

Asma Brônquica

Resposta Tardia da Asma

Célula Muscular Lisa

Recentemente, a disponibilidade de células de músculo liso das vias aéreas de pacientes com asma, obtidas por biópsia, permitiu demonstrar que pelo menos em cultura, estas células apresentam uma taxa de multiplicação duas vezes maior do que as células musculares lisas provenientes de pulmões de indivíduos sem a doença (1). Se esta acelerada taxa de crescimento é a responsável pelo aumento da massa muscular brônquica na asma, não existe ainda a confirmação, mas o achado aponta para uma anormalidade intrínseca da célula muscular. Seria então, a célula muscular a desencadeadora da resposta asmática — a anormalidade básica que conduziria a todos os outros eventos?

Estudos atuais apóiam a concepção de que a proliferação do músculo liso faz parte da resposta crônica inflamatória assim como a sua contratilidade pode ser alterada em resposta à inflamação. Um estudo experimental de Bai *et al.* (2) demonstrou um aumento da síntese de DNA no músculo liso das vias aéreas de porquinhos-da-índia sensibilizados com ovoalbumina, após provocação duas vezes por semana, por seis meses, quando comparado com animais-controles submetidos à provocação com solução salina.

O aumento na massa muscular das vias aéreas é atribuído ao fenótipo celular proliferativo, com aumento do número de miócitos, um achado patológico bem documentado em pacientes com asma crônica severa. Como consequência ocorre a hiperplasia e a hipertrofia, que contribuem para o exagerado estreitamento da luz brônquica (3-6). Esta obstrução pode ser resultado da freqüente estimulação da musculatura lisa brônquica por agonistas contráteis, mediadores inflamatórios (ET-1, histamina), citocinas (IL-1 β , TNF- α , IL-6) e fatores de crescimento (*platelet-derived growth factor* (PDGF), *epidermal growth factor* (EGF), *insulin-like growth factor* (IGF)) liberados durante o processo inflamatório crônico (7,8).

A atividade contrátil das células musculares lisas não deve ser considerada como a única participação no processo de broncoconstrição do paciente asmático, pois estudos *in vitro*, com células de músculo liso brônquico em cultura, indicam uma possível participação destas, como células efetoras na perpetuação da inflamação através da expressão e secreção de citocinas e mediadores pró-inflamatórios. Acredita-se que as células musculares lisas possam exibir além de atividade contrátil uma atividade secretora e outra proliferativa, sendo possível analisá-las separadamente *in vitro* (9).

Na fase secretora ocorre a elaboração de mediadores inflamatórios, incluindo-se as citocinas (IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, IL-11, IL-12, LIF), particularmente as quimocinas (RANTES, eotaxina, MCP-1,-2 e -3, fator célula-tronco), podendo o músculo por conseguinte, responder ao meio inflamatório não apenas pela contração muscular, porém também pela expressão de outras proteínas, que tornam o músculo um participante ativo da resposta inflamatória, como fonte importante de mediadores na asma. Em adição, tem sido demonstrado que as células musculares lisas de humanos liberam a citocina GM-CSF, que promove a ativação, proliferação e longevidade das células inflamatórias (10). Em contrapartida, tem sido demonstrado que estas mesmas células musculares lisas produzem fatores protetores, como, por exemplo, a PGE₂ e o NO, que se opõem as citocinas pró-inflamatórias, sendo capazes de suprimir o processo inflamatório. As células musculares lisas humanas em cultura, sob condições inflamatórias, são capazes de expressar a COX-2 responsável pela produção de prostanoídes (PGI₂ e PG₂) (11). Os produtos da COX-2 podem limitar a ativação do GM-CSF nas células musculares lisas, sugerindo possível ação antiinflamatória pela limitação do tempo de sobrevivência das células inflamatórias no pulmão (12).

