

CIGARETTE SMOKE DAMAGES THE BRONCHIAL EPITHELIUM: MOLECULAR CONFIRMS.

IL FUMO DI SIGARETTA DANNEGGIA L'EPITELIO BRONCHIALE: CONFERME MOLECOLARI.

Anna Ribbene

Dipartimento di Medicina Sperimentale, University of Palermo, Italy, and Division of Infection, Inflammation and Repair, University of Southampton, U.K.

Correspondence: anna.r1978@libero.it

CAPSULA EBURNEA, 2(7):1-4, 2007.

Received: 8th March 2007, Revised: 8th April 2007, Accepted: 12th April 2007

Abstract: The bronchial epithelium is exposed to oxidants from external environment. The main sources of exogenous oxidants is the cigarette smoke (CS). Aldehydes and oxidants are main components of CS and induce apoptosis on lung cells. In asthmatic disease, the bronchial epithelium is susceptible to oxidants that cause apoptosis also in primary bronchial epithelial cultures. Caspases play a key role in apoptotic pathway and in particular Caspase-3 is involved in apoptotic pathway. Then, it is possible that caspases are implicated in oxidants induced apoptosis of the bronchial epithelial cells? In the present review, we discuss the most recent molecular studies on this topic; their results can be also useful for therapeutic purpose.

KEYWORDS: Bronchial Epithelium, Cigarette Smoke, Asthma, Caspases.

Introduzione

L'epitelio bronchiale umano agisce come una barriera fisica proteggendo l'ambiente delle vie aeree attraverso l'attività ciliare, ed in casi patologici, anche attraverso la secrezione di molecole citoprotettrici, quali fattori di crescita EGF, TGF-beta, citochine ed altri mediatori autacoidi. E' un epitelio sottoposto a varie sostanze ossidanti presenti nell'ambiente, quali ossido di azoto, ozono, gas di scarico e fumo di sigaretta (fig 1).

Le specie reattive dell'ossigeno, contenute anche nel fumo di sigaretta, inducono stress ossidativi o processi flogistici con conseguente attivazione del processo di morte cellulare programmata, ed inoltre sono capaci di ridurre la funzione di clearance mucociliare dell'epitelio respiratorio

Abstract: L'epitelio bronchiale è continuamente soggetto all'azione di ossidanti inalati dall'ambiente. Una delle principali fonti di ossidanti esogeni è rappresentata dal fumo di sigaretta. Aldeidi ed ossidanti, due dei maggiori costituenti del fumo di sigaretta, sono in grado di indurre apoptosi di cellule polmonari. Nella patologia asmatica l'epitelio bronchiale è suscettibile all'azione degli ossidanti che determinano un aumento dei livelli di apoptosi in colture primarie di epitelio bronchiale. Le caspasi giocano un ruolo fondamentale nei processi apoptotici ed è che la Caspasi-3 è maggiormente coinvolta nelle fasi finali della cascata apoptotica. E' possibile, dunque, che nell'apoptosi indotta dagli ossidanti nelle cellule epiteliali bronchiali sia attivato il pathway delle caspasi? Questo eventuale studio molecolare potrebbe servire per scopi terapeutici nell'asma.

PAROLE CHIAVE: Epitelio Bronchiale, Fumo di Sigaretta, Asma, Caspasi.

(1).

L'epitelio bronchiale danneggiato diventa una fonte importante di mediatori autacoidi, citochine e fattori di crescita, che concorrono nel cronicizzare l'infiammazione e nell'indurre un aumento del numero di miofibroblasti, avvenimenti che conducono al cosiddetto rimodellamento tissutale (2, 3, 4). Inoltre, un danno epiteliale bronchiale può essere dovuto anche a fenomeni apoptotici indotti in risposta a determinati stimoli. Infatti, recenti studi dimostrano che nella patologia asmatica l'epitelio bronchiale è esposto all'azione degli ossidanti che determinano un aumento dei livelli di apoptosi in colture primarie epiteliali bronchiali (5).

Lo scopo di questa review è di illustrare brevemente i più recenti studi delle altera-

zioni dei meccanismi molecolari che si verificano nell'unità epitelio-mesenchimale delle vie aeree quando viene esposto al fumo di sigaretta.

