

# Asma: daño epitelial bronquial

## Nuevos conceptos

**Agustín Castillo**

El epitelio de las vías aéreas separa el medio ambiente externo del medio interno. Puede ser visto como una organización de células cuya interacción normal mantiene el medio ambiente sano.

En enfermedades como el asma, el epitelio de las vías aéreas está alterado. Desde hace algunos años existe un mayor interés por el epitelio, y sus funciones se han entendido mejor. Las células epiteliales tienen múltiples efectos sobre el músculo liso de las vías aéreas. Las alteraciones inflamatorias del sistema respiratorio tales como el asma, se caracterizan típicamente por hiperreactividad bronquial.

Hay evidencias para sugerir que el daño o disfunción de células epiteliales podrían contribuir al aumento de la reactividad del músculo liso a una variedad de estímulos fisiológicos, farmacológicos y patológicos. Este fenómeno podría explicarse por algunos mecanismos. Por ejemplo: el daño del epitelio podría exponer las terminaciones nerviosas sensoriales y acentuar los reflejos neurológicos locales. Además, la pérdida de la función o integridad epitelial podría conducir a una permeabilidad aumentada a antígenos, y a cambios en la osmolaridad del fluido que cubre la superficie luminal de los bronquios. Sin embargo, en años recientes, varios investigadores han comprobado que el epitelio respiratorio genera una sustancia inhibidora que modula la capacidad de respuesta del músculo liso subyacente a las vías aéreas. Es el llamado "factor relajante derivado del epitelio" (EpDRF).

Está bien documentado que en los vasos sanguíneos el endotelio modula la reactividad del músculo liso al liberar factores que inducen relajación (EDRF) y contracción (endotelina). Este conocimiento, junto con el hallazgo de epitelio disfuncional en pacientes con asma, fue el inicio de experimentos *in vitro* para determinar si una situación análoga ocurría en el aparato respiratorio. Hoy, está bien establecida la detección de EpDRF por técnicas de bio-ensayo, aunque la identidad de este factor (o factores) permanece desconocida. Parece que definitivamente

no es idéntico al EDRF. Además, el mecanismo por el cual el EpDRF regula la capacidad de respuesta del músculo liso de las vías aéreas permanece indefinido. Son necesarias más investigaciones en este campo.

Naturalmente, no hay que aceptar que una sola sustancia del epitelio bronquial es la que afecta el músculo liso. Existen varias vías:

1. El epitelio intacto inhibe el tono del músculo liso por la liberación de prostaglandina E2 (PGE2), que tiene efectos inhibidores directos sobre el músculo liso. Esta acción la ejerce a muy bajas concentraciones a través de la inhibición presináptica de liberación de acetilcolina cuando el vago es estimulado.

El cultivo de células epiteliales humanas y de perros, produce bajas concentraciones de PGE2, pero cuando ellas son estimuladas por mediadores de la inflamación tales como bradiquininas o por proteína básica mayor de eosinófilos (MBP), las células del epitelio bronquial producen mayor cantidad de PGE2, la cual tiene profundos efectos sobre el tono del músculo liso.

2. Varios péptidos tales como las "taquiquininas" contraen el músculo liso de las vías aéreas. Las taquiquininas (como la sustancia P) son almacenadas en los nervios sensoriales y liberadas durante estimulación mecánica, química o farmacológica. Estas taquiquininas contraen el músculo liso de las vías aéreas. Los efectos contractiles de estas sustancias son modulados por una enzima unida a membranas: la "endopeptidasa neutra" (NEP), también llamada "encefalinas".

La ruptura o inactivación de estos neuropéptidos (taquiquininas) por NEP, limita su acción sobre el músculo liso. Esta actividad ha sido confirmada por estudios inmunohistoquímicos. Los inhibidores de NEP potencian los efectos de las taquiquininas.

Hay evidencia de que los procesos inflamatorios de las vías aéreas (ej.: virus) al producir descamación o denudación del epitelio, acentúan la acción de la sustancia P., debido a la disminución de NEP.

3. Las células del epitelio bronquial son capaces de generar productos por la interacción entre la 5 y la 15 lipooxigenasa, producidas por ellas, y el ácido araquidónico (AA). Quizás las más importantes serían las

Dr. Agustín Castillo Bonilla: Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna, Unidad de Neumología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.

