

ORGANIZACIÓN FUNCIONAL DEL MACRÓFAGO ALVEOLAR

J.L. Pérez Arellano, J.E. Losa García, M.J. García Martín, M.C. Alcázar Montero, M. Cordero Sánchez* y A. Jiménez López

Servicio de Medicina Interna II y *Servicio de Medicina Interna III.
Cátedra de Patología General. Hospital Clínico Universitario Salamanca.

Introducción

El macrófago alveolar (MA) es una célula que posee una actividad funcional altamente especializada. Además, al ser fácilmente accesible su obtención mediante lavado broncoalveolar (LBA), el MA ha sido estudiado en profundidad tanto en el animal de experimentación desde 1961¹ como en el hombre desde 1967². Como consecuencia de estos hechos, la información de la que disponemos es muy abundante pero, en general, poco sistematizada. Adams y Hamilton, en 1984³, se aproximaron a este problema distinguiendo dos conceptos de gran interés: *capacidad* y *funciones*. El término *capacidad* hacía relación a características simples, definibles en términos bioquímicos o inmunológicos y, habitualmente codificadas por un gen aislado (p. ej. receptores quimiotácticos, enzimas, etc). Por el contrario, bajo el término "función" estos autores incluyeron al menos dos conceptos diferentes: el resultado de la interacción de varias capacidades (p. ej. adherencia, quimiotaxis, etc) y la unión de estas últimas para desempeñar una determinada actividad (p. ej. antibacteriana, antitumoral, etc.) Por esta razón hemos reservado el término *función* para describir el resultado de la interacción directa de varias capacidades, acuñando el concepto *acción* como la respuesta combinada de varias funciones encaminada a un objetivo concreto (destrucción bacteriana, lisis tumoral, etc). De forma esquemática podemos resumir la organización fisiológica del MA en la figura 1.

Los grupos principales de capacidades del macrófago alveolar quedan resumidos en la tabla I. El estudio exhaustivo de las mismas excede los límites de nuestro trabajo, por lo que nos centraremos en las funciones y acciones, mencionando exclusivamente las capacidades implicadas en las mismas.

FUNCIONES DEL MACRÓFAGO ALVEOLAR

Las principales funciones que realiza el macrófago alveolar quedan recogidas en la tabla II. Todas ellas dependen de la presencia de determinadas capacidades que serán detalladas en cada epígrafe.

Adherencia

Es la propiedad que poseen algunas células (en especial las de estirpe hemopoyética) para unirse físicamente a otros elementos celulares y a diversos componentes de la matriz extracelular. Todas las células del sistema mononuclear fagocítico presentan una gran capacidad de adherencia, no solo *in vivo*, sino también *in vitro*. Este hecho se ha empleado habitualmente en la identificación y aislamiento de estas células en la sangre y en los diversos líquidos biológicos. Antes de detallar los mecanismos implicados en este fenómeno, debemos mencionar dos consideraciones generales referidas a la adherencia:

–Es un proceso dinámico, ya que requiere para su realización el concurso de factores promotores.

–Es un requisito esencial para que puedan desarrollarse las funciones restantes⁴.

–Capacidades involucradas

Para que la adherencia se realice correctamente se precisa la integridad estructural y funcional de los siguientes sistemas:

–Moléculas de membrana.

En este apartado se incluyen principalmente las integrinas, aunque debemos señalar que existen otras moléculas que, sin compartir las características estructurales y funcionales de aquéllas, realizan una función de contacto intercelular (p. ej., proteína fijadora de trombospodina)⁵. Bajo el término *integrinas* se incluye un grupo de moléculas de membrana involucradas en la adhesión, tanto intracelular como entre elementos del tejido conectivo y células⁶. Todas ellas poseen una serie de rasgos comunes:

–Requieren la presencia de cationes divalentes para su adecuado funcionamiento⁶.

–Reconocen a ligandos con una estructura peptídica común: Arg-Gly-Asp (RDG). Además, la mayor parte de estos ligandos posee dos propiedades de gran interés en lo que respecta al macrófago alveolar:

–Se encuentran formando parte del tejido conectivo (p. ej., laminina, colágeno, fibronectina).

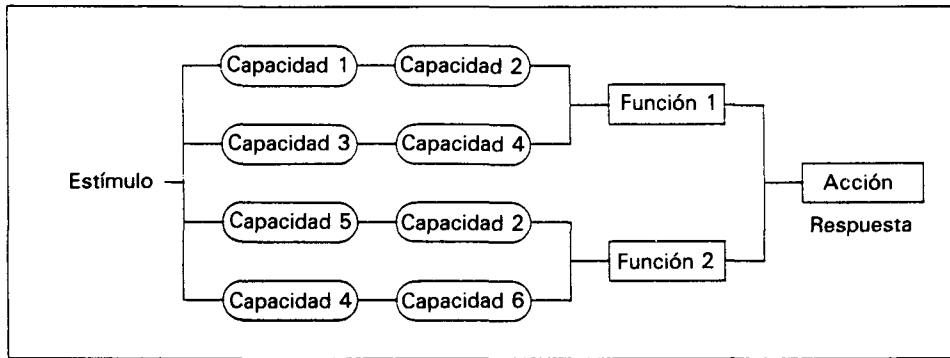
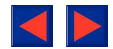


Fig. 1. Organización funcional del macrófago alveolar.

TABLA I
Grupos de capacidades del macrófago alveolar

Capacidades dependientes de la membrana Receptores Ectoenzimas Membrana Segundos mensajeros Sistema vacuolar-secretorio Sistema respiratorio Citoesqueleto

TABLA II
Funciones del macrófago alveolar

Adherencia Quimiotaxis Fagocitosis Destrucción intracelular Citotoxicidad

–Incrementan la fagocitosis mediada por complemento y/o IgG⁷⁻⁹.

En general, son moléculas cuya expresión en membrana se incrementa con la activación celular^{10, 11}.

Su estructura es heterodimérica, con una cadena β común a varias familias y diferentes cadenas α en cada familia, que definen a los distintos elementos⁶.

Los tres grupos de integrinas son: las *moléculas VLA* (very late activation antigen), la *vitronectina* y las *moléculas de adhesión leucocitaria (complejo CD11/CD18)*. Aunque inicialmente se describieron en linfocitos y plaquetas, en la actualidad se ha demostrado que algunas células de estirpe macrófaga expresan en superficie *antígenos VLA*¹⁰⁻¹². El aspecto más interesante de estos antígenos es su significación funcional, comportándose como receptores para diferentes moléculas del tejido conectivo. Así, el VLA-2 sería el receptor para el colágeno; VLA-3 y VLA-5 funcionarían como receptores para la fibronectina y el VLA-6 correspondería al receptor para la laminina^{6, 13}. De todos ellos, en la actualidad únicamente existe evidencia indirecta de la presencia en el MA de receptor para fibronectina¹⁴ y de receptor para laminina¹⁵. La *vitronectina (VNR)* es una proteína que posee al menos tres acciones: interviene en la adhesión intercelular, permite la unión de células a glicosaminoglicanos (GAG) y actúa en las fases finales de activación del sistema

del complemento (proteína S del complemento) inactivando los “complejos de ataque” que permanecen solubles¹⁶. Aunque existen datos que demuestran la presencia del receptor para vitronectina en algunas células del SMF¹⁷, según nuestros datos no ha sido estudiada su expresión en el MA. Las *moléculas de adhesión leucocitaria* incluyen el LFA-1 (leukocyte function antigen-1) (CD11a/CD18), el CR3 (receptor para C3bi) (CD11b/CD18) y CR4 (proteína 150/95) (CD11c/CD18). De todas estas proteínas, la LFA-1 interviene principalmente en la adherencia mientras que CR3 y CR4 actúan fundamentalmente en la fagocitosis (ver más adelante). La LFA-1 es un heterodímero de amplia distribución tisular, cuya función principal es la adhesión entre macrófagos y linfocitos T¹⁸. Al parecer interacciona con una molécula, también ampliamente distribuida, denominada ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), siendo la unión de ambas un requisito previo para la unión del complejo CD3/TRC con el antígeno presentado por el macrófago¹⁸. Se ha demostrado que el MA expresa LFA-1, aunque con menor intensidad que otras células del SMF¹⁹.

Teniendo en cuenta estos datos, en la figura 2 representamos esquemáticamente los posibles ligandos del macrófago alveolar a otras células y estructuras extracelulares.

–Segundos mensajeros.

Aunque no se han caracterizado de modo tan preciso como los de la quimiotaxis, existen datos que sugieren la participación de dos tipos de sistemas de transducción: eicosanoides y sistema de la adenilato-ciclasa.

• Eicosanoides. La intervención de los derivados del ácido araquidónico en la adherencia se sustenta en dos tipos de pruebas: directas (medición de metabolitos tras la adhesión) e indirectas (empleo de inhibidores enzimáticos). Así, se ha observado que los macrófagos alveolares, tras la adhesión a superficies plásticas presentan un rápido incremento en la producción de TXB₂ (metabolito estable del TXA₂) y en la generación de LTB₄²⁰. Por otro lado, el empleo de inhibidores de las tres enzimas claves del metabolismo del ácido araquidónico (hidrocortisona, indometazina y benoxapofén) disminuye la adherencia del macrófago alveolar^{21, 22}.

