



ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



Actualización en fibrosis pulmonar idiopática

La célula epitelial como factor etiopatogénico de la fibrosis pulmonar

Anna Serrano-Mollar

Departamento de Patología Experimental, Institut d'Investigacions Biomèdiques de Barcelona, España
Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IIBB-CSIC), Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, España
Centro de investigaciones Biomédicas en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES)

RESUMEN

Palabras clave:
Fibrosis
Células alveolares
Apoptosis
Regeneración alveolar

La fibrosis pulmonar idiopática se caracteriza por una acumulación progresiva de matriz extracelular y un desequilibrio entre mediadores profibróticos y antifibróticos. Durante los últimos años se ha avanzado mucho en el conocimiento de los mecanismos de la biología de la fibrosis pulmonar idiopática. En este sentido, uno de los hallazgos más significativo es el descubrimiento de que la lesión de las células del epitelio alveolar juega un papel importante en la patogénesis de esta enfermedad. En la presente revisión se describen algunos de los mecanismos por los cuales las lesiones en las células alveolares pueden contribuir al desarrollo de la fibrosis pulmonar idiopática.

© 2012 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Alveolar epithelial cell injury as an etiopathogenic factor in pulmonary fibrosis

ABSTRACT

Keywords:
Fibrosis
Alveolar cells
Apoptosis
Alveolar regeneration

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is characterized by a progressive accumulation of extracellular matrix and an imbalance between profibrotic and antifibrotic mediators. In the last few years, understanding of the mechanisms of the biology of IPF has increased. One of the most significant discoveries is the finding that alveolar epithelial cell injury plays an important role in the pathogenesis of this disease. In this review, we describe some of the mechanisms involved in alveolar cell injury and their contribution to the development of IPF.

© 2012 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad pulmonar alveolointersticial, que se caracteriza por un daño epitelial y la acumulación de fibroblastos/miofibroblastos en los espacios alveolares. La supervivencia media de los pacientes con FPI es de 3 a 5 años después de su diagnóstico. La incidencia de la FPI se estima en 4,6 a 7,4/100.000 habitantes y la prevalencia es de 14/100.000 habitantes. Esta enfermedad puede presentarse a cualquier edad, aunque es más común entre los 40 y 70 años¹. Si bien la etiología de la FPI es desconocida, se han propuesto un gran número de mecanismos para explicar su patogenia.

Aunque la causa de la lesión alveolar al inicio de la FPI no se conoce, clásicamente se ha considerado que la formación de fibrosis en el parénquima pulmonar estaba provocada por una inflamación crónica. Actualmente, esta hipótesis está siendo reemplazada ya que los fármacos antiinflamatorios no son eficaces para el tratamiento de la FPI. Una nueva hipótesis plantea que la desestructuración del tejido pulmonar y la formación de fibrosis son el resultado de una reparación anómala de las lesiones que dan lugar a una acumulación progresiva de matriz extracelular, una disminución entre el equilibrio fibroblastos-miofibroblastos y la muerte continuada de las células epiteliales. Esta hipótesis se apoya en los resultados que se han obtenido mediante estudios ultraestructurales, donde se ha observado la muerte de las células epi-

Correo electrónico: anna.serranomollar@iibb.csic.es.

teliales en una fase temprana de la enfermedad^{2,3}. Por lo tanto, actualmente, la activación y apoptosis de las células epiteliales se considera uno de los eventos iniciales en el desarrollo de la FPI^{4,5}. Esta revisión se centrará en la lesión de las células epiteliales alveolares como base de la progresión de la FPI.

Células alveolares

La superficie alveolar está recubierta por 2 tipos de células epiteliales alveolares, las llamadas células alveolares tipo I y tipo II (o neumocitos tipo I y tipo II), siendo las células alveolares tipo II más numerosas que las tipo I⁶. Las células alveolares tipo I cubren el 90% de la superficie alveolar debido a su estructura larga y aplanada, y son las encargadas de realizar el intercambio gaseoso. En el espacio alveolar también se encuentran los macrófagos alveolares, en forma de células libres, que se desplazan hasta los bronquiolos terminales a través de la luz de las vías respiratorias, aprovechando el movimiento ciliar de las células epiteliales ciliadas⁷.

