

## DESCRIBEN LAS CARACTERISTICAS DE LOS ALERGENOS POLINICOS

Munich, Alemania.

**Los autores comentan los aspectos esenciales en la biodisponibilidad de alergen<sup>os</sup> de pólenes y su participación en inflamación alérgica y no alérgica y analizan su interacción con polutantes.**

**Current Opinion in Immunology** 13:709-715, 2001

**Autor:**

Behrendt H y Becker W.

**Institución/es participante/s en la investigación:**

Division of Environmental Dermatology and Allergy, GSF-National Research Center for Environment and Health, Neuherberg/Technical University Munich, Munich, Alemania.

**Título original:**

[Localization, Release and Bioavailability of Pollen Allergens: the Influence of Environmental Factors]

**Título en castellano:**

Localización, Liberación y Biodisponibilidad de los Alergenos del Polen: Influencia de los Factores Ambientales

---

### Introducción

Las enfermedades alérgicas son un importante problema de salud en las sociedades modernas. En Europa, la prevalencia de rinitis alérgica estacional es cercana al 15%, la de asma oscila entre un 2.5% y 10% y la de dermatitis atópica se ubica en un 9% a 24%.

Aunque la frecuencia es cada vez mayor, los factores determinantes aún no se conocen por completo.

Las alergias son ejemplos de enfermedades en las cuales los factores ambientales naturales y antropogénicos influyen notoriamente en la evolución natural, señalan los autores. Los alergen<sup>os</sup> naturales del interior y exterior de las viviendas son las principales sustancias que originan sensibilización en niños de padres atópicos. Los polutantes pueden ejercer un efecto adyuvante en la estimulación de la producción de IgE específica y parecen asociarse con la mayor prevalencia de enfermedades alérgicas en niños.

La sensibilización comienza cuando el alergen<sup>o</sup> se pone en contacto con las células presentadoras de antígenos en la mucosa o la piel, pero la exposición repetida es un prerrequisito esencial para la aparición de los síntomas. Este contacto ocurre a nivel de la piel, mucosa gastrointestinal o mucosa respiratoria.

La mayoría de los alergen<sup>os</sup> son sustancias ambientales de origen animal o vegetal. Se trata de proteínas o glicoproteínas de más de 10 kDa captadas por las células presentadoras de antígenos, procesados y presentados a los linfocitos T, los cuales a partir de la diferenciación a linfocitos colaboradores (Th) 2 estimulan a los linfocitos B a producir IgE específica. Este proceso, durante el cual no hay manifestaciones alérgicas, se denomina sensibilización.

Algunos alergen<sup>os</sup> son inductores más potentes de IgE; no obstante, aún no se conoce la explicación a nivel molecular. Los alergen<sup>os</sup> no están libres en la naturaleza sino que son elementos constitutivos de plantas o animales. Para ser alérgicos deben liberarse de sus transportadores biológicos, principalmente pólenes, esporas fúngicas, ácaros del polvo y epitelio de animales. En el ambiente extradomiciliario, los pólenes de 15 a 60  $\mu\text{m}$  provenientes de plantas anemófilas son los más importantes.

Durante los últimos años se ha producido un notable avance en el conocimiento de la biología molecular de los distintos alergen<sup>os</sup> y de su participación en la enfermedad.

### **Alergenos como parte integral de los pólenes**

Entre los alergenios más frecuentes se encuentran los del polen de pastos o gramíneas; son proteínas no propias con capacidad antigénica y peso molecular superior a los 10 kDa. No sólo pueden estimular la síntesis de IgE específica sino que también inducen la liberación de mediadores de células cebadas y mastocitos a través de la unión a la IgE en contacto con receptores de membrana de alta afinidad (FcERI). Según la *Unión Internacional de Sociedades de Inmunología* (IUIS), la nomenclatura de los alergenios sigue el nombre taxonómico de género y especie: tres primeras letras del género, espacio, primera letra de la especie, espacio y un número arábigo según la prioridad de su descubrimiento y su actividad biológica. Habitualmente se habla de alergenios mayores y menores; los primeros son reconocidos por más del 50% de los sujetos alérgicos.

