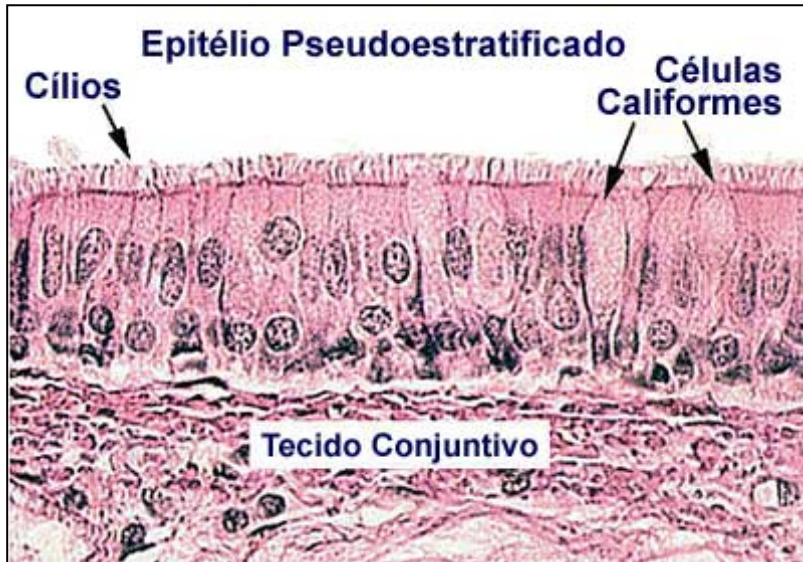


Asma Brônquica

Resposta Tardia da Asma

Células Epiteliais



O epitélio brônquico é formado por três tipos principais de células (colunar ciliada, célula Clara e célula caliciforme), que juntas formam uma camada pseudoestratificada. A camada epitelial repousa sobre um substrato de tecido conjuntivo, consistindo de membrana basal, lâmina própria e submucosa, contendo fibras musculares, glândulas e cartilagem (**Figura 1**).

O epitélio brônquico na visão tradicional constituía-se somente em uma barreira física passiva aos agentes nocivos e ao ambiente externo. Hoje sabe-se que as células epiteliais são essenciais na manutenção da homeostase das vias aéreas porém, ao mesmo tempo, podem iniciar e perpetuar a inflamação que pode resultar em sério dano às vias aéreas. Somente

na última década a influência do epitélio brônquico na inflamação começou a ser conhecida. Mesmo em pacientes com asma leve, extensas áreas de epitélio danificado podem ser evidenciadas. O epitélio desenvolve um papel metabólico ativo, tendo participação importante na modulação da inflamação.

Na asma, as glândulas mucosas são encontradas em toda a árvore brônquica, presentes inclusive nos bronquíolos periféricos, onde normalmente estão ausentes. As glândulas mucosas nos brônquios segmentares de pacientes com asma estão consideravelmente aumentadas, com volume duas vezes maior do que em normais. O aumento das células caliciformes pode ser obscurecido pela descamação epitelial.

O epitélio exerce influência na resposta inflamatória como células alvo e como células efetoras. As células epiteliais são alvo de estímulos tanto endógenos como exógenos que as influenciam a respostas que variam de mudanças na dinâmica ciliar, a regulação do transporte de íons e fluidos, a produção, a secreção e mobilização de muco, a produção de mediadores, incluindo substâncias antibacterianas (lactoferrina e lisozima), antiproteases, sistemas antioxidantes (superóxido dismutase, catalase, ciclo redox glutatona) e a apresentação de antígenos e substâncias estranhas às células imunológicas das vias aéreas.

O epitélio brônquico forma uma camada contínua, compacta, e deste modo protege o tecido subjacente contra agentes nocivos, mantendo a arquitetura tecidual. A integridade é mantida por vários mecanismos de adesão (1). O desmossomo (*macula adherente*) e a junção intermediária (*zonula adherente*) participam na manutenção da forte adesão célula-a-célula. Na região apical de cada célula ocorre uma firme e estreita coligação (*zona occludens*). Forma-se um cinturão ao redor da célula epitelial, com o qual as membranas laterais de células vizinhas estão em íntimo contato, entretanto, este cinturão formado pela junção de oclusão é descontínuo, recebendo a denominação de *fasciae occludens*. Sob microscopia eletrônica de transmissão, a junção da oclusão aparece como uma série de sítios de aparente fusão parcial das membranas laterais de células vizinhas. As células epiteliais são todas fixadas a membrana basal por hemidesmossomos.

