

Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Volumen
Volume **16**

Número
Number **3**

Julio-Septiembre
July-September **2003**

Artículo:

La apoptosis como un mecanismo de inmunorregulación en condiciones fisiológicas y patológicas asociadas a pulmón.

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Edigraphic.com

La apoptosis como un mecanismo de inmunorregulación en condiciones fisiológicas y patológicas asociadas a pulmón

Lourdes María Barrera Ramírez*

Fabiola Gómez Arroyo†

Lilia Vázquez Castañeda*

María del Carmen Navarro*

Felipe Mendoza Pérez*§

Palabras clave: Apoptosis, muerte celular, enfermedades pulmonares.

Key words: Apoptosis, cell death, pulmonary diseases.

RESUMEN

Todos los organismos multicelulares poseen mecanismos para eliminar a sus propias células y utilizar esa muerte celular fisiológica como mecanismo de homeostasis durante el desarrollo, como defensa y como envejecimiento. La apoptosis es una forma de muerte reconocible morfológicamente y que es implementada por un mecanismo conservado a través de la evolución desde los nemátodos hasta el hombre. Las alteraciones en el control de la muerte celular pueden contribuir a una amplia variedad de enfermedades que incluyen el

cáncer, enfermedades autoinmunes y desórdenes degenerativos. La apoptosis de las células del pulmón ocurre durante las infecciones y puede ser un mecanismo de defensa del hospedero, o bien, reflejar la patogénesis de la infección. En la primera parte de esta revisión, se discuten los mecanismos fisiológicos generales del proceso apoptótico. Por último, se ofrece un panorama general de los mecanismos apoptóticos en algunas patologías pulmonares seleccionadas.

ABSTRACT

All multicellular organisms have mechanisms to kill their own cells, and use physiological cell death for defense, development, homeostasis and aging. Apoptosis is a morphologically recognizable form of cell death, implemented by a mechanism that has been conserved throughout evolution from nematodes to man. Abnormalities in cell death control can contribute to a variety of diseases, including cancer, autoimmunity and degenerative disorders. Apoptosis of lung cells occurs during lung infections and may be either a host defense mechanism or reflect the pathogenesis of the infection. In the first part of this review, the physiology of apoptotic pathways is discussed. This is followed by an overview of apoptotic mechanisms in selected lung pathologies.

* Departamento de Biología Molecular, INER.

† Departamento de Microbiología e Inmunología. Facultad de Veterinaria, UNAM.

§ Sistemas Biológicos. Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco.

Correspondencia:

M en C. Felipe Mendoza Pérez. Jefe del Laboratorio de Inmunología, Departamento de Biología Molecular. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Calzada de Tlalpan 4502, colonia Sección XVI. México, DF, 14080.

Teléfono: 5666 45 39 extensión 270, fax (525) 665 46 23
E-mail: femendo@yahoo.com

Trabajo recibido: 24-VI-2003; Aceptado: 26-VIII-2003

BIOLOGÍA MOLECULAR DE LA APOPTOSIS

Los organismos multicelulares han desarrollado procesos que les permiten controlar el número de células de un tejido a través de mecanismos que regulan la tasa de proliferación y la tasa de muerte celular. La apoptosis, una forma morfológicamente definida de muerte celular fisiológica, es esencial para el desarrollo y homeostasis tisular, está controlada por una serie de proteínas cuyos genes se han conservado durante la evolución. El concepto de "muerte celular programada" fue acuñado por Lockshin y Williams en 1964 y describía la muerte de las células que ocurría en lugares y momentos determinados como eventos programados dentro del plan de desarrollo de un organismo¹. En 1972, Kerr, Wyllie y Currie a partir de una recopilación de evidencias morfológicas, establecieron las diferencias entre dos tipos de muerte celular, la necrosis y la apoptosis. La necrosis (muerte celular patológica) ocurre, por ejemplo, en el centro de una lesión aguda como trauma o isquemia, está caracterizada por la ruptura celular y en general se acompaña de una respuesta inflamatoria (Figura 1). La apoptosis (muerte celular programada o fisiológica) ocurre durante el desarrollo o la homeostasis del organismo y, en general se trata de una muerte silenciosa que mantiene la integridad tisular (Figura 2).