**Localización y visualización de los alergenios del polen de gramíneas** El grano de polen es el gametofito masculino que germina en contacto con el estigma. Los pólenes anemófilos con relevancia alérgica son los provenientes de gimnospermas, diseminados por el viento y distribuidos en forma abundante en la naturaleza.

Los granos de polen están recubiertos por dos capas; la más externa, exina, confiere las características morfológicas típicas y contiene la esporolenina, lipofílica, extremadamente resistente a las condiciones externas. La cubierta más interna, intina, rodea al citoplasma donde están las organelas: núcleo germinativo y vegetativo, gránulos de almidón y partículas (p) de polisacáridos. Debido a que los alergenios de pólenes son altamente hidrosolubles pueden ser liberados en segundos en condiciones de humedad.

### **Liberación y biodisponibilidad de alergenios de granos de polen**

La liberación del alergenio específico es esencial para que ocurra sensibilización. En una atmósfera seca, los pólenes son muy estables y pueden albergar a sus alergenios durante años. La elevada humedad, las tormentas con truenos y la lluvia copiosa y la contaminación ambiental son los tres factores más importantes para la liberación de alergenios de los granos de polen.

En condiciones óptimas de humedad, los alergenios se liberan en el proceso fisiológico de la polinización, dependiente del pH y de la temperatura. Aunque un tercio del total del contenido de las proteínas liberado del polen de abedul es el alergenio mayor *Bet v 1*, sólo el 10% de las proteínas liberadas por el polen del *Phleum pratense* tiene el alergenio mayor *Phl p 5*. Durante la liberación de alergenios ocurre fusión de las partículas (p) citoplasmáticas y exposición de las matrices granulares de la intina.

En pocas situaciones -como tormenta de truenos- el polen puede romperse por shock osmótico, liberando el contenido de las partículas de almidón. Esto explicaría la elevada prevalencia de exacerbaciones asmáticas durante estos eventos climáticos en Australia.

La liberación de alergenios tiene lugar en la superficie de las mucosas del huésped y en el ambiente externo. La importancia de esta segunda forma de liberación ha sido ampliamente evaluada y se ha observado que la presencia de aerosoles alérgicos en el aire puede ser clínicamente relevante, y explicaría la falta de correlación estricta entre el recuento de pólenes y el riesgo de sensibilización.

**Influencia de los polutantes en la biodisponibilidad de alergenios** La influencia de polutantes ambientales particulados y en estado gaseoso ha sido ampliamente analizada. Se ha observado que la exposición de *P. pratense* a concentraciones altas de SO<sub>2</sub> se asocia con reducción significativa de la liberación del alergenio mayor, *Phl p 5*. Este hecho permite suponer que la biodisponibilidad del alergenio de este grano de polen se ve enormemente reducida en regiones con elevada contaminación ambiental y concentración alta de SO<sub>2</sub>. También explicaría la frecuencia baja de asma y fiebre del heno en niños de 5 y 6 años de áreas con alta contaminación como Alemania del este, en comparación con Alemania occidental. Bajo las mismas condiciones, los pólenes expuestos a NO<sub>2</sub> no sufren modificaciones importantes en la biodisponibilidad de alergenios. Sin embargo, los pólenes que se encuentran a los costados de caminos en áreas de gran contaminación ambiental también exhiben menor capacidad de liberación de alergenios respecto de los recogidos en zonas rurales.

Knox y colaboradores han observado adherencia de partículas diesel a los granos de polen. Más aún, en zonas muy contaminadas, las partículas del aire se aglomeran en la superficie del polen.

