



PH at Stanford Podcast

Episode 1 – Basic Science Approach

Esta nueva serie de podcasts es transmitido desde el Vera Moulton Wall Center para Enfermedades Vaso Pulmonares en Stanford con el objetivo de abordar esfuerzos de investigación, programas educativos y avances en el tratamiento y el cuidado del paciente.

Resumen:

En la primera de las tres partes de esta serie "Metodos para Tratar Enfermedades Vaso Pulmonares" los investigadores de Stanford Astrid Gillich, PhD y Ross Metzger, PhD exploran el enfoque científico básico y analizan sus hallazgos de dos tipos de células capilares.

[Presentador]:

Bienvenidos al podcast de PH en Stanford. Esta nueva serie de podcasts llega a ustedes desde el Vera Moulton Wall Center para la enfermedad vascular pulmonar, en Stanford, con el objetivo de abordar esfuerzos específicos de investigación, programas educativos y los avances en el tratamiento y la atención al paciente. Hoy es la primera de tres partes de una serie sobre el COVID y las formas de atacar la enfermedad vascular pulmonar. Los investigadores de Stanford, la Dra. Astrid Gillich y Ross Metzger, nos darán una mirada más cercana a nuestros pulmones, hablando de cómo descubrieron dos tipos de células capilares mientras exploran el enfoque científico básico de su investigación.

[Astrid Gillich, PhD]:

Hola a todos. Mi nombre es Astrid Gillich. Soy una científica básica en la Universidad de Stanford. Formo parte del Centro Wall de Enfermedades Vasculares Pulmonares. Y hoy estoy muy entusiasmada de hablar con ustedes sobre nuestro trabajo sobre los vasos sanguíneos del pulmón.

[Ross Metzger, PhD]:

Hola, soy Ross Metzger. También soy un investigador que hace investigación básica en el Centro Wall de Stanford. Empecé a estudiar el pulmón hace más de 20 años en un posgrado en el laboratorio de Mark Krasnow, que ahora es el director ejecutivo del Wall Center. Y el trabajo del que vamos a hablarles es una colaboración entre mi laboratorio y el de Mark.

[Astrid Gillich, PhD]:

Nuestro pulmón es realmente importante porque funciona para llevar oxígeno a nuestro cuerpo, que necesitamos para que nuestras células sobrevivan y funcionen correctamente. El pulmón tiene una arquitectura extremadamente complicada para dar cabida a una superficie realmente grande, aproximadamente la mitad del tamaño de una pista de tenis. Con cada respiración que hacemos, el aire entra en nuestro pulmón y viaja a través de una serie de tubos ramificados, y hay literalmente millones de ellos, hasta el interior del órgano, donde llega a unos pequeños sacos de aire llamados alvéolos. Aquí, el oxígeno se transfiere a través de una membrana extremadamente fina, a la sangre, y es transportado por los glóbulos rojos a todas las partes de nuestro cuerpo. Llamamos a este proceso, en el que el oxígeno pasa a la sangre y el dióxido de carbono se elimina, intercambio de gases. Los alvéolos son los lugares del intercambio de gases. ¿Qué es un alvéolo? Es esencialmente una pequeña bolsa con una abertura y paredes extremadamente delgadas, para permitir una transferencia eficiente de oxígeno a la sangre. La bolsa está formada por células, estas son células epiteliales, y sabemos que hay dos tipos, que tienen estructuras y funciones muy distintas. Cada una de estas bolsas está rodeada por una red de pequeños vasos sanguíneos, los capilares. Los capilares

son tubos, están compuestos por células endoteliales, son las células que forman las paredes de los vasos, y están llenos de sangre. Las dos capas de células, las células endoteliales de los capilares y las células epiteliales del alvéolo, están estrechamente alineadas para formar la barrera aire-sangre. La estructura de la barrera aire-sangre se altera y los intercambios de gases se ven comprometidos en muchas enfermedades pulmonares diferentes, incluyendo enfermedades agudas, enfermedades crónicas, e incluyendo el COVID-19.

