

Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Volumen
Volume **18**

Número
Number **1**

Enero-Marzo
January-March **2005**

Artículo:

Ácido retinoico y función pulmonar

Derechos reservados, Copyright © 2005:
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***

Ácido retinoico y función pulmonar

ELÍAS PARRA-HERNÁNDEZ*
HÉCTOR NAVA-REYES*
PEDRO ZAMUDIO-CORTÉS*

* Departamento de Investigación en Genética, INER.
Trabajo recibido: 24-01-2005; aceptado: 03-III-2005

RESUMEN

El ácido retinoico (AR) es el principal metabolito de la vitamina A y es esencial, tanto en el desarrollo embrionario como en mantener el crecimiento en el organismo adulto. Asimismo, el AR es importante en periodos durante los cuales hay una proliferación celular acelerada, como ocurre en el desarrollo pulmonar. En el pulmón de los mamíferos el AR induce la formación y septación alveolar durante el desarrollo y periodo posnatal, pero este evento no sucede en el pulmón adulto. Sin embargo,

Palabras clave: Vitamina A, ácido retinoico, regeneración, daño pulmonar.

Key words: Vitamin A, retinoic acid, regeneration, pulmonary damage.

hay evidencia que señala que el AR induce una regeneración alveolar completa cuando los alveolos han sido destruidos por tratamientos nocivos. En este artículo revisamos algunos de los efectos que tiene el AR en el desarrollo y regeneración pulmonar, así como su importancia terapéutica en enfermedades pulmonares.

ABSTRACT

Retinoic acid (RA), the main metabolite of vitamin A (retinol) is essential for both normal embryonic development and maintenance of differentiation in an adult organism. RA is important during periods of rapid cell proliferation, such as when development of lung occurs. In the mammalian lung RA induces alveoli formation and septation in the development and postnatal period but in the adult mammalian lung this event cannot be induced. Nevertheless, there is evidence that RA induces the complete regeneration of alveoli that have been destroyed by noxious treatments. In this paper, we review some of effects of RA in the development and regeneration of the lung and its importance in the therapy of pulmonary diseases.

59

INTRODUCCIÓN

Desde hace muchos años se ha estudiado la importancia que tiene la vitamina A (retinol) y el ácido retinoico (AR), principal metabolito, como reguladores en el desarrollo embrionario y el crecimiento. También se ha investigado la relación que tiene la vitamina A en el desarrollo pulmonar en etapas pre y posnatales. Recientemente ha surgido un interés primordial en esta relación debido a datos que indican que el AR tiene un papel regenerativo en el daño pulmonar. Son muchos los factores que están interrelacionados en la regulación del metabolismo y expresión genética asociados con el retinol (RO) y el AR,

tanto a nivel celular como tisular, muchos de los cuales se observan en el pulmón.

El objetivo principal de este artículo es ofrecer una revisión de algunos de los efectos que tiene el AR en el metabolismo, desarrollo y regeneración pulmonar; así como analizar algunos de los resultados que se han obtenido con respecto a este último punto, lo cual podría llevar a proponer este compuesto en el tratamiento de enfermedad pulmonar.

FUNCIÓN BIOLÓGICA DE LA VITAMINA A

Los micronutrientes desempeñan una función metabólica vital, debido a que están involucra-

dos en la mayoría de las reacciones y rutas bioquímicas conocidas. En la dieta se pueden encontrar muchos de los micronutrientes que los seres vivos necesitan, entre los cuales se encuentran carbohidratos, ácidos grasos, proteínas, aminoácidos, minerales y vitaminas¹.

La palabra vitamina proviene del latín *vita* que significa vida y de la palabra *amina* la cual deriva de tiamina (vitamina B₁₂) ya que fue éste el primer factor alimenticio preparado de forma pura. Si bien, el término vitamina A se ha utilizado para denotar compuestos químicos específicos, como el RO o sus ésteres, en la actualidad este término se utiliza como un nombre descriptivo para compuestos liposolubles que son similares en cuanto a estructura y actividad biológica al RO, incluyen al RO, retinal (RA), y AR (Figura 1). Un término más general, retinoide, incluye compuestos naturales con actividad de vitamina A y análogos sintéticos independientemente de si éstos cuentan con actividad biológica. En la actualidad, son más de 10,000 los retinoides que se han aislado o sintetizado químicamente debido a sus aplicaciones farmacológicas^{2,3}.

En 1913, Davis y McCollum⁴ y, casi al mismo tiempo, Osborne y Mendel⁵, observaron que las ratas no podían desarrollarse de forma normal con una dieta purificada compuesta por hidratos de carbono, proteínas, grasas y minerales, a menos que se añadiera a ésta mantequilla, aceite de hígado de bacalao o extracto de yema de huevo. Dedujeron que estas sustancias contenían un factor, hasta ese momento desconocido, que era indispensable para el crecimiento y desarrollo normal de estos animales. A dicho factor se le denominó liposoluble A.

Durante los años veinte se estableció la importancia del papel biológico de la vitamina A mediante estudios de restricción que mostraron cambios característicos en pollos y cerdos adultos, que incluyeron queratinización del epitelio, xeroftalmia, ceguera y degeneración nerviosa asociados a la médula espinal que resultaron en pérdida de coordinación y síntomas de enfermedad del nervio motor^{6,7}. Por el mismo tiempo, Steenbock y Coward⁸ demostraron que el β -caroteno (CAR), componente normal de las plantas, puede reemplazar en la dieta a la vita-

mina A, estableciendo con ello el papel de ciertos carotenoides como pro-vitamina A, pero no fue sino hasta que se sintetizó la vitamina A y el CAR en forma pura que, se iniciaron investigaciones más precisas de sus efectos en el organismo⁹.

La vitamina A tiene funciones importantes mediadas por diferentes formas de la molécula; por ejemplo, el RO se requiere para un funcionamiento adecuado de la retina, regula eventos involucrados en la diferenciación, proliferación y muerte celular en varios tejidos, y participa regulando el crecimiento del niño y del adulto, se requiere en la espermatogénesis en el hombre y para la concepción y el desarrollo normal del embrión, en la mujer. El AR mantiene la diferenciación y crecimiento en el organismo adulto, sin embargo, es insuficiente para regular la gestación completa del embrión. Con base en esto, es interesante observar que para mantener las funciones de la vitamina A se requiere de la interacción de varios retinoides¹⁰⁻¹⁵.

