



Asma

Resposta Tardia da Asma

CÉLULAS ENDOTELIAIS

A circulação pulmonar é primordial para as trocas gasosas no pulmão, com uma área de superfície vascular pulmonar total $\sim 90 \text{ m}^2$,¹ sendo que todo o sistema vascular é revestido por células endoteliais que formam uma minicamada contínua.¹ As células endoteliais são envoltas por uma membrana basal, uma fina camada proteica (50 nm de espessura) que consiste de lamininas, colágeno e proteoglicanos.² As células endoteliais também são cobertas no lado luminal pelo glicocálice, uma rede de proteoglicanos e glicoproteínas envolvidas em múltiplos processos, como sinalização celular e hemostasia.³ Embutida na membrana basal há uma camada não contínua de pericitos, uma população heterogênea de células mesenquimais localizadas na superfície externa de microvasos (abluminal), que são mediadores-chave de vários processos microvasculares, como proliferação de células endoteliais e angiogênese.⁴

Estudos com alérgenos sugerem que a inflamação das vias aéreas e a broncoconstrição são precedidas pela rápida ativação do endotélio e acompanhadas pela mobilização e recrutamento de células pró-angiogênicas derivadas da medula óssea para as vias aéreas, resultando em angiogênese.

As células endoteliais formam uma barreira entre o sangue e os tecidos. A migração transendotelial é o termo utilizado para se referir ao conjunto de etapas que resultam no escape dos leucócitos circulantes dos vasos sanguíneos para o parênquima tissular. Essa migração pode ocorrer tanto em condições fisiológicas normais quanto na presença de um estímulo inflamatório, como ocorre na asma, e apesar de existirem diferentes tipos de células leucocitárias, estas migram de forma semelhante. Isso requer uma série coordenada de eventos envolvendo expressão aumentada de **moléculas de adesão** no endotélio das vênulas pós-capilares.⁵

As células endoteliais nos pulmões são também uma importante fonte para mediadores pró-inflamatórios e moduladores do tônus vascular. Expressam moléculas de adesão e secretam/ativam fatores de quimioatração que controlam o recrutamento de leucócitos. O papel de algumas destas moléculas e mediadores tem sido avaliado na reação alérgica. Interações entre células efectoras e células endoteliais têm sido demonstradas na alergia. Os estudos com modelos murídeos reiteram os achados clínicos e indicam ainda que as células endoteliais são capazes de detectar alérgenos assim como o epitélio das vias aéreas e as células dendríticas. No geral, uma resposta angiogênica pró-TH2 pode ter um papel causal na gênese da asma alérgica.⁶

Sob estimulação, as células endoteliais têm a capacidade de alterar o tônus vascular pela produção de substâncias vasoativas. Fatores pró-relaxantes como prostaciclina e o Fator Relaxante Derivado do Endotélio (EDRF) são liberados por vários estímulos como hipóxia, acetilcolina, bradicinina e trombina e também por mediadores presentes na inflamação alérgica como a histamina e a serotonina. Como consequência da ação destes fatores de relaxamento ocorre vasodilatação local, com acúmulo de líquido e proteínas plasmáticas. Em oposição, contrabalançando a vasodilatação, atuam os fatores pró-contração, como a Endotelina-1 (ET-1) que determina uma potente e prolongada ação vasoconstritora.

As células endoteliais produzem mediadores inflamatórios que além das propriedades vasoativas descritas apresentam a capacidade de gerar mediadores diretamente implicados nas reações alérgicas como os leucotrienos LTC₄ e LTD₄ (gerados através do LTA₄ fornecido por neutrófilos),⁷ o Fator de Ativação Plaquetária (PAF) e o Ácido Hidroxi-Eicosatetraenoico (HETE).

As células endoteliais podem produzir várias citocinas e quimiocinas em resposta à injúria ou ao estímulo inflamatório, inclusive o alérgico. Após a exposição a lipopolissacarídeos (LPS), IL-1 α / β ou TNF- α , as células endoteliais regulam a hematopoese através da liberação dos fatores estimuladores de colônias, o GM-CSF, assim como o G-CSF e o M-CSF. Se as células endoteliais não têm a capacidade de secretar constitutivamente a IL-1, a própria IL-1, o LPS e o TNF- α podem ativar as células endoteliais a liberar IL-1 e expressar a IL-1 associada à membrana.⁸ Além de induzir a produção de GM-CSF, G-CSF e M-CSF pelas células endoteliais, a IL-1 modula outras propriedades das células endoteliais, dentre elas, a adesão de neutrófilos e linfócitos ao endotélio.

