

**EDITORIAL**

Regeneración pulmonar: un futuro esperanzador

Luis Angel Coaguila-Cusicanqui ^{1,2,b} | Jennifer Smith Navarro-Avellaneda ^{1,2,a} | Miguel Alonso Peralta Santa-Cruz ^{1,2,a}

1. Universidad de San Martín de Porres. Chiclayo, Perú.
 2. Hospital Regional Lambayeque. Chiclayo, Perú.
- a. Estudiante de Medicina Humana en la Universidad de San Martín de Porres Filial Norte.
- b. Médico Intensivista.

Correspondencia:

Luis Angel Coaguila-Cusicanqui:
Correo: luis_angel1501@hotmail.com

Lung regeneration: a hopeful future

La regeneración pulmonar es un proceso vital mediante el cual los pulmones restauran su estructura y función tras sufrir daños. Este proceso es esencial no solo para la recuperación de lesiones agudas, como las causadas por infecciones severas, sino también para la preservación a largo plazo de la función respiratoria. Las células madre y células progenitoras son producidas para reparar y reemplazar tejidos dañados, lo que asegura que los pulmones continúen realizando su función esencial de intercambio de gases. La regeneración pulmonar es un área de gran interés científico debido a su potencial para mejorar la calidad de vida de millones de personas afectadas por enfermedades pulmonares agudas y crónicas ⁽¹⁾.

El proceso de regeneración pulmonar es complejo. Cuando los pulmones sufren una lesión, el cuerpo activa una respuesta inflamatoria para combatir la causa del daño. Una vez controlada la inflamación, las células madre y progenitoras presentes en el tejido pulmonar se activan para proliferar y diferenciarse en células especializadas, como las células epiteliales alveolares, que son cruciales para la regeneración del tejido alveolar dañado. Además, factores de crecimiento y señales celulares guían este proceso, promoviendo la formación de nuevo tejido funcional. La regeneración pulmonar busca reparar el daño inmediato y restaurar la capacidad funcional del pulmón ⁽²⁾.

La capacidad de regeneración pulmonar varía significativamente entre individuos, debido a múltiples factores. La edad es un factor clave, las personas más jóvenes tienen una mayor cantidad de células madre funcionales y una respuesta inflamatoria más controlada, lo que facilita la regeneración. Mientras que las personas mayores o aquellas con enfermedades crónicas o cardiovasculares tienen una capacidad regenerativa reducida. Estas condiciones pueden alterar el microambiente pulmonar, limitar la respuesta inflamatoria y conducir a la fibrosis. Además, factores genéticos y la exposición prolongada a contaminantes ambientales, como el humo del tabaco o la contaminación del aire, también pueden disminuir la capacidad de los pulmones para regenerarse ⁽³⁾.

La neumonía es una de las principales causas de daño pulmonar a nivel mundial, especialmente en poblaciones vulnerables como los adultos mayores y quienes están inmunocomprometidos. Esta infección respiratoria inflama los alvéolos, llenándolos de líquido o pus. En casos graves, la neumonía no solo causa una inflamación aguda, sino que también puede destruir el tejido alveolar, dejando cicatrices que impiden la función normal de los pulmones. Este daño puede llevar a complicaciones a largo plazo, como la fibrosis pulmonar. Además, la neumonía recurrente puede exacerbar enfermedades pulmonares preexistentes, haciendo que la regeneración sea aún más difícil ⁽⁴⁾.

En pacientes que han sufrido neumonía, la regeneración pulmonar depende en gran medida de la extensión del daño y la rapidez con la que se inicie el tratamiento. En casos leves, el tejido pulmonar puede regenerarse por completo; sin embargo, en neumonías graves el proceso de regeneración puede ser más complicado causando cicatrización, o fibrosis que puede llevar a una pérdida permanente de la función pulmonar. Por ello la rehabilitación pulmonar y los tratamientos dirigidos a reducir la inflamación y estimular la regeneración

celular son esenciales para mejorar las perspectivas de recuperación en estos pacientes ⁽⁵⁾.

La investigación en la regeneración celular pulmonar es crucial para desarrollar nuevas terapias que puedan mejorar la recuperación en pacientes con daño pulmonar, especialmente aquellos que han sufrido lesiones graves debido a enfermedades infecciosas como la neumonía viral incluyendo COVID-19, bacterianas u otras infecciones intra o extrahospitalarias, así como enfermedades crónicas, como Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Los estudios actuales buscan no solo comprender mejor los mecanismos biológicos subyacentes a la regeneración pulmonar, sino también desarrollar tratamientos que puedan aumentar la capacidad regenerativa del pulmón. Estas investigaciones tienen el potencial de transformar el manejo de las enfermedades pulmonares, ofreciendo esperanza a millones de personas que sufren de afecciones respiratorias debilitantes ⁽⁶⁾.

