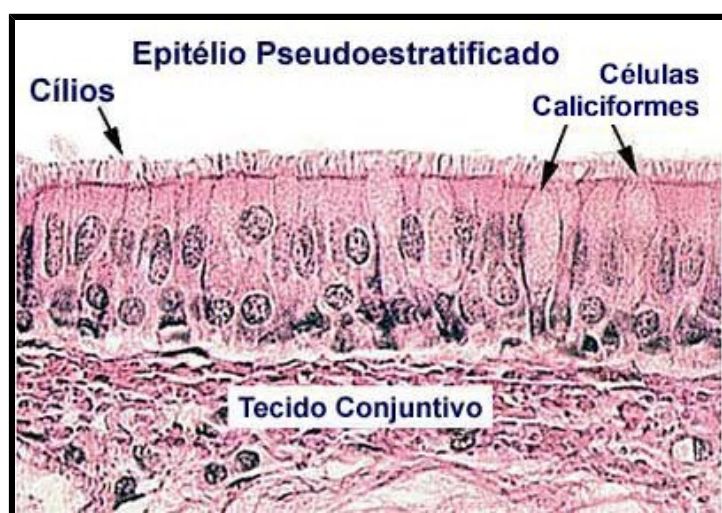


Asma

Resposta Tardia da Asma

CÉLULAS EPITELIAIS

O dano epitelial é uma característica patológica observada em todos os fenótipos de asma.¹



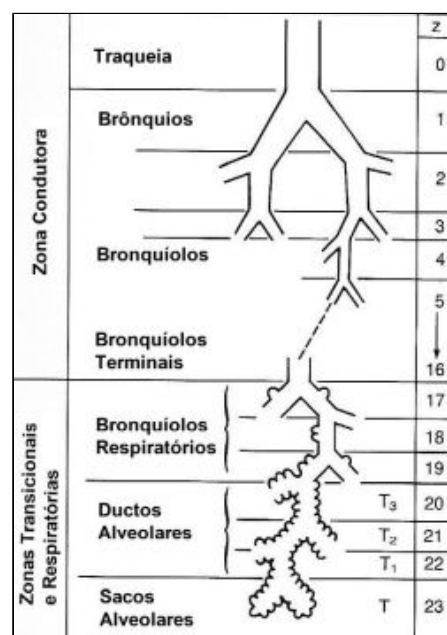
O epitélio das vias aéreas é uma barreira ao meio ambiente, um regulador do conteúdo líquido da superfície das vias aéreas e uma fonte de citocinas e outros produtos que regulam a sua fisiologia. O epitélio protege as vias aéreas e o pulmão distal de lesões, patógenos e alérgenos. Em síntese, o epitélio das vias aéreas assume uma importante função como ponto de contato crítico entre o organismo e o mundo externo, desempenhando um papel fundamental na regulação da estabilidade interna diante das influências ambientais. **(Figura 1)**

A origem do epitélio das vias aéreas superiores não é a mesma quando

relacionada ao desenvolvimento do epitélio das vias aéreas inferiores e alveolar. A característica do epitélio muda em regiões específicas, sendo um epitélio colunar pseudoestratificado no nariz, traqueia e brônquios, passando para células cuboidais nos bronquíolos e formando um epitélio alveolar denso de uma única célula,^{2,3} altamente vascularizado responsável pelas trocas gasosas.

A análise mais aceita da anatomia normal das vias aéreas continua sendo a de Weibel⁴ que numerou gerações sucessivas de vias aéreas da traqueia (geração 0) até os sacos alveolares (geração 23) **(Figura 2)**. Esta fórmula indica uma traqueia, dois brônquios principais, quatro brônquios lobares, 16 brônquios segmentares e assim por diante. A região de transição entre os bronquíolos terminais e os alvéolos é conhecida como junção do ducto bronquíolo-alveolar. Nos alvéolos os pneumócitos do Tipo I são células epiteliais de forma plana que facilitam a transferência de oxigênio para a corrente sanguínea,⁵ enquanto que os pneumócitos do Tipo II são células em forma cuboidal que servem como células progenitoras para os pneumócitos Tipo I e contribuem para o tecido alveolar regenerando-o após lesão. Elas participam da produção de surfactante para reduzir a tensão superficial na interface ar-líquido do pulmão, e desempenham uma função essencial como facilitadoras de diversas atividades das células do sistema imunológico relacionadas aos mecanismos de defesa antiviral.^{6,7}

O epitélio brônquico é formado por cinco tipos principais de células (célula basal, colunar ciliada, célula em clava, célula caliciforme e suprabasais) e células raras como ionócitos, células neuroendócrinas pulmonares e células em tufo/escova,⁸ que juntas, formam uma camada pseudoestratificada.⁹ As células em clava podem dar origem a células ciliadas e caliciformes,



apresentando a extraordinária capacidade de se desdiferenciar em células basais, se necessário (p. ex. após lesão/perda de células basais).^{10,11} 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**).

As células basais são encontradas no epitélio das vias aéreas desde a traqueia decrescendo em número até os bronquíolos respiratórios.¹² Ficam abaixo das células colunares, dando origem à aparência pseudoestratificada e estão ausentes nos bronquíolos. São as células-tronco responsáveis por produzir novas células epiteliais e caliciformes. Elas são células-tronco candidatas nas vias aéreas, responsáveis pela "reposição" celular normal e remodelamento epitelial após lesão pulmonar.¹³

As células ciliadas, o tipo celular predominante no epitélio das vias aéreas, são caracterizadas pelo citoplasma transparente aos elétrons e são responsáveis pela propulsão da secreção traqueobrônquica em direção à faringe. Estas células também influenciam a composição do líquido periciliar e, posteriormente, a batida dos cílios.

As células caliciformes e as células serosas, ao contrário das células epiteliais ciliadas, têm grânulos com elétrons densos contendo, respectivamente, mucina ácida e neutra, que proporcionam a cobertura mucosa com propriedades viscoelásticas específicas requeridas para batimento ciliar eficaz e depuração mucociliar. As células em clava possuem a capacidade de se renovar autonomamente e de produzir células ciliadas para regenerar o tecido danificado das vias respiratórias.

A presença de células basais contribui para a aparência pseudoestratificada do epitélio nos grandes brônquios e traqueia e desempenham um papel na ligação das células superficiais à membrana basal das vias respiratórias. Embora as células mucosas e serosas tenham se mostrado capazes de divisão, as células basais são consideradas as células-tronco (progenitoras) das outras células epiteliais.¹⁴ Na presença de IL-13, as células ciliadas também sofrem transdiferenciação em células caliciformes.¹⁵

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. As secreções glandulares excessivas, provavelmente são desencadeadas pela degranulação dos mastócitos e parecem ter importante contribuição para a mortalidade do estado asmático.¹⁶

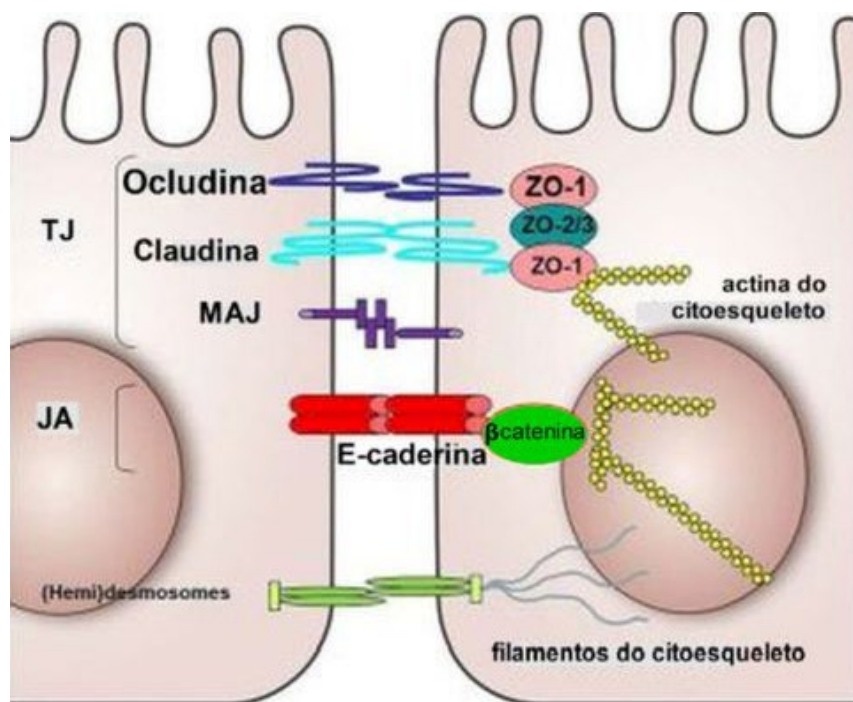
O epitélio brônquico na visão tradicional constituía-se somente em uma barreira física passiva aos agentes nocivos e ao ambiente externo, preservando o isolamento dos tecidos internos de possíveis ameaças externas. Hoje sabe-se que as células epiteliais das vias aéreas desempenham um papel importante nas funções imunológicas inatas dos pulmões e 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. Assim, a capacidade do epitélio de atuar como uma barreira física depende da integridade das células que o compõem e de suas conexões, especialmente as junções estreitas e aderentes.¹⁷ Somente nas últimas décadas 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.