EFFECTOS ADVERSOS Y USOS TERAPÉUTICOS DEL ÁCIDO RETINOICO

La relevancia biológica del RO y sus derivados, principalmente el AR, toma interés durante la embriogénesis en donde el exceso o la deficiencia producen severas anomalías, tanto en modelos experimentales como en el humano. Hale¹⁶, en 1933, reportó que embriones de cerdo desarrollados bajo condiciones de deficiencia en vitamina A presentaron anoftalmia, en otras especies se observaron defectos en el sistema nervioso central (SNC [hidrocefalia y espina bífida]), ojo (anoftalmia y microftalmia), cara (paladar hendido), dentición, oído (otosclerosis), extremidades, sistema urogenital (ovarios ectópicos, pseudohermafroditismo y defecto renal), pulmón (hipoplasia) y corazón (septación ventricular incompleta, defectos de septación aorticopulmonar y *valvulus communis*)¹⁷⁻¹⁹.

El tipo de experimentos opuestos, en los cuales se administra un exceso de RO al embrión, comenzó hasta 1953²⁰, cuando la ruta metabólica de la vitamina A se estableció y se identificó al AR como el principal compuesto con actividad biológica en la célula. El AR, pero no el RO, fue altamente teratogénico para mamíferos gestan-

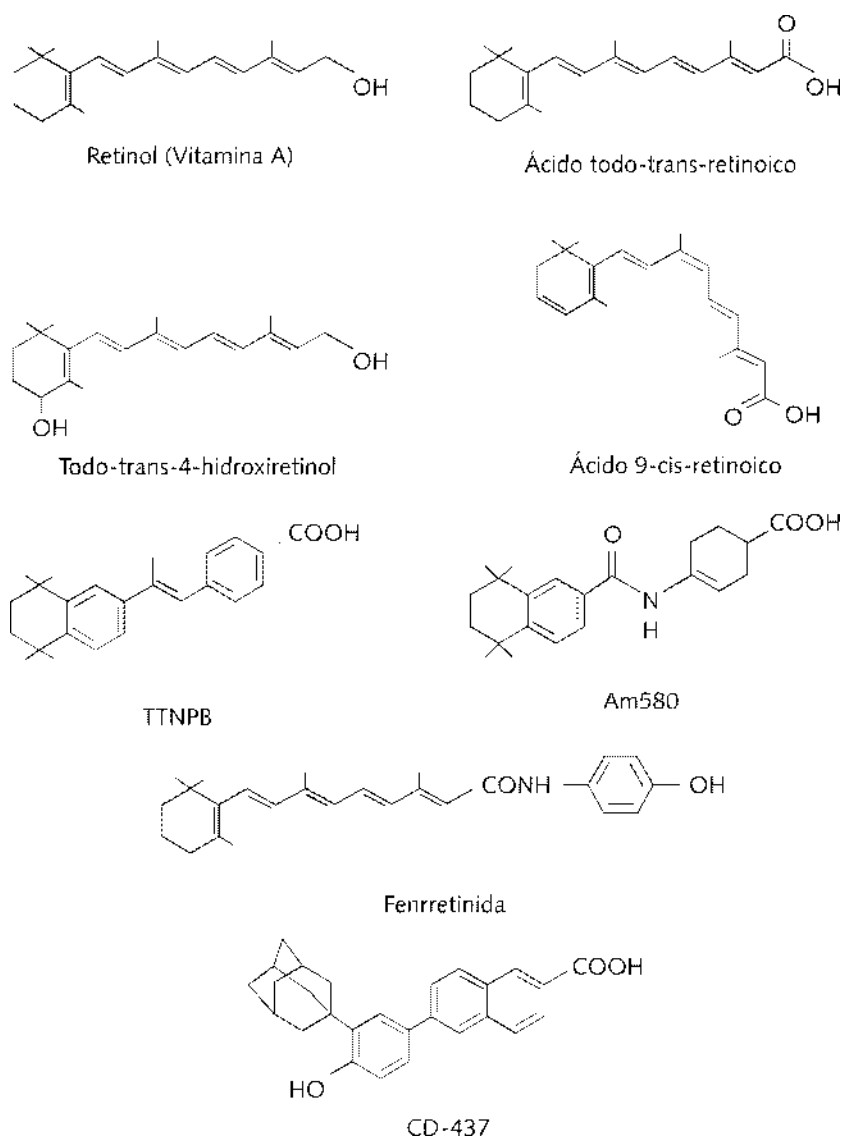


Figura 1. Estructura de algunos retinoides.

tes afectando múltiples sistemas, incluyendo el SNC (microcefalia, exencefalia, hidrocefalia y espina bífida), ojo (anoftalmia, exoftalmia y microftalmia), cara (labio y paladar hendido, anomalías craneales, hipoplasia maxilar y mandibular), oído (ausencia o deformación), extremidades (acortamiento, ectrodactilia, sindactilia), atresia esofágica y anal, hipoplasia tímica, corazón (trasposición cardiovascular, hipoplasia aórtica), además de defectos en útero, riñón, tiroides y pituitaria²¹. Es importante señalar que las alteraciones observadas en modelos experimen-

tales son muy similares a las reportadas en humanos²², también de que la presencia de poco o mucho AR es dañino para el embrión, cuyas células se encargan de regular de manera estricta los niveles endógenos de este compuesto para obtener un balance correcto.

A pesar de los efectos adversos ocasionados por la administración de AR, ha mostrado ser eficiente en el tratamiento de desórdenes de la piel como el acné quístico, psoriasis y otras dermatosis queratinizantes²³⁻²⁵. Debido a la capacidad que tiene el AR para regular el crecimiento

de células con mutaciones, se ha evaluado como preventivo y terapéutico en una gran variedad de lesiones malignas y premalignas en el humano incluyendo cáncer de piel, cabeza y cuello, pulmón, hígado, glándula mamaria, leucoplaquia, leucemia promielocítica aguda (LPA) y síndromes mielodisplásicos²⁶. Hoy día, el AR se utiliza para inducir remisión en la LPA, teniendo una respuesta satisfactoria hasta en un 90% si se utiliza como monoterapia²⁷. Por otro lado, este metabolito puede activar genes involucrados en el desarrollo pulmonar y promover la septación y crecimiento alveolar en los periodos pre y posnatal²⁸. Asimismo, se conoce que hay una relación entre el nivel de RO y el grado de obstrucción de las vías aéreas, estudios realizados en modelos animales sugieren que el AR promueve la reparación y/o realveolización de lesiones del parénquima pulmonar asociadas a enfisema.

