



Sede Social:

C/ Galotxa 3, Port Saplaya-46120 Alboraya (Valencia); **Spain** Tel.: (+34) 96 372 42 22.

Almacén: Plaza Mayor 9, Bajo; Port Saplaya-46120 Alboraya (Valencia): T-963 565 375

Departamento Comercial: Telf. (+34) 96 262.01.33- E. Mail: chiasa@chiasa2f.es; Web: www.chiasa2f.es

ACIDOS GRASOS:-Ácidos Grasos Esenciales Omega 6 (C18:6) y Omega 3 (C18:3)

**Elongación del Acido alfa-Linolénico C18:3 Omega 3 a EPA y DHA y a sus Metabolitos.-
Contenido** del Estudio Realizado por el Dr. Ing. Ildefonso Celemín García

1.-Introducción.....	1
2.-Características Estructurales de los ácidos grasos Omega 9, Omega y Omega 3.....	3
3.- Elongación de los Ácidos grasos Esenciales Omega 6 y Omega 3 (C18) a los Ácidos grasos Poliinsaturados de cadena larga: PUFAs	4
4.- Limitaciones en el Equilibrio de la Ingesta.....	6
5.- Los ácidos grasos Esenciales Omega 6 y Omega 3 deben ser aportados por la Dieta....	6
6.- Por qué los PUFASs son tan importantes.....	6
7.- Desplazamiento competitivo del Omega por el Omega 3 y Viceversa.....	7
7.1.- Omega 6 (C18)- Elongación a Omega 6 (C20).....	7
7.2.- Omega 3 (C18) – Elongación a Omega 3 (C20).....	10
7.3.- Elongación Conjunta de Omega 6 y Omega 3, utilizando las mismas enzimas....	11
8.- Producción de Ácidos Grasos Esenciales (EFA) y metabolismo para la formación de Eicosanoides.....	13
• La serie Omega 3 y Omega 6	
• Mecanismo de acción del Omega 3	
9.-Biosíntesis de los Eicosanoides.....	15
• Como se sintetizan los Eicosanoides-Enzimas que los crean.....	16
• Figura 1.2. Eicosanoides del Acido Araquidónico (AA).....	17
• Figura 1.3. Eicosanoides del Acido Dihomogammalinolénico (DGLA).....	18
10.-Historia de los Eicosanoides.....	19
11.-Bioquímica de los Eicosanoides.....	20
12.-Biosíntesis.....	22
12.1. Peroxidación Lipídica.....	23
12.2. Biosíntesis de los Prostanoides.....	24
12.3. Biosíntesis de los Leucotrienos.....	25
12.4. Función y Farmacología.....	28
12.5. Complejidad Metabólica.....	28
12.6. Papel en la Inflamación.....	30
12.7. Acción de los Prostanoides.....	32
13.10. Acción de los Leucotrienos.....	32
13.-“Modus Operandi” de los Eicosanoides.....	32
14.-Eicosanoides “Buenos” y “Malos”.....	33
15.-Funciones de los Eicosanoides.....	34
16.-Subgrupo de Eicosanoides Conocidos.....	35
16.-Bibliografía	



1.-Introducción

La importancia de los lípidos (Grasas) en la nutrición y el desarrollo humano es reconocida desde hace décadas. Se sabe que los lípidos:

- Son constituyentes importantes de la estructura de las membranas celulares,
- Cumplen funciones energéticas y de reserva metabólica y
- forman la estructura básica de algunas hormonas y de las sales biliares.
- Algunos lípidos, además, tienen el carácter de **esenciales** debido a que no pueden ser sintetizados por el Cuerpo Humano, a partir de estructuras precursoras, por lo que es necesario proporcionarlos con la ingesta de los Alimentos
- Más aún, recientemente se ha identificado la participación de algunos lípidos en la regulación de la expresión génica en los mamíferos

Hay muchos tipos de Grasas que, son muy complejas, pues según la función de las células, el cuerpo humano necesita de unos tipos específicos de grasas para mantener las membranas de las citadas células en el punto adecuado de fluidez

Dentro de la gran diversidad estructural que caracteriza a los lípidos, los ácidos grasos son, quizás, las estructuras de mayor relevancia.

Los ácidos grasos se dividen, según su fluidez, en dos grandes grupos según sus características estructurales:

- ácidos grasos saturados (AGS) que son sólidos a temperatura ambiente.
- ácidos grasos insaturados (AGI), que son líquidos a temperatura ambiente.

Estos últimos, dependiendo del grado de insaturación que posean se pueden clasificar en:

- ácidos grasos monoinsaturados (AGMI), que son líquidos a temperatura ambiente y turbios en un frigorífico.
- ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), que se mantienen líquidos en un frigorífico

El número de dobles enlaces que contiene el ácido graso determina su designación. Cuantos mas dobles enlaces tenga un ácido graso más insaturado (más fluido) y, por tanto más propenso está a ser atacado por los radicales libres, lo que causa su oxidación y, por ende, su rancidez.

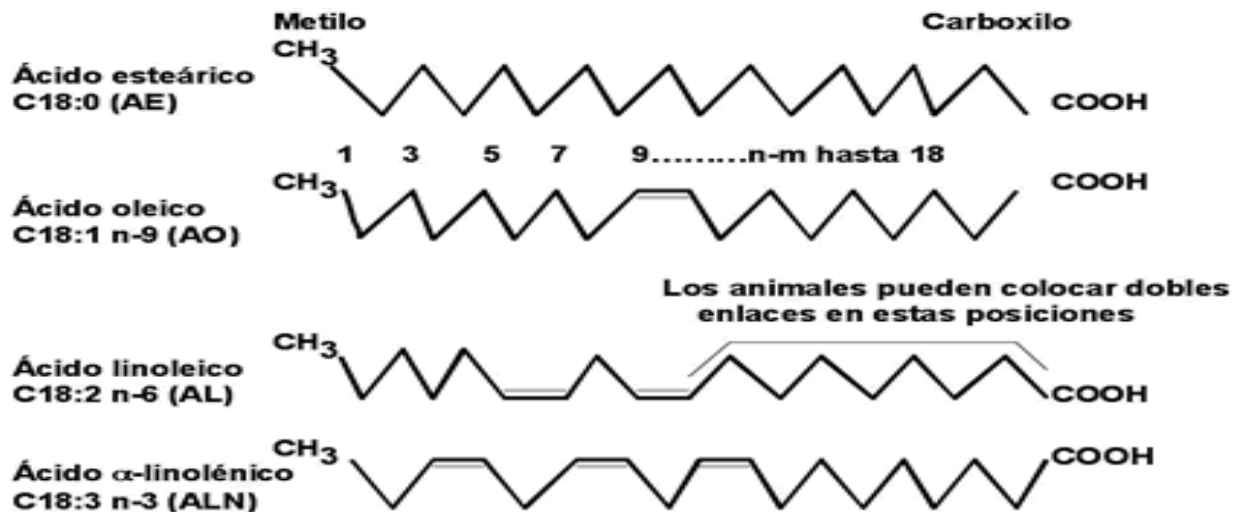
Ahora bien, dependiendo de la posición del doble enlace, contabilizando desde el carbono extremo al grupo funcional carboxílico, los AGMI y los AGPI pueden clasificarse en tres series principales:

- ácidos grasos monoinsaturados **Omega-9** (que tienen el primer doble enlace en el carbono 9).
- ácidos grasos Poliinsaturados **Omega-6** (que tienen el primer doble enlace en el carbono 6)
- ácidos grasos Poliinsaturados **Omega-3** (que tienen el primer doble enlace en el carbono 3).

La Figura 1 muestra las Familias y Estructura de los ácidos grasos Omega 9, Omega 6 y Omega 3

2.-CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-9 OMEGA-6 Y OMEGA-3.

Figura 1



Los ácidos grasos Omega-9 no son esenciales ya que el Cuerpo Humano puede introducir una insaturación a un ácido graso saturado (AGS) en la posición del carbono 9 y sintetizarlos a partir de una grasa saturada. De esta forma, el ácido oleico (C18:1, Omega-9), componente del Aceite de Oliva y al cual se le atribuyen propiedades nutricionales beneficiosas, no requiere estar presente en nuestra dieta.

No ocurre lo mismo con los ácidos grasos Omega-6 y Omega-3, ya que nuestro organismo no puede introducir insaturaciones en dichas posiciones. De esta forma, los ácidos grasos de cadena “semilarga”:

- el ácido linoleico (C18:2, Omega-6 -AL-)
- y el ácido alfa linolénico (C18:3, Omega-3 -ALN o ALA)

sí son esenciales, por lo cual nuestra dieta requiere contenerlos en proporciones bien determinadas ya que su carencia o desbalance en la ingesta produce serias alteraciones metabólicas. La distinción de los ácidos grasos por la posición de los dobles enlaces determina el tipo de Eicosanoides que puede sintetizar el Organismo a partir de los ácidos grasos.

Para algunas funciones metabólicas y también estructurales, se requieren ácidos grasos poliinsaturados de mayor número de carbonos.

La longitud de estos ácidos grasos poliinsaturados tiene una importancia fundamental porque solo los de cadena larga pueden proporcionar, entre otros beneficios, la fluidez necesaria para que las células de la retina transmitan imágenes visuales al cerebro, a fin de que las sinapsis nerviosas puedan transferir información a través del cerebro y que las mitocondrias del mismo puedan producir las cantidades óptimas de energía.

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPICL) son los siguientes:

- Acido Araquidónico (AA), que lo obtiene el Organismo elongando el AL
- Acido eicosapentaenoico (EPA) que lo obtiene el Organismo elongando el ALN o ALA

- Ácido docosahexaenoico (DHA), que lo obtiene elongando el ácido alfa-Linolénico (ALN u Omega 3)

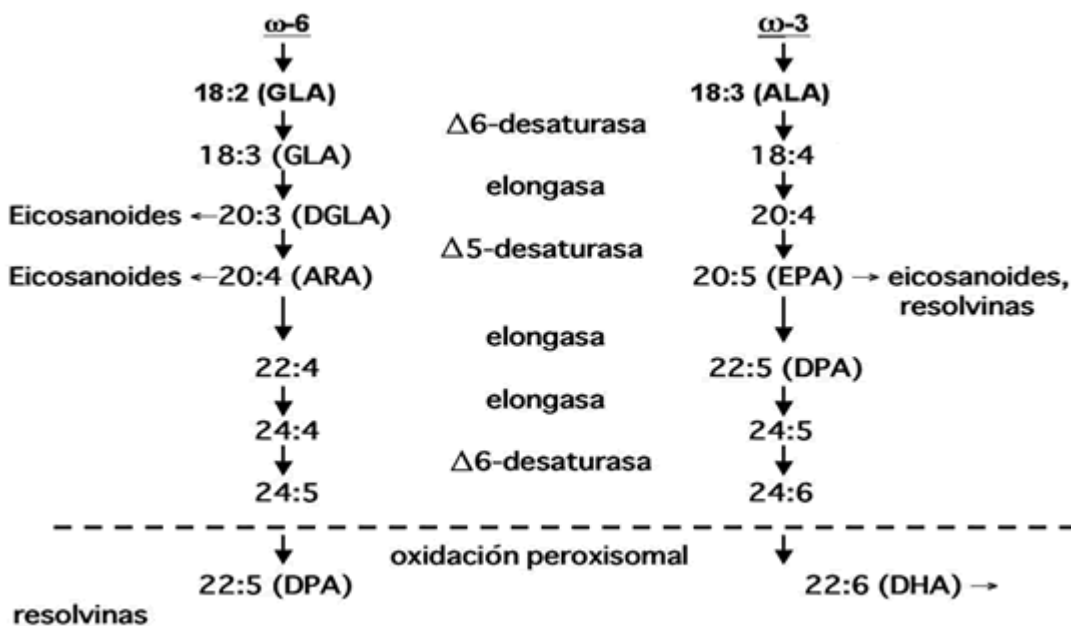


A estos ácidos grasos, anteriormente citados, se les identifica como ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPICL) y son formados en el organismo a partir de ácidos grasos precursores, ya sean estos de la serie omega-6 o de la serie omega-3, que son sometidos a procesos de elongación y de desaturación, particularmente en el hígado

3.-Elongación de los Ácidos grasos Esenciales Omega 6 y Omega 3 de cadena corta con 18 Átomos de Carbono a los Ácidos grasos Poliinsaturados de cadena larga: PUFAs

Los ácidos grasos esenciales, AL y ALN o ALA, junto con el AO, sufren, durante su metabolismo intracelular en la fracción microsomal, procesos sucesivos de elongación y desaturación, que llevan a la formación de ácidos grasos con cadenas de hasta 24 átomos de carbono y hasta 6 dobles enlaces (Fig.2). Los enzimas más importantes del proceso de desaturación son dos desaturasas, denominadas delta-5 desaturasa y delta-6 desaturasa.

Figura 2



La enzima delta 6-desaturasa juega un papel importante, porque su actividad esta regulada por factores endocrinos como la insulina y por los productos con 20 y 22 átomos de carbono que resultan de su actividad (regulación por productos terminales).

Realizada la ingesta de los alimentos, los ácidos grasos de cadena corta de 18 átomos de Carbono (linoleico C18:2-AL y alfa-linolénico C18:3-ALA) compiten “denodadamente” por el acceso a la enzima común delta 6-desaturasa (pues es común a ambos) e “inclinarse a su favor”. Energizada o activada la citada enzima, la misma se inclina a desarrollar uno u otro ácido graso hacia sus derivados de cadena más larga, según la fuerza que ponga cada uno “en la lucha” y la afinidad de la propia enzima.

La enzima Delta 6-desaturasa tiene mayor afinidad por el ácido alfa-linolénico (ALN) que por el ácido linoleico (AL).²⁸

De esta manera, si el aporte del primero (ALN) en la Dieta es elevado, inhibe competitivamente la formación del ácido Araquidónico (AA) precursor de los **Eicosanoides “malos”**. Por el contrario, si el aporte del ácido linoleico (AL) en la Dieta es mucho mas elevado que el aporte de ALN o ALA, el metabolismo del ácido alfa-linolénico (ALN) disminuye mucho hacia su derivado más insaturado (Eicosapentaenoico-EPA-) precursor de **Eicosanoides “buenos”**. Se requiere una proporción diez veces superior de AL respecto del ALN para que el primero sea capaz de inhibir el procesamiento del ALN.