[Ross Metzger, PhD]:

Los alvéolos fueron descubiertos en el siglo XVII por Marcello Malpighi en Bolonia, Italia, y aunque utilizaba los microscopios de su época, hizo estos notables dibujos de los alvéolos. Lo que realmente le fascinaba, y se puede ver realmente en los dibujos, es la arquitectura de los alvéolos, esta notable estructura del pulmón. Fue realmente el primero en apreciarlo. Y estaba interesado en tratar de entender, a partir de lo que podía ver, lo que podía aprender sobre la función del pulmón. Y Malpighi no solo fue el primero en descubrir los alvéolos, sino que fue el primero en descubrir y también dibujó los capilares que rodean estas bolsas. Y ese trabajo, de hecho, inauguró la investigación básica de la biología pulmonar para comprender la base estructural de la función pulmonar. Y por supuesto, desde Malpighi, se han producido avances notables. Tenemos un gran conocimiento de la fisiología del pulmón. Mucho de esto ha sido posible gracias a tecnologías que no existían en el siglo XVII, incluso la estructura de la barrera aire-sangre, la base celular para el intercambio de gases, se ha trabajado muy cuidadosamente. Son descubrimientos que han salvado vidas y son los descubrimientos que ahora se pueden encontrar en los libros de texto. Cuando comenzamos nuestro trabajo, los capilares alveolares y el lado sanguíneo de la barrera aire-sangre habían sido mucho menos estudiados que las células epiteliales del lado del aire. Y según este libro de texto sobre el pulmón, hay un único tipo de célula capilar en los capilares alveolares. Y eso, de hecho, se cree que es cierto porque los capilares son realmente vasos sanguíneos en todo nuestro cuerpo. Es decir, normalmente en los vasos sanguíneos, se pensaba que las células que se sientan lado a lado están con el mismo tipo de célula, y eso es diferente de lo que la gente ya sabía sobre la parte aérea de los alvéolos, donde existen estos dos tipos de células diferentes. Existía la idea de que había un solo tipo de célula y también existe la idea de que los capilares alrededor de los alvéolos, aunque fueran un poco diferentes de los capilares de otras partes del cuerpo, no eran tan diferentes de los capilares de otras partes del cuerpo.

[Astrid Gillich, PhD]:

Cuando Ross y yo miramos con mucho cuidado a los vasos sanguíneos del pulmón, descubrimos que los capilares están compuestos en su mayoría por dos tipos de células. Estos tipos de células se entremezclan, pero son realmente diferentes en la estructura y las funciones. Una de ellas es realmente una célula sorprendente. Es una célula enorme y compleja que tiene poros, parece un queso suizo, y es tan grande que puede abarcar varios alvéolos. Esta célula es especializada en el intercambio de gases y es única en los pulmones. Las llamamos aerócitos. El segundo tipo es una célula más pequeña y sencilla. Tiene otra función sorprendente. Ellas funcionan como células madre en la reparación de los capilares. Así que pueden hacer más de cada uno de los dos tipos de células capilares. Una de las cosas que resultó muy importante para nosotros fue observar las células individuales para poder ver realmente su aspecto, ya que la barrera aire-sangre es tan fina que si se observan todas las células, no se puede apreciar realmente sus morfologías y sus ubicaciones y cómo encajan. Esa fue una de las cosas. El segundo avance clave es la tecnología de secuenciación, para que podamos observar la diversidad de las células y ver cuáles son molecularmente distintas, cuáles son diferentes entre sí.

[Ross Metzger, PhD]:

Incluso el descubrimiento que mencionó Astrid de los dos tipos de células epiteliales es relativamente reciente. Fue solo en los últimos 60 años más o menos. Y ese descubrimiento fue realmente posible gracias a la microscopía electrónica. El revestimiento de estos alvéolos es tan fino que realmente no se creía que hubiera una línea continua. Y se solía describir los alvéolos como una herida abierta donde los tubos terminaban, el aire se vierte en algo que tenía todos estos vasos sanguíneos como atascados en él. Pero con la microscopía electrónica, pudieron ver que había un revestimiento continuo, y luego se pasó a utilizar otros tipos de técnicas para descubrir que había dos tipos de células. Pero esos dos tipos eran quizás, en cierto sentido, un poco más fáciles de ver que lo que resultaron ser los tipos de células capilares. Así que creo que hay un elemento en el que pudimos utilizar varias herramientas muy nuevas sin saber que estábamos buscando esto, para descubrir la diversidad y la heterogeneidad, y luego, de ahí, hacer varios experimentos para conseguir