METABOLISMO Y MECANISMO DE ACCIÓN DEL ÁCIDO RETINOICO

Las investigaciones realizadas desde hace muchos años han tenido el propósito de responder a las preguntas ¿Qué es el AR? y ¿Cuál es su modo de acción? El AR es una molécula endógena que se deriva del RO y se encuentra en el vertebrado en desarrollo y en el adulto, tiene un peso molecular bajo (300 Da), es lipofílico y su distribución tisular está regulada por enzimas que lo sintetizan y eliminan. El RO se obtiene del hígado de pescado, huevos, leche, mantequilla y plantas, y se ingiere de la dieta en forma de retinil ésteres (RE) o como carotenoides, de los cuales el más importante es el CAR (Figura 2). En la luz intestinal los RE se hidrolizan a RO por la acción de enzimas retinil-éster hidrolasas (REH), y de esta forma es absorbido por los enterocitos, en donde el RO es unido a la proteína celular de unión al retinol tipo II (CRBP-II) para ser esterificado por medio de la enzima lecitina-retinol aciltransferasa (LRAT) antes de ser transportado a través del torrente circulatorio. El CAR pasa al enterocito en donde es reducido a RA y posteriormente a RO por reacciones realizadas por las enzimas caroteno-15, 15' dioxigenasa (CDIO) y la retinal reductasa (RETRED), respectivamente. Para su transporte, los RE se unen a otros lípidos de la dieta en los quilomicrones (QM) y de esta

forma circulan en la sangre de donde aproximadamente el 75% son tomados por los hepatocitos. En estas células, los RE son hidrolizados a RO por medio de REH; este RO puede seguir dos rutas: ser secretado por los hepatocitos en la circulación o ser transportados a las células estrella (también llamadas células almacenadoras de grasa, lipocitos o células Ito) para su almacenamiento. En los hepatocitos y células estrella el RO se une a la proteína celular de unión al RO tipo I (CRBP-I); para poder ser transportados en la circulación, el RO forma un complejo con la proteína de unión al RO (RBP) y con la transterritina (TTR) (complejo RO-RBP-TTR). En el torrente circulatorio el complejo RO-RBP-TTR representa el 90-95% de la vitamina A presente en la circulación y de esta forma es transportado a los órganos blanco, entre ellos ojo, piel, tejido adiposo, riñón, testículos, médula ósea y pulmón. El almacenamiento del RO en el hígado es en forma de RE y se calcula que del 80 al 90% de ellos se encuentra en las células estrella. Aún no está bien descrito cuál es el mecanismo de transporte y almacenamiento que sigue el RO en este tipo de células²⁹⁻³³.

La célula blanco toma el RO unido a la RBP por medio del receptor para RBP presente en la membrana plasmática. Dentro de la célula el RO se une a la CRBP-I y es transformado a RA, por la acción enzimática de RO o alcohol deshidrogenasas (RoDH o ADH), y posteriormente a AR por medio de la retinaldehído deshidrogenasa (RALDH). Este AR se metaboliza a productos inactivos, ácido 4-oxo-retinoico, ácido 4-hidroxi-retinoico, ácido 18-hidroxi-retinoico y ácido 5,8-epoxy-retinoico, por medio de dos citocromos P450 (CYP26A1 y CYP26B1), y finalmente se excreta³⁴⁻³⁷ (Figura 3).

El AR y su isómero, el ácido 9-cis-retinoico (9-cis-RA), actúan por medio de receptores; para que esto se lleve a cabo, ambos compuestos son transportados al núcleo por medio de la proteína celular de unión al ácido retinoico (CRABP). No se sabe realmente si el AR y el 9-cis-RA son producidos por rutas enzimáticas diferentes o si pueden ser interconvertidos por isomerización^{38,39}. El AR ejerce influencia sobre la actividad genética del núcleo debido a su unión con factores de transcripción activados por ligando que son los receptores del ácido retinoico (RAR) y los receptores X de retinoides (RXR). El humano, la rata y el ratón

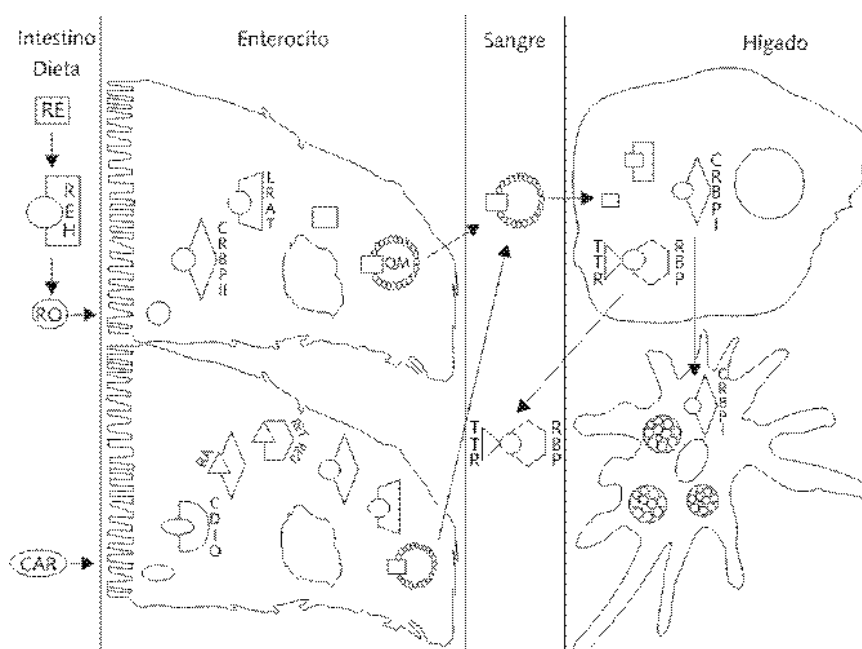


Figura 2. Procesamiento y almacenamiento del retinol. El retinol y el β -caroteno obtenidos de la dieta son transformados en retinil-ésteres y se unen a los quilomicrones en las células intestinales; de esta forma, pasan al torrente sanguíneo de donde son tomados por los hepatocitos para su procesamiento como molécula activa o para su almacenamiento.