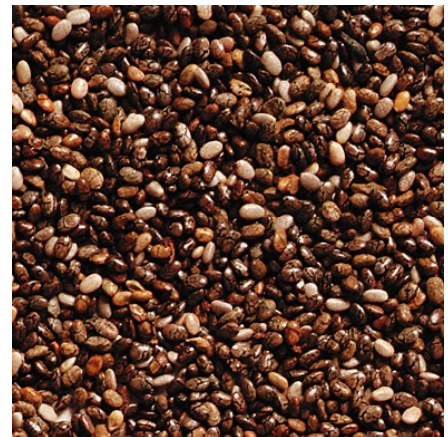
4.- Las limitaciones en el equilibrio de la ingesta de AL y de ALN o ALA

Por vía de ejemplo, para bloquear la transformación del AL en ácido araquidónico (AA; C20:4 Omega-6) a la mitad, basta la presencia de ALN en cantidades que representan el 0,5 % de las calorías.



En cambio, el efecto inverso, es decir, la disminución de la transformación de ALN en ácido eicosapentaenoico (EPA; C20:5 ω-3) requiere un aporte de energía en forma de AL equivalente a aproximadamente 7% de las calorías totales de la dieta. Para que las inhibiciones reciprocas entre AL y ALN resulten equivalentes, la proporción AL/ALN debería ser cercana a 14:1.

A partir de la evidencia experimental, es posible sostener que la relación óptima entre estos ácidos debería ser cercana a 5:1 y no exceder nunca de 10:1. Como la afinidad de AO por la enzima A-6 desaturasa es muy baja, solo se formaran productos de su desaturación cuando AL y ALN estén presentes en la dieta en cantidades muy reducidas y por lo tanto, la aparición en la circulación de los productos de la desaturación de AO representa un indicio bioquímico de que la dieta esta proveyendo aportes bajos de AL y ALN.



Es importante hacer notar que no existe interconversion entre ambos ácidos grasos esenciales, de manera que puede haber exceso de uno en presencia de carencias del otro.

Debe llegar a los PUFAs

Como muestra la **Fig.2**, la etapa final del proceso de elongación-desaturación microsomal produce un ácido graso de 24 átomos de carbono y cinco enlaces dobles enlaces (C24:5 Omega 6) a partir del ácido graso linoleico AL y un ácido graso también con 24 átomos de carbono pero con seis enlaces dobles (C24:6 Omega-3) a partir del ácido graso alfa linolénico ALN.

Estos procesos son catalizados por una la **enzima delta-5 desaturasa** que es funcionalmente comparable, pero no idéntica en su estructura molecular, a la que interviene inicialmente sobre los ácidos grasos iniciales linoleico 18:2 Omega-6 y alfa linolénico 18:3 Omega-3.

Tanto C24:5 Omega-3 como C24:5 Omega-6 son transportados al interior de los peroxisomas donde sufren una única oxidación que los transforma en los ácidos docosapentaenoico (DPA; C22:5 Omega-6), a partir

del ácido linoleico AL, y docosaexaenoico (DHA; C22:6 Omega-3), a partir del ácido alfa linolénico ALN, respectivamente, en un proceso denominado de retroconversion.

Tanto C24:5 Omega-3 como C24:5 Omega-6 son transportados al interior de los peroxisomas donde sufren una única oxidación que los transforma en los ácidos docosapentaenoico (DPA; C22:5 Omega-6), a partir del ácido linoleico AL, y docosaenoico (DHA; C22:6 Omega-3), a partir del ácido alfa linolénico ALN, respectivamente, en un proceso denominado de retroconversión. El derivado de cadena más larga formado a partir del ácido Oleico AO es 20:3 (Omega-9).



El producto intermedio más importante del metabolismo del ácido linoleico AL es el ácido Araquidónico AA (C20:4 Omega-6), mientras que el del ácido alfa linolénico ALN es el ácido Docosaenoico DHA (C22:6 Omega-3). Cuando la disponibilidad del ácido alfa linoleico Omega 3 ALN en la Dieta es inadecuada, AA sufre un proceso de retroconversión a DPA, que se acumula en los tejidos en sustitución de DHA.

5.- Los ácidos grasos Omega 6 y Omega 3 deben ser aportados con la dieta

La mayor parte del ácido linoleico AL Omega 6 y del ácido alfa linolénico Omega 3 ALN aportados por la dieta (cerca del 95%) es oxidada en las mitocondrias hepáticas para la producción de energía.

1. La transformación del ácido linoleico Omega 6 AL en AA ocurre en el hígado, desde donde es transportado a la periferia formando parte de fosfolípidos y triglicéridos de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) o unido a la seroalbumina. El AA es transportado al cerebro a través de la barrera hemato-encefálica, y también es utilizado por la retina y las células germinales del testículo.
2. El principal producto del ácido alfa linolénico Omega 3 ALN, el DHA, también producido por las células hepáticas, comparte algunos de los mecanismos de transporte y el destino tisular del AA en el sistema nervioso central y la retina. Sin embargo, el DHA no es transportado por las VLDL. Junto con el hígado, el tejido adiposo constituye un reservorio considerable de DHA y esto explica porque la deficiencia de ALN solo se manifiesta en forma tardía cuando la dieta es carente en este compuesto y por que fue tan difícil demostrarla en los niños.

6.- Por qué los PUFAs son tan importantes

Los PUFAS se incorporan a las membranas celulares, especialmente a la bicapa lipídica de la membrana plasmática, y modifican su fluidez, es decir, su capacidad de acomodar en su espesor diversas enzimas, receptores, canales y poros, lo que permite una mejor adaptabilidad de las funciones celulares a los requerimientos fisiológicos.

Los ácidos grasos Araquidónico AA y Eicosapentaenoico EPA son incorporados a las membranas como parte de fosfolípidos (fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina y esfingomielina) de donde pueden ser liberados por la acción de fosfolipasas.

En el proceso de Desaturación y Elongación del ácido graso [alfa-linolénico Omega 3](#), este, mediante la activación de la enzima [Delta 6-desaturasa](#), inserta en la cadena Hidrocarbonada un nuevo átomo de carbono, transformándolo en el ácido Esteradónico (C18:4), de cadena con 18 átomos de carbono y 4 dobles enlaces, que se “elonga”, mediante la acción de la enzima Elongasa, al ácido Eicosatetraenoico C20:4; el cual mediante la activación de la enzima [Delta 5-desaturasa](#), inserta un carbono más en su cadena, transformándose en el ácido graso Eicosapentaenoico C20:5 (EPA).

Dicho ácido graso EPA, mediante la actuación de la enzima elongasa, pasa por los ácidos intermedios C22:5 y C22:6 y llega al C24:6, que por una Oxidación peroxisomal, se transforma en ácido Docosahexanoico (DHA) (C22:6). Este ácido DHA, por la citada Oxidación peroxisomal, se vuelve a reducir a EPA.

En la Dieta siempre están juntos el ácido graso linoleico Omega 6 y el ácido alfa-linolénico Omega 3 que son contrapuestos y compiten entre sí, para utilizar las mismas enzimas que les deben abrir los caminos para su elongación y desaturación. Por ello, a pesar de que en las figuras hemos visto por separado sus elongaciones para alcanzar cadenas de 20 átomos de carbono, a partir de las cuales es de donde se sintetizan los Eicosanoides.

Para mejor entender el COMO DEBE LLEGARSE AL EQUILIBRIO que proporcione la SALUD estudiamos al tiempo el uso que de las mismas enzimas hacen los DOS citados ácidos grasos.

7. Desplazamiento Competitivo del Omega 6 por el Omega 3 y Viceversa.

1. El ácido graso Omega-3 de la dieta disminuye las concentraciones de AA en los tejidos y, por ende, disminuye los procesos inflamatorios. Estudios con animales demuestran que el incremento de Omega-3 en la dieta da como resultado una disminución del ácido graso Araquidónico (AA) en el cerebro y otros tejidos.^[26] El ácido alfa linolénico (18:3 ω -3) contribuye a ello, por desplazar al ácido linoleico (18:2 ω -6) de las enzimas elongasa y desaturasa que conducen al citado ácido al ácido Araquidónico AA.
2. El ácido graso Eicosapentaenoico (EPA) Omega-3, de cadena C20:4, (alongado a partir del ácido graso alfa linolénico de cadena corta de 18 átomos de carbono), inhibe la liberación del ácido Araquidónico AA de la membrana celular por medio de las enzimas fosfolipasas A2.^[27] Es posible que otros mecanismos que involucran el transporte de EPA tengan una función importante aquí.

El proceso bioquímico de elongación y desaturación del AL y del ALN es realizado por enzimas localizadas en el retículo endoplasmático y en los peroxisomas de las células hepáticas, por lo cual la actividad de este organelo adquiere gran importancia en la formación de los ácidos grasos de cadena larga (AGPICL): AA, EPA y DHA

Estos ácidos grasos (AA; EPA y DHA) tienen importantes funciones metabólicas y reguladoras.

7.1.-Ácidos grasos Omega 6. Elongación del ácido Linoleico Omega 6 de 18 átomos de Carbono a hasta los Ácidos grasos esenciales Omega 6 (DGLA y AA) de cadena larga con 20 átomos de carbono

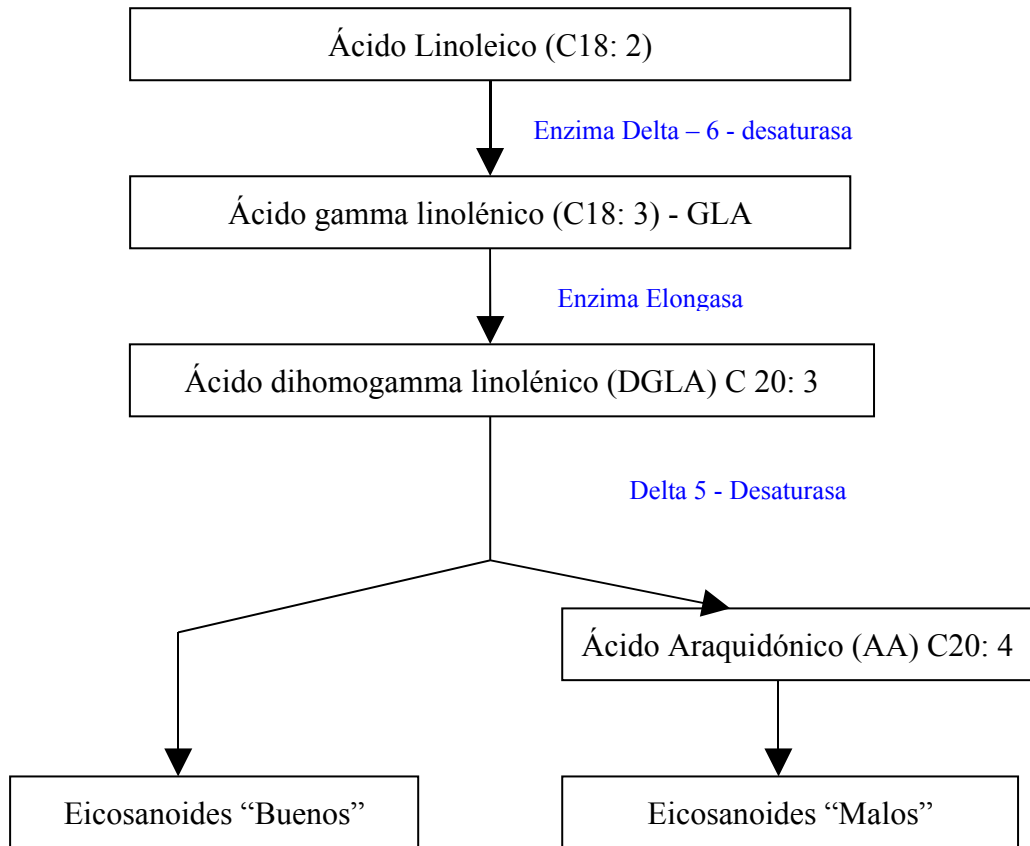
A fin de una mejor comprensión de la Figura anterior que explica la elongación conjunta del Omega 6 y del Omega 3 indicamos a continuación

El Ácido Linoleico Omega 6 (AL) posee una cadena hidrocarbonada de 18 átomos de carbono con Dos dobles enlaces (C18:2). El Cuerpo humano, al asimilar este tipo de ácidos grasos, inserta, mediante la enzima [Delta-6 desaturasa](#), un tercer carbono, transformándolo en ácido γ -linolénico (C18:3-6,9 y12-), el cual es alongado mediante la enzima elongasa al ácido intermedio dihomogammalinolénico C20:3 (DGLA), que, mediante la enzima [Delta 5- desaturasa](#), crea Dos caminos.

1. Por uno la citada enzima [delta 5-desaturasa](#) inserta en la cadena del DGLA un nuevo carbono convirtiéndolo en ácido araquidónico (C20:4) (AA), que produce Eicosanoides Malos, por lo que las cantidades sobrantes (en exceso) del ácido citado AA, acelerarán el desarrollo de una enfermedad crónica.
2. Por el otro, la citada enzima produce Eicosanoides Buenos

Necesariamente la enzima delta 6 desaturasa producirá AA que, a su vez, producirá algunos eicosanoides malos. Si producimos AA en exceso, el equilibrio de los eicosanoides malos nos inclinará a un acelerado envejecimiento y a una mortal Enfermedad.

Si producimos AA en un determinado equilibrio con DGLA y EPA disfrutaremos de Buena Salud.



Ello quiere decir que la actividad de esta enzima **delta 5-desaturasa** controla el equilibrio de los Eicosanoides Buenos y Malos y por lo tanto es la Dieta la que debe modificar la actividad de esta enzima para tener una Vida Saludable.

En la síntesis que realiza este tipo de ácidos grasos, anteriormente indicada, hay DOS pasos limitadores de la Velocidad del Proceso.

El primer paso limitador está controlado por la enzima **delta 6-desaturasa**, que inserta un necesario tercer doble enlace en el ácido Omega 6 en la posición correcta para que este comience a curvarse hacia dentro y formar, a partir del Omega 6, el ácido graso esencial activado gamma linolénico (GLA), que se elonga después a DGLA

Sin embargo hay muchos factores que pueden disminuir la actividad de la enzima **delta 6-desaturasa**.