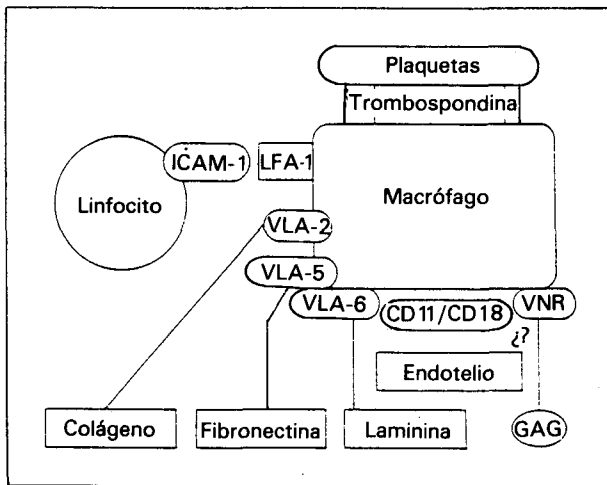
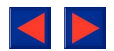


Fig. 2. Moléculas de adhesión y ligandos.

• Sistema de adenilato-ciclase^{23, 24}. Los fármacos que elevan los niveles intracelulares de AMPc (aminofilina o análogos) ocasionan una transitoria pérdida de la adherencia. Tal vez este hecho se relacione con la alteración de la polimerización de los microtúbulos inducida por la elevación de AMPc.

-Citoesqueleto. El empleo de sustancias que disgregan los microtúbulos (p. ej. colchicina) da lugar a pérdida de la adherencia en macrófagos alveolares y otros tipos celulares^{23, 25}.

Factores promotores. Como ya se ha mencionado, los macrófagos precisan el concurso de fenómenos que induzcan su adhesión. Los más importantes son:

-Exposición de moléculas ocultas. Por ejemplo, los diferentes componentes de la matriz extracelular del tejido conectivo que, en condiciones normales, están recubiertos por endotelio o epitelio.

-Expresión de receptores ocultos. En condiciones fisiológicas, el endotelio normal no exhibe receptores que permitan la adhesión de las células del SMF. Sin embargo, la infección viral²⁶, la hiperoxia²⁷ o la acción de la endotoxina²⁸ dan lugar a un incremento de la adhesividad, posiblemente a través de un aumento en la expresión de receptores (p. ej. Fc o CR3)²⁹. Además, la adhesión de macrófagos al endotelio se estimula tras la incubación de éste con interleucina 1 o TNF α ^{30, 31}.

-Aumento en el número de receptores. Aunque tanto los linfocitos T y B como los monocitos poseen basalmente un escaso número de receptores ICAM-1, en presencia de mitógenos adecuados experimentan una drástica up-regulación en un breve período de tiempo³².

-Exposición a sustancias diversas. Citaremos aquí el incremento en la adherencia de las células del SMF al

ser expuestas a sustancias quimiotácticas (C5a o péptidos formilados)³³ o diversos lípidos³⁴.

Factores inhibidores.

Además de los fármacos mencionados previamente, existen otras circunstancias que pueden deprimir la adherencia del macrófago alveolar. Entre ellas podemos citar, por su especial relevancia desde el punto de vista clínico, la exposición al humo del tabaco³⁵ y el uso del etanol²³.

Evaluación de la adherencia

Aunque se han diseñado un gran número de técnicas (revisadas en³³) que intentan medir la adherencia, resulta evidente, por los datos expuestos, que no es correcto extrapolar los resultados de la adherencia a diversos tipos celulares (p. ej. endotelio, neumocitos tipo I, etc).

Quimiotaxis³⁶

El término quimiotaxis se empleó inicialmente para definir cualquier movimiento celular en respuesta a un estímulo químico. Sin embargo, en la actualidad se reserva el término quimiotaxis para definir a la migración celular dirigida a favor de un gradiente de concentración de un estímulo químico.

Mecanismo de la quimiotaxis

La mayoría de los autores distinguen tres fases:

-Fase de reconocimiento. Los diversos quimiotractantes interaccionan con sus receptores específicos localizados en la superficie celular generándose una señal. Los diferentes quimiotractantes quedan señalados en la tabla III³⁷⁻³⁹. Los MA poseen al menos dos tipos de receptores quimiotácticos: receptor para péptidos N-formilados y receptor para C5a^{37, 40}. Ambos tipos están acoplados a una proteína G reguladora (GTP dependiente)⁴¹ que da lugar a la alternancia entre los dos estados funcionales (alta y baja afinidad) del receptor.

-Fase de transducción. La señal se transmite al interior de la célula y pone en marcha una serie de mecanismos que darán lugar a la activación de los elementos motores de la célula. Los receptores quimiotácticos del macrófago alveolar utilizan el sistema de los fosfoinosítoles como mecanismo de transducción^{42, 43}.

TABLA III

Principales sustancias quimioattractantes del MA

<i>Sustancias exógenas</i>
Péptidos N-formilados (presentes en la pared bacteriana)
Partículas minerales (p. ej., sílice)
<i>Productos endógenos derivados de la inflamación</i>
C5a y C5 des-arg
Leucotrieno B4,
Factor de activación plaquetar (PAF)
LDCF (lymphocyte-derived chemotactic factor)
<i>Neuropéptidos</i>
Benzodiazepinas
Sustancia P



Los efectos netos de la activación de este sistema son la elevación transitoria de calcio intracitoplasmático y la activación de las proteincinasas C.

–*Fase efectora.* El aparato motor de la célula determina el desplazamiento de la misma en dirección al gradiente quimiotáctico. Para que la fase efectora tenga lugar es precisa la participación de tres elementos:

–La membrana plasmática, ya que las células deben adherirse de forma reversible a la superficie para poder desplazarse.

–Los microtúbulos, responsables de la polaridad celular. De hecho, la célula adopta una configuración fusiforme, orientándose de forma paralela al plano del movimiento.

–Los microfilamentos, que modifican su estado físico en respuesta a las variaciones de calcio.

Los complejos procesos bioquímicos de esta fase motora han sido revisados de forma exhaustiva por Stossel⁴⁴.

Características especiales de la quimiotaxis de los MA^{45, 46}

Los macrófagos alveolares poseen una demostrada capacidad para migrar en respuesta a los quimioattractantes clásicos. Sin embargo, presentan algunas características diferenciales con respecto a los monocitos.

El número de células que migran es considerablemente menor (100 veces).

Poseen mayor respuesta al C5a que a péptidos N-formilados.

Precisan un diámetro de poro mayor que los monocitos sanguíneos.

Estas diferencias son difíciles de explicar en la actualidad, ya que los MA poseen todos los elementos precisos para la quimiotaxis (receptores, segundos mensajeros, aparato motor, etc).

Alteraciones de la quimiotaxis del macrófago alveolar

Se ha demostrado que, en diversas situaciones patológicas, la respuesta quimiotáctica del macrófago alveolar está deprimida. Las más importantes son:

–*Fumadores.* Los resultados de diversos estudios sobre la quimiotaxis de los MA en fumadores son contradictorios, incluso considerando las diferencias metodológicas entre los distintos autores. Por un lado, Warr y Martin^{47, 48} observaron que los MA de los fumadores presentaban una locomoción espontánea mayor y una respuesta quimiotáctica incrementada frente a quimioattractantes habituales. Sin embargo, estudios realizados por Demarest⁴⁹, demuestran que la inhalación aguda de humo de tabaco deprime la quimiotaxis de los macrófagos alveolares de forma significativa.

–*Sarcoidosis.* En varios estudios se ha observado que la quimiotaxis de los MA en pacientes sarcoidóticos está deprimida^{50, 51}. La explicación más sencilla es la existencia de un factor inhibidor de la quimiotaxis, descrito desde hace tiempo en el suero de pacientes

sarcoidóticos, y que recientemente se ha encontrado en el líquido de LBA⁵².

–*Proteinosis alveolar.* Recientemente Müller-Quernheim et al han descrito en el líquido de LBA una proteína de 40 Kd que deprime la función quimiotáctica del MA, contribuyendo a la aparición de infecciones secundarias en este síndrome⁵⁴.

–*Otras patologías intersticiales.* Se han comunicado ocasionalmente defectos quimiotácticos del MA en otras EPAID entre las que podemos citar la fibrosis pulmonar idiopática o la silicosis⁵⁰.

Exploración de la quimiotaxis

El estudio de la quimiotaxis del MA se realiza mediante dos tipos de métodos.

–Métodos que emplean filtros situados en una cámara de Boyden, cuantificando el número de células que atraviesan el filtro o con mediciones de “leading front” recorrido por las células⁵⁵.

–Métodos de quimiotaxis lineal en gel de agarosa. Recientemente se han introducido modificaciones, basadas en la teoría de difusión de partículas, que permiten medir no sólo la motilidad de una población, sino también la respuesta de células aisladas⁵⁵.

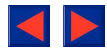
Fagocitosis

Se define la fagocitosis como el conjunto de procesos que conducen a la ingestión de sustancias particuladas. El resultado final depende del tamaño de la partícula; si la sustancia ingerida es de gran tamaño (células, bacterias) se formará una vacuola de fagocitosis, mientras que si los elementos son de dimensiones pequeñas aparecerán las vesículas de pinocitosis.