O epitélio exerce influência na resposta inflamatória como células alvo e como células efectoras. As células epiteliais são alvo de estímulos tanto endógenos como exógenos que influenciam respostas que variam de mudanças na dinâmica ciliar, regulação do transporte de íons e fluidos, produção, secreção e mobilização de muco, na produção de mediadores, incluindo substâncias antibacterianas (lactoferrina e lisozima), antiproteases, sistemas antioxidantes (superóxido dismutase, catalase, ciclo redox da glutatona) e inclusive a apresentação de antígenos e substâncias estranhas às células imunológicas das vias aéreas. O epitélio das vias aéreas é dinâmico e continuamente reabastecido por células progenitoras basais.^{18,19}

As células epiteliais das vias aéreas expressam receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), genes indutíveis por ácido retinóico (RIG) – receptores semelhantes ao gene I induzível pelo ácido retinóico (RLRs), que coordenam a expressão de interferons Tipo I e outros genes essenciais, os quais colaboram para estabelecer uma eficaz resposta antiviral; assim como receptor ativado por protease (PAR)-2, que reconhece agentes bacterianos e alérgenos respectivamente. Outros receptores de padrões que 'equipam' as células epiteliais são os receptores *toll-like* (TLRs) que detectam e iniciam rapidamente uma resposta imunológica a ameaças microbianas e os receptores de citocinas, incluindo o TNFR1, que lhes permitem responder a sinais produzidos por células imunológicas, como os macrófagos das vias aéreas.²⁰ Outras classes de receptores são os de reconhecimento de padrões citoplasmáticos – receptores semelhantes a domínio de oligomerização de ligação a nucleotídeos (NOD) (NLRs), receptores de lectina tipo C (CLRs) e receptores purinérgicos também identificados.^{21,22,23}

"Os PRRs (receptores de reconhecimento de padrões) presentes nas células epiteliais das vias aéreas são capazes de identificar tanto PAMPs (padrões moleculares associados a patógenos), derivados de microrganismos, quanto DAMPs (padrões moleculares associados a danos), liberados em situações de morte celular ou lesão tecidual. Quando ativados por esses padrões, os PRRs desencadeiam a produção de citocinas, que, por sua vez, recrutam e estimulam a atividade de células do sistema imune inato e adaptativo."²⁴

A ativação desses receptores provoca a liberação de uma série de moléculas efetoras de defesa, que compreendem fatores antimicrobianos (lisozima, defensinas, colectinas e pentraxinas), citocinas antivirais (interferons), eicosanoides, peptidases, óxido nítrico e citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6), TNF- α) bem como o fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF).^{25,26}



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.²⁷ Uma das principais características do remodelamento epitelial na asma é a perda de proteínas de contato célula-célula, que mecanicamente conectam células epiteliais adjacentes, promovendo assim a manutenção de uma barreira intacta. A impermeabilidade da barreira epitelial é assegurada pelas junções estreitas [*tight junctions*], junções aderentes [*adherens junctions*] e desmossomos [*macula adherens*], o que mantém as células unidas e mantém a polaridade ápico-basal (**Figura 3**).^{21,28,29}

As junções estreitas estão localizadas na parte mais apical da célula, são formadas por proteínas como claudinas, ocludinas e as proteínas de ancoragem da *zonula occludens* (ZO-1, ZO-2 e ZO-3), tendo como função controlar o transporte paracelular das partículas inaladas e o fluxo de moléculas que ocupam o espaço intercelular no epitélio.³⁰ As junções aderentes são formadas por proteínas como caderinas (especialmente E-caderina), glicoproteínas dependentes de cálcio, ligadas ao citoesqueleto da actina. Promovem adesão estável entre células vizinhas e coordenam com as junções estreitas ações para manter o epitélio coeso. Tem relevante ação na manutenção estrutural e sinalização intracelular. Os desmossomos são compostos por proteínas como desmogleínas e desmocollinas ligadas ao citoesqueleto de filamentos intermediários, com a função de conferir resistência mecânica e suporte estrutural. Essas estruturas são as principais reguladoras da permeabilidade epitelial.³⁰

A alteração das estruturas do epitélio conduz a complicações de relevância em doenças respiratórias como na asma onde a E-caderina que é uma molécula transmembrana, se liga à E-caderina da célula vizinha. No lado citoplasmático, a E-caderina se liga a β -catenina. Na asma a quebra das junções pode liberar β -catenina, ativando vias inflamatórias. A redução da E-caderina (por IL-4, IL-13) diminui a ligação da β -catenina à membrana, promovendo sua função como sinalizador nuclear. A β -catenina por sua vez se liga a α -catenina que se conecta aos filamentos de actina do citoesqueleto. A expressão interrompida de E-caderina, β -catenina, ZO-1 e ocludina foi observada no epitélio das vias aéreas de pacientes asmáticos,^{17,22,31} prejudicando a função de barreira do epitélio.^{32,33} Em particular, o fenômeno das E-caderinas pode ser atribuído à transição epitélio-mesenquimal (TEM), na qual as células epiteliais perdem sua polaridade, capacidade adesiva e ancoragem à membrana basal, adquirindo, em contrapartida, características mesenquimais, como maior habilidade migratória.³⁴⁻³⁶ Um dos fatores mais proeminentes para induzir à TEM é o fator de crescimento transformador Beta (TGF- β).³⁷

As partículas fecais do ácaro da poeira doméstica (*Dermatophagoides pteronyssinus*) contêm muitos alérgenos (Derp1-) que aumentam a permeabilidade do epitélio brônquico medida por diminuição na resistência elétrica transepitelial, diretamente através da ativação da protease e indiretamente através do receptor ativado de protease (PAR2).³⁸⁻⁴⁰ Essa ruptura das junções estreitas na camada epitelial não apenas desregula a diferenciação das células epiteliais, mas também favorece a penetração de outros alérgenos e patógenos, que desencadeiam ou exacerbam a asma.⁴¹⁻⁴³ Este processo se

caracteriza pela expressão diminuída de proteínas estruturais que compõem as junções estreitas como ocludinas, ZO, e claudinas nas células epiteliais.^{43,44}

Já está bem comprovado que a presença do vírus sincicial respiratório ou rinovírus nas vias aéreas e a subsequente infecção das células epiteliais das vias aéreas por esses vírus, causam a desintegração das junções aderentes epiteliais e induzem à maior permeabilidade do epitélio das vias aéreas.

Tanto em biópsias de pacientes com asma leve como naqueles com asma severa, constata-se alterações do epitélio brônquico, caracterizadas pelo desnudamento epitelial com a perda de sua integridade. O dano epitelial é decorrente da ação da proteína básica maior (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. Os ácaros do pó doméstico, baratas, fungos e extratos de mofo, todos são potencialmente capazes de romper as junções epiteliais via ativação do receptor PAR-2.⁴⁵

A função prejudicada de barreira epitelial é acompanhada por respostas ao interferon comprometidas na asma, resultando em aumento da replicação viral após infecção por rinovírus em comparação com culturas epiteliais não derivadas de asma.⁴⁶ Vários estudos *in vitro* mostraram que os alérgenos podem romper a barreira epitelial das vias aéreas.⁴⁷ Além das infecções virais,⁴⁸⁻⁵¹ o tabagismo,⁵² a colonização bacteriana e fatores ambientais relacionados à poluição,⁵³⁻⁵⁵ podem conduzir à disfunção da barreira epitelial com o rompimento das junções estreitas.

Vários estudos confirmaram associação entre a lesão epitelial da asma e o grau de hiper-responsividade brônquica.⁵⁶⁻⁵⁹ Esta associação pode ser explicada por vários mecanismos.

- 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 células inflamatórias capazes de liberar mediadores inflamatórios e que modulam o tônus do músculo liso peribrônquico.
- 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 reflexo axonal e subsequente liberação de neuropeptídeos que determinam inflamação neurogênica.⁶⁰
- O epitélio secreta substâncias que podem contribuir para suprimir a broncoconstrição (fatores relaxantes), tais como as prostaglandinas (PGE₂), a prostaciclina, o óxido nítrico e o fator relaxante derivado do epitélio (EpDRF).⁶¹ A perda destes fatores pode contribuir para a hiper-responsividade brônquica.
- As células epiteliais brônquicas contêm a enzima endopeptidase neutra (NEP), 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.^{62,63}
- O dano epitelial é capaz de desencadear a produção e liberação de mediadores, como a PGE_{2a} o HODE (13-hydroxy-linoleic acid) e a endotelina-1 (ET-1), que podem também afetar a hiper-responsividade.⁶⁴

O epitélio medeia processos inflamatórios complexos em resposta à exposição a alérgenos ou gatilhos não alérgicos, incluindo a liberação de um trio de citocinas epiteliais, conhecidas como "alarminas".⁶⁵ As alarminas IL-25, IL-33 e linfopoetina estromal tímica (TSLP) estimulam respostas inflamatórias por meio de inúmeras vias, incluindo endótipo Tipo 2 (IL-4, IL-13 e IL-5) e outros, como vias conduzidas por TH1 – ou TH17 – (IL-17), resultando em vários desdobramentos fisiopatológicos que podem levar a sintomas de asma e exacerbações.^{65,66} A lesão epitelial desencadeia a liberação de diferentes citocinas, quimiocinas e peptídeos antimicrobianos, os quais recrutam e ativam tanto células imunes inatas quanto adaptativas, desempenhando um papel essencial na mediação das respostas imunes e antivirais necessárias, seguidas pelo processo de reparo do epitélio. **(Figura 4)**

