



El epitelio bronquial. Algo más que una barrera defensiva

A. Xaubet

Servicio de Neumología. Hospital Clínic. Barcelona.

Hasta hace algunos años, se consideraba que la única función del epitelio respiratorio consistía en los mecanismos de defensa frente a microorganismos y sustancias tóxicas inhaladas, mediante la acción de las secreciones mucosas y el transporte mucociliar. Las secreciones mucosas están constituidas por agua, electrolitos, lípidos y proteínas y recubren la superficie de la vía aérea. El origen de las proteínas del moco respiratorio es plasmático (albúmina, inmunoglobulinas) y glandular, como las glicoproteínas mucosas secretadas por las células mucosas glandulares y otras proteínas con acción antimicrobiana y de gran importancia para la defensa local como son la lisozima, la lactoferrina o el componente secretorio de la IgA, segregadas por las células serosas glandulares¹. Sin embargo, actualmente está demostrado que el epitelio respiratorio posee además otras funciones con gran importancia en la patogenia de las enfermedades de la vía aérea.

En gran parte, el conocimiento de estas funciones ha sido posible gracias al avance en los métodos experimentales *in vitro*. Se han desarrollado técnicas que permiten el cultivo de poblaciones puras de células epiteliales y que por tanto permiten el estudio detallado de sus funciones, sin la influencia de otros tipos celulares². Por otra parte, varios investigadores han utilizado con éxito las células epiteliales procedentes de la mucosa nasal, de obtención más fácil que las del epitelio bronquial, como método experimental para estudiar el comportamiento de las células epiteliales respiratorias³. La validez científica de este método se basa en el hecho de que las células epiteliales nasales son idénticas a las bronquiales, tanto desde el punto de vista funcional como estructural⁴.

Uno de los aspectos funcionales de las células epiteliales que ha motivado gran número de investigaciones *in vitro*, es el transporte iónico⁵. El epitelio respiratorio posee dos procesos activos de transporte de iones: secreción de cloro y absorción de sodio, que permiten la regulación de la hidratación y composición de las secreciones mucosas. Sus alteraciones explican las anomalías de la secreción mucosa observadas en la fibrosis quística, que se caracteriza por la disminución de la secreción de cloro y el aumento de

la absorción de sodio⁶. Indudablemente, el cultivo de células epiteliales de pacientes con esta enfermedad permite, además del estudio de la patogenia de la enfermedad, la investigación de nuevos fármacos para su tratamiento⁷.

Sin lugar a dudas, los avances más notorios en el estudio de las funciones del epitelio respiratorio, se han producido en el papel que desempeñan las células epiteliales en la patogenia de las enfermedades inflamatorias de la vía aérea, principalmente el asma bronquial. Estudios realizados mediante lavado broncoalveolar y biopsias bronquiales han demostrado que esta enfermedad se caracteriza por la inflamación de la mucosa respiratoria, cuya característica primordial es la infiltración eosinofílica, y la denudación del epitelio⁸. Los mecanismos que conducen a esta inflamación son consecuencia de interacciones celulares complejas, no totalmente demostradas. Las células epiteliales intervienen en estos fenómenos de comunicación intercelular, ya que se comportan en ciertos aspectos como células inflamatorias, esto es, liberando citoquinas y otros mediadores. Estudios *in vitro* han puesto de manifiesto que las células epiteliales liberan citoquinas, como las interleucinas 6 y 8 (IL-6, IL-8) y los factores estimulantes de colonias de macrófagos y de granulocitos (GM-CSF), de granulocitos (G-CSF) y de macrófagos (M-CSF), que regulan la activación, maduración y supervivencia de las células inflamatorias⁹. Cox et al¹⁰ han demostrado que células epiteliales bronquiales humanas alargan la supervivencia de los eosinófilos a través de la liberación de GM-CSF y en nuestro laboratorio hemos obtenido resultados similares al estudiar la interacción entre células epiteliales procedentes de mucosa nasal normal y de pólipos nasales, y eosinófilos¹¹. Además, las células epiteliales liberan factores quimiotácticos para los neutrófilos¹² y alargan la supervivencia de macrófagos y monocitos a través de la acción de las citoquinas GM-CSF y M-CSF¹³. Esta capacidad efectora de las células epiteliales y su comportamiento como células inflamatorias, ha motivado que algunos autores hayan propuesto la hipótesis del "control de la inflamación por el microambiente" para indicar que, citoquinas originadas en el tejido afectado, contribuyen directamente a la génesis de la inflamación de la vía aérea, principalmente la infiltración eosinofílica del asma bronquial¹⁴. El estudio de las interrelaciones entre células epiteliales y células inflamatorias constituye además un método experimental para investigar

Trabajo sufragado en parte por una beca de la Dirección General de Investigación Científica y Técnica (DGICYT, PM 91/0041).



el mecanismo de acción de los fármacos utilizados para el tratamiento del asma bronquial. Así, en nuestro laboratorio hemos observado que los glucocorticoides tanto sistémicos (metilprednisolona, dexametasona) como inhalados (budesonida) inhiben la supervivencia de los eosinófilos mediada por las células epiteliales¹¹.

Además de citoquinas, las células epiteliales liberan derivados del ácido araquidónico, principalmente 15-HETE y prostaglandina E2 (PGE2), con capacidad proinflamatoria y que regulan la constricción del músculo liso bronquial y la secreción glandular y por tanto, la broncoconstricción, la hipersecreción bronquial y la inflamación de la mucosa respiratoria¹⁵.