Tanto em biópsias de pacientes com asma leve como naqueles com asma severa, constatam-se alterações do epitélio

brônquico, caracterizadas pelo desnudamento epitelial com a perda de sua integridade. O dano epitelial é decorrente da ação da MBP e de outros mediadores inflamatórios liberados por eosinófilos ativados; por infecções virais; pela exposição ao ozônio, a sensibilizantes químicos e a alérgenos; pela ação de radicais livres; pela atuação de proteases liberadas por células inflamatórias; todos com ações altamente tóxicas sobre o epitélio respiratório.

Vários estudos confirmaram uma associação entre a lesão epitelial da asma e o grau de hiper-responsividade brônquica (2-5). Esta associação pode ser explicada por vários mecanismos.

- 1** O dano epitelial resultaria em perda da função de barreira, permitindo que agentes nocivos ou alérgenos penetrem diretamente na parede brônquica e alcancem a submucosa. Na submucosa, estas substâncias podem ativar as células inflamatórias capazes de liberar mediadores inflamatórios e que modulam o tônus do músculo liso peribrônquico.
- 2** O dano epitelial pode expor terminações nervosas aferentes desmielinizadas. Em consequência, estes nervos podem ser facilmente estimulados por mediadores inflamatórios ou partículas inaladas, conduzindo a um reflexo axonal e subsequente liberação de neuropeptídeos que determinam uma inflamação neurogênica (6).
- 3** O epitélio secreta substâncias que podem contribuir para suprimir a broncoconstrição (fatores relaxantes), tais como as prostaglandinas (PGE_2), a prostaciclina, o óxido nítrico e o EpDRF (*epithelial-derived relaxing factor*) (7). A perda destes fatores pode contribuir para a hiper-responsividade brônquica.
- 4** As células epiteliais brônquicas contêm a enzima NEP (*neutral endopeptidase*), que participa do metabolismo de uma variedade de peptídeos, com efeitos contráteis sobre a musculatura lisa. O dano epitelial com a perda da atividade da NEP pode diminuir a degradação química destes peptídeos e desta forma aumentar a broncoconstrição (8,9).
- 5** O dano epitelial é capaz de desencadear a produção e liberação de mediadores, como a $PGE_{2\alpha}$ o HODE (13-hydroxy-linoleic acid) e a endotelina-1 (ET-1), que podem também afetar a hiper-responsividade (10).

Existe uma hipótese de que o epitélio é capaz de regular o calibre das vias aéreas pela secreção de substâncias que alteram a responsividade e o relaxamento da musculatura lisa (11). A principal prostaglandina com características relaxantes sintetizada pelo epitélio é a PGE_2 . Embora pequenas quantidades de $PGF_{2\alpha}$ sejam também produzidas pelo epitélio, podendo causar contração e hiper-responsividade muscular, a sua liberação é insignificante quando comparada às grandes quantidades de PGE_2 . Outra substância relaxante não-prostanóide secretada pelo epitélio é o fator relaxante derivado do epitélio (EpDRF). Danos ao epitélio com remoção do mesmo por descamação podem estar associados à redução na produção do EpDRF e consequente broncoconstrição. Lesões epiteliais decorrentes de agentes infecciosos (12), principalmente os vírus, ou de poluentes atmosféricos alteraram a responsividade das vias aéreas em normais, sendo mais intensa em asmáticos, constituindo-se os vírus em um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento e exacerbação da asma.

EPITÉLIO BRÔNQUICO – MEDIADORES CELULARES			
ESTÍMULO INTRALUMINAL / INALADO			
(Alérgenos O ₃ NO ₂ Vírus)			
			
MEDIADORES	QUIMOCINAS	CITOCINAS	FATORES DE CRESCIMENTO
EpDRF	IL-8 GRO-γ GRO-α	GM-CSF G-CSF M-CSF	EGF bFGF IGF-1
NO	RANTES	IL-1 E IL-6	TGF-α TGF-β
PGE ₂	MCP-1 MCP-4 MIP-1α	IL-10 IL-11 IL-16	PDGF SCF
15-HETE	EOTAXINA	TNF-α	ENDOTELINA-1
VASODILATAÇÃO	INFLAMAÇÃO		FIBROSE E HIPERPLASIA MUSCULAR LISA

Como células efectoras as células epiteliais respondem a estes estímulos produzindo mediadores inflamatórios como as prostaglandinas (PGE₂ e PGF_{2α}), o HETE, o PAF, o óxido nítrico (NO), peptídeos, citocinas (IL-6, IL-8, IL-11, GM-CSF, G-CSF) e quimocinas (RANTES, eotaxina, IL-16, MCP-1, MCP-3, MCP-4 e MCP-1α) (**Figura 2**)(13 - 17).

