



Revista alergia México

ISSN: 0002-5151

Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, A.C.

Martínez-Aguilar, Nora Ernestina; Vargas-Camaño, María Eugenia; Hernández-Pliego, Rogelio Ramsés; Chaia-Semerena, Genny Margarita; Pérez-Chavira, María del Rosario
Inmunopatología de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Revista alergia México, vol. 64, núm. 3, 2017, Julio-Septiembre, pp. 327-346
Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, A.C.

DOI: 10.29262/ram.v64i3.263

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=486755084009>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

UAEH
redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto



Immunopathology of chronic obstructive pulmonary disease

Inmunopatología de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Nora Ernestina Martínez-Aguilar,¹ María Eugenia Vargas-Camaño,² Rogelio Ramsés Hernández-Pliego,³ Genny Margarita Chaia-Semerena,⁴ María del Rosario Pérez-Chavira⁵

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common, preventable and treatable condition that has a complex pathophysiology and an even more complex immunopathological process. The purpose of this review was to analyze COPD immunopathological aspects, which was addressed by undertaking a literature search for the most relevant documents indexed in the PubMed database over the last 10 years. Different conclusions could be drawn: in COPD immunopathology there are immune and non-immune inflammatory changes with oxidative stress imbalance, there are alterations in the protease/anti-protease ratio caused by direct and indirect genetic and epigenetic-environmental defects; COPD produces irreversible tissue damage and chronic inflammation with tissue repair alteration, which induces chronic obstruction of the airway, bronchitis and systemic damage. Most common resulting comorbidities include cardiovascular disease, metabolic syndrome, osteoporosis, depression, musculoskeletal dysfunction, increased biological age, lung cancer and other types of malignancies. In the conception of COPD, recognizing that it is a non-transmittable and preventable disease is indispensable.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease; Inflammation

Este artículo debe citarse como: Martínez-Aguilar NE, Vargas-Camaño ME, Hernández-Pliego RR, Chaia-Semerena GM, Pérez-Chavira MR. Inmunopatología de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Rev Alerg Mex. 2017;64(3):327-346

¹Centro Médico Coyoacán, Servicio de Pediatría, Inmunología Clínica y Alergia. Ciudad de México, México

²Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Inmunología Clínica y Alergia. Ciudad de México, México

³Astra-Zeneca, Neumología, Investigación Clínica. Ciudad de México, México

⁴Astra-Zeneca, Inmunología Clínica y Alergia. Ciudad de México, México

⁵Práctica privada. Ciudad de México, México

Correspondencia: Nora Ernestina Martínez-Aguilar.
noramar_dr@yahoo.com.mx

Recibido: 2017-03-07

Aceptado: 2017-06-17

Resumen

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad común, prevenible y tratable que presenta una fisiopatología compleja y un proceso inmunopatológico aún más complicado. El objetivo de esta revisión fue analizar los aspectos inmunopatológicos de la EPOC, para lo cual se llevó a una cabo una pesquisa bibliográfica de los documentos más relevantes indexados en la base de datos PubMed durante los últimos 10 años. Diversos aspectos pudieron concluirse: en la inmunopatología de la EPOC existen cambios inflamatorios, inmunológicos y no inmunológicos con un desequilibrio en el estrés oxidativo, así como alteraciones en la relación proteasas/antiproteasas debidas a efectos genéticos, epigenéticos, ambientales directos e indirectos. La EPOC produce daño tisular irreversible e inflamación crónica con alteración de la reparación tisular que induce obstrucción crónica de la vía aérea, bronquitis, enfisema y daño sistémico. Las comorbilidades resultantes más comunes son enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico, osteoporosis, depresión, disfunción músculo esquelética, incremento de la edad biológica, cáncer pulmonar y otros tipos de neoplasias. En la concepción de la EPOC es indispensable reconocer que es una enfermedad no transmisible y prevenible.

Palabras clave: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; Inflamación

Abreviaturas y siglas

CSI, corticosteroides inhalados
CTGF, factor de crecimiento del tejido conectivo
DAMP, patrones moleculares asociados con daño celular
DC, células dendríticas
DCm, células dendríticas mieloides
DCp, células dendríticas plasmacitoides
EGF, factor de crecimiento epidérmico
EMP, micropartículas endoteliales
EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FEV₁, volumen espiratorio máximo en el primer segundo
FOXP3, factor forkhead box P3
FVC, capacidad vital forzada
GM-CSF, factores estimulantes de colonias de granulocitos macrófagos
HDAC, histona desacetilasa
ILC2, las células linfoides innatas de tipo 2

INF γ , interferón- γ
L, linfocitos
LMP, proteína de baja masa molecular
LPS, lipopolisacáridos
MHC-I, complejo mayor de histocompatibilidad I
MMP, metaloproteinasas de matriz
MP, micropartículas
NO, óxido nítrico
OX40L, ligando OX40
PAMP, patrones moleculares asociados con patógenos
PD-L1, ligando-1 de muerte programada
PRR, receptores de reconocimiento de patógenos
ROS, especies reactivas de oxígeno
TGF β , factor de crecimiento transformante beta
TLR, receptores tipo Toll
TNF α , factor de necrosis tumoral alfa
Tregs, células T reguladoras

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad prevenible y tratable. Es uno de los padecimientos pulmonares con mayor repercusión en la salud a nivel mundial, por ser un problema crónico discapacitante y por representar

una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. Representa la tercera causa de mortalidad en el mundo entre las enfermedades no transmisibles. Afecta aproximadamente a 210 millones de personas. En Latinoamérica se estima que 13.6 % de las personas mayores de 40 años la padece. Esto implica una gran

carga económica a nivel individual, familiar, social e institucional.^{1,2}

El objetivo de esta revisión es analizar los aspectos inmunopatológicos de la EPOC. Se encontraron 542 artículos en PubMed en los últimos 5 años, de los cuales se seleccionaron los artículos que aportaron datos novedosos en la inmunopatología de la EPOC, se descartaron los repetitivos y se agregaron otros, que si bien más antiguos, tenían relevancia para el tema.

Definición

La clasificación y concepto de la EPOC se fundamenta en la gravedad de la limitación del flujo aéreo evaluado por el nivel del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV_1) incompletamente reversible, en relación con la capacidad vital forzada (FVC) que se expresa en porcentajes: $FEV_1 / FVC < 70 \%$. La propuesta actual se basa en los valores de FEV_1 y la heterogeneidad en las manifestaciones clínicas: disnea, exacerbaciones, capacidad de ejercicio y calidad de vida.^{3,4}

La EPOC se caracteriza por una limitación progresiva al flujo aéreo, persistente y asociada con una inflamación crónica aumentada y anómala de las vías respiratorias y pulmones como respuesta a partículas nocivas o gases (biomasa). Las exacerbaciones y comorbilidades contribuyen a la

gravedad y mortalidad de cada paciente en forma individual.¹

Fisiopatología

La fisiopatología de la EPOC incluye cambios inflamatorios, respuesta inmune inadecuada, desequilibrio en el estrés oxidativo y de la relación proteasas/antiproteasas, reparación alterada de tejidos, daño neurogénico, mecanismos de apoptosis, catabolismo y senescencia anómalos. Estas modificaciones han sido relacionadas con la interacción del humo del cigarro, toxinas o efectos ambientales, aspectos individuales y genéticos-epigenéticos.

La limitación irreversible del flujo aéreo caracteriza la obstrucción bronquial crónica, con reducción del flujo espiratorio por cambios inflamatorios sistémicos, fibrosis de la pared bronquial, alteración de las secreciones y transporte de moco, aumento de la resistencia de la vía aérea y repercusión en la vía aérea pequeña (bronquitis crónica o bronquiolitis obstructiva). Esto lleva a una pérdida de la retracción elástica y de las fijaciones alveolares con destrucción del parénquima y pérdida de las superficies de intercambio gaseoso (enfisema). El enfisema solo describe una fase y no todas las diferentes alteraciones producidas en la EPOC, ya que la evolución de esta enfermedad implica daño sistémico e, incluso, cáncer (Figuras 1 y 2).^{1,2}

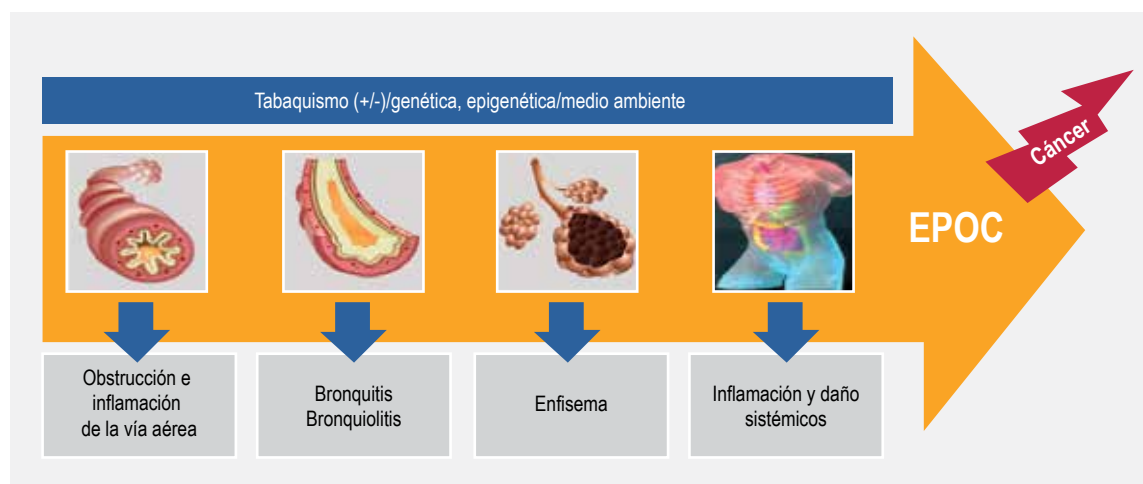


Figura 1. Horizonte clínico de la EPOC y resumen inmunopatológico. Respuesta inmune inadecuada, reparación de tejidos alterada, radicales libres de oxígeno, micropartículas tóxicas, daño neurogénico, mecanismos de autoinmunidad no regulados, mecanismos de apoptosis dañados, catabolismo y senescencia desregulados.