Fumo di sigaretta ed interazione con l'apparato respiratorio

Il fumo di sigaretta è una delle prime sostanze alle quali l'epitelio bronchiale è esposto. E' costituito da un miscuglio gassoso contenente minute particelle liquide e solide in sospensione e può quindi essere definito un aerosol concentrato, nel quale si trova disperso materiale corpuscolato di piccolissime dimensioni. La composizione chimica del fumo di sigaretta è complessa e variabile e dipende dalla qualità del tabacco, dalle lavorazioni cui è sottoposto, dal modo in cui viene fumato (6). Nel fumo di sigaretta, inoltre, si distingue una componente volatile ed una non volatile, entrambe contenenti sostanze citotossiche (7), e secondo alcuni studi, gli effetti citotossici degli estratti del fumo di sigaretta sono dovuti alla componente volatile. Composti come aldeidi ed ossidanti, facenti parte del fumo di sigaretta, è già stato dimostrato inducono apoptosi di cellule polmonari (8, 9).

L'apoptosi

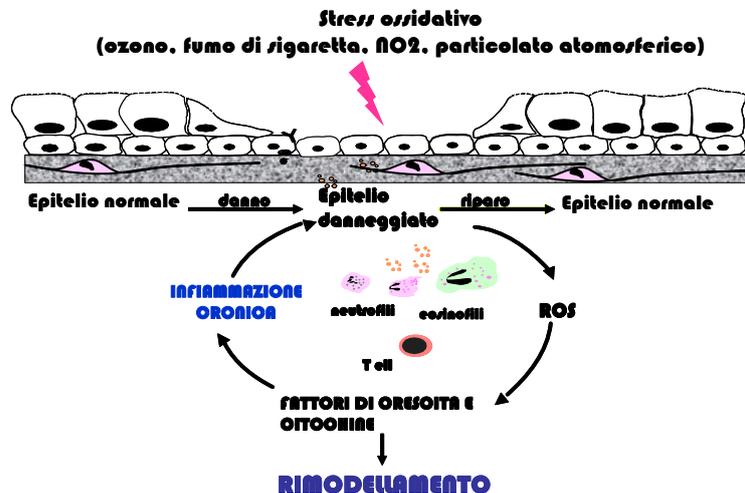
Il processo apoptotico riveste un'importanza fondamentale per il mantenimento dell'omeostasi tissutale in quanto favorisce l'eliminazione di cellule che hanno subito un danno genetico o che sono sfuggite ad altri sistemi di controllo (10). In seguito al danno tissutale, i meccanismi che sono alla base dell'apoptosi consentono l'eliminazione delle cellule che devono morire senza che si inneschi un processo flogistico che avviene invece in seguito a necrosi (11). Uno di questi meccanismi di eliminazione consiste nel riconoscimento della fosfatidilserina da parte di specifici recettori dei macrofagi (12).

Figura 1: Le cellule epiteliali danneggiate dagli ossidanti rilasciano specie reattive dell'ossigeno (ROS) che inducono la produzione di citochine e fattori di crescita responsabili della cronicizzazione dell'infiammazione e del rimodellamento.

Quest'ultimi, una volta avvenuto il riconoscimento e l'eliminazione delle cellule apoptotiche rilasciano TGF-beta (13) in modo da ridurre l'infiammazione. Il TGF-beta, a sua volta, determina il differenziamento di fibroblasti in miofibroblasti con conseguente azione profibrogenica. L'aumento dei processi apoptotici a livello epiteliale, come quelli indotti da stress ossidativi, potrebbero concorrere nell'insorgenza di una fibrosi sotto-epiteliale, tipica del rimodellamento delle vie aeree dei soggetti asmatici, causata dalla deposizione di collagene interstiziale ad opera dei miofibroblasti (14), con conseguente innesco di fenomeni infiammatori cronici.

Il principale pathway che si verifica durante l'apoptosi è l'attivazione di una famiglia di enzimi proteolitici denominati caspasi (fig 2).

E' stato dimostrato che le caspasi hanno un ruolo essenziale nell'apoptosi in base a tre osservazioni: la prima è che, utilizzando inibitori naturali o sintetici di tali enzimi, non si ha attivazione del processo apoptotico dopo diversi stimoli proapoptotici; la seconda osservazione deriva dal fatto che animali privi di alcune caspasi mostrano profondi difetti nell'apoptosi infine, le caspasi sono responsabili di molti clivaggi proteolitici che favoriscono la cascata apoptotica. Questi enzimi vengono sintetizzati come precursori latenti, o procaspasi, che verranno attivati a seguito di tagli proteolitici derivanti da altre caspasi, ottenendo una vera e propria cascata proteolitica. Quest'ultima è regolata da stimoli pro ed anti-apoptotici, ed ha inizio da una prima caspasi definita caspasi induttrice che a sua volta è attivata da una molecola adattatrice. La caspasi induttrice, in seguito,