Em asmáticos ocorre um aumento da síntese de IL-8 (16,18,19) pelas

células epiteliais, desempenhando função de quimioatração para neutrófilos e linfócitos T (20,21), com potencial ação quimiotática para eosinófilos previamente expostos ao GM-CSF e IL-3 (22). A IL-6 está ligada à ativação e proliferação de células T (23). O GM-CSF é uma das citocinas mais estudadas na asma, por contribuir para inflamação pelo aumento da sobrevivência e ativação de eosinófilos, ativação de neutrófilos e de macrófagos, que passam a desenvolver atividade citotóxica aumentada, com a geração de mediadores e fagocitose (24,25). Os mecanismos pelos quais ocorre aumento na expressão GM-CSF pelo epitélio brônquico em asmáticos são desconhecidos, porém a estimulação pela IL-1 pode ter participação, pois os níveis da IL-1 estão elevados nas vias aéreas destes pacientes (26). Quando do uso de nedocromil sódico, um antiinflamatório utilizado por inalação no tratamento da asma, ocorre redução do GM-CSF induzido pela IL-1 em mais de 40%, porém sem efeitos na produção da IL-1(27). A produção de RANTES pelas células epiteliais estimuladas em asmáticos contribui para o recrutamento de eosinófilos, pois o RANTES é quimiotático para eosinófilos, linfócitos T de memória e monócitos (28,29).

O epitélio brônquico pode expressar moléculas de adesão que se ligam a células inflamatórias como eosinófilos e neutrófilos. As conseqüências são de natureza estrutural e funcional: estrutural, pois tal expressão permite a ligação de células inflamatórias, e funcional porque a expressão pode modificar a natureza do processo inflamatório.

As células do epitélio brônquico podem expressar a molécula MHC-classe II e, por conseguinte, como outras células epiteliais tais como os queratinócitos ou células M, serem capazes de desempenhar a função de células apresentadoras de antígenos. Esta capacidade, entretanto, é muito limitada, não tendo a mesma dimensão das células dendríticas.

Ainda não é evidente se as células epiteliais podem ou não ser ativadas diretamente por alérgenos inalados. Vários alérgenos são proteases que podem ativar os (PAR) –2 (*protease-activated receptor*), os quais apresentam expressão aumentada na células epiteliais das vias aéreas de pacientes com asma (30). Recentemente, o grupo de Montpellier - França, descreveram através de uma comunicação (31), que as células epiteliais de pacientes com asma, porém não as de indivíduos sãos, apresentam receptores FcεRI e FcεRII capazes de serem diretamente ativados por anticorpos anti-IgE, sendo possível que estas células possam ser ativadas diretamente por alérgenos.

[Informações Médicas](#) [Home](#)

Design by Walter
Serralheiro

[Início << Resposta Tardia da Asma](#)
[Anterior << NANC e Taquicininas](#)

[Próximo >> Células Endoteliais](#)

Bibliografia:

01. Bai A, Eidelman DH, Hogg JC, James AL, Lambert RK, Ludwig MS, Martin J, McDonald DM, Mitzner WA, Okazawa M, Pack RJ, Paré PD, Schellenberg RR, Tiddens HAW, Wagner EM, Yager D. Proposed nomenclature for quantifying subdivisions of the bronchial wall. *J Appl Physiol* 1994; 77:1011.

02. Bousquet J, Chané P, Lacoste JY, Berneon G, Ghavanian N, Enander I, Venge P, Ahlstedt S, Simony-Lafontaine J, Godard P, Michel FB. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990; 323:1033.