Bronquitis crónica

La presencia de tos y producción de esputo durante al menos 3 meses en cada uno de 2 años consecutivos sigue siendo un criterio útil para definir la bronquitis crónica. Sin embargo, la tos crónica y la producción de esputo son parte de la enfermedad independiente que puede preceder o seguir el desarrollo de la limitación del flujo aéreo y estar asociada con el desarrollo o aceleración de la limitación del flujo aéreo fijo. En estadios iniciales, la bronquitis también puede existir en los pacientes con espirometría normal.^{1,5}

El deterioro de la función pulmonar que se produce en la EPOC se manifiesta espirométricamente por declinación progresiva del FEV₁, de la relación FEV₁/FVC y en la limitación del flujo aéreo, que se traducen en inadecuado intercambio gaseoso y aumento de la resistencia aérea. La hiperinflación reduce la capacidad inspiratoria e incrementa la capacidad residual funcional durante el ejercicio, produciendo incremento en la disnea (disnea de esfuerzo) y limitación para el ejercicio. Se produce

hipoxemia de las arteriolas pulmonares con evidencia de disfunción endotelial asociada con cambios estructurales que producen hipertrofia o hiperplasia del músculo liso. La inflamación sistémica se refleja en órganos como el corazón, sistema vascular, cerebro y sistema músculo esquelético.^{1,2,6,7,8}

La obstrucción mucosa de las vías respiratorias en la bronquitis crónica se debe a varios factores:

- Las células ciliadas son destruidas por las proteasas y por la lesión oxidativa, lo que resulta en una falla de la mecánica mucociliar.
- Hipersecreción de mucina.
- El moco de las vías respiratorias es deshidratado debido al humo, desencadenando diversas reacciones con alta o baja expresión de diferentes receptores regulatorios.
- La presencia de proteínas plasmáticas, glucosaminoglicanos y proteoglicanos, ADN, lípidos, células inflamatorias y patógenos en el moco que cambian las propiedades biofísicas normales.⁹

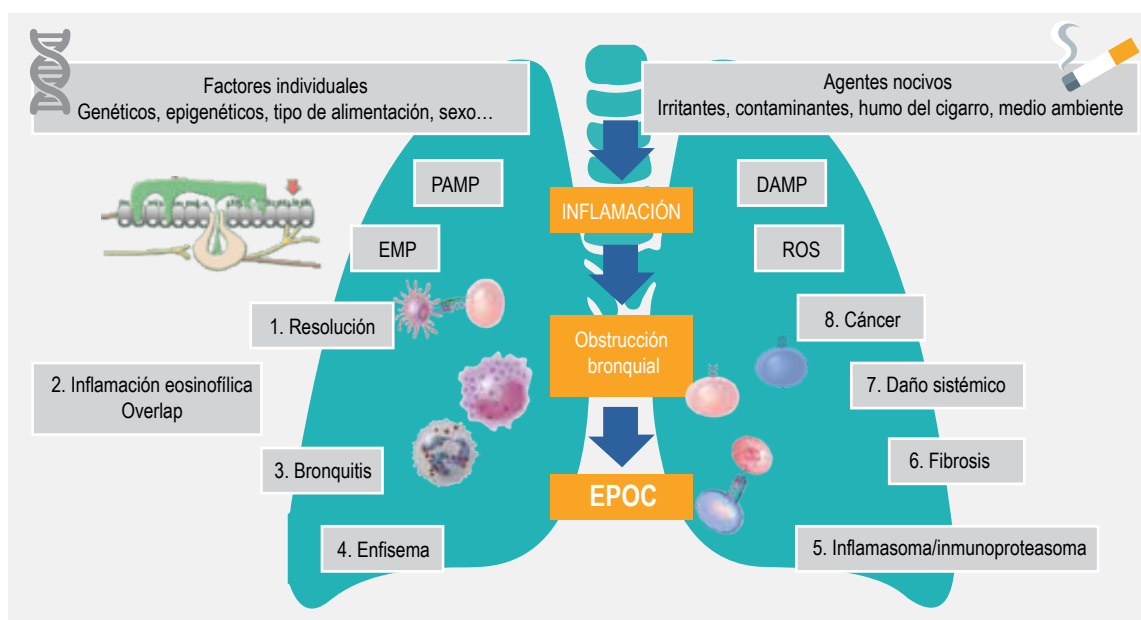


Figura 2. Inmunopatología de la EPOC. La respuesta inflamatoria pulmonar ante agentes irritantes depende de la interacción multifactorial de elementos individuales, factores nocivos ambientales y genéticos. Puede seguir varios caminos en los que intervienen diferentes mecanismos, desde la resolución del proceso inflamatorio hasta la evolución a una EPOC, pasando por bronquitis, enfisema con repercusión sistémica o detonación de cáncer pulmonar u de otro tipo. EMP, micropartículas endoteliales; PAMP, patrones moleculares asociados a patógenos; DAMP, patrones moleculares activados por daño celular; ROS, radicales libres de oxígeno, estrés oxidativo.

Existe un incremento de las glándulas y células secretoras en la submucosa, lo que produce hipersecreción de moco. La composición del moco es 97 % agua y 3 % de sólidos (mucinas, sales, lípidos, restos celulares y otras proteínas); sus características específicas reológicas y viscoelásticas se deben a la presencia de mucinas. Las mucinas MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC6 y MUC8 tienen dominios ricos en cisteína, que imparten las propiedades de un gel. MUC5AC y MUC5B están expresadas en las vías respiratorias como componentes clave del moco de la vía aérea inferior.^{10,11,12}

La hidratación del moco afecta sus propiedades viscoelásticas, determinando la eficacia con que se pueda eliminar por la acción ciliar y la tos. El moco saludable contiene 3 % de sólidos, con consistencia de la clara del huevo. La hipersecreción de mucina o desregulación del volumen del líquido superficial puede aumentar la concentración de sólidos hasta 15 %, lo que resulta en moco muy viscoso y elástico que no se elimina fácilmente. El moco en la mucosa deshidratada se adhiere más fácilmente a la pared de la vía aérea. En especial MUC5AC y MUC5B se incrementan en la bronquitis crónica y se asocian con hipertrofia e hiperplasia de las células de la mucosa, de las glándulas submucosas y del epitelio respiratorio. La obstrucción del flujo aéreo en la EPOC está causada por lesiones de la vía aérea pequeña, favoreciendo que el moco intraluminal se incremente, relacionado con la gravedad de la enfermedad. La bronquitis crónica es un predictor de muerte ya que incrementa el riesgo de neumonía y acelera la declinación de la función pulmonar (Figura 3).^{10,11}

Enfisema

El enfisema es una ampliación anormal y permanente del espacio aéreo distal a los bronquiolos terminales, acompañado de la destrucción de sus paredes sin fibrosis aparente. Resulta de la degradación proteolítica por alteración del equilibrio de proteasas/antiproteasas, destrucción de las paredes alveolares o falla de los mecanismos de reparación, mantenimiento, apoptosis, senescencia y autoinmunidad. La destrucción de la vía aérea pequeña promueve la formación de enfisema al favorecer la pérdida del soporte de los acinos distales y el atrapamiento del aire.^{13,14}

La vía aérea pequeña es la vía sin cartílago, con un diámetro interno de < 2 mm. La mayor parte de la resistencia al flujo aéreo en individuos sanos sucede

en las vías respiratorias proximales; la conducción del aire en la vía aérea pequeña representa menos de 10 % de la resistencia de las vías respiratorias.¹⁵

En estadios avanzados del enfisema se produce una pérdida de la elasticidad alveolar. En fases iniciales son más evidentes las anomalías bronquioalveolares y la limitación crónica del flujo aéreo. La respuesta inflamatoria crónica anómala, produce destrucción del parénquima pulmonar y de su vasculatura, interrumpiendo la reparación normal de los tejidos, con fibrosis de la vía aérea pequeña y ruptura alveolar. El enfisema pulmonar aparece conforme la EPOC avanza, en sujetos aún sin datos de obstrucción del flujo aéreo (Figura 3).^{15,16}

Desequilibrio en el estrés oxidativo

Fumar es uno de los principales factores de riesgo para desarrollar EPOC y la principal fuente de agentes oxidantes (de especies reactivas de oxígeno [ROS]) para los individuos expuesto ya que se despiden compuestos volátiles y semivolátiles; una bocanada puede contener 10 radicales libres en la fase de líquido condensado en alquitrán¹⁷ y 10 en la fase de gas.¹⁵ Se han identificado numerosos compuestos oxidativos dentro de los 4000 a 7000 que constituyen el humo del cigarro. Los fenoles y semiquinonas se reconocen entre los compuestos formados por partículas, en la fase gaseosa se encuentran los superóxidos (O⁻), epóxidos, peróxidos, óxido nítrico (NO; 500-1000 ppm), dióxido de nitrógeno, peroxinitritos (ONOO⁻) y peroxinitratos. Estos ROS pueden dañar directamente las células, inactivar los mecanismos de defensa e iniciar la inflamación, incrementando el estrés oxidativo. Existe un desequilibrio entre los agentes oxidantes y antioxidantes, ocasionando activación de cinasas y de factores de transcripción, liberación de mediadores inflamatorios, lesión celular y apoptosis. El estrés oxidativo y ROS regula los genes de mucina y la metaplasia de las células mucosas.⁹

Además del cigarro, la contaminación del aire, biomasa, polvo, humos, gases y el uso de pesticidas agrícolas también producen grandes cantidades de ROS, elevan los marcadores de estrés oxidativo y reducen los antioxidantes endógenos.^{16,17}

Subgrupos clínicos de la EPOC

Se han propuesto subgrupos clínicos de la EPOC con base en datos clínicos, celularidad predominante y respuesta al tratamiento:⁴