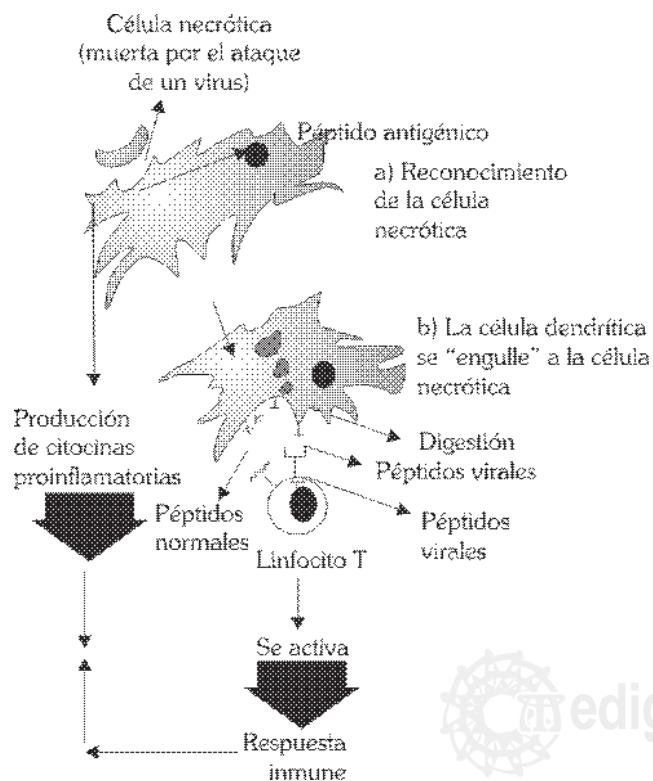


Figura 1. Mecanismo general de la necrosis. En este tipo de muerte celular se producen citocinas proinflamatorias, lo que activa la respuesta inmune acompañada generalmente de inflamación.

En 1982 tuvo lugar un descubrimiento que abrió las puertas al estudio de las bases moleculares y genéticas del proceso de apoptosis, Horvitz publicó los estudios genéticos realizados sobre el nematodo *Caenorhabditis elegans* en los que se describieron los genes encargados del control y la ejecución de la apoptosis en este organismo². Gracias a la homología existente entre estos genes en *C. elegans* y organismos superiores, la apoptosis en este nematodo ha servido como referente del proceso en todos los sistemas y ha permitido identificar una parte importante de la red de mecanismos que lo controlan³.

La muerte celular programada ocurre cuando una célula dentro de un tejido, muere por un mecanismo orchestrado por proteínas codificadas por el genoma del organismo huésped. El propósito de este proceso es eliminar a las células no deseadas y se lleva a cabo en tres circunstancias fundamentales: a) desarrollo y homeostasis, b) como mecanismo de defensa, y c) en envejecimiento⁴. Alteraciones en el control de la muerte celular programada puede dar lugar a estados patológicos que involucran la acumulación celular, como el cáncer o las enfermedades autoinmunes, o bien, la pérdida excesiva de células como en algunas enfermedades neurodegenerativas⁵.

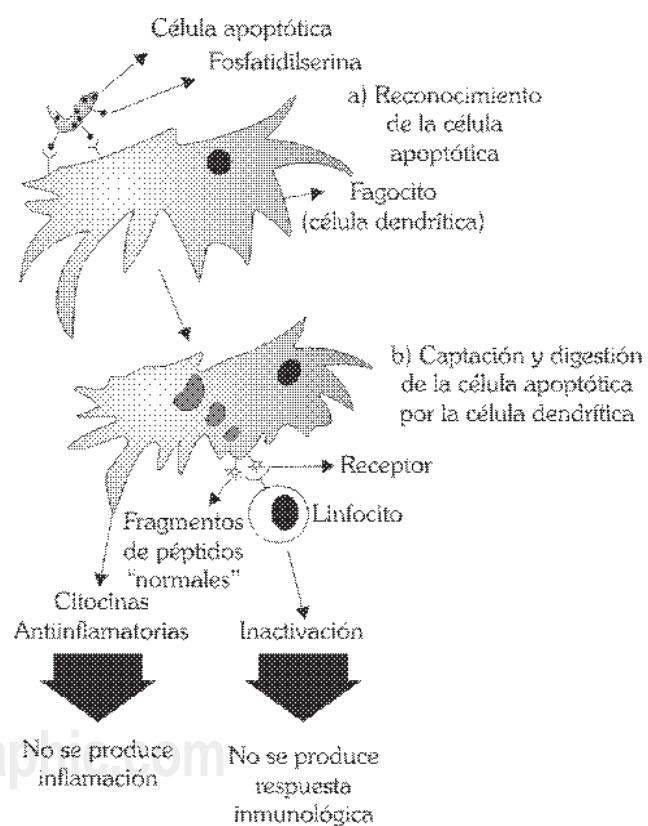


Figura 2. Mecanismo general de la apoptosis. En este tipo de muerte celular se producen citocinas que inhiben la inflamación y no se monta una respuesta inmunológica.

FASES DE LA APOPTOSIS

La fase temprana involucra el o los estímulos que provocan la respuesta apoptótica. Esta puede ser una señal externa captada a través de receptores de superficie, o bien, puede ser originada dentro de la célula, a nivel de mitocondrias, por acción de una droga, toxina o radiación. La siguiente fase incluye la detección de esta señal o del estado metabólico resultante y la transducción de dicha señal. La última fase es la etapa *post mortem* en la cual la cromatina nuclear se condensa y el ADN se degrada. Finalmente, las células muertas son reconocidas y fagocitadas por otras células especializadas (Figura 3).

Desde el punto de vista molecular, se han identificado cuatro principales grupos funcionales de proteínas involucrados en el proceso apoptótico. Éstos son: a) las caspasas, b) las proteínas adaptadoras que controlan la activación de las caspasas, c) los miembros de la familia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF-R) y, d) los miembros de la familia de las proteínas Bcl-2 (Figura 4)⁶.