Mecanismo de la fagocitosis⁵⁶

De forma esquemática se puede distinguir en el proceso fagocítico varias fases:

–*Reconocimiento de la partícula.* Para ello, el MA emplea varias moléculas de membrana: *receptor β-glucán*, *receptores para el complemento (CR3 y CR4)* y *receptor para la fracción Fc de la IgG tipo III (Hu Fc γ RIII)*. Las células de SMF situadas en los tejidos (incluido el macrófago alveolar⁵⁷) exhiben receptores de membrana (183 Kd) que reconocen los oligosacáridos manosa-fucosa (*receptores β-glucan*). Su significado funcional es evidente ya que permite la fagocitosis de un gran número de microorganismos que poseen en sus cubiertas externas estas moléculas [p. ej. *Mycobacterium tuberculosis*, *Leishmania* o virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)]⁵⁷⁻⁵⁹. El CR3 es una integrina de estructura compleja formada por una cadena α (CD11b) y una cadena β (CD18). Poseen dos lugares de unión con los ligandos⁶⁰: el primer lugar, dependiente sobre todo de la cadena α, actúa como receptor para el C3bi, pero también para fibrinógeno, *Leishmania* y células endoteliales. La otra región, dependiente sobre todo de la cadena β, actúa como receptor



para el lipopolisacárido, zimosan, *E. coli* y lípido A. La unión C3bi-CR3 lleva a la endocitosis del complejo formado, por lo que se produce una *down*-regulación receptoral irreversible⁶¹. Además de mediar en la fagocitosis, la unión del CR3 con ligandos específicos induce otras modificaciones celulares entre las que podemos citar⁶²:

- Incremento en la capacidad de generación de radicales libres.
- Inhibición de la secreción de proteínas.
- Aumento en la expresión de antígenos de histocompatibilidad de clase II en membrana.

Debemos señalar que la intensidad de su expresión de CR3 en el MA es menor que en el monocito, lo que sugiere que la densidad de su expresión es *down* regulada durante la maduración^{19,63}. El CR4 es una proteína que también actúa como receptor para el C3bi (y presumiblemente para C3dg). Hemos observado que su expresión es mayor en los macrófagos alveolares que en los monocitos (datos no publicados), lo que sugiere una compartimentalización de las moléculas encargadas de la adherencia y fagocitosis en las distintas fases madurativas de las células del SMF⁶³. El *Hu Fc* y *RIII* macrofágico forma parte de una familia de moléculas, que poseen una serie de dominios extracelulares comunes (reconocidos por el CD16), pero que difieren de forma notable en otros^{64,65}. Todos ellos poseen especificidad por las subclases IgG1 e IgG3, no fijando IgG2 ni IgG4. El *Hu Fc*γRIII macrofágico (Pm 55.000) parece ser el principal, sino el único, receptor Fcγ involucrado en la *fagocitosis*. Por otro lado, su expresión aumenta de forma progresiva en los cultivos monocitarios, no modificándose en respuesta al γ-interferón, lo que sugiere su carácter de *antígeno de maduración* y no de activación.

Además de esta fagocitosis mediada por un mecanismo receptoral, durante la ingestión, algunas partículas no reconocidas pueden ser incluidas en la vacuola de fagocitosis como "víctima inocente" debido a su proximidad con ligandos específicos.

-*Transmisión del mensaje*. Aunque los mecanismos de transducción de las señales que promueven la fagocitosis no se conocen con exactitud, existen datos indirectos que sugieren la participación de segundos mensajeros en el proceso de la fagocitosis entre los que podemos incluir las proteínas G reguladoras⁶⁶ o eicosanoides⁶⁷.

-*Formación de pseudópodos y movimiento para englobar las partículas*. Como en cualquier proceso móvil, en la formación y el movimiento de pseudópodos del MA se ha demostrado la participación de los microfilamentos y sus proteínas reguladoras⁶⁸.

-*Fusión de los pseudópodos*. La consecuencia final de este fenómeno es la formación de una vacuola de fagocitosis. En esta fase también participan de forma esencial los microfilamentos⁶⁹.

Exploración de la fagocitosis

El método clásico para estudiar la función fagocítica consiste en la incubación de diferentes sustancias (bacterias, bacterias opsonizadas, partículas inertes, etc) con los macrófagos alveolares, cuantificando el número de partículas ingeridas por distintos procedimientos (morfológicos, isotópicos, etc)⁷¹. Resulta evidente que, con estos métodos, no se reproducen de manera fiable las condiciones fisiológicas de las células *in vivo* y, tal vez por ello, se han descrito pocas alteraciones de esta función en el MA. En fechas recientes, Esposito et al. han descrito en el animal de experimentación un método que contempla los diferentes aspectos de la fagocitosis *in vivo*, por lo que los resultados obtenidos son más adecuados⁷².

Destrucción intracelular

Las diferentes partículas ingeridas (células, microorganismos, etc) se destruyen en el interior de los fagolisosomas por dos tipos de mecanismos:

-*Oxígeno dependientes*. La fagocitosis es uno de los estímulos principales del "estallido respiratorio" que dará lugar a la formación de radicales libres de oxígeno según una serie de complejas reacciones revisadas en profundidad por Klebanoff⁷³ y Cohen⁷⁴. De forma gráfica representamos en las figuras 3 y 4 los mecanismos de generación de radicales libres en los macrófagos alveolares. En los fagocitos, el *complejo NADH oxidasa* es una ectoenzima que se activa, entre otras razones, al formarse la vacuola de fagocitosis; la *mieloperoxidasa* se vierte desde los lisosomas y los *haluros* proceden del citoplasma. Por ello, en el fagolisosoma se dan las condiciones necesarias para la generación de radicales libres de oxígeno que ejercerán una acción tóxica sobre las partículas ingeridas.

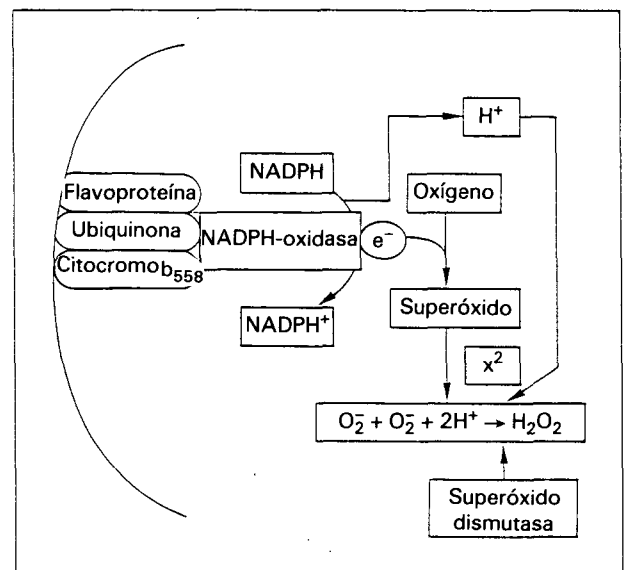


Fig. 3. Esquema de producción del peróxido de hidrógeno.

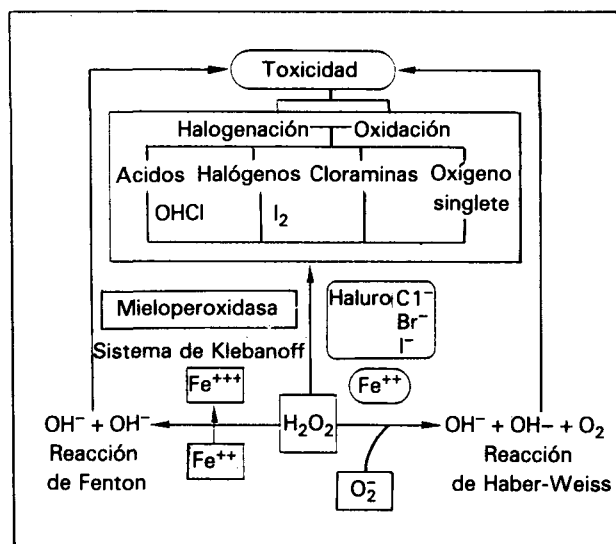


Fig. 4. Mecanismos de toxicidad de los radicales libres de oxígeno.

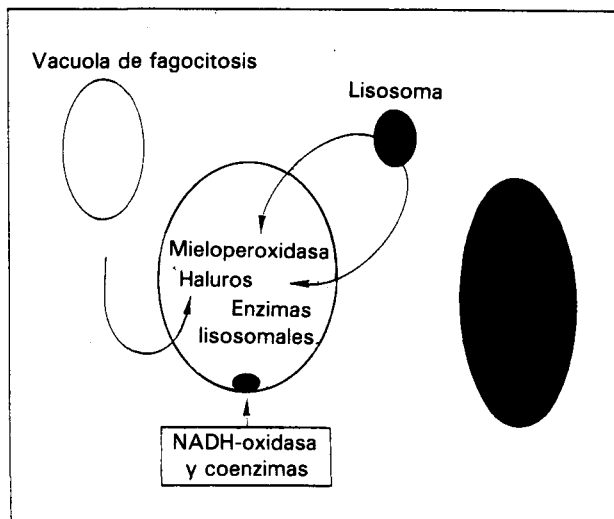


Fig. 5. Elementos que participan en la destrucción intracelular de partículas.

-Oxígeno independientes. Además de la mieloperoxidasa, los lisosomas vierten al interior de la vacuola un gran número de enzimas catalíticos e inhibidores, que actúan de forma coordinada con los mecanismos oxígeno dependientes para la destrucción completa de los elementos fagocitados.

