

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

En busca de las claves para respirar: mejorando los surfactantes pulmonares terapéuticos.

Searching for the key for breathing: improving therapeutic lung surfactant.

Bárbara Olmeda Lozano

Facultad de Biología. Universidad Complutense de Madrid, Madrid



Biografía **Resumen**

Bárbara Olmeda Lozano (Madrid, 1980) es licenciada en Biología por la Universidad Complutense de Madrid (2004). Realizó su Tesis Doctoral en Bioquímica en la UCM (2011) sobre las relaciones estructura-función de la proteína SP-B del surfactante pulmonar. Actualmente es coordinadora del grupo de Biomembranas de la SEBBM y forma parte del grupo de investigación BIOMIL (BIOfísica de Membranas e Interfases Lipoproteicas) dirigido por el Prof. Jesús Pérez Gil, en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la UCM. Sus estudios sobre el sistema surfactante pulmonar han dado lugar a 17 publicaciones, 1 tesis doctoral y 2 en proceso. Sus investigaciones se centran en el estudio de los componentes del surfactante para el desarrollo de nuevas preparaciones optimizadas con fines terapéuticos

La ausencia o alteración del surfactante pulmonar, una sustancia que cubre nuestros alveolos permitiendo la respiración, causa distrés respiratorio tanto en neonatos prematuros como en pacientes con inflamación pulmonar. El estudio de sus componentes nos permite producir nuevas preparaciones de surfactante terapéutico que mejoren las aplicaciones clínicas que existen actualmente.

Summary

The absence or alteration of lung surfactant, which covers the alveoli allowing breathing, causes respiratory distress both in premature neonates and patients suffering lung inflammation. Studying surfactant components allows the production of new therapeutic preparations to improve current clinical applications.

En la década de los 80, un ensayo clínico marcó un antes y un después en la historia de la neonatología al reducir en un 50 % la mortalidad de los niños prematuros nacidos antes de la semana 35 de gestación. Se trataba del tratamiento del síndrome de distrés respiratorio neonatal mediante la administración de un surfactante artificial obtenido a partir de pulmones de vaca.

El intercambio gaseoso tiene lugar en los alveolos pulmonares a través de un fino epitelio, que, debido a las características mecánicas y dinámicas de la respiración, requiere mantenerse recubierto por una sustancia lipoproteica llamada surfactante pulmonar. Este complejo estabiliza la superficie pulmonar mediante la reducción de la tensión superficial en la interfase aire-líquido alveolar y establece además una primera línea de defensa ante la potencial entrada de patógenos a través del aire. La composición del surfactante es predominantemente lipídica, aunque la presencia de proteínas específicas, aún en pequeñas proporciones, resulta esencial para su correcto funcionamiento. Entre ellas, las proteínas SP-A y SP-D están implicadas principalmente en los mecanismos de defensa innata, mientras que la SP-B y la SP-C son pequeñas proteínas hidrofóbicas fundamentales para el desarrollo de las propiedades biofísicas del surfactante.

La alteración o la ausencia de surfactante, tal y como ocurre en los niños nacidos de manera prematura, impide la apertura del pulmón y por ello el establecimiento de la respiración. Actualmente, la terapia con surfactante exógeno constituye una intervención de rutina en las UCIs neonatales, utilizándose extractos de pulmones animales que contienen, principalmente, los lípidos y proteínas hidrofóbicas del surfactante. Más allá del síndrome de distrés respiratorio neonatal, la inflamación o el daño pulmonar, de diversas etiologías (incluyendo por ejemplo la asociada a COVID-19), conllevan también frecuentemente la alteración e inactivación del surfactante, derivando en el síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS), que presenta una tasa de mortalidad de en torno al 40 %. Desafortunadamente, la compleja fisiopatología detrás del ARDS hace que la terapia con surfactante exógeno no sea para estos casos aún una opción efectiva, por lo que la búsqueda de nuevas preparaciones de surfactante obtenibles a gran escala y optimizadas funcionalmente supone actualmente un desafío difícil pero necesario.