BIBLIOGRAFIA

1. Kazzaz JA, Wu J, Palaia TA, Mantell L, Fein AM and Horowitz S. Cellular oxygen toxicity. Oxidant injury without apoptosis. *J Biol Chem* 1996;271:15182-15186.
2. Chung KF and Barnes PJ. Cytokines in asthma. *Thorax* 1999;54:825-857.
3. Holgate ST, Davies DE, Lackie PM, Wilson SJ, Puddicombe SM and Lordan JL. Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:193-204.
4. Knobil L and Jacoby DB. Mediator functions of epithelial cells. In inflammatory mechanisms in asthma. S.T. Holgate and Busse W.W. editors. Marcell Dekker. New York 1998;469-495.
5. Bucchieri F, Puddicombe SM, Lordan J, Richter A, Buchanan D, Wilson SJ, Zummo G, Howarth PH, Djukanovic R, Holgate ST and Davies DE: Asthmatic bronchial epithelium is more susceptible to oxidant-induced apoptosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2002;27(2):179-85.
6. Burns DM. Cigarettes and cigarette smoking. *Clin Chest Med* 1991;12:631-642.
7. Deliconstantinos G, Villitou V and Stavrides JC. Scavenging effects of hemoglobin and related heme containing compounds on nitric oxide, reactive oxidants and carcinogenic volatile nitrosocompounds of cigarette smoke. A new method for protection against the dangerous cigarette constituents. *Anticancer Res* 1994;14:2717-2726.
8. Kazzaz JA, Wu J, Palaia TA, Mantell L, Fein AM and Horowitz S. Cellular oxygen toxicity. Oxidant injury without apoptosis. *J Biol Chem* 1996;271:15182-15 186.
9. Li L, Hamilton RF Jr, Taylor DE and Holian A. Acrolein-induced cell death in human alveolar macrophages. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997;145:331-339.
10. Majno G and Joris I. An Overview of Cell Death. *Am J Pathol* 1995;146:3-15.
11. Fiers W, Beyaert R, Declercq W and Vandenaebelle P. More than one way to die: apoptosis, necrosis and reactive oxygen damage. *Oncogene* 1999;18:7719-7730.
12. Fadok VA, Bratton DL, Rose DM, Pearson A, Ezekewitz RA and Henson PM. A receptor for phosphatidylserine-specific clearance of apoptotic cells. *Nature* 2000;405:85-90.
13. McDonald PP, Fadok VA, Bratton D and Henson PM. Transcriptional and translation regulation of inflammatory mediator production by endogenous TGF-beta in macrophages that have ingested apoptotic cells. *J Immunol* 1999;163:6164-6172.
14. Roche WR, Beasley R, Williams JH, and Holgate ST. Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. *Lancet* 1989;1:520-524.
15. Druille A, Wallaert B, Tsicopoulos A, Lapa JR, Tillie-Leblond I, Tonnel AB, Pretolani M. Apoptosis, Proliferation, and Expression of Bcl-2, Fas and Fas Ligand in Bronchial Biopsies from Asthmatics. *Am. J. Respir Cell Mol Biol* 1998;19 :747-757.
16. Dugas B and Kolb JP. Nitric oxide production in human inflammatory processes. *Res Immunol*. 1995;146(9):661-3.
17. Mannick JB, Miao XQ, Stamler JS. Nitric oxide inhibits Fas-induced apoptosis. *J Biol Chem*. 1997 Sep 26;272(39):24125-8.
18. Ashutosh K. Nitric oxide and asthma: a review. *Curr Opin Pulm Med*. 2000;6(1):21-5.
19. Polak J. Induction of nitric oxide synthase in asthma. *Lancet* 1993;342:1510-1513.
20. Fujita T, Maruyama M, Araya J, Sassa K, Kawagishi Y, Hayashi R, Matsui S, Kashii T, Yamashita N, Sugiyama E And Kobayashi M. Hydrogen peroxide induces upregulation of Fas in human airway epithelial cells via the activation of PARP-p53 pathway. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 2002;27:542-552.
21. Wang HY, Shin VY, Leung SY, Yuen ST, Cho CH : Involvement of bcl-2 and caspase-3 in apoptosis induced by cigarette smoke extract in the gastric epithelial cell. *Toxicol Pathol*. 2003;31(2):220-6.