Entre as quimiocinas secretadas pelas células endoteliais, várias moléculas foram identificadas dentre elas: IL-8, MCP-1 e RANTES. A IL-8 apresenta propriedades de quimioatração para neutrófilos assim como para linfócitos⁹ e eosinófilos,^{10,11} estando diretamente implicada na inflamação alérgica. O RANTES além da ação de quimioatração para eosinófilos constitui-se em fator de ativação para o eosinófilo humano.¹² Um estudo evidenciou que a produção de RANTES pelas células endoteliais encontra-se exacerbada pela combinação de TNF- α e INF- γ enquanto que ambas as citocinas isoladamente não desenvolvem esta ação potencializadora.¹³

O Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF) é um fator de crescimento altamente específico para células endoteliais que é produzido em resposta à hipóxia.¹⁴ Induz a proliferação e migração celular e evita a apoptose das células endoteliais.¹³ O VEGF está aumentado em amostras de escarro induzido em pacientes com asma e está negativamente correlacionado com o VEF₁.¹⁵ Elevações significativas nos níveis bioativos de VEGF, que promovem a formação de vasos, foram detectadas no líquido do lavado broncoalveolar (LBA) de pacientes asmáticos em comparação com controles normais.¹⁶ Níveis aumentados de mRNA VEGF das vias aéreas podem explicar os valores aumentados de VEGF na expectoração e no soro de pacientes asmáticos que se correlacionam com a gravidade da doença.¹⁷⁻²¹

Na asma ocorre aumento da vascularização nas vias aéreas o que pode determinar estreitamento e conseqüente limitação ao fluxo aéreo.²² As biópsias brônquicas evidenciam mais vasos na asma do que no grupo controle sem o mal.²³ A quantidade de vasos é proporcional à gravidade da doença, sendo que o remodelamento vascular aumenta à medida que a gravidade da asma progride. Esses vasos estão associados a importante recrutamento de eosinófilos.²²

O aumento da vascularização brônquica é uma característica da asma que pode contribuir para a obstrução do fluxo de ar e declínio progressivo da função pulmonar

Os tipos de células diretamente envolvidas na angiogênese são as células progenitoras endoteliais (EPCs) e as células formadoras de colônias endoteliais (ECFCs). Níveis aumentados de EPCs foram detectados no sangue de pacientes com asma, apresentando potencial clonogênico aumentado em comparação com indivíduos normais. As EPCs apresentam papel relevante na asma em decorrência de sua atividade pró-angiogênica.²⁴⁻²⁸ As ECFCs também citadas como células endoteliais de crescimento tardio (OECs) são verdadeiros precursores de células endoteliais que proliferam para formar novos vasos, como parte do processo angiogênico.^{29,30} O recrutamento de EPCs para os pulmões se constitui numa das primeiras etapas da angiogênese das vias aéreas na asma. A geração de quimiocinas CXCR2 e CXCR4 podem estimular o direcionamento para o pulmão dessas células em respostas asmáticas. Existem oito ligantes CXCR2, dos quais alguns, incluindo CXCL1 (Gro- α), CXCL2 (MIP-2) e CXCL8 (IL-8), promovem a angiogênese *in vivo* e *in vitro*.³¹⁻³³ Como tal, controlar os ligantes CXCR2 / eixo biológico CXCR2 é um dos objetivos da terapêutica antiangiogênica.³⁴

Imaoka et al.²⁶ investigaram o acúmulo de EPCs e a formação de novos vasos sanguíneos nos pulmões de pacientes com asma leve em estado estável, virgens de corticoide, após teste de provocação com alérgenos. No estudo os agonistas da quimiocina CXCR2 em sobrenadantes de escarro eram avaliados na pré-provocação com alérgenos e 7 horas e 24 horas após o teste. Aumentos significativos no número absoluto de células EPCs no sobrenadante do escarro e nos níveis de IL-8 e Gro- α foram detectados após provocação, mas não após 'provocação' somente

com o diluente. Apenas Gro- α estimulou uma resposta significativa de migração de EPC *in vitro*. Por outro lado, a eotaxina, uma quimiocina altamente específica para eosinófilos e células progenitoras hematopoiéticas³⁵ produzido por EPC²⁵ e a VEGF não estimularam a resposta migracional de EPC. Quando os sobrenadantes foram testados diretamente em ensaios de migração, não houve atividade quimiotática detectável para as células progenitoras. Quando semeado em uma matriz angiogênica, a ECFC formou estruturas semelhantes ao longo de um período de 8 a 14 horas. Isso confirmou o potencial angiogênico de EPC extraído do sangue de indivíduos com asma.

