

Investigación básica sobre asma: ¿hacia dónde nos dirigimos?

David Ramos-Barbón

Unidad de Investigación. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña. España.
Departamento de Medicina. McGill University. Montreal. Canadá.

En los últimos 10 años se ha publicado como promedio un artículo original de investigación sobre asma cada 3 h. El montante invertido en estas decenas de miles de publicaciones, más una parte oculta en forma de estudios industriales no publicados, es una cifra sin definición fácilmente accesible. La extensa actividad científica centrada en el asma es un indicador obvio de la importancia del problema. La prevalencia del asma en niños de 13-14 años varía entre el 6 y el 10% en España, el 10 y el 14% en Canadá-EE.UU., y alcanza el 19% en Australia-Nueva Zelanda¹. Las cifras de prevalencia poblacional global, incluida el asma en el adulto, son más difíciles de definir con exactitud. Sin duda, el fruto del esfuerzo científico ha hecho que la medicina pueda ofrecer a muchos pacientes con asma recursos terapéuticos que les permiten controlar la enfermedad de forma bastante satisfactoria. Sin embargo, si la finalidad de la investigación es avanzar hacia una mejoría del problema (o, en su extremo ideal, terminar con la enfermedad), en el caso del asma la naturaleza parece adelantarse a la intervención humana mediante sus propios experimentos sobre nuestro sistema inmunitario. De hecho, la prevalencia del asma se ha incrementado de forma sostenida en los países industrializados durante los últimos 50 años^{2,3}, junto con la prevalencia de manifestaciones alérgicas en general y enfermedades autoinmunitarias. Aunque la evaluación epidemiológica de la pérdida de función pulmonar en asmáticos tendrá que aguardar nuevos datos⁴, la cantidad absoluta de pacientes con asma de difícil control, deterioro de la calidad de vida y posibilidad de crisis de riesgo vital puede haber aumentado a pesar de los tratamientos. En este contexto los datos científicos sobre los mecanismos de la enfermedad se producen a un ritmo vertiginoso, pero en forma de un espacio vectorial de gran dificultad para el

avance hacia una mejor integración de la complejidad del asma. No es difícil compartir la opinión de que no ha habido avances categóricos en el tratamiento del asma después de la introducción de los corticoides inhalados. ¿Ha habido avance global? Podemos tratar mejor a muchos asmáticos, pero hay muchos más asmáticos que tratar y más asmáticos de difícil control. ¿Hacia dónde nos dirige la investigación básica sobre el asma?

Estamos en un tiempo de retos científicos sin precedentes y de avances tecnológicos impensables hace pocos años. Todos los campos y temas de investigación se ven alcanzados por este despliegue, y no son una excepción los actuales frentes de avance en el asma, tales como las bases inmunológicas de la inflamación y su regulación, la remodelación de las vías respiratorias, los factores genéticos de susceptibilidad y el papel de los factores medioambientales y modo de vida. Es difícil hacer una breve síntesis de los recursos tecnológicos disponibles para la investigación y la situación actual y dirección futura de su aplicación al asma. Sin embargo, es posible seleccionar algunos puntos de importancia general. Una piedra angular de la generación de nuevo conocimiento son los modelos animales de enfermedad experimental. Las observaciones realizadas sobre pacientes con asma han proporcionado descripciones detalladas de la inflamación crónica y sus ejecutores celulares y bioquímicos, de los diversos cambios estructurales que conforman el fenómeno de la remodelación de las vías respiratorias y, en una medida relevante, de la relación de éstos con el cuadro clínico de la enfermedad y su evolución. Sin embargo, las limitaciones obvias de la investigación en humanos no permiten determinar los mecanismos de la enfermedad y su correlación clínica hasta el nivel de entendimiento que es necesario para identificar dianas terapéuticas o preventivas y diseñar los agentes y las estrategias consiguientes. La mayoría de los datos en modelos animales se han generado en el ratón y la rata, ofreciendo cada especie sus ventajas y limitaciones⁵⁻⁷. En la rata ha sido posible inducir sensibilización alérgica, inflamación de vías respiratorias inducida por células T *helper* 2, respuestas alérgicas temprana y tardía a la broncoprovocación con alérgeno, hiperreactividad bronquial frente a agonistas colinérgicos y remodelación estructural. Este modelo ha propor-

D. Ramos-Barbón es investigador contratado del Sistema Nacional de Salud (Fondo de Investigaciones Sanitarias, expediente CP04/00313).

