



# Importancia de la proteína antimicrobiana bactericida que aumenta la permeabilidad en enfermedades respiratorias

## Importance of the bactericidal antimicrobial protein that increases permeability in respiratory diseases

Silvia Guzmán-Beltrán,\* Heidi A Luna-Villagómez,\*<sup>‡</sup> César A Páez-Cisneros,\*<sup>‡</sup>  
Mayra A Santos-Méndez,\*<sup>§</sup> Marcos E Reyes-Lazcano\*<sup>¶</sup>

\*Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México; <sup>‡</sup>Universidad Nacional Autónoma de México; <sup>§</sup>Universidad Autónoma Metropolitana; <sup>¶</sup>Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

**RESUMEN.** La proteína bactericida que aumenta la permeabilidad es una proteína del sistema inmune que participa en la defensa contra patógenos. Esta proteína puede unirse a las membranas de bacterias Gram negativas, alterando la permeabilidad e induciendo la lisis. También se une a los lipopolisacáridos libres al inhibir la señalización que lleva a la inflamación. Además, esta proteína induce opsonización, contribuyendo a la fagocitosis. El papel de la proteína bactericida que aumenta la permeabilidad, durante las infecciones por bacterias Gram positivas aún es controversial, pero se ha demostrado su inducción durante la meningitis ocasionada por *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis* y durante infecciones respiratorias generadas por el virus de la influenza A, posiblemente modula la producción de citocinas proinflamatorias. En otros padecimientos respiratorios como: la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la fibrosis quística y el asma, se producen por lo común autoanticuerpos contra esta proteína, disminuyendo sus niveles séricos, lo que repercute en la defensa contra infecciones pulmonares. Por ello, es importante comprender el papel de la proteína bactericida que aumenta la permeabilidad durante las enfermedades respiratorias, con el fin de proponer posibles terapias para mejorar la salud de los pacientes.

**Palabras clave:** proteína bactericida que incrementa la permeabilidad bacteriana, infecciones microbianas, inflamación y autoinmunidad.

### Abreviaturas:

BPI = proteína bactericida que aumenta la permeabilidad (del inglés: *Bactericidal/Permeability Increasing protein*).  
EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica.  
ERN = especies reactivas de nitrógeno.  
ERO = especies reactivas de oxígeno.

**ABSTRACT.** The bactericidal permeability increasing protein is a molecule of the immune system which participates in the defense against pathogens. This protein binds to Gram-negative bacterial membranes altering permeability and inducing lysis. It also binds to free lipopolysaccharides, inhibiting the signal that leads to inflammation. In addition, this protein induces opsonization activity contributing to phagocytosis. The role of the bactericidal permeability increasing protein, during infections by Gram-positive bacteria is still controversial. However, this protein increases in meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* and *Neisseria meningitidis* and during respiratory infections caused by the influenza A virus, possibly modulating the production of proinflammatory cytokines. In other respiratory disorders such as chronic obstructive pulmonary disease, cystic fibrosis, and asthma, the production of autoantibodies against this protein is recurrent. This antibody production reduces the bactericidal permeability increasing protein serum levels, decreasing antimicrobial defense against pulmonary infections. Therefore, it is essential to understand the role of this protein during respiratory diseases to propose possible therapies to improve patient health.

**Keywords:** bactericidal protein that increases bacterial permeability, microbial infections, inflammation and autoimmunity.

FEV<sub>1</sub> = fracción espirada total en el primer segundo.  
FQ = fibrosis quística.  
FVC = fracción del volumen total espirado.  
LBP = proteína de unión a lipopolisacáridos (del inglés: *Lipopolysaccharide-Binding Protein*).  
LPS = lipopolisacárido.  
TNF- $\alpha$  = factor de necrosis tumoral alfa.

### Correspondencia:

Dra. Silvia Guzmán-Beltrán

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México.

Correo electrónico: sguzman@iner.gob.mx

Recibido: 05-VII-2023; aceptado: 11-IX-2023.

**Citar como:** Guzmán-Beltrán S, Luna-Villagómez HA, Páez-Cisneros CA, Santos-Méndez MA, Reyes-Lazcano ME. Importancia de la proteína antimicrobiana bactericida que aumenta la permeabilidad en enfermedades respiratorias. *Neumol Cir Torax*. 2023; 82 (1):29-35. <https://dx.doi.org/10.35366/114226>

## INTRODUCCIÓN

El sistema inmune tiene como propósito proteger a los organismos de los agentes infecciosos.<sup>1,2</sup> Los macrófagos y los neutrófilos son células del sistema inmune con la capacidad de ingerir a los patógenos, destruyéndolos de manera eficaz en los fagosomas mediante la generación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ERO y ERN) y moléculas antimicrobianas de origen proteico, esto contribuye a una defensa polifacética, coordinada y altamente eficaz. Las ERO producidas por neutrófilos y macrófagos son: anión superóxido ( $O_2^-$ ), peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) y ácido hipocloroso (HOCl); mientras que las ERN son: óxido nítrico (NO), dióxido de nitrógeno ( $NO_2$ ) y peroxinitrito ( $ONOO^-$ ).<sup>1</sup> Estas especies son tóxicas en gran medida para los patógenos, lo que conduce a su muerte.