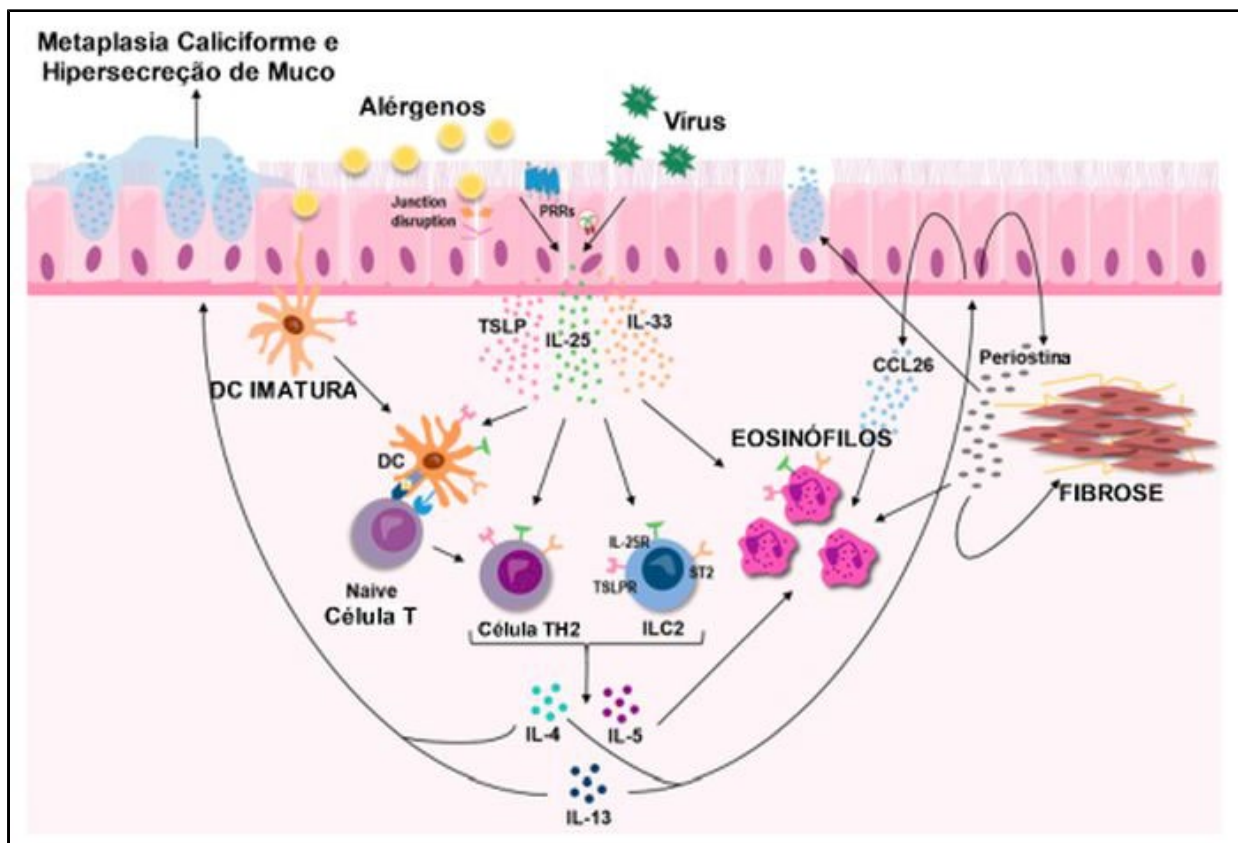


Figura 4 – As citocinas epiteliais, conhecidas como "alarminas" TSLP, IL-25, IL33, são secretadas em reação a diversos estímulos, incluindo alérgenos e vírus respiratórios. Elas desempenham um papel central como as principais impulsionadoras iniciais da inflamação Tipo 2 nas vias aéreas, influenciando tanto células imunes inatas quanto adaptativas. Figura retirada de Calvén J et al. *Int J Mol Sci* 2020 Nov 24;21(23):8907.

A IL-25 é expressa no epitélio das vias aéreas como uma citocina pré-formada e armazenada no citoplasma, permitindo assim uma rápida liberação após estimulação celular por gatilhos ambientais, inclusive alérgenos.⁶⁷

A IL-25 provoca um tipo de inflamação TH2-skewed marcada por superexpressão das citocinas IL-4, IL-5 e IL-13, observando-se que em pacientes com asma isso leva a um aumento nos níveis séricos de IgE, eosinofilia sanguínea e alterações patológicas nos pulmões caracterizadas por aumento de produção de muco e hiperplasia de células epiteliais.^{57,68} A liberação de IL-25 pelas células epiteliais das vias aéreas contribui para muitas outras características patogênicas da asma, incluindo o recrutamento de eosinófilos e remodelação das vias aéreas. A ativação de eosinófilos por IL-25 aumenta a expressão gênica e a liberação de várias quimiocinas, incluindo proteína quimioatraente de monócito-1 (MCP-1), proteína inflamatória do macrófago-1a (MIP-1a) e citocinas IL-8 e IL-6.⁶⁹ Além disso, IL-25 demonstrou aumentar significativamente a expressão de superfície da molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) enquanto suprime ICAM-3 e L-selectina em eosinófilos, facilitando assim transmigração endotelial.⁷⁰ A IL-25 se liga a um receptor heterodimérico, o IL-17RA/IL-17RB (IL-25R), o qual está presente em diversos tipos celulares, incluindo ILC2s, células TH2 de memória ativada, células dendríticas (DCs) ativadas por TSLP, mastócitos, eosinófilos e células endoteliais.⁷¹⁻⁷⁵ A IL-25 contribui para a angiogênese na asma, aumentando a expressão do receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) / VEGF nas células endoteliais.⁷⁶

A IL-33 é uma molécula que após dano do epitélio pode orquestrar o recrutamento e ativação de células responsáveis pela inflamação. A expressão de IL-33 é regulada positivamente na mucosa brônquica de pacientes asmáticos, relacionada à gravidade da doença.^{77,78} Nos brônquios, a liberação de IL-33 foi proposta como responsável pelo desencadeamento e exacerbação da hiper-responsividade das vias aéreas e asma.^{79,80}

A IL-33 é altamente expressa no epitélio brônquico de pacientes com asma⁶⁸ com expressão aumentada após exposição a alérgenos ambientais,^{68,81,82} sendo uma das primeiras citocinas liberadas em resposta a alérgenos e sua concentração elevada se correlaciona com a gravidade da doença.⁸³ A IL-33 induz diretamente à produção de citocinas, incluindo IL-4, IL-5, IL-13 e IL-9 em células T CD4+.⁸⁴

A IL-33 se liga a um receptor heterodimérico composto pelo receptor 1 de IL-1 (IL1RL1, também chamado de ST2) e pela proteína acessória do receptor de IL-1, resultando na ativação das vias de sinalização NF- κ B e MAPK.^{71,85,86} A função mais estabelecida da IL-33 é a ativação de células imunes que expressam ST2 envolvidas na imunidade T2, como ILC2s, células TH2, mastócitos, eosinófilos, DCs e basófilos.⁸⁷⁻⁹²

A IL-33 favorece a degranulação dos mastócitos e a produção de quimiocinas, aumentando a magnitude da resposta individual dos mastócitos.⁹³ IL-33 modifica o fenótipo e a infiltração de mastócitos.

Inicialmente, foi observado que a TSLP estimula respostas alérgicas ao agir sobre as DCs, aumentando a expressão do ligante OX40 (OX40L), CD80 e CD86. Esse processo, por sua vez, facilita a diferenciação de células T CD4⁺naive em células TH2 pró-inflamatórias, que secretam IL-4, IL-5, IL-13 e TNF, contribuindo assim para a cascata inflamatória característica dessas respostas alérgicas.^{94,95}

Os níveis de TSLP no lavado broncoalveolar e nas biópsias brônquicas estão elevados em pacientes com asma em comparação com indivíduos saudáveis e se correlacionam com a gravidade da doença, apresentando uma correlação negativa com a função pulmonar definida pelo volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF₁).⁹⁶⁻⁹⁹ A TSLP inicia múltiplas respostas imunológicas inatas e adaptativas *downstream* envolvidas na inflamação da asma.^{94,95, 100-102}

Em resposta a estímulos patogênicos ou lesão mecânica, a TSLP exacerba a inflamação alérgica ativando muitas células efetoras que participam da cascata imune, incluindo células linfoides inatas ILC2s DCs mieloides.^{68,103-106} A TSLP produzida pelas células basais estimula as DCs, promovendo a maturação do fenótipo de células TH2 e a liberação de IL-4, IL-5 e IL-13.¹⁰⁷

Os receptores TSLP foram descritos em mastócitos¹⁰⁸ bem como em basófilos.¹⁰⁹ Os mastócitos também demonstraram regular a expressão de TSLP,¹¹⁰ sugerindo que a TSLP derivada do epitélio pode afetar diretamente a função dos mastócitos e os mastócitos, por sua vez, podem regular a expressão de TSLP epitelial. Os mastócitos que são estimulados pela TSLP agem sinergicamente com IL-1 β e TNF- α para liberar IL-5, IL-13, IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF e quimiocinas CXCL8 e CCL1, enquanto suprime a liberação de TGF- β .¹⁰⁸

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.¹¹¹ A principal prostaglandina com características relaxantes sintetizada pelo epitélio é a PGE₂. Embora pequenas quantidades de PGF_{2a} sejam também produzidas pelo epitélio, podendo causar contração e hiper-responsividade muscular, a sua liberação é insignificante quando comparada às grandes quantidades de PGE₂. Outra substância relaxante não prostanoide 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 conseqüente broncoconstrição. Lesões epiteliais decorrentes de agentes infecciosos,¹¹² 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.