RE: Retinil-éster; RO: Retinol; REH: Retinil-éster hidrolasa; CAR: β -caroteno; CRBP: Proteína celular de unión al retinol; LRAT: lecitina-retinol aciltransferasa; QM: Quilomicron; RA: Retinal; CDIO: Caroteno-15, 15' dioxigenasa; RETRED: Retinal reductasa; TTR: Transterritina; RBP: Proteína de unión al retinol.

cuentan con tres tipos de RAR (α , β y γ) y tres de RXR (α , β y γ), cada uno de los cuales tiene varias isoformas. La manera de actuar de los receptores es por medio de la formación de heterodímeros (RAR/RXR) que reconocen secuencias consenso conocidas como elementos de respuesta al ácido retinoico (RARE)⁴⁰⁻⁴² (Figura 3).

Con lo anterior, podemos observar que existen varios puntos en los cuales la respuesta celular al AR está regulada por: a) la ingesta de RO de la sangre, b) la participación de enzimas que convierten el RO a AR, c) la presencia de receptores RAR y RXR, y d) la colaboración de reguladores y represores que interactúan con RAR y RXR.

FUNCIÓN DEL ÁCIDO RETINOICO EN EL DESARROLLO PULMONAR

El desarrollo del tejido pulmonar involucra la formación de un pulmón primitivo a partir del endo-

dermo del tubo digestivo del embrión y la ramificación de las vías aéreas, este evento consta de tres fases de maduración: fase pseudoglandular, en la cual hay una ramificación aérea continua; fase canalicular, en donde se observa adelgazamiento del epitelio y diferenciación celular; y fase de estado sacular, con presencia de una rápida proliferación de fibroblastos intersticiales, gemación alveolar, septación y diferenciación del epitelio en células tipo I y II⁴³⁻⁴⁵. La participación del AR en la formación del pulmón se estableció con los hallazgos de que los fetos de ratas alimentadas con una dieta deficiente en RO muestran agénesis del pulmón izquierdo o un primordio pulmonar rudimentario; dicho efecto se atribuyó a un mecanismo del desarrollo asociado con la deformación del canal laríngeo-traqueal, fenotipo que se rescata por la reintroducción de vitamina A en la dieta de la madre en los días 10 y 11, antes de que el primordio pulmonar se haya formado¹⁷.

Durante su desarrollo, el pulmón está compuesto de dos capas tisulares: el epitelio y el mesénquima. El epitelio produce factores de crecimiento (por ejemplo, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento transformante [TGF- β] y proteasas como las metaloproteínas de la matriz) e interacciones célula-célula, además, dirige la proliferación de fibroblastos y los depósitos de matriz. Por su parte, el mesénquima también produce factores de crecimiento (epidérmico, humano, fibroblastos 7, TGF- α y TGF- β) y moléculas de la matriz (colágena, elastina y proteoglicanos)^{46,47}. La expresión de

muchos de los factores en estas capas tisulares está regulada temporal y espacialmente por el AR.

La mayoría de las células adquieren RO del plasma, aunque algunos órganos como el pulmón, cuentan con REH y pueden adquirir RO directamente de la hidrólisis de RE. Estudios sobre desarrollo embrionario y acumulación de RO en rata muestran tres fases durante el periodo gestacional: la primera fase (días 7-9) se caracteriza por la acumulación de altas concentraciones de RO en el embrión, principalmente en el pulmón; la segunda fase (días 11-14) involucra

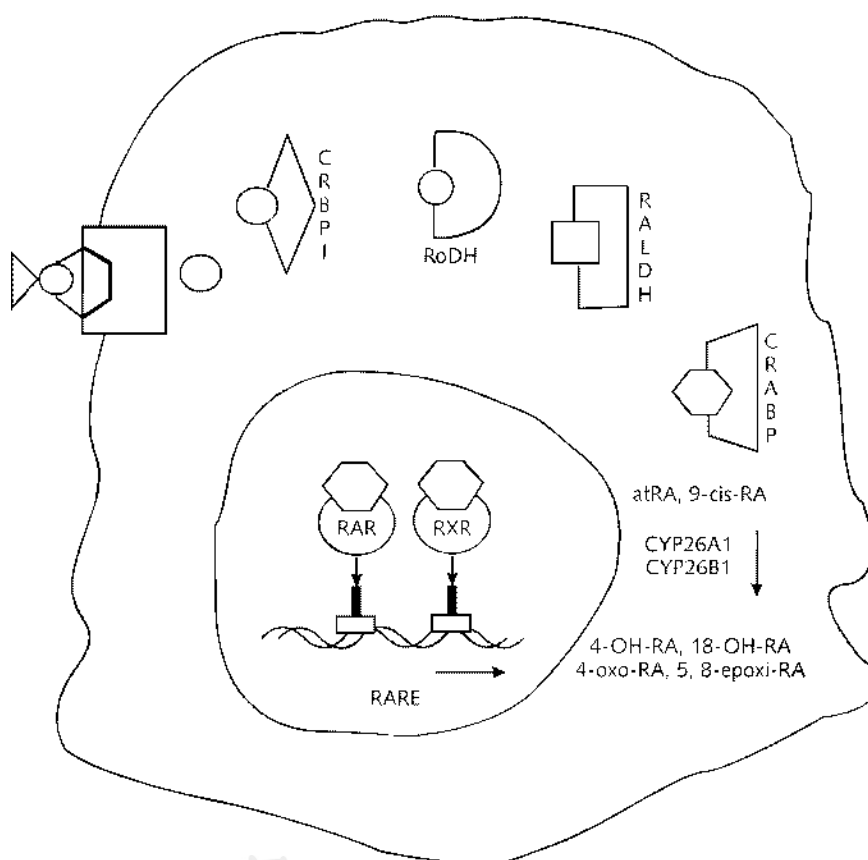


Figura 3. Síntesis, mecanismo de acción y degradación del ácido retinoico. En la célula el retinol se transforma en ácido retinoico, el cual puede ser transportado al núcleo y activar genes, o ser degradado.