Sin embargo, algunos patógenos, como *Candida albicans* y *Staphylococcus aureus*, son resistentes al ataque oxidante; por ello, es necesaria la producción de péptidos y proteínas antimicrobianas para eliminar al patógeno.<sup>3,4</sup> Entre los péptidos antimicrobianos se incluyen defensinas, granzimas, catelicidinas, y otros péptidos catiónicos y proteínas como la lactoferrina y la proteína bactericida que aumenta la permeabilidad (BPI, del inglés *bactericidal/permeability increasing protein*) para asegurar la eliminación de los patógenos.<sup>2,5</sup>

El objetivo de esta revisión es mostrar la importancia de BPI durante diversas enfermedades respiratorias. Se explorarán los mecanismos por los cuales BPI contribuye a la eliminación de patógenos y se proporcionará una visión integral de la importancia de BPI como componente esencial de la respuesta inmune.

## CARACTERÍSTICAS GENERALES DE BPI

La proteína BPI es miembro de la familia de proteínas transportadoras de lípidos, las cuales se pueden unir a diversas moléculas lipídicas como lipopolisacáridos (LPS). Los diferentes miembros de la familia incluyen proteínas que participan en la respuesta inmune innata, como: LPB (*Lipopolysaccharide-Binding Protein*), PLUNC (*Palate, Lung, and Nasal epithelium Clone*), CETP (*Cholesteryl Ester Transfer Protein*) y PLTP (*Phospholipid Transfer Protein*).<sup>6</sup>

La BPI se expresa en diversos tipos celulares como: neutrófilos, polimorfonucleares, eosinófilos, macrófagos, plaquetas y células epiteliales.<sup>7</sup> BPI está formada de 456 residuos de aminoácidos, con peso molecular de 55,000 Daltons (Da), de naturaleza catiónica.<sup>8</sup> En análisis de cristalografía de rayos X, BPI posee una estructura bipartita en forma de «boomerang» compuesta por dos dominios principales: un dominio amino-terminal (N-terminal) y un dominio carboxi-terminal (C-terminal), separadas por una región rica en prolina. Posee dos sitios de unión a lípidos

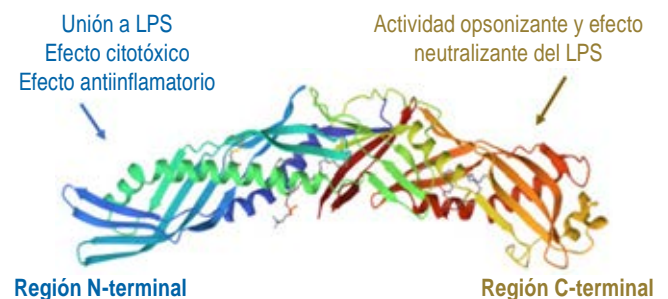
apolares, uno en cada mitad de la molécula, que le permite la unión con las cadenas de acilo hidrofóbicas de los LPS.<sup>9</sup>

La estructura primaria de BPI revela que la región N-terminal tiene una carga positiva debido a la abundancia de residuos básicos, principalmente lisina. La característica catiónica de las proteínas y péptidos antimicrobianos les permite interactuar con LPS que se encuentra en la envoltura bacteriana cargada negativamente.<sup>10</sup> BPI es una molécula esencial en la respuesta inmune, ya que tiene acción antimicrobiana, efecto opsonizante y actividad antiinflamatoria.<sup>7</sup> En la *Figura 1* se ilustra la estructura tridimensional de la proteína.

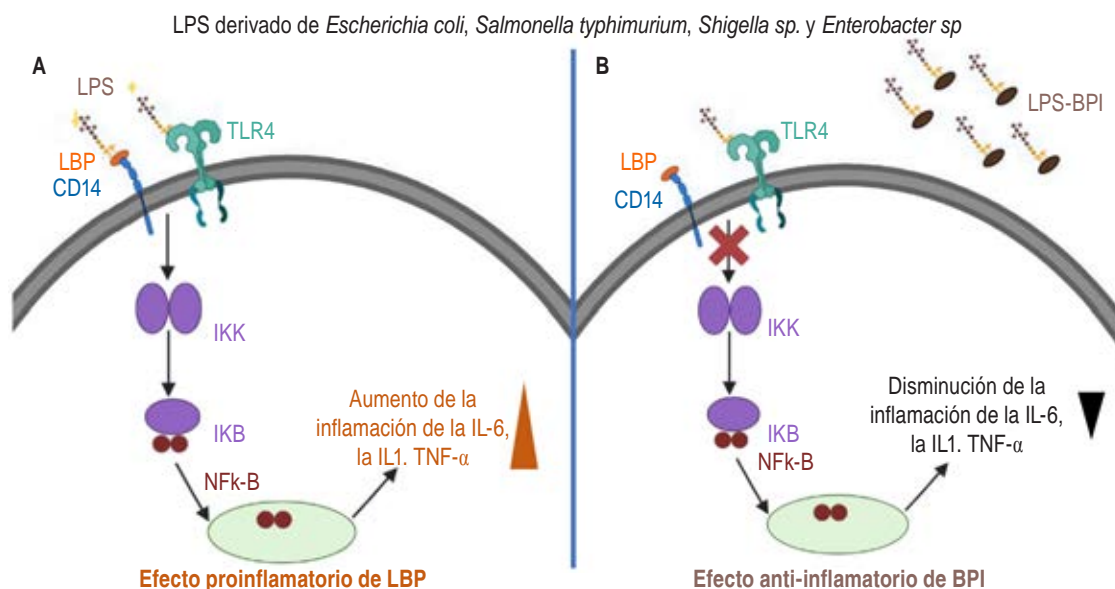
## IMPORTANCIA DE BPI EN ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