Correspondencia: Dr. D. Ramos-Barbón.
Unidad de Investigación. Anexo Hospital Materno-Infantil.
Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo.
Xubias de Arriba, 84. 15006 A Coruña. España.
Correo electrónico: david.ramos-barbon@canalejo.org

Recibido: 18-4-2006; aceptado para su publicación: 4-7-2006.

cionado de hecho una excelente herramienta para diseccionar el papel de las células T en el asma. El ratón ha ofrecido la posibilidad de generar animales transgénicos en los que se ha potenciado o anulado la expresión de genes específicos, una tecnología explotada ampliamente para el estudio del papel de diversas citocinas en la remodelación de las vías respiratorias, pero con el inconveniente de que en este tipo de estudios no se ha enfocado el asma en un contexto inmunológicamente relevante, como lo hacen los estudios basados en la sensibilización y broncoprovocación. En cualquiera que sea el modelo elegido, con sus ventajas e inconvenientes, los datos experimentales *in vivo* se complementan con una amplia información que se produce mediante el análisis de los especímenes biológicos obtenidos de los animales, o también de muestras humanas. De este modo pueden explorarse complejas relaciones entre variables de fisiología respiratoria, inmunología, biología celular, análisis morfológico cuantitativo de cambios estructurales y datos de expresión genética. Las tecnologías de detección basadas en anticuerpos monoclonales y amplificación de señales permiten actualmente identificar una infinidad de marcadores específicos. La inmunohistoquímica e inmunofluorescencia en secciones de tejido pulmonar explotan estos recursos para identificar una amplia diversidad de marcadores fenotípicos en las subpoblaciones leucocitarias implicadas en los infiltrados inflamatorios y evaluar cambios en componentes específicos de las estructuras tisulares de las vías respiratorias, tales como proteínas contráctiles del músculo liso y componentes de la matriz extracelular. Mediante la microscopia confocal se realizan secciones ópticas ultrafinas a nivel subcelular, reconstrucciones tridimensionales de estructuras y colocalizaciones extremadamente precisas de distintos marcadores. La morfometría y estereología asistidas por análisis de imagen digital convierten toda esta información morfológica en datos cuantitativos. La microdissección de captura por láser permite aislar fragmentos seleccionados de tejido e incluso células individuales a partir de las preparaciones microscópicas para su análisis posterior. La citometría de flujo permite el análisis célula a célula, con infinidad de aplicaciones en suspensiones celulares cultivadas u obtenidas directamente de animales o humanos, y la separación de subpoblaciones de características determinadas. Sea en secciones de tejido o en suspensiones celulares, diversas herramientas facilitan el análisis del ciclo celular y la apoptosis, 2 campos de particular importancia para el conocimiento de los mecanismos de homeostasis de tejidos, daño y reparación, y remodelación estructural patológica de las vías respiratorias. La biología molecular proporciona un inmenso panel de herramientas en constante evolución, que permiten analizar cualitativa o cuantitativamente la expresión de genes de interés en diversos tipos de preparaciones, o realizar amplios barridos exploratorios mediante la tecnología de chips de ADN. Más allá de analizar la expresión genética, es posible su manipulación induciendo o anulando de forma controlada su expresión en las células, tejido u órgano, u organismo completo. Por último, las técnicas de proteómica han dado paso a la ex-

ploración “posgenómica” de la expresión diferencial de genes en diversos productos y constituyen el inicio de un largo camino que deberá proporcionar sentido útil a la secuenciación del genoma de diversas especies.