Como células efetoras as células epiteliais respondem a estes estímulos produzindo mediadores inflamatórios como as prostaglandinas (PGE₂ e PGF_{2a}), o ácido 15-(s) hidroxieicosatetraênico (15-HETE), o fator ativador de plaquetas (PAF), o óxido nítrico (NO), peptídios, citocinas (IL-6, IL-8, IL-11, GM-CSF, G-CSF) e quimiocinas. Além das quimiocinas tradicionais da família CC (MCP-1, MIP-1a, MIP-1 β , MIP-3a, RANTES, eotaxina-1, MCP-4, TARC, MDC, GRO- α , ENA-78, IL-8, IP-10) e das quimiocinas da família CXC (GRO- α , ENA-78, IL-8, IP-10), as células epiteliais das vias aéreas também expressam outras quimiocinas.¹¹³⁻¹²⁰ Ao expressar e secretar quimiocinas, as células epiteliais das vias aéreas desempenham um papel importante na patogênese da inflamação das vias aéreas na asma, em resposta a estímulos alérgicos, microbianos e virais.^{121,122}

Em asmáticos ocorre um aumento da síntese de IL-8^{116,123,124} pelas células epiteliais, desempenhando função de quimioatração para neutrófilos e linfócitos T,^{125,126} com potencial ação quimiotóxica para eosinófilos previamente expostos ao GM-CSF e IL-3.¹²⁷ A IL-6 está ligada à ativação e proliferação de células T. 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.^{128,129} 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. Quando do uso de nedocromil sódico, um anti-inflamatório 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-1.¹³¹ 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.^{132,133}

No epitélio brônquico as ILC2s são ativadas em resposta às citocinas epiteliais IL-25 e IL-33 e TSLP. Em resposta às citocinas epiteliais as ILC2s são ativadas, expressam então fatores de transcrição ROR- α e GATA3 e receptores para citocinas epiteliais.¹³⁴ As ILC2s apresentam muitas ações análogas às células TH2, entretanto são as únicas a secretar a IL-9 capaz de promover metaplasia de células caliciformes e estimular não só o crescimento como a sobrevivência dos mastócitos.¹³⁵ Produzem grandes quantidades de PGD₂ que causa a ativação das ILC2s de forma autócrina por agir no receptor CRTH2. A anfirregulina derivada de ILC2 desempenha um papel importante na regeneração epitelial e reparo do dano tecidual.^{134,136,137} As células ILC2 também induzem a produção de IgE e são reconhecidas como promotoras de respostas TH2 através da ativação de DCs em nível local.^{138,139}

Quando de dano epitelial, ocorre liberação de um grande número de citocinas e quimiocinas dentre elas a liberação de citocinas fibrogênicas, incluindo IL-1 β , interferon (IFN)- γ , fator de necrose tumoral (TNF), IL-4 e IL-13. Essas citocinas têm o potencial de diminuir a expressão das proteínas juncionais, criando um ciclo de lesão epitelial, remodelação das vias aéreas e inflamação.¹⁴⁰

A periostina, uma proteína matricelular, é produzida a partir de células epiteliais das vias aéreas e fibroblastos pulmonares pela IL-13 e IL-4, envolvida na inflamação alérgica do paciente com asma e na fibrose. Atua promovendo remodelamento das vias aéreas, aumentando a secreção de muco e colabora ativamente no recrutamento de eosinófilos. Seus níveis séricos servem como biomarcador de inflamação.¹⁴¹

Na asma alérgica as células dendríticas são as principais células apresentadoras de antígenos (APCs) e entre as APCs são as únicas a ativar as células T *naïves*. Elas expressam uma ampla gama de receptores em sua superfície celular e desempenham um importante papel na resposta imune a alérgenos inalados.¹⁴² São encontradas no epitélio brônquico, onde são 4 a 8 vezes mais potentes do que os macrófagos alveolares como APCs.¹⁴³ As CD4 têm um papel importante não apenas na sensibilização a alérgenos, mas também na asma, sendo que o seu número se encontra bastante elevado na mucosa desses pacientes.¹⁴⁴

Os receptores para a fração Fc da IgE – Fc ϵ RI e Fc ϵ R2/CD23 IgE são expressos diretamente em células epiteliais brônquicas humanas,^{145,146} sendo que estudos detectaram que a expressão de Fc ϵ RI está elevada no epitélio das vias aéreas de pacientes com asma quando comparado a controles.¹⁴⁷

O muco reveste as vias aéreas condutoras até os bronquíolos terminais, compondo o que se convencionou chamar de manta mucociliar, que impulsiona o muco para cima até a traqueia, contra a gravidade, pelo epitélio ciliado. O muco no pulmão normal é composto essencialmente por 97% de água e um composto de mucinas, outras proteínas, sais, lipídios e resíduos celulares. Essa camada de muco serve a distintas funções como proteção, hidratação (manter as vias aéreas úmidas), transporte mucociliar, limpeza (captura de partículas), defesa imunológica e regulação ambiente.

As propriedades reológicas, no contexto do muco, têm sérias implicações na asma, principalmente na viscosidade, elasticidade e aderência. A viscosidade é uma propriedade dos líquidos que descreve a resistência ao fluxo, geralmente determinada pela quantidade de moléculas presentes em uma substância. A elasticidade, por sua vez, refere-se à resistência à força de cisalhamento, resultante da reticulação das moléculas dentro de uma substância.¹⁴⁸ As mucinas que compõem o muco desempenham papéis importantes na determinação de ambos os parâmetros. As duas mucinas primárias encontradas no pulmão humano são MUC5B e MUC5AC. Elas têm padrões de expressão distintos, com MUC5B sendo secretada em altos níveis em glândulas submucosas e células secretoras nas vias aéreas distais, enquanto MUC5AC é secretada por células caliciformes.¹⁴⁹ Atuam na primeira zona de defesa na superfície epitelial das vias aéreas na formação e manutenção da camada de muco que reveste a superfície.¹⁵⁰

Sabe-se que na asma as células caliciformes sofrem hiperplasia e metaplasia com maior predomínio nas vias aéreas distais, sendo acompanhadas por alterações na secreção em excesso das mucinas, que podem ser muito difícil de se remover. MUC5AC e MUC5B são os principais componentes do muco das vias aéreas. Na asma a expressão da mucina se apresenta alterada, pois a produção da MUC5AC, cuja expressão é restrita geralmente às células caliciformes no trato respiratório alto e baixo,^{151,152} é regulada positivamente, enquanto a produção da MUC5B está reduzida. Isto resulta em um gel de muco heterogêneo das vias aéreas compreendendo 'domínios' MUC5AC e MUC5B distintos. É um muco

intrinsecamente anormal em seu perfil biofísico, apresentando-se com viscosidade alterada. Se acumula, formam-se tampões mucosos que obstruem as vias aéreas.¹⁵³ Isto configura a terceira alteração reológica, aderência aumentada, dificultando ainda mais a sua remoção. Os tampões mucosos na asma levam a maus desfechos. Nas exacerbações os tampões de muco obstruem as vias aéreas, contribuindo para o aprisionamento de ar e atelectasias, dificultando o tratamento. Na asma fatal esses tampões bloqueiam as vias respiratórias e assim as trocas gasosas, causando asfixia e morte. Altos níveis de coloração de MUC5AC são vistos nos tampões de muco de casos fatais de asma.¹⁵⁴ O clearance mucociliar está prejudicado na asma.¹⁵⁵ A frequência do batimento ciliar está reduzida na asma moderada e grave em comparação com controles¹⁵⁶ e a direção do batimento ciliar é anárquico.¹⁵⁷ Observou-se um aumento de até 15% no teor de mucina em situações de obstrução.¹⁵⁸

O aumento da proteína MUC5AC e MUC5B foi relatado no escarro de indivíduos com asma.¹⁵⁹ Em uma coorte de asma, uma proporção mais alta de MUC5AC para MUC5B correlacionou-se com inflamação Tipo 2.¹⁶⁰ O MUC5AC é também um gene de susceptibilidade para a asma moderada a grave, mas não foi associado à asma leve.¹⁶¹

O epitélio brônquico pode expressar moléculas de adesão que se ligam a células inflamatórias como eosinófilos e neutrófilos. As consequências 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 DCs.