- *Exacerbaciones frecuentes*: se definen como tales la presentación de más de 2 cuadros agudos al año. Las opciones de tratamiento incluyen broncodilatadores, betaagonistas-2 de acción prolongada con corticosteroides inhalados (CSI), antagonistas muscarínicos de acción prolongada, roflumilast y azitromicina.⁴
- *Bronquitis crónica*: se presenta en 45 % de los pacientes con EPOC, vinculada a mayor frecuencia de exacerbaciones y riesgo de deterioro. Para su manejo se utiliza, además, medicamentos como roflumilast y mucolíticos.⁴
- *Deficiencia de α_1 -antitripsina*: se relaciona con pocos casos de enfisema (tipo centrolobulillar), con predominio de la zona inferior del tórax y gran heterogeneidad, probablemente debida a modificadores genéticos.
- *Enfisema con predominio de la zona superior y enfisema buloso, con falla respiratoria tipo I*: es tratado con cirugía para reducción del volumen pulmonar y oxigenoterapia a largo plazo.
- *Falla respiratoria tipo II*: se trata con ventilación no invasiva.
- *EPOC eosinofílica*: subgrupo controversial, considerando que sea verdaderamente distinto al asma; se incluye entre las patologías de superposición con asma. Mejora con la administración de esteroides.⁴
- *EPOC por exposición a biomasa*: es común en mujeres. Se sugiere evitar fumar o remover la exposición a la biomasa, al humo de leña o de otros gases. La hiperreactividad bronquial es una característica común y por ello también se ha catalogado entre los síndromes superpuestos entre asma y EPOC. La inflamación sistémica y pulmonar es similar a la enfermedad inducida por fumar, con menos enfisema y una lenta disminución del FEV₁. El empleo de CSI puede ser útil.⁴

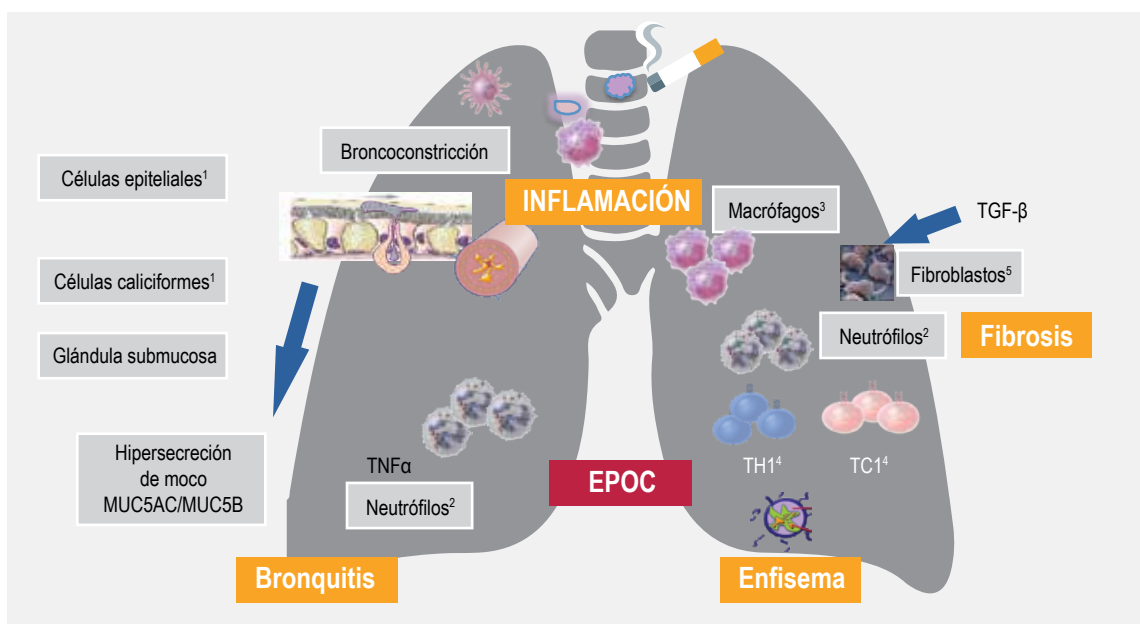


Figura 3. Bronquitis-enfisema-fibrosis. ¹Producción de moco, defensinas, lisozimas e IgA, secretoglobinas y citocinas, proteínas en trébol y heregulina. El reconocimiento del humo y otros tóxicos inhalados favorece la expresión de TLR4, EGFR, TGFβ; CTGF, IL-32, EMP y INFγ-bronquitis. ²Producción de TNFα, EGF, TGFα, MAPK, LTB4, CXCL1, CXCL5, CXCL8, CXCR2, serina proteasas, proteinasa-3, elastasa, mieloperoxidasa, lipocalina cathepsina G y proteinasa-3, así como la MMP-8 y la MMP-9, prostaglandina E, lactato deshidrogenasa, IL-6, α-1 antitripsina. ³Producción de INFγ, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL12, CXCR3, CXCL1, CXCL8, CCL2, LTB4, IL-10, MMP9, MMP12, elastólisis/enfisema. ⁴INFγ, CXCL9, CXCL10, CXCL11, perforinas y granzimas por TC1/enfisema. ⁵Fibroblastos/fibrosis

Atrofia muscular

La disfunción muscular es una consecuencia sistémica importante en la EPOC. La atrofia muscular y debilidad tienen consecuencias como las dificultades para la actividad física, intolerancia al ejercicio, mala calidad de vida y mortalidad prematura. La homeostasis en el tejido muscular y su capacidad de regeneración están aseguradas por un equilibrio entre la síntesis y la degradación de proteínas.⁸

El impulso respiratorio neuronal de los pacientes se puede determinar utilizando la electromiografía del diafragma como una medición objetiva de la gravedad de la EPOC, complementariamente a las pruebas de función pulmonar, pruebas de tolerancia e índice BODE.^{18,19}

En la EPOC, los factores que llevan a la debilidad y atrofia muscular son los siguientes:^{8,19}

- Desuso, asociado con la debilidad, atrofia, cambios en la distribución de los tipos de fibras musculares y alteraciones metabólicas.
- Inflamación y estrés oxidativo relacionados con la activación de la cascada de la proteólisis muscular, con disminución de la resistencia muscular, intolerancia al ejercicio y debilidad.
- Hipoxemia con disminución de la síntesis de proteínas y activación de la degradación muscular a través de la cascada de señalización del factor inducible por hipoxia de von Hippel-Lindau.
- Hipercapnia relacionada con acidosis intracelular, alteraciones en la síntesis y degradación de proteínas contráctiles.
- Bajos niveles de hormonas anabólicas y factores de crecimiento, así como deterioro del balance energético asociados con la síntesis reducida de las proteínas musculares.
- Proteólisis mediante el aumento de los niveles de miostatina y disminución de los niveles de factor-1 de crecimiento.
- Deficiencia de vitamina D asociada con debilidad muscular por atrofia, relacionada con alteraciones en el metabolismo del calcio.
- Fatiga muscular por fatiga central, reducción de la resistencia contráctil del músculo esquelético, disminución en la liberación de oxígeno proporcionado a las mitocondrias y la capacidad de las mitocondrias para generar ATP debido a la interacción de monóxido de carbono con la hemoglobina, la mioglobina y los componentes

de la cadena respiratoria, con alteración en el metabolismo muscular.^{8,19}

Aspectos inmunológicos de la EPOC

La respuesta inmunológica en la EPOC surge de la activación del sistema inmunitario innato y adaptativo, desencadenada por partículas tóxicas inhaladas.

El humo del cigarro incrementa la autofagia e induce apoptosis y necrosis en las células pulmonares, aumentando los niveles de micropartículas (MP). Las MP se desprenden de las vesículas de las membranas liberadas a partir de plaquetas, leucocitos, eritrocitos y células endoteliales cuando estas células se activan o se someten a apoptosis en condiciones inflamatorias. El daño endotelial en la vasculatura capilar pulmonar conduce a la destrucción pulmonar, a enfermedades cardiovasculares y procesos cerebrovasculares. Las micropartículas endoteliales (EMP) están siendo consideradas como potenciales biomarcadores de daño en EPOC.²⁰

Los contenidos de MP varían, pueden incluir ácidos nucleicos y modular las funciones biológicas celulares, muestran actividades proinflamatorias y protrombóticas mediante la activación de receptores tipo Toll (TLR) y otras vías de señalización, con un aumento de la activación del factor nuclear-kappa B (NFκB).^{21,22}

Citocinas

Se producen por células activadas en respuesta a diferentes estímulos y con múltiples funciones. Actúan localmente o a distancia y se autorregulan. Cuando falla esta señal de autorregulación sobreviene la cronicidad de las enfermedades. Por su importancia, algunas de estas moléculas constituyen blancos terapéuticos en la EPOC y otras patologías.¹⁰

La inflamación celular en la EPOC se caracteriza por el incremento de macrófagos, neutrófilos, células dendríticas y linfocitos (L) T y B. Las citocinas y factores tisulares en la EPOC son el factor de necrosis tumoral-α (TNFα), que podría ser un marcador sensible y específico de la gravedad de la EPOC; el interferón-γ (INFγ), interleucina (IL)-1β (IL-1β), IL-6, IL-7, TSLP (linfopoyetina de estroma tímico, de la familia de la IL-7), IL-8, IL-12, IL-17, IL-18, IL-22, IL-27, IL-32, IL-37, metaloproteinasas de la matriz 9 y 14, (MMP9, MMP-14), mieloperoxidasa, proteína quimiotáctica de los monocitos-1 y factores de crecimiento: factor de crecimiento trans-

formante β (TGF β), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) y factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF). Entre de las principales quimiocinas: CCL2, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10 (esta última inducida por INF γ), CXCL11, CCL20, CXCR3, CCR3, CXCR1, CXCR5 y CXCR8^{10,16,21}

En monocitos y células epiteliales, la participación de IL-32 inducida por INF γ activa 2 vías: la de NF κ B y la de p38 MAPK, con producción de TNF α , IL-8 y MIP-2, involucradas en la progresión de la EPOC. La IL-32/TNF α tiene un papel clave en la progresión de la respuesta inmune inflamatoria y obstrucción en la EPOC.^{22,23}

Células epiteliales

La superficie del epitelio de la vía aérea intrapulmonar está compuesta por células ciliadas y secretoras. Las células secretoras se dividen a su vez en células claras, caliciformes y serosas. Además de mucina, liberan moléculas antimicrobianas (defensina, lisozima e IgA), inmunomoduladoras (secretoglobinas y citocinas) y de protección (proteínas en trébol y heregulina), que constitutivamente y en forma inducible se van incorporando en el moco.^{11,14}

La respuesta de reparación en la vía aérea pequeña implica engrosamiento de las paredes de las vías respiratorias, relacionada con fibrosis peribronquial. La activación de la fibrosis en las células mesenquimatosas peribronquiales se asocia con la secreción de factores de crecimiento profibróticos (TGF β , factor de crecimiento transformante beta; CTGF, factor de crecimiento del tejido conectivo) liberados por el epitelio de la vía aérea y los macrófagos alveolares.²³