Desde el punto de vista morfológico se han identificado los cambios que ocurren durante la apoptosis por medio de la microscopía electrónica y que incluyen la condensación de la cromatina, la condensación del citoplasma y la internalización de la membrana. En etapas tempranas de la apoptosis, no se observan cambios morfológicos visibles en las mitocondrias, en el retículo endoplásmico o en el aparato de Golgi (Tabla I). Estudios más recientes, sin embargo, han reportado daños en la membrana mitocondrial y liberación de citocromo c y un factor inductor de apoptosis, una oxidoreductasa relacionada a flavoproteína proveniente del espacio intermembranal mitocondrial. Los cambios moleculares inducidos

durante la apoptosis incluyen el rompimiento del ADN internucleosomal en fragmentos de 180 pares de bases, así como la distribución al azar de la fosfatidilserina entre las caras interna y externa de la membrana plasmática (Figura 5).

APOPTOSIS Y EL SISTEMA INMUNE

Una de las características fundamentales del sistema inmune es su especificidad, el repertorio de los linfocitos T y B que lo componen, proporcionan la capacidad de reconocer la amplia variedad de antígenos con los que tiene contacto. Otra característica es su riguroso control homeostático: después de la fase de expansión clonal los linfocitos que son reactivos a un antígeno dejan de proliferar hasta que alcanzan nuevamente niveles basales. Esto es posible en virtud del delicado balance que existe entre la proliferación y muerte por apoptosis; generalmente, el sistema inmune produce más células de las que realmente necesita, las cuales son eliminadas por apoptosis. La apoptosis es entonces una característica regulatoria del sistema inmune y en este contexto, la inhibición o inducción exagerada de la muerte celular puede conducir a padecimientos graves⁷.

Por otro lado, para asegurar el funcionamiento óptimo de algunos de los sistemas fisiológicos que componen los organismos superiores, deben existir procesos de selección celular, basados en mecanismos de generación de variedad celular en cuanto a su funcionalidad, seguidos de una selección de los mejores clones, normalmente en un ambiente de competencia. Estos fenómenos reproducen en el desarrollo del organismo, los procesos evolutivos que han dado lugar a la especialización y optimización de las

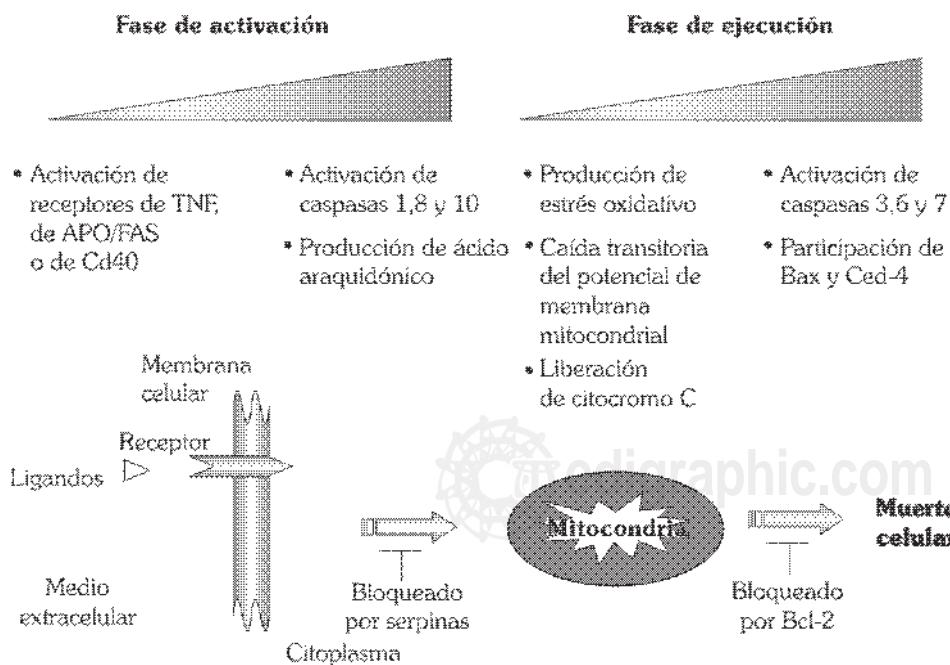


Figura 3. Representación esquemática de las fases de activación y ejecución durante la muerte por apoptosis. La activación de receptores de muerte como el de TNF tipo I, el antígeno APO/FAS o CD40 encienden el programa de muerte. La activación de caspasas en la fase de activación y en la fase de ejecución del programa de muerte amplifican el proceso antes y después de la inducción de cambios bioquímicos que participan en la muerte celular, listados bajo cada fase. Los puntos en los que el programa de muerte puede ser bloqueado se representan con líneas truncadas (T).

especies. De la misma forma, consiguen una eficacia óptima de sus componentes así como una adaptación individualizada de cada organismo, en la que la participación del medio externo tiene gran importancia. Dentro de estos procesos de selección, la apoptosis desempeña un papel fundamental como herramienta para hacer desaparecer las células que no han sido seleccionadas⁸.

Dos sistemas donde los procesos de selección son muy importantes son el nervioso y el inmune. En relación con este último, la selección negativa que ocurre en el timo está fuertemente regulada por procesos apoptóticos.

SEÑALIZACIÓN

Muchos estímulos en el microambiente celular, farmacológicos, fisiológicos o patológicos pueden desencadenar apoptosis. Estos incluyen: daño celular, radiaciones, hipoxia, temperatura, pérdida de adhesión celular, glucocorticoides, factores de crecimiento, quimioterapia, etcétera. Aunque estos estímulos son de naturaleza muy dife-

rente, comparten vías de señalización que, aunque complejas, están organizadas en patrones únicos que hoy se conocen con mayor precisión.