Las enfermedades respiratorias representan un problema importante a nivel global. Los padecimientos infecciosos causan millones de muertes en el mundo, por ejemplo, los contagios por virus de influenza A ocurren en todo el mundo y provocan entre 3 y 5 millones de casos graves y entre 0.29 y 0.65 millones de muertes. Al año, la tuberculosis mata a 1.6 millones de personas, mientras que 2.5 millones mueren de neumonía, de quienes 30% son niños menores de cinco años. Otras enfermedades respiratorias no infecciosas que causan pérdidas humanas son: la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que es la tercera causa de muerte en todo el mundo, sólo en 2019 provocó 3.23 millones de muertes. El asma, causa en promedio mil muertes al día;<sup>11</sup> en cuanto a la fibrosis quística (FQ), a pesar de ser una enfermedad rara, nacen en promedio 300 personas con este padecimiento en México.<sup>12</sup>

En diversas enfermedades respiratorias se ha descrito que la proteína BPI presenta niveles altos, tomando un papel esencial en diversos padecimientos. Esto se puede explicar porque tiene la capacidad de combatir infecciones, regular la inflamación y modular la respuesta inmune en los pulmones,



**Figura 1:** Características estructurales y funcionales de BPI. La región N-terminal se une a lipopolisacárido (LPS) de las bacterias vivas formando poros en la superficie celular. Además, tiene efecto antiinflamatorio mientras que la región C-terminal aumenta la opsonización. Ilustración modificada de: Beamer LJ, et al.<sup>9</sup>



**Figura 2:** Modo de acción de LBP y BPI. LPS unido a LBP es capaz de activar un estado inflamatorio por la unión a CD14 y a TLR4 (A). Mientras que BPI puede unirse al LPS libre y evitar la señalización por LBP disminuyendo la producción de citocinas proinflamatorias (B).

LBP = proteína de unión a lipopolisacáridos. LPS = lipopolisacárido. BPI = proteína bactericida que aumenta la permeabilidad. IKK = proteína cinasa. IKB = inhibidor de NF-kappa-B. NFk-B = factor nuclear kappa B. TLR4 = receptor tipo toll 4. CD14 = receptor de membrana (del inglés *cluster of differentiation* [CD]). IL-1 y IL-6 = interleucinas 1 y 6. TNF- $\alpha$  = factor de necrosis tumoral alfa.

Figura creada con BioRender.com

lo que la convierte en un factor clave en la protección del sistema respiratorio. Es posible que la BPI tenga potencial como marcador diagnóstico o inclusive posea uso terapéutico para tratar infecciones. De hecho, la BPI ha demostrado tener un papel crucial en la prevención y en el tratamiento de enfermedades respiratorias como infecciones virales y bacterianas, así como en EPOC, FQ y asma.

### BPI en infecciones bacterianas

La capacidad de BPI para unirse a LPS le permite tener acción antibacteriana hacia las Gram negativas como *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella* y *Enterobacter spp.*, siendo efectiva a concentraciones nanomolares.<sup>2,10</sup>

La unión selectiva de BPI al lípido A de los LPS y a los fosfolípidos de la superficie bacteriana de las bacterias vivas, ocasiona aumento en la permeabilidad de la membrana y la formación de poros en la pared, lo que permite la entrada de otras moléculas antimicrobianas y generar la pérdida de la fuerza protón motriz, lisando a las bacterias. La carga positiva del dominio aminoterminal de BPI interactúa con la carga negativa de los LPS.<sup>13</sup>

La BPI tiene efecto antiinflamatorio ya que evita la producción de citocinas proinflamatorias desencadenadas por LPS. BPI pertenece a la familia de proteínas de transferencia de lípidos mencionada con anterioridad, donde también está incluida la proteína de unión a lipopolisacáridos (LBP, por sus siglas en inglés), que está presente en el suero.<sup>14,15</sup> A

diferencia de LBP, que facilita la activación proinflamatoria de monocitos por LPS, la unión de BPI a LPS reduce su capacidad para desencadenar la activación de endotoxinas.<sup>16</sup> LBP cataliza y dispersa los agregados de LPS y une a los monómeros de LPS a los complejos de receptores CD14/TLR-4, lo que desencadena la liberación de citocinas proinflamatorias.<sup>16</sup> Debido a su alta afinidad por el LPS, la BPI aumenta el tamaño de los agregados de LPS, lo que evita que el LPS interactúe con el LBP y reduce la producción de citocinas proinflamatorias de los macrófagos.<sup>16-19</sup> En la *Figura 2* se ilustra el modo de acción antiinflamatorio de la BPI y el efecto opuesto de la proteína LBP.