Se ha reportado un incremento en la apoptosis y proliferación de las células epiteliales en los pacientes con enfisema.²⁴

Hay 8 tipos de EMP en la membrana celular: cadherinas del endotelio vascular, moléculas de adhesión celular endotelial plaquetario, molécula de adhesión celular del melanoma, E-selectina, CD51, CD105, factor de von Willebrand y CD143. Las cadherinas del endotelio vascular, las moléculas de adhesión celular endotelial plaquetario y E-selectina aumentan en pacientes con EPOC. La presencia de EMP en EPOC se correlaciona con la destrucción pulmonar y limitación del flujo aéreo.²⁰

Macrófagos y monocitos

Los monocitos y macrófagos se encuentran en todos los tejidos, forman parte de la primera línea de defensa y contribuyen a la homeostasis en la enfermedad; expresan receptores de superficie e intracelulares, vías de transducción de señales, con diferentes matrices de expresión génica.²⁵

Los macrófagos alveolares se desarrollan a partir de monocitos fetales que se diferencian en células de larga vida en la primera semana de nacimiento a través de factores estimulantes de colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF). Tienen larga duración, capacidad endocítica y fagocítica. La proliferación y reclutamiento de los macrófagos durante la enfermedad modula la lesión hacia la curación. La IL-4 favorece la proliferación de macrófagos. También el factor surfactante pulmonar modifica la acción de los macrófagos, células dendríticas y monocitos.^{25,26}

El número de macrófagos está aumentado (5 a 10 veces) en pacientes con EPOC y al activarse liberan TNF α , CXCL1, CXCL8, CCL2, leucotrieno B4 (LTB4) y ROS y enzimas elastolíticas, metaloproteinasas de matriz (MMP) 2, 9 y 12, catepsinas K, L y S y la elastasa de neutrófilos. Este incremento de macrófagos en la EPOC se debe al reclutamiento de monocitos y la liberación de las quimiocinas CCL2 y CXCL1. Las razones para la resistencia a los corticosteroides en los pacientes con EPOC podría ser la marcada reducción de la actividad de la histona desacetilasa (HDAC), que recluta a los genes inflamatorios activados por los receptores de glucocorticoides. La reducción de la actividad HDAC en los macrófagos se correlaciona con el aumento de la secreción de citocinas, como el TNF α y CXCL8 y una baja respuesta a los corticosteroides.²⁷

Los macrófagos son la principal fuente de IL-32 que induce la producción de citocinas mediante la activación del NF κ B, promoviendo la inflamación autoinmune en EPOC.²⁸

Neutrófilos

Los neutrófilos migran a las áreas infectadas a través del endotelio, la membrana basal y la capa epitelial. Son importantes para destruir bacterias extracelulares y hongos por fagocitosis, liberación de ROS/nitrógeno reactivo y trampas extracelulares. Los neutrófilos están aumentados en pacientes con EPOC, migran al tracto respiratorio mediante fac-

tores quimiotácticos como LTB₄, CXCL1, CXCL5 y CXCL8 y TNF α . El propio neutrófilo puede ser una fuente importante de CXCL8. Los neutrófilos reclutados en las vías respiratorias de los pacientes con EPOC se activan debido a las concentraciones de gránulos proteolíticos, como la mieloperoxidasa y la lipocalina neutrofílica humana, serina proteasas, elastasa de neutrófilos, cathepsina G, proteinasa-3, MMP-8 y MMP-9, que contribuyen a la destrucción alveolar. La elastasa de neutrófilos, la cathepsina G y la proteinasa-3 son estimulantes de la secreción de moco de las glándulas submucosas y de las células caliciformes.²⁷

El ozono (O₃) es uno de los componentes principales de la contaminación del aire ambiental urbano. Se forma en la tropósfera a partir de contaminantes precursores primarios, como el NO₂. Se ha asociado a las exacerbaciones de asma, EPOC y neumonías. La exposición al ozono incrementa el número de neutrófilos y sus citocinas, prostaglandina E, lactato deshidrogenasa, IL-6, α -1 antitripsina, disminuyendo la fagocitosis a través del receptor del complemento.²⁰

Linfocitos T, B, NK

Los LT CD4⁺ y CD8⁺ y LB, se encuentran en la vía aérea pequeña, dentro de los alvéolos y en los folículos linfoides, con mayor concentración en los sujetos con una limitación severa del flujo aéreo y progresión de la EPOC.^{30,31}

Los antígenos, bacterianos o virales, productos de descomposición de la matriz extracelular y posiblemente autoantígenos del tejido pulmonar pueden provocar respuestas inmunes adaptativas en los pulmones de pacientes con EPOC, con la participación de LT CD8⁺ citotóxicas, células Th1 y Th17 CD4⁺ y LB, produciendo anticuerpos y autoanticuerpos.^{31,32,33,34}

El número de LT CD8⁺ pulmonares aumenta con la limitación del flujo aéreo y el enfisema. Los LT/CD8⁺ activados liberan enzimas proteolíticas como perforinas y granzimas, que causan la muerte de células estructurales por apoptosis o necrosis, fenómeno inicial de remodelación de la vía aérea pequeña en el enfisema centrilobular.^{31,32,33,34}

En pacientes con EPOC se han identificado LT CD8⁺/CD28 nulos, sus citocinas y factores quimiotácticos correspondientes, así como INF γ , TNF α (potente inductor de NF κ B), granzima B y

perforinas, factor de crecimiento endotelial vascular, caspasa-3 y ceramidas, que participan en la inducción de la apoptosis de las células estructurales del pulmón. La apoptosis, mecanismo potencial de destrucción alveolar, contribuye a la ruptura de la matriz extracelular del parénquima pulmonar. Las células CD8/CD28 se han encontrado en las patologías autoinmunes, enfermedades granulomatosas intersticiales pulmonares y envejecimiento, además de la EPOC. La presencia de LT CD8⁺/CD28 nulos senescentes en la EPOC se ha asociado con pérdida en los receptores para glucocorticoides, tanto en los LT como en las NKT-like, lo que se relaciona con la gravedad de la enfermedad y falta de respuesta a los corticosteroides.³²

La proporción de NK y NKT se incrementa en EPOC, asociada con aumento de la citotoxicidad NK, aumento de la expresión de granzima B y disminución de la expresión del receptor inhibidor CD94 por ambos tipos celulares. Esta evidencia apoya las estrategias de tratamiento dirigidas a las células NK y otras células similares a NKT; su citotoxicidad y la producción de mediadores inflamatorios en las vías respiratorias puede mejorar la morbilidad de la EPOC.^{35,36}

Por otra parte, la acetilcolina es el neurotransmisor parasimpático primario en las vías respiratorias, actúa como una hormona con efectos paracrin y autocrinos y es secretada también por orígenes no neuronales. Además de las funciones conocidas en la regulación de la broncoconstricción y la secreción de moco, la acetilcolina regula, en parte, la quimiotaxis de las células inflamatorias, células estructurales de la vía aérea y su activación. También participa en eventos de señalización que conducen a la remodelación de la vía respiratoria asociada con las enfermedades como el asma y la EPOC. La acetilcolina es predominantemente proinflamatoria para los linfocitos y las células epiteliales, antiinflamatoria para las células cebadas y los macrófagos, tanto pro como antiinflamatoria para los monocitos y con efectos variables en los neutrófilos y eosinófilos. Como los receptores muscarínicos parecen responsables de la mayoría de los efectos proinflamatorios y de remodelación, estos hallazgos justifican la terapia anticolinérgica (selectiva para los receptores muscarínicos) en el asma y la EPOC. Así, los linfocitos Th17 y las células T que expresan acetilcolina se han identificado como componentes clave de la inflamación sistémica en la EPOC.^{37,38,39}

Los LB están aumentados en las vías aéreas principales de los pacientes con EPOC. Se organizan en folículos linfoides peribronquiales por neogénesis linfoide en compartimientos de células T y B a través de citocinas linfoides CCL19, CCL21, CXCL12 y CXCL13. La quimiocina CXCL13, que atrae LB, es un importante mediador en la formación de órganos linfoides terciarios. La formación de folículo linfoide en la EPOC puede ser dirigida por LB pulmonares dependiente de CXCL13, involucra TLR y señalización por receptores de linfotoxina. La exposición al humo de cigarro, ROS y lipopolisacáridos (LPS) regulan a la alta a la CXCL13 derivada de LB. CXCL13 es requerida para la migración eficiente de LB. Bracke *et al.* demostraron que los niveles tanto de mRNA como proteína de CXCL13 estaban aumentados en pulmones de ratones expuestos a humo de cigarro y en pacientes con EPOC. La administración profiláctica y terapéutica de anticuerpos anti-CXCL13 previno completamente la formación de folículos linfoides pulmonares inducida por humo de cigarro en ratones.^{40,41,42}

Aunque existe nueva evidencia acerca de las células B foliculares, su papel patogénico en EPOC es aún controversial: podría ser benéfica si protegiera contra la colonización microbiana e infección o perjudicial si se dirigiera contra los antígenos tisulares pulmonares. Se ha considerado a la EPOC como una enfermedad autoinmune con base en la presencia de folículos linfoides de LB en la EPOC avanzada y a la detección de autoanticuerpos en el suero de individuos que la padecen. Lee *et al.*, en 2007, correlacionaron los anticuerpos antielastina y las respuestas Th1 en pacientes con EPOC con la gravedad del enfisema. Sin embargo, Wood *et al.* reportaron que solo la exposición al humo y no la enfermedad afectaron los niveles de anticuerpos antielastina en suero. Más aún, Greene *et al.* reportaron que no había diferencias significativas en los niveles de anticuerpos antielastina en pacientes con EPOC y en pacientes con deficiencia de α 1-antitripsina, comparados con controles sanos.