Las células alveolares tipo II se caracterizan por sintetizar y secretar surfactante pulmonar, formado por una gran proporción de fosfolípidos (85%) y por proteínas (15%), de las cuales se han descrito 4 tipos la A, B, C y D⁸. El surfactante activa la superficie alveolar y evita su colapso, además de tener otras funciones importantes como defensa inmunológica⁹. Las células alveolares tipo II son progenitoras de las células alveolares tipo I, por ello, son las responsables de la reparación alveolar después de daños celulares epiteliales.

En condiciones normales, la reparación del epitelio alveolar se produce a través de la proliferación de las células alveolares tipo II y su diferenciación a células alveolares tipo I. Sin embargo, la FPI se caracteriza por el hecho de que tanto las células alveolares tipo II como las tipo I mueren y son reemplazadas por fibroblastos. Además, otra de las características de la FPI es que en los focos de fibrosis hay una gran actividad de proliferación de fibroblastos que también constituyen zonas de lesión epitelial y se asocian a la muerte de células alveolares. Ello conlleva a la migración de más fibroblastos a estas zonas de lesión dentro del espacio alveolar aéreo, dando lugar a la fibrosis intraalveolar. Por tanto, la FPI representaría una enfermedad caracterizada por la ausencia de una adecuada reepitelización y la conducta anormal de los fibroblastos.

Muerte de las células alveolares

Los diferentes tipos de muerte celular que se conocen son: la apoptosis, la autofagia y la necrosis. La apoptosis y la autofagia son formas diferentes de muerte celular programada, y se producen en ausencia de una respuesta inflamatoria, que se asocia principalmente a la muerte celular necrótica. Aunque todas ellas contribuyen a la patogénesis de la FPI en diferentes contextos, la FPI se asocia mayoritariamente a una muerte celular por apoptosis. La apoptosis celular juega un papel muy importante en la homeostasis del pulmón normal, también participa en la patogénesis de diferentes enfermedades pulmonares. Actualmente hay un gran número de estudios que describen la importancia que tiene la apoptosis en el proceso del remodelado pulmonar asociado a enfermedades pulmonares fibróticas¹⁰⁻¹³. De hecho, este proceso es una de las características principales de la FPI. La apoptosis contribuye en el desarrollo de la FPI mediante 3 procesos diferentes: *a)* incremento de la apoptosis en las células epiteliales, lo que impedirá una correcta reepitelización; *b)* resistencia de la apoptosis en los fibroblastos y miofibroblastos que dará lugar a un incremento de las lesiones fibroticas, y *c)* insuficiente eliminación de las células apoptóticas, lo que mantendrá un ambiente inflamatorio. En pacientes con FPI se ha observado un incremento de la apoptosis en las células alveolares tipo II en el epitelio hiperplásico cubierto de fibroblastos, aunque también se ha detectado apoptosis de las células alveolares en regiones del pulmón prácticamente normales^{13,14}. Además, actualmente ya se ha demostrado en modelos experimentales de

fibrosis pulmonar que la inducción de apoptosis en las células epiteliales es suficiente para desencadenar un proceso de fibrosis^{11,12}. Por lo tanto, según estas evidencias, la pérdida de las células alveolares tipo II compromete el mecanismo de reparación, por lo que juegan un papel importante en el desarrollo y la progresión de la fibrosis pulmonar.

La apoptosis puede ser desencadenada por la vía extrínseca o intrínseca. La vía extrínseca es directa y promueve la activación de la cascada de caspasas mediante los receptores de muerte presentes en la membrana celular. Estos son miembros de la superfamilia de los receptores del factor de necrosis tumoral (TNF) (que incluyen Fas/CD95 y DR 4/5). La unión de los ligandos a sus receptores de muerte disparará la activación de la procaspasa-8 o 10 induciendo la apoptosis celular. La activación de las caspasas inducirá la apoptosis celular mediante la activación final de las caspasas 3-7¹⁵ (fig. 1). La vía intrínseca se inicia en la mitocondria y se activa por un "estrés" celular. Las señales intracelulares reducirán la expresión de proteínas antiapoptóticas como Bcl-2 y Bcl-x e incrementarán la expresión de proteínas proapoptóticas como Bak, Bax y Bim. Esto dará lugar a la liberación del citocromo-C que activará a la procaspasa 8-9. La activación de la caspasa 8 y 9 dará lugar a la muerte celular convergiendo en este paso con la vía extrínseca¹⁵ (fig. 1).