Este fenómeno, comentan los expertos, reviste gran interés. Las sustancias particuladas en el aire de ciudades industrializadas tienen más de 700 sustancias orgánicas adsorbidas a ellas; sílice, hierro, aluminio, magnesio, azufre, manganeso y plomo, entre otras. Estas sustancias interactúan con los granos de polen e inducen las modificaciones morfológicas que se observan durante la polinización en condiciones de humedad. Los hallazgos motivaron la hipótesis de que por la interacción de los granos de polen con las partículas ambientales pueden generarse aerosoles alérgicos.

Recientemente los autores observaron que los granos de pólenes son también capaces de secretar cantidades significativas de sustancias parecidas a los eicosanoides, prostaglandina E2 y leucotrieno B4,

en un proceso que depende del pH, tiempo y temperatura. El fenómeno parece más importante en pólenes de abedul, artemisia y gramíneas. La liberación de estas sustancias proinflamatorias es significativamente mayor en pólenes que han sido recolectados en los márgenes de las carreteras con mucho tráfico, lo cual indicaría que provocan mayor actividad inflamatoria.

Estas observaciones tienen múltiples consecuencias, teniendo en cuenta que abren un nuevo terreno en la comprensión de los eventos tempranos de la sensibilización y de la exacerbación de la enfermedad. El transportador del alérgeno -el grano de polen- podría contribuir *per se* a la activación de la mucosa epitelial del tracto respiratorio por la secreción de mediadores proinflamatorios. También, señalan los autores, es sumamente interesante que los pólenes de plantas muy alérgicas posean mayor capacidad proinflamatoria. Los estudios venideros contribuirán a establecer la participación de cada uno de los elementos del medio ambiente en la inducción de patología alérgica y a redefinir la llamada "potencia alérgica".

## Autoevaluación de Lectura

---

¿Qué característica ambiental se asocia con menor liberación de alérgenos a partir de granos de polen?

- A. SO<sub>2</sub>.
- B. NO<sub>2</sub>.
- C. Ambas por igual.
- D. No hay ninguna interacción de los pólenes con los polutantes.

**Respuesta Correcta**

## EOSINOFILOS, ALERGIA Y PARASITOS

Francia.

**Las funciones atribuidas a los eosinófilos son cada vez más diversas; aunque en primer lugar se consideró que eran esencialmente liberadores de mediadores, actualmente se sabe que participan activamente en la presentación de antígenos y en la regulación inmune.**

**Current Opinion in Immunology** 13:716-720, 2001

**Autor:**

Drombrowicz D y Capron M.

**Institución/es participante/s en la investigación:**

Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Cedex, Francia.

**Título original:**

[Eosinophils, allergy and parasites]

**Título en castellano:**

Eosinófilos, Alergia y Parásitos

---

### **Introducción. Eosinofilopoyesis y eosinofilia tisular**

Los eosinófilos son células que tienen un papel predominante en las patologías alérgicas e infecciones parasitarias. La interleuquina (IL) 5 y la eotaxina-1, 2 y 3 son los principales factores que intervienen en la maduración, reclutamiento y quimiotaxis de los mismos. La IL-5 aumenta el número de eosinófilos en médula ósea, promueve la maduración celular y es importante inductora de eosinofilia periférica. Sin embargo, sólo participa débilmente en el reclutamiento de los eosinófilos en los tejidos, acción principalmente mediada por las eotaxinas.

La IL-4, IL-13 e IL-9 producidas por células dendríticas mieloides y células naturalmente asesinas (NK) regulan la síntesis local de IL-5 y eotaxina y promueven eosinofilia.

Dichas IL estimulan la expresión de moléculas de adhesión -VCAM-1 y ligando de P-selectina (PSGL-1)-, con lo cual se favorece la trans migración y reclutamiento de eosinófilos a nivel tisular.

Los eosinófilos expresan integrinas ( $\alpha 4\beta 1$  y  $\alpha 4\beta 7$ ) y PSGL-1; esto les permite rodar sobre las células endoteliales, adherirse a ellas y extravasarse. Además, los leucotrienos (LT) y prostaglandinas (PG) también participan en su quimiotaxis.