En esta línea, Rinaldi *et al.*, en 2012, mostraron que no había diferencia significativa en los títulos de anticuerpos antielastina en pacientes con EPOC comparados con controles fumadores. La presencia de anticuerpos contra células epiteliales primarias en pacientes con EPOC y la concentración sérica de anticuerpos antitejidos se ha correlacionado con la

severidad de la limitación del flujo aéreo. Finalmente, los anticuerpos antinucleares son más prevalentes en pacientes con EPOC.^{43,44,45,46,47,48,49}

Células T reguladoras (Tregs)

Las Treg requieren la expresión del factor forkhead box P3 (FOXP3) para su transcripción, inducción y desarrollo. Tienen expresión diferenciada a lo largo de las vías respiratorias en el humano con EPOC y en los modelos animales. El gene FOXP3 se localiza en el cromosoma Xp11.23. El nivel de expresión de RNAm de FOXP3 en sangre periférica se encuentra disminuido conforme la EPOC es más grave y se correlaciona negativamente con la historia de tabaquismo. Se encontró que genotipos FOXP3 rs5902434 *del/del* y el alelo *del* pueden asociarse con declinación de la función pulmonar en varones chinos, probablemente por alteración de la expresión de FOXP3.^{50,51}

Por su parte, las células Th17 regulan la inflamación de los tejidos mediante la producción de IL-17A, IL-17F, IL-21 e IL-22, entre otras citocinas. La IL-21 es autocrina y potencializa la diferenciación de Th17, mientras la IL-17, IL-17F e IL-22, son citocinas efectoras que estimulan el epitelio de la mucosa. Las citocinas Th17 inducen a las células epiteliales a producir péptidos antimicrobianos, quimiocinas y factores de crecimiento de granulocitos G-CSF y GM-CSF para promover la acumulación de neutrófilos en el sitio de la lesión. Los pacientes con EPOC tienen un mayor número de IL-23 e IL-17 en el epitelio bronquial.⁵²

Células dendríticas

Las células dendríticas (DC) pueden ser subdivididas en DC mieloides (DCm) y DC plasmacitoides (DCp); controlan y dirigen la respuesta inmunitaria pulmonar. Las concentraciones locales de quimiocinas contribuyen a la acumulación de DC y a la subsecuente activación de linfocitos. Los cambios adicionales de las moléculas coestimuladoras sobre las DC contribuyen a la desregulación inmunológica en la EPOC, como el ligando-1 de muerte programada (PD-L1), cuya expresión se encuentra disminuida en las DCp de pacientes con EPOC; o el ligando OX40 (OX40L) y CD1a, de los que se ha observado un incremento en su expresión en las DCm en esta enfermedad. La relación entre OX40L/PD-L1, que mide cuantitativamente el desequilibrio de la coes-

timulación de las DC, se puede correlacionar con la severidad del enfisema pulmonar en pacientes con EPOC.^{53,54}

Las DC expresan MHC-II alto, CD11c+, presentan antígenos del MHC-II a las células TCD4+; CD11c es una integrina alfa que se acopla con CD18 para formar el receptor del complemento 4 y también funciona como una molécula de adhesión. Las 3 subclases principales de DC en los pulmones son CD103+CD8α+, CD11b+ y células plasmocitoides. Las DC CD103+ y plasmocitoides se encuentran en contacto con el epitelio de la vía aérea, mientras las DC CD11b+ se encuentran en el parénquima pulmonar; es importante señalar que los macrófagos alveolares también expresan CD11c. El humo del cigarro interfiere con la maduración de las DC y favorece la acumulación de precursores de DC inmaduras circulantes a la mucosa bronquial y al parénquima pulmonar.^{53,54,55}

Eosinófilos

Durante las exacerbaciones de la EPOC puede haber reclutamiento de eosinófilos, en particular durante las exacerbaciones de EPOC graves inducidas por virus, o en los síndromes sobrepuestos con asma y que responden al tratamiento con corticosteroides. Existen estudios contradictorios en los que se menciona que la presencia de eosinófilos en esputo de pacientes con EPOC puede asociarse con la prevención de las exacerbaciones. Se ha demostrado que la participación de los eosinófilos y producción de IL-5 en pacientes con EPOC se relaciona con un mejor pronóstico de la enfermedad y una buena respuesta a los corticosteroides.^{35,56}

Si bien los mecanismos para el aumento de eosinófilos en pacientes con EPOC son inciertos, las células linfoides innatas de tipo 2 (ILC2) pueden estar implicadas en la EPOC. Las ILC2 son reguladas por mediadores epiteliales como la IL-33, liberada de la lesión de células epiteliales. La expresión de IL-33 se incrementa en las células progenitoras epiteliales basales en la EPOC y se asocia con una mayor expresión de IL-13 y el gen de mucina 5AC. Existe plasticidad considerable entre las ILC; pueden convertirse de ILC2 a ILC1, liberando IFNγ después de una infección viral y exposición a IL-12 e IL-18. Las ILC tipo 3 son capaces de producir IL-17 e IL-22.^{56,57}

Reconocimiento de patógenos

El epitelio respiratorio actúa como una barrera que separa el ambiente externo del medio pulmonar interno, controla las permeabilidades inter y transcelulares para el paso de patógenos inhalados y otros irritantes y el acceso a las células presentadoras de antígenos.

Las infecciones del tracto respiratorio contribuyen al curso de la EPOC en al menos 2 formas:

- Las infecciones virales y bacterianas son la causa más importante de exacerbaciones agudas de la EPOC.
- La colonización bacteriana y la infección crónica de las vías aéreas amplifican y perpetúan la inflamación crónica en la EPOC estable.

Las bacterias como *Haemophilus influenza*, *Streptococcus pneumonia* y *Moraxella catarrhalis* se detectan en 25 % de los pacientes con EPOC estable y más de 50 % de los pacientes durante la exacerbación.^{30,58,59}

Las infecciones virales se detectan en 10 a 15 % de la muestra de esputo en pacientes con EPOC estable y en 30 a 60 % de los pacientes con exacerbaciones, siendo los rinovirus y los virus de la influenza los más frecuentemente asociados con estas últimas.^{60,61}

Las exacerbaciones bacterianas producen incremento de la inflamación sistémica. Los patrones moleculares asociados con patógenos (PAMP) de bacterias son reconocidos por los receptores de reconocimiento de patógenos (PRR) específicos en las células epiteliales y las células inmunes innatas, activando la vía NFκB y otras de transducción de señal que resultan en la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias.^{62,63}

La activación de colonización inducida por el PRR/PAMP microbiana amplifica la inflamación crónica por la vía neutrofílica en la EPOC. Estas respuestas inmunitarias adaptativas contribuyen al desarrollo de los folículos linfoides de LB, producción de IgA de mucosas y sistémicamente a la producción de anticuerpos IgG en el suero.⁶³

Los receptores activados por proteasas (PAR) y las proteínas relacionadas con PRR, permiten la identificación de moléculas microbioespecíficas, PAMP y de patrones moleculares asociados con daño celular (DAMP), lo que desencadena una respuesta inflamatoria. Los PRR son los TLR y receptores de lectina

tipo C, expresados en la membrana de las células epiteliales, células dendríticas y macrófagos alveolares, los receptores tipo like del gen 1 del ácido retinoico inducible en el citoplasma y otros 3 receptores; los receptores del dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (NOD) tipo like; los receptores del gen del ácido retinoico inducible y los receptores like ausentes en melanoma 2 (Aim2-LR).

La interacción bidireccional entre el epitelio y otros elementos de la pared bronquial originan una estructura conocida como unidad trófica del epitelio mesenquimatoso. Los TLR expresados por superficies celulares son TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 y TLR10, que reconocen productos bacterianos como PAMP. Dentro de las membranas plasmáticas, reticuloendoplásmicas, endosomas y lisosomas (TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9) son críticos en el reconocimiento de productos virales y ácidos nucleicos.^{61,62,63,64,65}

El reconocimiento del humo de cigarro por el epitelio respiratorio implica la expresión de TLR4 y conduce a la activación del EGFR, que resulta en la producción de moco.²³

La homeostasis regulada permite que el organismo responda adecuadamente en los estados inflamatorios y se autolimita. Un desequilibrio de esta homeostasis con hiperinflamación o hiporreactividad puede causar daño tisular o falla en la respuesta contra los diferentes agentes agresores, daño, disfunción orgánica y da como resultado una patología crónica o la muerte.^{63,64,65}

Las DC activadas a través de los PRR migran a los nódulos linfáticos y se encargan de presentar los antígenos procesados a LT, generando células efectoras y de memoria, dirigidas hacia la infección específica. Los PRR ayudan a eliminar a los patógenos que evaden la respuesta inmunitaria innata. La mejor molécula caracterizada es un LPS o endotoxina de la pared de las bacterias gramnegativas, que frecuentemente afectan a los pacientes con EPOC, estimula a los TLR4, los peptidoglicanos a TLR2, las flagelinas a TLR5 y la profilina de los protozoarios a TLR11. Los TLR localizados en los compartimientos endocíticos reconocen ácidos nucleicos que incluyen ARN de doble cadena son los TLR3. Los de cadena sencilla son TLR7, TLR8 o ADN bacteriano, que son TLR9. Para la expresión de TLR7 y TLR9 por las DCp se requiere la respuesta al interferón tipo 1 durante las infecciones virales.

Algunos genes inducidos por la expresión de los TLR podrían inactivar a NFkB, previniendo la inflamación excesiva. Una regulación negativa de la señalización de TLR puede presentarse a través de la disociación de los complejos adaptativos, de la degradación de proteínas de señalización y de la regulación a la baja de la transcripción. Tal es el caso de Toll IL-1R8 (receptor relacionado con la familia de IL-1R), que reduce la patología inflamatoria y los niveles de IL-17 y afecta las respuestas de los TLR en las infecciones pulmonares micóticas. Algunos patógenos como el *Mycobacterium tuberculosis* producen proteínas que regulan negativamente la señalización de los TLR con el fin de evadir la respuesta inmunitaria del huésped.^{66,67,68,69}

Inflamasoma e inmunoproteasoma

Inflamasoma

Complejo de la inmunidad innata que regula la inflamación y está formado principalmente por NLRP3, caspasa 1, IL-1 β , IL-18, IL-33, IL-37 NALP7, ST2. Se han encontrado en diferentes cantidades en la mucosa bronquial y lavado broncoalveolar de pacientes con EPOC, dependiendo de si esta se encuentra estable o activa. La proteína asociada a la apoptosis, que contiene un CARD (dominio de reclutamiento asociado a caspasa), es un componente importante del inflammasoma NLRP3, que recluta procaspasa-1 en el complejo proteico y se incrementa en la EPOC activa o grave. En la EPOC estable no se detectó elevación, posiblemente debido a incremento en las moléculas inhibitoras del inflammasoma, NALP7 e IL-37. La activación de NLRP3 del inflammasoma está ligada a exacerbaciones agudas (Figura 4).⁷⁰

Inmunoproteasoma

Se expresa constitutivamente en las células hematopoyéticas e induce células no inmunes durante la infección viral. Tiene un papel importante en la generación de péptidos antigénicos para las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad I (MHC-I) y en la activación de las LT CD8, en las vías de señalización por interferón y NFkB contribuye a la regulación de la producción de citocinas proinflamatorias y al manejo del estrés oxidativo. Los antígenos intracelulares son detectados por LT CD8+, activados por patógenos para detectar péptidos como los DAMP, presentados por el MHC-I en la superficie de células infectadas.