Finalmente, la pérdida de la adhesión celular o de las señales de adhesión, puede también dar lugar a un tipo de apoptosis denominada anoikis¹⁶. La anoikis es un mecanismo de inducción de apoptosis importante en las células estructurales, tales como las células epiteliales y mesenquimales, que normalmente se encuentran adheridas en la membrana basal o a otros sustratos como la matriz extracelular¹⁷. Por lo tanto, la pérdida de la adhesión celular también regulará e inducirá la muerte celular.

Por desgracia, las agresiones que provocan las lesiones en las células epiteliales que dan lugar a la fibrosis pulmonar, no se conocen. Posiblemente no es un solo factor el que inicia esta respuesta fibrótica, sino que estarán implicados numerosos factores y mecanismos. En este sentido, se han propuesto diferentes agentes como infecciones víricas, humo del tabaco, reflujo gastroesofágico y exposición a agentes ambientales. Todos ellos podrían inducir un desequilibrio entre moléculas profibróticas y antifibróticas, provocando alteraciones tanto en la proliferación como en la inducción de la apoptosis celular y en la transición epitelial-mesenquimal.

Inflamación

No hay que olvidar que, aunque actualmente el papel de la inflamación está en entredicho respecto a la evolución de la FPI, ésta juega un papel importante tanto al inicio de la enfermedad como en las exacerbaciones agudas¹⁸. La inflamación puede inducir apoptosis mediante la expresión de citocinas inflamatorias como el TNF- α y la expresión del ligando de Fas (figs. 1 y 2). Por otro lado, también se incrementa la generación de radicales libres de oxígeno (RLO). En este sentido hay múltiples trabajos que demuestran la importancia del estrés oxidativo en la evolución de la FPI.

Estrés oxidativo

Hay múltiples trabajos que demuestran la importancia del estrés oxidativo en la evolución de la FPI. Los RLO causan tanto la degradación como la modificación de diferentes componentes celulares, incluyendo proteínas, lípidos y ADN, que pueden actuar como señales moleculares extracelulares e intracelulares que alterarán la expresión génica, el crecimiento celular y los diferentes tipos de muerte¹⁹. Asimismo, los RLO también pueden actuar de la misma manera activando diferentes vías moleculares. La activación de apoptosis por la vía intrínseca se ha observado en cultivos celulares expuestos a RLO (figs. 1 y 2). En este sentido, la sobreexpresión de antioxidantes o proteínas antiapoptóticas son capaces de proteger a la muerte de la célula indu-

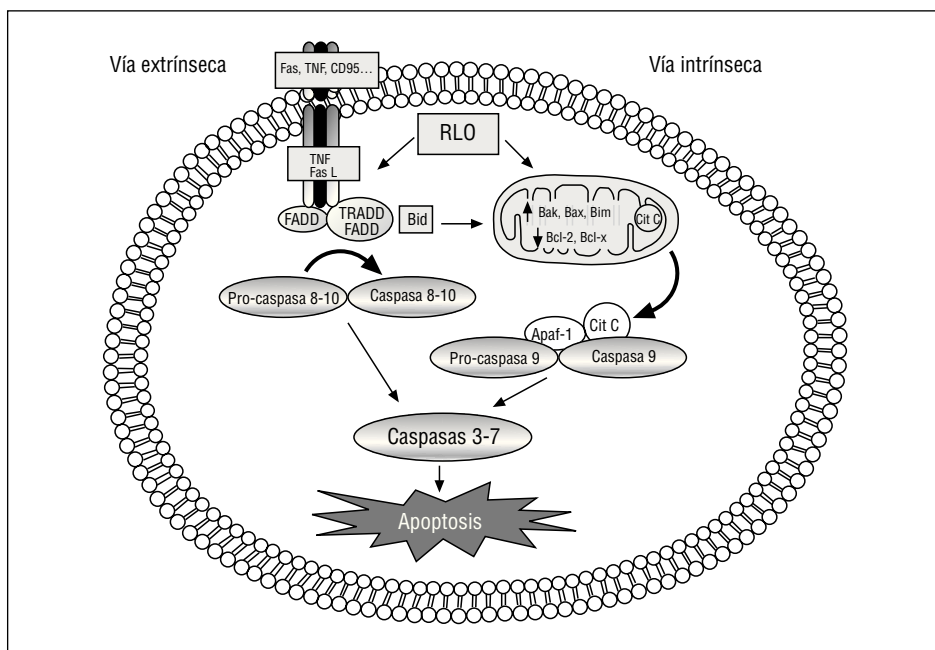


Figura 1 Vías de activación de la cascada de caspasas: intrínseca y extrínseca. RLO: radicales libres de oxígeno.

