

# La investigación básica en neumología

Joaquim Gea

Servicio de Neumología-URMAR. Hospital del Mar-IMIM. Departament CEXS. Universitat Pompeu Fabra. Barcelona. CIBER de Enfermedades Respiratorias (CibeRes). Instituto de Salud Carlos III. Barcelona. España.

Se han revisado los artículos relacionados con las ciencias básicas que se han publicado recientemente en ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGÍA. Respecto de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, destacan los relacionados con el estrés oxidativo y la inflamación extrapulmonar, y un estudio sobre la remodelación bronquial. Los artículos acerca del asma se centraron en revisiones sobre el uso de fármacos que bloquean la inmunoglobulina E libre y sobre las aportaciones de los modelos experimentales de la enfermedad. Respecto del cáncer de pulmón, cabe mencionar 2 trabajos centrados en la genoterapia y las resistencias ante la quimioterapia. También destacan 2 estudios sobre la lesión por isquemia-reperusión, que valoraron el tiempo de resistencia tisular ante esta noxa y el papel de la interleucina-8. En el campo de la fibrosis pulmonar se revisaron los potenciales biomarcadores de progresión y pronóstico, así como el papel de los modelos experimentales de la enfermedad, publicándose además un trabajo sobre el papel fibrogénico del factor transformador de crecimiento beta. Sobre el síndrome de apneas del sueño y las infecciones pulmonares se publicaron sendos estudios acerca del papel del estrés oxidativo. Finalmente, 2 trabajos de investigación analizaron el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis y otras infecciones pulmonares.

**Palabras clave:** Modelos experimentales. Investigación básica. Biología molecular. Enfermedades respiratorias.

## Introducción

Las ciencias biomédicas avanzan gracias a la conjunción de la investigación clínica con la investigación en ciencias más básicas. Esta segunda actividad tiene como objetivo ahondar en los mecanismos y factores que se hallan implicados tanto en las enfermedades como en los procesos que, aun siendo fisiológicos, tienen consecuencias no deseables (p. ej., el envejecimiento). Idealmente, la investigación biomédica más básica debería tener un fuerte componente de transferencia, estando orientada al objetivo último de mejorar el diagnóstico, manejo y/o tratamiento de los pacientes. Ésta es la razón por la que la sociedad pone importantes recursos en

## Basic Research in Pulmonology

This is a review of the articles dealing with basic science published in recent issues of *Archivos de Bronconeumología*.

Of particular interest with regard to chronic obstructive pulmonary disease were an article on extrapulmonary inflammation and oxidative stress and another on bronchial remodeling. The articles relating to asthma included a review on the use of drugs that block free immunoglobulin-E and an article about the contribution of experimental models to our knowledge of this disease. Two of the most interesting articles on the topic of lung cancer dealt with gene therapy and resistance to chemotherapy. Also notable were 2 studies that investigated ischemia-reperfusion injury. One evaluated tissue resistance to injury while the other analyzed the role played by interleukin-8 in this process. On the topic of pulmonary fibrosis, an article focused on potential biomarkers of progression and prognosis; others dealt with the contribution of experimental models to our understanding of this disorder and the fibrogenic role of transforming growth factor  $\beta$ . In the context of both sleep apnea syndrome and pulmonary infection, studies investigating the role of oxidative stress were published. Finally, 2 studies analyzed the diagnosis and treatment of tuberculosis and other pulmonary infections.

**Key words:** Experimental models. Basic research. Molecular biology. Respiratory diseases.

manos de los investigadores. Sin embargo, en ocasiones los resultados de la investigación básica pueden hallarse algo alejados de su aplicación práctica, o no estar orientados a ella, lo que conduce a controversias sobre su razón de ser y eficiencia. La presente revisión pretende recoger los artículos de investigación de índole más básica que se han publicado en el último período en ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGÍA. Por las propias características y la línea editorial de la revista, todos ellos presentan un importante componente de transferencia. Se ha ordenado la revisión atendiendo a las diferentes entidades nosológicas que afectan al aparato respiratorio.

## Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma bronquial

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad multidimensional, con aspectos que abarcan desde la lesión y remodelación de la vía aérea hasta la inflamación, mecanismos autoinmunitarios y

Correspondencia: Dr. J. Gea.  
Servei de Pneumologia. Hospital del Mar-IMIM.  
Pg. Marítim, 27. 08003 Barcelona. España.  
Correo electrònic: jgea@imim.es

Recibido: 11-7-2008; aceptado para su publicación: 22-7-2008.

afectación extrapulmonar<sup>1,2</sup>. En los últimos años viene dándose creciente importancia a sus aspectos sistémicos, entre los que destaca la disfunción muscular<sup>3</sup>, que recientemente se ha identificado como un factor predictor independiente de mortalidad<sup>4</sup>. Las causas de dicha disfunción muscular no están claras, pero parecen relacionadas con la pérdida de masa magra, y entre ellas figuran desde el desacondicionamiento por reducción de la actividad física hasta la presencia de inflamación sistémica y estrés oxidativo<sup>5</sup>. En un interesante trabajo, Morlà et al<sup>6</sup> han explorado la modificación nitrosativa de una enzima clave en la función del músculo esquelético: la adenosintrifosfatasa de calcio, que se encuentra en el retículo sarcoplásmico (SERCA2). Para ello estudiaron muestras procedentes de los cuádriceps de pacientes con EPOC, tanto con peso conservado como con reducción ponderal. Las muestras se procesaron mediante la técnica de *Western-blot*, que permite una aproximación semicuantitativa a la concentración de determinadas proteínas en la muestra. La inmunoprecipitación con un anticuerpo contra la nitrotirosina permitió identificar proteínas que habían sido objeto de nitrificación. Los autores observaron que la concentración de SERCA2 se hallaba disminuida en los pacientes con peso bajo respecto de aquéllos con peso conservado, y que en los primeros se correlacionaba con la concentración correspondiente a la enzima óxido nítrico (NO) sintetasa inducible. Esta última participa directamente en la generación de óxido nítrico, un potente vasodilatador, mediador del crecimiento muscular y facilitador de la contracción<sup>7</sup>. Sin embargo, el NO es también capaz de reaccionar con el anión superóxido (una potente especie reactiva de oxígeno) y generar así peroxinitrito, que a su vez es también un poderoso oxidante e inductor de daño tisular. En esa misma dirección cabe incluir el segundo hallazgo de los autores, que observaron asimismo la nitrificación de SERCA2 en los pacientes con peso bajo, lo que indicaba la presencia de estrés nitrosativo.