Uno de ellos (y quizás el más importante) es la edad.

Hay dos periodos de la vida en que la citada enzima está virtualmente inactiva:

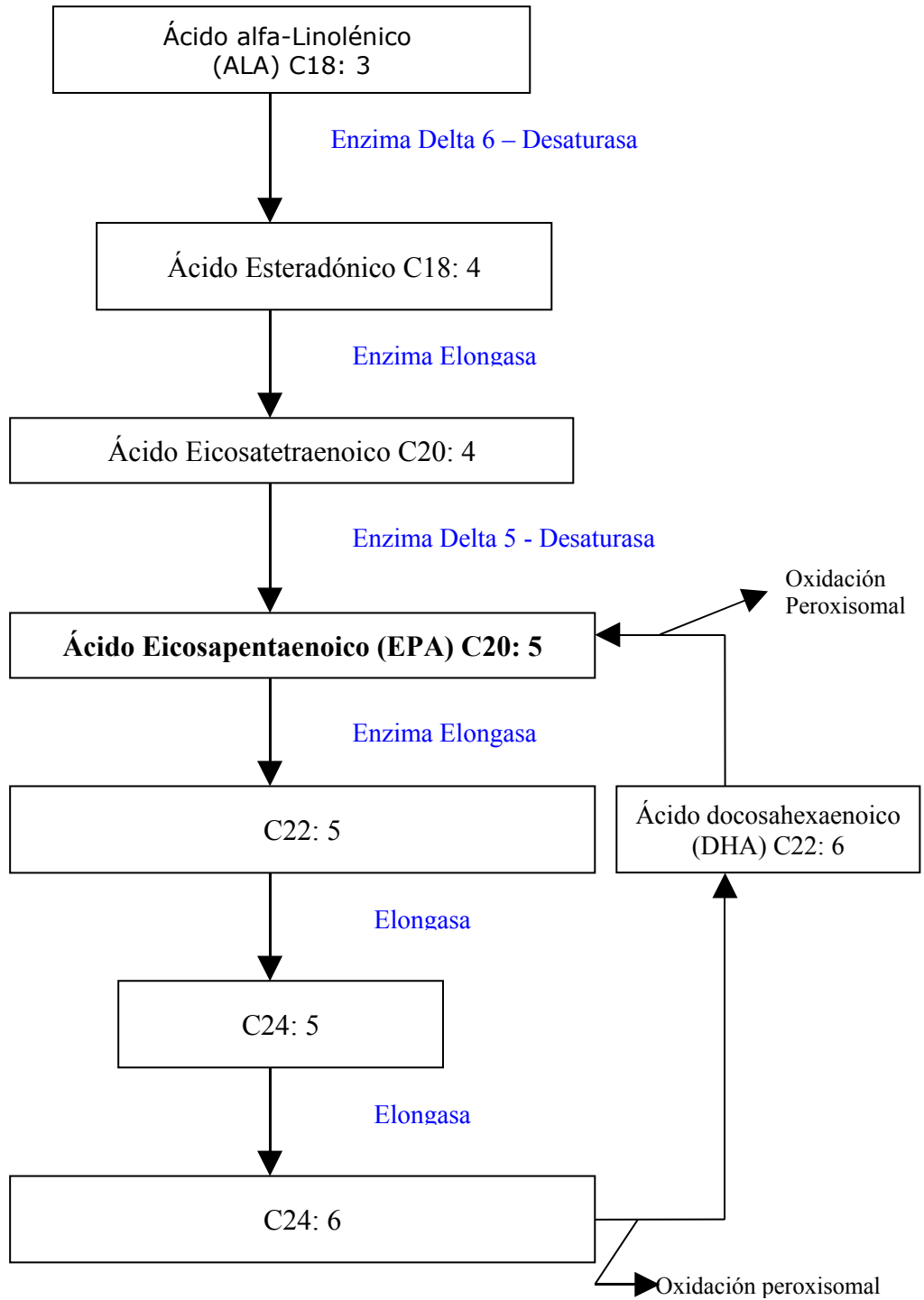
1. El PRIMER periodo, es durante los SEIS primeros meses de Vida, en que realmente es cuando el niño requiere más ácidos grasos esenciales de cadena larga, porque su cerebro se está formando y creciendo. Parece un contrasentido, pero ahí es donde se ve la Mano de la Madre Naturaleza o quizás de Dios, porque al ser el niño pequeño y desvalido, está la LECHE MATERNA que es muy rica en GLA y otros grasos esenciales de cadena larga, como el eicosapentaenoico (EPA) y el docosahexaenoico (DHA). Véase por qué los Pediatras aconsejan que la madre dé de mamar al niño.
2. El segundo Periodo es a partir de los 30 años, en que la actividad de la citada enzima comienza a decrecer. Como sabemos los Eicosanoides son fundamentales para la reproducción y, otra vez se ve aquí la mano de la Naturaleza, pues la mejor edad para parir una mujer está comprendida entre los 20 y los 30 años, que es el periodo de la edad en que es más necesaria la actividad de la enzima delta 6-desaturasa para sintetizar y producir los ácidos grasos esenciales de cadena con 20 átomos que son los Precursores de los Eicosanoides que se precisan y tan fundamentales son para la fertilidad

3. El segundo Periodo es a partir de los 30 años, en que la actividad de la citada enzima comienza a decrecer. Como sabemos los Eicosanoides son fundamentales para la reproducción y, otra vez se ve aquí la mano de la Naturaleza, pues la mejor edad para parir una mujer está comprendida entre los 20 y los 30 años, que es el periodo de la edad en que es más necesaria la actividad de la enzima delta 6-desaturasa para sintetizar y producir los ácidos grasos esenciales de cadena con 20 átomos que son los Precursores de los Eicosanoides que se precisan y tan fundamentales son para la fertilidad

Hay otras causas que pueden frenar la actividad de la **enzima delta 6-desaturasa**: Ejemplos:

1. UNA INFECCION VIRAL: El UNICO Agente antiviral del Cuerpo conocido es el **Eicosanoide “Bueno” PGA_1** , producido por el DGLA y que tiene la propiedad de mantener bajo control la reproducción viral. La Batalla de los virus es intentar ganarla, para lo cual “necesitan” limitar la producción de la **enzima delta 6-desaturasa** para que no se produzcan los **Eicosanoides buenos PGA_1** , que son los que los controlan.
2. También pueden disminuir la actividad de la enzima citada delta 6-desaturasa, los ácidos grasos *trans* y Omega 6 que se ingieran con la dieta.
4. Los ácidos grasos *trans* son muy estables por lo que son ideales para los alimentos procesados, por lo cual, al no existir de forma natural, son producidos por los fabricantes de Alimentos, a partir del ácido linoleico, mediante un proceso industrial (hidrogenación, etc.) para prevenir la Oxidación o por los Restauradores al calentar, mucho y demasiada veces, los aceites para freír.
No tienen en cuenta que los ácidos grasos *trans* inhiben la acción de la enzima delta 6-desaturasa, impidiendo así la síntesis de los ácidos grasos de cadena larga con 20 átomos de carbono imprescindibles para sintetizar los Eicosanoides. Por ello los ácidos *trans* se pueden considerar como **ácidos grasos antiesenciales** por inhibir la síntesis de los Eicosanoides.
Esta es seguramente, la razón por la que los ácidos *trans* están asociados al desarrollo de las Enfermedades cardiovasculares.
5. Los ácidos grasos alfa-linolénicos Omega 3 de cadena corta (ALA), que compiten con los ácidos Omega 6, se vinculan a la enzima delta 6-desaturasa disminuyendo así la síntesis del ácido gamma linolénico (GLA).
6. Los ácidos grasos Omega 3 de cadena larga (como el DHA) también inhiben la actuación de la enzima delta 6-desaturasa

7.2.-Ácidos Grasos Omega 3. Elongación del Ácido alfa-Linolénico Omega 3 (ALA) C18: 3 de Cadena corta de 18 átomos de Carbono- a los ácidos grasos Omega 3 de cadena larga con 20 y 22 Átomos de Carbono



Tal como se indica en la [Figura 7.2](#), en el proceso de Desaturación y Elongación del ácido graso alfa-linolénico Omega 3, este, mediante la activación de la enzima Delta 6-desaturasa, inserta en la cadena Hidrocarbonada un nuevo átomo de carbono, transformándolo en el ácido Esteradónico (C18:4), de cadena con 18 átomos de carbono y 4 dobles enlaces, que se “elonga”, mediante la acción de la enzima Elongasa, al ácido Eicosatetraenoico C20:4; el cual mediante la activación de la enzima Delta 5-desaturasa, inserta un carbono más en su cadena, transformándose en el ácido graso Eicosapentaenoico C20:5 (EPA).

Dicho ácido graso EPA, mediante la actuación de la enzima elongasa, pasa por los ácidos intermedios C22:5 y C22:6 y llega al C24:6, que por una Oxidación peroxisomal, se transforma en ácido Docosahexanoico (DHA) (C22:6). Este ácido DHA, por la citada Oxidación peroxisomal, se vuelve a reducir a EPA.

En la Dieta siempre están juntos el ácido graso linoleico Omega 6 y el ácido alfa-linolénico Omega 3 que son contrapuestos y compiten entre sí, para utilizar las mismas enzimas que les deben abrir los caminos para su elongación y desaturación. Por ello, a pesar de que en las figuras hemos visto por separado sus elongaciones para alcanzar cadenas de 20 átomos de carbono, a partir de las cuales es de donde se sintetizan los Eicosanoides

Elongación, Desaturación y Oxidación peroxisomal que Ocurre en el Organismo, para llevar los ácidos grasos Esenciales de Cadena corta a ácidos Esenciales de Cadena Larga.

Familia Omega 3

Eicosanoides

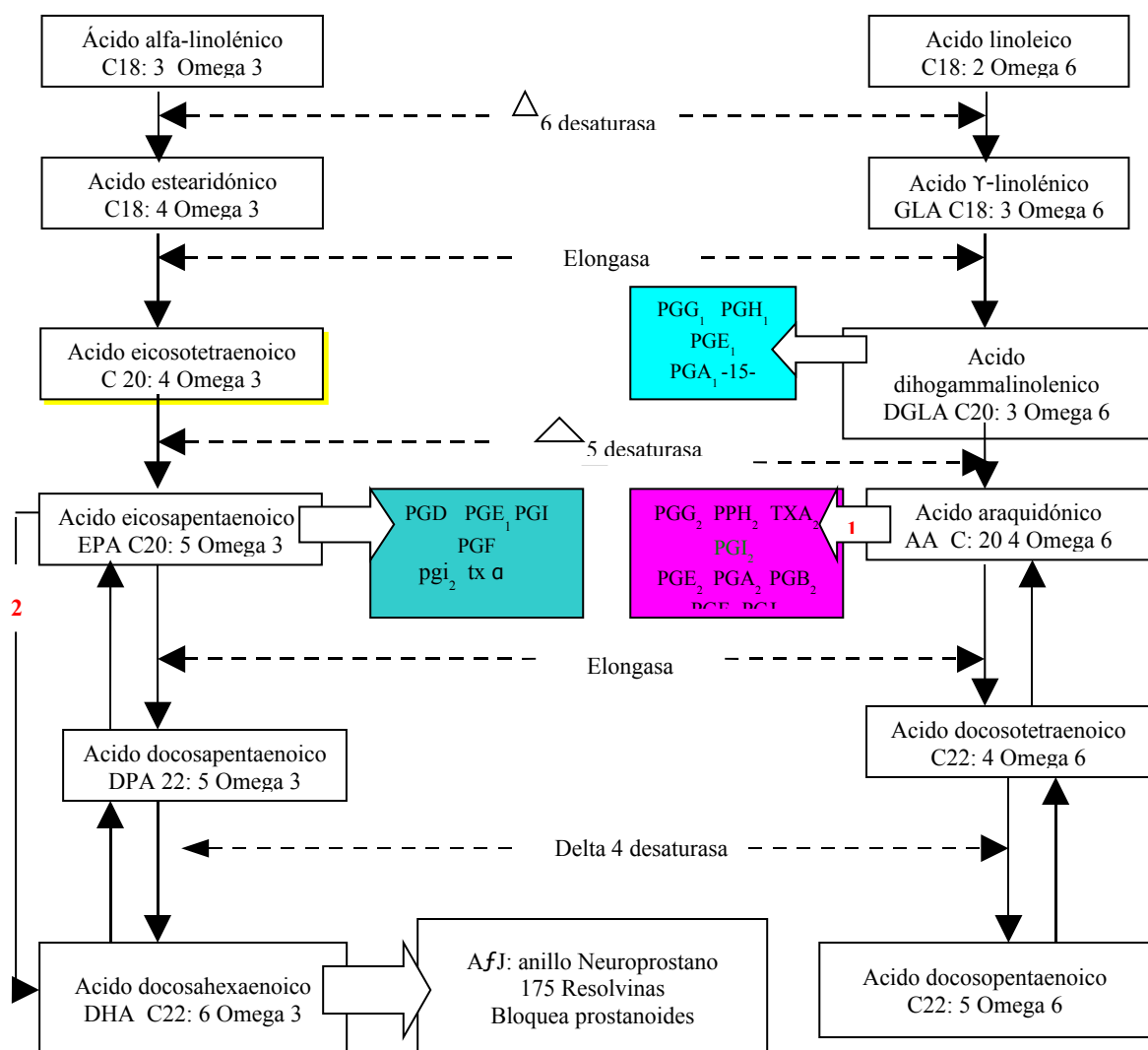
Familia Omega 6

Pg=Prostaglandina=Tromboxano

Pgi=Prostaciclina=Leucotrieno

Verde =Menos inflamatorio

Rosa = Mas Inflamatorio



Como se ve en el diagrama, el uso de las mismas enzimas hacen los DOS citados ácidos grasos. COMO DEBE LLEGARSE AL EQUILIBRIO de los ácidos grasos Esenciales Omega 6 y Omega 3 que proporcione SALUD, estudiamos, a la par, el uso de las mismas enzimas hacen los DOS citados ácidos grasos.

