



Original

Un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 empeora la función respiratoria y fomenta la actividad de los mastocitos en ratones sensibilizados a la ovalbúmina[☆]

Rosa Torres^{a,c,d}, Mónica Pérez^a, Alberto Marco^b, César Picado^{c,d} y Fernando de Mora^{a,*}

^a Departamento de Farmacología, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Departamento de Patología Animal, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^c Servicio de Neumología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

^d CIBER (Centro de Investigación Biomédica en Red) de Enfermedades Respiratorias (CibeRes), España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de septiembre de 2007

Aceptado el 22 de abril de 2008

On-line el 1 de abril de 2009

Palabras clave:

Asma

Ciclooxigenasa-2

Hiperreactividad

Mastocitos

Ratones sensibilizados a ovalbúmina

Rofecoxib

RESUMEN

Introducción y objetivo: Se ha señalado que la ciclooxigenasa-2 (COX-2) ejerce una función protectora en pacientes con asma mediante la producción de la prostaglandina E₂. Con el objetivo de reproducir dicho efecto en un modelo experimental y dilucidar los mecanismos implicados, hemos evaluado, en un modelo de asma alérgica en el ratón, el efecto de la inhibición de la COX-2 en la respuesta de las vías aéreas expuestas a ovalbúmina y en la actividad de los mastocitos.

Material y métodos: Se sensibilizaron ratones a la ovalbúmina (10 µg, vía intraperitoneal) y se reexposieron a ovalbúmina al 0,5% por vía intranasal. La mitad de los animales sensibilizados recibió tratamiento con rofecoxib (15 mg/kg al día, por vía oral, durante la fase de reexposición). Se evaluó la función pulmonar mediante pletismografía corporal antes y después de la reexposición a ovalbúmina, y se estableció el grado de inflamación broncovascular. También se midió la concentración sérica de la proteasa-1 de los mastocitos de ratón.

Resultados: Los ratones sensibilizados y tratados con rofecoxib mostraron una hiperreactividad bronquial 2,4 veces mayor que los del grupo control a una concentración de 100 mg/ml de metacolina. Asimismo, se apreció una clara tendencia hacia el empeoramiento del proceso inflamatorio en presencia de rofecoxib, aunque sin significación estadística. Estos cambios se acompañaron de un aumento significativo de la actividad de los mastocitos de la mucosa.

Conclusiones: La inhibición farmacológica de la COX-2 durante la reexposición a ovalbúmina agrava la función pulmonar, un fenómeno que consideramos se debe, al menos en parte, al incremento de la actividad de los mastocitos de las vías aéreas.

© 2007 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

A Cyclooxygenase-2 Selective Inhibitor Worsens Respiratory Function and Enhances Mast Cell Activity in Ovalbumin-Sensitized Mice

ABSTRACT

Background: Cyclooxygenase (COX)-2 activity has been said to have a protective effect in asthmatic patients as a result of prostaglandin E₂ production. In order to elucidate the mechanisms involved, we evaluated the impact of selective inhibition of COX-2 with rofecoxib during ovalbumin challenge, assessing mast cell activity and airway response in a murine model of asthma.

Material and methods: Mice were sensitized to ovalbumin (10 µg injected intraperitoneally) and further challenged with 0.5% intranasal ovalbumin. Half the sensitized animals were treated orally with rofecoxib (15 mg/kg/d during the challenge phase). Lung function was measured by whole body plethysmography before and after exposure to ovalbumin. The severity of airway inflammation was evaluated by means of a scoring system. Finally, the serum level of mouse mast cell protease-1 was determined as an indicator of mucosal mast cell activity.

Results: Sensitized mice treated with rofecoxib exhibited 2.4-fold greater airway hyperresponsiveness than did vehicle-treated mice at a methacholine concentration of 100 mg/ml. A clear trend toward worsening airway inflammation in the presence of rofecoxib was observed, although the difference between rofecoxib-treated and vehicle-treated animals was not significant. These changes were accompanied by a significant increase in mucosal mast cell activity.

Keywords:

Asthma

Cyclooxygenase-2

Hyperresponsiveness

Mast cell

Ovalbumin-sensitized mouse

Rofecoxib

[☆] Trabajo financiado por una subvención (FIS PI060592) del Instituto de Salud Carlos III, del Ministerio de Sanidad.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fernando.demora@uab.es (F. de Mora).

Conclusions: Selective pharmacological inhibition of COX-2 during the challenge phase worsens airway function in the ovalbumin-induced murine model of acute asthma. We suggest that this effect might be at least partially explained by the increase in airway mast cell activity.

© 2007 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Se considera que las prostaglandinas son potentes mediadores proinflamatorios, y se sabe que la prostaglandina E₂ (PGE₂) induce edema e hiperalgesia durante los ataques inflamatorios^{1,2}. Las prostaglandinas son producto del metabolismo del ácido araquidónico por parte de la ciclooxigenasa (COX), que posee al menos 2 isoformas: la COX-1 y la COX-2. Aunque la COX-1 se expresa de forma constitutiva, la COX-2 está inducida por estímulos proinflamatorios y, por lo tanto, es fundamental en la respuesta inflamatoria. Se ha propuesto la administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que inhiben la COX-2 de modo no selectivo para tratar las enfermedades inflamatorias³, especialmente en pacientes con intolerancia a los AINE^{4,5}.