Asimismo, se ha descrito el efecto opsonizante de BPI, que se le atribuye al dominio carboxilo de la proteína, ya que mejora la entrega de vesículas derivadas de membrana externa de bacterias Gram negativas a las células dendríticas. Se demostró que la preincubación de *E. coli* con 50 nM de BPI aumenta la fagocitosis en neutrófilos en ausencia de suero, pero incrementa a 100% en presencia de suero, lo que acelera la opsonización por las proteínas de complemento.<sup>20</sup>

En un modelo de infección pulmonar provocada por *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae* o *Streptococcus agalactiae* se demostró que una fracción de BPI<sub>21</sub> recombinante (21 aminoácidos de la región N-terminal), mejoró la supervivencia de los ratones infectados con estas cepas, al inducir apoptosis de las células infectadas. Además, se demostró que las células del lavado

bronquial de los ratones infectados presentaron expresión alta de BPI.<sup>21</sup>

Por otro lado, en pacientes con meningitis ocasionada por *S. pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*, hay aumento significativo de BPI en el líquido cefalorraquídeo.<sup>22</sup> Además, demostraron que BPI puede unirse de forma específica a los ácidos teicoicos y lipopéptidos, lo que sugiere que BPI es una molécula de reconocimiento de patrones moleculares asociados a bacterias en general. Además, la interacción de BPI con moléculas derivadas de bacterias Gram positivas induce la expresión de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina-6 (IL-6).<sup>22</sup>

También se demostró, en un modelo de infección de macrófagos humanos con *Mycobacterium tuberculosis*, que el tratamiento con lípidos resolventes de la inflamación como la maresina 1 y la resolvina D inducen la expresión de BPI y se disminuye significativamente el crecimiento intracelular de las micobacterias, lo que sugiere un papel importante en las infecciones provocadas por bacterias Gram positivas.<sup>23</sup>

### BPI en infecciones virales

La influenza es una enfermedad infecciosa común, el agente causal más frecuente es el virus de la influenza A, el cual es un patógeno muy exitoso, ya que circula constantemente en diversos hospederos como humanos, cerdos, caballos, perros y pájaros.<sup>24</sup> Epidemias anuales de influenza estacional provocan millones de personas infectadas en todo el mundo.<sup>25</sup>

En un modelo *in vitro* se determinó que las variantes del virus de la influenza A (H1N1, H3N2 y H5N1) inducen la liberación de BPI de los granulocitos humanos.<sup>26</sup> Se descubrió que una fracción de BPI<sub>27</sub> recombinante (27 aminoácidos de la región N-terminal), es capaz de inhibir la infectividad viral y modificar la estructura del virus de influenza A H1N1 en células mononucleares humanas. En el mismo modelo, también mostraron que las células infectadas con el virus de la influenza A H1N1 tratadas con la fracción de BPI<sub>27</sub> disminuyen significativamente la producción de interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) y de la IL-6 de manera dependiente de la concentración.<sup>26</sup>

A pesar de que hay expresión basal alta de BPI en diversos tipos celulares como las células epiteliales gastrointestinales, fibroblastos dérmicos, células epiteliales basales de los conductos de las glándulas lagrimales excretoras y del tracto genital en humano, se desconoce el papel de BPI en diversas infecciones y cuál es su contribución en la eliminación de los patógenos virales.<sup>27-30</sup>

### BPI en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

La EPOC se caracteriza por síntomas respiratorios persistentes como disnea, tos crónica y producción de esputo

de tipo mucoso, disminución del flujo de aire por anomalías de las vías respiratorias o alveolares. En cuanto a su fisiopatología, hay aumento del número de las células calciformes, hiperplasia de las glándulas mucosas, colapso de las vías respiratorias por la destrucción de la pared alveolar, estrechamiento y disminución del número de las vías respiratorias pequeñas, fibrosis del parénquima pulmonar e infecciones recurrentes.<sup>31</sup>