También destaca un interesante artículo de Izquierdo et al<sup>8</sup>, expertos en la enfermedad respiratoria crónica<sup>9</sup>, en que se ha investigado la respuesta inflamatoria sistémica en los 2 fenotipos clásicos de EPOC: el enfisematoso y el predominantemente bronquítico. Para su diferenciación se utilizó el valor de la transferencia del monóxido de carbono, que es un marcador clásico de enfisema pulmonar. Los autores estudiaron 3 marcadores inflamatorios —la interleucina (IL) 8 (potente factor quimiotáctico de los neutrófilos, en los que induce la expresión de integrinas y la adherencia a otras células), el 8-isoprostano (marcador de peroxidación lipídica) y el leucotrieno B<sub>4</sub> (también agente quimiotáctico y estimulador de la adherencia leucocitaria)— en el aire exhalado, así como diversos marcadores séricos. Observaron que las concentraciones de los 2 primeros eran menores en los pacientes con fenotipo de predominio enfisematoso. En los análisis sanguíneos, aunque los pacientes con EPOC mostraban mayor número de neutrófilos que los controles, ambos fenotipos de la enfermedad eran similares entre sí. Por otra parte, se observó que los pacientes con enfisema mostraban concentraciones sanguíneas incrementadas de IL-8, mientras que en aquéllos con fenotipo bronquítico se evidenciaban valores mayores de fibrinó-

geno. Los autores concluyeron que tanto la inflamación como la intensidad del estrés oxidativo pulmonar son menos marcadas en los pacientes enfisematosos, lo que contrasta con su mayor afectación sistémica.

También en el campo de la génesis de la enfermedad pulmonar crónica destaca el trabajo de Avilés et al<sup>10</sup> sobre los marcadores de remodelación bronquial en fumadores. Estos autores, con interesantes estudios previos sobre cultivos primarios de células bronquiales y análisis del perfil proteico en las secreciones respiratorias<sup>11,12</sup>, inciden aquí en los primeros pasos de la enfermedad y en los cambios iniciales que induciría el hábito tabáquico. En concreto, exploran la celularidad y las concentraciones tanto de la metaloproteinasa (MMP) 9 como de su inhibidor (TIMP-1) en muestras de esputo de fumadores sin obstrucción crónica, pacientes con EPOC y personas sanas. La MMP-9 es una enzima de tipo colagenasa, que regula la homeostasis de la matriz extracelular<sup>13</sup>. Se ha apuntado que el desequilibrio entre proteasas y sus inhibidores en el pulmón estaría relacionado con la progresión y gravedad de la EPOC<sup>14</sup>. En el trabajo que se comenta, los autores hallaron que los valores de MMP-9 están ya aumentados en los fumadores, aunque el aumento fue todavía mayor en los pacientes con EPOC. Concluyeron que incluso en etapas iniciales se producen cambios en la vía aérea de los fumadores que llevarán a su posterior remodelación y que tendrán consecuencias funcionales en forma de EPOC.

Respecto del asma bronquial, es una entidad neumológica clásica, en la que tanto el conocimiento fisiopatológico como el campo terapéutico han experimentado importantes avances en las últimas décadas, lo cual ha facilitado el manejo clínico de los pacientes. En el terreno del tratamiento destaca una serie de trabajos de Cabrerá-Navarro<sup>15-17</sup> en los que se revisan fundamentalmente las acciones del omalizumab, un anticuerpo monoclonal que actúa sobre la reacción alérgica bloqueando la inmunoglobulina E libre<sup>18</sup>. Así, ésta no puede unirse a sus receptores celulares y se inactiva la cascada inflamatoria, independientemente de cuál sea el alérgeno específico. Otras acciones interesantes del omalizumab son que interfiere en la expresión de receptores de membrana en los basófilos y que disminuye la infiltración eosinófila y la expresión de sus derivados humorales en la vía aérea<sup>19,20</sup>. Su inconveniente fundamental es el alto precio del fármaco, por lo que es recomendable reservarlo para pacientes con asma grave y mala respuesta al tratamiento convencional.

En la bibliografía de ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGÍA durante este período también destaca un interesante editorial de Ramos-Barbón<sup>21</sup> dedicado a los avances que gracias a la investigación básica se han realizado en el conocimiento de la fisiopatología del asma. El autor subraya la importancia de esta entidad nosológica y las limitaciones de los datos obtenidos directamente de pacientes. Los modelos experimentales relacionados con el asma, fundamentalmente murinos, han permitido obviar alguna de estas limitaciones, ya que ha sido posible inducir en ellos tanto sensibilización alérgica como inflamación y remodelación bronquiales, respuesta alérgica temprana y tardía frente a la broncoprovocación aler-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4204810>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4204810>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)