Los factores que intervienen en el proceso de muerte celular programada se pueden clasificar según la función que realizan en: a) moléculas inductoras, b) moléculas moduladoras o reguladoras, c) moléculas efectoras y d) los sustratos sobre los cuales actúan (Figura 6).

REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE ASOCIADA A LA ELIMINACIÓN DE CÉLULAS APOPTÓTICAS

En el proceso de apoptosis tan importante es que la muerte sea rápida, efectiva y sometida a buenos procesos de regulación como que, una vez muerta, la célula sea convenientemente retirada. De esta manera, se evita su ruptura y el vertido de su contenido al medio, lo que daría lugar a una respuesta inflamatoria indeseable. Estudios realizados en *C. elegans* describen la existencia de siete

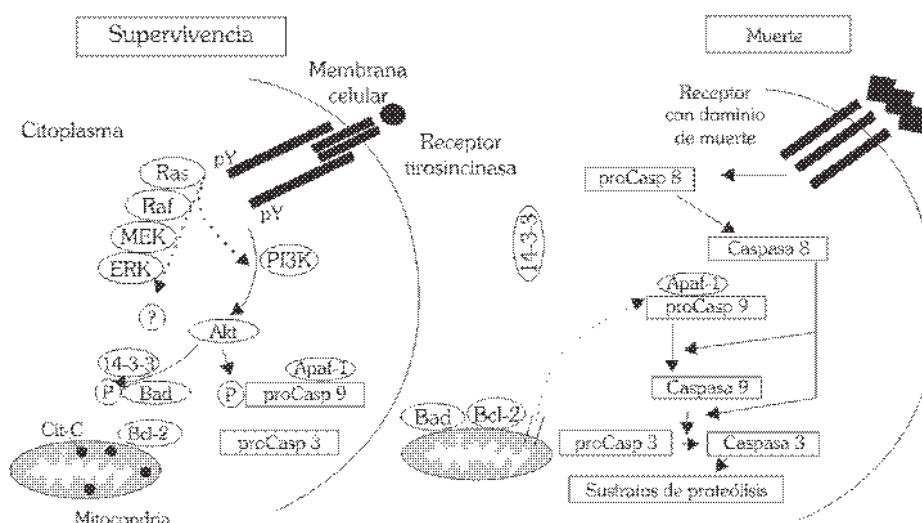


Figura 4. Representación esquemática de la participación de los cuatro principales grupos funcionales de proteínas que intervienen en el proceso apoptótico.

Tabla I. Cambios morfológicos y bioquímicos ocurridos durante la apoptosis.

Cambios morfológicos	Cambios bioquímicos/funcionales
Disminución del tamaño celular	Aumento del calcio iónico libre
Condensación del citoplasma	Interacción entre bcl2/BAX
Engrosamiento del retículo endoplásmico	Deshidratación celular
Cambios en la membrana celular	Pérdida de potencial de membrana mitocondrial
Fragmentación nuclear	Proteólisis
Pérdida de estructura de la superficie celular	Externalización de la fosfatidilserina
Formación de cuerpos apoptóticos	Proteólisis de la laminina B
Células aisladas	Desnaturalización del ADN
La célula es fagocitada rápidamente	División del ADN en 50-300kb
No hay reacción inflamatoria	División intranucleosomal

genes implicados en la eliminación de las células apoptóticas, lo que demuestra la importancia que este proceso tiene en la apoptosis⁹. En general, existen dos estrategias para este proceso: a) en tejidos con bajos índices de apoptosis donde la fagocitosis es ejercida por células vecinas y, b) en ciertos tejidos con altas tasas de apoptosis, existen células especializadas (generalmente macrófagos) que hacen esta función. Uno de los puntos más importantes en el estudio de este tema, es la descripción de los mecanismos de reconocimiento de la célula apoptótica por parte de los fagocitos o las células vecinas encargadas de su eliminación¹⁰. Existen ya varios de estos mecanismos identificados, que incluyen tanto sistemas de reconocimiento por parte de los fagocitos, como sistemas de señalización de su estado por parte de las células apoptóticas¹¹. El primer mecanismo descrito implica a uno de los sistemas de interacción célula-célula más familiares: los carbohidratos de superficie de una célula se unen a las lectinas de otra célula. Este sistema fue considerado a partir de la observación de que al añadir un azúcar, reconocida por determinada lectina de la superficie celular, como es N acetil glucosamina, se reduce en un 50% respecto al control, la unión de macrófagos peritoneales de ratón a timocitos apoptóticos, sin afectar su unión basal a timocitos no apoptóticos. Esta acción se demostró que era específica de determinadas lectinas, ya que sólo algunos azúcares tenían propiedades inhibidoras¹². A partir de estos datos, se estableció que la apoptosis provocaba cambios en los carbohidratos de la superficie celular que los hacían reconocibles por algunas lectinas. Para confirmar esta hipótesis, experimentos de microelectroforesis celular demostraron que existía una pérdida en la super-

ficie celular de cargas negativas y todos estos datos en conjunto permitieron confeccionar el siguiente modelo:

La pérdida de residuos terminales de ácido siálico de las cadenas laterales de las glicoproteínas, por parte de las células apoptóticas, expone residuos normalmente enmascarados por ellas que, interaccionan con las lectinas de la superficie de macrófagos. El segundo mecanismo se describió a partir de estudios de inhibición dependiente de carga eléctrica y del reconocimiento de células apoptóticas, que hicieron suponer la presencia de una estructura en la superficie de estas células, capaz de interaccionar con los fagocitos. Esta estructura no presentaba carácter proteínico, ya que su acción no se inhibía por proteasas ni por inhibidores de su síntesis. A partir de los estudios de inhibición, se identificó también un posible receptor presente en los fagocitos, la integrina $\alpha 4\beta 3$ a la que se atribuían previamente sólo funciones de adhesión a la matriz¹³. Trabajos posteriores confirmaron el papel de esta molécula en diferentes sistemas experimentales. En la interacción de esta proteína con la célula apoptótica interviene una molécula puente, la trombospondina, que es secretada y sintetizada por los macrófagos y sirve de puente al unirse al complejo formado por $\alpha 4\beta 3$ y CD36 en el fagocito y a una estructura aún por determinar en la célula apoptótica.

El tercer mecanismo de reconocimiento responde al evento que ocurre en la membrana plasmática de las células apoptóticas, y que ha sido descrito en un apartado anterior: la pérdida de la asimetría de fosfolípidos, la cual provoca la exposición al exterior de la fosfatidilserina (PS). La inhibición de reconocimiento en ciertos sistemas mediante la adición de liposomas que contenían PS en su superficie, sugirió una posible interacción de la PS en la su-

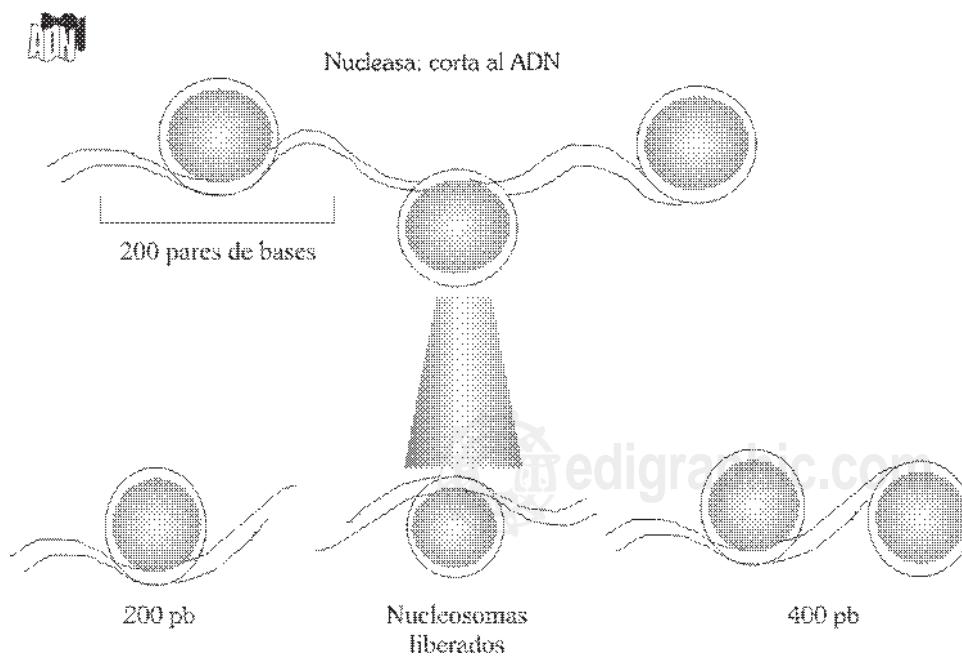
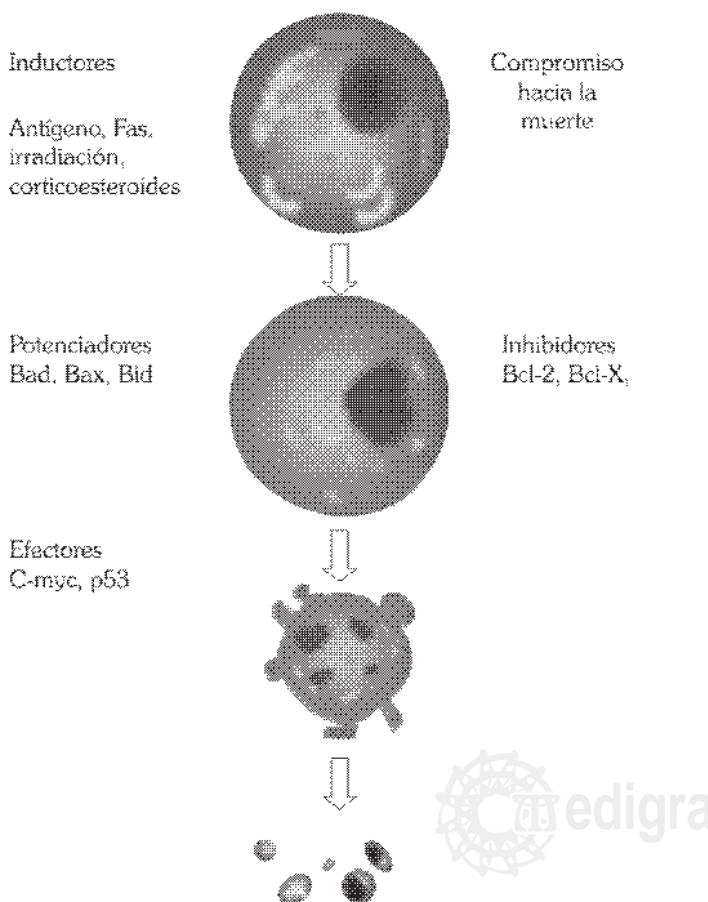


Figura 5. Rompimiento del ADN internucleosomal.