CRBP: Proteína celular de unión al retinol; RoDH: Retinol deshidrogenasa; RALDH: Retinaldehído deshidrogenasa; CRABP: Proteína celular de unión al ácido retinoico; RAR: Receptor del ácido retinoico; RXR: Receptor X de retinoide; RARE: Elemento de respuesta al ácido retinoico; CYP: Citocromo P450; atRA: Ácido todo-trans-retinoico; 9-cis-RA: Ácido 9-cis-retinoico; 4-OH-RA: Ácido 4-hidroxi-retinoico; 18-OH-RA: Ácido 18-hidroxi-retinoico; 4-oxo-RA: Ácido 4-oxo-retinoico; 5, 8-epoxi-RA: Ácido 5, 8-epoxi-retinoico.

la transferencia de RO-RBP de la madre al feto, y la tercera fase (días 16-20) marca el inicio de la producción de RBP por el feto⁴⁴. La acumulación de RO en el pulmón fetal se debe en gran parte a que este órgano cuenta con fibroblastos que tienen la capacidad de almacenar RO en forma de gránulos lipídicos, estas células son llamadas células intersticiales lipídicas (LIC) y son capaces de sintetizar AR^{49,50}.

En el pulmón, el AR modula varios aspectos de la diferenciación celular y del metabolismo de la matriz por medio de la interacción con receptores específicos, como el RAR- α que se ha asociado con la diferenciación del epitelio y los cambios estructurales durante la transición del estado pseudoglandular a canicular; el RAR- β que incrementa la transición del estado sacular hasta alcanzar un estado terminal con la inducción de células epiteliales tipo I y II; el RAR- γ que está asociado a células del mesénquima, donde se encuentran las LIC que rodean las paredes alveolares, alcanzando niveles importantes durante la septación alveolar^{51,52}.

El análisis genético de los receptores RAR y RXR ha demostrado la importancia de la señalización del AR en el desarrollo del pulmón por la formación de heterodímeros. Estudios realizados con ratones knockout indican que RAR- α contribuye en la regulación de la formación de alveolos después del periodo perinatal, pero no durante el mismo, mientras que RAR- β es un inhibidor de la formación alveolar durante el periodo perinatal funcionando como un regulador negativo del mismo^{53,54}. Además de identificar a estos receptores como moléculas importantes en la formación alveolar también demuestran que son reguladores periodo-específico de la formación de alveolos. La ausencia de RAR- γ se asocia con defectos en el cartílago traqueal, así como con la carencia de alveolos o con el aspecto agrandado de los mismos; además, los animales que carecen de RAR- γ mueren después de nacer⁵⁵. Asimismo, el estudio de receptores RXR indica que RXR- α y RXR- β intervienen en la maduración del tejido pulmonar. La ausencia de RXR- α se asocia con retraso en la maduración del pulmón, hígado e hipoplasia de la pared ventricular cardíaca^{56,57}. En este sentido, las observaciones realizadas por McGowan son muy in-

teresantes, ya que en esos experimentos los ratones que carecen de RAR- γ -RXR- α tienen una falla importante en la septación de los sáculos alveolares que constituyen la región de intercambio gaseoso en el pulmón inmaduro⁵⁸. El trabajo de McGowan, asociado a los reportes de que RAR- γ revierte el enfisema en ratas, sugiere que este receptor, formando heterodímeros con RXR- α es un elemento nuclear clave por medio del cual el AR induce la formación de alveolos⁵⁹. Así, estos estudios genéticos revelan el importante papel que tiene el ácido retinoico y los receptores RAR y RXR en la formación alveolar, como también que este compuesto puede inducir nueva actividad genética que incluye la regeneración de tejidos y órganos.

REGENERACIÓN PULMONAR INDUCIDA POR EL ÁCIDO RETINOICO

Como hemos visto, el AR es una molécula que se requiere en el desarrollo y maduración del pulmón, al igual que las moléculas implicadas en su señalización, su metabolismo, así como los receptores con los cuales interactúa. Esto demuestra que todos estos elementos deben estar presentes en la regeneración pulmonar y/o que la falta de regeneración se debe a la falla de alguno de ellos.

Durante el desarrollo embrionario y en el periodo posnatal hay formación de alveolos y división o septación alveolar, tanto en humanos como en ratones. Después de este periodo, la septación alveolar y la formación de alveolos se detiene. Si consideramos que la función principal de este órgano es mantener un intercambio gaseoso adecuado, el cual depende del área de superficie de intercambio gaseoso (ASIG), compuesta en su mayoría por alveolos, entonces una ASIG inadecuada conduce a enfermedades en las cuales el área formada es insuficiente para mantener el intercambio gaseoso ocasionando disnea, hipoxia y muerte celular. El AR tiene la capacidad de inducir la reparación y regeneración alveolar, por lo que las enfermedades que afectan el área de intercambio gaseoso pueden ser tratadas con AR para regenerar el tejido dañado⁶⁰.

En la formación alveolar las enzimas encargadas de la síntesis del AR (RALDH-1 y RALDH-2)

se encuentran presentes en el periodo posnatal y se expresan en células del parénquima y del mesotelio pleural cuando hay incremento en la proliferación celular de los alveolos, sugiriendo que el AR participa en este proceso⁶¹. Pero ¿Podrá el AR inducir la formación alveolar cuando ésta se ha perdido o cesado? En 1997, Massaro y Massaro reportaron los resultados de un estudio en el cual demuestran que el tratamiento con AR en ratas adultas, puede revertir las condiciones patológicas del enfisema experimental⁶². En estos experimentos los animales fueron tratados con una enzima proteolítica, elastasa, para inducir daño pulmonar, enzima que es liberada por varias células pulmonares cuando hay alteraciones en el funcionamiento del pulmón, lo que conduce a la patogénesis del enfisema. La instilación intratraqueal de elastasa es un modelo experimental que induce edema perivascular y daño hemorrágico pulmonar; posteriormente, el pulmón se vuelve enfisematoso perdiendo su elasticidad y los alveolos aumentan de volumen y se deforman. Estos cambios estructurales se deben a la reducción del contenido de elastina y a la ruptura de las fibras de esta proteína que soportan la arquitectura pulmonar indicando que el daño a los componentes de la matriz y del tejido conectivo son las principales causas de este padecimiento. Por otro lado, la elastasa tiene la capacidad de dañar el epitelio aéreo y las células del endotelio vascular. La pérdida de la integridad estructural y de la función pulmonar inducida por elastasa, en modelos animales, pueden ser representativas de los cambios que ocurren en el enfisema humano⁶³⁻⁶⁵.