De manera esquemática, representamos en la figura 5 los diferentes elementos que participan en la destrucción intracelular de partículas.

Citotoxicidad

Se denomina citotoxicidad a la propiedad que poseen los componentes del SMF para destruir células extrañas al organismo (tumoraes, cargadas de virus, etc). Los diferentes tipos de citotoxicidad, así como el potencial citotóxico del MA se describirán más adelante.

TABLA IV

Microorganismos sobre los que actúa el macrófago alveolar

Bacterias
<i>Staphylococcus aureus</i> ⁸⁰
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁸¹
<i>Haemophilus influenzae</i> ⁸²
<i>Proteus mirabilis</i> ⁸³
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ⁸⁴
<i>Escherichia coli</i> ⁸¹
<i>Legionella pneumophila</i> ⁸⁵
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ⁸⁶
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> ⁸⁷
<i>Mycobacterium intracellulare</i> ⁸⁷
Hongos ^{88, 89}
<i>Candida albicans</i>
<i>Aspergillus flavus</i>
<i>Histoplasma capsulatum</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Coccidioides immitis</i>
Virus ⁹⁰
Parásitos
<i>Pneumocystis carinii</i> ⁹¹

La integración de varias funciones permite al macrófago alveolar (MA) desempeñar las diferentes acciones que describiremos a continuación.

ACCIONES DEL MACRÓFAGO ALVEOLAR

Las principales acciones que realiza el MA son:

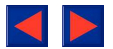
- Acción *scavenger* de partículas (orgánicas y minerales).
- Defensa antimicrobiana.
- Defensa antitumoral.
- Cooperación inmune.

La acción *scavenger* o de eliminación de detritus tiene una especial relevancia en la defensa frente a los polvos orgánicos e inorgánicos, productores de patología intersticial⁷⁵⁻⁷⁹.

La acción antimicrobiana de los MA se ejerce frente a todos los tipos de microorganismos. Los mecanismos de defensa ya se han citado: inicialmente se produce la quimiotaxis frente a péptidos y/o al C5a (generado por la vía alterna o clásica); en una segunda fase: el contacto entre el MA y el microorganismo por los receptores Hu Fcy III, CR3 o β -glucan, da lugar a la fagocitosis del mismo. Finalmente, el microorganismo es destruido en la vacuola de fagocitosis a través de mecanismos oxígeno-dependientes y oxígeno-independientes. En la tabla IV⁸⁰⁻⁹¹ mencionamos los microorganismos que pueden ser destruidos por los MA.

Debemos considerar que, si bien prácticamente todos los microorganismos anteriores son fagocitados por los MA, para que se produzca una destrucción efectiva se precisa la ayuda de otros elementos entre los que podemos citar:

- Inmunoglobulinas y complemento⁸⁸.
- Neutrófilos⁹².
- Linfocinas producidas por los linfocitos T (sobre todo γ -interferón)^{89, 93}.



La acción antineoplásica del MA se realiza principalmente gracias a su función citotóxica. Se describen tres tipos de mecanismos de citotoxicidad⁹⁴.

-**Citostasis.** Es la propiedad para inhibir el crecimiento de otras células sin ocasionar de forma inmediata su destrucción. Aunque se desconocen con exactitud los mecanismos por los que los MA ejercen citostasis, se ha sugerido que algunos productos solubles (p. ej. prostaglandinas) pueden actuar como mediadores.

-**Citotoxicidad anticuerpo-independiente.** Es una forma especial de citotoxicidad que requiere contacto intercelular, es selectiva frente a células tumorales y precisa de la activación macrofágica previa. Consta de dos fases: una primera, en la que se produce el contacto de la célula extraña con el MO, y una segunda en la que la célula es destruida por mediadores solubles [principalmente la citoperforina y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α)].

-**Citotoxicidad mediada por anticuerpos (ADCC).** Es un proceso más complejo, que precisa un reconocimiento previo de la célula extraña por inmunoglobulinas. Los MO poseen receptores para la fracción Fc de los anticuerpos (en concreto los Hu Fc γ tipo I^{64,95}), por lo que se crean "puentes" que fijan la célula alterada. En una segunda etapa, se produce la destrucción de ésta, siendo los mediadores más importantes las especies reactivas de oxígeno (fundamentalmente el H₂O₂).

Los estudios realizados sobre la función citotóxica del MA son escasos y, en algunos aspectos, contradictorios. Así, se ha observado que:

-Los MA ejercen sobre las células tumorales un efecto *citostático* similar a los monocitos y macrófagos peritoneales⁹⁶.

-Los macrófagos alveolares exhiben menor toxicidad anticuerpo-independiente que los monocitos frente a células tumorales^{96,97}. Estos resultados, sin embargo no se han confirmado por otros autores^{98,99}.

-Los fumadores, en los que existe una mayor producción espontánea de RLO, demuestran mayor potencial citotóxico que los sujetos no fumadores¹⁰⁰.

-La incubación con γ -IFN, que incrementa de forma marcada la función citotóxica de los monocitos, no modula positivamente esta función en los MA⁹⁶.

Además de las diferentes metodológicas entre los diferentes autores, existen varias explicaciones, no excluyentes, para estos resultados:

-Los MA son células que fagocitan de forma muy activa un gran número de materiales, y la fagocitosis, en modelos animales, inhibe claramente la citotoxicidad⁹⁶.

-Los MA producen grandes cantidades de PGE₂, sustancia que inhibe la citotoxicidad mediada por interferón⁹⁶.

-Los MA de sujetos normales producen menos intermediarios activos de oxígeno que los monocitos, por lo que la citotoxicidad mediada por anticuerpos está disminuida⁹⁷.

-La citotoxicidad anticuerpo-independiente se facilita por elementos de la matriz extracelular (p. ej. laminina). En el alveolo, podría existir una menor concentración de estos elementos, lo que llevaría a una disminución en el contacto intercelular¹⁰¹.

La acción inmunológica del MA es muy compleja. Las células del SMF participan en la respuesta inmunológica tanto en su brazo aferente como eferente. De forma esquemática, la acción del SMF en el *brazo aferente* de la inmunidad incluye:

-Captación del antígeno desde el medio extracelular. Este proceso habitualmente se realiza por endocitosis (fagocitosis o pinocitosis).

-Procesamiento antigénico. Consiste en la destrucción incompleta del antígeno en el interior del macrófago, lo que lleva a la generación de pequeños fragmentos (epitopos), que son transportados hacia la superficie celular.

-Presentación antigénica. Es la asociación entre los diferentes epitopos y los antígenos de histocompatibilidad de clase II, que tiene lugar en la membrana de las células del SMF.

-Producción de IL-1.

La *rama eferente* de la respuesta inmune consiste en la destrucción antigénica mediada por diversos tipos celulares. Para ello, los macrófagos se activan por diferentes linfocinas (sobre todo γ IFN) con lo que se incrementa la destrucción de los antígenos previamente ingeridos. En la figura 6 representamos gráficamente estos procesos.

La acción inmunológica del MA se ha medido tradicionalmente a través del efecto, activador o supresor, que ejercen estas células sobre la proliferación linfocitaria inducida por antígenos o mitógenos. Los resultados obtenidos en el estudio de la actividad inmunológica del MA son muy variables dependiendo de varios factores^{1,102-105}.

-**Especie estudiada.** En la rata, el perro y el mono, los MA ejercen una clara acción supresora de la proli-

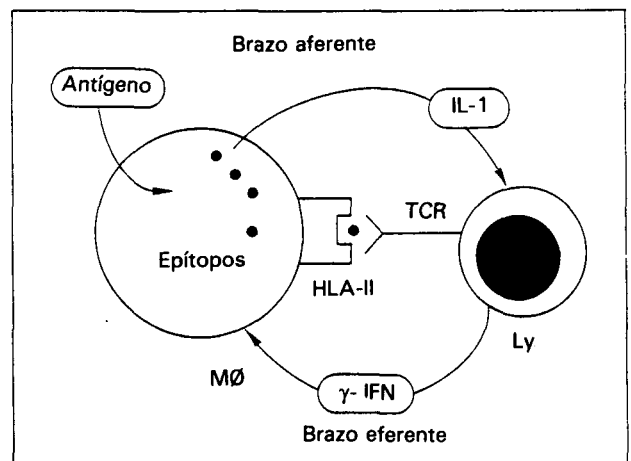
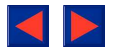


Fig. 6. Esquema de la acción inmunológica del macrófago alveolar. MO: macrófago; Ly: linfocito; TCR: receptor de la célula T; IL-1: interleucina-1; γ -IFN: gamma interferón; HLA-II: antígenos de histocompatibilidad de clase II.



feración linfocitaria. En cobayas, por el contrario, los MA son activadores de esta respuesta. Finalmente, en el hombre, el conejo y el ratón, se han obtenido respuestas variables (activación o supresión) debido a la influencia de otros factores.

–*Relación MA/Linfocitos.* En los cultivos en los que la relación MA/L es baja predomina el efecto activador del MA mientras que si esta relación es elevada se demuestra un efecto claramente supresor. Debemos recordar que en condiciones normales la relación en el alveolo entre MA/L es de 9:1.

–*Condiciones de cultivo.* La acción de los MA sobre la proliferación de los linfocitos es influenciada por muchos factores. Citaremos a modo de ejemplo: la cantidad de suero empleado, el tipo de medio de cultivo, la presencia de antioxidantes, la naturaleza física de los recipientes en los que se efectúa la incubación o la presencia de pequeñas cantidades de endotoxina.