Tabla II. Patologías relacionadas con alteraciones en el proceso apoptótico regular.

Por inhibición de la apoptosis	Por exceso de apoptosis
Cáncer	Sida
Colorrectal	Linfocitos T
Glioma	Enfermedades neurodegenerativas
Hígado	Enfermedad de Alzheimer
Neuroblastoma	Esclerosis lateral amiotrófica
Leucemias y linfomas	Enfermedad de Parkinson
Próstata	Retinitis pigmentosa
Enfermedades autoinmunes	Epilepsia
Miastenia gravis	Enfermedades hematológicas
Lupus eritematoso sistémico	Anemia aplásica
Enfermedades inflamatorias	Síndrome mielodisplásico
Asma bronquial	Linfocitopenia T CD4 ⁺
Enfermedad inflamatoria intestinal	Deficiencia G6DP
Inflamación pulmonar	Daño tisular
Infecciones víricas	Infarto al miocardio
Adenovirus	Accidente cerebrovascular
Baculovirus	Daño isquémico renal

**Figura 6.** Clasificación de los factores que intervienen en el proceso de apoptosis.

superficie de la célula apoptótica con un receptor en el macrófago. Esto ha sido confirmado por estudios posteriores.

Todos estos mecanismos intervienen en la eliminación de células apoptóticas. El funcionamiento de uno u otro depende de la especie y de la naturaleza, tanto de la célula apoptótica como del fagocito¹⁴. En el caso de fagocitos "profesionales", existe además la interrogante de qué estímulos quimiotácticos intervienen para atraer a dicha célula hacia el foco donde tiene lugar la apoptosis.

APOPTOSIS EN CONDICIONES PATOLÓGICAS

Durante décadas se consideró a la muerte celular programada un proceso fisiológico para la regulación del desarrollo embrionario y manutención de la homeostasis. Actualmente, sin embargo, se considera que la apoptosis desempeña un papel importante en numerosas patologías humanas (Tabla II)¹⁵⁻¹⁷. La temida progresión tumoral no parece depender sólo de la capacidad proliferativa e invasiva, sino también de la pérdida de la regulación de la muerte celular por parte de las células tumorales: dejan de responder tanto a sus controles internos, que las llevarían a "suicidarse", como a algunas de las señales que con el mismo fin les envía el sistema inmune¹⁸.

Asimismo, numerosos virus que infectan a las células codifican para moléculas inhibidoras del programa de apoptosis. Así, evitan que la célula muera de nuevo por indicaciones de las células del sistema inmune, y así disponen de mayor tiempo para multiplicarse. Por otro lado, como ya se ha mencionado la muerte celular programada también es esencial, en correcto equilibrio con la proliferación, para la renovación de los tejidos que constituyen el organismo. En este contexto, una actividad apop-

tótica excesiva participa en el desarrollo de procesos degenerativos. El sistema nervioso es especialmente sensible a estos procesos por su reducida o ausente capacidad proliferativa¹⁹. Factores hereditarios o ambientales desequilibrarían el proceso de muerte celular programada y producen enfermedades tales como el Alzheimer, diferentes tipos de esclerosis y una larga lista de padecimientos²⁰.

El conocimiento de los mecanismos moleculares que llevan a una célula a su muerte programada en situaciones fisiológicas puede ayudar a evitar la pérdida irreparable de células en condiciones patológicas y disminuir así, las secuelas de ciertas enfermedades. Asimismo, este conocimiento puede ayudar a mejorar la terapia de inducción activa de apoptosis en poblaciones de células tumorales, blanco principal de la radioterapia y quimioterapia actuales, en búsqueda de tratamientos con menores efectos secundarios.

APOPTOSIS ASOCIADA A PULMÓN

Los componentes celulares del pulmón se encuentran en continua renovación a través de procesos de proliferación, diferenciación y muerte. En particular, el epitelio de las vías aéreas y los compartimientos alveolares se encuentran expuestos constantemente a agresiones provenientes del medio ambiente. Su capacidad de adaptación es esencial en el correcto mantenimiento de la función pulmonar. Una respuesta importante ante el daño celular es la conservación de su viabilidad previniendo o controlando el desencadenamiento de mecanismos intracelulares letales. Por otro lado, si una célula pulmonar muere, las células vecinas se replican y reemplazan las células perdidas. Mucho de lo que se observa como padecimientos pulmonares son, a nivel celular una respuesta exagerada que tiene como consecuencia el desequilibrio entre la vida y la muerte celular, incrementando o disminuyendo de manera anormal cualquiera de estas dos condiciones y por lo tanto las poblaciones celulares.

