



# ENFERMEDADES INTERSTICIALES PULMONARES

## 1. Etiopatogenia y clínica

Moderador: M. Selman (Tlalpan, México)

Etiopatogenia. M. Selman (México).

Mediadores de la fibrosis (1). M. Jordana (Hamilton).

Mediadores de la fibrosis (2). A. Xaubet (Barcelona).

Alveolitis alérgicas extrínsecas. F. Morell (Barcelona).

Síndrome tóxico. P. Martín-Escribano (Madrid).

## 2. Función pulmonar

Moderador: J. Roca (Barcelona).

Circulación pulmonar. C. Lupi-Herrera (México).

Intercambio de gases. AGN. Agustí (Barcelona).

## 1. Etiopatogenia y clínica

Moderador: M. Selman

### ETIOPATOGENIA

M. SELMAN

*Instituto de Enfermedades Respiratorias. SSA, México.*

La acumulación anormal de colágena en el intersticio pulmonar constituye el evento final común hacia donde convergen la mayoría de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. De esta manera, nuestro entendimiento de los mecanismos responsables de la fibrosis pulmonar dependerá del conocimiento de los mecanismos de regulación de la síntesis y degradación de las moléculas que forman parte de la matriz intersticial, en especial de las colágenas, y la pérdida de este control durante la fibrogénesis. Las colágenas forman una familia de proteínas de las cuales se conocen a la fecha 13 tipos genéticamente diferentes. En el parénquima pulmonar se han identificado las colágenas tipo I y tipo III en el intersticio, la colágena tipo IV en las membranas basales y la colágena tipo V, que parece formar parte de ambas estructuras.

En condiciones normales existe un equilibrio dinámico entre los mecanismos celulares y moleculares que controlan la síntesis y degradación de esta familia de proteínas. Durante la fibrogénesis pulmonar, este equilibrio se rompe, lo que se traduce en la acumulación excesiva y desordenada de colágenas en el parénquima, con la consecuente destrucción de las unidades alveolo-capilares. Estudios desarrollados en nuestro laboratorio, tanto en humanos como en animales experimentales, demuestran que la síntesis de colágenas se incrementa. Esto ocurre primero con la colágena tipo III y posteriormente con la colágena tipo I. Sin embargo, el aumento en la síntesis parece ser un fenómeno transitorio, dado que en las etapas avanzadas de la fibrosis pulmonar, esta respuesta a la agresión se puede encontrar dentro de límites normales. Por otro

lado, una disminución en la actividad colagenolítica parece desempeñar un papel central en la acumulación de las colágenas intersticiales. Esta alteración en el catabolismo, puede aparecer en etapas tempranas de la enfermedad –fase inflamatoria– y es aparentemente progresiva.

Estudios recientes en nuestro laboratorio sugieren que la disminución en la producción de colagenasa por parte de los fibroblastos y el aumento en la secreción de inhibidores de la enzima, constituyen parte de los eventos moleculares responsables de la disminución en la colagenolisis durante el desarrollo de la fibrosis pulmonar. En resumen, la pérdida del balance entre la síntesis y la degradación de las colágenas constituye la pieza maestra en el desarrollo de la fibrogénesis pulmonar, pero los mecanismos celulares y moleculares involucrados en esta alteración no se conocen con precisión.

### MEDIADORES DE LA FIBROSIS (I)

M. JORDANA

*Department of Pathology, Molecular Virology and Immunology Program, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canadá.*

Es hoy un hecho ampliamente reconocido que la fibrosis pulmonar (FP) representa un trastorno profundo de la arquitectura del pulmón que resulta de alteraciones en la deposición, distribución y/o organización de las proteínas que conforman la matriz extracelular (MEC). Además, la presencia mantenida de inflamación es una característica histopatológica fundamental de la FP. De modo que, clarificar la relación que existe entre los procesos fibrótico e inflamatorio y determinar los factores que determinan la cronicidad de la FP son cuestiones centrales, y probablemente



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 inmunoelectoras 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.