### **Desgranulación de eosinófilos y liberación de mediadores**

Los eosinófilos son células extremadamente sensibles a una amplia variedad de moléculas, frente a las cuales se desgranulan y liberan varios mediadores proinflamatorios (proteína catiónica de eosinófilos, PCE) y también citoquinas inmunorregulatorias.

Recientemente se ha demostrado que la eotaxina-1 induce la liberación de PCE; a su vez, induce la formación de cuerpos lipídicos citoplasmáticos, sitios predominantes en la síntesis de LTC<sub>4</sub>. La IL-5 es suficiente para inducir a liberación de neurotoxina derivada de eosinófilos, los cuales también producen factor de crecimiento de células precursoras.

Además de estimular la liberación de proteínas catiónicas, la eotaxina y RANTES estimulan la liberación de IL-4 preformada.

Los eosinófilos también son capaces de liberar IL-10 cuando son estimulados con complejos de IgA o por la activación de receptores de alta afinidad para las IgE.

Es probable que en el futuro se establezcan subpoblaciones de eosinófilos (tipo 1 y 2), como ocurre con los linfocitos colaboradores según el patrón de citoquinas. Los modelos murinos difieren del hombre en varios aspectos; los eosinófilos de ratones son menos granulados y no expresan receptores para IgE e IgA.

### **Funciones de los eosinófilos. Patología alérgica**

Se ha observado que los eosinófilos endobronquiales son capaces de capturar antígenos, migrar a los linfáticos regionales y actuar como células presentadoras de antígenos en la estimulación de linfocitos T

CD4+; pero, según el modelo de estudio empleado, los resultados no han sido uniformes.

La mayoría de los modelos intenta simular lo que ocurre en la vía bronquial de pacientes con asma. La hiperreactividad bronquial y la desgranulación de eosinófilos dependen enteramente de linfocitos CD4+. Sin embargo, en un modelo particular se observó que las dos subpoblaciones de linfocitos colaboradores (Th1 y Th2) participan en el reclutamiento de eosinófilos; la acción de los Th2 sólo se acompaña de inflamación leve. La interacción entre eosinófilos y linfocitos T depende de la molécula de adhesión ICAM-3.

Entre los numerosos factores que regulan las reacciones asmáticas la inhibición de la fosfolipasa A2 en eosinófilos parece fundamental en la expresión de moléculas de adhesión y, por ende, en la infiltración de eosinófilos. Además del asma, la dermatitis atópica es otro ejemplo de enfermedad claramente asociada con IgE y citoquinas con patrón Th2. En un modelo de sensibilización percutánea, la eosinofilia estuvo regulada no sólo por la IL-5 sino también por la IL-4, mientras que el engrosamiento epidérmico y de la dermis (hallazgos típicos de la dermatitis atópica) estuvieron positivamente influidos por la IL-5 y el interferón  $\eta$ .

Recientemente se puso de manifiesto la importancia de los eosinófilos en ciertas patologías digestivas. En un modelo murino se verificó que la eotaxina era la principal mediadora de la acumulación de eosinófilos en el tracto digestivo.

### Parasitosis

En un modelo de eosinofilia pulmonar tropical causada por el parásito *Brugia malayi*, la IL-5 fue esencial en el desarrollo de hiperreactividad bronquial. En la infección por *Toxoplasma gondii*, donde la respuesta tipo-1 ejerce un efecto protector, los mismos factores pueden jugar un papel deletéreo. No obstante, la mayoría de las investigaciones otorgan a los eosinófilos un papel predominantemente protector durante las infecciones parasitarias.

En la infección por *Strongyloides stercoralis*, los eosinófilos y la IL-5 participan en la muerte de las larvas en el contexto de la inmunidad innata o natural y en la inducción de una respuesta inmune. Pero no cumplen un papel esencial en la muerte de larvas durante la reinfección. De manera similar, se comprobó que los ratones productores de IL-5 tienen una eficaz protección en las infecciones por filarias. En ese modelo, los eosinófilos y macrófagos rodean a las larvas. Este hallazgo recuerda las reacciones de citotoxicidad dependientes de anticuerpos (ADCC) observadas *in vitro* frente a *S. mansoni*.