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 receptores PAR-2, os quais apresentam expressão aumentada nas células epiteliais das vias aéreas de pacientes com asma.¹⁶² O grupo de Montpellier – França, descreveu através de uma comunicação,¹⁶³ 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.

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

Informações Médicas
Home

Design by Walter Serralheiro

[Próximo >> Células Endoteliais](#)

Referências

- 01.Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet* 2018; 391:783-800.
- 02.Rock JR, Onaitis MW, Rawlins EL, Lu Y, Clark CP, Xue Y, Randell SH, Hogan BL. Basal cells as stem cells of the mouse trachea and human airway epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106:12771-5.
- 03.Hiemstra PS, McCray PB Jr, Bals R. The innate immune function of airway epithelial cells in inflammatory lung disease. *Eur Respir J* 2015; 45:1150-62.
- 04.Weibel ER. Morphometry of Human Lung. Springer, Heidelberg and Academic Press. New York. 1963.
- 05.Weibel ER. On the tricks alveolar epithelial cells play to make a good lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191:504-513.
- 06.Hogan B. Stemming lung disease? *N Engl J Med* 2018; 378:2439-2440.
- 07.Madan T, Biswas B, Varghese PM, Subedi R, Pandit H, Idicula-Thomas S, Kundu I, Rooge S, Agarwal R, Tripathi DM, Kaur S, Gupta E, Gupta SK, Kishore U. A Recombinant Fragment of Human Surfactant Protein D Binds Spike Protein and Inhibits Infectivity and Replication of SARS-CoV-2 in Clinical Samples. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2021; 65:41-53.
- 08.Luecken MD, Zaragosi LE, Madisson E, Sikkema L, Firsova AB, De Domenico E, Kümmerle L, Saglam A, Berg M, Gay ACA, Schniering J, Mayr CH, Abalo XM, Larsson L, Sountoulidis A, Teichmann SA, van Eunen K, Koppelman GH, Saeb-Parsy K, Leroy S, Powell P, Sarkans U, Timens W, Lundberg J, van den Berge M, Nilsson M, Horváth P, Denning J, Papatheodorou I, Schultze JL, Schiller HB, Barbry P, Petoukhov I, Misharin AV, Adcock IM, von Papen M, Theis FJ, Samakovlis C, Meyer KB, Nawijn MC. The

discovAIR project: a roadmap towards the Human Lung Cell Atlas. *Eur Respir J* 2022; 60:2102057.

09. Crystal RG, Randell SH, Engelhardt JF, Voynow J, Sunday ME. Airway epithelial cells: current concepts and challenges. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5:772-7.

10. Basil MC, Katzen J, Engler AE, Guo M, Herriges MJ, Kathiriya JJ, Windmueller R, Ysasi AB, Zacharias WJ, Chapman HA, Kotton DN, Rock JR, Snoeck HW, Vunjak-Novakovic G, Whitsett JA, Morrisey EE. The Cellular and Physiological Basis for Lung Repair and Regeneration: Past, Present, and Future. *Cell Stem Cell* 2020; 26:482-502.

11. Tata PR, Mou H, Pardo-Saganta A, Zhao R, Prabhu M, Law BM, Vinarsky V, Cho JL, Breton S, Sahay A, Medoff B, Lambrecht BN, Hammad H. The airway epithelium in asthma. *Nat Med*. 2012 May 4;18(5):684-92. D, Rajagopal J. Dedifferentiation of committed epithelial cells into stem cells in vivo. *Nature* 2013; 503:218-23.

12. Boers JE, Ambergen AW, Thunnissen FB. Number and proliferation of basal and parabasal cells in normal human airway epithelium. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:2000-2006.

13. Rawlins EL, Hogan BL. Epithelial stem cells of the lung: privileged few or opportunities for many? *Development* 2006; 133:2455-2465.

14. Montoro DT, Haber AL, Biton M, Vinarsky V, Lin B, Birket SE, Yuan F, Chen S, Leung HM, Villoria J, Rogel N, Burgin G, Tsankov AM, Waghray A, Slyper M, Waldman J, Nguyen L, Dionne D, Rozenblatt-Rosen O, Tata PR, Mou H, Shivaraju M, Bihler H, Mense M, Tearney GJ, Rowe SM, Engelhardt JF, Regev A, Rajagopal J. A revised airway epithelial hierarchy includes CFTR-expressing ionocytes. *Nature* 2018; 560(7718):319-324.

15. Turner J, Roger J, Fitau J, Combe D, Giddings J, Heeke GV, Jones CE. Goblet cells are derived from a FOXJ1-expressing progenitor in a human airway epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011; 44:276-84.

16. Widdicombe JH, Wine JJ. Airway Gland Structure and Function. *Physiol Rev* 2015; 95:1241-319.

17. Xiao C, Puddicombe SM, Field S, Haywood J, Broughton-Head V, Puxeddu I, Haitchi HM, Vernon-Wilson E, Sammut D, Bedke N, Cremin C, Sones J, Djukanovic R, Howarth PH, Collins JE, Holgate ST, Monk P, Davies DE. Defective epithelial barrier function in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:549-556.e541-512.

18. Rock JR, Onaitis MW, Rawlins EL, Lu Y, Clark CP, Xue Y, Randell SH, Hogan BL. Basal cells as stem cells of the mouse trachea and human airway epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106:12771-5.

19. Pardo-Saganta A, Law BM, Tata PR, Villoria J, Saez B, Mou H, Zhao R, Rajagopal J. Injury induces direct lineage segregation of functionally distinct airway basal stem/progenitor cell subpopulations. *Cell Stem Cell* 2015; 16:184-97.

20. Lehmann R, Müller MM, Klassert TE, Driesch D, Stock M, Heinrich A, Conrad T, Moore C, Schier UK, Guthke R, Slevogt H. Differential regulation of the transcriptomic and secretomic landscape of sensor and effector functions of human airway epithelial cells. *Mucosal Immunol* 2018; 11:627-642.

21. Heijink IH, Kuchibhotla VNS, Roffel MP, Maes T, Knight DA, Sayers I, Nawijn MC. Epithelial cell dysfunction, a major driver of asthma development. *Allergy* 2020; 75:1902-1917.

22. Pinto, AM, Todo-Bom, A. A intervenção da célula epitelial na asma. *Rev Port Pneumol* 2009; 15:461-472.

23. Liu T, Zhou YT, Wang LQ, Li LY, Bao Q, Tian S, Chen MX, Chen HX, Cui J, Li CW. NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3 (NLRP3) contributes to inflammation, pyroptosis, and mucin production in human airway epithelium on rhinovirus infection. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144:777-787.e9.

24. Lambrecht BN, Hammad H. The airway epithelium in asthma. *Nat Med* 2012; 18:684-92.

25. Bonser LR, Erle DJ. The airway epithelium in asthma. *Adv Immunol* 2019; 142:1-34.

26. Yang D, Han Z, Oppenheim JJ. Alarmins and immunity. *Immunol Rev* 2017; 280:41-56.

27. 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; 77:1011-4.

28. Davis JD, Wypych TP. Cellular and functional heterogeneity of the airway epithelium. *Mucosal*

Immunol 2021; 14:978-990. Erratum in: *Mucosal Immunol* 2022; 15:528.

29. Whitsett J, Alenghat T. Respiratory epithelial cells orchestrate pulmonary innate immunity. *Nat Immunol* 2015; 16:27-35.

30. Hartsock A, Nelson WJ. Adherens and tight junctions: structure, function and connections to the actin cytoskeleton. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1778:660-669.

31. de Boer WI, Sharma HS, Baelemans SM, Hoogsteden HC, Lambrecht BN, Braunstaal GJ. Altered expression of epithelial junctional proteins in atopic asthma: possible role in inflammation. *Can J Physiol Pharmacol* 2008; 86:05-112.

32. Hackett TL, Singhera GK, Shaheen F, Hayden P, Jackson GR, Hegele RG, Van Eeden S, Bai TR, Dorscheid DR, Knight DA. Intrinsic phenotypic differences of asthmatic epithelium and its inflammatory responses to respiratory syncytial virus and air pollution. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011; 45:1090-100.

33. Heijink IH, Brandenburg SM, Noordhoek JA, Postma DS, Slebos DJ, van Oosterhout AJM. Characterisation of cell adhesion in airway epithelial cell types using electric cell-substrate impedancesensing. *Eur Respir J* 2010; 35:894-903.

34. Hackett TL, Warner SM, Stefanowicz D, Shaheen F, Pechkovsky DV, Murray LA, Argentieri R, Kicic A, Stick SM, Bai TR, Knight DA. Induction of epithelial-mesenchymal transition in primary airway epithelial cells from patients with asthma by transforming growth factor-beta1. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:122-33.

35. de Boer WI, Sharma HS, Baelemans SM, Hoogsteden HC, Lambrecht BN, Braunstaal GJ. Altered expression of epithelial junctional proteins in atopic asthma: possible role in inflammation. *Can J Physiol Pharmacol* 2008; 86:105-12.

36. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest* 2009; 119:1420-8.

37. Sinha A, Mehta P, Fan C, Zhang J, Marvin DL, van Dinther M, Ritsma L, Boukany PE, Ten Dijke P. Visualizing Dynamic Changes During TGF- β -Induced Epithelial to Mesenchymal Transition. *Methods Mol Biol* 2022; 2488:47-65.