Os pericitos desempenham importante papel no controle da infiltração de células imunes da corrente sanguínea em direção ao local da inflamação na asma alérgica. Estudos demonstram que, quando essas células migram dos vasos sanguíneos em direção ao foco inflamatório, eles deixam lacunas na parede vascular que podem resultar em extravasamento e infiltração descontrolada de células imunes.³⁶ Além disso, evidências recentes indicam que os pericitos participam ativamente no recrutamento de células imunes, seja pela secreção de quimiocinas pró-inflamatórias (como CXCL1 e CXCL8), seja pela indução de vasodilatação — mecanismo que amplifica o fluxo sanguíneo e facilita a migração celular.³⁷ Tais funções destacam a dupla atuação dos pericitos: tanto na fase inicial da resposta inflamatória quanto na sua propagação.³⁸

[Início << Resposta Tardia da Asma](#)
[Anterior << Células Epiteliais](#)

[Home](#)

Design by Walter Serralheiro

[Próximo >> Óxido Nítrico](#)

Referências

01. Goldenberg NM, Kuebler WM. Endothelial cell regulation of pulmonary vascular tone, inflammation, and coagulation. *Compr Physiol*. 2015; 5 (2):531–559.
02. Hallmann R, Horn N, Selg M, Wendler O, Pausch F, Sorokin LM. Expression and function of laminins in the embryonic and mature vasculature. *Physiol Rev*. 2005; 85 (3):979–1000.
03. Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, van Zandvoort MA, Oude Egbrink MG. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch*. 2007; 454 (3):345–359.
04. Kutcher ME, Herman IM. The pericyte: cellular regulator of microvascular blood flow. *Microvasc Res*. 2009; 77 (3):235–246.
05. Simon, HU. – *CRC Desk Reference for Allergy and Asthma* . 1ª edição. Boca Raton: CRC Press; 2000.
06. Andrew Reichard and Kewal Asosingh (May 13th 2019). Endothelial Cells in Asthma, Asthma - Biological Evidences, Celso Pereira, IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.85110. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/66011>.
07. Feinmark SJ, Cannon Pj. Endothelial cell leukotriene C 4 synthesis results from intercellular transfer of LTA 4 synthesized by polymorphonuclear leukocytes. *J Biol Chem* 1986; 261:16466-72.
08. Gosset P, Jeannin P, Lassalle P, Joseph M, and Tonnel A. – The Role of Endothelial Cells in Asthma. *In* : Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR and Woolcock AJ. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997:507-522.
09. Larsen CG, Anderson AO, Appella E, Oppenheim JJ, Matsushima K. The neutrophil activating protein (NAP-1) is also chemotactic for T lymphocytes. *Science* 1989;243:1464-6.
10. Collins PD, Weg WB, Gaccioli LH, Watson ML, Moqbel R, Williams TJ. Eosinophil accumulation induced by human interleukin 8 in guinea pig *in vivo* . *Immunology* 1993; 79:312-8.
11. Erger RA, Casale TB. Interleukin-8 is a potent, mediator of eosinophil chemotaxis through endothelium and epithelium. *Am J Physiol* 1995; 268:L117-22.
12. Alam R, Stafford P, Forsythe P et al. RANTES is a chemotactic and activating factor for human eosinophils. *J Immunol* 1993; 150:3442-8.
13. Bevilacqua MP, Pober JS, Mendrick DL, Cotran RS, Gimbrone MA. Identification of an inducible

endotelial-leucocyte adhesion molecule. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84:9238-42.

14. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J* 1999; 13 (1):9-22.

15. Asai K, Kanazawa H, Kamoi H, Shiraishi S, Hirata K, Yoshikawa J. Increased levels of vascular endothelial growth factor in induced sputum in asthmatic patients. *Clin Exp Allergy* 2003; 33 (5):595-599.

16. Simcock DE, Kanabar V, Clarke GW, O'Connor B, Lee TH, Hirst SJ. Proangiogenic activity in bronchoalveolar lavage fluid from patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:146-153.

17. Kanazawa H, Hirata K, Yoshikawa J. Involvement of vascular endothelial growth factor in exercise induced bronchoconstriction in asthmatic patients. *Thorax* 2002; 57:885-888.

18. Asai K, Kanazawa H, Otani K, Shiraishi S, Hirata K, Yoshikawa J. Imbalance between vascular endothelial growth factor and endostatin levels in induced sputum from asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 571-575.

19. Asai K, Kanazawa H, Kamoi H, Shiraishi S, Hirata K, Yoshikawa J. Increased levels of vascular endothelial growth factor in induced sputum in asthmatic patients. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:595-599.