Aparte de su capacidad efectora, las células epiteliales intervienen activamente en los fenómenos de reparación del epitelio respiratorio. Cuando se producen lesiones en el epitelio respiratorio, como la denudación y descamación en el asma bronquial o las lesiones epiteliales en la bronquitis crónica, la adecuada reparación de las lesiones es crucial para prevenir la enfermedad irreversible de la vía aérea. En condiciones experimentales de agresión epitelial, se ha demostrado que las células epiteliales liberan sustancias quimiotácticas para ellas mismas¹⁶ y para los fibroblastos¹⁷ con el fin de reparar el daño tisular¹⁷. Ello explicaría que el examen anatomopatológico de la mucosa bronquial de pacientes con asma bronquial muestre engrosamiento de la membrana basal, a expensas de la acumulación de fibroblastos (fibrosis subepitelial), que podría contribuir al desarrollo de la obstrucción de la vía aérea¹⁸.

Por último, comentar que las células epiteliales liberan sustancias de naturaleza no completamente demostrada, que regulan la constricción del músculo liso bronquial¹⁹ y la importancia de la denominada "inflamación neurógena". Los neuropéptidos son sustancias liberadas por las terminaciones nerviosas, con diversas acciones sobre la secreción glandular y la contractibilidad del músculo liso bronquial. Estudios recientes han sugerido que estas sustancias influyen además sobre la infiltración inflamatoria de la mucosa respiratoria y sobre la liberación de mediadores por parte de las células epiteliales²⁰.

Los datos expuestos en los párrafos anteriores demuestran que las células epiteliales poseen multitud de funciones que explican en parte los mecanismos patogénicos de las enfermedades de la vía aérea. El constante desarrollo de métodos experimentales *in vitro* permitirá avanzar en el conocimiento de estas enfermedades y en la investigación de nuevos fármacos para su tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jacquot J, Hayem A, Galabert C. Functions of proteins and lipids in airway secretions. *Eur Respir J* 1992; 5:343-358.
2. Jorissen M, Van der Schueren B, Van den Bergh H, Cassiman JJ. Contribution of *in vitro* culture methods for respiratory epithelial cells to the study of the respiratory tract. *Eur Respir J* 1991; 4:210-217.
3. Jordana M, Dolovich J. La nariz como espejo de los bronquios. *Arch Bronconeumol* 1991; 27:1-2.
4. Devalia JL, Sapsford RJ, Wells CW, Richman P, Davies RJ. Culture and comparison of human bronchial and nasal epithelial cells *in vitro*. *Respir Med* 1990; 84:303-312.
5. Willamsen NJ, Davis CW, Boucher R. Intracellular Cl⁻ activity and Cl⁻ pathways in cultured human airway epithelium. *Am J Physiol* 1989; 256:C 1.033-C 1.044.
6. Widdicombe JH. Physiology of airway epithelia. En: Farmer SG, Hay DWP, eds. *The airway epithelium: physiology, pathophysiology and pharmacology*. New York: Dekker, 1991; 41-64.
7. Boucher RC, Stutts MF, Knowles RC, Cantley L, Gatzky JT. Na transport in cystic fibrosis respiratory epithelia. Abnormal basal rate and response to adenylate cyclase activation. *J Clin Invest* 1986; 78:1.245-1.252.
8. Kay AB. Asthma and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87:893-910.
9. Churchill L, Friedman B, Schleimer RP, Proud D. Production of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor by cultured human tracheal epithelial cells. *Immunol* 1992; 75:189-195.
10. Cox G, Ohtoshi T, Vancheri C et al. Promotion of eosinophil survival by human bronchial epithelial cells and its modulation by steroids. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991; 4:525-531.
11. Xaubet A, Mullol J, Carrión M et al. Eosinophil survival regulation by airway epithelial cells. Effects of glucocorticoids. *Eur Respir J* 1992; 5 (supl 15): 190s.
12. Rennard SI, Beckman J, Daughton D et al. The role of airway epithelium in cellular migration. En: Farmer SG, Hay DW, eds. *The airway epithelium: physiology, pathophysiology and pharmacology*. New York: Dekker 1991; 117-133.
13. Xing Z, Ohtoshi T, Ralph P, Gaudie J, Jordana M. Human upper airway structural derived cytokines support human peripheral blood monocyte survival: a potential mechanism for monocyte/macrophage accumulation in the tissue. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992; 6:212-218.
14. Jordana M, Vancheri C, Ohtoshi T et al. Hemopoietic function of the microenvironment in chronic airway inflammation. *Agents and Actions* 1989; 28:85-95.
15. Salari H, Chan Yeung M. Release of 15-hydroxyeicosatetraenoic acid (15-HETE) and prostaglandin E2 (PGE2) by cultured human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1989; 1:245-250.
16. Shoji S, Ertl RF, Linder J, Romberger DJ, Rennard SI. Bronchial epithelial cells produce chemotactic activity for bronchial epithelial cells. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:218-225.
17. Shoji S, Rickard KA, Ertl RF et al. Bronchial epithelial cells produce lung fibroblast chemotactic factor: fibronectin. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1989; 1:13-20.
18. Roche WR. Fibroblasts and asthma. *Clin Exp Allergy* 1991; 21:545-548.
19. Yu XY, Hubbard W, Spannhake EW. Inhibition of canine tracheal smooth muscle by mediators from cultured bronchial epithelial cells. *Am J Physiol* 1992; 262:L 229-L 234.
20. Barnes PJ. Interaction between airway epithelium and peptides. En: Farmer SG, Hay DW, eds. *The airway epithelium. Physiology, pathophysiology and pharmacology*. New York: Dekker 1991; 527-544.