38. Takai T, Ikeda S. Barrier dysfunction caused by environmental proteases in the pathogenesis of allergic diseases. *Allergol Int* 2011; 60:25-35.

39. Wan H, Winton HL, Soeller C, Taylor GW, Gruenert DC, Thompson PJ, Cannell MB, Stewart GA, Garrod DR, Robinson C. The transmembrane protein occludin of epithelial tight junctions is a functional target for serine peptidases from faecal pellets of *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Clin Exp Allergy* 2001; 31:279-94.

40. Wan H, Winton HL, Soeller C, Tovey ER, Gruenert DC, Thompson PJ, Stewart GA, Taylor GW, Garrod DR, Cannell MB, Robinson C. Der p 1 facilitates transepithelial allergen delivery by disruption of tight junctions. *J Clin Invest* 1999; 104:123-33.

41. Rohde G, Message SD, Haas JJ, Keadze T, Parker H, Laza-Stanca V, Khaitov MR, Kon OM, Stanciu LA, Mallia P, Edwards MR, Johnston SL. CXC chemokines and antimicrobial peptides in rhinovirus-induced experimental asthma exacerbations. *Clin Exp Allergy* 2014; 44:930-39.

42. Ravanetti L, Dijkhuis A, Dekker T, Sabogal Pinos YS, Ravi A, Dierdorp BS, Erjefält JS, Mori M, Pavlidis S, Adcock IM, Rao NL, Lutter R. IL-33 drives influenza-induced asthma exacerbations by halting innate and adaptive antiviral immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143:1355-1370.e16.

43. Steelant B, Farré R, Wawrzyniak P, Belmans J, Dekimpe E, Vanheel H, Van Gerven L, Kortekaas Krohn I, Bullens DMA, Ceuppens JL, Akdis CA, Boeckxstaens G, Seys SF, Hellings PW. Impaired barrier function in patients with house dust mite-induced allergic rhinitis is accompanied by decreased occludin and zonula occludens-1 expression. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137:1043-1053.e5.

44. Sweerus K, Lachowicz-Scroggins M, Gordon E, LaFemina M, Huang X, Parikh M, Kanegai C, Fahy JV, Frank JA. Claudin-18 deficiency is associated with airway epithelial barrier dysfunction and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139:72-81.e1.

45. Winter MC, Shasby SS, Ries DR, Shasby DM. PAR2 activation interrupts E-cadherin adhesion and compromises the airway epithelial barrier: protective effect of beta-agonists. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006; 291:L628-L635.

46. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, Powell R, Puddicombe S, Laza-Stanca V, Holgate ST, Davies DE. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with

rhinovirus. *J Exp Med* 2005; 201:937-47.

47.Heijink IH, Noordhoek JA, Timens W, van Oosterhout AJ, Postma DS. Abnormalities in airway epithelial junction formation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:1439-1442.

48.Holgate ST, Roberts G, Arshad HS, Howarth PH, Davies DE. The role of the airway epithelium and its interaction with environmental factors in asthma pathogenesis. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6:655-9.

49.Masaki T, Kojima T, Okabayashi T, Ogasawara N, Ohkuni T, Obata K, Takasawa A, Murata M, Tanaka S, Hirakawa S, Fuchimoto J, Ninomiya T, Fujii N, Tsutsumi H, Himi T, Sawada N. A nuclear factor- β signaling pathway via protein kinase C δ regulates replication of respiratory syncytial virus in polarized normal human nasal epithelial cells. *Mol Biol Cell* 2011; 22:2144-56.

50.Comstock AT, Ganesan S, Chatteraj A, Faris AN, Margolis BL, Hershenson MB, Sajjan US. Rhinovirus-induced barrier dysfunction in polarized airway epithelial cells is mediated by NADPH oxidase 1. *J Virol* 2011; 85:6795-808.

51.Looi K, Troy NM, Garratt LW, Iosifidis T, Bosco A, Buckley AG, Ling KM, Martinovich KM, Kicic-Starcevic E, Shaw NC, Sutanto EN, Zosky GR, Rigby PJ, Larcombe AN, Knight DA, Kicic A, Stick SM. Effect of human rhinovirus infection on airway epithelium tight junction protein disassembly and transepithelial permeability. *Exp Lung Res* 2016; 42:380-395.

52.Aghapour M, Rae P, Moghaddam SJ, Hiemstra PS, Heijink IH. Airway epithelial barrier dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: role of cigarette smoke exposure. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2018; 58:157-169.

53.De Grove KC, Provoost S, Brusselle GG, Joos GF, Maes T. Insights in particulate matter-induced allergic airway inflammation: focus on the epithelium. *Clin Exp Allergy* 2018; 48:773-786.

54.Kim N, Han DH, Suh MW, Lee JH, Oh SH, Park MK. Effect of lipopolysaccharide on diesel exhaust particle-induced junctional dysfunction in primary human nasal epithelial cells. *Environ Pollut* 2019; 248:736-742.

55.Michaudel C, Mackowiak C, Maillet I, Fauconnier L, Akdis CA, Sokolowska M, Dreher A, Tan HT, Quesniaux VF, Ryffel B, Togbe D. Ozone exposure induces respiratory barrier biphasic injury and inflammation controlled by IL-33. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142:942-958.

56.Bousquet J, Chanaz 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; 323:1033-39.

57.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; 139:806-17.

58.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; 140:1745-53.

59.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; 131:599-606.

60.Barnes PJ. Asthma as an axon reflex. *Lancet* 1986; 1:242-5.

61.Raeburn D, Webber SE. Proinflammatory potential of the airway epithelium in bronchial asthma. *Eur Respir J* 1994; 7:2226-33.

62.Nadel JA, Borson DB. Modulation of neurogenic inflammation by neutral endopeptidase. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:S33-6.

63.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; 8:1458-64.

64.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; 41:21-7.

65.Mitchell PD, O'Byrne PM. Epithelial-derived cytokines in asthma. *Chest* 2017; 151:1338-1344.

66.Porsbjerg CM, Sverrild A, Lloyd CM, et al. Anti-alarmins in asthma: targeting the airway epithelium with next-generation biologics. *Eur Respir J* 2020; 56:2000260 [<https://doi.org/10.1183/>

13993003.00260-2020].

67. Xu M, Dong C. IL-25 in allergic inflammation. *Immunol Rev* 2017; 278:185–191.

68. Wang W, Li Y, Lv Z, Chen Y, Li Y, Huang K, Corrigan CJ, Ying S. Bronchial Allergen Challenge of Patients with Atopic Asthma Triggers an Alarmin (IL-33, TSLP, and IL-25) Response in the Airways Epithelium and Submucosa. *J Immunol* 2018; 201:2221-2231.

69. Wong CK, Cheung PF, Ip WK, Lam CW. Interleukin-25-induced chemokines and interleukin-6 release from eosinophils is mediated by p38 mitogen-activated protein kinase, c-Jun N-terminal kinase, and nuclear factor-kappaB. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005; 33:186-94.

70. Cheung PF, Wong CK, Ip WK, Lam CW. IL-25 regulates the expression of adhesion molecules on eosinophils: mechanism of eosinophilia in allergic inflammation. *Allergy* 2006; 6:878-85.

71. Calvén J, Ax E, Rådinger M. The Airway Epithelium-A Central Player in Asthma Pathogenesis. *Int J Mol Sci* 2020; 21:8907.

72. Wang, YH, Liu, YJ. The IL-17 cytokine family and their role in allergic inflammation. *Curr Opin Immunol* 2008; 20:697–702.

73. Wang YH, Angkasekwinai P, Lu N, Voo KS, Arima K, Hanabuchi S, Hippe A, Corrigan CJ, Dong C, Homey B, Yao Z, Ying S, Huston DP, Liu YJ. IL-25 augments type 2 immune responses by enhancing the expansion and functions of TSLP-DC-activated Th2 memory cells. *J Exp Med* 2007; 204:1837-47.

74. Wang YH, Ito T, Wang YH, Homey B, Watanabe N, Martin R, Barnes CJ, McIntyre BW, Gilliet M, Kumar R, Yao Z, Liu YJ. Maintenance and polarization of human TH2 central memory T cells by thymic stromal lymphopoietin-activated dendritic cells. *Immunity* 2006; 24:827-838.

75. Corrigan CJ, Wang W, Meng Q, Fang C, Eid G, Caballero MR, Lv Z, An Y, Wang YH, Liu YJ, Kay AB, Lee TH, Ying S. Allergen-induced expression of IL-25 and IL-25 receptor in atopic asthmatic airways and late-phase cutaneous responses. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:116-24.

76. Corrigan CJ, Wang W, Meng Q, Fang C, Wu H, Reay V, Lv Z, Fan Y, An Y, Wang YH, Liu YJ, Lee TH, Ying S. T-helper cell type 2 (Th2) memory T cell-potentiating cytokine IL-25 has the potential to promote angiogenesis in asthma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108:1579-84.

77. Bianchetti L, Marini MA, Isgrò M, Bellini A., Schmidt M, Mattoli S. IL-33 promotes the migration and proliferation of circulating fibrocytes from patients with allergen-exacerbated asthma. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 426:116-121.