20. Abdel-Rahman AM, el-Sahrigy SA, Bakr SI. A comparative study of two angiogenic factors: Vascular endothelial growth factor and angiogenin in induced sputum from asthmatic children in acute attack. *Chest* 2006; 129:266-271.

21. Lee HY, Min KH, Lee SM, Lee JE, Rhee CK. Clinical significance of serum vascular endothelial growth factor in young male asthma patients. *Korean J Intern Med* 2017; 32(2):295-301.

22. Hashimoto M, Tanaka H, Abe S. Quantitative analysis of bronchial wall vascularity in the medium and small airways of patients with asthma and COPD. *Chest* 2005; 127:965-972.

23. Salvato G. Quantitative and morphological analysis of the vascular bed in bronchial biopsy specimens from asthmatic and non-asthmatic subjects. *Thorax* 2001; 56:902-906.

24. Yoon CH, Hur J, Park KW, Kim JH, Lee CS, Oh IY, et al. Synergistic neovascularization by mixed transplantation of early endothelial progenitor cells and late outgrowth endothelial cells: The role of angiogenic cytokines and matrix metalloproteinases. *Circulation* 2005; 112:1618-1627.

25. Asosingh K, Hanson JD, Cheng G, Aronica MA, Erzurum SC. Allergen-induced, eotaxin-rich, proangiogenic bone marrow progenitors: A blood-borne cellular envoy for lung eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:918-925.

26. Imaoka H, Punia N, Irshad A, Ying S, Corrigan CJ, Howie K, O'Byrne PM, Gauvreau GM, Sehmi R. Lung homing of endothelial progenitor cells in humans with asthma after allergen challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:771-8.

27. Asosingh K, Cheng G, Xu W, Savasky BM, Aronica MA, Li X, et al. Nascent endothelium initiates Th2 polarization of asthma. *J Immunol* 2013; 190:3458-3465.

28. Rose JA, Erzurum S, Asosingh K. Biology and flow cytometry of proangiogenic hematopoietic progenitor cells. *Cytometry Part A*. 2015; 87:5-19.

29. Ingram DA, Mead LE, Tanaka H, Meade V, Fenoglio A, Mortell K, et al. Identification of a novel hierarchy of endothelial progenitor cells using human peripheral and umbilical cord blood. *Blood* 2004; 104(9):2752-2760.

30. Yoder MC. Defining human endothelial progenitor cells. *J Throm Haemost* 2009; 7(Suppl 1):49-52.

31. Addison CL, Daniel TO, Burdick MD, Liu H, Ehlert JE, Xue YY, Buechi L, Walz A, Richmond A, Strieter RM. The CXC chemokine receptor 2, CXCR2, is the putative receptor for ELR+ CXC chemokine-induced angiogenic activity. *J Immunol* 2000 Nov 1; 165:5269-77.

32. Sukkar A, Jenkins A, Sanchez J, Wagner EM. Inhibition of CXCR2 attenuates bronchial angiogenesis in the ischemic rat lung. *J Appl Physiol* 2008; 104:1470-1475.

- 33.Keane MP, Belperio JA, Xue YY, Burdick MD, Strieter RM. Depletion of CXCR2 inhibits tumor growth and angiogenesis in a murine model of lung cancer. *J Immunol*. 2004 Mar 1;172(5):2853-60.
- 34.Teicher BA. Antiangiogenic agents and targets: A perspective . *Biochem Pharmacol* 2011;81:6-12.
- 35.Sehmi R, Dorman S, Baatjes A, Watson R, Foley R, Ying S, Robinson DS, Kay AB, O'Byrne PM, Denburg JA. Allergen-induced fluctuations in CCR3 expression on bone marrow CD34+ cells from asthmatics subjects: significance for mobilization of hemopoietic progenitor cells in allergic inflammation. *Immunology* 2003;109:536-546.
- 36.Ferland-McCollough D, Slater S, Richard J, Reni C, Mangialardi G. Pericytes, an overlooked player in vascular pathobiology. *Pharmacol Ther* 2017; 171:30-42.
- 37.Navarro R, Compte M, Álvarez-Vallina L, Sanz L. Immune Regulation by Pericytes: Modulating Innate and Adaptive Immunity. *Front Immunol* 2016; 7:480.
- 38.Garrison AT, Bignold RE, Wu X, Johnson JR. Pericytes: The lung-forgotten cell type. *Front Physiol* 2023; 14:1150028.

[Home](#)

[Início << Resposta Tardia da Asma](#)
[Anterior << Células Epiteliais](#)

Design by Walter Serralheiro

[Próximo >> Óxido Nítrico](#)