En los experimentos realizados por Massaro y Massaro, la administración diaria (12 días) de AR mantiene el volumen pulmonar promedio, el número de alveolos, la distancia entre las paredes alveolares y la ASIG. Los autores atribuyeron dichos hallazgos al proceso de septación inducido por el AR que divide los alveolos y aumenta el área de intercambio gaseoso. Asimismo, empleando otros modelos experimentales hay reportes que indican que el AR tiene la capacidad de restaurar la destrucción alveolar⁶⁶⁻⁶⁹. Sin embargo, otros estudios indican que el AR no puede revertir el daño pulmonar asociado a la instilación de elastasa ni el ocasionado por humo de

cigarro, uno de los principales inductores de enfisema pulmonar en el humano⁷⁰⁻⁷³.

El empleo de animales de laboratorio en el estudio del daño pulmonar no permite hacer una clara asociación entre los cambios histológicos y las alteraciones en la función pulmonar inducidos por elastasa. Nishi y colaboradores, reportaron que la administración de AR a conejos no revierte los cambios en la función pulmonar ni evita la disminución en la ASIG⁷⁴. Estos efectos contradictorios sugieren que la reparación de la estructura alveolar no necesariamente tiene que inducir un mejoramiento en la función pulmonar. Mao y colaboradores, administraron AR (50 mg/m²/d) a pacientes con enfisema pulmonar severo⁷⁵; sin producirse mejoría en la tomografía computarizada, ni en parámetros fisiológicos, mostrando que el AR falló en revertir el daño por enfisema; nos preguntamos si el admitir pacientes en edad avanzada y con enfisema severo, además de la marcada disminución en las concentraciones plasmáticas de AR observadas, haya influido en los resultados.

La discrepancia encontrada en los diferentes estudios respecto al efecto terapéutico del AR en el daño por enfisema pulmonar se puede deber, en parte, a la variabilidad de las concentraciones utilizadas y a la duración del tratamiento, lo cual conduce a una interpretación equivocada de los resultados.

CONCLUSIONES

El AR tiene un papel primordial en el desarrollo embrionario, en la homeostasis celular y en mantener el desarrollo posnatal en muchos tejidos, incluyendo el pulmón. Aunque muchas de las respuestas observadas en el manejo del AR parezcan ser contradictorias, es evidente que este compuesto tiene la capacidad de normalizar el funcionamiento celular.

En la actualidad, el AR se emplea con éxito en el manejo de desórdenes dermatológicos y en la anemia promielocítica aguda, pero su uso en enfermedades pulmonares como el enfisema, se encuentra aún en sus inicios. La capacidad del AR para regular procesos celulares *in vivo* está asociada con una elevada incidencia de efectos adversos como toxicidad de la piel y de muco-

sas, hiperlipidemia, alteraciones visuales, dolor de cabeza, náuseas, pérdida de cabello, fatiga, etcétera, por lo que se debe tener cuidado al emplearlo terapéuticamente, buscando incrementar su eficacia y reducir su toxicidad; así, es muy importante la investigación orientada a la búsqueda de dosis y duración adecuadas para el uso terapéutico del AR. También hay que definir los mecanismos moleculares por los cuales el AR puede inducir regeneración y reparación alveolar. Por último, hay que analizar la posibilidad de que este compuesto pueda tener algún efecto profiláctico y/o inducir la regeneración alveolar y reversión del daño pulmonar en sus etapas iniciales. Este tipo de investigaciones, así como estudios clínicos, son necesarias para disminuir la incidencia de enfermedades como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la cual amenaza con elevar la incidencia de mortalidad a nivel mundial^{76,77}.