En nuestro laboratorio, uno de los objetivos que perseguimos es el estudio de la proteína SP-B, absolutamente esencial para el funcionamiento del surfactante. Su estrecha interacción con las membranas supone la base para la correcta formación del complejo surfactante en las células del epitelio alveolar. Además, permite la rápida adsorción y extensión del surfactante en la interfase durante la inspiración y la estabilización del alveolo durante la espiración, evitando su colapso. El

conocimiento de la estructura de la SP-B y de sus interacciones con el resto de componentes del surfactante es clave para comprender cómo el surfactante nativo sintetizado por nuestro epitelio pulmonar desarrolla sus funciones de forma eficiente. También es un requisito imprescindible para abordar la producción de surfactantes terapéuticos humanizados de nueva generación. Sin embargo, el carácter marcadamente hidrofóbico de la SP-B complica enormemente el estudio de esta proteína, de la que, hoy en día, aún no se ha logrado determinar su estructura tridimensional a alta resolución. No obstante, se ha determinado que la SP-B forma anillos que podrían actuar como “tubos hidrofóbicos” capaces de canalizar los lípidos del surfactante a través de las membranas y hasta la superficie respiratoria, donde deben formar la película que estabiliza los alveolos. La producción de la proteína SP-B humana en sistemas de expresión recombinante, en lo que también llevamos años trabajando, ayudaría tanto a entender los mecanismos de funcionamiento de la SP-B a nivel molecular, como a producir a gran escala la proteína necesaria para fabricar nuevas preparaciones terapéuticas de surfactante que mejoren los actuales extractos.

Más allá de la optimización de los surfactantes exógenos como base de tratamiento para ciertas patologías respiratorias, actualmente estamos asistiendo al inicio de un nuevo campo para las aplicaciones clínicas del surfactante. Se trata de su empleo como vehículo para la administración de fármacos inhalados, principalmente hidrofóbicos, pues ello permite su distribución rápida y eficiente a lo largo de la superficie pulmonar. Además, gracias al surfactante, la propia dinámica respiratoria favorece la llegada del fármaco a los alveolos y su eventual liberación a la circulación sistémica. Los resultados obtenidos en modelos *in vitro* e *in vivo* de la vehiculización de antiinflamatorios y antibacterianos mediante esta estrategia han resultado satisfactorios, sugiriendo así un enorme potencial para el empleo de surfactante como nueva estrategia de administración de fármacos.

Referencias:

1. Weaver TE, Conkright JJ. (2001). Function of surfactant proteins B and C. *Annu Rev Physiol.* 63:555-78.
2. Pérez Gil, J (2010). El sistema surfactante pulmonar. *Investigación y ciencia.* N° 401:38-45.
3. Hentschel R, Bohlin K, van Kaam A, Fuchs H, Danhaive O. (2020). Surfactant replacement therapy: from biological basis to current clinical practice. *Pediatr Res.* 88(2):176-183.
4. Johansson J, Curstedt T. (2019). Synthetic surfactants with SP-B and SP-C analogues to enable worldwide treatment of neonatal respiratory distress syndrome and other lung diseases. *J Intern Med.* 285(2):165-186.
5. Olmeda B, García-Álvarez B, Gómez MJ, Martínez-Calle M, Cruz A, Pérez-Gil J. (2015). A model for the structure and mechanism of action of pulmonary surfactant protein B. *FASEB J.* 29(10):4236-47.
6. De Luca D, Autilio C, Pezza L, Shankar-Aguilera S, Tingay DG, Carnielli VP. (2021). Personalized Medicine for the Management of RDS in Preterm Neonates. *Neonatology.* 118(2):127-138.
7. Hidalgo A, Garcia-Mouton C, Autilio C, Carravilla P, Orellana G, Islam MN, Bhattacharya J, Bhattacharya S, Cruz A, Pérez-Gil J. (2021). Pulmonary surfactant and drug delivery: Vehiculization, release and targeting of surfactant/tacrolimus formulations. *J Control Release.* 10;329:205-222.

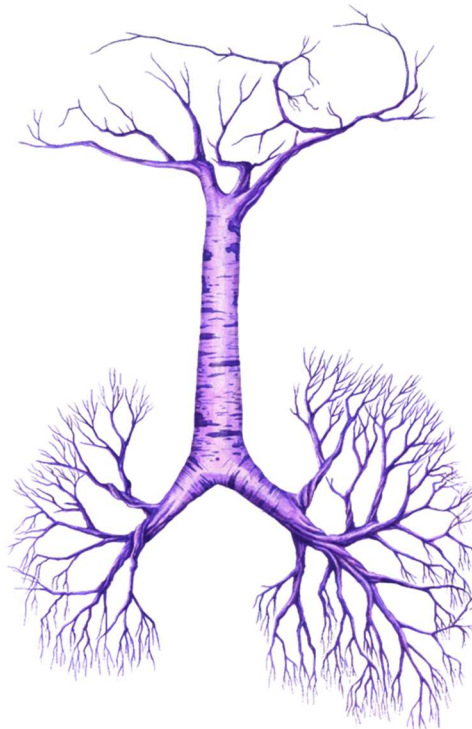


Figura 1. Surfactante, esencial para respirar. Imagen: Alejandro Alonso Eugenio.