Los eosinófilos también son capaces de reconocer antígenos bacterianos. De hecho, presentan receptores para lipopolisacáridos (LPS), símil CD14. La estimulación con LPS se asocia con liberación de PCE y de factor de necrosis tumoral alfa.

### Terapias antiinflamatorias

Los tratamientos con citoquinas y anticitoquinas podrían representar un avance importante en pacientes con enfermedades alérgicas, aunque el abordaje parece demasiado simple en el contexto de la complejidad que caracteriza a la mayoría de las alergias, señalan los expertos. Así, un estudio reciente mostró que el tratamiento con IL-12 (típica IL secretada por Th1) era capaz de disminuir la eosinofilia periférica y pulmonar, pero ineficaz para mejorar la hiperreactividad bronquial.

### Conclusiones y perspectivas

En la época en que las infecciones parasitarias eran sumamente prevalentes los eosinófilos aparecían como células eminentemente protectoras. A medida que las parasitosis fueron menos frecuentes y las alergias más prevalentes, se los vio como células con un papel esencialmente deletéreo. Sin embargo, según lo indican investigaciones actuales, la participación de estas células en el desarrollo de hiperreactividad bronquial sólo parece mínima. Es probable que una nueva función de los eosinófilos, últimamente enfatizada en estudios con ciertas bacterias, revierta nuevamente la concepción actual.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿En cuál de las siguientes funciones la interleuquina (IL) 5 tiene sólo una participación mínima?

- A. Maduración de eosinófilos.
- B. Inducción de eosinofilia periférica.
- C. Reclutamiento tisular de eosinófilos.
- D. La IL-5 no regula ninguna función de los eosinófilos.

Respuesta Correcta

## ANALIZAN LA CALIDAD DE VIDA EN NIÑOS CON ASMA

Albuquerque, EE.UU.

**La información aportada por los pacientes permite inferir que la enfermedad asmática leve o moderada no afecta significativamente la calidad de vida; el nivel de ansiedad fue el parámetro de mayor predicción.**

**Journal of Pediatrics** 139:854-861, 2001

**Autores:**

Annett RD, Bender BG, Lapidus J y colaboradores.

**Institución/es participante/s en la investigación:**

University of New Mexico Health Sciences Center, Albuquerque, EE.UU.

**Título original:**

[Predicting Children's Quality of Life in an Asthma Clinical Trial: What do Children's Reports Tell Us?

**Título en castellano:**

Predicción de la Calidad de Vida en un Estudio de Niños con Asma: ¿Qué Información Puede Obtenerse a Partir del Informe de los Pacientes?

---

### Introducción

El estado de bienestar en la enfermedad asmática depende en gran medida del control de los síntomas y del impacto de la patología sobre el niño y su familia. Aún no hay uniformidad de criterios en cuanto a la forma óptima de determinar la calidad de vida (CV) que refleja la sensación subjetiva del enfermo en función de su trastorno. Sin embargo, la mayoría de los investigadores concuerda en que la CV está integrada por diversos dominios que incluyen, entre otros, estado físico, capacidad funcional, bienestar psicológico, interacción social y factores económicos.

No obstante las discrepancias existentes en las definiciones de CV, cada vez con mayor frecuencia se la tiene en cuenta para conocer el impacto de una enfermedad y del tratamiento. Por lo general se utilizan cuestionarios que permiten conocer la funcionalidad del paciente en dominios específicos; otros focalizan en la cantidad de años de vida ganados según ajuste por calidad; mientras que otros han sido diseñados de manera específica para patologías.