Na fase proliferativa, sob estimulação de substâncias mitógenas secretadas por uma variedade de células, ocorre proliferação de miócitos, que induz a hiperplasia de células musculares lisas. Além da estimulação direta da proliferação dos miócitos, estes agentes mitógenos estimulam o crescimento celular de forma autócrina (5). Desta forma, a proliferação de células musculares lisas pode depender da elaboração pela própria célula de citocinas/mediadores proliferativos *versus* citocinas/mediadores "antiproliferativos". O que ainda necessita ser determinado é se o estado proliferativo está também associado à fase secretora para certas citocinas e mediadores (9).

Brightling *et al.* (13) relataram aumento do número de mastócitos em fibras musculares lisas brônquicas de pacientes com asma. Este estudo, através de imunoistoquímica, comparou biópsias de músculo de asmáticos, com as de pacientes com bronquite eosinofílica e com as de controles normais. O número de mastócitos predominantemente do tipo inflamatório - triptase-positivo - nas fibras musculares de asmáticos era em média de 5,1 por mm² de músculo [variação 0 a 33], valor substancialmente maior do que naqueles com bronquite eosinofílica (média 0 [variação 0 a 4,8]) ou em normais (média 0 [variação 0 a 6,4]); $p < 0,001$ para comparação entre os três grupos.

Supõe-se que a atração de mastócitos ocorra pela secreção do fator de célula-tronco pelo músculo (14). Talvez esta interação entre mastócitos e células musculares lisas possa ser o elemento-chave no desenvolvimento das alterações na função das vias aéreas na asma. Vários produtos dos mastócitos afetam de forma adversa o crescimento do músculo bem como a sua função. Esta microlocalização dos mastócitos nas fibras musculares provavelmente facilita esta interação. O músculo liso das vias aéreas parece fornecer um microambiente ideal para a diferenciação, ativação e sobrevivência dos mastócitos.

O fator de célula-tronco é um quimiotáxico para os mastócitos, e é o responsável pela regulação de seu crescimento (fator de crescimento dos mastócitos), de sua função e de sua sobrevivência. Existe sob duas formas: ligado à membrana (expresso na superfície celular) e solúvel. O receptor para o fator célula-tronco, c-kit, é expresso na superfície dos mastócitos, criando a oportunidade para a interação entre os dois tipos de células. Se uma quantidade maior do fator célula-tronco é liberada pelo músculo de pacientes com asma, quando comparado aos sem a doença, permanece por ser investigado. É possível que o fator não seja prontamente metabolizado nas vias aéreas de pacientes com asma. Outra hipótese, postula a deficiência de um mediador que regule negativamente a liberação do fator célula-tronco (15).

Em publicação recente, Roth *et al.* (16) apresentaram nova proposição no que concerne ao aumento da capacidade proliferativa muscular lisa que ocorre na asma. Os autores expuseram de modo evidente dados que indicam que o déficit ou ausência na expressão do fator de transcrição CCAAT/*enhancer binding protein* α (C/EBP α) seria o responsável tanto pelo aumento da capacidade proliferativa da célula muscular lisa das vias aéreas, assim como pela incapacidade do corticóide em inibir a sua proliferação, e que esta incapacidade não seria decorrente somente da ausência ou de falhas no receptor de corticóide. Vários estudos demonstraram que o efeito antiproliferativo dos corticóides é mediado pelo receptor e pelo C/EBP α (17,18,19). Este déficit do fator de transcrição é específico da célula muscular lisa brônquica, pois, em fibroblastos localizados no pulmão humano e também no músculo liso brônquico e vascular pulmonar de pacientes sem asma, o tratamento com corticóides rapidamente induz a ativação dos receptores de corticóide e do C/EBP α e subsequentemente a expressão do gene p21^{Waf1/Cip1}.