El proteasoma consiste en una partícula de núcleo proteolítico 20S, compuesto por cuatro anillos heptaméricos que comprenden subunidades α y β con estructura $\alpha\beta\beta\beta\alpha\beta$. Una sustitución de estas subunidades β integra la proteína de baja masa molecular (LMP) 2, el complejo de endopeptidasa multicatalítica 1 (MECL-1) y LMP7, también denominadas $\beta 1i$, $\beta 2i$ y $\beta 5i$, respectivamente, dando lugar a la formación de los inmunoproteasomas, sensibles a citocinas y con actividad tipo caspasas. Los inmunoproteasomas están presentes en células linfoides, pero su síntesis puede inducirse también

en células no inmunes mediante $IFN\gamma$ o $TNF\alpha$, como sucede en la infección viral o bacteriana. Podemos sugerir una interacción entre el inflammasoma y el inmunoproteasoma, que alterada favorecería las exacerbaciones de la EPOC y la falta de respuesta terapéutica. La inducción rápida y específica de inmunoproteasomas es necesaria para la eliminación eficaz de las células infectadas.^{71,72}

Los pacientes con EPOC sufren más infecciones respiratorias y necesitan más tiempo para resolverlas. El humo del cigarro altera el sistema inmune en respuesta a infecciones, favoreciendo las exacerba-

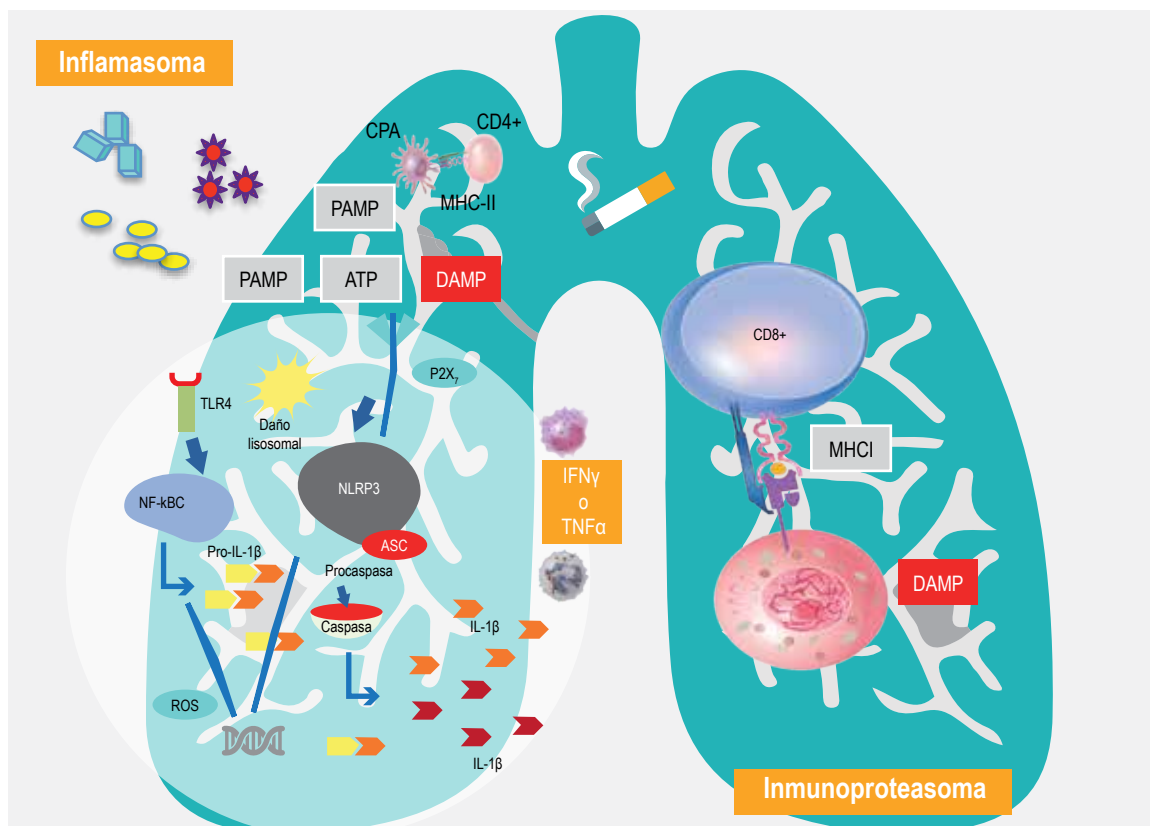


Figura 4. Inflammasoma e inmunoproteasoma. El inflammasoma es un complejo de la inmunidad innata que regula la inflamación y está formado principalmente por NLRP3, caspasa 1 y producción de IL-1 β , IL-18, IL-33, IL-37. La proteína asociada con la apoptosis (ACS), que contiene un CARD (dominio de reclutamiento asociado a caspasa) y NLRP3 del inflammasoma, recluta procaspasa-1 en el complejo proteico; para formar caspasa se incrementa en los pulmones de pacientes con EPOC. En el inmunoproteasoma, los antígenos intracelulares son detectados por células T CD8+ activadas por patógenos que circulan en los pulmones para detectar péptidos, como los DAMP, presentados por el complejo mayor de histocompatibilidad I (MHC-I), ensamblados al proteasoma, en la superficie celular de células infectadas. Puede encontrarse alterada su función en EPOC. DAMP, patrones moleculares asociados con daño celular.

ciones en la EPOC, ya que, además de lo expuesto, interfiere con la señalización inmunitaria STAT-1 e IRF-3, afectando la presentación antigénica al MHC-II. Se han reportado niveles de transcripción de LMP-2 y LMP-7 aumentados en células alveolares tipo II primarias en pacientes con EPOC. La actividad proteasómica se ha evaluado con resultados contradictorios, aunque se acepta que la actividad del proteasoma está alterada.⁷³ (Figura 4)

Microbioma

Los individuos que sufren de EPOC tienen un microbioma pulmonar alterado. Los componentes de la microflora gastrointestinal, específicamente los bacilos gramnegativos pueden constituir un componente de la microflora pulmonar e incrementarse en individuos con EPOC. La microbiota gastrointestinal desempeña un papel clave en la adaptación e iniciación de la respuesta inmune en el tracto gastrointestinal, así como en otros sitios de la mucosa distal, como el

pulmón. La disbiosis intestinal, por tanto, afecta a la salud pulmonar. La calprotectina determinada en heces puede ser un marcador de inflamación. La microbiota intestinal es importante para la respuesta inmune sistémica normal. Las respuestas inmunitarias generadas en la mucosa intestinal son a menudo protectoras en los sitios distales de la mucosa, por tanto, la disbiosis intestinal afecta la salud pulmonar (Figura 5).⁷⁴

EPOC, envejecimiento y cáncer

La senescencia celular se refiere al proceso por el cual las células dejan de dividirse y se someten a alteraciones fenotípicas distintivas, incluyendo cambios de la cromatina, del secretoma y la activación de genes supresores tumorales. La proteostasis (homeostasis de las proteínas) intracelular depende de diferentes mecanismos de aclaramiento de proteínas, moléculas chaperonas, reparación del daño molecular de las proteínas durante su síntesis, ensambla-

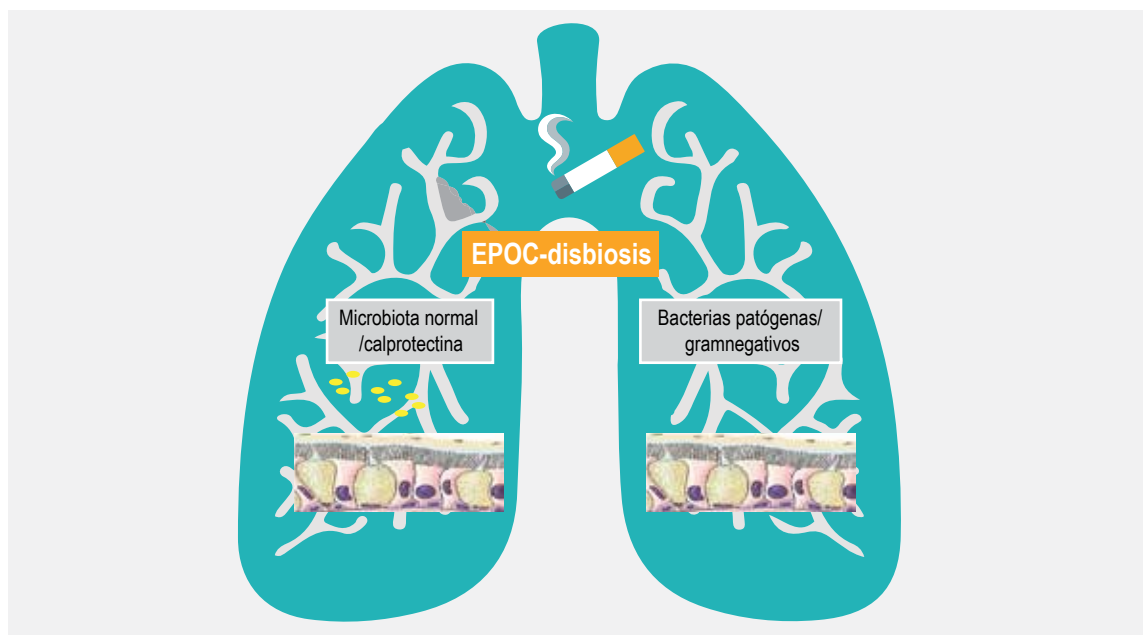


Figura 5. EPOC-disbiosis. La disbiosis intestinal afecta la salud pulmonar. La microbiota gastrointestinal (GI) participa directamente en la protección contra las alergias, enfermedades autoinmunes e infecciones. La calprotectina determinada en heces puede ser un marcador de inflamación. Los cambios inducidos por el humo del cigarrillo en el microbioma intestinal pueden relacionarse con la exacerbación de los síntomas de EPOC. La microflora GI, específicamente los bacilos gramnegativos, puede constituir un componente de la microflora pulmonar e incrementarse en los individuos con EPOC.

je, desdoblamiento y de la eliminación de toxinas acumuladas y liberadas durante el estrés celular. El correcto equilibrio y funcionamiento de estos mecanismos determina, en parte, el proceso de autofagia y autorregeneración celular que van a determinar la edad biológica de los tejidos, órganos, aparatos y sistemas.