03. Beasley R, Roche WR, Roberts JA, Holgate ST. Cellular events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:806.
04. Jeffery PK, Wardlaw AJ, Nelson FC, Collins JV, Kay AB. Bronchial biopsies in asthma. An ultrastructural, quantitative study and correlation with hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1745.
05. Laitinen LA, Heino M, Laitinen A, Kava T, Haahtela T. Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:599.
06. Barnes PJ. Asthma as an axon reflex. *Lancet* 1986; 1:242.
07. Raeburn D, Webber SE. Proinflammatory potential of the airway epithelium in bronchial asthma. *Eur Respir J* 1994; 7:2226.
08. Nadel JA, Borson DB. Modulation of neurogenic inflammation by neutral endopeptidase. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:S33.
09. Baraniuk JN, Ohkubo K, Kwon OJ, Mak J, Ali M, Davies R, Twort C, Kaliner M, Letarte M, Barnes PJ. Localization of neutral endopeptidase (NEP) mRNA in human bronchi. *Eur Respir Dis* 1995; 8:1458.
10. Henricks PA, Engels F, van der Vliet H, Nijkamp FP. 9- and 13-hydroxy-limoleic acid possess chemotactic activity for bovine and human polymorphonuclear leukocytes. *Prostaglandins* 1991; 41:21.
11. White SR. – Epithelium as a Target. In: Peter J. Barnes, Grunstein MM, Leff AR and Woolcock AJ. *Asthma*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997:875-899.
12. Empey DW, Laitinen LA, Jacobs L, GoldWH, Nadel JA. Mechanism of bronchial hyperreactivity in normal and asthmatic subjects after upper respiratory tract infection. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113:131.
13. Alam R, York J, Boyars M et al. Increased MCP-1, RANTES, and MIP-1a in bronchoalveolar lavage fluid of allergic asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1398.
14. Berkman N, Krishnan VL, Gilbey T, et al. Expression of RANTES mRNA and protein in airways of patients with mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1804.
15. Laberge S, Ernst P, Ghaffar O et al. Increased expression of interleukin-16 in bronchial mucosa of subjects with atopic asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 17:193.
16. Mattoli S, Marini M, Fasoli A. Expression of the potent inflammatory cytokines, GM-CSF, IL-6, and IL-8, in bronchial epithelial cells of asthmatic patients. *Chest* 1992; 101:27S.
17. Taha RA, Minshall EM, Miotto D et al. Eotaxin and monocyte chemoattractant protein-4 mRNA expression in small airways of asthmatic and nonasthmatic individuals. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:476.
18. Marini M, Vittori E, Hollemborg J, Mattoli S. Expression of the potent inflammatory cytokines, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-6 and interleukin-8 in bronchial epithelial cells of patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89:1001.
19. Wang JH, Trigg CJ, Devalia JL, Jordan S, Davies RJ. Effect of inhaled beclomethasone dipropionate on expression of proinflammatory cytokines and activated eosinophils in the bronchial epithelium of patients with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94:1025.
20. 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.
21. Taub DD, Anver M, Oppenheim JJ, Longo DL, Murphy WJ. T lymphocyte recruitment by interleukin-8 (IL-8): IL-8-induced degranulation of neutrophils releases potent chemoattractants for human T lymphocytes both *in vitro* and *in vivo*. *J Clin Invest* 1996; 97:1931.
22. Warringa RAJ, Koenderman L, Kok PTM, Kreukniet J, Buijnzeel PLB. Modulation and induction of eosinophil chemotaxis by granulocyte-macrophage colony-stimulation factor and interleukin-3. *Blood* 1991; 77:2694.
23. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood* 1989; 74:1.
24. Lopez AF, Williamson DJ, Gamble JR, et al. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor stimulates *in vitro* mature human neutrophil and eosinophil function, surface receptor expression, and survival. *J Clin Invest* 1986; 78:1220.
25. Ruef C, Coleman DL. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: pleiotropic cytokine with potential clinical usefulness. *Rev Infect Dis* 1990; 12:41.
26. Mattoli S, Mattoso VL, Soloperto M, Allegra L, Fasoli A. Cellular and biochemical characteristics of bronchoalveolar lavage fluid in symptomatic nonallergic

asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87:794.

27. Marini M, Soloperto M, Zheng Y, Mezzetti M, Mattoli S. Protective effect of nedocromil sodium on the IL-1-induced release of GM-CSF from cultured human bronchial epithelial cells. *Pulm Pharmacol* 1992; 5:61.

28. Rot A, Krieger M, Brunner T, Bischoff SC, Schall TJ, Dahinden CA. RANTES and macrophage inflammatory protein 1a induce the migration and activation of normal human eosinophil granulocytes. *J Exp Med* 1992; 176:1489.

29. Meurer R, van Riper G, Freeney W, et al. Formation of eosinophilic and monocytic intradermal inflammatory sites in the dog by injection of human RANTES but not human monocyte chemoattractant 1, human macrophage inflammatory protein 1a, or human interleukin-8. *J Exp Med* 1993; 178:1913.

30. Knight DA, Lim S, Scaffidi AK et al. Protease-activated receptors in human airways: upregulation of PAR-2 in respiratory epithelium from patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:797.

31. Godard PH, Chanez P. Epithelium et asthme. (online) Disponível na internet via www. URL: <http://www.remcomp.fr/asmanet/epithelium-asthme.html> Arquivo capturado em 11 de fevereiro de 2003.

[Informações Médicas](#)

[Home](#)

Design by Walter

Serralheiro

[Início << Resposta Tardia da Asma](#)

[Anterior << NANC e Taquicininas](#)

[Próximo >> Células Endoteliais](#)