cida por los RLO. Por otro lado, la exposición a los RLO puede activar la vía de las cinasas dando lugar, en este caso, a la activación de la apoptosis celular mediante la vía extrínseca (figs. 1 y 2)²⁰. Aunque la fuente RLO en el pulmón se asocia exclusivamente a las células inflamatorias, las células parenquimatosas y los miofibroblastos también son fuentes de radicales que aumentarán la apoptosis de las células alveolares²¹.

Factor de crecimiento transformante beta

El factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) participa en todos los procesos de reparación tisular. El TGF- β es el factor profibrótico más potente que se conoce en la actualidad y su sobreexpresión se asocia a enfermedades fibróticas (fig. 2). Además de ejercer muchas otras funciones, el TGF- β induce la síntesis de proteínas de la matriz extracelular y actúa como un potente factor quimiotáctico para las células inflamatorias, lo que ayuda a mantener el ambiente inflamatorio. En pacientes con FPI se ha observado un incremento en la expresión del TGF- β , tanto en las células epiteliales como en los macrófagos alveolares. El TGF- β ejerce su función mediante la activación de la familia de factores de transcripción Smad. Una vez que el TGF- β se une a su receptor, induce la fosforilación de Smad 2 y Smad 3 que forman complejos con Smad 4. Estos complejos se trasladan al núcleo y regulan la transcripción de diferentes mediadores. Según el tipo celular, el TGF- β inducirá una respuesta u otra. En las células epiteliales, el TGF- β induce apoptosis celular mediante la activación de la vía Fas-Fas L y la activación de la caspasa 3²². En cambio, cuando el TGF- β se une al receptor de un fibroblasto induce la síntesis de proteínas de la matriz extracelular y otros mediadores profibróticos, además de promover la diferenciación de fibroblasto a miofibroblasto^{23,24}.

Resistencia de los fibroblastos a la apoptosis

Es paradójico que durante la evolución de la FPI tenga lugar la apoptosis de las células alveolares al mismo tiempo que se bloquea la apoptosis de los fibroblastos. Hasta el momento, el conocimiento que tenemos de la respuesta fibrogénica indica que hay un incremento en la muerte de las células del epitelio alveolar que dará lugar a la producción de mediadores inductores de la proliferación de fibroblastos. Para que tenga lugar una reparación normal se requiere la eliminación del exceso de células mesenquimales de la zona de la lesión. En cam-

bio, en la FPI la eliminación de estas células se retrasa o no se produce. Una teoría reciente indica que los miofibroblastos han adquirido resistencia a la apoptosis, lo que podría explicar un mayor número de miofibroblastos en los focos de fibrosis²⁵. De hecho se ha descrito que las células mesenquimales que se encuentran en los focos de fibrosis se caracterizan por tener un fenotipo antiapoptótico (es decir, tienen activadas continuamente las vías de señalización que promueven la supervivencia celular). Además, también se han descrito varios mecanismos que explicarían la resistencia a la apoptosis en las células mesenquimales, como alteraciones genéticas y una mala regulación en respuesta al microambiente pulmonar. Hay estudios que han mostrado una desregulación de la señalización apoptótica en fibroblastos aislados de biopsias de pacientes con FPI. Estos fibroblastos de pulmones de pacientes con FPI son más resistentes a la inducción de apoptosis a través de Fas L en comparación con los fibroblastos aislados de un pulmón sano²⁶. Además, la resistencia de estos fibroblastos a estímulos apoptóticos se acompaña de una sobreexpresión de proteínas antiapoptóticas. Por lo tanto, estos hallazgos apoyarían el concepto de la adquisición de un fenotipo resistente a la apoptosis por parte de las células mesenquimales que participan en la reparación de la lesión pulmonar, lo que puede contribuir a la persistencia de fibrosis. Sin embargo, estos estudios no explicarían esta paradoja, ya que hay otros estudios que han obtenido resultados contrarios a éstos, donde han observado que fibroblastos aislados de pacientes IPF presentaban menores tasas de crecimiento y mayores tasas de apoptosis espontánea²⁷.