A nivel internacional, se han realizado avances notables en la regeneración pulmonar en pacientes con daños severos o condiciones crónicas. Estas incluyen el uso de terapias con células madre para reparar el tejido dañado, terapias génicas para aumentar la capacidad regenerativa de las células pulmonares, inhibidores de citoquinas para controlar la inflamación, factores de crecimiento que estimulan la proliferación celular y la bioingeniería de tejidos para crear organoides pulmonares. Estas propuestas buscan no solo reparar el daño sino también restaurar la función pulmonar de manera más efectiva ⁽⁷⁾.

En este contexto algunos avances interesantes muestran el papel principal del factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) en la regeneración pulmonar después de una lesión aguda. Investigadores utilizaron modelos experimentales para demostrar que el CTGF estimula la proliferación de células epiteliales alveolares tipo 2 (AEC2), que son esenciales para reparar el tejido alveolar dañado. Además, revelaron que el CTGF activa la vía de señalización Wnt, una ruta crucial para la regeneración efectiva. Esto es innovador porque sugiere una nueva vía terapéutica para tratar lesiones pulmonares graves. Al mejorar la capacidad regenerativa del pulmón, se podría reducir significativamente la fibrosis pulmonar y restaurar la función respiratoria en pacientes con daños severos ⁽⁸⁾.

También en otros estudios se han investigado las subpoblaciones de células progenitoras alveolares, utilizando técnicas avanzadas de secuenciación de ARN de células individuales, con ello se logró identificar células específicas con un alto potencial regenerativo. Este enfoque permite una comprensión más detallada de las diferentes células involucradas en la regeneración pulmonar y abre nuevas posibilidades para desarrollar terapias que se dirijan específicamente a estas células. Al enfocarse en estas subpoblaciones, se podría mejorar la capacidad de los pulmones para regenerarse después de daños graves ⁽⁹⁾.

En conclusión, la investigación en regeneración celular pulmonar es crucial para desarrollar nuevas terapias que mejoren la recuperación de pacientes con daño pulmonar. Este esfuerzo está respaldado por la Universidad San Martín de Porres Filial Norte y la Dirección de Investigación del Hospital Regional Lambayeque quienes colaboran con nuestro nuevo proyecto experimental enfocado en abordar lesiones graves causadas por enfermedades infecciosas, lo que nos ayudará a comprender y estudiar los cambios fisiológicos pulmonares y los procesos de regeneración pulmonar. Este apoyo institucional resalta nuestro compromiso con el desarrollo de la investigación en soluciones innovadoras para mejorar la salud pulmonar y ofrecer nuevas esperanzas a los pacientes afectados.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés

Financiamiento: Autofinanciamiento

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang J, Li X, Chen H. Organoid models in lung regeneration and cancer. *Cancer Lett.* 2020;10:475:129-135. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.01.030
2. Naik A, Forrest K, Paul O, Issah Y, Valekunja U, Tang S, et al. Circadian regulation of lung repair and regeneration. *JCI Insight.* 2023;8(16). DOI: 10.1172/jci.insight.164720
3. Parekh KR, Nawroth J, Pai A, Busch SM, Senger CN, Ryan AL. Stem cells and lung regeneration. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2020;319(4):C675-C693. doi: 10.1152/ajpcell.00036.2020
4. Kligerman S. Pathogenesis, Imaging, and Evolution of Acute Lung Injury. *Radiol Clin North Am.* 2022;60(6):925-939. doi: 10.1016/j.rcl.2022.06.005.
5. Öz HH, Cheng EC, Di Pietro C, Tebaldi T, Biancon G, Zeiss C, et al. Recruited monocytes/macrophages drive pulmonary neutrophilic inflammation and irreversible lung tissue remodeling in cystic fibrosis. *Cell Rep.* 2022;41(11):111797. doi: 10.1016/j.celrep.2022.111797.
6. Beck C, Ramanujam D, Vaccarello P, Widenmeyer F, Feuerherd M, Cheng CC, et al. Trimannose-coupled anti-miR-21 for macrophage-targeted inhalation treatment of acute inflammatory lung damage. *Nat Commun.* 2023;14(1):4564. doi: 10.1038/s41467-023-40185-1.
7. Basil M, Katzen J, Engler A, Guo M, Herriges M, Kathirya J, et al. The Cellular and Physiological Basis for Lung Repair and Regeneration: Past, Present, and Future. *Cell Stem Cell.* 2020;26(4):482-502. doi: 10.1016/j.stem.2020.03.009.
8. Sun J, Zhang H, Liu D, Liu W, Du J, Wen D, et al. CTGF promotes the repair and regeneration of the alveolus after acute lung injury by promoting the proliferation of the subpopulation of AEC2. *Respir Res.* 2023;24:227. doi: 10.1186/s12931-023-02512-4
9. Toth A, Kannan P, Snowball J, Kofron M, Wayman J, Bridges J, et al. Alveolar epithelial progenitor cells require Nkx2-1 to maintain progenitor-specific epigenomic state during lung homeostasis and regeneration. *Nat Commun* 14, 8452 (2023). DOI: 10.1038/s41467-023-44184-0