Pocos trabajos han comparado la relación entre los distintos sistemas de medición y los elementos que surgen cuando se considera la población pediátrica en interacción con sus familiares. El *Programa de Manejo del Asma en Pediatría* (CAMP) es un estudio multicéntrico, actualmente en curso, que abarca niños con patología asmática leve a moderada asignados a un programa global de manejo de la enfermedad respiratoria.

En este subestudio los autores analizan los elementos que permiten predecir la CV y la información obtenida en un *Cuestionario Específico de Calidad de Vida en Asma en Pediatría* (PAQLQ).

### Material y métodos

Fueron incluidos 339 niños con edad promedio de 9 años que participaron en el estudio original multicéntrico (Albuquerque, Denver, San Diego y Seattle). Los 339 enfermos representaron el 64% de los participantes originales.

El CAMP, señalan los autores, es un estudio a doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en niños de 5 a 12 años; el reclutamiento se inició en 1993 y finalizó en 1995.

Las mediciones de salud se basaron en los informes de niños y padres, quienes respondieron los cuestionarios al inicio y al año de la aleatorización en dicho programa. Los factores de predicción analizados incluyeron gravedad de la enfermedad, escala de inteligencia Wechsler y escala de lectura Woodcock-Johnson. Se sabe que estas determinaciones neurocognitivas son muy confiables a lo largo del tiempo y parecen ser afectadas por cambios en las características de la enfermedad. Otros parámetros de estudio incluyeron la planilla diaria de síntomas durante las dos semanas previas, la escala de Ansiedad en Pediatría (RCMAS), la escala de Depresión en Niños (CDI) y la Escala de Ansiedad Social (SASC-R) y Comportamiento (CBCL). Si bien los padres y niños respondieron por separado, en el estudio los autores hacen hincapié en las respuestas brindadas por los pacientes.

El PAQLQ identifica inicialmente las actividades comunes en niños afectadas por la patología (correr, jugar con mascotas, natación, sueño, jugar con amigos y andar en bicicleta, entre otras). El diseño permitió evaluar actividades específicamente desarrolladas por niños de otras regiones o con diferencias

culturales.

### **Resultados**

Se consideró que el 63% de los participantes presentaba asma moderada y el 37% asma leve. La escala RCMAS, Wechsler y Woodcock mostraron puntajes normales. La planilla diaria de síntomas en las dos semanas anteriores reveló prácticamente ausencia de manifestaciones. El cuestionario completado por los padres mostró un nivel normal de rendimiento psicosocial y ausencia de problemas de conducta importantes.

El puntaje del cuestionario de CV reveló que la patología presentaba muy escaso impacto, sin diferencias considerables entre los pacientes con enfermedad leve o moderada en el dominio de funcionamiento emocional, síntomas y puntaje total. Sin embargo, los niños con patología moderada refirieron más limitaciones en las actividades.

Aunque las correlaciones evaluadas fueron por lo general bajas, la CV se asoció en forma más firme con las mediciones de ansiedad y depresión. La correlación mayor se encontró entre el puntaje total de la escala RCMAS y cada una de las secciones del cuestionario de CV.

La CV revelada por los niños no pareció estar asociada con síntomas puntuales ni con las dimensiones de competencia psicosocial informadas por los padres. Tampoco hubo correlación entre la CV y la habilidad en la lectura y la capacidad intelectual, lo cual indicó que estos parámetros no influyeron en la capacidad del niño para responder el cuestionario.

Los puntajes en las escalas de CV se correlacionaron con las mediciones de ansiedad en el niño. Así, el modelo de regresión logística identificó al nivel de ansiedad, edad, sexo y la tendencia del paciente a exagerar o minimizar los síntomas como fuertes factores predictivos independientes de CV, representando el 22% de la varianza en el puntaje del PAQLQ.

### **Discusión**

El artículo brinda información acerca de la interrelación entre el estado de salud psicosocial, la gravedad de los síntomas asmáticos y los dominios del cuestionario específico de CV en pacientes con asma leve a moderada. En general, los resultados indican que el impacto de la enfermedad es mínimo o nulo.