Estrés del retículo endoplasmático

Durante estos últimos años se ha despertado un gran interés por el estudio del estrés del retículo endoplasmático en las células alveolares y su implicación en el desarrollo de la FPI^{28,29}. El estrés del retículo endoplasmático tiene lugar cuando aparecen condiciones que perturban el proceso y el plegamiento de las proteínas, lo que dará lugar a una acumulación de proteínas mal plegadas en el retículo endoplasmático y la activación de diferentes vías asociadas a la respuesta de las proteínas desplegadas (UPR, *unfolded protein response*). La activación de UPR tiene lugar cuando las células se encuentran bajo estrés debido a factores como la disminución de calcio, el estrés metabólico, la reducción de las reservas de energía, la síntesis de proteínas eleva-

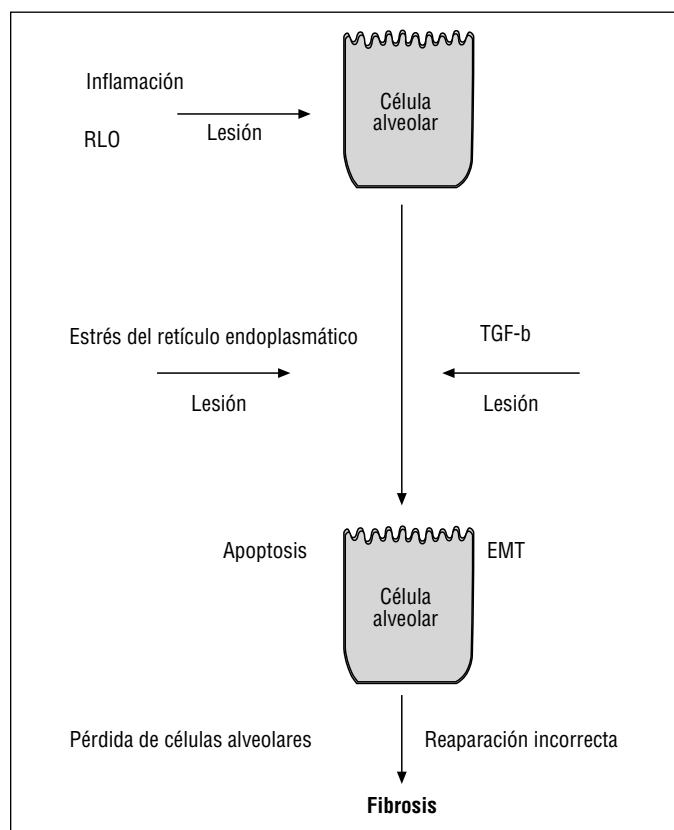


Figura 2 Esquema de los diferentes mecanismos que inducen la muerte de las células alveolares dando lugar a la fibrosis pulmonar idiopática. RLO: radicales libres de oxígeno.

da o la expresión de proteínas mutantes³⁰. La UPR se encarga de mejorar el plegamiento de las proteínas, mantener la homeostasis celular y evitar la muerte celular causada por la acumulación de proteínas mal plegadas, que se agregan e interfieren con las funciones celulares básicas^{31,32}. Las funciones de la UPR se realizan a través de mecanismos que reducen la síntesis de proteínas, incrementan el metabolismo y la expresión de proteínas redox, y promueven la degradación de proteínas. Cuando los mecanismos de la UPR fallan, o cuando el estrés del retículo endoplasmático es demasiado grave, tiene lugar la interrupción del crecimiento y la muerte celular inducida por apoptosis.