REFERENCIAS

1. **Devlin TM.** *Textbook of biochemistry with clinical correlations*. 5th rev ed. New York: Wiley-Liss; 2001.
2. **Burtis CA, Ashwood ER.** *Tietz fundamentals of clinical chemistry*. 5th rev ed. Philadelphia: Saunders; 2001.
3. **Soprano DR, Soprano KJ.** Retinoids as teratogens. *Annu Rev Nutr* 1995;15:111-132.
4. **McCullum EV, Davis M.** The necessity of certain lipins in the diet during growth. *J Biol Chem* 1913;15: 167-175.
5. **Osborne TB, Mendel LB, Ferry EL, Wakeman AJ.** The relation of growth to the chemical constituents of the diet. *J Biol Chem* 1913;15:311-326.
6. **Hughes JS, Lienhardt HF, Aubel CE.** Nerve degeneration resulting from avitaminosis A. *J Nutr* 1929;2: 183-186.
7. **Hart EB, Miller WS, McCullum EV.** Further studies on the nutritive deficiencies of wheat and grain mixtures and the pathological conditions produced in swine by their use. *J Biol Chem* 1916;25:239-259.
8. **Steenbock H, Coward KH.** Fat-soluble vitamins. XXVII. The quantitative determination of vitamin A. *J Biol Chem* 1927;72:765-779.
9. **Isler O, Zeller P.** Total syntheses of carotenoids. *Vitam Horm* 1957;15:31-71.
10. **Boehm MF, Zhang L, Zhi L, et al.** Design and synthesis of potent retinoid X receptor selective ligands that induce apoptosis in leukemia cells. *J Med Chem* 1995;38:3146-3155.
11. **De Luca LM.** Retinoids and their receptors in differentiation, embryogenesis, and neoplasia. *FASEB J* 1991;5:2924-2933.
12. **Yang Y, Vacchio MS, Ashwell JD.** 9-cis-retinoic acid inhibits activation-driven T-cell apoptosis: implications for retinoid X receptor involvement in thymocyte development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:6170-6174.
13. **Deigner HP, Kinscherf R.** *Modulating apoptosis: current applications and prospects for future drug development*. *Curr Med Chem* 1999;6:399-414.
14. **Delia D, Aiello A, Lombardi L, et al.** N-(4-hydroxyphenyl) retinamide induces apoptosis of malignant hemopoietic cell lines including those unresponsive to retinoic acid. *Cancer Res* 1993;53:6036-6041.
15. **Wolf G.** Multiple functions of vitamin A. *Physiol Rev* 1984;64:873-937.
16. **Hale F.** Pigs born without eye balls. *J Hered* 1933;24:105-106.
17. **Wilson JG, Roth CB, Warkany J.** An analysis of the syndrome of malformations induced by maternal vitamin A deficiency. Effects of restoration of vitamin A at various times during gestation. *Am J Anat* 1953;92:189-217.
18. **Thompson JN, Howell JM, Pitt GA, McLaughlin CI.** The biological activity of retinoic acid in the domestic fowl and the effects of vitamin A deficiency on the chick embryo. *Br J Nutr* 1969;23:471-490.
19. **Zile MH.** Vitamin A and embryonic development: an overview. *J Nutr* 1998;128(2 Suppl):455-458.
20. **Cohlan SQ.** Excessive intake of vitamin A as a cause of congenital anomalies in the rat. *Science* 1953;117: 535-536.
21. **Cohlan SQ.** Congenital anomalies in the rat produced by excessive intake of vitamin A during pregnancy. *Pediatrics* 1954;13:556-567.
22. **Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, et al.** Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985;313:837-841.
23. **Fisher GJ, Voorhees JJ.** Molecular mechanisms of retinoid actions in skin. *FASEB J* 1996;10:1002-1013.
24. **Windhorst DB.** The use of isotretinoin in disorders of keratinization. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:708-709.
25. **Camisa C.** Treatment of severe psoriasis with systemic drugs. *Dermatol Nurs* 1995;7:107-118.
26. **Hill DL, Grubbs CJ.** Retinoids and cancer prevention. *Annu Rev Nutr* 1992;12:161-181.
27. **Warrell RP Jr, de The H, Wang ZY, Degos L.** Acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1993;329: 177-189.
28. **Massaro GD, Massaro D.** Postnatal treatment with retinoic acid increases the number of pulmonary alveoli in rats. *Am J Physiol* 1996;270(2 Pt 1):305-310.
29. **Dancis J, Levitz M, Katz J, et al.** Transfer and metabolism of retinol by the perfused human placenta. *Pediatr Res* 1992;32:195-199.
30. **McCaffery P, Drager UC.** Retinoic acid synthesizing enzymes in the embryonic and adult vertebrate. *Adv Exp Med Biol* 1995;372:173-183.
31. **Ross AC, Zolfaghari R, Weisz J.** Vitamin A: recent advances in the biotransformation, transport, and metabolism of retinoids. *Curr Opin Gastroenterol* 2001;17: 184-192.
32. **Napoli JL.** Retinoic acid synthesis from beta-carotene in vitro. *Methods Enzymol* 1993;214:193-202.
33. **Napoli JL.** Retinoic acid biosynthesis and metabolism. *FASEB J* 1996;10:993-1001.