78. Li Y, Wang W, Lv Z., Li Y, Chen Y, Huang K, Corrigan CJ., Ying S Elevated Expression of IL-33 and TSLP in the Airways of Human Asthmatics In Vivo: A Potential Biomarker of Severe Refractory Disease *J Immunol* 2018; 200:2253-2262.

79. Whetstone CE, Ranjbar M, Omer H, Cusack RP, Gauvreau GM. The Role of Airway Epithelial Cell Alarmins in Asthma. *Cells* 2022; 11:1105. doi: 10.3390/cells11071105.

80. Kaur D, Gomez E, Doe C, Berair R, Woodman L, Saunders R, Hollins F, Rose FR, Amrani Y, May R, Kearley J, Humbles A, Cohen ES, Brightling CE. IL-33 drives airway hyper-responsiveness through IL-13-mediated mast cell: airway smooth muscle crosstalk. *Allergy* 2015; 70:556-67.

81. Préfontaine D, Nadigel J, Chouiali F, Audusseau S, Semlali A, Chakir J, Martin JG, Hamid Q. Increased IL-33 expression by epithelial cells in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:752-4.

82. Al-Sajee D, Sehmi R, Hawke TJ, El-Gammal A, Howie KJ, Watson RM, Londei M, Gauvreau GM, O'Byrne PM. Expression of IL-33 and TSLP and Their Receptors in Asthmatic Airways after Inhaled Allergen Challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198:805-807.

83. Préfontaine D, Lajoie-Kadoch S, Foley S, Audusseau S, Olivenstein R, Halayko AJ, Lemièrre C, Martin JG, Hamid Q. Increased expression of IL-33 in severe asthma: evidence of expression by airway smooth muscle cells. *J Immunol* 2009; 183:5094-103.

84. Blom L, Poulsen BC, Jensen BM, Hansen A, Poulsen LK. IL-33 induces IL-9 production in human CD4+ T cells and basophils. *PLoS One* 2011; 6(7):e21695.

85. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, Zurawski G, Moshrefi M, Qin J, Li X, Gorman DM, Bazan JF, Kastelein RA. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity* 2005; 23:479-90.

86. Palmer G, Lipsky BP, Smithgall MD, Meininger D, Siu S, Talabot-Ayer D, Gabay C, Smith DE. The IL-1 receptor accessory protein (AcP) is required for IL-33 signaling and soluble AcP enhances the ability of soluble ST2 to inhibit IL-33. *Cytokine* 2008; 42:358-64.
87. Blom L, Poulsen LK. IL-1 family members IL-18 and IL-33 upregulate the inflammatory potential of differentiated human Th1 and Th2 cultures. *J Immunol* 2012; 189:4331-7.
88. Allakhverdi Z, Smith DE, Comeau MR, Delespesse G. Cutting edge: The ST2 ligand IL-33 potently activates and drives maturation of human mast cells. *J Immunol* 2007; 179:2051-4.
89. Rank MA, Kobayashi T, Kozaki H, Bartemes KR, Squillace DL, Kita H. IL-33-activated dendritic cells induce an atypical TH2-type response. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:1047-54.
90. Besnard AG, Togbe D, Guillou N, Erard F, Quesniaux V, Ryffel B. IL-33-activated dendritic cells are critical for allergic airway inflammation. *Eur J Immunol* 2011; 41:1675-86.
91. Pecaric-Petkovic T, Didichenko SA, Kaempfer S, Spiegl N, Dahinden CA. Human basophils and eosinophils are the direct target leukocytes of the novel IL-1 family member IL-33. *Blood* 2009; 113:1526-34.
92. Barlow JL, Peel S, Fox J, Panova V, Hardman CS, Camelo A, Bucks C, Wu X, Kane CM, Neill DR, Flynn RJ, Sayers I, Hall IP, McKenzie AN. IL-33 is more potent than IL-25 in provoking IL-13-producing nuocytes (type 2 innate lymphoid cells) and airway contraction. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132:933-41.
93. Joulia R, L'Faqihi FE, Valitutti S, Espinosa E. IL-33 fine tunes mast cell degranulation and chemokine production at the single-cell level. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140:497-509.e10.
94. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, Yuan W, Edward G, Homey B, Gilliet M, Ho S, Antonenko S, Lauerma A, Smith K, Gorman D, Zurawski S, Abrams J, Menon S, McClanahan T, de Waal-Malefyt Rd R, Bazan F, Kastelein RA, Liu YJ. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol* 2002; 3:673-80.
95. Ito T, Wang YH, Duramad O, Hori T, Delespesse GJ, Watanabe N, Qin FX, Yao Z, Cao W, Liu YJ. TSLP-activated dendritic cells induce an inflammatory T helper type 2 cell response through OX40 ligand. *J Exp Med* 2005; 202:1213-23.
96. Mitchell PD, Salter BM, Oliveria JP, El-Gammal A, Tworek D, Smith SG, Sehmi R, Gauvreau GM, O Apos Byrne PM. IL-33 and Its Receptor ST2 after Inhaled Allergen Challenge in Allergic Asthmatics. *Int Arch Allergy Immunol* 2018; 176:133-142.
97. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, Meng Q, Mallett K, Cousins D, Robinson D, Zhang G, Zhao J, Lee TH, Corrigan C. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in asthmatic airways and correlates with expression of Th2-attracting chemokines and disease severity. *J Immunol* 2005; 174:8183-90.
98. Shikotra A, Choy DF, Ohri CM, Doran E, Butler C, Hargadon B, Shelley M, Abbas AR, Austin CD, Jackman J, Wu LC, Heaney LG, Arron JR, Bradding P. Increased expression of immunoreactive thymic stromal lymphopoietin in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:104-11.e1-9.
99. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, Meng Q, Fang C, Cousins D, Zhang G, Gu S, Gao Z, Shamji B, Edwards MJ, Lee TH, Corrigan CJ. Expression and cellular provenance of thymic stromal lymphopoietin and chemokines in patients with severe asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Immunol* 2008; 181:2790-8.
100. Kaur D, Doe C, Woodman L, Heidi Wan WY, Sutcliffe A, Hollins F, Brightling C. Mast cell-airway smooth muscle crosstalk: the role of thymic stromal lymphopoietin. *Chest* 2012; 142:76-85.
101. Allakhverdi Z, Comeau MR, Jessup HK, Yoon BR, Brewer A, Chartier S, Paquette N, Ziegler SF, Sarfati M, Delespesse G. Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potently activates mast cells. *J Exp Med* . 2007; 204:253-8.
102. Watanabe N, Hanabuchi S, Soumelis V, Yuan W, Ho S, de Waal Malefyt R, Liu YJ. Human thymic stromal lymphopoietin promotes dendritic cell-mediated CD4+ T cell homeostatic expansion. *Nat Immunol* 2004; 5:426-34.
103. Han H, Headley MB, Xu W, Comeau MR, Zhou B, Ziegler SF. Thymic stromal lymphopoietin amplifies the differentiation of alternatively activated macrophages. *J Immunol* 2013; 190:904-12.
104. Pattarini L, Trichot C, Bogiatzi S, Grandclaude M, Meller S, Keuylian Z, Durand M, Volpe E,

Madonna S, Cavani A, Chiricozzi A, Romanelli M, Hori T, Hovnanian A, Homey B, Soumelis V. TSLP-activated dendritic cells induce human T follicular helper cell differentiation through OX40-ligand. *J Exp Med* 2017; 214:1529-1546.

105. Salter BM, Oliveria JP, Nusca G, Smith SG, Watson RM, Comeau M, Sehmi R, Gauvreau GM. Thymic stromal lymphopoietin activation of basophils in patients with allergic asthma is IL-3 dependent. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136:1636-1644.

106. Cook EB, Stahl JL, Schwantes EA, Fox KE, Mathur SK. IL-3 and TNF α increase Thymic Stromal Lymphopoietin Receptor (TSLPR) expression on eosinophils and enhance TSLP-stimulated degranulation. *Clin Mol Allergy* 2012; Jul 28;10(1):8.

107. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, Yuan W, Edward G, Homey B, Gilliet M, Ho S, Antonenko S, Lauerma A, Smith K, Gorman D, Zurawski S, Abrams J, Menon S, McClanahan T, de Waal-Malefyt Rd R, Bazan F, Kastelein RA, Liu YJ. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol* 2002; 3:673-80.

108. Allakhverdi Z, Comeau MR, Jessup HK, Yoon BR, Brewer A, Chartier S, Paquette N, Ziegler SF, Sarfati M, Delespesse G. Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potently activates mast cells. *J Exp Med* 2007; 204:253-8.

109. Salter BM, Oliveria JP, Nusca G, Smith SG, Watson RM, Comeau M, Sehmi R, Gauvreau GM. Thymic stromal lymphopoietin activation of basophils in patients with allergic asthma is IL-3 dependent. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136:1636-1644.

110. Miyata M, Hatsushika K, Ando T, Shimokawa N, Ohnuma Y, Katoh R, Suto H, Ogawa H, Masuyama K, Nakao A. Mast cell regulation of epithelial TSLP expression plays an important role in the development of allergic rhinitis. *Eur J Immunol* 2008; 38:1487-92.

111. 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.

112. 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; 113:131-9.