Inicialmente, el estrés del retículo endoplasmático se asoció al desarrollo de la FPI sólo en la FPI familiar, debido a una mutación en la proteína surfactante C que evita que la proteína se pliegue correctamente y ésta se acumula en el retículo endoplasmático de las células alveolares tipo II, induciendo el estrés de éste y la activación de UPR³³. Actualmente se ha demostrado que en ausencia de esta mutación, también se observa estrés del retículo endoplasmático en las células alveolares de pacientes con FPI no familiar^{28,29}. La causa por la cual se genera un estrés del retículo endoplasmático en la FPI no se conoce, pero se piensa que hay múltiples factores que podrían inducirlo, como por ejemplo un mal procesamiento de las proteínas del surfactante. También es posible que después de una lesión durante la regeneración del epitelio, las células alveolares entren en un estado de estrés del retículo endoplasmático y activen la UPR en respuesta a la demanda metabólica, lo que perpetuaría la lesión. Por último, las exposiciones a partículas inhaladas y a virus podrían contribuir al estrés del retículo endoplasmático. Por lo tanto, el estrés del retículo endoplasmático en las células alveolares podría inducir su muerte por apoptosis y representaría también un mecanismo de activación de la respuesta fibrótica (fig. 2).

Transición epitelio-mesénquimal

Otro mecanismo importante, que recientemente se ha asociado al desarrollo de la FPI es la transición de las células epiteliales a células mesenquimales, lo que se denomina EMT (*epithelial to mesenchymal transition*). Como se ha comentado anteriormente, las lesiones que tienen lugar en el epitelio alveolar pueden estar inducidas por la inflamación, la generación de RLO y la sobreexpresión del TGF- β . Tanto el TGF- β como los RLO pueden inducir la expresión de marcadores mesenquimales en las células alveolares, lo que dará lugar a la transición de célula alveolar a un fenotipo miofibroblástico. Las células que han sufrido EMT expresan marcadores típicos de células epiteliales (proteínas del surfactante pulmonar) a la vez que expresan marcadores típicos de miofibroblastos como la alfa-actina del músculo liso y adquieren capacidad de migración^{34,35} (fig. 2). Todo ello se ha observado tanto en el tejido pulmonar de pacientes con FPI como en modelos animales de fibrosis pulmonar³⁶.

Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martínez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:788-824.
- Corrin B, Dewar A, Rodríguez-Roisín R, Turner-Warwick M. Fine structural changes in cryptogenic fibrosing alveolitis and asbestosis. *J Pathol*. 1985;147:107-19.
- Myers JL, Katzenstein AL. Epithelial necrosis and alveolar collapse in the pathogenesis of usual interstitial pneumonia. *Chest*. 1988;94:1309-11.
- Sisson TH, Méndez M, Choi K, Subbotina N, Courey A, Cunningham A, et al. Targeted injury of type II alveolar epithelial cells induces pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:254-63.
- Korfei M, Ruppert C, Mahavadi P, Henneke I, Markart P, Koch M, et al. Epithelial endoplasmic reticulum stress and apoptosis in sporadic idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:838-46.
- Crapo JD, Barry BE, Gehr P, Bachofen M, Weibel ER. Cell numbers and cell characteristics of the normal human lung. *Am Rev Respir Dis*. 1982;126:332-7.
- Sibille Y, Reynolds HY. Macrophages and polymorphonuclear neutrophils in lung defense and injury. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141:471-501.
- Pérez-Gil J. Structure of pulmonary surfactant membranes and films: the role of proteins and lipid-protein interactions. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1778:1676-95.
- Chronos ZC, Sever-Chronos Z, Shepherd VL. Pulmonary surfactant: an immunological perspective. *Cell Physiol Biochem*. 2010;25:13-26.
- Zoz DF, Lawson WE, Blackwell TS. Idiopathic pulmonary fibrosis: a disorder of epithelial cell dysfunction. *Am J Med Sci*. 2011;341:435-8.
- Sisson TH, Méndez M, Choi K, Subbotina N, Courey A, Cunningham A, et al. Targeted injury of type II alveolar epithelial cells induces pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:254-63.
- Korfei M, Ruppert C, Mahavadi P, Henneke I, Markart P, Koch M, et al. Epithelial endoplasmic reticulum stress and apoptosis in sporadic idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:838-46.
- Barbas-Filho JV, Ferreira MA, Sesso A, Kairalla RA, Carvalho CR, Capelozzi VL. Evidence of type II pneumocyte apoptosis in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)/usual interstitial pneumonia (UIP). *J Clin Pathol*. 2001;54:132-8.
- Uhal BD, Joshi I, Hughes WF, Ramos C, Pardo A, Selman M. Alveolar epithelial cell death adjacent to underlying myofibroblasts in advanced fibrotic human lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 1998;275:L1192-9.
- Drakopanagiotakis F, Xifteri A, Polychronopoulos V, Bouros D. Apoptosis in lung injury and fibrosis. *Eur Respir J*. 2008;32:1631-8.
- Frisch SM, Sreaton RA. Anoikis mechanisms. *Curr Opin Cell Biol*. 2001;13:555-62.
- Valentijn AJ, Zouq N, Gilmore AP. Anoikis. *Biochem Soc Trans*. 2004;32:421-5.
- Maher TM, Wells AU, Laurent GJ. Idiopathic pulmonary fibrosis: multiple causes and multiple mechanisms? *Eur Respir J*. 2007;30:835-9.
- Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*. 2002;82:47-95.
- Wang X, Martindale JL, Liu Y, Holbrook NJ. The cellular response to oxidative stress: influences of mitogen-activated protein kinase signalling pathways on cell survival. *Biochem J*. 1998;333:291-300.
- Waghray M, Cui Z, Horowitz JC, Subramanian IM, Martínez FJ, Toews GB, et al. Hydrogen peroxide is a diffusible paracrine signal for the induction of epithelial cell death by activated myofibroblasts. *FASEB J*. 2005;19:854-6.
- Hagimoto N, Kuwano K, Inoshima I, Yoshimi M, Nakamura N, Fujita M, et al. TGF- β 1 as an enhancer of Fas-mediated apoptosis of lung epithelial cells. *J Immunol*. 2002;168:6470-8.
- Chen SJ, Yuan W, Mori Y, Levenson A, Trojanowska M, Varga J. Stimulation of type I collagen transcription in human skin fibroblasts by TGF- β : involvement of Smad 3. *J Invest Dermatol*. 1999;112:49-57.