1. **Desplazamiento Competitivo.** El ácido graso Omega-3 de la dieta disminuye las concentraciones de AA en los tejidos y, por ende, disminuye los procesos inflamatorios. Estudios con animales demuestran que el incremento de Omega-3 en la dieta da como resultado una disminución del ácido graso Araquidónico (AA) en el cerebro y otros tejidos. El ácido linolénico (18:3 ω -3) contribuye a ello, por desplazar al ácido linoleico (18:2 ω -6) de las enzimas elongasa y desaturasa que conducen al citado ácido al ácido Araquidónico AA.

El ácido graso Eicosapentaenoico (EPA), Omega-3 de cadena C20:4, (alongado a partir del ácido graso alfa linolénico de cadena corta de 18 átomos de carbono), inhibe la liberación de AA de la membrana celular por medio de fosfolipasa A2. Es posible que otros mecanismos que involucran el transporte de EPA tengan una función importante aquí.

2. **Inhibición Competitiva:** El ácido graso C20:3 (DGLA), sintetizado a partir del ácido Omega 6 y el ácido graso eicosapentaenoico (EPA), sintetizado a partir del ácido Omega 3, compiten con el ácido Araquidónico (AA) por el acceso a las **enzimas sintetizadoras de Eicosanoides: ciclooxigenasa (COX) y lipooxigenasa**. De modo que la presencia de DGLA y de EPA en los tejidos disminuye la producción de eicosanoides derivados del AA. Por ejemplo, el ácido gamma-linolénico (GLA) en la dieta incrementa el DGLA en los tejidos y disminuye la formación del tromboxano TXB₂ (un derivado del AA). De igual manera, EPA inhibe la producción de las PG de serie 2 y de los TX (también derivados del AA). A pesar de que DGLA no forma LT, un derivado del DGLA bloquea la transformación del ácido Araquidónico (AA) a Eicosanoides LT. EPA disminuye la formación de leucotrienos cisteinilos derivados del AA (LTC de serie 4, LTD y LTE) formando en vez de ellos la serie 5 que es menos activa. Otra ácido graso ω -3, el ácido docosahexaenoico (DHA) (22:5 ω -3) alongado del alfa linolénico, no produce eicosanoides pero inhibe la formación de prostanoides derivados del AA.
3. **Oposición.** Ciertos eicosanoides derivados del DGLA y EPA se oponen a sus homólogos derivados del AA. Por ejemplo, DGLA produce PGE₁, que poderosamente contrarresta al descendiente araquidónico PGE₂. También produce el leucotrieno LTB₅ que impide la acción de los LTB₄ derivados del AA.

Los peces y otros animales marinos que consumen fitoplancton, tienen un elevado contenido en ω -3, de modo que una dieta rica en pescado tiende a disminuir los problemas inflamatorios, cardiovasculares, etc.

Los esquimales de Groenlandia, por ejemplo, a pesar de su alto consumo de grasas y baja ingesta de carbohidratos, presentan baja incidencia de alto colesterol, triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad, y mayores valores de lipoproteínas de alta densidad. Sufren menos problemas cardíacos, y quienes tienen cardiopatías manifiestan un bajo índice de mortalidad (aprox. 10%), en comparación con la población norteamericana (50%). Entre los esquimales también se nota menor incidencia de asma, diabetes, psoriasis y enfermedades autoinmunes, entre otras.

Los antiguos mayas y aztecas que se alimentaban con Chía, según cuenta el Códice Mendocino, tampoco padecían enfermedades del corazón.

8.-Producción de Ácidos Grasos Esenciales (EFA) y metabolismo para la Formación de Eicosanoides.

8.1. La serie ω -3 y ω -6

"La reducción de eicosanoides derivados del ácido araquidónico AA y la disminución de la actividad de sus productos alternos debido a los ácidos grasos ω -3 sirven como fundamento para explicar algunos de los efectos beneficiosos de la mayor ingesta de ω -3." Kevin Fritsche



El [ácido araquidónico](#) (AA; 20:4 ω -6) está al tope (al final) de la **cascada del ácido araquidónico**, la cual está compuesta por más de veinte [tipos de señales](#) eicosanoideas, que [controlan una amplia gama de funciones celulares](#), específicamente las que regulan la inflamación, la inmunidad y el sistema nervioso central.

En contraposición, como respuesta a la acción inflamatoria del AA, dos grupos adicionales de ácidos grasos esenciales de la dieta forman cascadas similares y compiten con la cascada del ácido araquidónico AA.

1. El ácido eicosapentaenoico (EPA, 20:5 ω -3) es quien proporciona la cascada competidora más importante.
2. El [ácido dihomogammalinolénico](#) (DGLA 20:3 ω -6) provee una tercera y menos prominente cascada. Estas dos cascadas alternativas menguan los efectos inflamatorios del ácido araquidónico y sus productos. La baja ingesta en la dieta de estos ácidos grasos esenciales menos inflamatorios, especialmente los ω -3, se ha vinculado con diversas enfermedades proinflamatorias, y probablemente algunas [enfermedades mentales](#).

Tanto el [Instituto Nacional de Salud](#) como la [Biblioteca Nacional de Medicina](#) de los [Estados Unidos](#) afirman que existen evidencias científicas sugiriendo que el incremento de ω -3 en la [dieta](#)

1. mejora los casos con [hipertrigliceridemia](#), la prevención secundaria de [enfermedad cardiovascular](#) e [hipertensión](#).
2. [previene](#) enfermedades cardiovasculares, [artritis reumatoide](#) y protege contra la [toxicidad](#) por [ciclosporina](#) en pacientes con [trasplante de órgano](#).
3. pueden mejorar los [síntomas](#) de ciertos desórdenes [psiquiátricos](#).

La administración de ω -3 a ω -6 de 3:1 a [perros](#) con heridas cutáneas sanan sus lesiones con considerablemente menos [síntomas](#) y signos inflamatorios, como [edema](#).

Además de la influencia sobre los eicosanoides, las [grasas poliinsaturadas](#) modulan la respuesta inmunitaria por medio de tres mecanismos adicionales:

- (a) alteran la [composición y función de la membrana](#), incluyendo la composición de la [capa bilipídica](#);
- (b) disrumen la biosíntesis de [citocinas](#); y
- (c) activan directamente la [transcripción genética](#).

De todas estas, la acción de las grasas poliinsaturadas sobre los eicosanoides es la más explorada

8.2. Mecanismos de acción del ω -3

Los eicosanoides provenientes del ácido araquidónico generalmente promueven la aparición de inflamación. Aquellos eicosanoides provenientes del EPA y del [ácido \$\gamma\$ -linolénico](#) (vía DGLA), por su parte, son por lo general menos inflamatorias, o mejor dicho inactivas e incluso anti-inflamatorias.

El ω -3 y el DGLA se oponen a los efectos inflamatorios de los eicosanoides del ácido araquidónico (AA) en tres maneras a lo largo de las vías metabólicas:

Al final todos los Eicosanoides se producen o sintetizan a partir de sus Precursores reales que son los ácidos grasos esenciales Omega 3 y Omega 3 que el Cuerpo no puede sintetizar y que, por lo tanto, tienen que formar parte de la Dieta. Según esto, con la Ingesta de Alimentos podemos controlar los Eicosanoides y, por ende, llegar a su Equilibrio del cual depende nuestra Salud.

Los citados ácidos grasos típicos Omega 6 y Omega 3 tienen una cadena hidrocarbonada corta de 18 átomos de carbono con dobles enlaces en su interior que el Organismo humano tiene que **elongar** a otra cadena con 20 átomos y con una configuración especial con al menos TRES dobles enlaces, para que, a partir de la ella, se sintetizen los **Eicosanoides**.

En 1929 se descubrió la manera como los ácidos grasos esenciales de 18 átomos de carbono, provenientes de la Ingesta de Alimentos, eran transformados por el Organismo en los ácidos grasos esenciales de cadena larga de 20 átomos de carbonos, a los que se llamaba **Vitamina F**.

A partir de este Descubrimiento los pocos Investigadores de la “**Salud mediante la Nutrición**” intentaron explicarse los misterios de la Dieta en el Cuerpo Humano, hasta que en los años 80 llegó la luz, descubriendo que la Dieta:

1. **Controla la formación de Eicosanoides**
2. **Modifica el equilibrio de los Eicosanoides en el cuerpo**
3. **Y determina como los Eicosanoides son los principales factores de nuestra Salud.**

Los dos tipos de ácidos grasos esenciales Omega 6 y Omega 3, cuyas diferencias se basan en la posición de los dobles enlaces en el interior de su molécula, **se sintetizan y elongan** a los correspondientes ácidos grasos de cadena con 20 átomos de carbono, mediante las mismas enzimas, aunque por caminos metabólicos muy diferentes.

Según ello, en cada paso, las cascadas del Omega-3 y Omega-6 compiten por sus enzimas.

9.- BIOSÍNTESIS de los EICOSANOIDES, a partir de los Ácidos Grasos Esenciales de cadena larga Araquidónico (AA); eicosapentaenoico (EPA) y docosaexaenoico (DHA).

Eicosanoides es el nombre general que se da en Bioquímica a un grupo de **moléculas de constitución lipídica**, que cumplen amplias funciones de ser mediadoras para el **sistema nervioso central**.

Los **Eicosanoides** se sintetizan a partir de los ácidos grasos esenciales de cadena larga **con 20 átomos de carbono del tipo Omega 3 y Omega 6** y se llamaron prostaglandinas porque Ulf von Euler en 1936 los aisló, por primera vez, de la glándula prostática. Hoy día las prostaglandinas componen un subgrupo muy pequeño de la gran familia de Eicosanoides recientemente descubiertos

A partir de los ácidos grasos Poliinsaturados de cadena larga Omega 3: (EPA) y (DHA) se sintetizan los **Eicosanoides “buenos”**, mientras que del ácido graso de cadena larga Omega 6 (AA) se sintetizan los **Eicosanoides “malos”**. El equilibrio entre los Eicosanoides buenos y malos (y, por ende, **el equilibrio entre los ácidos grasos Omega 3 y Omega 6 de cadena corta-Linoleico y alfa linolénico**) será el principal factor de la Salud Física y Mental

El DHA es, **en líneas generales, imprescindible para el Cerebro**, ya que es necesario para la construcción del tejido neuronal, pareciendo, además, que solo él puede estimular el crecimiento de las neuronas. **También es esencial para el Desarrollo neonatal.**

El EPA, sin amargo, es el ácido graso omega 3 clave para la Salud, ya que **modula el equilibrio entre los Eicosanoides buenos y malos.**

9.1. Como se sintetizan los Eicosanoides -Enzimas que crean o producen los Eicosanoides-

9.1.1.-Síntesis de Eicosanoides, a partir del ácido graso Omega 6 GLA de cadena larga con 20 átomos de carbono

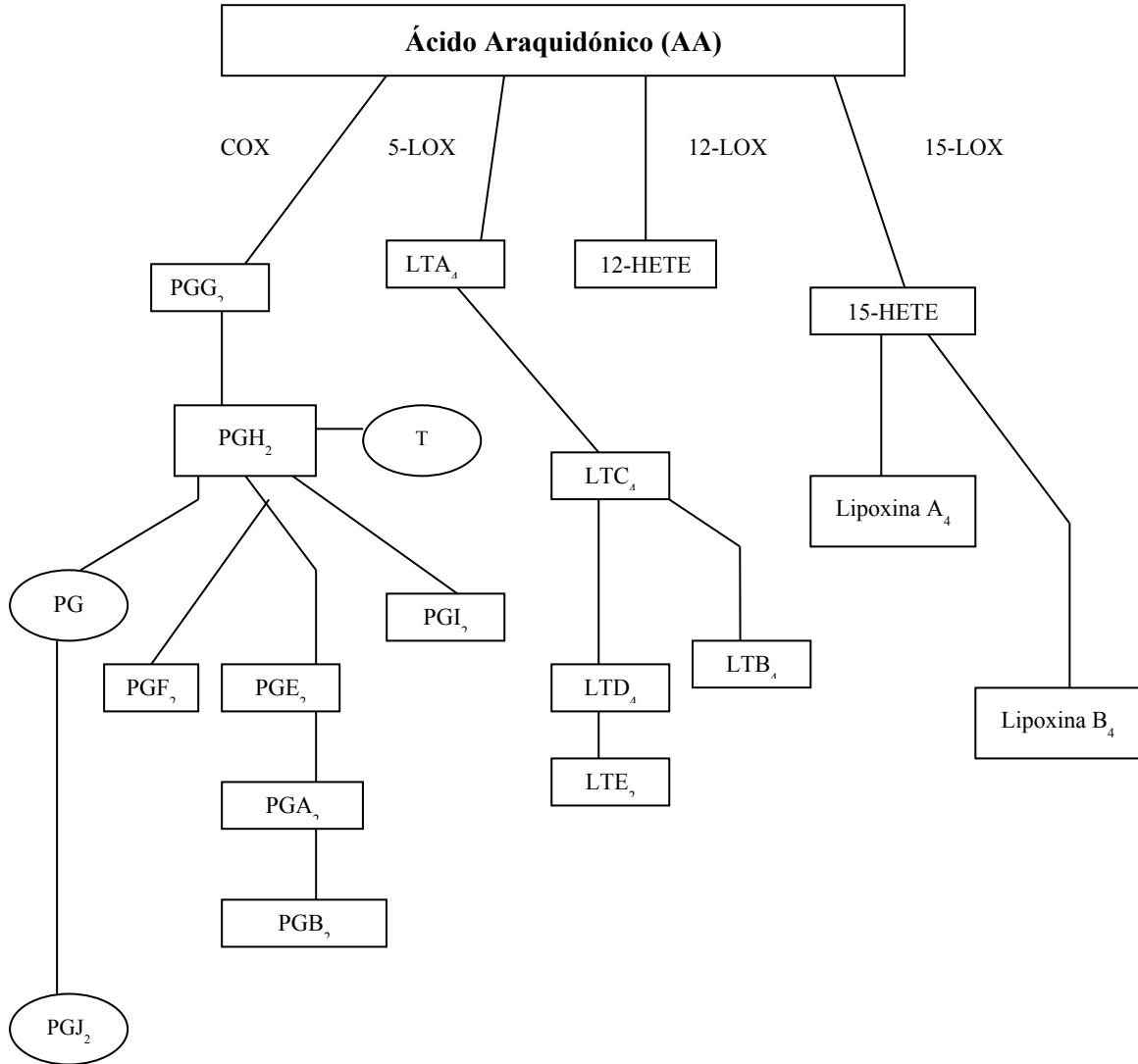
Realizada, según hemos visto en la Fig. 1.1 la Transformación del ácido Linoleico Omega 6, mediante la enzima “delta 6-desaturasa”, en ácido GLA, este se elonga rápidamente, mediante la enzima “elongasa”, al ácido DGLA (dihomogammalinoléico) que es “precursor de muchos eicosanoides buenos”, pero que al mismo tiempo es “sustrato” en que se desarrolla la enzima delta 5-desaturasa que es limitadora de la velocidad de la marcha del ácido graso esencial hacia su síntesis total.