–*Método de estímulo linfocitario.* Los MA ejercen una acción supresora de la proliferación linfoblástica sobre los linfocitos estimulados por antígenos. Sin embargo, la supresión de la proliferación es menor sobre aquellos linfocitos activados por mitógenos policlinales.

–*Subpoblaciones de linfocitos presentes en el cultivo.* La supresión de la proliferación linfocitaria se ejerce predominantemente sobre los linfocitos T. Sin embargo, la acción sobre los linfocitos B es mucho menos importante.

De cualquier modo, parece establecido que globalmente los MA humanos poseen una acción supresora sobre la proliferación linfocitaria, diferenciándose claramente en este aspecto de la acción activadora que realizan los monocitos y de los macrófagos peritoneales. Las razones que explican este efecto supresor no se conocen con precisión, aunque se han postulado varias hipótesis:

–*Presencia de subpoblaciones macrofágicas,* con diferente potencial activador o supresor. Una de las características generales del sistema mononuclear fagocítico es la existencia de importantes diferencias entre las células que lo constituyen. Este hecho se pone de manifiesto entre los diferentes estadios madurativos¹⁰⁷ (p. ej. monocito/macrófago); entre las diversas fases de diferenciación¹⁰⁸ (macrófagos “residentes” y macrófagos “activados”); entre macrófagos de distinta localización anatómica¹⁰⁹ (macrófagos alveolares y peritoneales) así como entre células del SMF obtenidas del mismo órgano^{110, 111} (macrófagos intersticiales y alveolares). La población de macrófagos alveolares no es una excepción a este fenómeno. De hecho, en un gran número de animales de experimentación (ratón, cobaya, hamster, rata, conejo) se ha objetivado la presencia de varias subpoblaciones de macrófagos alveolares¹¹². Entre las características diferenciales observadas, destacaremos el hecho de que

las células de menor diámetro poseen mayor capacidad de presentación antigénica y quimiotáctica, mientras que las células grandes muestran una mayor citotoxicidad¹¹².

Los macrófagos alveolares humanos también son una población heterogénea, tanto desde el punto de vista morfológico¹¹³⁻¹¹⁶ como funcional. Así, se ha observado que distintas subpoblaciones de macrófagos alveolares humanos difieren en varios aspectos entre los que podemos citar:

–Capacidad de producción de IL-1¹¹⁷. Los macrófagos pequeños (más densos en gradientes de separación) elaboran mayor cantidad de IL-1 que las células de mayor tamaño.

–Contenido enzimático¹¹⁶. Tanto los MA más pequeños como los de mayor tamaño poseen actividad peroxidásica, mientras que las células de tamaño intermedio carecen de esta capacidad.

–Expresión fenotípica de membrana¹¹⁸.

–Capacidad de inhibición del crecimiento de fibroblastos, a través de un aumento en la producción de PGE₂¹¹⁹. Aquí también se observa que los macrófagos más pequeños poseen mayor capacidad de inhibición de los fibroblastos en relación a las células mayores.

–Cooperación en la proliferación linfocitaria. Los macrófagos de gran tamaño actúan inhibiendo la proliferación linfocitaria, mientras que los de pequeño tamaño estimulan esta actividad^{120, 121}.

El sentido biológico de esta heterogeneidad puede interpretarse de varias formas no excluyentes¹²¹:

–Diferencias madurativas relacionadas con el desarrollo ontogénico normal.

–Fases de la diferenciación celular, relacionadas con la presencia de estímulos ambientales específicos.

–Existencia de distintas subpoblaciones en sentido estricto, con capacidades diferenciales prefijadas.

En general, las dos primeras explicaciones (variable maduración y/o diferenciación) son las más factibles basándonos en datos experimentales. No obstante, también existen algunos datos que sugieren la existencia de subpoblaciones macrofágicas en sentido estricto¹²¹.

–*Alteraciones en el procesamiento antigénico.* Algunos autores sugieren que la gran eficacia en la degradación de antígenos por el MA llevaría a una escasa producción de epítomos.

–*Alteraciones en la presentación antigénica.* Los macrófagos alveolares, tanto de animales como de humanos, expresan estos antígenos en un porcentaje muy variable. Así, por ejemplo, sólo un 10 % de los MA de ratón son la positivos frente al 80 % de positividad en el cobaya¹²². La expresión de los HLA clase II en MA de sujetos sanos varía ampliamente según los distintos autores^{118, 122-125}, entre un 21 %¹²³ y prácticamente el 100 %¹²⁴. Se acepta que los fumadores presentan una disminución del número de HLA clase II¹²², aunque este hecho es controvertido¹²⁴. Finalmente, en diversos procesos patológicos (sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad, fibrosis pulmonar idiopática, etc)

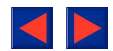


TABLA V
Sustancias que modulan la expresión de antígenos de histocompatibilidad de clase II

Sustancias que incrementan la expresión de HLA-Clase II	Sustancias que disminuyen la expresión de HLA-Clase II
<p>γ-IFN IL-4 TNF-α GM-CSF</p>	<p>Lipopolisacárido Corticoides Prostaglandinas Serotonina AMPc Alfa-fetoproteína IFN-α/β</p>

se han encontrado variaciones en el número y densidad de estas moléculas, aunque los datos publicados son a menudo discordantes^{123, 124, 126, 127}.

Los HLA de clase II no se expresan de forma constitucional en las células del SMF, sino que son modulados por muchas sustancias del microambiente¹²⁸⁻¹³². Las principales quedan reflejadas en la tabla V.

Un hecho intrigante es la escasa capacidad de los MAs para estimular la proliferación linfocitaria a pesar de poseer una adecuada expresión de HLA de clase II¹³⁹. Entre las posibles explicaciones destaca la existencia de diferencias estructurales entre los HLA de clase II de MA y de monocitos, presentando aquellos un mayor número de carbohidratos en la región N-terminal¹³⁴.

-*Defectuosa producción de IL-1*. En 1983, tres grupos de investigadores descubrieron que el macrófago alveolar producía IL-1¹³⁵⁻¹³⁷. Sin embargo, la literatura posterior muestra a menudo resultados contradictorios en lo que respecta a la cantidad de IL-1 producida, a las variaciones en la producción en diferentes patologías y a otros aspectos¹³⁸⁻¹⁴². Existen dos razones, relacionadas entre sí, que explican esta diversidad en los datos. En primer lugar, sólo se ha podido medir la IL-1 mediante radioinmunoensayo en fechas recientes empleándose en los estudios previos un bioensayo¹⁴³. Esta última técnica mide el efecto neto de la IL-1 y los inhibidores de la misma, por lo que, aún en presencia de niveles elevados de IL-1, puede detectarse una actividad baja si existen altas tasas de inhibidor¹⁴⁴. El MA produce también un gran número de inhibidores de IL-1: p. ej. α -1Pi, productos de bajo peso molecular y, sobre todo, PGE₂¹⁴⁵⁻¹⁴⁷. Por esta razón, los estudios realizados con bioensayo deben interpretarse cautelosamente.

De cualquier forma, la producción de IL-1 por el MA posee tres características^{136, 137}:

-Es similar en cantidad a la producción por el monocito.

-Es más rápida que en el monocito tras la estimulación (2h vs 24 h).

-No es imprescindible la estimulación celular para su liberación.

-*Generación de productos solubles con actividad linfocitostática* (p. ej. PGE₂ y otras sustancias).

Probablemente varios de estos fenómenos se asocien entre sí, generando una actividad supresora de la proliferación linfocitaria del MA.

Podemos concluir este trabajo señalando que en las últimas décadas se ha avanzado considerablemente en el estudio de la organización funcional del macrófago alveolar, célula esencial en la defensa del tracto respiratorio inferior. Sin embargo, algunos aspectos esenciales (por ejemplo la heterogeneidad funcional de estas células y su relación con las diferentes funciones y acciones) distan de estar completamente aclarados.