24. Desmoulière A, Geinoz A, Gabbiani F, Gabbiani G. Transforming growth factor-beta 1 induces alpha-smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts. *J Cell Biol.* 1993;122:103-11.
25. Thannickal VJ, Horowitz JC. Evolving concepts of apoptosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:350-6.
26. Moodley YP, Caterina P, Scaffidi AK, Misso NL, Papadimitriou JM, McAnulty RJ, et al. Comparison of the morphological and biochemical changes in normal human lung fibroblasts and fibroblasts derived from lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis during FasL-induced apoptosis. *J Pathol.* 2004; 202:486-95.
27. Ramos C, Montano M, García-Álvarez J, Ruiz V, Uhal BD, Selman M, et al. Fibroblasts from idiopathic pulmonary fibrosis and normal lungs differ in growth rate, apoptosis, and tissue inhibitor of metalloproteinases expression. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2001;24:591-8.
28. Korfei M, Ruppert C, Mahavadi P, Henneke I, Markart P, Koch M, et al. Epithelial endoplasmic reticulum stress and apoptosis in sporadic idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:838-46.
29. Lawson WE, Crossno PF, Polosukhin VV, Roldan J, Cheng DS, Lane KB, et al. Endoplasmic reticulum stress in alveolar epithelial cells is prominent in IPF: association with altered surfactant protein processing and herpesvirus infection. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2008;294:L1119-26.
30. Ma Y, Hendershot LM. The role of the unfolded protein response in tumour development: friend or foe? *Nat Rev Cancer.* 2004;4:966-77.
31. Schroder M, Kaufman RJ. The mammalian unfolded protein response. *Annu Rev Biochem.* 2005;74:739-89.
32. Shang J. Quantitative measurement of events in the mammalian unfolded protein response. *Methods.* 2005;35:390-4.
33. Noguee LM, Dunbar AE 3rd, Wert SE, Askin F, Hamvas A, Whitsett JA. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *N Engl J Med.* 2001;344:573-9.
34. Kim KK, Kugler MC, Wolters PJ, Robillard L, Gálvez MG, Brumwell AN, et al. Alveolar epithelial cell mesenchymal transition develops in vivo during pulmonary fibrosis and is regulated by the extracellular matrix. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:13180-5.
35. Willis BC, Liebler JM, Luby-Phelps K, Nicholson AG, Crandall ED, Du Bois RM, et al. Induction of epithelial-mesenchymal transition in alveolar epithelial cells by transforming growth factor-beta1: potential role in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Pathol.* 2005;166:1321-32.
36. Scotton CJ, Chambers RC. Molecular targets in pulmonary fibrosis: the myofibroblast in focus. *Chest.* 2007;132:1311-21.