Se han documentado varios ejemplos en donde los procesos de muerte celular resultan determinantes en la resolución o patogénesis de diversas patologías pulmonares. Durante una infección respiratoria, la apoptosis puede ser ventajosa, o bien, dañina para el huésped. Por ejemplo, en una infección por *Mycobacterium tuberculosis*, la muerte de las células inmunes del huésped trae como consecuencia la disminución de la viabilidad del patógeno. En contraste, en una infección por *Pseudomonas cepacia* la muerte programada de neutrófilos incrementa la viabilidad de los patógenos. Una manera de explicar lo anterior es tomando en cuenta que en las infecciones en las que el patógeno existe dentro de los macrófagos del huésped (como en las infecciones por *Mycobacterium* o *Chlamydia*), la apoptosis en las células del huésped le favorece. Para las infecciones extracelulares como en las provocadas por *Pseudomonas*, la apoptosis de las células inflamatorias puede ser ventajosa para el patógeno. Un control adecuado de las infecciones pulmonares

requiere del balance entre los mecanismos apoptóticos y antiapoptóticos; las fallas en dichos mecanismos pueden significar la diferencia entre infecciones agudas moderadas o limitadas y un padecimiento crónico²¹.

Alteraciones similares en los procesos apoptóticos pueden observarse en el desarrollo de las infecciones pulmonares virales. En el caso del citomegalovirus, la inhibición de la apoptosis de linfocitos hace vulnerable al huésped a infecciones persistentes y crónicas. En cambio en infecciones agudas, el virus puede causar daño induciendo la apoptosis de las células epiteliales alveolares.

Dentro de los 2 ó 3 primeros días de la infección respiratoria, las células epiteliales alveolares, bronquiales y bronquiolares, sufren apoptosis. Uno de los mediadores principales de este proceso es una fosfoproteína de función desconocida llamada NS1²², que se produce en altos niveles en el núcleo viral durante la etapa temprana de la infección. El producto del gen NS1 posee 50% de homología con la molécula Fas. La infección por el virus de la influenza también induce la expresión de Fas, lo cual es seguido por la aparición de éste en la superficie de las células epiteliales alveolares. La apoptosis, por tanto, se resuelve por medio de células inflamatorias que liberan FasL para activar la muerte celular programada mediada por Fas en las células epiteliales alveolares.

La influencia de los procesos apoptóticos en procesos inflamatorios pulmonares está ejemplificada en el desarrollo de la fibrosis pulmonar idiopática²³, así como en sarcoidosis²⁴.

La fibrosis pulmonar idiopática es una enfermedad progresiva y habitualmente letal que, se caracteriza entre otros eventos patológicos por muerte del epitelio alveolar y activación/proliferación de fibroblastos. En relación con la apoptosis del epitelio alveolar, se han demostrado al menos dos mecanismos patogénicos. Por un lado, es determinante el papel que desempeña el antígeno Fas en la membrana epitelial y su ligando. De esta manera, mientras que las células epiteliales mueren por la vía de Fas, los fibroblastos parecen ser resistentes a esta vía de inducción de apoptosis. Por otro lado, se ha demostrado que los fibroblastos producen angiotensinógeno, el cual induce apoptosis de células del epitelio alveolar *in vitro* (Wang 1999)²⁵. También se ha demostrado *in vivo*, la presencia de numerosas células epiteliales apoptóticas, generalmente en estrecho contacto con focos de fibroblastos²⁶.

La sarcoidosis es una enfermedad crónica granulomatosa de etiología desconocida durante la cual se reclutan células T activadas hacia el sitio de inflamación, dando lugar en etapas tempranas a la formación de granulomas. Los estudios relacionados con este padecimiento son contradictorios y sólo se han enfocado a mostrar la alteración de los fenotipos celulares^{27,28}. Se han observado células apoptóticas dentro de los granulomas sarcoidóticos, pero existe una gran variación entre los resultados de las lesiones individuales y el grado de apoptosis correlacionándolos con la resolución espontánea de la enfermedad²⁹.

Otros estudios han mostrado que el receptor de Fas (FasR) y su ligando se encuentran expresados en linfocitos T de pulmón a niveles mayores que en células T normales^{30,31}, así como en macrófagos alveolares³².

CONCLUSIONES

El entendimiento de los mecanismos que regulan la muerte celular programada es esencial para comprender la fisiopatología de diversas enfermedades pulmonares como: infecciones, fibrosis pulmonar idiopática, sarcoidosis o cáncer. La identificación de proteínas críticas en la maquinaria de muerte representa un avance importante puesto que se puede dirigir el tratamiento hacia la inducción o inhibición de apoptosis. Sin embargo, el reto actual de la "apomodulación" es el de dirigir el tratamiento de manera específica hacia las células blanco, sin ocasionar efectos en otras células o tejidos. En este contexto, aún se necesita romper la brecha que existe entre las estrategias terapéuticas diseñadas en los modelos *in vitro* y su aplicación en modelos *in vivo*, en organismos como un todo.

Una ventaja que ofrece la anatomía y fisiología del aparato respiratorio es que provee oportunidades únicas para el uso de medicamentos inhalados que pudieran manipular la apoptosis limitando, por lo menos en teoría, los efectos sistémicos. Este campo de investigación actual ofrece grandes expectativas, y sus resultados se verán en los próximos años.