La senescencia replicativa está vinculada al desgaste o acortamiento de los telómeros debido a la ausencia o disminución de la telomerasa en las células somáticas. Los telómeros se acortan con la división celular y la edad avanzada, los telómeros disfuncionales cortos señalan una respuesta de daño del ADN que provoca la senescencia celular y la apoptosis. Los ROS producidos por el cigarro, biomasa y demás toxinas se encuentran relacionados con la erosión telomérica por el daño oxidativo, con dificultad para la replicación de los telómeros, activación proteolítica de las terminales cromosómicas y eventos de recombinación homóloga que resultan en la pérdida esporádica de telómeros.

La senescencia celular va más allá de la supresión de tumores en los procesos biológicos, tales como el desarrollo embrionario, la cicatrización de heridas, reparación de tejidos y el envejecimiento del organismo. Algunos epigenes inhibidores favorecen esta falta o disminución en la telomerasa y de todas formas estos genes se activan con el tiempo. La longitud de los telómeros es normal en pacientes con enfisema. Sin embargo, se han encontrado mutaciones en la telomerasa en pacientes con enfisema y neumotórax. La senescencia linfocítica en la EPOC se asocia con la pérdida de HDAC, HDAC2 en LT/CD8 +CD28 nulas y células similares a NKT; también se ha relacionado con la pérdida de receptores para glucocorticoides y otros receptores.^{32,74,75}

El cáncer tiene un origen complejo, sin embargo, las alteraciones que se presentan en la EPOC, como la activación de factores de crecimiento trófico y vascular, así como mutaciones de las metaloproteinasas o alteraciones en los mecanismos de reparación celular, genéticos y epigenéticos inducidos por el cigarro se han identificado estrechamente con el cáncer pulmonar y otros tipos de cáncer.⁷⁶

El cáncer de pulmón es una de las principales causas de morbilidad en todo el mundo, con 1.6 millones de nuevos casos y 1.4 millones de muertes anuales. El tabaquismo es el factor de riesgo que por sí solo provoca un mayor número de casos y a nivel

mundial causa aproximadamente 22 % de las muertes por cáncer y 71 % de las muertes por cáncer de pulmón.⁷⁷

La inestabilidad genómica y la reprogramación metabólica son dos rasgos característicos del cáncer. Las sirtuinas, enzimas dependientes de NAD⁺, proteínas desacetilasas, promueven la replicación y regulan el silenciamiento génico. La familia de sirtuina comprende 7 proteínas: SIRT1 a SIRT7. SIRT1, SIRT6 y SIRT7 son nucleares; SIRT3, SIRT4 y SIRT5 residen en las mitocondrias; y SIRT2 es citosólica. Debido a sus actividades enzimáticas desempeñan funciones en la regulación de las modificaciones postraduccionales. Participan en la reparación del ADN, el metabolismo energético y la tumorigénesis. Las sirtuinas son capaces de desacetilar histonas, factores de transcripción y enzimas metabólicas. El metabolismo celular aberrante en las células cancerosas caracterizado por la glucólisis aeróbica elevada y la glutaminólisis extensa es esencial para alimentar la proliferación incontrolada y el crecimiento del tumor maligno. El efecto Warburg, que describe que las células tumorales preferentemente utilizan glucosa para la glucólisis aeróbica en presencia de oxígeno, ha surgido como una de las características del cáncer.⁷⁸

La sobreexpresión de MMP9 está implicada en la patogénesis de la EPOC. La reducción de SIRT1 dependiente del estrés oxidativo es conocida como enzima antienvjecimiento putativo. El nivel de SIRT1 se encontró disminuida en la EPOC y se correlacionó inversamente con aumento en la expresión de MMP9 y la activación del promotor de MMP9. Entonces, SIRT1 es un regulador negativo de la expresión de MMP9. La activación de SIRT1 está implicada como una aproximación terapéutica para tratar enfermedades inflamatorias crónicas, en las que la MMP9 se encuentra incrementada.⁷⁹

La sobreexpresión de SIRT6 en líneas celulares aumentó la fosforilación de la cinasa regulada por la señal extracelular (p-ERK) 1/2 de MMP9 y promovió la migración e invasión de células tumorales.⁸⁰

Conclusión

La exposición a partículas nocivas, como el humo del cigarro, induce la activación de mecanismos inmunológicos y no inmunológicos que normalmente se encuentran en equilibrio dinámico; si se pierde esta homeostasis o está alterada se produce daño

tisular e inflamación crónica, catabolismo celular, alteración de la reparación tisular y activación de la apoptosis con daño sistémico, formando el complejo denominado EPOC. Las comorbilidades resultantes son enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico, osteoporosis, depresión, disfunción músculo esquelética, incremento de la edad biológica, cáncer pulmonar y otros tipos de cáncer, con un importante impacto negativo en la calidad de vida y super-

vivencia de los pacientes con esta enfermedad. Es indispensable mencionar que tanto la EPOC como el cáncer pulmonar derivados de fumar y de la contaminación son catalogadas como enfermedades no transmisibles y, sobre todo, prevenibles.⁸¹

Agradecimientos

Al laboratorio AstraZeneca, por su interés e impulso en la investigación y realización de este artículo.

Referencias

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Update 2016). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2016.
2. Sansores RH, Ramírez-Venegas A, Acuña KM, Arango RAA, Argote-Greene LM, Cante FEV, et al. Guías para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Derivadas del cuarto consenso mexicano para el diagnóstico y tratamiento de la EPOC. *Neumol Cir Torax*. 2012;71(Supl 1):8-89. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2012/nts121a.pdf>
3. Burgel PR. From COPD definitions to COPD phenotypes. *Presse Med*. 2014;43(12 Pt 1):1337-1343. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2014.09.004>
4. Turner AM, Tamasi L, Schleich F, Hoxha M, Horvath I, Louis R, et al. Clinically relevant subgroups in COPD and asthma. *Eur Respir Rev*. 2015;24(136):283-298. DOI: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.00009014>
5. Kim V, Criner GJ. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(3):228-237. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201210-1843CI>
6. Cai BQ, Cai SX, Chen RC, Cui LY, Feng YL, Gu YT, et al. Expert consensus on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in the People's Republic of China. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9(1):381-395. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S58454>
7. Zhang P, Dong G, Sun B, Zhang L, Chen X, Ma N, et al. Long-term exposure to ambient air pollution and mortality due to cardiovascular disease and cerebrovascular disease in Shenyang, China. *PLoS One*. 2011;6(6):e20827. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0020827>
8. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, Debigaré R, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(9):e15-e62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201402-0373ST>
9. Fischer BM, Voynow JA, Ghio AJ. COPD: Balancing oxidants and antioxidants. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10(1):261-276. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S42414>
10. Caramori G, Adcock IM, Di Stefano A, Chung KF. Cytokine inhibition in the treatment of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9(1):397-412. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S42544>
11. Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med*. 2010;363(23):2233-2247. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0910061>
12. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. The presence of chronic mucus hypersecretion across adult life in relation to chronic obstructive pulmonary disease development. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(6):662-672. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201511-2210OC>
13. Snider GL, Kleinerman J, Thurlbeck WM, Bengali ZH. The definition of emphysema: Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute, Division of Lung Diseases workshop. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132(1):182-185. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/arrd.1985.132.1.182>
14. MacNee W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(4):258-266. DOI: <http://dx.doi.org/10.1513/pats.200504-045SR>

15. Martin C, Frija J, Burgel PR. Dysfunctional lung anatomy and small airways degeneration in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013;8:7-13. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S28290>.
16. Bagdonas E, Raudoniute J, Bruzauskaite I, Aldonyte R. Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10(1):995-1013. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S82518>
17. Rice MB, Ljungman PL, Wilker EH, Dorans KS, Gold DR, Schwartz J, et al. Long-term exposure to traffic emissions and fine particulate matter and lung function decline in the Framingham heart study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(6):656-664. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201410-1875OC>
18. Garland AJ, Doshi A, Turcanu V. Neural respiratory drive measurement for COPD assessment and monitoring. *Pneumologia.* 2015;64(1):14-7.
19. Degens H, Gayan-Ramirez G, Van-Hees HW. Smoking-induced skeletal muscle dysfunction: From evidence to mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(6):620-625. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201410-1830PP>
20. Takahashi T, Kubo H. The role of microparticles in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9(1):303-314. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S38931>
21. Van-Der-Merwe R, Molino NA. Challenge models to assess new therapies in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7:597-605. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S30664>
22. Schuliga M. NF-kappaB signaling in chronic inflammatory airway disease. *Biomolecules.* 2015;5(3):1266-1283. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/biom5031266>
23. Khawar B, Abbasi MH and Nadeem Sheikh N. A panoramic spectrum of complex interplay between the immune system and IL-32 during pathogenesis of various systemic infections and inflammation. *Eur J Med Res.* 2015;20(1):7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s40001-015-0083-y>
24. Martin C, Frija J, Burgel PR. Dysfunctional lung anatomy and small airways degeneration in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013;8:7-13.
25. Epelman S, Lavine KJ, Randolph GJ. Origin and functions of tissue macrophages. *Immunity.* 2014;41(1):21-35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.013>
26. Gordon S, Plüddemann A, Martinez-Estrada F. Macrophage heterogeneity in tissues: Phenotypic diversity and functions. *Immunol Rev.* 2014;262(1):36-55. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/imr.12223>
27. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):16-27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.011>
28. Gasiuniene E, Lavinskiene S, Sakalauskas R, Sitkauskienė B. Levels of IL-32 in serum, induced sputum supernatant, and bronchial lavage fluid of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *COPD.* 2016;13(5):569-575. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/15412555.2016.1145201>
29. McAleer JP, Kolls JK. Directing traffic: IL-17 and IL-22 coordinate pulmonary immune defense. *Immunol Rev.* 2014;260(1):129-144. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/imr.12183>
30. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008;359(22):2355-2365. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0800353>
31. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004;350(26):2645-2653. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa032158>
32. Hodge G, Jersmann H, Tran HB, Holmes M, Reynolds PN, Hodge S. Lymphocyte senescence in COPD is associated with loss of glucocorticoid receptor expression by pro-inflammatory/cytotoxic lymphocytes. *Respir Res.* 2015;16(1):2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-014-0161-7>
33. Cosío MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2009;360(23):2396-2454. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0804752>
34. Saetta M, Di-Stefano A, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE, et al. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(3 Pt 1):822-826. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.157.3.9709027>

