



relacionadas, para entender la patogénesis de esta enfermedad. Un volumen creciente de información demuestra anomalías extrínsecas en la biología de los fibroblastos en la fibrosis pulmonar. Observaciones indicando que: a) fibroblastos derivados de pacientes con FP exhiben una conducta proliferativa acelerada en comparación a fibroblastos normales *in vitro*, b) el pulmón de pacientes con FP contiene una mayor proporción de fibroblastos sintetizando activamente colágeno, y c) fibroblastos de pacientes con FP expresan el gen de la colagenasa a un menor nivel que fibroblastos normales, ilustran este punto y conllevarían en conjunto, la deposición de MEC con características consistentes con fibrosis.

Estudios recientes en nuestro laboratorio investigando la habilidad de la MEC de "instruir" a las células que soporta, demuestran que estas MEC son capaces, a su vez, de regular la expresión del gen del colágeno en fibroblastos. Estas observaciones podrían contribuir a explicar la cronicidad de la FP. Por otra parte, el fibroblasto pulmonar podría también contribuir directamente a la perpetuación de la respuesta inflamatoria mediante la liberación de citoquinas activas en células inflamatorias como macrófagos, neutrófilos, etc. Claramente, los fibroblastos producen citoquinas como GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (CSF)), G-CSF (*granulocyte-CSF*), M-CSF (*macrophage-CSF*), IL-6 (*interleukin-6*) e IL-8 (*interleukin-8*). Estas citoquinas modulan un amplio espectro de actividades en células inflamatorias incluyendo quimiotaxis, supervivencia, proliferación y activación.

Un mecanismo adicional de modulación de la respuesta de células inflamatorias incluiría a la MEC en sí misma. En este sentido, hemos obtenido evidencias recientemente que MEC derivada de fibroblastos estimula la expresión de citoquinas como IL-1 (*interleukin-1*) y TNF (*tumor necrosis factor*) en monocitos. Estas dos citoquinas son, a su vez, capaces de estimular la producción de citoquinas en fibroblastos, de modo que es razonable visualizar un complejo de interacciones potencialmente auto-perpetuantes de la respuesta inflamatoria. En resumen, aberraciones en el tejido, esto es, en las células estructurales del tejido (fibroblastos), específicamente la alteración en el fenotipo efector (citoquinas) y metabólico (proteínas de la MEC), podrían contribuir significativamente a determinar el desarrollo de fibrosis pulmonar.

(Investigación subvencionada por el MRC de Canadá).

## MEDIADORES DE LA FIBROSIS (2)

A. XAUBET

*Servei de Pneumologia, Hospital Clinic. Barcelona.*

Uno de los conceptos básicos sobre la patogenia de la fibrosis pulmonar es que inflamación y fibrosis

están íntimamente relacionadas. Las células inmunofectoras pulmonares poseen la capacidad de liberar mediadores (radicales libres, derivados del ácido araquidónico, enzimas, citoquinas) que regulan la actividad de ellas mismas de forma autocrina y de las células parenquimatosas (fibroblastos). Como consecuencia de estos mecanismos de interacción celular, se desarrollan las alteraciones estructurales del pulmón fibrótico, caracterizadas por el incremento en el depósito de fibras de colágeno en el intersticio pulmonar. Los macrófagos alveolares (MA) liberan factores quimiotácticos para los neutrófilos (interleuquina-8, derivados del ácido araquidónico), así como radicales libres y enzimas con capacidad para producir lesiones tisulares. Además, los MA son las células que liberan mayor número de citoquinas que regulan la actividad de los fibroblastos: el *insulin growth factor I* (IGF-1), que estimula junto con la fibronectina la proliferación de fibroblastos; el *platelet derived growth factor* (PDGF) y el *transforming growth factor beta* (TGF) con propiedades proliferativas y quimiotácticas para las mismas células. También poseen la capacidad de inhibir la proliferación de fibroblastos, a través de la liberación de interleuquina 1 (IL 1). Esta gran capacidad efectora ha motivado que se considere al MA como el elemento central de los mecanismos inflamatorios que conducen a la fibrosis pulmonar.

Los neutrófilos son uno de los principales constituyentes de la alveolitis de la fibrosis pulmonar. Liberan radicales libres (oxidantes) y enzimas que contribuyen a la degradación de la matriz extracelular. A diferencia del MA, los neutrófilos apenas liberan citoquinas. Tanto el lavado broncoalveolar (LBA) como las muestras biópsicas de algunos pacientes con fibrosis se caracterizan por marcada presencia de linfocitos, lo cual se ha asociado a mejor pronóstico y mejor respuesta al tratamiento. Los linfocitos activados, liberan mediadores (interferon gamma) con efectos tanto estimuladores como inhibidores para la proliferación de fibroblastos, factores quimiotácticos para los fibroblastos y estimuladores de la síntesis de colágeno. Asimismo, liberan citoquinas (IL 3, IL 5) con efecto regulador sobre otras células inflamatorias.

El papel desempeñado por los eosinófilos y mastocitos ha sido menos estudiado. La eosinofilia del LBA de la fibrosis se ha asociado a mal pronóstico de la enfermedad y se ha observado que los eosinófilos de estos pacientes están activados y liberan mediadores proteicos (proteína catiónica) con propiedades citotóxicas. Los mastocitos estimulan la proliferación de fibroblastos a través de la liberación de histamina. El número de mediadores celulares involucrados en la patogenia de la fibrosis es considerable. La cuestión primordial es no saber cuál es el más importante, sino el efecto desarrollado por todos ellos en conjunto. Es probable que estos mediadores alcancen concentraciones elevadas en el microambiente celular, condicionando una inflamación continuada, que conduciría al desarrollo de la fibrosis.