34. **Frolik CA, Roberts AB, Tavela TE, Roller PP, Newton DL, Sporn MB.** Isolation and identification of 4-hydroxy- and 4-oxoretinoic acid. In vitro metabolites of all-trans-retinoic acid in hamster trachea and liver. *Biochemistry* 1979;18:2092-2097.
35. **Duester G.** Involvement of alcohol dehydrogenase, short-chain dehydrogenase/reductase, aldehyde dehydrogenase, and cytochrome P450 in the control of retinoid signaling by activation of retinoic acid synthesis. *Biochemistry* 1996;35:12221-12227.
36. **White JA, Guo YD, Baetz K, et al.** Identification of the retinoic acid-inducible all-trans-retinoic acid 4-hydroxylase. *J Biol Chem* 1996;271:29922-29927.
37. **Sonneveld E, van den Brink CE, Tertoolen LG, van der Burg B, van der Saag PT.** Retinoic acid hydroxylase (CYP26) is a key enzyme in neuronal differentiation of embryonal carcinoma cells. *Dev Biol* 1999;213:390-404.
38. **Urbach J, Rando RR.** Isomerization of all-trans-retinoic acid to 9-cis-retinoic acid. *Biochem J* 1994;299:459-465.
39. **Napoli JL.** Biosynthesis and metabolism of retinoic acid: roles of CRBP and CRABP in retinoic acid homeostasis. *J Nutr* 1993;123:362-366.
40. **Chambon P.** A decade of molecular biology of retinoic acid receptors. *FASEB J* 1996;10:940-954.
41. **Allenby G, Bocquel MT, Saunders M, et al.** Retinoic acid receptors and retinoid X receptors: interactions with endogenous retinoic acids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:30-34.
42. **Giguere V, Fawcett D, Luo J, Evans RM, Sucov HM.** Genetic analysis of the retinoid signal. *Ann N Y Acad Sci* 1996;785:12-22.
43. **Chytil F.** The lungs and vitamin A. *Am J Physiol* 1992;262(5 Pt 1):517-527.
44. **Chytil F.** Retinoids in lung development. *FASEB J* 1996;10:986-992.
45. **Zachman RD.** Role of vitamin A in lung development. *J Nutr* 1995;125(6 Suppl):1634-1638.
46. **Bostrom H, Willetts K, Pekny M, et al.** PDGF-A signaling is a critical event in lung alveolar myofibroblast development and alveogenesis. *Cell* 1996;85:863-873.
47. **Schuger L, Varani J, Mitra R Jr, Gilbride K.** Retinoic acid stimulates mouse lung development by a mechanism involving epithelial-mesenchymal interaction and regulation of epidermal growth factor receptors. *Dev Biol* 1993;159:462-473.
48. **Harrison EH.** Enzymes catalyzing the hydrolysis of retinyl esters. *Biochim Biophys Acta* 1993;1170:99-108.
49. **Maksvytis HJ, Niles RM, Simanovsky L, et al.** In vitro characteristics of the lipid-filled interstitial cell associated with postnatal lung growth: evidence for fibroblast heterogeneity. *J Cell Physiol* 1984;118:113-123.
50. **Okabe T, Yorifuji H, Yamada E, Takaku F.** Isolation and characterization of vitamin-A-storing lung cells. *Exp Cell Res* 1984;154:125-135.
51. **Grummer MA, Thet LA, Zachman RD.** Expression of retinoic acid receptor genes in fetal and newborn rat lung. *Pediatr Pulmonol* 1994;17:234-238.
52. **McGowan SE, Harvey CS, Jackson SK.** Retinoids, retinoic acid receptors, and cytoplasmic retinoid binding proteins in perinatal rat lung fibroblasts. *Am J Physiol* 1995;269:L463-472.
53. **Massaro GD, Massaro D, Chambon P.** Retinoic acid receptor-alpha regulates pulmonary alveolus formation in mice after, but not during, perinatal period. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003;284:L431-L433.
54. **Massaro GD, Massaro D, Chan WY, et al.** Retinoic acid receptor-beta: an endogenous inhibitor of the perinatal formation of pulmonary alveoli. *Physiol Genomics* 2000;4:51-57.
55. **Lohnes D, Kastner P, Dierich A, Mark M, LeMeur M, Chambon P.** Function of retinoic acid receptor gamma in the mouse. *Cell* 1993;73:643-658.
56. **Kastner P, Grondona JM, Mark M, et al.** Genetic analysis of RXR alpha developmental function: convergence of RXR and RAR signaling pathways in heart and eye morphogenesis. *Cell* 1994;78:987-1003.
57. **Dolle P, Fraulob V, Kastner P, Chambon P.** Developmental expression of murine retinoid X receptor (RXR) genes. *Mech Dev* 1994;45:91-104.
58. **McGowan S, Jackson SK, Jenkins-Moore M, Dai HH, Chambon P, Snyder JM.** Mice bearing deletions of retinoic acid receptors demonstrate reduced lung elastin and alveolar numbers. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;23:162-167.
59. **Hind M, Corcoran J, Maden M.** Temporal/spatial expression of retinoid binding proteins and RAR isoforms in the postnatal lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;282:L468-L476.
60. **Hind M, Maden M.** Retinoic acid induces alveolar regeneration in the adult mouse lung. *Eur Respir J* 2004;23:20-27.
61. **Hind M, Corcoran J, Maden M.** Alveolar proliferation, retinoid synthesizing enzymes, and endogenous retinoids in the postnatal mouse lung. Different roles for Aldh-1 and Raldh-2. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;26:67-73.
62. **Massaro GD, Massaro D.** Retinoic acid treatment abrogates elastase-induced pulmonary emphysema in rats. *Nat Med* 1997;3:675-677.
63. **Karlinsky JB, Snider GL.** Animal models of emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1978;117:1109-1133.
64. **Janoff A.** Elastases and emphysema. Current assessment of the protease-antiprotease hypothesis. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:417-433.
65. **Furuno T, Mitsuyama T, Hidaka K, Tanaka T, Hara N.** The role of neutrophil elastase in human pulmonary artery endothelial cell injury. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;112:262-269.
66. **Dane DM, Yan X, Tamhane RM, et al.** Retinoic acid-induced alveolar cellular growth does not improve function after right pneumonectomy. *J Appl Physiol* 2004;96:1090-1096.
67. **Li T, Molteni A, Latkovich P, Castellani W, Baybutt RC.** Vitamin A depletion induced by cigarette smoke is associated with the development of emphysema in rats. *J Nutr* 2003;133: 2629-2634.
68. **Baybutt RC, Hu L, Molteni A.** Vitamin A deficiency injures lung and liver parenchyma and impairs function of rat type II pneumocytes. *J Nutr* 2000;130: 1159-1165.

69. **Tepper J, Pfeiffer J, Aldrich M, et al.** *Can retinoic acid ameliorate the physiologic and morphologic effects of elastase instillation in the rat?* Chest 2000;117(Suppl 1):242-244.
70. **Fujita M, Ye Q, Ouchi H, et al.** *Retinoic acid fails to reverse emphysema in adult mouse models.* Thorax 2004;59:224-230.
71. **Meshi B, Vitalis TZ, Ionescu D, et al.** *Emphysematous lung destruction by cigarette smoke. The effects of latent adenoviral infection on the lung inflammatory response.* Am J Respir Cell Mol Biol 2002;26:52-57.
72. **March TH, Cossey PY, Esparza DC, Dix KJ, McDonald JD, Bowen LE.** *Inhalation administration of all-trans-retinoic acid for treatment of elastase-induced pulmonary emphysema in Fischer 344 rats.* Exp Lung Res 2004;30:383-404.
73. **Lucey EC, Goldstein RH, Breuer R, Rexer BN, Ong DE, Snider GL.** *Retinoic acid does not affect alveolar septation in adult FVB mice with elastase-induced emphysema.* Respiration 2003;70:200-205.
74. **Nishi Y, Boswell V, Ansari T, Piprawala F, Satchi S, Page CP.** *Elastase-induced changes in lung function: relationship to morphometry and effect of drugs.* Pulm Pharmacol Ther 2003;16:221-229.
75. **Mao JT, Goldin JG, Dermand J, et al.** *A pilot study of all-trans-retinoic acid for the treatment of human emphysema.* Am J Respir Crit Care Med 2002;165:718-723.
76. **Thom TJ.** *International comparisons in COPD mortality.* Am Rev Respir Dis 1989;140(3 Pt 2):27-34.
77. **Murray CJL, Lopez AD.** *Evidence-Based Health Policy - Lessons from the Global Burden of Disease Study.* Science 1996;274:740-743.

Correspondencia:

Elías Parra-Hernández.
Departamento de Investigación en Genética. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Calzada de Tlalpan 4502, colonia Sección XVI. México, DF., 14080. Teléfono: 5666-45-39, extensión 256.
e-mail: elias27eph@yahoo.com

