

Modulación de la inflamación pulmonar durante las exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Alrededor de un 10% de la población entre 40 y 80 años en España padecen enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La EPOC es una enfermedad prevenible y tratable que se caracteriza por la limitación del flujo aéreo que suele ser progresiva y está asociada a una respuesta inflamatoria crónica en las vías aéreas y en los pulmones debido a la inhalación de partículas nocivas o gases. Las exacerbaciones y comorbilidades contribuyen a la gravedad global de los pacientes. El proceso inflamatorio pulmonar se caracteriza por aumento de neutrófilos, macrófagos y linfocitos en la vía aérea y se incrementa durante las agudizaciones de la enfermedad.

Los mecanismos moleculares de la inflamación pulmonar han sido recientemente caracterizados, implicando la vía de activación del factor nuclear kappa B (NF- κ B) y la remodelación de la cromatina en el núcleo celular mediante la acetilación o deacetilación de las histonas nucleares. El proceso inflamatorio pulmonar se caracteriza por una actividad disminuida de la enzima deacetiladora de las histonas (HDAC) lo cual es responsable de que la inflamación en la EPOC sea parcialmente resistente a los glucocorticoides. El humo del tabaco puede ser responsable de este efecto, ya que el estrés oxidativo que produce puede afectar a la actividad de esta enzima tanto *ex vivo* como *in vitro*. Sin embargo, los mecanismos que controlan esta respuesta inflamatoria durante las agudizaciones de la enfermedad no son bien conocidos.

La hipótesis general de esta tesis doctoral es que la respuesta inflamatoria que sufren los pacientes con EPOC en la fase estable esta aumentada durante las agudizaciones y puede ser modulada mediante fármacos que potencian la actividad de la HDAC. El objetivo de este estudio es investigar el efecto de la modulación de la actividad HDAC sobre el proceso inflamatorio a nivel pulmonar en pacientes que sufren una agudización de EPOC.

Para contrastar esta hipótesis se han realizado tres estudios: 1) Estudio de los mecanismos inflamatorios y su modulación farmacológica en un modelo celular de agudización de EPOC 2) Estudio sobre el mecanismo molecular de inflamación durante la fase de agudización comparado con la fase estable en pacientes con EPOC, y 3) Ensayo clínico para investigar los efectos de fármacos potenciadores de la actividad histona deacetilasa sobre la modulación de los mecanismos de inflamación en pacientes con EPOC agudizado.

Nuestros datos proporcionan información nueva acerca de los mecanismos moleculares utilizados por *H. influenzae*, un germen frecuentemente implicado en las exacerbaciones de la EPOC. Demostramos que *H. influenzae* activa la respuesta inflamatoria en los macrófagos, células que regulan toda la respuesta inflamatoria en las exacerbaciones de la EPOC, mediante una disminución de la actividad HDAC que se puede revertir con concentraciones bajas de teofilina en presencia de glucocorticoides.

Las agudizaciones de la EPOC se acompañan de cambios inflamatorios, tanto a nivel pulmonar como sistémico, que no se resuelven por completo tras la agudización. El mecanismo molecular implicado en los cambios inflamatorios pulmonares es en parte mediado por el estrés oxidativo y el factor nuclear NF- κ B. La mayor activación del factor nuclear NF- κ B observada durante la agudización disminuye en fase estable en probable relación con el tratamiento glucocorticoideo. Sin embargo, la actividad HDAC no aumenta en la fase estable y podría ser la responsable de la persistencia de la inflamación neutrofílica tras la agudización. Al utilizar dosis bajas de teofilina junto a glucocorticoides desde el momento de la agudización se consigue aumentar la actividad de la HDAC en fase estable y reducir así la carga inflamatoria.