La conclusión más importante refiere que la medición específica de CV está fuertemente influida por el nivel de ansiedad pero no se ve afectada por la intensidad de los síntomas, al menos en este grupo de pacientes. En otras palabras, concluyen los autores, el mensaje más importante es que el estado emocional del niño ejerce un papel importante en la interpretación de los dominios de calidad de vida. Los estudios futuros deberán contemplar estos aspectos.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

**¿Cuál de los siguientes parámetros influyó en la calidad de vida de niños con asma leve a moderada?**

- A. Nivel de ansiedad.*
- B. Coeficiente intelectual.*
- C. Tratamiento recibido.*
- D. Número de hermanos.*

Respuesta Correcta

## PAPEL DE LAS CELULAS DE MUSCULO LISO EN EL REMODELAMIENTO DE LA VIA AEREA

Nottingham, Reino Unido.

**Mediante la secreción de factor de crecimiento endotelial vascular, las células de músculo liso del árbol bronquial participarían activamente en el remodelamiento de la vía aérea que caracteriza a la enfermedad asmática crónica.**

**FASEB J 15:2480-248, 2001**

**Autores:**

Knox A, Corbett L, Stocks J y colaboradores.

**Institución/es participante/s en la investigación:**

Division of Respiratory Medicine, City Hospital, Nottingham, Reino Unido.

**Título original:**

[Human Airway Smooth Muscle Cells Secrete Vascular Endothelial Growth Factor: Up-Regulation by Bradykinin Via a Protein Kinase C and Prostanoid-Dependent Mechanism]

**Título en castellano:**

Las Células de Músculo Liso de la Vía Aérea Humana Secretan Factor de Crecimiento Endotelial Vascular: Estimulación Mediada por Bradiquinina a Través de la Proteínquinasa C y Prostanoides

---

### Introducción

La hiperemia de la vasculatura bronquial es un hallazgo patognomónico de la vía aérea en pacientes con asma. El mayor tamaño y número de los vasos sanguíneos por fuera y por dentro de la capa muscular sugiere que la dilatación vascular y la proliferación de vasos son elementos importantes en el proceso de remodelamiento. Las modificaciones en la vasculatura bronquial intervienen en el proceso mediante la exudación de mediadores, citoquinas y factores de crecimiento proinflamatorios, por el edema de la pared bronquial y mediante el reclutamiento de células, entre otros factores. Sin embargo, hasta ahora no se han dilucidado los factores angiogénicos ni su lugar de producción. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), una glicoproteína de 34 a 45 kDa, participa activamente en la angiogénesis patológica que ocurre en otras localizaciones, de modo que es uno de los candidatos más interesantes. Estudios recientes han demostrado un aumento en la expresión del VEGF en la submucosa. Este factor es mitogénico para las células endoteliales, aumenta la permeabilidad vascular e induce expresión endotelial de enzimas proteolíticas que promueven la degradación de la matriz extracelular, con lo cual aumenta la migración celular. Hay varias isoformas del VEGF de importancia en la angiogénesis, diferentes en la capacidad mitogénica y en la unión a la matriz extracelular.

Previamente los autores habían demostrado que las células del músculo liso vascular (HASM) secretan prostanoides y quemoquinas que influyen en la inflamación. En el presente trabajo analizan la posible producción de VEGF por parte de estas células.

### Materiales y métodos

Se obtuvo tejido traqueal de un hombre y una mujer dentro de las 12 horas del fallecimiento. Ninguno de ellos presentaba evidencia de enfermedad de las vías aéreas. Las células de músculo liso se cultivaron en presencia de concentraciones variables de bradiquinina (BK, 0.01 a 100  $\gamma$ M). A su vez, se trabajó con inhibidores de ciclooxigenasa (COX) 1 y 2 para determinar la influencia de la prostaglandina en la síntesis de VEGF y con antagonistas de los receptores de BK. La concentración de VEGF se cuantificó por ensayo inmunoenzimático y se determinó la presencia de ARN mensajero específico mediante reacción en cadena de polimerasa reversa (RT-PCR).