La enzima delta 5-desaturasa produce, según observamos en la figura 1.1 el ácido graso de 20 átomos de carbono DGLA “precursor de muchos eicosanoides buenos” y posteriormente el ácido Araquidónico (AA) que es el producto final de la síntesis del ácido linoleico Omega de 18 átomos de carbono y que es “precursor de muchos eicosanoides malos”, por lo que las cantidades sobrantes de AA acelerarán el desarrollo de una enfermedad crónica.

Necesitamos AA para producir algunos eicosanoides malos, pero si producimos AA en exceso el equilibrio de los eicosanoides malos nos inclinará a un envejecimiento acelerado y a una mortal Enfermedad.

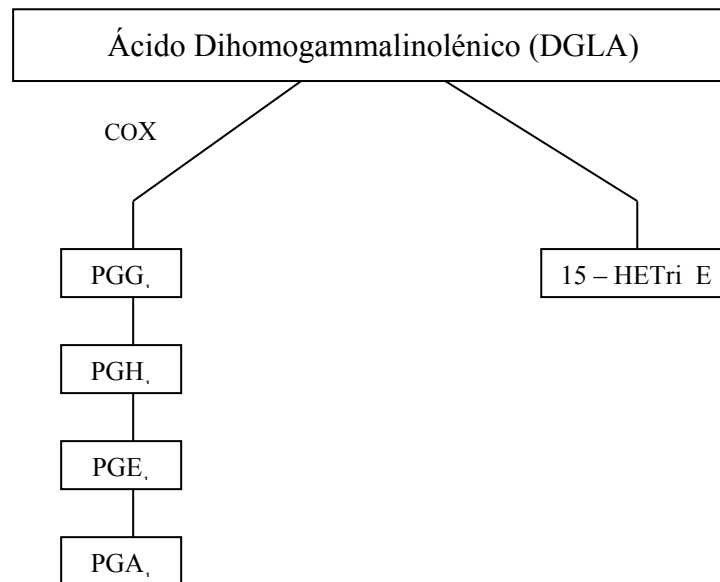
Ello quiere decir que la actividad de esta enzima delta 5-desaturasa controla el equilibrio de los Eicosanoides Buenos y Malos y por lo tanto es la Dieta la que debe modificar la actividad de esta enzima para tener una Vida Saludable.

Figura 1.2 - Algunos Eicosanoides derivados del Ácido Araquidónico (AA)



Muchos de los Eicosanoides del AA se denominan “malos” porque propician la inflamación (PGE₂ y LTB₄) y disminuyen el flujo sanguíneo (TXA₂). Estos “eicosanoides malos” derivados de AA propician la inflamación pueden secretar otras citoquinas proinflamatorias

Figura 1.3. Eicosanoides derivados del DGLA



Uno de los Eicosanoides buenos derivados del DGLA y, sin duda, el más estudiado, es el PGE_1 , pues:

- Es un vasodilatador muy potente:
- Es un buen inhibidor de la agregación plaquetaria
- Reduce la secreción de insulina
- Incrementa la síntesis de varias hormonas
- Aumenta la producción del AMP cíclico

Otro Eicosanoide derivado del ácido DGLA es el PGA_1 que:

- Suprime la reproducción viral más potente, especialmente la transcripción del VIH
- Frena también el factor de Transcripción nuclear (NF kappa B) necesario para la síntesis de una gran variedad de citoquinas proinflamatorias, produciendo así otro eicosanoides antiinflamatorio.

Finalmente, el ácido DGLA mediante la enzima 15-LOX desarrolla otro Eicosanoide el (15=HETriE) que disminuye la síntesis de los Leucotrienos.

Según ello disponer de unos niveles altos de DGLA respecto del ácido Araquidónico AA es muy importante para disminuir la Inflamación y aumentar el Flujo sanguíneo.

Es necesario, pues, ayudar a nuestro Organismo a que bloquee el exceso de síntesis de AA, inclinando, al mismo tiempo el equilibrio hacia una mayor síntesis de DGLA, lo que conlleva tener una dieta que genere las cantidades adecuadas de ácido eicosapentaenoico (EPA), ya que dicho ácido actúa como regulador autónomo de la inhibición (y no actuación) de la enzima **delta 5-desaturasa**.

Cuanto mayor concentración del ácido eicosapentaenoico EPA hay en el Cuerpo más refrenada está en el Organismo la enzima delta 5-desaturasa y menos AA se produce.

Esta mayor concentración de EPA en el cuerpo solamente puede obtenerse:

- mediante la Ingesta en la Dieta de Pescado Azul, o del Aceite de estos Pescados que suministra el EPA directamente al Organismo
- o mediante la Ingesta en la Dieta, de las Semillas de Chía (Salvia Hispánica) o de los Productos o Ingredientes Nutracéuticos producidos a partir de la citada Semilla, que nos proporcionará en la misma la concentración del ácido alfa-linolénico que deseemos y, por elongación de este en el cuerpo, mayor concentración en el Organismo del ácido eicosapentaenoico EPA.

Como resultado tenemos que con el consumo en la Dieta de Pescado Azul o de Chía podemos controlar la producción en el Organismo del ácido Araquidónico derivado del DGLA y así generar en la membrana de cada célula la tasa de DGLA que deseemos respecto de AA y prevenir las Enfermedades.

Historia de los Eicosanoides.

El término de Eicosanoides (palabra derivada del griego *eicosa*-veinte-) fue usado por primera vez por E. J. Corey y sus colaboradores en [1980](#), para nombrar a un grupo de moléculas que procedían de cierto [ácido graso](#) compuesto por 20 carbonos.

En 1930, Cincuenta años antes, el [ginecólogo Raphael Kurzrok](#) y el [farmacólogo Charles Leib](#) describieron la prostaglandina como un componente del [semen](#) (*prosta* de [próstata](#)) capaz de hacer contraer la [musculatura lisa](#) del [útero](#). Entre [1929](#) y [1932](#), Burr y Burr demostraron que la eliminación de las grasas de la [dieta](#) de un animal genera deficiencias nutritivas, de donde describieron por primera vez el concepto de *ácidos grasos esenciales*.

En [1935](#), [Ulf von Euler](#) identificó los eicosanoides de la próstata.

En 1936, Ulf von Euler en 1936 aisló, por primera vez, los eicosanoides de la glándula prostática y por ello recibieron el nombre de prostaglandinas

En [1964](#) [Sune Karl Bergström](#) y [Bengt Samuelsson](#) enlazaron las observaciones previas al demostrar que los eicosanoides derivaban del ácido araquidónico, considerado recientemente uno de los ácidos grasos esenciales y [componente de los fosfolípidos de la membrana plasmática](#).

En 1970 Von Euler recibió el Premio Nobel de Medicina por sus Estudios e Investigaciones sobre las prostaglandinas

En [1971](#), [Vane](#) encontró que sustancias como la [Aspirina](#) ejercen su efecto a través del bloqueo de la síntesis de prostaglandinas, una de las agrupaciones de los eicosanoides.

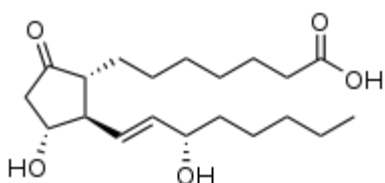
En 1982 los Doctores John Vane, Bengt Samuelsson y Sune Bergstrom, fueron galardonados con el Premio Nobel de Medicina por su Descubrimiento de como los [eicosanoides](#) controlan cada función del cuerpo humano, afectan a la síntesis de cualquier otra hormona:

En 1990 [E. J. Corey](#) ganó el Premio Nobel de [Química](#), principalmente por la síntesis de las prostaglandinas.

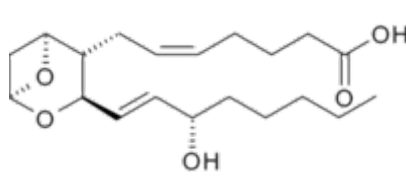
10. Bioquímica

De cada tipo de molécula agrupada dentro de los eicosanoides derivan dos o tres moléculas producidas, bien sea a raíz de un ácido graso [esencial](#) tipo ω -3 o del tipo ω -6. Se notará que las actividades metabólicas de los derivados de eicosanoides dependen de su estructura bioquímica y, por lo general, su estructura individual explica los efectos orgánicos del omega-3 y del omega-6.

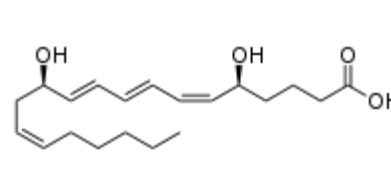
Estructura de algunos eicosanoides



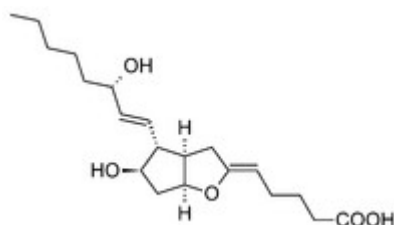
Prostaglandina E₁. El anillo de 5 lados es característico de su clase.



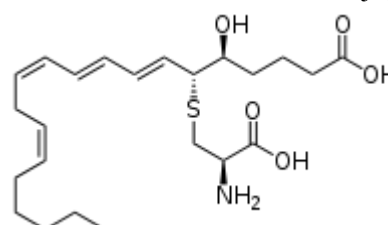
Tromboxano A₂. Los oxígenos se han adentrado en el anillo.



Leucotrieno B₄. Note los tres doble enlaces conjugados.



Prostaciclina I₂. El segundo anillo lo distingue de las prostaglandinas.



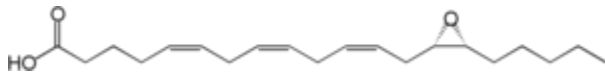
Leucotrieno E₄, un ejemplo de un Leucotrieno "cisteinilo".

Los **eicosanoides** son ácidos carboxílicos, en virtud de los cuales obtienen sus propiedades metabólicas. Aquellos derivados del omega-3 (ω -3) por lo general tienen peculiaridades [antiinflamatorias](#), no tanto así los derivados del omega-6 (ω -6). De los eicosanoides, las prostaglandinas y los tromboxanos incluyen [anillos](#) saturados y heterocíclicos, mientras que los leucotrienos y los hidroxiácidos son lineales (abiertas de principio a fin de su cadena). Todos ellos derivan del ácido araquidónico (AA), y son ácidos grasos esenciales. Además del ácido araquidónico, otros ácidos grasos esenciales también pueden servir como precursores en la formación de estas moléculas, por ejemplo, el [ácido linoleico](#) y el [ácido linolénico](#).

- Las [prostaglandinas](#) tienen 20 átomos de carbono, un grupo de [ácido carboxílico](#) y un anillo de cinco carbonos como parte de su estructura. Todas las prostaglandinas tienen un [ciclopentano](#) (un anillo de cinco (*penta*) carbonos), excepto la prostaglandina I₂, que tiene un anillo adicional.
- Los [tromboxanos](#) son moléculas cíclicas ([heterociclo](#)) bien sea de 6 carbonos ó de 5 carbonos con 1 oxígeno, formando éste último un pequeño anillo de oxano—un anillo que contiene 5 átomos de carbono y un átomo de oxígeno. Tienen estructuras parecidas a las prostaglandinas y siguen la misma nomenclatura. Constan de un anillo y dos colas. Se encontraron primeramente en los trombocitos ([plaquetas](#)), de allí su nombre *tromboxano*.

- Los [leucotrienos](#) son moléculas lineales. Se identificaron en [leucocitos](#) y por ello se les conoce como *leucotrieno*. Aunque tienen cuatro enlaces dobles, inicialmente se pensaba que tenían 3 dobles enlaces conjugados (de allí *trieno*). Su producción en el cuerpo forma parte de una compleja secuencia metabólica que incluye la producción de [histamina](#).
- El [ácido linoleico](#) (un ω -6) tiene la última [insaturación](#) a seis posiciones del final y producen el ácido araquidónico y pueden formar directamente la prostaglandina G_2 (pro-inflamatorias). La palabra linoleico viene de la planta [lino](#) y -oleico relacionado con los [aceites oleicos](#).
- El [ácido linolénico](#) (un ω -3) tiene la última insaturación a 3 posiciones del final, impidiéndoles producir ácido araquidónico por sí mismos. Son capaces de producir la prostaglandina G_3 (lo que les otorga propiedades antiinflamatorias). Debido a la carencia de las [enzimas](#) que sintetizan este ácido graso esencial, los seres humanos no producen ácido linolénico y deben obtenerlo a través de la dieta. El peso de evidencias científicas sugiere que consumir una dieta rica en ácido linolénico (2-3 gramos cada día) es útil en la prevención de [cardiopatías isquémicas](#).

Nomenclatura



Estructura química del ácido 14,15-epoxieicosatrienoico, considerado un eicosanoide.

Un "eicosanoide" (*eicosa-*, [griego](#): *veinte*; véase [icosaedro](#)) es el término general para las moléculas oxigenadas derivadas de ácidos grasos esenciales todas de 20 carbonos:

- [Ácido eicosapentaenoico \(EPA\)](#), por sus siglas en [inglés](#), es un ω -3 con cinco [enlaces dobles](#);
- [Ácido araquidónico \(AA\)](#), es un ω -6 con cuatro enlaces dobles;
- [Ácido dihomo-gamma-linolenico \(DGLA\)](#), es un ω -6 con tres enlaces dobles

El uso de la palabra se limita a los leucotrienos (LT) y a tres tipos de [prostanoides](#): las prostaglandinas (PG), [prostaciclina](#) (PGI) y tromboxano (TX). En algunos casos se usa el término para incluir a otros productos, incluyendo [lipoxinas](#), [lipoxenos](#), [lipoxinoides](#), los variantes del [ácido epoxieicosatrienoico](#) (EET) y [hepoxilinas](#).