que funcione. Estas nuevas y potentes herramientas permiten aprender mucho sobre la función, y creo que van a ser herramientas realmente críticas para empezar a comprender mejor las enfermedades. En general, nuestro enfoque de la enfermedad empieza por las células. Pensamos en las enfermedades como células que hacen cosas que no deberían hacer. Nuestro objetivo es comprender cómo cambian en la enfermedad y cómo podemos modificar el comportamiento de estas células para tratar la enfermedad, para restaurar la función o incluso para regenerar el tejido pulmonar. Para eso, es realmente importante, como dijo Astrid, comprender toda la diversidad de todos los tipos de células del pulmón, y así poder preguntar cómo cambian en la enfermedad. Es realmente un enfoque compartido por muchos investigadores en el Wall Center, aplicándolo no solo a las enfermedades que afectan la superficie de intercambio de gases de los capilares, sino a todas las enfermedades pulmonares. Solo en el último año, el laboratorio de Mark Krasnow, en colaboración con el Chan Zuckerberg Biohub, publicó un completo Atlas Celular que describe todos los tipos de células del pulmón humano, con información molecular a un nivel realmente sin precedentes para todos estos tipos de células. Sé que la investigadora del Wall Center, Maya Kumar, identificó la célula de origen para la lesión vascular oclusiva, que se observa en la hipertensión arterial coronaria. Pensar en los tipos de células que hay, qué hacen y cómo podemos modular tipos celulares específicos es algo que estos nuevos enfoques y el apoyo del Wall Center han hecho posible.

[Astrid Gillich, PhD]:

Nuestros hallazgos son realmente oportunos ya que el alvéolo es el lugar de la lesión pulmonar inducida por los virus, incluido el SARS-CoV-2. El nuevo Coronavirus infecta las células del alvéolo y provoca daños en el epitelio y los vasos sanguíneos subyacentes, y eso conduce esencialmente a la inundación de los alvéolos con líquido. Así que los espacios aéreos se llenan de líquido. Esto perjudica el intercambio de gases y puede llevar a complicaciones graves e incluso la muerte por insuficiencia respiratoria. El papel de los tipos de células capilares en el COVID-19 y cómo se alteran es algo que realmente queremos explorar. Por ejemplo, se podría imaginar que los cambios en cómo los tipos de células capilares interactúan con otros tipos de células, como las células inmunitarias, podrían desencadenar o iniciar la inflamación, o que el inicio de la coagulación por las células capilares podría dar lugar a los coágulos sanguíneos que vemos en los pacientes con COVID-19. Cómo responden las células madre capilares al daño y cómo podríamos activarlas para activar la reparación de los capilares es una cuestión realmente importante. Y ahora que sabemos que hay dos tipos de células que se entremezclan en el alvéolo, hay todas estas preguntas que ahora podemos explorar. Y es realmente relevante cuando se piensa en enfermedades.

[Ross Metzger, PhD]:

Una de las cosas realmente animadoras sobre lo que descubrimos en este momento crítico es que estas funciones de las que Astrid acaba de hablar, las interacciones con otras células, la coagulación, estas son cosas que podemos ver de lo que hemos aprendido acerca de los dos tipos de células, son funciones que se reparten entre los tipos celulares. Así que la coagulación, cada célula de estos tipos desempeña diferentes funciones y que un tipo de célula tiene un papel importante en la interacción con las células inmunitarias que no es una función del otro tipo celular. Así que algunas de estas funciones que sabemos que son imprescindibles en el COVID y realmente responsables de contribuir para la enfermedad son funciones de estos tipos celulares específicos. Así que ahora es posible aprender mucho más sobre lo que ocurre y, con suerte, hacer algo al respecto.