### Resultados

La RT-PCR en células no tratadas reveló cuatro bandas compatibles con expresión constitutiva de las isoformas 121, 165, 189 y 206 del VEGF. La primera de ellas fue la banda más importante.

En presencia de BK en concentración de 0.1  $\gamma$ M, las HASM liberaron VEGF en forma dependiente del tiempo: aumento significativo después de 4 horas de cultivo y efecto máximo a las 24 horas.

Asimismo, con concentraciones crecientes de BK se comprobó un efecto estimulador dosis dependiente, con efecto significativo desde 0.01  $\gamma$ M. Sin embargo, la estimulación con BK no se acompañó de mayor expresión de ARN mensajero; esto sugiere que la BK regula la liberación de VEGF mediante un mecanismo postranscripcional.



El aumento en la síntesis de VEGF se inhibió en presencia del inhibidor de la COX 1, indometacina, y del inhibidor selectivo de la COX-2, NS-398. Estas observaciones indicarían que los prostanooides son en parte responsables del efecto observado.

El agregado de indometacina y NS-398 se asoció con el mayor efecto inhibitorio. La prostaglandina (PG) E<sub>2</sub> originó un aumento en la liberación de VEGF, dependiente de la dosis, lo cual confirma la idea anterior.

La PGE<sub>2</sub> puede actuar sobre los receptores EP<sub>2</sub> y EP<sub>4</sub> acoplados a la adenilciclase; dicho efecto se traduce en un aumento del AMP cíclico (AMPC). La participación de esta vía quedó confirmada al comprobarse un aumento en la liberación de VEGF en presencia del agonista del β<sub>2</sub> adrenorreceptor y del activador directo de la adenilciclase, forskolina; por lo tanto, se confirmó que la producción de VEGF depende de la PGE<sub>2</sub> y es mediado por el AMPC.

Para determinar el receptor de BK involucrado en el efecto observado, las células fueron pretratadas con HOE-140 (antagonista selectivo del receptor B<sub>2</sub>) y desArg<sup>9</sup>, inhibidor selectivo del B<sub>1</sub>. El primero de ellos abolió la producción de VEGF dependiente de BK, mientras que el segundo no tuvo ningún efecto. Por ende, la producción de VEGF aumenta por acción de la BK que actúa sobre el receptor B<sub>2</sub> en un mecanismo que involucra la producción de PGE<sub>2</sub> y aumento del AMPC.

Por último, las células fueron pretratadas con inhibidores selectivos de la proteinquinasa C (PKC), Go6983, calpostina C y bis-indolil-maleimida. Los tres inhibieron la producción de VEGF.

En cambio, la producción aumentó con el pretratamiento con el activador de la PKC, forbol miristato acetato (PMA). Los hallazgos confirmaron el papel de la PKC en la síntesis de VEGD inducida por BK.

#### **Discusión**

Este trabajo confirma la participación de la BK en la producción del VEGF por parte de las células de músculo liso de la pared bronquial. Se trata del primer estudio que confirma que las HASM son capaces de producir VEGF. La generación de PGE<sub>2</sub> y la PKC intervendrían como señales intracelulares de activación y el receptor B<sub>2</sub> parece responsable del efecto observado. Por lo tanto, las HASM tendrían un papel protagónico en el proceso de angiogénesis que caracteriza al remodelamiento de la vía aérea en patologías inflamatorias crónicas como asma. Asimismo, los resultados pueden aplicarse a otras situaciones en las cuales la angiogénesis contribuye al proceso de remodelamiento.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

**¿Cuál fue el efecto de la indometacina en la producción de factor de crecimiento endotelial vascular por parte de las células de músculo liso vascular bronquial?**

- A. Inhibición.*
- B. Ningún efecto.*
- C. Estimulación.*
- D. Dependió de la concentración de bradiquinina en el medio.*

Respuesta Correcta