Un eicosanoide cualquiera se denota con una abreviación de cuatro [caracteres](#), compuesta de:

- Carácter 1 y 2. Una abreviación de dos letras del nombre del compuesto (tromboxano = TX).
- Carácter 3. Una [letra](#) que denote secuencia y no necesariamente relacionada con el nombre del [compuesto](#), y;
- Carácter 4. Un subíndice que representa el número de enlaces dobles en la molécula.

Por ejemplo:

- Los Derivados prostanoides del EPA tienen tres dobles enlaces, por ejemplo: PGG₃, PGH₃, PGI₃, TXA₃, mientras que los leucotrienos tienen cinco: LTB₅.
- Los prostanoides derivados del AA tienen dos enlaces dobles: PGG₂, PGH₂, PGI₂, TXA₂ mientras que los leucotrienos tienen cuatro: LTB₄.
- La PGF_{2a/b} se refiere a la orientación de los [hidroxilos](#) (-OH) en comparación con el anillo: **a** = los hidroxilos están orientados hacia los mismos lados; y **b** = hacia lados opuestos

12. Biosíntesis

La [oxidación catalítica](#) de ácidos grasos es un requisito para la producción de eicosanoides, y ocurre gracias a dos familias de [enzimas](#):

- [Ciclooxigenasa](#) (COX), tipos 1, 2 y 3; que conllevan a la formación de prostanoides.
- [Lipooxigenasa](#), en sus variadas formas. La 5-lipoxigenasa (5-LO) [genera](#) leucotrienos.

Vías de los Eicosanoides

Eicosanoides 'clásicos'	Otras moléculas derivadas de ácidos grasos esenciales de 20 carbonos	
Los ácidos grasos tienen dos destinos eicosanoideos:	Otras rutas oxidativas generan productos similares:	Está también la adición por etanolamina o glicerol :
<ul style="list-style-type: none"> • La vía del 5-lipoxigenasa: <ul style="list-style-type: none"> ○ Leucotrienos • Vía de la ciclooxigenasa ("prostanoides"): <ul style="list-style-type: none"> ○ Prostaglandinas ○ Prostaciclina ○ Tromboxanos 	<ul style="list-style-type: none"> • Vía de la 12-lipoxigenasa: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hepoxilinas ○ Lipoxinas • Vía del citocromo P450: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ácido Epoxieicosatrienoico • Peroxidación por radicales libres: <ul style="list-style-type: none"> ○ Isoprostanos ○ Isofuranos 	<ul style="list-style-type: none"> • Anandamida y otros endocannabinoides

El primer paso de la biosíntesis de eicosanoides ocurre cuando la célula es activada por [lesión](#) celular, [citocinas](#), [factores de crecimiento](#) u otros [estímulos](#). La vía es tan compleja que el estímulo puede ser un eicosanoide mismo producido por una célula vecina. Esos estímulos provocan la liberación de [fosfolipasa](#) a nivel de la [membrana celular](#) el cual viaja a la membrana del [núcleo celular](#). Una vez allí, este [biocatalizador](#), dependiendo del isotipo, produce la [hidrólisis](#) (1) del [enlace fosfodiéster](#) de los [fosfolípidos](#) (por la enzima [fosfolipasa A₂](#)) o (2) del [diacilglicerol](#) (por la [fosfolipasa C](#)). Esas interacciones liberan de la membrana un ácido graso esencial de 20 carbonos. La hidrólisis de los fosfolípidos parece ser la [reacción limitante](#), y por ende, la más regulada en la formación de eicosanoides.

Aquellas células que no posean en su [citoplasma](#) la enzima fosfolipasa A₂, por lo general son células deprovisatas de síntesis de eicosanoides. Es una fosfolipasa específica para ciertos [fosfolípidos](#) que contengan bien sea AA, EPA o DGLA en una posición determinada de la molécula. La fosfolipasa citoplasmática es la liberadora de precursores del [factor activador de plaquetas](#) (PAF).^[19]

12.1 Peroxidación lipídica y otras especies de oxígeno reactivo

En el paso siguiente, los ácidos grasos libres de la membrana son oxigenados por cualquier vía reactiva del oxígeno. Las vías eicosanoidea específicas son la vía de la lipoxigenasa, ciclooxigenasa o O₂ (véase tabla arriba). A pesar de que el ácido graso es simétrico, los eicosanoides resultantes de ellos son compuestos quirales; el proceso de oxidación ocurre con alta estereoespecificidad.

La oxidación lipídica es una reacción potencialmente peligrosa para la célula, en particular si ocurre cerca del núcleo. Sin embargo, la célula está provista de mecanismos que previenen oxidaciones innecesarias. La ciclooxigenasa (COX), las lipoxigenasas y fosfolipasas son enzimas altamente reguladas, por ejemplo, existen a lo menos ocho proteínas activadas para coordinar la producción de leucotrienos, algunas en múltiples conformaciones.^[10]

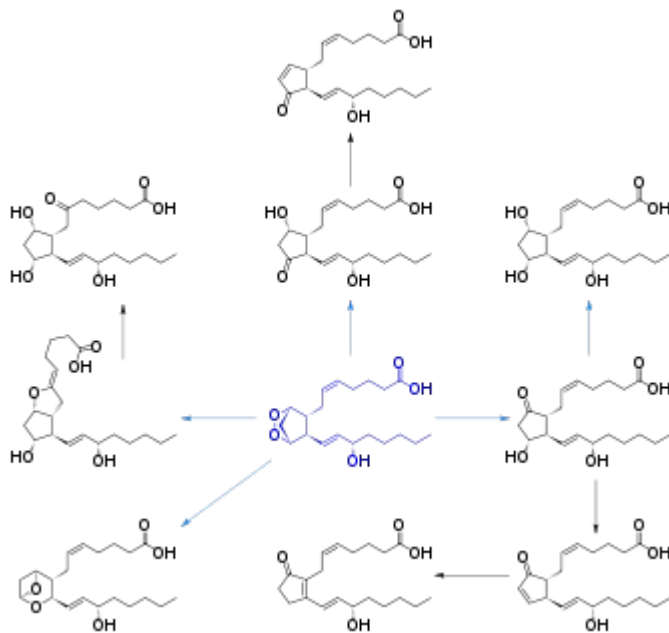
La oxidación tanto por COX o lipoxigenasa libera especies de oxígeno reactivo (**ROS**: como iones de oxígeno), de hecho los productos iniciales de los eicosanoides son también altamente peroxidativos. El leucotrieno LTA₂ puede formar aductos con tejido nuclear. Otras reacciones con lipoxigenasas generan lesión celular: ciertos modelos con murinos implican a la 15-lipoxigenasa en la patogénesis de la aterosclerosis.^{[20] [21]}

La oxidación en la producción de eicosanoides está compartimentalizada, limitando aún más la posibilidad de lesión por peróxidos reactivos. Las enzimas biosintéticas de eicosanóides (como la glutación S-transferasa, la epóxido hidrolasa y transportadores protéicos) pertenecen a familias cuyas funciones están involucradas en la desintoxicación celular. Esto sugiere que las señales eicosanoides pudieron haber evolucionado de la desintoxicación de los amenazantes ROS.

De algún modo la célula encuentra ventajoso generar hidroperóxidos lipídicos cercano a su núcleo. En ese estado, las PG y LT pueden enviar señales intracelulares o bien regular la transcripción genética de ADN, mientras que LTB₄ es el ligando del receptor nuclear llamado "receptores activados por la proliferación de los peroxisomas" (PPAR).^[8]

12.2 Biosíntesis de prostanoides

Varias drogas reducen la inflamación bloqueando la síntesis de prostanoides, tales como la ciclooxigenasa, la aspirina y otros AINES.



- Compuesto inicial: (Prostaglandina H₂)
 - Compuestos derivados
 - Reacción mediada por enzima
- Numerales** = Compuestos prostanoides:

1 Prostaglandina H₂; **2** Prostaglandina E₂; **3** Prostaglandina F₂; **4** Prostaglandina A₂; **5** Prostaglandina B₂; **6** Prostaglandina D₂; **7** Prostaglandina J₂; **8** Prostaglandina I₂ (prostaciclina); **9** 6-ceto-prostaglandina F_α; **10** Tromboxano A₂.

Texto = Enzimas:

A. Prostaglandina E sintasa; **B.** Prostaglandina E 9-cetoreductasa; **C.** Prostaglandina D sintasa; **D.** Prostaciclina sintasa; **E.** Tromboxano-A sintasa.

Los precursores prostanoides son ácidos grasos esenciales que provienen de la dieta y son incorporados a los fosfolípidos, normalmente en la posición 2. Los corticoides son inhibidores de las fosfolipasas que inhiben la síntesis de prostaglandinas. También producidos por el ácido araquidónico, este se puede incorporar por dos vías, la vía cíclica: del que son sintetizados las prostaglandinas y tromboxanos; y la vía lineal: productora de hidroxiácidos y leucotrienos.

Las prostaglandinas son, entre otras, agentes proinflamatorios y anticoagulantes. Las células endoteliales, por ejemplo, producen prostaciclina (PGI₂), que tiene un efecto vasodilatador y de inhibición de la agregación plaquetaria.

El ácido araquidónico se transforma en PGH₂ mediante la prostaglandina sintasa. Tiene 2 actividades enzimáticas diferentes: actividad ciclooxigenasa y actividad hidroxiperoxidasa.

La ciclooxigenasa (COX) cataliza la conversión de ácidos grasos libres a prostanoides en un proceso que consta de dos pasos (*Nota*: el ácido araquidónico (AA) es la fuente más abundante de eicosanoides de modo que las siguientes reacciones son descritas en términos de AA, aunque el ácido eicosapentaenoico (EPA) y DGLA producen sus metabolitos de manera similar):

La primera etapa de la reacción es catalizada por la actividad ciclooxigenasa que rompe el ciclopentano, se añaden dos moléculas de O₂ molecular como enlaces peróxidos y las cargas negativas hacen que se corra el electrón formando el ciclopentano, un anillo de carbonos de 5-lados cercano a la mitad de la cadena del ácido graso.

Ello forma la inestable Prostaglandina G (PGG) de vida corta. Luego, la gran inestabilidad de la PGG hace que rápidamente se transforme, catalizado por la actividad hidroxidasa, a PGH₂ porque se rompe el grupo peróxido liberando un oxígeno, formando así la PGH.



La PGH₂ da lugar a todas las prostaglandinas y a todos los tromboxanos (TX). Todas tienen un anillo único en su centro, por lo que difieren levemente en estructura. Los compuestos de la PGH y sus metabolitos tienen un anillo de 5-carbonos enlazados por dos oxígenos. Las prostaciclinas resultantes tienen su anillo articulado a otro anillo oxigenado. El anillo de los tromboxanos se vuelve de 6-lados con un oxígeno y los leucotrienos no tienen anillos. La especificidad de la síntesis de PG es que cada tejido sólo tiene un enzima y sólo puede sintetizar una única PG.

12.3. Biosíntesis de leucotrienos

La enzima 5-lipoxigenasa (5-LO) usa una proteína activadora llamada *FLAP* para introducir un oxígeno en el lípido del ácido araquidónico y así convierte el ácido araquidónico en el hidroxíácido *HPETE* (ácido hidroxiperioxideicosatetraenoico), que espontáneamente se reduce, generando los *HETE* (ácidos 5-hidroxiieicosatetraenoicos). La misma enzima 5-LO actúa de nuevo, esta vez sobre el 5-HETE para convertirlo en leucotrieno A₄ (LTA₄), que puede ser convertido a LTB₄ por la enzima A4 epóxido-hidrolasa, si la necesidad celular así lo requiere. Varias células usan la enzima leucotrieno C4 sintetasa para conjugar el glutación con LTA₄ y producir LTC₄, que es transportado al exterior de la célula, donde el grupo funcional del ácido glutámico es extraído para generar LTD₄. Ciertas peptidasas cortan el leucotrieno LTD₄ para formar LTE₄. Entre las células que usan esta enzima están los macrófagos alveolares, eosinófilos, y mastocitos. Los leucotrienos LTE₄, LTD₄ y LTC₄ contienen cisteína por lo que son colectivamente llamados leucotrienos cisteinilos.^[22]

12.4. Función y farmacología

La cantidad de los ácidos grasos esenciales presentes en la dieta individual afecta las funciones controladas por el tipo específico de eicosanoide, teniendo repercusiones sobre el riesgo de enfermedades cardíacas, la concentración de triglicéridos en sangre, la presión arterial, y la artritis. Ciertas drogas como la aspirina y otros antiinflamatorios (no esteroideos) ejercen su acción por medio de una regulación negativa sobre (disminuyendo) la síntesis de ciertos eicosanoides, en particular los pro-inflamatorios. Los eicosanoides se hallan en una gran variedad de microorganismos, plantas y animales. En los humanos, son hormonas locales liberadas por la mayoría de las células, actuando sobre la misma célula u otras cercanas para ser luego rápidamente inactivadas. Son potentes en concentraciones nanomolares, no son almacenadas dentro de las células y su biosíntesis es activada solo según sea requerida.

Acciones metabólicas de ciertos prostanoides y leucotrienos^{†[19]}

PGD ₂	Promueven el sueño	TXA ₂	Estimulación de agregación plaquetaria; <u>vasoconstricción</u>
PGE ₂	Contracción de musculatura lisa; inducen dolor, calor, fiebre; <u>broncoconstricción</u>	15d-PGJ ₂	Diferenciación de <u>Adipocitos</u>
PGF _{2α}	<u>Contracciones uterinas</u>	LTB ₄	<u>Quimiotaxis</u> de <u>leucocitos</u>
PGI ₂	Inhibición de la agregación plaquetaria; <u>vasodilatación</u> ; <u>implantación del embrión</u>	LT-Cisteinilos	<u>Anafilaxis</u> ; contracción de la <u>musculatura lisa bronquial</u> .

†Los eicosanoides aquí señalados son derivados del AA; los derivados del EPA generalmente tienen actividad más débil

Los eicosanoides tienen una vida media de segundos a minutos. Los antioxidantes dietéticos inhiben la producción de algunos eicosanoides inflamatorios (por ej. Resveratrol en contra del tromboxano y algunos

leucotrienos).^[38] Las prostaglandinas (PG) se utilizan para provocar partos, contracción muscular lisa (PGE₂). Si se consigue una dieta con la relación adecuada, se consigue estimular la producción de prostaglandinas E₁, las cuales tienen propiedades antiinflamatorias, en oposición a las acciones utero-contráctiles de la PGE₂.^[39] La mayoría de los receptores de eicosanoides están acoplados a la superfamilia de las proteínas G.