113. Alam R, York J, Boyars M, Stafford S, Grant JA, Lee J, Forsythe P, Sim T, Ida N. Increased MCP-1, RANTES, and MIP-1 α in bronchoalveolar lavage fluid of allergic asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(4 Pt 1):1398-404.

114. Berkman N, Krishnan VL, Gilbey T, Newton R, O'Connor B, Barnes PJ, Chung KF. Expression of RANTES mRNA and protein in airways of patients with mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1804-11.

115. Laberge S, Ernst P, Ghaffar O, Cruikshank WW, Kornfeld H, Center DM, Hamid Q. Increased expression of interleukin-16 in bronchial mucosa of subjects with atopic asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 17:193-202.

116. 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-29S.

117. Taha RA, Minshall EM, Miotto D, Shimbara A, Luster A, Hogg JC, Hamid QA. Eotaxin and monocyte chemoattractant protein-4 mRNA expression in small airways of asthmatic and nonasthmatic individuals. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(3 Pt 1):476-83.

118. Gao W, Li L, Wang Y, Zhang S, Adcock IM, Barnes PJ, Huang M, Yao X: Bronchial epithelial cells: The key effector cells in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease? *Respirology* 2015; 20:722-729.

119. Erle DJ, Sheppard D: The cell biology of asthma. *J Cell Biol* 2014; 205:621-631.

120. Guerreiro R, Santos-Costa Q, Azevedo-Pereira JM: The chemokines and their receptors: Characteristics and physiological functions. *Acta Medica Portuguesa* 2011; 24 Suppl 4:S967-S976.

121. Smit JJ, Lukacs NW: A closer look at chemokines and their role in asthmatic responses. *Eur J Pharmacol* 2006; 533:277-288.

122. Renois F, Jacques J, Talmud D, Deslée G, Lévêque N, Andréoletti L: Respiratory echovirus 30 and coxsackievirus B5 can induce production of RANTES, MCP-1 and IL-8 by human bronchial epithelial cells. *Virus Res* 2010; 152:41-49.

123. 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; 89:1001-09.
124. 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; 94:1025-34.
125. 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.
126. 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; 97:1931-41.
127. Warringa RA, Koenderman L, Kok PT, Kreukniet J, Bruijnzeel PL. Modulation and induction of eosinophil chemotaxis by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-3. *Blood* 1991; 77(12):2694-700.
128. Lopez AF, Williamson DJ, Gamble JR, Begley CG, Harlan JM, Klebanoff SJ, Waltersdorff A, Wong G, Clark SC, Vadas MA. 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; 78:1220-8.
129. Ruef C, Coleman DL. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: pleiotropic cytokine with potential clinical usefulness. *Rev Infect Dis* 1990; 12:41-62.
130. 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; 87:794-802.
131. 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; 5:61-5.
132. Rot A, Krieger M, Brunner T, Bischoff SC, Schall TJ, Dahinden CA. RANTES and macrophage inflammatory protein 1 α induce the migration and activation of normal human eosinophil granulocytes. *J Exp Med* 1992; 176:1489-95.
133. Meurer R, Van Riper G, Feeney W, Cunningham P, Hora D Jr, Springer MS, MacIntyre DE, Rosen H. Formation of eosinophilic and monocytic intradermal inflammatory sites in the dog by injection of human RANTES but not human monocyte chemoattractant protein 1, human macrophage inflammatory protein 1 α , or human interleukin 8. *J Exp Med* 1993; 178:1913-21.
134. Lambrecht BN, Hammad H, Fahy JV. The Cytokines of Asthma. *Immunity* 2019; 50:975-991.
135. Goswami R, Kaplan MH. A brief history of IL-9. *J Immunol* 2011; 186:3283-8.
136. Klose CSN, Artis D. Innate lymphoid cells control signaling circuits to regulate tissue-specific immunity. *Cell Res* 2020; 30:475-491.
137. Vivier E, Artis D, Colonna M, Diefenbach A, Di Santo JP, Eberl G, et al. Innate lymphoid cells: 10 years on. *Cell* 2018 23;174:1054-1066.
138. Gon Y, Hashimoto S. Role of airway epithelial barrier dysfunction in pathogenesis of asthma. *Allergol Int* 2018; 67:12-17.
139. Halim TY, Steer CA, Mathä L, Gold MJ, Martinez-Gonzalez I, McNagny KM, McKenzie AN, Takei F. Group 2 innate lymphoid cells are critical for the initiation of adaptive T helper 2 cell-mediated allergic lung inflammation. *Immunity* 2014; 40:425-35.
140. Frey A, Lunding LP, Ehlers JC, Weckmann M, Zissler UM, Wegmann M. More Than Just a Barrier: The Immune Functions of the Airway Epithelium in Asthma Pathogenesis. *Front Immunol* 2020; 11:761.
141. Takahashi K, Meguro K, Kawashima H, Kashiwakuma D, Kagami SI, Ohta S, Ono J, Izuhara K, Iwamoto I. Serum periostin levels serve as a biomarker for both eosinophilic airway inflammation and fixed airflow limitation in well-controlled asthmatics. *J Asthma* 2019; 56:236-243.
142. Lambrecht BN, Hammad H. Biology of lung dendritic cells at the origin of asthma. *Immunity* 2009;

31:412-24.

143.Lambrecht BN. Allergen uptake and presentation by dendritic cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1:51-9.

144.Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma. *Cell* 2021; 184:1469-1485.

145.Campbell AM, Vignola AM, Chanez P, Godard P, Bousquet J. Low-affinity receptor for IgE on human bronchial epithelial cells in asthma. *Immunology* 1994; 82:506-8.

146.Campbell AM, Vachier I, Chanez P, et al."Expression of the High-Affinity Receptor for IgE on Bronchial Epithelial Cells of Asthmatics." *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 19:92-97.

147.Humbert M, Grant JA, Taborda-Barata L, et al."High-Affinity IgE Receptor (FcεRI)-bearing Cells in Bronchial Biopsies From Atopic and Nonatopic Asthma," *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1931-1937.

148.Aegerter H, Lambrecht BN. The Pathology of Asthma: What Is Obstructing Our View? *Annu Rev Pathol* 2023; 18:387-409.

149.Thornton DJ, Rousseau K, McGuckin MA. Structure and function of the polymeric mucins in airways mucus. *Annu Rev Physiol* 2008; 70:459-86

150.Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med* 2010; 363:2233-2247.

151.Audie JP, Janin A, Porchet N, Copin MC, Gosselin B, Aubert JP. Expression of human mucin genes in respiratory, digestive, and reproductive tracts ascertained by in situ hybridization. *J Histochem Cytochem* 1993; 41:1479-85.

152.Reid CJ, Gould S, Harris A. Developmental expression of mucin genes in the human respiratory tract. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 17:592-98.

153.Bonser LR, Erle DJ. The airway epithelium in asthma. *Adv Immunol* 2019; 142:1-34.

154.Bonser LR, Zlock L, Finkbeiner W, Erle DJ. Epithelial tethering of MUC5AC-rich mucus impairs mucociliary transport in asthma. *J. Clin. Investig* 2016; 126:2367-71.

155.Hilding AC. The relation of ciliary insufficiency to death from asthma and other respiratory diseases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1943; 52:5-19.

156.Thomas B, Rutman A, Hirst RA, Haldar P, Wardlaw AJ, Bankart J, Brightling CE, O'Callaghan C. Ciliary dysfunction and ultrastructural abnormalities are features of severe asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010; 126:722-9.

157.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; 131:599-606.

158.Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med* 2010; 363:2233-47.

159.Kirkham S, Sheehan JK, Knight D, Richardson PS, Thornton DJ. Heterogeneity of airways mucus: Variations in the amounts and glycoforms of the major oligomeric mucins MUC5AC and MUC5B. *Biochem J* 2002; 361:537-546.

160.Lachowicz-Scroggins ME, Yuan S, Kerr SC, Dunican EM, Yu M, Carrington SD, Fahy JV. Abnormalities in MUC5AC and MUC5B Protein in Airway Mucus in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194:1296-1299.

161.Shrine N, Portelli MA, John C, Soler Artigas M, Bennett N, Hall R, Lewis J, Henry AP, Billington CK, Ahmad A, Packer RJ, Shaw D, Pogson ZEK, Fogarty A, McKeever TM, Singapuri A, Heaney LG, Mansur AH, Chaudhuri R, Thomson NC, Holloway JW, Lockett GA, Howarth PH, Djukanovic R, Hankinson J, Niven R, Simpson A, Chung KF, Sterk PJ, Blakey JD, Adcock IM, Hu S, Guo Y, Obeidat M, Sin DD, van den Berge M, Nickle DC, Bossé Y, Tobin MD, Hall IP, Brightling CE, Wain LV, Sayers I. Moderate-to-severe asthma in individuals of European ancestry: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med* 2019; 7:20-34.

162.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; 108:797-803.

163.Godard PH, Chanez P. Epithelium et asthme.(online) Disponível na internet via www. URL: <http://www.remcomp.fr/asmanet/epithelium-asthme.html>

**Informações Médicas
Home**

Design by Walter Serralheiro

**Início << Resposta Tardia da Asma
Anterior << NANC e Taquicinas**

Próximo >> Células Endoteliais