35. Rovina N, Koutsoukou A, Koulouris NG. Inflammation and immune response in COPD: Where do we stand. *Mediators Inflamm.* 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/413735>
36. Hodge G, Holmes M, Jersmann H, Reynolds PN, Hodge S. The drug efflux pump Pgp1 in pro-inflammatory lymphocytes is a target for novel treatment strategies in COPD. *Respir Res.* 2013;14(1):63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-14-63>
37. Gwilt CR, Donnelly LE, Rogers DF. The non-neuronal cholinergic system in the airways: An unappreciated regulatory role in pulmonary inflammation. *Pharmacol Ther.* 2007;115(2):208-222. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.05.007>
38. Kistemaker LE, Oenema TA, Meurs H, Gosens R. Regulation of airway inflammation and remodeling by muscarinic receptors: Perspectives on anticholinergic therapy in asthma and COPD. *Life Sci.* 2012;91(21-22):1126-1133. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2012.02.021>
39. Profita M, Albano GD, Riccobono L, Di-Sano C, Montalbano AM, Gagliardo R, et al. Increased levels of Th17 cells are associated with non-neuronal acetylcholine in COPD patients. *Immunobiology.* 2014;219(5):392-401. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.imbio.2014.01.00>
40. Litsiou E, Semitekolou M, Galani IE, Morianos I, Tsoutsas A, Kara P, et al. CXCL13 production in B cells via Toll-like receptor/lymphotoxin receptor signaling is involved in lymphoid neogenesis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(11):1194-1202. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201208-1543OC>
41. Bracke KR, Verhamme FM, Seys LJ, et al. Role of CXCL13 in cigarette smoke-induced lymphoid follicle formation and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(3):343-355. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201211-2055OC>
42. Brusselle GG, Demoor T, Bracke KR, Brandsma CA, Timens W. Lymphoid follicles in (very) severe COPD: Beneficial or harmful. *Eur Respir J.* 2009;34(1):219-230. DOI: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00150208>
43. Van-Der-Strate BW, Postma DS, Brandsma CA, Melgert BN, Luinge MA, Geerlings M, et al. Cigarette smoke-induced emphysema: a role for the B cell. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(7):751-758. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200504-594OC>
44. Lee SH, Goswami S, Grudo A, Song LZ, Bandi V, Goodnight-White S, et al. Antielastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nat Med.* 2007;13(5):567-569. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nm1583>
45. Núñez B, Sauleda J, Antó JM, Julià MR, Orozco M, Monsó E, et al. Anti-tissue antibodies are related to lung function in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(8):1025-1031. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201001-0029OC>
46. Greene CM, Low TB, O'Neill SJ, McElvaney NG. Anti-proline-glycine-proline or antielastin autoantibodies are not evident in chronic inflammatory lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(1):31-35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200904-0545OC>
47. Wood AM, De-Pablo P, Buckley CD, Ahmad A, Stockley RA. Smoke exposure as a determinant of autoantibody titre in α_1 -antitrypsin deficiency and COPD. *Eur Respir J.* 2011;37(1):32-38. DOI: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00033710>
48. Rinaldi M, Lehoucq A, Heulens N, Lavend'homme R, Carlier V, Saint-Remy JM. Anti-elastin B-cell and T-cell immunity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2012;67(8):694-700. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200690>
49. Feghali-Bostwick CA, Gadgil AS, Otterbein LE, Pilewski JM, Stoner MW, Csizmadia E, et al. Autoantibodies in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(2):156-163. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200701-014OC>
50. Tang Q, Bluestone JA. The Foxp3⁺ regulatory T cell: A jack of all trades, master of regulation. *Nat Immunol.* 2008;9(3):239-244. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni1572>
51. Chu S, Zhong X, Zhang J, Lai X, Xie J, Li Y. Four SNPs and systemic level of FOXP3 in smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *COPD.* 2016;13(6):760-766. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/15412555.2016.1192112>

52. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med.* 2009;361(9):848-898. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0707449>
53. Stoll P, Ulrich M, Bratke K, Garbe K, Virchow JC, Lommatzsch M. Imbalance of dendritic cell co-stimulation in COPD. *Respir Res.* 2015;16(1):19. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-015-0174-x>
54. Liao SX, Ding T, Rao XM, Sun PP, Wang YJ, Fu DD, et al. Cigarette smoke affects dendritic cell maturation in the small airways of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Mol Med Rep.* 2015;11(1):219-225. DOI: <http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2014.2759>
55. Tsoumakidou M, Demedts IK, Brusselle GG, Jeffery PK. Dendritic cells in chronic obstructive pulmonary disease: new players in an old game. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(11):1180-1186. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200711-1727PP>
56. Fernandes FL. Eosinophils in COPD: why should I care. *J Bras Pneumol.* 2016;42(4):237-238. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562016000400001>
57. Silver JS, Kearley J, Copenhaver AM, Sanden C, Mori M, Yu L, et al. Inflammatory triggers associated with exacerbations of COPD orchestrate plasticity of group 2 innate lymphoid cells in the lungs. *Nat Immunol.* 2016;17(6):626-635. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.3443>
58. Rossel A, Monsó E, Soler N, Torres F, Angrill J, Riise G. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med.* 2005;165(8):891-897. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.165.8.891>
59. Mallia P, Message SD, Gielen V, Contoli M, Gray K, Keadze T, et al. Experimental rhinovirus infection as a human model of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(6):734-742. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201006-0833OC>
60. Kawai T, Akira S. Innate immune recognition of viral infection. *Nat Immunol.* 2006;7(2):131-137. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni1303>
61. Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat Immunol.* 2001;2(8):675-680. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/90609>
62. Janeway CA Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol.* 2002;20:197-216. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.immunol.20.083001.084359>
63. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell.* 2006;124(4):783-801. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.015>
64. Takeda K, Akira S. TLR signaling pathways. *Semin Immunol.* 2004;16(1):3-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.smim.2003.10.003>
65. Akira S. Mammalian Toll-like receptors. *Curr Opin Immunol.* 2003;15(1):5-11. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0952-7915\(02\)00013-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0952-7915(02)00013-4)
66. Zarembek KA, Godowski PJ. Tissue expression of human Toll-like receptors and differential regulation of Toll-like receptor mRNAs in leukocytes in response to microbes, their products, and cytokines. *J Immunol.* 2002;168(2):554-561. DOI: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.168.2.554>
67. Foley NM, Wang J, Redmond HP, Wang JH. Current knowledge and future directions of TLR and NOD signaling in sepsis. *Mil Med Res.* 2015;2:1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s40779-014-0029-7>
68. Kisseleva EP. Innate immunity underlies symbiotic relationships. *Biochemistry (Mosc).* 2014;79(12):1273-1285. DOI: <http://dx.doi.org/10.1134/S0006297914120013>
69. Bozza S, Zelante T, Moretti S, Bonifazi P, DeLuca A, D'Angelo C, et al. Lack of Toll IL-1R8 exacerbates Th17 cell responses in fungal infection. *J Immunol.* 2008;180(6):4022-4031. DOI: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.180.6.4022>
70. Di Stefano A, Caramori G, Barczyk A, Vicari C, Brun P, Zanini A, et al. Innate immunity but not NLRP3 inflammasome activation correlates with severity of stable COPD. *Thorax.* 2014;69(6):516-524. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-203062>
71. Van-Rijt SH, Keller IE, John G, Kohse K, Yildirim AÖ, Eickelberg O, et al. Acute cigarette smoke exposure impairs proteasome function in the lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012;303(9):L814-L823. DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/ajplung.00128.2012>

72. Keller IE, Vosyka O, Takenaka S, Kloß A, Dahlmann B, Willems LI, et al. Regulation of immunoproteasome function in the lung. *Sci Rep.* 2015;5:10230. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/srep10230>
73. Morimoto RI, Cuervo AM. Proteostasis and the aging proteome in health and disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(Suppl 1):S33-S38. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/glu049>
74. Samuelson DR, Welsh DA, Shellito JE. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Front Microbiol.* 2015;6:1085. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2015.01085>
75. Rutten EP, Gopal P, Wouters EF, Franssen FM, Hageman GJ, Vanfleteren LE, et al. Various mechanistic pathways representing the aging process are altered in COPD. *Chest.* 2016;149(1):53-61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.15-0645>
76. Adcock IM, Caramori G, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: New molecular insights. *Respiration.* 2011;81(4):265-284. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000324601>
77. Instituto Nacional del Cáncer. [Sitio web]. Naturaleza del Cáncer. 2017. Actualizado: 2017 Mar 22. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas>
78. Mei Z, Zhang X, Yi J, Huang J, He J, Tao Y. Sirtuins in metabolism, DNA repair and cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2016;35(1):182. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13046-016-0461-5>
79. Nakamaru Y, Vuppusetty C, Wada H, Milne JC, Ito M, Rossios C, et al. A protein deacetylase SIRT1 is a negative regulator of metalloproteinase-9. *FASEB J.* 2009;23(9):2810-2819. DOI: <http://dx.doi.org/10.1096/fj.08-125468>
80. Bai L, Lin G, Sun L, Liu Y, Huang X, Cao C, et al. Upregulation of SIRT6 predicts poor prognosis and promotes metastasis of non-small cell lung cancer via the ERK1/2/MMP9 pathway. *Oncotarget.* 2016;7(26):40377-40386. DOI: <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.9750>
81. Dai J, Yang P, Cox A, Jiang G. Lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease: From a clinical perspective. *Oncotarget.* 2017;8(11):18513-18524. DOI: <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.14505>