BIBLIOGRAFÍA

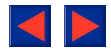
- Myrvik QN, leake ES, Fariss B. Studies on pulmonary alveolar macrophages from the normal rabbit. A technique to procure them in a high state of purity. *J Immunol* 1961; 86:128-132.
- Finley TN, Swenson EW, Curran WS, Huber GL, Ladman AJ. Bronchopulmonary lavage in normal subjects and patients with obstructive lung diseases. *Ann Intern Med* 1967; 66:651-658.
- Adams DO, Hamilton TA. The cell biology of macrophage activation. *Ann Rev Immunol* 1984; 2:283-318.
- Gordon MY. Adhesive properties of haemopoietic stem cells. *Br J Haematol* 1988; 68:149-151.
- Silverstein RL, Nachman RL. Thrombospondin binds to monocytes-macrophages and mediates platelet-monocyte adhesion. *J Clin Invest* 1987; 79:867-874.
- Phillips DR, Charo IF, Parise LV, Fitzgerald LA. The platelet membrane glycoprotein IIb-IIIa complex. *Blood* 1988; 71:831-843.
- Bohnsack JF, Kleinman HK, Takahashi T, O'Sea JJ, Brown EJ. Connective tissue proteins and phagocytic cell function. Laminin enhances complement and Fc-mediated phagocytosis by cultured human macrophages. *J Exp Med* 1985; 161:912-823.
- Parker CJ, Frame RN, Elstad MR. Vitronectin (S protein) augments the functional activity of monocyte receptor for IgG and complement C3b. *Blood* 1988; 71:86-93.
- Marino JA, Spagnuolo PJ. Fibronectin and phagocytic clearance mechanisms. *J Lab Clin Med* 1988; 111:493-494.
- Holers VM, Ruff TG, Parks DL, McDonald JA, Ballard LL, Brown EJ. Molecular cloning of a murine fibronectin receptor and its expression during inflammation. Expression of VLA-5 is increased in activated peritoneal macrophages in a manner discordant from major histocompatibility complex class II. *J Exp Med* 1989; 169:1589-1605.
- Shaw LM, Mercurio AM. Interferon-gamma and lypopolysaccharide promote macrophage adherence to basement membrane glycoproteins. *J Exp Med* 1989; 169:303-308.
- Brown EJ, Goodwin JL. Fibronectin receptors of phagocytes. Characterization of the Arg-Gly-Asp binding proteins of human monocytes and polymorphonuclear leukocytes. *J Exp Med* 1988; 167:777-793.
- Modderman PW, Von der Borne AEG, Sonnenberg A. VLA-2, VLA-5, VLA-6 function as activation-independent platelet adhesion receptors for collagen, fibronectin and laminin respectively. *Tissue Antigens* 1989; 33:357.
- Villiger B, Kelley DG, Engleman W, Kuhn C, McDonald JA. Human alveolar macrophage fibronectin: synthesis, secretion, and ultrastructural localization during gelatin-coated latex particle binding. *J Cell Biol* 1981; 90:711-720.
- Hand H, Thori A, Schlom J, Rao CN, Liotta L. Expression of laminin receptor in normal and carcinomatous human tissues as defined by a monoclonal antibody. *Cancer Res* 1985; 45:2713-2719.
- Bhakdi S, Kafflein R, Halstensen TS, Hugo F, Preissner KT, Mollnes TE. Complement S-protein (vitronectin) is associated with cytolytic membrane-bound C5b-9 complexes. *Clin Exp Immunol* 1988; 74:459-464.
- Nesbitt Sm, Hart I, Horton MA. Epitope analysis of the vitronectin receptor α and β chains. *Tissue Antigens* 1989; 33(2):357.



18. Bolhuis RLH, Goedegebuure P, Segal DM, Shaw S, Braakman E. LFA-1 represents an adhesion molecule interacting with ICAM-1. *Tissue Antigens* 1989; 33(2):253.
19. Freyer DR, Morganroth ML, Rogers CE, Arnaout MA, Todd RF. Modulation of surface CD11/CD18 glycoproteins (Mol. LFA-1, p150,95) by human mononuclear phagocytes. *Clin Immunol Immunopathol* 1988; 46:272-283.
20. Kouzan S, Nolan RD, Fournier T, Bignon J, Eling TE, Brody AR. Stimulation of arachidonic acid metabolism by adherence of alveolar macrophages to a plastic substrate. Modulation by fetal bovine serum. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:38-43.
21. Smith CM, Tukey DP, Mundshenk D et al. Filtration deformability of rabbit pulmonary macrophage. *J Lab Clin Med* 1982; 99:568-579.
22. Brown KA, Ferrie J, Wilbourn B, Dumonde DC. Benoxaprofen a potent inhibitor of monocyte/endothelial-cell interaction. *Lancet* 1984; 2:643.
23. Rimland D, Hand WL. The effect of ethanol on adherence and phagocytosis by rabbit alveolar macrophages. *J Lab Clin Med* 1980; 95:918-926.
24. Lomnitzer R, Rabson AR, Koornhof HJ. The effects of cyclic AMP on leukocyte inhibitory factor production and on the inhibition of leukocyte migration. *Clin Exp Immunol* 1976; 24:42-48.
25. Boxer LA, Allen JM, Watanabe AM et al. Role of microtubules in granulocyte adherence. *Blood* 1978; 51:1045-1049.
26. McGregor R, Friedman H, Macarak E, Kefalides N. Virus infection of endothelial cells increased granulocyte adherence. *J Clin Invest* 1980; 65:1469-1477.
27. Bowman C, Butler E, Repine J. Hyperoxia damages cultured endothelial cells causing increased neutrophil adherence. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:469-472.
28. Martin WJ. Endothelial-leukocyte adhesiveness. *J Lab Clin Med* 1988; 111:265-266.
29. Ryan U, Schultz D, Ryan J. Fc and C3 receptors on pulmonary endothelial cells. Induction by injury. *Science* 1981; 214:557-558.
30. Rossi V, Breviaro F, Ghezzi P, Dejana E, Mantovani A. Prostaglandin synthesis induced in vascular cells by interleukin-1. *Science* 1985; 229:174-176.
31. Bevilacqua MP, Pober JS, Majeau Fiers W, Cotran RS, Gimbrone MA. Recombinant tumor necrosis factor induced procoagulant activity in cultured human vascular endothelium: Characterization and comparison with the actions of interleukin-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:4533-4537.
32. Boyd AW, Wicks IP, Wawrik SO et al. Functional studies on intercellular adhesions molecule-1 (ICAM-1). *Tissue Antigens* 1989; 33:279.
33. Doherty DE, Haslett C, Tonnesen MG, Henson PM. Human monocyte adherence: A primary effect of chemotactic factors on the monocyte to stimulate adherence to human endothelium. *J Immunol* 1987; 138:1762-1771.
34. Endermann G, Pronczuk A, Friedman G, Lyndsey S, Alderson L, Hayes KC. Monocyte adherence to endothelial cells *in vitro* is increased by beta-VLDL. *Am J Pathol* 1987; 126:1-6.
35. Fick RB, Paul ES, Merrill WW, Reynolds HY, Loke JSO. Alterations in the antibacterial properties of rabbit pulmonary macrophages exposed to wood smoke. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:76-81.
36. Pérez Castrillón JL, García Palomo JD, Pérez Arellano JL, Jiménez López A. Leukocyte chemotaxis. *Allergol et Immunopathol* 1988; 16(4):279-283.
37. Snyderman R, Pike MC. Chemoattractant receptors on phagocytic cells. *Ann Rev Immunol* 1984; 2:257-281.
38. Ruff MR, Wahl SM, Pert CB. Substance P receptor-mediated chemotaxis of human monocytes. *Peptides* 1985; 6(suppl 2):107-111.
39. Miller LG, Nelson S, Summer WR. Benzodiazepine binding sites on rat alveolar macrophages promote chemoluminescence and chemotaxis. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137 (suppl):A528.
40. Goldstein IM. Chemotactic factor receptors on leukocytes-scratching the surface. *J Lab Clin Med* 1981; 97:599-601.
41. Moss J, Vaughan M. Guanine nucleotide-binding proteins (G proteins) in activation of adenyl cyclase: Lessons learned from cholera and travelers diarrhea. *J Lab Clin Med* 1989; 113:258-268.
42. Michell RH. How do receptors at the cell surface send signals to the cell interior. *Br Med J* 1987; 295:1320-1323.
43. Michell RH. Post-receptor signalling pathways. *Lancet* 1989; 1:765-768.
44. Stossel TP. The mechanical responses of white blood cells. En: Gallin JI, Goldstein IM, Snyderman R (ed). *Inflammation: Basic principles and clinical correlates*. Nueva York. Raven Press Ltd. 1988; 325-342.
45. Poli G, Erroi A, Polentarutti N et al. Defective chemotaxis of human alveolar macrophages. *Clin Immunol Immunopathol* 1988; 47:282-288.
46. Becker EL. Chemotaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 66:97-105.
47. Warr GA, Martin RR. Chemotactic responsiveness of human alveolar macrophages: effects of cigarette smoking. *Infect Immun* 1974; 9:769-771.
48. Warr GA, Mmartin RR. *In vitro* migration of human alveolar macrophages. Effects of cigarette smoking. *Infect Immunol* 1973; 8:222-227.
49. Demarest GB, Hudson LD, Altman LC. Impaired alveolar macrophage chemotaxis in patients with acute smoke inhalation. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119:279-286.
50. Burgaleta C, Moreno MT, de la Cruz JL. Actividad funcional de los macrófagos alveolares en patología intersticial pulmonar. *Med Clin (Barc)* 1988; 90:321-324.
51. Lemaire E, Care P, Legerand MF et al. Alveolar macrophage dysfunction in malignant lung tumours. *Thorax* 1984; 39:448-452.
52. Robbins RA, Rasmussen JK, Clayton ME, Gossman GL, Kendall TJ, Rennard SI. Antigenic identification of chemotactic factor inactivator in normal human serum and bronchoalveolar lavage fluid. *J Lab Clin Med* 1987; 110:292-299.
53. Pasternack GP, Snyderman R, Pike MC, Johnson RJ, Shin HS. Resistance of neoplasm to immunological destruction: role of a macrophage chemotaxis inhibitor. *J Exp Med* 1978; 149:93-102.
54. Muller-Quernheim J, Schopf RE, Benes P, Schultz V, Ferlinz R. A macrophage-suppressing 40-kD protein in a case of pulmonary alveolar proteinosis. *Klin Wochenschr* 1987; 65:893-897.
55. Glasgow JE, Farrell BE, Fisher ES, Lauffenburger DA, Daniele RP. The motile response of alveolar macrophages. An experimental study using single cell and cell population approaches. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:320-339.
56. Harada RN, Repine JE. Pulmonary host defense mechanisms. *Chest* 1985; 87:247-252.
57. Christiansen NP, Skubitz KM. Identification of the major lectin-binding surface proteins of human neutrophils and alveolar macrophages. *Blood* 1988; 71:1624-1632.
58. Kuhlman M, Joiner K, Ezekowitz RAB. The human mannose-binding protein functions as an opsonin. *J Exp Med* 1989; 169:173-1745.
59. Ezekowitz AB, Day LE, Herman GA. A human mannose-binding protein is an acute-phase reactant that shares sequence homology with other vertebrate lectins. *J Exp Med* 1988; 167:1034-1046.
60. Wright SD, Levin SM, Jong MTC, Chad Z, Kabbash LG. CD3(Cd11b/CD18) expresses one binding site for Arg-Gly-Asp-Containing peptides and a second site for bacterial lipopolysaccharide. *J Exp Med* 1989; 169:175-183.
61. Wolf HM, Mannhalter JW, Salzmann HC, Gottlicher J, Ahmad R, Eibl MM. Phagocytosis of serum-opsonized symosan down-regulates the expression of CR3 and FCRI in the membranes of human monocytes. *J Immunol* 1988; 141:3537-3543.
62. Ding A, Weight SD, Nathan C. Activation of mouse peritoneal macrophages by monoclonal antibodies to Mac 1 (Complement receptor type 3). *J Exp Med* 1987; 165:733-749.
63. Myones BI, Dalzell JG, Hogg N, Ross GD. Neutrophil and monocyte cell surface p150,95 has iC3b-receptor (CR4) activity resembling CR3. *J Clin Invest* 1988; 82:640-651.
64. Unkless JC. Function and heterogeneity of human Fc receptors for immunoglobulin G. *J Clin Invest* 1989; 83:355-361.
65. Clarkson SB, Ory PA. CD16. Developmentally regulated IgG Fc receptors on cultured human monocytes. *J Exp Med* 1988; 167:408-417.
66. Brown EJ, Newell AM, Gresham HD. Molecular regulation of phagocyte function. Evidence for involvement of a guanosine-triphosphate-binding protein in opsonin-mediated phagocytosis by monocytes. *J Immunol* 1987; 139:3777-3782.
67. Kouzan S, Gallagher JE, Eling T, Brody AR. Binding of iron beads to sialic acid residues on macrophage membranes stimulates arachidonic acid metabolism. *Lab Invest* 1985; 53:320-327.
68. Stossel TP, Hartwig JH. Interactions of actin, myosin, and a