El principal patógeno asociado a EPOC es *P. aeruginosa*, el cual contribuye a la producción de autoanticuerpos contra BPI (anti-BPI), disminuyendo la capacidad para eliminar a la bacteria e induciendo una respuesta inflamatoria exacerbada.<sup>32</sup> Se evidenció que los anti-BPI se forman a partir de una vía dependiente de CD18, una integrina  $\beta$ -2, necesarias para la fagocitosis que actúa si BPI y el antígeno microbiano son absorbidos simultáneamente y juntos son presentados a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II en la superficie de las células para generar así, la producción de anticuerpos autorreactivos contra BPI.<sup>33</sup> La producción de anti-BPI en pacientes con EPOC provoca mayor reclutamiento de neutrófilos y aumento en la producción de citocinas inflamatorias como el TNF- $\alpha$ , la interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ) y la IL-6, disminuyendo el efecto antimicrobiano y antiinflamatorio. Además, los pacientes que producen anti-BPI presentan disfunción pulmonar, manifiestan disminución en la fracción espirada total en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) y fracción del volumen total espirado (FVC).<sup>32</sup>

En otro estudio, un grupo de voluntarios (todos hombres) con EPOC exhibieron disminución en la concentración de BPI en plasma, en comparación con el grupo control (10.6  $\pm$  2.2 versus 23.4  $\pm$  2.1 ng/mL, p < 0.0001). De hecho, hubo una asociación de los niveles bajos de BPI con la gravedad del paciente. La disminución de BPI provoca aumento de LPS en circulación al incrementar los niveles de TNF- $\alpha$ , lo que genera mayor inflamación y, por lo tanto, mayores manifestaciones clínicas en los pacientes con EPOC.<sup>34</sup>

### BPI en pacientes con fibrosis quística (FQ)

Durante la FQ o mucoviscidosis se produce moco espeso y viscoso, que provoca una obstrucción de los conductos de los órganos donde se localiza, siendo el páncreas y los pulmones los órganos más comprometidos. La acumulación de moco espeso conduce a un bloqueo en las vías respiratorias, así como episodios repetidos de inflamación, daño a los pulmones e infecciones respiratorias recurrentes que afectan la calidad de vida de miles de personas en el mundo.<sup>35</sup>

La FQ es causada por mutaciones en el gen que produce la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la FQ (CFTR por sus siglas en inglés: *Cystic Fibrosis transmembrane Conductance Regulator*). Esta proteína es

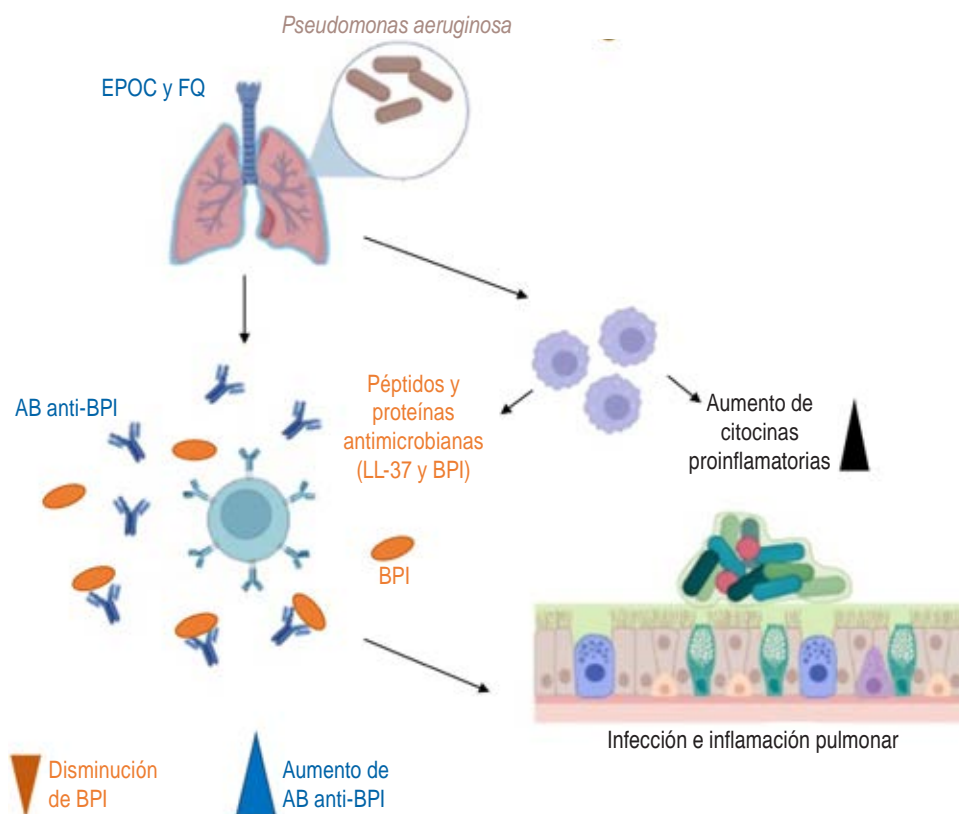


Figura 3:

Efecto de los anticuerpos anti-BPI sobre la inflamación. Durante la infección producida *P. aeruginosa* en pacientes con FQ y EPOC se producen anticuerpos anti-BPI que disminuyen los niveles séricos de BPI, provocan inflamación exacerbada y progresión rápida de la infección. BPI = proteína bactericida que aumenta la permeabilidad. FQ = fibrosis quística. EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Figura creada con BioRender.com

responsable de regular el flujo de sal y líquidos dentro y fuera de las células en diferentes partes del cuerpo. En la FQ, la proteína CFTR puede estar ausente o disfuncional, lo que da como resultado disminución del movimiento del agua, lo que hace que se acumule mayor mucosidad espesa.<sup>36</sup>

Los pacientes con FQ padecen infecciones recurrentes por *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Burkholderia cepacia*, *Haemophilus influenzae*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *P. aeruginosa* y algunas micobacterias.<sup>37</sup> El 70% de los pacientes pueden presentar coinfección por diferentes patógenos. Por ejemplo: *S. aureus* y *P. aeruginosa* pueden persistir junto con *H. influenzae* o *S. pneumoniae*; no obstante, el microorganismo que coloniza con más frecuencia las vías respiratorias en pacientes con FQ es *P. aeruginosa*, lo que genera deterioro pulmonar crónico.<sup>38</sup>

Se ha mostrado que en pacientes con FQ durante una infección por *P. aeruginosa* se inducen también anticuerpos hacia la bacteria y hacia la proteína BPI.<sup>35</sup> Estos autoanticuerpos anti-BPI tienen una prevalencia variable en al menos 50% de las personas que padecen esta enfermedad. Por ello, los anti-BPI son considerados como un marcador de pronóstico útil, ya que los pacientes con niveles séricos altos tienen mayor daño pulmonar que lleva a trasplante de pulmón o muerte prematura.<sup>39,40</sup> En la Figura 3 se ilustra cómo se generan los autoanticuerpos y su implicación du-

rante una infección y su repercusión en el estado general inflamatorio.

### BPI en pacientes con asma

El asma es un trastorno heterogéneo y multifactorial, se caracteriza por tener síntomas reversibles y se presenta en episodios. Sin embargo, al progresar la enfermedad, aparecen cambios permanentes en las vías respiratorias, como hipertrofia e hiperplasia de músculo liso, así como hipersecreción de las glándulas mucosas.<sup>41,42</sup>

Se ha evidenciado que personas que padecen asma presentan niveles altos de BPI. La concentración de BPI en suero de pacientes con asma descontrolado fue tres veces mayor ( $18.10 \pm 13.48$  ng/mL) en comparación con los controles sanos ( $6 \pm 2.27$  ng/mL). Inclusive los pacientes con asma controlado mostraron aumento de BPI sérica ( $12.83 \pm 6.04$  ng/mL) en comparación con el control. Luego, al comparar la concentración de BPI sérica con indicadores clínicos de pacientes con asma no se encontró una relación significativa entre BPI, niveles de eosinófilos, anticuerpos IgE, fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) y porcentaje de FEV<sub>1</sub>. No obstante, si hay una correlación positiva significativa entre la concentración de BPI y la proteína C reactiva, sugiriendo a BPI como un posible biomarcador para el asma.<sup>43</sup>

## CONCLUSIÓN

Se ha demostrado que BPI tiene efecto antimicrobiano directo, neutraliza endotoxinas y evita la generación de cepas resistentes a los antibióticos debido a su naturaleza proteica. Además, BPI no tiene efectos tóxicos, induce opsonización y posee efecto antiinflamatorio; por ello, es posible que BPI genere sinergia con antibióticos y antivirales convencionales. BPI ha demostrado ser una molécula terapéutica prometedora que puede controlar la infección y la inflamación en diferentes enfermedades. Una alternativa viable podría ser utilizar BPI recombinante e inducir la expresión de BPI endógena en el hospedero, con el fin de contribuir a eliminar a los patógenos inclusive en padecimientos donde se generen anticuerpos anti-BPI.