"lipoxinas", de las cuales se conocen la A4 (LXA4) y la B4(LXB4); ambas tienen acción broncoconstrictora y pueden ser generadas en infecciones virales,

4. En 1988, Yanisawa, Kurihara y Kimura descubren la "endotelina" como un nuevo péptido vasoconstrictor producido por células endoteliales.

En 1989, Black, Shatei y Takahashi demuestran la formación de endotelina por células epiteliales traqueales cultivadas y en el presente año un grupo de investigadores de la Universidad de Milán, muestran experimentalmente numerosos sitios de unión que tiene el músculo liso bronquial para la endotelina y a la vez evidencian varias formas de endotelina liberadas por células epiteliales traqueales caninas, siendo la más potente la endotelina 1. Es de anotar que esta endotelina se libera en mayor cantidad cuando existe agresión al epitelio bronquial.

Hemos dicho que un cuadro patológico del asma es el desprendimiento epitelial. Estudios recientes sugieren que la proteína básica mayor (MBP), la proteína catiónica de eosinófilo (ECP), la peroxidasa de eosinófilo (EPO) y la neurotoxina derivada de eosinófilo (EDN), todas las cuales contenidas están en los granulos de eosinófilos, podrían contribuir al daño del epitelio respiratorio y desarrollar un papel clave en la patogénesis de la hiperreactividad bronquial en el asma. El factor activador de plaquetas (PAF) podría ser un gran mediador de este fenómeno debido a sus interacciones con eosinófilos.

El PAF es un potente mediador fosfolípido, activo biológicamente, liberado por varios tipos de células (plaquetas, neutrófilos, macrófagos, eosinófilos y células endoteliales), que interviene en reacciones inflamatorias y alérgicas. Existe una forma inactiva de PAF, llamada liso-PAF, que a su vez se puede reactivar en PAF. Un antagonista del PAF, el WEB 2086, ha sido usado en estudios experimentales con efectos notables. El PAF activa y degrana eosinófilos a través de receptores de superficie. Tiene una potente actividad quimiotáctica para eosinófilos y estimula la generación de radicales libres de oxígeno y leucotrieno C4 (LTC4) por estas células. Recientemente, Yukawa y Barnes han evidenciado que los eosinófilos producen ruptura del epitelio bronquial y junto con los neutrófilos tienen definitivamente efectos muy nocivos sobre este epitelio. El daño por los neutrófilos se produce a través de la liberación de sustancias citotóxicas, tales como catepsina G, elastasa y mieloperoxidasa. La magnitud del daño epitelial producido por neutrófilos es menos marcada que con eosinófilos. Vancheri y Jordana suministran evidencia de que los fibroblastos de vías aéreas liberan "factor estimulante de colonias de monocitos-granulocitos" (GM-CSF), y que esta citoquina puede mantener la viabilidad y posible activación de eosinófilos en los tejidos. Algunos de estos eosinófilos

serán transformados por interleuquina-5 en hipodensos, los cuales son más citotóxicos que los eosinófilos normodensos.

Una vez dañado el epitelio bronquial, los mecanismos que llevan a su regeneración son ahora mejor comprendidos, en esta era de la biología molecular y cuando los cultivos de líneas celulares se perfeccionan a diario.

Los procesos por los cuales las células epiteliales normales regulan su crecimiento y diferenciación son ahora mejor entendidos. Parece existir una relación casi directa entre la expresión de ciertos proto-oncogenes y la proliferación celular, en trabajos hechos con fibroblastos; no es conocido si existe una relación similar entre la expresión de proto-oncogenes y el crecimiento normal y diferenciación de las células epiteliales.

La vitamina A es esencial para mantener el estado normal de diferenciación epitelial. El ácido retinoico (AR), la forma activa de la vitamina A, cuando es agregado a una variedad de células en cultivo, usualmente inhibe la proliferación y en algunos casos induce diferenciación. Está bien establecido, que el epitelio traqueobronquial es sometido a metaplasia escamosa en ausencia de cantidades adecuadas de vitamina A. En un estudio llevada a cabo en el Departamento de Bioquímica de la Universidad de Boston, se demostró que el AR ejerció una acción mitogénica a bajas concentraciones, que se perdió cuando las concentraciones de AR aumentaron. El tratamiento de células traqueales de "hámster" con AR resultó en prolongada elevación de c-myc e histona, que podría ser la expresión del estado proliferativo de células tratadas con el AR y no la causa del aumento en el crecimiento celular.