[Informações Médicas](#)

[Home](#)

Design by Walter

Serralheiro

[Início << Resposta Tardia da Asma](#)
[Anterior << Arginina, Arginase e Asma](#)

[Próximo >> Fatores de Transcrição](#)

Bibliografia:

01. Johnson PRA, Roth M, Tamm M et al. Airway smooth muscle cell proliferation is increased in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:474.
02. Bai TR, Wang ZL, Walker B, Pare PD. Chronic allergic inflammation induces replication of airway smooth muscle cells *in vivo* in guinea pigs. *Chest* 1995; 107:93S.
03. Ebina M, Takahashi T, Chiba T, Motomiya M. Cellular hypertrophy and hyperplasia of airway smooth muscle underlying bronchial asthma. *Am. Rev Respir Dis* 1993; 148:720.
04. James AL, Pare PD, Hogg JC. The mechanics of airway narrowing in asthma *Am. Rev Respir Dis* 1989; 139:242.
05. Lambert RK, Wiggs BR, Kuwano K, Hogg JC, Pare PD. Functional significance of increased airway smooth muscle in asthma and COPD. *Appl Physiol J* 1993; 74:2771.
06. Dunnill MS. The pathology of asthma with special reference to changes in the bronchial mucosa. *J Clin Path* 1960; 13:27.
07. Panettieri RA Jr, Grunstein MM. – Airway Smooth Muscle Hyperplasia and Hypertrophy. *In* : Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR, Woolcock AJ. *Asthma*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997:823.
08. Chung KF. Airway smooth muscle cells: contributing to and airway mucosal inflammation? *Eur Respir J* 2000; 15:961.
09. Chung KF. Role of airway smooth muscle in regulating airway inflammation. *Eur Respir Rev* 2000; 10:73.
10. Saunders MA, Mitchell JA, Seldon PM et al. Release of granulocyte-macrophage colony stimulating factor by human cultured airway smooth muscle cells: suppression by dexamethasone. *Br J Pharmacol* 1997; 120:545.
11. Belvisi MG, Saunders MA, Haddad EB et al. Induction of cyclo-oxygenase 2 by cytokines in human cultured airway smooth muscle cells: novel inflammatory role of this cell type. *Br J Pharmacol* 1997; 120:910.
12. Belvisi MG, Mitchell JA. Role of nitric oxide synthase and cyclo-oxygenase in the control of airway smooth muscle function. *Eur Respir Rev* 2000; 10:244.
13. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, Holgate ST, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mast-cell infiltration of airway muscle in asthma. *N Engl J Med* 2002; 346:1699.
14. Kassel O, Schmidlin F, Duvernelle C, Gasser B, Massard G, Frossard N. Human bronchial smooth muscle cells in culture produce stem cell factor. *Eur Respir J* 1999; 13:951.
15. Black J. The role of mast cells in the pathophysiology of asthma. *N Engl J Med* 2002; 346:1742.
16. Roth M, Johnson PRA, Borger P, Bihl MP, Rüdiger JJ, King GG, Ge Q, Hosteller K, Burgess JK, Black JL, Tamm M. Dysfunctional interaction of C/EBP α and the glucocorticoid receptor in asthmatic bronchial smooth-muscle cells. *N Engl J Med* 2004; 351:560.
17. Cram EJ, Ramos RA, Wang EC, Cha HH, Nashio Y, Firestone GL. Role of CCAAT/enhancer binding protein- α transcription factor in the glucocorticoid stimulation of p21(Waf1/Cip1) gene promoter activity in growth-arrested rat hepatoma cells. *J Biol Chem* 1998; 273:2008.
18. Rüdiger JJ, Roth M, Bihl MP, et al. Interaction of C/EBP α and the glucocorticoid receptor *in vivo* and in nontransformed human cells. *FASEB J* 2002; 16:177.
19. Ramos RA, Meilandt WJ, Wang EC, Firestone GL. Dysfunctional glucocorticoid receptor with a single point mutation ablates the CCAAT/enhancer binding protein-dependent growth suppression response in a steroid-resistant hepatoma cell variant. *FASEB J* 1999; 13:169.

[Informações Médicas](#)

[Home](#)

Design by Walter
Serralheiro

[Início << Resposta Tardia da Asma](#)
[Anterior << Arginina, Arginase e Asma](#)

[Próximo >> Fatores de Transcrição](#)