REFERENCIAS

- Lockshin RA, Osborne B, Zakeri Z. *Cell death in the third millennium*. Cell Death Diff 2000;7:2-7.
- Horvitz H, Greenwald IS, Stenberg PW. *The lin-12 locus specifies cell fates in Caenorhabditis elegans*. Cell 1983;34:435-444.
- Raff M. *Cell suicide for beginners*. Nature 1998;396:119-122.
- Vaux DA. *The molecular biology of apoptosis*. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:2239-2244.
- Konopleva M, Shourong Z, Zhong X, Segall H, Younes A, Claxton D, et al. *Apoptosis. Molecules and mechanisms. Drug resistance in leukemia and Lymphoma III*. 1999;217-236.
- Strasser A, O'Connor L, Dixit V. *Apoptosis signaling*. Ann Rev Biochem 2000;69:217-245.
- Krammer PH. *CD95's deadly mission in the immune system*. Nature 2000;407:789-795.
- Meier P, Finch A, Evan G. *Apoptosis in development*. Nature 2000;407:796-801.
- Wu YC, Horvitz HR. *The C elegans cell corpse engulfment gene ced-7 encodes a protein similar to human ABC transporters*. Cell 1998;93:951-960.
- Savill J, Dransfield I, Gregory C, Haslett C. *A Blast from the past: Clearance of apoptotic cells regulates immune responses*. Nat Rev Immunol 2002;2:965-975.
- Vaughan ATM, Betti CJ, Villalobos MJ. *Surviving apoptosis*. Apoptosis 2002;7:173-177.
- Oka K. *Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1 mediates phagocytosis of aged/apoptotic cells in endothelial cells*. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:9535-9540.
- Rubartelli A, Foggi A, Zochi M. *The selective engulfment of apoptotic bodies by dendritic cells is mediated by alfa 4 beta 3 integrin and requires intracellular and extracellular calcium*. Eur J Immunol 1997;27:1893-1900.
- Menfredi AA, Lannacone M, D'Auria F, Rovere-Querini P. *The disposal of dying cells in living tissues*. Apoptosis 2002;7:153-161.
- Thompson CG. *Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease*. Science 1995;267:1456-1462.
- Naik P, Karrim J. *The rise and fall of apoptosis during multistage tumorigenesis: down modulation contributes to tumor progression from angiogenic progenitors*. Genes Dev 1996;10:2105-2116.
- Stambolic V, Maak TW. *Modulation of cellular apoptotic potential: Contribution to oncogenesis*. Oncogene 1999; 18:6094-6103.
- Gores SHKaGJ. *Apoptosis in cancer: Cause and cure*. Bio-Essays 2000;22:1007-1017.
- Yankner JB. *Apoptosis in the nervous system*. Nature 2000;407:802-809.
- Donald F. *From bench to clinic with apoptosis-based therapeutic agents*. Nature 2000;407:810-816.
- Mehrdad B, Robertson KE, Martin WJ. *Role of apoptosis in host defense and pathogenesis of disease*. Chest 2000; 117:1771-1777.
- Hinshaw V, Olsen CW, Dybdahi-Sissoko N. *Apoptosis: a mechanism of cell killing by influenza A and B viruses*. J Virol 1994;68:71.
- Tanaka MY, Maeyama N, Hagimoto K, Kuwano H. *Resistance to Fas-mediated apoptosis in human lung fibroblast*. Eur Respir J 2002;20:359-368.
- Stridh H, Planck D, Gigliotti A, Eklund J, Grunewald D. *Apoptosis resistant bronchoalveolar lavage (BAL) fluid lymphocytes in sarcoidosis*. Thorax 2002;57:897-901.
- Uhal B, Joshi I, Mundale S, Raza S, Pardo A, Selman M. *Fibroblast isolated after fibrotic lung induce apoptosis of alveolar epithelial cells in vitro*. Am J Physiol 1995;269:L819-L828.
- Uhal B, Iravati J, Ramos C, Pardo A, Selman M. *Alveolar epithelial cell death adjacent to underlying myofibroblast in advanced fibrotic human lung*. Am J Physiol 1988;275: L1192-L1199.
- Agostini CP, Semenzato G. *Cell apoptosis and granulomatous lung disease*. Curr Opin Pulm Med 1998;4:261-266.
- Agostini C, Adamo F, Semenzato G. *New insights into the sarcoid granuloma*. Curr Opin Rheumatol 2000;12:71-76.
- Cree I, Nurbhai S, Milne G. *Cell death in granuloma: the role of apoptosis*. J Clin Pathol 1987;40:1314-1319.
- Agostini C, Zambello R, Sancetta R. *Expresión de tumor necrosing factor-receptor superfamily members by lung T-lymphocytes in interstitial lung disease*. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:1359-1367.
- Kunitake R, Kuwano H, Miyazaki N. *Apoptosis in the course of granulomatous inflammation in pulmonary sarcoidosis*. Eur Respir J 1999;13:1329-1337.
- Dai H, Guzman J, Costabel U. *Increased expression of apoptosis signaling receptors by alveolar macrophages in sarcoidosis*. Eur Respir J 1999;13:1451-1454