## REFERENCIAS

- Babior BM. The respiratory burst of phagocytes. *J Clin Invest*. 1984;73(3):599-601. doi: 10.1172/JCI111249.
- Levy O. Antimicrobial proteins and peptides: anti-infective molecules of mammalian leukocytes. *J Leukoc Biol*. 2004;76(5):909-925. doi: 10.1189/jlb.0604320.
- Wellington M, Dolan K, Krysan DJ. Live *Candida albicans* suppresses production of reactive oxygen species in phagocytes. *Infect Immun*. 2009;77(1):405-413. doi: 10.1128/iai.00860-08.
- Flannagan RS, Heit B, Heinrichs DE. Antimicrobial mechanisms of macrophages and the immune evasion strategies of *Staphylococcus aureus*. *Pathogens*. 2015;4(4):826-868. doi: 10.3390/pathogens4040826.
- Weiss G, Schaible UE. Macrophage defense mechanisms against intracellular bacteria. *Immunol Rev*. 2015;264(1):182-203. doi: 10.1111/imr.12266.
- Balakrishnan A, Marathe SA, Joglekar M, Chakravorty D. Bactericidal/permeability increasing protein: a multifaceted protein with functions beyond LPS neutralization. *Innate Immun*. 2013;19(4):339-347. doi: 10.1177/1753425912465098.
- Theprungsirikul J, Skopelja-Gardner S, Rigby WFC. Killing three birds with one BPI: bactericidal, opsonic, and anti-inflammatory functions. *J Transl Autoimmun*. 2021;4:100-105. doi: 10.1016/j.jtauto.2021.100105.
- Weiss J, Franson RC, Beckerdite S, Schmeidle K, Elsbach P. Partial characterization and purification of a rabbit granulocyte factor that increases permeability of *Escherichia coli*. *J Clin Invest*. 1975;55(1):33-42. doi: 10.1172/JCI107915.
- Beamer LJ, Carroll SF, Eisenberg D. Crystal structure of human BPI and two bound phospholipids at 2.4 angstrom resolution. *Science*. 1997;276(5320):1861-1864. doi: 10.1126/science.276.5320.1861.
- Elsbach P, Weiss J. Role of the bactericidal/permeability-increasing protein in host defense. *Curr Opin Immunol*. 1998;10(1):45-49. doi: 10.1016/S0952-7915(98)80030-7.
- World Health Organization. Tuberculosis. World Health Organization; 2023 [Access 2023 July 1]. Available in: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
- Secretaría de Salud. Fibrosis quística, enfermedad que se detecta con tamiz neonatal ampliado. 2022 [Consulta 1 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/es/articulos/fibrosis-quistica-enfermedad-que-se-detecta-con-tamiz-neonatal-ampliado?idiom=es>
- Gazzano-Santoro H, Parent JB, Grinna L, Horwitz A, Parsons T, Theofan G, et al. High-affinity binding of the bactericidal/permeability-increasing protein and a recombinant amino-terminal fragment to the lipid A region of lipopolysaccharide. *Infect Immun*. 1992;60(11):4754-4761. doi: 10.1128/iai.60.11.4754-4761.1992.
- Schumann RR, Leong SR, Flaggs GW, Gray PW, Wright SD, Mathison JC, et al. Structure and function of lipopolysaccharide binding protein. *Science*. 1990;249(4975):1429-1431. doi: 10.1126/science.2402637.
- Kirschning CJ, Au-Young J, Lamping N, Reuter D, Pfeil D, Seilhamer JJ, et al. Similar organization of the lipopolysaccharide-binding protein (LBP) and phospholipid transfer protein (PLTP) genes suggests a common gene family of lipid-binding proteins. *Genomics*. 1997;46(3):416-425. doi: 10.1006/geno.1997.5030.
- Tobias PS, Soldau K, Iovine NM, Elsbach P, Weiss J. Lipopolysaccharide (LPS)-binding proteins BPI and LBP form different types of complexes with LPS. *J Biol Chem*. 1997;272(30):18682-18685. doi: 10.1074/jbc.272.30.18682.
- Iovine NM, Elsbach P, Weiss J. An opsonic function of the neutrophil bactericidal/permeability-increasing protein depends on both its N- and C-terminal domains. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(20):10973-10978. doi: 10.1073/pnas.94.20.10973.
- Elsbach P, Weiss J. The bactericidal/permeability-increasing protein (BPI), a potent element in host-defense against gram-negative bacteria and lipopolysaccharide. *Immunobiology*. 1993;187(3-5):417-429. doi: 10.1016/S0171-2985(11)80354-2.
- Dentener MA, Von Asmuth EJ, Francot GJ, Marra MN, Buurman W. Antagonistic effects of lipopolysaccharide binding protein and bactericidal/permeability-increasing protein on lipopolysaccharide-induced cytokine release by mononuclear phagocytes. *J Immunol*. 1993;151(8):4285-4265.
- Nishimura H, Gogami A, Miyagawa Y, Nanbo A, Murakami Y, Baba T, et al. Bactericidal/permeability-increasing protein promotes complement activation for neutrophil-mediated phagocytosis on bacterial surface. *Immunology*. 2001;103(4):519-525. doi: 10.1046/j.1365-2567.2001.01263.x.
- Holweg A, Schnare M, Gessner A. The bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) in the innate defence of the lower airways. *Biochem Soc Trans*. 2011;39(4):1045-50. doi: 10.1042/BST0391045.
- Bülöw, Zeller L, Werner M, Toelge M, Holzinger J, Entzian C, et al. Bactericidal/permeability-increasing protein is an enhancer of bacterial lipoprotein recognition. *Front Immunol*. 2018;9:2768. doi: 10.3389/fimmu.2018.02768.
- Ruiz A, Sarabia C, Torres M, Juárez E. Resolvin D1 (RvD1) and maresin 1 (Mar1) contribute to human macrophage control of *M. tuberculosis* infection while resolving inflammation. *Int Immunopharmacol*. 2019;74:105694. doi: 10.1016/j.intimp.2019.105694.
- Hurt AC, Fouchier RAM, Vijaykrishna D. Ecology and evolution of avian influenza viruses. In: Tibayrenc M, editor. Genetics and evolution of infectious diseases. 2nd ed. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 2017. pp. 621-640. doi: 10.1016/B978-0-12-799942-5.00027-5.
- Molinari NA, Ortega-Sanchez IR, Messonnier ML, Thompson WW, Wortley PM, Weintraub E, et al. The annual impact of seasonal influenza in the US: measuring disease burden and costs. *Vaccine*. 2007;25(27):5086-5096. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.03.046.
- Pinkenburg O, Meyer T, Bannert N, Norley S, Bolte K, Czudai-Matwich V, et al. The human antimicrobial protein bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) inhibits the infectivity of influenza A virus. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156929. doi: 10.1371/journal.pone.0156929.