12.5. Complejidad metabólica

"Es argumentable que la cascada del ácido araquidónico sea la más elaborada de los sistemas de comunicación celular que un neurobiólogo tenga que enfrentar." ^[9] Daniele Piomelli

Receptores: Cada eicosanoide tienen un receptor específico

Leukotrienos:

- CysLT1 (leucotrieno cisteinilo receptor tipo 1)
- CysLT2 (leucotrieno cisteinilo receptor tipo 2)

- BLT1 (Receptor leucotrieno B4)

Prostanoides:

- PGD₂: DP-(PGD₂)
- PGE₂:
 - Receptor EP₁-(PGE₂)
 - Receptor EP₂-(PGE₂)
 - Receptor EP₃-(PGE₂)
 - Receptor EP₄-(PGE₂)
- PGF_{2α}: FP-(PGF_{2α})
- PGI₂ (prostaciclina): IP-(PGI₂)

- TXA₂ (tromboxano): TP-(TXA₂)

Las vías de señalización de los eicosanoides son complejas, por lo que resulta difícil caracterizar la acción de un eicosanoide en particular. Por ejemplo la PGE₂ se une a cuatro receptores, nombrados **EP₁₋₄**. Cada uno es codificado por un gen individual, y algunos existen en varias formas (isoformas). Cada receptor EP a su vez se para con una proteína G. El receptor EP₂, EP₄ y una de las isoformas del EP₃ tienden a acoplarse con la variedad G_s.

El hacerlo incrementa el AMP cíclico y resulta antiinflamatorio. El receptor EP₁ y otra isoforma del EP₃ se unen a la proteína G_q, incrementando el calcio intracelular y ello es pro-inflamatorio. Finalmente, otra isoforma del receptor EP₃ se une a la proteína G_i, disminuyendo el CAMP y al mismo tiempo incrementando el calcio intracelular. Muchas células del sistema inmune expresan múltiples receptores que se unen a estos aparentemente opuestos sistemas.^[40]

Se presume que la PGE₃ derivado del EPA tiene un efecto algo distinto en este sistema, pero no se conocen bien las características de ello.

12.6 Papel en la inflamación

Por mucho tiempo se han conocido los signos cardinales de la inflamación, tales como: calor, dolor, rubor (enrojecimiento) y tumor (hinchazón). Los eicosanoides están involucrados en cada uno de esos signos.

- Enrojecimiento

La picadura de insecto inicia la respuesta clásica de la inflamación. Ciertos vasoconstrictores de corta duración, como la PGI_2 y el TXA_2 —se liberan rápidamente después de la lesión. haciendo que, inicialmente, el sitio pueda tornarse momentáneamente pálido. Luego TXA_2 actúa como mediador de la liberación de vasodilatadores como PGE_2 y LTB_4 . Los vasos sanguíneos se llenan y la lesión se enrojece (rubor).

- Inflamación

El LTB_4 hace que los vasos sanguíneos se vuelvan más permeables. El plasma sale a los tejidos conjuntivos, hinchándolos. El proceso también libera citocinas proinflamatorias.

- Dolor

Las citocinas incrementan la actividad de COX-2. Ello eleva los niveles de PGE_2 , haciendo a los nervios del dolor más sensitivos.

- Calor

Las PG_2 son compuestos proinflamatorios, son producidos como respuesta de defensa del organismo frente a una infección: incrementan la temperatura del organismo, provocan vasodilatación. La PGE_2 es un potente agente pirético. La aspirina es un inhibidor de las prostaglandinas e inhibe la síntesis de PG inflamatorias. La aspirina y los AINES (paracetamol, butiprofeno, ibuprofeno) bloquean la acción de COX y detienen la síntesis de prostanoïdes, limitando así la fiebre o el calor de la inflamación localizada.

Farmacia: Eicosanoide, análogos eicosanoideos y receptores antagonistas usados como medicamentos

Medicamento	Tipo	Uso o circunstancia médica
<u>Alprostadil</u>	PGI ₁	<u>Disfunción eréctil</u> , preservar un conducto arterioso presente del <u>feto</u>
<u>Beraprost</u>	análogo PGI ₁	<u>Hipertensión pulmonar</u> , evitar lesión por reperfusión
<u>Bimatoprost</u>	análogo PG	<u>Glaucoma</u> , <u>hipertensión</u> ocular
<u>Carboprost</u>	análogo PG	<u>Partos</u> inducidos, <u>aborto inducido</u>
<u>Dinoprostone</u>	PGE ₂	<u>Partos</u> inducidos
<u>Iloprost</u>	PGI ₂ analog	<u>Hipertensión arteria pulmonar</u>
<u>Latanoprost</u>	análogo PG	<u>Glaucoma</u> , <u>hipertensión</u> ocular
<u>Misoprostol</u>	análogo PGE ₁	Úlcera del estómago
<u>Montelukast</u>	<u>receptor antagonista</u> del LT	<u>Asma</u> , <u>alergias</u>
<u>Travoprost</u>	análogo PG	<u>Glaucoma</u> , <u>hipertensión</u> ocular
<u>Treprostinil</u>	análogo PGI	<u>Hipertensión pulmonar</u>
<u>Zafirlukast</u>	<u>receptor antagonista</u> del LT	<u>Asma</u>

12.7 Acción de los prostanoides

Los prostanoides juegan un papel principal como mediadores de los síntomas locales de la inflamación: vasoconstricción o vasodilatación, coagulación, dolor y fiebre. La inhibición de la ciclooxigenasa, especialmente la forma inducible COX-2, es el fundamento de los antiinflamatorios no-esteroides (AINES), como la aspirina. COX-2 es responsable del dolor y la inflamación, mientras que el COX-1 es el responsable por las acciones agregadoras de plaquetas. Los prostanoides activan receptores hormonales en el núcleo, de la familia esteroidea/tiroidea, como el ya mencionado PPAR_γ, al influenciar directamente la transcripción genética.^[41] Cuando se daña un vaso sanguíneo, disminuye la producción de PGI₂, aumentan los TXA₂ y se produce la agregación plaquetaria (coagulación).

Los tromboxanos (TX) son vasoconstrictores e incrementan la agregación de las plaquetas. Las plaquetas producen específicamente TXA₂. La aspirina inactiva la enzima de las plaquetas, acción que es irreversible. Por eso, el efecto total de la aspirina es anticoagulante porque afecta más a las plaquetas ya que no tienen núcleo y no pueden fabricar nuevas enzimas. El efecto que tiene a dosis bajas es beneficioso en las personas con riesgo alto de trombosis o infartos. La aspirina está contraindicado a personas con úlceras de estómago porque además de anticoagulantes, también intervienen en una segregación más elevada de HCl de las células estomacales. Se está empezando a asociar a las prostaglandinas a ciertas patologías inflamatorias, como la PGE₂ con la porfiria cutánea tarda.^[42]

12.8 Acción de los leucotrienos

Los leucotrienos juegan un papel importante en la inflamación. Existe un rol neuroendocrino para el LTC₄ en la secreción de la hormona luteinizante.^[43] El LTB₄ causa adhesión y quimiotaxis de leucocitos y estimula la agregación, liberación enzimática y generación de superóxido en neutrófilos.^[44] El bloqueo de los receptores para los leucotrienos pueden participar en el tratamiento de enfermedades inflamatorias tales como el asma (montelukast y zafirlukast), psoriasis y artritis reumatoide.

Ciertas sustancias anafiláticas se incluyen entre los leucotrienos cisteinilos. Estos tienen un claro rol en las condiciones fisiopatológicas tales como asma, rinitis alérgica y otras alergias nasales, y se les ha implicado en la aterosclerosis y enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal.^[45]

Los leucotrienos son potentes broncoconstrictores, incrementan la permeabilidad vascular y vénulas post-capilares y estimulan la secreción de moco. Por lo general son liberados por el tejido pulmonar en sujetos asmáticos expuestos a alérgenos específicos y juegan un papel fisiopatológico en reacciones inmediatas de hipersensibilidad.^[44]

Junto con la PGD, los leucotrienos funcionan en las células efectoras inmunes, en la presentación de antígeno y la activación de inmunocitos, osteocitos y fibrosis.^[46]

13. “Modus Operandi” de los Eicosanoides:

Los Eicosanoides, para que seamos mejor entendidos, operan como indicamos a continuación.

1. Los Eicosanoides son “secretados” por la célula.
2. Los Eicosanoides analizan el entorno externo, regresan a la célula y la informan de lo que sucedía fuera, mediante la interacción con su receptor en la superficie de la citada célula.
3. La célula, que tiene en su superficie varios receptores de Eicosanoides, es informada por el receptor con quien interactuaron los Eicosanoides, pudiendo, así, tomar la decisión biológica apropiada para responder inmediatamente a cualquier cambio en las células del entorno.
 - Para ello secreta otros Eicosanoides como SEGUNDOS MENSAJEROS, que son utilizados por una serie de hormonas endocrinas para que biomodulen (traduzcan) a la célula apropiada la información biológica que da la célula y han llevado los Eicosanoides
 - Proporciona así la respuesta Biológica
4. Si estos Eicosanoides-**segundos mensajeros**- secretados (sintetizados) en alta cantidad son AMP cíclicos y se mantienen en un nivel adecuado proporcionan una respuesta biológica apropiada y, por ende, una mejor comunicación hormonal.
5. Por el contrario, si los “segundos mensajeros” son DAG o IP_3 y su nivel se mantiene alto, la respuesta biológica, biomodulada por ellos, no es la correcta y la comunicación hormonal no es buena y, por ende, la célula no funciona bien. Es el caso de las células cancerosas.

14. Eicosanoides buenos y malos

Una vez que el Eicosanoide interactúa con su Receptor se sintetiza en la célula receptora “un segundo mensajero”.

Si el Eicosanoide interactúa con su correspondiente receptor y, al hacerlo, se sintetiza como “segundo mensajero” AMP cíclico, decimos que ese Eicosanoide es Bueno, es decir, que al interactuar el Eicosanoide **Bueno** con el receptor correcto, el segundo mensajero que se sintetiza es el AMP cíclico.

Por el contrario si el Eicosanoide interactúa con su correspondiente receptor y disminuyen los niveles de AMP, decimos que el Eicosanoide es **malo, o dicho de otra forma**, si el Eicosanoide **malo** interactúa con su receptor, disminuyen los niveles de AMP cíclico, aumentando los niveles de DAG/ IP_3

Un Eicosanoide “**Bueno**” aumenta en una célula los niveles de los segundos Mensajeros AMP cíclico, mientras que un Eicosanoide “**malo**” los disminuye y, por ende, aumenta los niveles de los otros tipo de Segundos Mensajeros del tipo DAG/ IP_3

El “sabio” Organismo Humano desarrolla tipos distintos de Eicosanoides que tienen acciones fisiológicas diametralmente opuestas. El equilibrio de estas acciones opuestas desarrolladas por los distintos Eicosanoides crea el equilibrio de la actividad biológica que constituye la SALUD y el BIENESTAR de las Personas, es decir el equilibrio adecuado de los Eicosanoides proporciona la definición molecular del Bienestar.

Según ello, la mayoría de las enfermedades crónicas son una consecuencia del desequilibrio entre los Eicosanoides Buenos y Malos. Cuanto más se inclina la balanza a favor de los Eicosanoides malos, mayor es la disponibilidad de la Persona a desarrollar una Enfermedad Crónica.

Por el contrario cuanto más se inclina la balanza a favor de los Eicosanoides buenos mayor es la Posibilidad de conseguir una vida saludable y larga.

Este equilibrio, que es la espina dorsal de la Salud y Bienestar lo medimos por la Relación Acido Araquidónico/Acido EicosaPentanoico (AA/EPA)

Los Eicosanoides tienen un papel tan fundamental, en tan distintas enfermedades que, sin ellos es imposible la vida.

Véase como actúan los corticosteroides, los cuales, si se suministran durante un periodo mayor de 30 días, eliminan totalmente la producción de eicosanoides (**buenos y malos**) por impedir que la membrana de la célula libere los ácidos grasos esenciales, colapsando así la producción de cualquier tipo de eicosanoides. Ello produce un tan grande desastre Biológico que propicia la muerte.

Eicosanoides “Buenos” y “Malos” y Receptores con los que interactúan		
Eicosanoides “Buenos”		
	Receptor	Efecto sobre el segundo Mensajero: AMP cíclico
PGE ₁	EP2,EP4	Aumento
PGI ₂	IP	Aumento
PGD ₂	DP	Aumento
Eicosanoides “malos”		
TXA ₂	TP	Disminución
PGE ₂	EP1,EP3	Disminución
PGF _{2a}	FP	Disminución
LTB ₄	BLT	Disminución
LTC ₄	Cys-LT1	Disminución
LTD ₄ , LTE ₄	CYS-LT2	Disminución

15. Funciones de los Eicosanoides.

Los Eicosanoides son hormonas que, a pesar de que no circulan por la sangre, tienen un importantísimo papel en la Salud Humana. Los eicosanoides **buenos** son capaces de conseguir grandes Beneficios para la Salud, mientras que los eicosanoides **malos** pueden causarla grandes perjuicios, según lo que produzca una célula. Según ello, al igual que tiene que existir un **equilibrio entre el colesterol bueno y el colesterol malo**, a fin de reducir las enfermedades cardiovasculares, para que la Salud general sea buena es necesario que haya un **equilibrio entre eicosanoides buenos y malos**.

Funciones de los eicosanoides malos y buenos	
Eicosanoides Malos	Eicosanoides Buenos
Favorecen los coágulos debidos a la agregación plaquetaria	Previenen los coágulos causados por la agregación plaquetaria
Causan la oclusión de los vasos sanguíneos	Causan la apertura de los vasos sanguíneos
Favorecen las causas de dolor	Reducen las causas del dolor
Favorecen el desarrollo de células anormales	Disminuyen el desarrollo de células anormales
Bajan las defensas del sistema inmunológico	Mejoran el sistema inmunológico
Deprimen la función cerebral	Mejoran la función cerebral
Enfermedades cronicas a que da lugar un Exceso de Eicosanoides malos	
Artritis	
Hipertensión	
Infarto de Miocardio	
Infarto cerebral	
Depresión	
Enfermedad de Alzheimer	
Cáncer	
Infección crónica	
Etc.	