Es posible que el AR interfiera con la regulación del factor de crecimiento de transformación beta (TGF-beta); esta citokina inhibe el crecimiento de la mayoría de las células epiteliales. La interferencia con la acción de este potente regulador de crecimiento podría resultar en una proliferación celular aumentada.

Ahora bien, en la injuria epitelial de las vías aéreas, la restauración de la funcionalidad y arquitectura, requiere de una pronta reparación de cualquier defecto; es razonable pensar que las células de las vías aéreas tendrán la capacidad de quimiotaxis.

Los fibroblastos de las vías aéreas se encuentran subyacentes a las células epiteliales. Estos fibroblastos generan dos sustancias que son fundamentales para la quimiotaxis de células epiteliales: fibronectina y "factor de crecimiento parecido a la insulina" (IGF-1).

Con base en estas dos sustancias, ambas muy quimiotácticas en medio tisular, aparentemente, se inicia la restauración del epitelio dañado, siendo este fenómeno la expresión de la interacción del mesénquima con el epitelio, que años atrás se venía observando en el útero.

Todo lo hasta ahora expresado, es el resultado de un profundo estado inflamatorio, que va siendo mejor

comprendido a medida que nuevas y refinadas técnicas de cultivos celulares van perfeccionándose y apareciendo en las investigaciones médicas.

Es indudable que es mucho lo que se ha avanzado en la fisiopatogenia del daño y regeneración del epitelio bronquial en el asma; sin embargo, es también cierto, que falta bastante por aprender en el campo de la biología molecular. Si pensamos que los eosinófilos son "ciudadanos de tejidos", obstaculizar la llegada de estas células al epitelio bronquial podría ser una forma eficiente de evitar alteraciones estructurales.

De las muchas "integrinas" (moléculas de adhesión), descritas, el ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular) es la base de la adherencia del eosinófilo a la célula endotelial. Este péptido o mejor glicoproteína, ha sido sintetizado recientemente y se ha evidenciado que la inyección soluble de ésta distrae la adherencia del eosinófilo a la célula endotelial y por lo tanto, muy posiblemente su paso a los tejidos. Ojalá que perspectivas terapéuticas como estas se vuelvan una realidad a corto plazo.

#### BIBLIOGRAFIA

1. **Black P, Ghatei, M A, Takahashi K.** Formation of endothelin by cultured airway epithelial cells. *FEBS lett* 1989; **225**: 129-132.
  2. **Mattoli S, Mezzeti M, Riva G, Allegra L, Fasoli A.** Specific binding of endothelin on human bronchial smooth muscle cells in culture and secretion of endothelin-like material from bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990; **3**:145-151.
  3. **Morrison K, Gao Y, Vanhoutte P.** Epithelial modulation of airway smooth muscle. *Lung Cell Mol Physiol* 1990; **2**:1254-126Z.
  4. **Niles R, Loewy B P, Brown K.** The effect of retinoic acid on growth and proto-oncogene expression in hamster tracheal epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990; **2**: 365-374.
  5. **Sang Joo K.** Elevated formation of lipoxins in viral antibody-positive rat alveolar macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990; **3**: 113-118.
  6. **Uchida Y, Ninomiya H, Saotone M, Yanagisawa M, Hasegawa S.** Endothelin a novel vasoconstrictor peptide, as potent bronchoconstrictor. *Eur J Pharmacol* 1988; **154**: 227-228.
  7. **Vancheri C, Gaudia J, Bienenstock J, Cox G, Stanis A, Jordan A.** Human lung fibroblast-derived granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) mediates eosinophil survival in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1989; **1**:281-295.
  8. **Vanhoutte P.** Epithelium-derived relaxing factor(s) and bronchial reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 1989; **83**: 855-861.
  9. **Yanagisawa M, Kirihara S, Kimura S.** A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; **332**: 411-415.
  10. **Yukawa T, Read Z, Wilson R, Cole P, Barnes P.** The effects of activated eosinophils and neutrophils on guinea pig airway epithelium in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1989; **2**: 341-353.
-