27. Canny GO, Trifonova RT, Kindelberger DW, Colgan SP, Fichorova RN. Expression and function of bactericidal/permeability-increasing protein in human genital tract epithelial cells. *J Infect Dis.* 2006;194(4):498-502. doi: 10.1086/505712.
28. Canny G, Levy O, Furuta GT, Narravula-Alipati S, Sisson RB, Serhan CN, et al. Lipid mediator-induced expression of bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) in human mucosal epithelia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(6):3902-3907. doi: 10.1073/pnas.052533799.
29. Reichel PH, Seemann C, Csernok E, Schroder JM, Müller A, Gross WL, et al. Bactericidal/permeability-increasing protein is expressed by human dermal fibroblasts and upregulated by interleukin 4. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2003;10(3):473-475. doi: 10.1128/CDLI.10.3.473-475.2003.
30. Peuravuori H, Aho VV, Aho HJ, Collan Y, Saari KM. Bactericidal/permeability-increasing protein in lacrimal gland and in tears of healthy subjects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006;244(2):143-148. doi: 10.1007/s00417-005-0062-z.
31. Salabert Tortoló I, Alfonso Prince JC, Alfonso Guerra D, Alfonso Salabert I, Toledo Martínez TE, Celestrin Montoro M. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es un problema de salud. *Rev. Med Electrón.* 2019;41(6):1471-1486.
32. Tian Y, Zeng T, Tan L, Wu Y, Yu J, Huang J, et al. Clinical significance of BPI-ANCA detecting in COPD patients with *Pseudomonas aeruginosa* colonization. *J Clin Lab Anal.* 2019;33(6):e22908. doi: 10.1002/jcla.22908.
33. Theprungsirikul J, Skopelja-Gardner S, Burns AS, Wierzbicki RM, Rigby WFC. Bactericidal/permeability-increasing protein preeminently mediates clearance of *Pseudomonas aeruginosa in vivo* via CD18-dependent phagocytosis. *Front Immunol.* 2021;12:659523. doi: 10.3389/fimmu.2021.659523.
34. Chen CZ, Ou CY, Wang RH, Lee CH, Lin CC, Chang HY, et al. The role of bactericidal/permeability-increasing protein in men with chronic obstructive pulmonary disease. *COPD.* 2012;9(2):197-202. doi: 10.3109/15412555.2011.654143.
35. Endres TM, Konstan MW. What is cystic fibrosis? *JAMA* 2022;327(2):191. doi: 10.1001/jama.2021.23280.
36. Salcedo PA, Gartner S, Girón MRM, García NMD, editores. Tratado de fibrosis quística. España: Justim; 2012.
37. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr.* 2020;109(5):893-899. doi: 10.1111/apa.15155.
38. Oliver A, Alarcón T, Caballero E, Cantón R. Microbiological diagnosis of bronchopulmonary colonization-infection in cystic fibrosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27(2):89-104. doi: 10.1016/j.eimc.2008.05.004.
39. Hovold G, Lindberg U, Ljungberg JK, Shannon O, Pahlman LI. BPI-ANCA is expressed in the airways of cystic fibrosis patients and correlates to platelet numbers and *Pseudomonas aeruginosa* colonization. *Respir Med.* 2020;170:105994. doi: 10.1016/j.rmed.2020.105994.
40. Iwuji K, Larumbe-Zabala E, Bijlani S, Nugent K, Kanu A, Manning E, et al. Prevalence of bactericidal/permeability-increasing protein autoantibodies in cystic fibrosis patients: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2019;32(2):45-51. doi: 10.1089/ped.2018.0970.
41. Gans MD, Gavrilova T. Understanding the immunology of asthma: pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. *Paediatr Respir Rev.* 2020;36:118-127. doi: 10.1016/j.prrv.2019.08.002.
42. Maslan J, Mims JW. What is asthma? Pathophysiology, demographics, and health care costs. *Otolaryngol Clin North Am.* 2014;47(1):13-22. doi: 10.1016/j.otc.2013.09.010.
43. Xingyuan C, Chen Q. Serum BPI as a novel biomarker in asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020;16:50. doi: 10.1186/s13223-020-00450-0.

**Conflicto de intereses:** los autores declaran no tener conflicto de intereses.