La aplicación de todos estos recursos tecnológicos al asma está generando abundante información que permite entender parcialmente su patogenia y hace tentador entrever algunas líneas de interés futuro, en las que la concentración del esfuerzo investigador podría traducirse en avances significativos. El siglo XX vio desentrelazarse los mecanismos íntimos del reconocimiento antigénico específico, en el que se basa la discriminación entre lo propio y lo ajeno, las respuestas adaptativas de nuestro sistema inmunitario y su capacidad de memoria. Con ello se sentó un pilar fundamental (pero insuficiente) para el entendimiento del asma. Ahora una de las grandes lagunas de las que es necesario ocuparse estriba en entender mejor por qué la vertiente adaptativa de nuestro sistema inmunitario crea en el asma (sea “extrínseca” o “intrínseca”) respuestas innecesarias y persistentes en una proporción de la población cuya rápida expansión no se explica por factores de susceptibilidad genética. La teoría de la higiene ya ha aportado argumentos verosímiles en esta dirección, pero tiene fisuras⁸. La exploración de los mecanismos del sistema inmunitario innato, un terreno aún poco desbrozado en comparación con el sistema inmunitario adaptativo, desvelará probablemente claves importantes sobre los interruptores que modulan a este último en el asma. En un ámbito mucho más amplio que el asma, se puede conjeturar que en los años venideros se producirá una deriva del interés general de la inmunología hacia el sistema inmunitario innato. Otro acontecimiento, que el instante de cambio de siglo acaba de presenciar, es la evolución conceptual de inflamación a remodelación. Las causas que alteran una respuesta reparadora y la convierten en remodelación estructural patológica están situándose progresivamente en el filo de corte del interés científico en el asma y otras enfermedades que, como la aterosclerosis, cursan con una asociación entre inflamación crónica y remodelación tisular. Un centro de atención venidero en este campo podrá ser la regulación conjunta del ciclo celular y la apoptosis en una encrucijada en la que mecanismos básicos compartidos podrían, mediante conmutadores quizá más sutiles de lo imaginado, dar lugar a morfogénesis, reparación, remodelación o neoplasia. Otra corriente cuyo desarrollo inmediato se anticipa, dentro también de un contexto de interés más general, es el papel y la función de las células madre pluripotenciales del adulto en los fenómenos reparadores y remodeladores; concretamente en el asma, sus vías de migración, interacción con el sistema inmunitario, probable reclutamiento a las vías respiratorias y diferenciación. En fin, está claro que retos no faltan, y es poco el camino andado, y el ejercicio del oficio de investigador es actualmente desbordante como quizá nunca lo ha sido. No obstante, no se debería perder de vista la necesidad de que la investigación tenga como fruto un avance neto en la resolución o mejoría de los problemas planteados. En este sentido se echa de menos un esfuerzo de consulta y consenso que produzca unas

“directrices para la investigación en el asma” de ámbito internacional, en las que se establezcan las prioridades de investigación sobre el asma para los próximos años, definiendo las preguntas específicas más importantes en las que se debería centrar la labor investigadora. En ciencia, más difícil e importante que encontrar respuestas puede ser encontrar las preguntas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beasley R, Keil U, Von Mutius E, Pearce N. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*. 1998;351:1225-32.
2. European Community Respiratory Health Survey. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J*. 1996;9:687-95.
3. Peat JK, Li J. Reversing the trend: reducing the prevalence of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:1-10.
4. The European Community Respiratory Health Survey II. *Eur Respir J*. 2002;20:1071-9.
5. Torres R, Picado C, De Mora F. Descubriendo el asma de origen alérgico a través del ratón. Un repaso a la patogenia de los modelos de asma alérgica en el ratón y su similitud con el asma alérgica humana. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:141-52.
6. Cortijo J. Modelos experimentales de asma. Aportaciones y limitaciones. *Arch Bronconeumol*. 2003;39:54-6.
7. Ramos-Barbón D, Ludwig MS, Martin JG. Airway remodeling: lessons from animal models. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2004;27:3-22.
8. Ramsey CD, Celedon JC. The hygiene hypothesis and asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2005;11:14-20.