A la vista de las enfermedades que proporciona el exceso de Eicosanoides malos surge la pregunta: si los citados Eicosanoides son “metabolitos” del ácido Araquidónico AA y este, a su vez, dimana del ácido Omega 6 que es necesario ingerirlo con los alimentos ¿por qué hacer su ingesta?. Sencillamente porque también ES ESENCIAL y sin él moriríamos.

La mayoría de la Enfermedades crónicas citadas NO NACE de una deficiencia de los Eicosanoides, sino de su Desequilibrio, por lo que hay que lograr que HAYA UN EQUILIBRIO perfecto con la contraparte que constituye el Omega 3.

Hay medicamentos que pueden “endentecer” la producción de los Eicosanoides malos, pero todos ellos tienen efectos secundarios importantes.

El UNICO Medicamento que nos puede proporcionar un Equilibrio adecuado entre los diferentes tipos de Colesterol (Bueno y Malo) y entre los Eicosanoides Buenos y Malos es una Dieta de comer TRES días a la Semana Pescado Azul y suplementarla con el Omega 3 que contiene la Chía (Salvia Hispánica).

Los eicosanoides constituyen una gran familia de hormonas que son metabolitos de un grupo de ácidos grasos poliinsaturados esenciales Omega 6 y Omega 3 (AA, EPA y DHA) que tienen una cadena hidrocarbonada con 20 átomos de Carbono, obtenida por elongación de los ácidos grasos de cadena más corta, linoleico (AL) y alfa-linolénico (ALN o ALA)

Los Subgrupos de eicosanoides hasta ahora conocidos son los siguientes:

- Ácidos epoxieicosatrienos
- Ácidos Grasos Hidroxilados
- Endocannabinoides
- Epilipoxinas, recién descubiertas, son las hormonas que se activan con la aspirina
- Isoprostanooides
- Leucotrienos
- Lipoxinas
- Prostaglandinas (las primeras hormonas, que en 1936 se aislaron de la próstata. De ahí su nombre)
- Tromboxanos

Una vez iniciado, hace muy pocos años, el camino del Descubrimiento de los Eicosanoides y del Estudio de su enorme importancia en el control de los sistemas hormonales, cada poco tiempo surgen nuevos descubrimientos (Véase la Historia de los Eicosanoides)

Todas las membranas celulares contienen, entre otros, los ácidos grasos esenciales que dan lugar a la síntesis de los Eicosanoides, por lo que realmente la propia membrana de la célula es la fuente para producirlos.

Los peces y otros animales marinos que consumen fitoplancton, tienen un elevado contenido en ω -3, de modo que una dieta rica en pescado tiende a disminuir los problemas inflamatorios, cardiovasculares, etc.

Bibliografía

1. Webster's Online Dictionary. *Specialty Definition: EICOSANOID* (en inglés). Consultado el 23 de marzo, 2008.
2. Aaron J. Marcus, Lenore B. Safier, Harris L. Ullman, M. Johan Broekman, Naziba Islam, Thomas D. Oglesby, Robert R. Gorman. *12S,20-dihydroxyicosatetraenoic Acid: A New Icosanoid Synthesized by Neutrophils from 12S-hydroxyicosatetraenoic Acid Produced by Thrombin- or Collagen-Stimulated Platelets* (en inglés). Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Vol. 81, No. 3, [Part 1: Biological Sciences] (Feb. 1, 1984), pp. 903-907. Último acceso 23 de marzo, 2008.
3. DAVID W. STANLEY, et al. Eicosanóides na Biología de Insetos. Neotrop. Entomol. v.31 n.3 Londrina jul./sep. 2002. [1]
4. Burr, G.O. and Burr, M.M. (1930). *"On the nature and role of the fatty acids essential in nutrition"*. *J. Biol. Chem.* **86** (587). Consultado el 2007-01-17.
5. Bergström, S., Danielsson, H. and Samuelsson, B. (1964). "The enzymatic formation of prostaglandin E2 from arachidonic acid". *Biochim. Biophys. Acta* **90** (207). PMID 14201168.
6. Vane, J. R. (June de 1971). "Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs". *Nature New Biol.* **231** (25): 232-5. PMID 5284360.
7. DeCaterina, R and Basta, G (June, 2001). *"n-3 Fatty acids and the inflammatory response – biological background"*. *European Heart Journal Supplements* **3**, Suppl D: D42-D49. Consultado el 2006-02-10.
8. ^{a b} Funk, Colin D. (30 November 2001). *"Prostaglandins and Leukotrienes: Advances in Eicosanoid Biology"*. *Science* **294** (5548): 1871 - 1875. DOI:10.1126/science.294.5548.1871. Consultado el 2007-01-08.
9. ^{a b c} Piomelli, Daniele (2000). *"Arachidonic Acid"*. Consultado el 2006-03-03.
10. ^{a b} Soberman, Roy J. and Christmas, Peter (2003). *"The organization and consequences of eicosanoid signaling"*. *J. Clin. Invest* **111**: 1107-1113. DOI:doi:10.1172/JCI200318338. Consultado el 2007-01-05.
11. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. [2]
12. Mozaffarian D (2005). "Does alpha-linolenic acid intake reduce the risk of coronary heart disease? A review of the evidence". *Alternative therapies in health and medicine* **11** (3): 24–30; quiz 31, 79.
13. Beare-Rogers (2001). *IUPAC Lexicon of Lipid Nutrition*. Consultado el June 1de 2006.
14. Universidad Nacional del Nordeste - Facultad de Medicina. [3]
15. Con la excepción de Prostaciclina, la cual fue previamente clasificada con tres letras: PGI.
16. A groso modo, la tercera letra indica el orden en que los eicosanoides fueron descritos por primera vez en la literatura. Para ver diagramas de las PG [A–H] véase Cyberlipid Center. *Prostanoids*. Consultado el 2007-02-05.
17. Warner, Timothy D. and Mitchell, Jane A. (October 8, 2002). *"Cyclooxygenase-3 (COX-3): Filling in the gaps toward a COX continuum?"*. *PNAS* **99** (21): 13371-13373. DOI:10.1073/pnas.222543099. Consultado el 2007-01-05.
18. Fundación Clínica Valle del Lily - Unidad Cardiovascular. [4]
19. ^{a b} University of Kansas Medical Center (2004). *Eicosanoids and Inflammation*. Consultado el 2007-01-05.
20. Cyrus, Tillmann (June 1999). *"Disruption of the 12/15-lipoxygenase gene diminishes atherosclerosis in apo E-deficient mice"*. *J Clin Invest* **103**: 1597-1604n.
21. Schewe T. (2002 Mar-Apr). *"15-lipoxygenase-1: a prooxidant enzyme"*. *Biol Chem.* **383** (3-4). Consultado el 2007-01-09.
22. Revista Electronica de PortalesMedicos.com - Asma Bronquial y su terapéutica. [5]
23. ^{a b} Fritsche, Kevin (August 2006). *"Fatty Acids as Modulators of the Immune Response"*. *Annual Review of Nutrition* **26**: 45-73. DOI:doi:10.1146/annurev.nutr.25.050304.092610. Consultado el 2007-01-11.

24. Scardino, Swaim, Sartin, Hoffman, Oglivie, Hanson, Coolman, Davenport (1999). The effects of omega-3 fatty acid diet enrichment on wound healing. *Veterinary Dermatology* 10 (4), 283–290.
25. National Institute of Health (August 1, 2005). [Omega-3 fatty acids, fish oil, alpha-linolenic acid](#). Consultado el March 26de 2006.
26. Medical Study News (25-May-2005). [Brain fatty acid levels linked to depression](#). Consultado el February 10de 2006.
 - Estos autores citan a su vez a Pnina Green, Iris Gispan-Herman and Gal Yadid (June 2005). ["Increased arachidonic acid concentration in the brain of Flinders Sensitive Line rats, an animal model of depression"](#). Consultado el 2006-02-10.
27. KP Su, SY Huang, CC Chiu, WW Shen (2003). ["Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. A preliminary double-blind, placebo-controlled ..."](#). Consultado el 2006-02-22.
28. Phinney, SD, RS Odin, SB Johnson and RT Holman (1990). ["Reduced arachidonate in serum phospholipids and cholesteryl esters associated with vegetarian diets in humans"](#). *American Journal of Clinical Nutrition* **51**: 385-392. Consultado el 2006-02-11.
 - "El ácido araquidónico de la dieta enriquece su colección circulante en humanos, sin embargo, la isoforma 20:5n-3 tiende a no responder igual a la restricción dietética."
29. Guivernau M, Meza N, Barja P, Roman O. (Nov 1994). *"Clinical and experimental study on the long-term effect of dietary gamma-linolenic acid on plasma lipids, platelet aggregation, thromboxane formation, and prostacyclin production."*. [PMID 7846101](#). Consultado el 2006-02-04.
 - GLA disminuye los triglicéridos, LDL, incrementa el HDL y disminuye el TXB₂ así como otros marcadores inflamatorios. Artículo de revisión; estudios en humanos y ratas.
30. Karlstad MD, DeMichele SJ, Leathem WD, Peterson MB. (Nov 1993). "Effect of intravenous lipid emulsions enriched with gamma-linolenic acid on plasma n-6 fatty acids and prostaglandin biosynthesis after burn and endotoxin injury in rats". [PMID 8222692](#). Consultado el February 6.
 - Suplemento intravenoso (IV) con ácido gamma-linolénico incrementó el GLA sérico pero no incrementó el porcentaje plasmático de ácido araquidónico (estudio en ratas), disminuyó TXB₂.
31. Calder, Philip C. (September 2004). [n-3 Fatty Acids and Inflammation – New Twists in an Old Tale](#). Consultado el February 8de 2006.
 - Invited review article, PUFA Newsletter.
32. Belch, Jill JF and Alexander Hill (January 2000). ["Evening primrose oil and borage oil in rheumatologic conditions"](#). Consultado el 2006-02-12.
 - "El mismo DGLA no puede ser convertido en leucotrienos (LT), pero puede producir un derivado 15-hidroxilado que bloquea la transformación de ácido araquidónico en LT. El incrementar el consumo de DGLA puede permitir que el DGLA actúe como inhibidor competitivo de las PG de serie 2 y los leucotrienos de serie 4, suprimiendo así la inflamación."
33. Lee TH, Mencia-Huerta JM, Shih C, Corey EJ, Lewis RA, Austen KF (Dec de 1984). ["Effects of exogenous arachidonic, eicosapentaenoic, and docosahexaenoic acids on the generation of 5-lipoxygenase pathway products by ionophore-activated human neutrophils."](#). : *J Clin Invest* **74** (6): 1922-33.. [PMID 6096400](#). Consultado el 2007-01-31.
34. Corey E, Shih C, Cashman J (1983). ["Docosahexaenoic acid is a strong inhibitor of prostaglandin but not leukotriene biosynthesis"](#). *Proc Natl Acad Sci U S A* **80** (12): 3581-4. [PMID 6304720](#).



35. Fan, Yang-Yi and Robert S. Chapkin (9 September 1998). "[Importance of Dietary gamma-Linolenic Acid in Human Health and Nutrition](#)". *Journal of Nutrition* **128** (9): 1411-1414. Consultado el 2007-01-05.

- "El GLA dietético incrementa el contenido de su producto elongasa, el ácido dihomo-gamma linolénico (DGLA), en las membranas celulares sin cambios concomitantes en el ácido araquidónico (AA). Subsecuentemente, al ser estimulado, el DGLA puede ser convertido por células inflamatorias en ácido 15-(S)-hidroxi-8, 11,13-eicosatrienoico y prostaglandina E₁. Ello tiene su importancia por razón de que estos compuestos poseen propiedades tanto anti-inflamatorias como antiproliferativas."
36. Prescott S (1984). "[The effect of eicosapentaenoic acid on leukotriene B production by human neutrophils](#)". *J Biol Chem* **259** (12): 7615-21. [PMID 6330066](#). Consultado el 2006-02-12.
37. IMeN - Instituto de Metabolismo e Nutrição, São Paulo. [7]
38. Pace-Asciak CR, Hahn S, Diamandis EP, Soleas G, Goldberg DM. (1995 Mar 31). "The red wine phenolics trans-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoid synthesis: implications for protection against coronary heart disease.". *Clin Chim Acta.* **235** (2): 207-19. [PMID 7554275](#). Consultado el 2007-01-10.
39. Revista Consumer (español). [Alimentación para aliviar los dolores menstruales](#). Último acceso 04 de marzo, 2008.
40. Tilley S, Coffman T, Koller B (2001). "[Mixed messages: modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes](#)". *J Clin Invest* **108** (1): 15-23. [PMID 11435451](#). Consultado el 2007-01-30.
41. Bos C, Richel D, Ritsema T, Peppelenbosch M, Versteeg H (2004). "Prostanoids and Prostanoids receptors in signal transduction". *Int J Biochem Cell Biol* **36** (7): 1187-205. [PMID 15109566](#).
42. VIEIRA, Fátima Mendonça Jorge and MARTINS, José Eduardo Costa. Porphyria cutanea tarda. *An. Bras. Dermatol.* [online]. 2006, vol. 81, no. 6 [citado marzo, 2008], pp. 573-584. Disponible en la World Wide Web: [8]. ISSN 0365-0596. doi: 10.1590/S0365-05962006000600010
43. Samuelsson, SE Dahlen, JA Lindgren, CA Rouzer, and CN Serhan (09-04 de 1987). "[Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis, and biological effects](#)". *Science* **237**: 1171-1176. [DOI:10.1126/science.2820055](#). Consultado el 2007-01-22.
44. ^{a b} Samuelsson B (May de 1983). "[Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation](#)". *Science* **220** (4597): 568 - 575. [DOI:10.1126/science.6301011](#).
45. Capra V (2004). "Molecular and functional aspects of human cysteinyl leukotriene receptors". *Pharmacol Res* **50** (1): 1-11. [PMID 15082024](#).
46. Boyce J (2005). "Eicosanoid mediators of mast cells: receptors, regulation of synthesis, and pathobiologic implications". *Chem Immunol Allergy* **87**: 59-79. [PMID 16107763](#).