- new actin-binding protein of rabbit pulmonary macrophages II. Role in cytoplasmic movement and phagocytosis. *J Cell Biol* 1976; 68:602-619.
69. Hartwig JH, Davies WA, Stossel TP. Evidence for contractile protein translocation in macrophage spreading, phagocytosis, and phagolysosome formation. *J Cell Biol* 1977; 75:956-967.
70. D'Arcy Hart P, Young MR, Gordon AH, Sullivan KH. Inhibition of phagosome-lysosome fusion in macrophages by certain mycobacteria can be explained by inhibition of lysosomal movements observed after phagocytosis. *J Exp Med* 1987; 166:933-946.
71. Mason RJ, Stossel TP, Vaughan M. Quantitative studies of phagocytosis by alveolar macrophages. *Biochem Biophys Acta* 1973; 304:864-870.
72. Esposito AL, Quinn LA, Lucey EC, Snider GL. Effect of the elastase inhibitor, Eglin-c on antibacterial mechanisms in experimental pneumonia. Description of a system to quantitative phagocytic and bactericidal activity of resident murine alveolar macrophages *in vivo*. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:676-681.
73. Klebanoff SJ. Phagocytic cells: Products of oxygen metabolism. En: Gallin JI, Goldstein IM, Snyderman R. Inflammation. Basic principles and clinical correlates. New York. Raven Press Ltd 1988; 391-444.
74. Cohen MS, Britigan BE, Hassett DJ, Rosen GM. Phagocytes, O₂ reduction and hydroxyl radical. *Rev Infect Dis* 1988; 10:1088-1096.
75. Cantin A, Begin R. Inorganic dust exposure enhances PMA-stimulated alveolar macrophage superoxide release. *Am Rev Respir Dis* 1987 (suppl) 135:A346.
76. Craighead JE, Mossman BT. The pathogenesis of asbestosis-associated diseases. *N Engl J Med* 1982; 305(24):1446-1455.
77. Kagan E, Oghiso Y, Hartmann DP. Enhanced release of a chemoattractant for alveolar macrophages after asbestos inhalation. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:680-687.
78. Lugano EM, Dauber JH, Daniele RP. Acute experimental silicosis. Lung morphology, histology and macrophage chemotaxis secretion. *Am J Pathol* 1982; 109:27-36.
79. Rom WN, Bitterman PB, Rennard SI, Cantin A, Crystal RG. Characterization of the lower respiratory tract inflammation of non smoking individuals with interstitial lung disease associated with chronic inhalation of inorganic dusts. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:1429-1434.
80. Goldstein E, Lippert W, Warhauer D. Pulmonary alveolar macrophage. Defender against bacterial infection of the lung. *J Clin Invest* 1974; 54:519-528.
81. Johnsson S, Nusher DM, Chapman A, Goree A, Lawrence EC. Phagocytosis and killing of common bacterial pathogens of the lung by human alveolar macrophages. *J Infect Dis* 1985; 152:4-13.
82. Johnsson S, Musher DM, Lawrence EC. Phagocytosis and killing of *Haemophilus influenzae* by alveolar macrophages. No difference between smokers and non-smokers. *Eur J Respir Dis* 1987; 70:309-315.
83. Green GM, Kass EH. The role of the alveolar macrophage in the clearance of bacteria from the lung. *J Exp Med* 1964; 119:167-175.
84. Reynolds HY, Hazmierowski JA, Newball HH. Specificity of opsonic antibodies to enhance phagocytosis of *Pseudomonas aeruginosa* by human alveolar macrophages. *J Clin Invest* 1975; 56:376-385.
85. Byrd TF, Horwitz MA. Interferon gamma-activated human monocytes down-regulate transferrin receptors and inhibit the intracellular multiplication of *Legionella pneumophila* by limiting the availability of iron. *J Clin Invest* 1989; 83:1457-1465.
86. Kist M, Koester H, Bredt W. *Mycoplasma pneumoniae* induced cytotoxic activity in guinea pig bronchoalveolar cell. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:869-874.
87. Gangadharam PRJ, Pratt PF. *In vitro* response of murine alveolar and peritoneal macrophages to *Mycobacterium intracellulare*. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:1044-1047.
88. Weimberg PB, Becker S, Granger DL, Koren HS. Growth inhibition of *Cryptococcus neoformans* by human alveolar macrophages. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:1242-1247.
89. Beaman L. Fungicidal activation of murine macrophages by recombinant gamma interferon. *Infect Immun* 1987; 55:2951-2955.
90. Stott EJ, Probert M, Thomas LH. Cytotoxicity of alveolar macrophages for virus-infected cells. *Nature* 1975; 255:710-712.
91. Walzer PD, Rutledge ME. Humoral immunity in experimental *Pneumocystis carinii* infection. *J Lab Clin Med* 1981; 97:820-833.
92. Onofrio JM, Toews GB, Lipscomb MF, Pierce AK. Granulocyte-alveolar-macrophage interaction in the pulmonary clearance of *Staphylococcus aureus*. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:3353-341.
93. Brummer E, Stevens DA. Activation of pulmonary macrophages for fungicidal activity by gamma-interferon or lymphokines. *Clin Exp Immunol* 1987; 70:520-528.
94. Adams DO, Hamilton TA. Phagocytic cells: cytotoxic activities of macrophages. En: Gallin JI, Goldstein IM, Snyderman R. Inflammation: Basic principles and clinical correlates. New York Raven Press Ltd 1988; 471-492.
95. Levy PC, Looney RJ, Roberts NJ, Frampton MW, Ryan DH, Utell MJ. Human alveolar macrophage antibody dependent cellular-cytotoxicity (ADCC): Fc-gamma receptor I (FCRI) dependence and inhibition by human surfactant. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137 (suppl):A39.
96. Bordignon C, Avallone R, Peri G, Polentarutti N, Mangioni C, Mantovani A. Cytotoxicity on tumor cells of human mononuclear phagocytes: defective tumoricidal capacity of alveolar macrophages. *Clin Exp Immunol* 1980; 41:336-342.
97. Wissler JC, Lipscomb MF, Lem VM, Toews GB. Tumor killing by human alveolar macrophages and blood monocytes. Decreased cytotoxicity of human alveolar macrophages. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:5332-537.
98. Sone S, Moriguchi S, Shimizu E, Ogushi F, Tsubara E. *In vitro* generation of tumoricidal properties in human alveolar macrophages following interaction with endotoxin. *Cancer Res* 1982; 42:2227-2231.
99. LeMarbre P, Vessella R, Hoidal J, Rinehart J. Human pulmonary macrophage tumor cell cytotoxicity. *Blood* 1980; 55:612-617.
100. Davis WB, Pacht ER, Spatafora M, Martin WJ. Enhanced cytotoxic potential of alveolar macrophages from cigarette smokers. *J Lab Clin Med* 1988; 111:293-298.
101. Perri RT, Vercellotti G, McCarthy J, Vessella RL, Furcht LT. Laminin selectively enhances monocyte-macrophage tumoricidal activity. *J Lab Clin Med* 1985; 105:30-35.
102. Etensohn DB, Lalor PA, Roberts NJ. Human alveolar macrophage suppression of lymphocyte proliferation. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:765-773.
103. Holt PG. Down-regulation of immune responses in the lower respiratory tract: the role of alveolar macrophages. *Clin Exp Immunol* 1986; 63:261-270.
104. Hunninghake GW. Immunoregulatory functions of human alveolar macrophages. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:258-265.
105. Kaltreider HB. Alveolar macrophages. Enhancers or suppressors of pulmonary immune reactivity? *Chest* 1982; 82:261-262.
106. Rich EA, Tweardy DJ, Fugiwara H, Ellner JJ. Spectrum of immunoregulatory functions and properties of human alveolar macrophages. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:258-265.
107. Lasser A. The mononuclear phagocytic system. A review. *Hum Pathol* 1983; 14:108-126.
108. Cohn ZA. The activation of mononuclear phagocytes: fact, fancy and future. *J Immunol* 1978; 813-816.
109. Arend WP, Mannik M. The macrophage receptor for IgG: number and affinity for binding sites. *J Immunol* 1973; 110:1455-1463.
110. Brain JD. Lung macrophages. How many kinds are there? What do they do? *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:507-509.
111. Weissler JC, Lyons R, Lipscomb MF, Toews GB. Human pulmonary macrophages. Functional comparison of cells obtained from whole lung and by bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:437-477.
112. Rossman MD, Douglas SD. The alveolar macrophage: Receptors and effector cell function. En: Daniele RP (ed). Immunology and immunologic diseases of the lung. Blackwell Scientific Publications 1988; 168-183.
113. Cohen AB, Cline MJ. The human alveolar macrophage: Isolation, cultivation *in vitro*, and studies of morphologic and functional characteristics. *J Clin Invest* 1971; 50:1390-1398.
114. Mann PEG, Cohen AB, Finley TN, Ladman AJ. Alveolar macrophages. Structural and functional differences between non-smokers and smokers of marijuana and tobacco. *Lab Invest* 1971; 25:111-120.
115. Jauvert F, Bignon J, Sebastien P, Butez P. Stereological study of mononuclear alveolar cells collected by alveolar lavage in man. *Rev Fran Mal Resp* 1974; 2 (suppl 1):18-27.