En el asma, la actividad de la COX-2 se ha asociado al desarrollo de hiperreactividad de las vías respiratorias debido a su capacidad para producir prostaglandina D₂, un agente broncoconstrictor del músculo liso del aparato respiratorio⁶. Sin embargo, hay evidencia de que prostaglandinas como la PGE₂ y, por lo tanto, posiblemente la COX-2, pueden ejercer efectos protectores sobre el asma. Por ejemplo, la inhalación de PGE₂ atenúa e incluso elimina por completo el broncoespasmo inducido por alérgenos, el ejercicio y ciertos AINE en pacientes con asma⁷⁻⁹. Por consiguiente, el período refractario que normalmente sigue a un episodio inicial de broncoespasmo inducido por el ejercicio parece acortarse con la administración de un inhibidor de la COX^{10,11}. En consonancia con estas observaciones in vivo, células procedentes de las vías respiratorias de pacientes con asma inducida por la aspirina han mostrado poseer una capacidad reducida para producir COX-2 o PGE₂ in vitro¹²⁻¹⁷. Además, en animales con bloqueo genético o farmacológico de la COX-1 y/o de la COX-2 se ha observado que la reacción respiratoria tras la exposición a alérgenos es más intensa que la observada en animales de control¹⁸⁻²².

Aunque estas observaciones avalan que los productos de la COX-2 ejercen una acción protectora frente a la inflamación y el broncoespasmo, estamos lejos de comprender los mecanismos implicados. Los mastocitos de las vías respiratorias, que se sabe están implicados en el desarrollo del asma²³, presentan receptores de PGE₂ en su superficie, donde algunos han demostrado reducir la actividad de los mastocitos in vitro tras su activación^{24,25}. Puesto que los mastocitos producen una amplia gama de mediadores proinflamatorios y broncotrópicos²³, el posible efecto protector de la COX-2 en la respuesta asmática in vivo puede estar mediado por un efecto restrictivo de la PGE₂ en estas células. En consecuencia, el empeoramiento observado en la inflamación de las vías respiratorias de modelos murinos con deficiencia de COX¹⁹ podría explicarse por una mayor actividad de los mastocitos.

Para evaluar con mayor profundidad el papel que desempeña la COX-2 en la reactividad de vías respiratorias sensibilizadas y la relevancia de los mastocitos en el proceso, inhibimos la COX-2 por medio del fármaco selectivo rofecoxib en ratones sensibilizados a la ovalbúmina. El fármaco se administró sólo durante la fase de exposición a la ovalbúmina, y se valoró su efecto sobre la función de las vías respiratorias, la inflamación y la actividad de los mastocitos de la mucosa.

Material y métodos

Modelo de ratones sensibilizados a ovalbúmina

Los estudios en animales se realizaron con la aprobación del Comité de Ética de la Universitat Autònoma de Barcelona. Mediante una modificación del protocolo de Kobayashi et al²⁶, que está bien establecido, se expuso a ovalbúmina (Sigma, Madrid, España) a ratones hembra Balb/c de edad adulta (6-8 semanas). Brevemente, se indujo una sensibilización inicial a la ovalbúmina mediante la administración de 2 inyecciones intraperitoneales de 10 µg de ovalbúmina adsorbida en 1 mg de hidróxido de aluminio (Pierce, Rockford, Illinois, EE.UU.) en los días 0 (primer día del estudio) y 5, seguidas de varias exposiciones adicionales de 20 min con aerosol nebulizador, que contenía una solución de 5 mg/ml (0,5%) de ovalbúmina y que se administró en los días 12; 15; 18; 21, y 22.

Bloqueo selectivo de la ciclooxigenasa-2

Se distribuyeron los ratones en 2 grupos experimentales: uno formado por ratones sensibilizados a la ovalbúmina y tratados sólo con placebo (grupo control; n = 8), y otro constituido por ratones sensibilizados a ovalbúmina y tratados con rofecoxib, un inhibidor selectivo de la COX-2 (n = 7). Los animales de ambos grupos se manipularon de forma idéntica, con excepción del tratamiento recibido, que fue rofecoxib (Vioxx, MSD, Madrid, España) o placebo (15 g de sorbitol en 5 ml de solución salina). El rofecoxib se administró por sonda oral para asegurar la administración de una dosis completa de 15 mg/kg en todos los ratones tratados. Se administró el fármaco durante 14 días consecutivos, habiéndose iniciado el tratamiento un día antes de la primera exposición a ovalbúmina (es decir, el día 11); después de dicho período se sacrificaron los animales. Por consiguiente, los ratones tratados recibieron rofecoxib durante todo el proceso de exposición al alérgeno, pero no durante la fase inicial de sensibilización. Los ratones estuvieron bajo observación diaria a fin de detectar posibles efectos adversos al fármaco, y para ello se siguió un protocolo de supervisión que incluía la valoración del aspecto del pelaje, la postura corporal, la presencia de secreciones, el comportamiento y una respiración anormal.

Evaluación de la función de las vías respiratorias

Para evaluar la función de las vías respiratorias de los ratones de ambos grupos se les realizó una pletismografía de cuerpo entero no invasiva (WBP, Buxco, Winchester, Reino Unido). Esto permitió valorar la reactividad de las vías respiratorias a la metacolina 2 veces en el mismo animal: antes y después de la exposición a la ovalbúmina. La función de las vías respiratorias medida antes de la sensibilización (es decir, el día 2 del estudio) se tomó como referencia de la reactividad bronquial. También se evaluó la reactividad de las vías respiratorias en los ratones sensibilizados a la ovalbúmina el día 23, al cabo de 24 h de la última exposición a la ovalbúmina. Para ello se colocaron los ratones de ambos grupos, conscientes, en las cámaras de pletismografía con flujo de aire controlado y se les expuso a una

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4204227>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4204227>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)