[Astrid Gillich, PhD]:

También hay muchas interacciones entre los dos tipos de células y la señalización y la comunicación entre ellos. Pueden imaginar que si se pierde una de ellas eso también podría afectar a la otra, y esa es también una cuestión muy interesante, explorar cómo se comunican los tipos de células entre sí y cómo los cambios en la comunicación también pueden provocar enfermedades. Trabajamos mucho en ratones como modelo. Esto se debe a que es más fácil hacer experimentos en ratones que en humanos. Pero una cosa que hicimos en nuestro trabajo es que una vez que descubrimos los tipos de células, observamos el pulmón humano y también pudimos encontrarlos allí. Así que pudimos demostrar que estos tipos de células se conservan en los mamíferos.

[Ross Metzger, PhD]:

Los pulmones de mamíferos, reptiles y aves tienen arquitecturas notablemente diferentes. Pero su evolución es algo realmente difícil de estudiar. A diferencia de estudiar la evolución de los esqueletos, no se puede confiar en los fósiles porque los pulmones, como tejidos blandos, no se fosilizan. Así que fuimos increíblemente afortunados de tener una maravillosa colaboradora en la Universidad de Utah, la Dra. Colleen Farmer, que es una experta en fisiología y evolución pulmonar, y en particular, una experta en los pulmones de los animales cuyos pulmones se cree que se asemejan más o al menos comparten las características que conocemos con lo que la gente cree que era el pulmón ancestral. Así que queríamos observar los pulmones de estos supuestos pulmones ancestrales en caimanes y tortugas. Esas son las especies que utilizamos, las que se suele pensar, para averiguar cómo eran los capilares y entender algo sobre la evolución de los pulmones. Lo que descubrimos fue que en los pulmones de los caimanes y las tortugas, los capilares realmente parecen tener un solo tipo de célula, y es, de hecho, un tipo híbrido de los dos tipos de células de los mamíferos. Así que parece compartir características de ambos tipos celulares de mamíferos y realmente sugiere que este tipo de especialización, la división del trabajo de la que hemos hablado, puede ser realmente específica de los mamíferos, que podría haber surgido solo en los mamíferos y tal vez sea particularmente importante para nosotros, para la fisiología y enfermedades, en las formas que nos interesa pensar.

[Astrid Gillich, PhD]:

Solo para añadir a eso, cómo evolucionan esas células capilares especializadas y también los otros tipos de células en el alvéolo que son críticos para el intercambio de gases, es una cuestión realmente apasionante que debe ser explorada y en la que estamos interesados. Así que, con el apoyo del Wall Center, estamos muy animados de continuar el trabajo. Y en particular, nos gustaría explorar las funciones de los tipos de células en las enfermedades pulmonares. Es una de las áreas en las que estamos interesados.

[Ross Metzger, PhD]:

Y creo que la otra área, y esto es algo que Astrid mencionó, es que estamos realmente interesados en comprender el proceso de reparación capilar. Muchas enfermedades pulmonares, incluyendo infecciones virales como el COVID-19, provocan daños en los alvéolos, y entender ese proceso de reparación, cómo podemos aprovecharlo, si va mal en algunas de estas enfermedades pulmonares, cómo se pueden hacer los dos tipos de células diferentes a partir de esta célula madre, y si podemos utilizarlo terapéuticamente, creo que es un área muy prometedora.

[Presentador]:

Gracias a los doctores Gillich y Metzger. Y gracias a ustedes por acompañarnos hoy aquí en el podcast de PH en Stanford. Únanse a nosotros la próxima vez, cuando exploraremos el enfoque clínico pediátrico y neonatal, en la siguiente parte de nuestra serie relacionada a COVID sobre las formas de atacar la enfermedad vascular pulmonar. Mientras tanto, pueden obtener más información sobre cómo el Vera Moulton Wall Center para la enfermedad vascular pulmonar en Stanford está mejorando la vida de los pacientes con enfermedad vascular pulmonar, al ofrecer el más alto nivel de atención clínica, proporcionando oportunidades de formación avanzada para los médicos y otros profesionales de la salud, y participando en la investigación clínica y de laboratorio en enfermedades vasculares pulmonares, en www.stanfordph.org

Siga the Wall Center at Stanford en [Twitter](#), [Facebook](#), [YouTube](#), [LinkedIn](#) & [Instagram](#).

Contáctenos en: wallcenter@stanford.edu #PHatStanford