116. Sandron D, Reynolds HY, Laval AM, Venet A, Israel-Biet D, Chrétien J. Human alveolar macrophage subpopulations isolated on discontinuous albumin gradients. Cytological data in normals and sarcoid patients. *Eur J Respir Dis* 1986; 68:177-185.
117. Elias JA, Schreiber AD, Gustilo K et al. Differential interleukin 1 elaboration by unfractionated and density fractionated human alveolar macrophages and blood monocytes. Relationship to cell maturity. *J Immunol* 1985; 135:3198-3204.
118. Grant VA, Hamblin AS. Human bronchoalveolar macrophage heterogeneity demonstrated by histochemistry, surface markers and phagocytosis. *Clin Exp Immunol* 1985; 60:539-545.
119. Elias JA, Rossman MD, Zurier RB, Daniele RP. Human alveolar macrophage inhibition of lung fibroblast growth. A prostaglandin dependent process. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:94-99.
120. Sandron D, Reynolds HY, Venet A, Laval AM, Israel-Biet D, Chrétien J. Human alveolar macrophage subpopulations isolated on discontinuous albumin gradients: functional data in normal and sarcoid patients. *Eur J Respir Dis* 1986; 69:226-234.
121. Ferro TJ, Kern JA, Elias JA, Kamoun M, Daniele RP, Rossman MD. Alveolar macrophages, blood monocytes and density-fractionated alveolar macrophages differ in their ability to promote lymphocyte proliferation to mitogen and antigen. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:682-687.
122. Clerici N, Reboiras S, Fierro C, Leyva-Cobian F. Expression of Ia like (HLA-DR) antigens on human alveolar macrophages. *Clin Exp Immunol* 1984; 58:388-394.
123. Razma A, Lynch J, Wilson B, Ward P, Kunkel S. Expression of Ia-like (DR) antigen on human alveolar macrophages isolated by bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:419-424.
124. Costabel U, Bross KJ, Andreesen R, Mathys H. HLA-DR antigens on human macrophages from bronchoalveolar lavage fluid. *Thorax* 1986; 41:261-265.
125. Lipscomb MF, Lyons CR, Nuñez G et al. Human alveolar macrophages synthesize HLA-DR antigens in culture. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127 (suppl):A59.
126. Maron JS, Watters LC, King TE, Mason RJ. Alveolar macrophage HLA-DR expression is reduced in patients with idiopathic pulmonary fibrosis compared to healthy volunteers and correlates with T lymphocyte helper/suppressor ratio. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133(suppl):A146.
127. Campbell DA, du Bois RM, Butcher RG, Poulter LW. The density of HLA-DR antigen expression on alveolar macrophages is increased in pulmonary sarcoidosis. *Clin Exp Immunol* 1986; 65:165-171.
128. Fertsch-Ruggio D, Schoenberg DR, Vogel K. Induction of macrophage Ia antigen expression by rIFN-gamma and down-regulation by IFN-alpha/beta and dexametasone are regulated transcriptionally. *J Immunol* 1988; 141:1582-1589.
129. Falk LA, Wahl LM, Vogel SN. Analysis of Ia antigen expression in macrophages derived from bone marrow cells cultured in granulocyte-macrophage colony stimulating factor or macrophage colony stimulating factor. *J Immunol* 1988; 140:2652-2660.
130. Fischer HG, Frosch S, Reske K, Reske-Kunz AB. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factors activates macrophage derived from bone marrow cultures to synthesis of MHC class II molecules and to augmented antigen presentation function. *J Immunol* 1988; 141:3882-3888.
131. Koerner TJ, Hamilton TA, Adams DO. Suppressed expression of surface Ia on macrophages by lipopolysaccharide: Evidence for regulation at the level of accumulation of mRNA. *J Immunol* 1987; 139:239-243.
132. Kaltreider HB, Byrd PK, Curtis JL. Expression of Ia by murine alveolar macrophages is up-regulated during the evolution of a specific immune response in pulmonary parenchyma. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:1411-1416.
133. Lipscomb MF, Lyons CR, Nuñez G et al. Human alveolar macrophages: HLA-DR positive macrophages that are poor stimulators of a primary mixed leukocyte reaction. *J Immunol* 1986; 136:497-504.
134. Ferro TJ, Monos DS, Spear BT et al. Carbohydrate differences in HLA-DR molecules synthesized by alveolar macrophages and blood monocytes. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:1340-1344.
135. Toews GB, Vial WC, Dunn MM, Lipscomb MF. Human alveolar macrophages produce interleukin-1. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127(suppl):A60.
136. Wewers M, Bitterman P, Pinkston P, Crystal RG. Human alveolar macrophages release much less interleukin-1 than human blood monocytes. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127(suppl):A59.
137. Koretzky GA, Elias JA, Kay SL, Rossman MD, Nowell PC, Daniele RP. Spontaneous production of interleukin-1 by human alveolar macrophages. *Clin Immunol Immunopathol* 1983; 29:443-450.
138. Nagai S, Takeuchi M, Watanabe K, Aung H, Izumi T. Smoking and interleukin-1 activity released from human alveolar macrophages in healthy subjects. *Chest* 1988; 94:694-700.
139. Brown GP, Monick M, Hunninghake GW. Interleukin-1 release is decreased from alveolar macrophages of smokers. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137(suppl):A88.
140. Wewers MD, Saltini C, Sellers S et al. Evaluation of alveolar macrophages in normals and individuals with active pulmonary sarcoidosis for the spontaneous expression of the interleukin-1 β gene. *Cell Immunol* 1987; 107:479-488.
141. Hunninghake GW. Release of interleukin-1 by alveolar macrophages of patients with active pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:569-572.
142. Kern JA, Lamb RJ, Reed JC, Elias JA, Daniele RP. Interleukin-1 beta gene expression in human monocytes and alveolar macrophages from normal subjects and patients with sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:1180-1184.
143. Endres S, Ghorbani R, Lonnemann G, Van der Meer JWM, Dinarello CA. Measurement of immunoreactive interleukin 1 β from human mononuclear cells: Optimization of recovery, intrasubject consistency, and comparison with interleukin-1 alpha and tumor necrosis factor.
144. Nagai S, Takeuchi M, Izumi T. The significance of IL-1 and the IL-1 inhibitory factor in the evaluation of inflammatory state in sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1987 (suppl):135:A305.
145. Gosset P, Lassalle P, Tonnel AB et al. Production of an interleukin-1 inhibitory factor by human alveolar macrophages from normals and allergic asthmatic patients. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:40-46.
146. Roberts NJ, Prill AH, Mann TN. Interleukin-1 and interleukin 1 inhibitor production by human macrophages exposed to influenza virus or respiratory syncytial virus. *J Exp Med* 1986; 163:511-519.
147. Monick M, Glazier J, Hunninghake GW. Human alveolar macrophages suppress interleukin-1 (IL-1) activity via the secretion of prostaglandin E2. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:72-77.