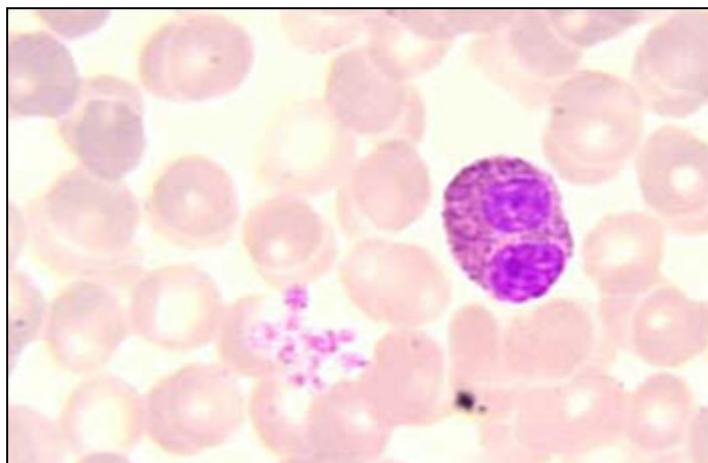


Asma Brônquica

Resposta Tardia da Asma

Eosinófilos



A célula numericamente predominante na inflamação inicial e tardia da asma é o eosinófilo (**Figura 1**). A associação entre eosinófilo e doenças alérgicas já é conhecida a longa data, embora até 1980 acreditava-se que estas células tivessem ação antiinflamatória. Este falso conceito mudou após o reconhecimento da alta toxicidade das proteínas contidas nos grânulos dos eosinófilos, para os helmintos, células de mamíferos e para as células epiteliais do trato respiratório. Na atualidade os eosinófilos são considerados células pró-inflamatórias que medeiam as manifestações das doenças alérgicas, incluindo-se a asma.

Estas células, que modulam as respostas inflamatórias alérgicas, são capazes de sintetizar mais de 28 substâncias, cujos mRNAs e proteínas, já foram totalmente identificados. Dentre estas, incluem-se as interleucinas, as quimiocinas e os fatores de crescimento (**Tabela 1**), que modulam a resposta imune. Os eosinófilos são células capazes de estocar a maioria destas substâncias em seus grânulos cristalóides e em pequenas vesículas secretórias, liberando-as rapidamente no meio circundante após serem recrutados e estimulados.

Tabela 1 — Citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento sintetizados pelos eosinófilos

Interleucinas	Interferons e Outros	Quimiocinas	Fatores de Crescimento
Interleucina-1 α	Interferon- γ	Eotaxina	HBEGF
Interleucina-2	TNF	Interleucina-8	NGF
Interleucina-3	GM-CSF	MIP-1 α	PDGF
Interleucina-4	.	MCP-1	SCF
Interleucina-5	.	MCP-3	TGF
Interleucina-6	.	MCP-4	TGF- β 1
Interleucina-9	.	RANTES	.
Interleucina-10	.	.	.
Interleucina-11	.	.	.
Interleucina-12	.	.	.
Interleucina-16	.	.	.
LIF	.	.	.

leukaemia inhibitory factor (LIF), tumor necrose factor (TNF) granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), macrophage inflammatory protein (MIP), monocyte chemoattractant protein (MCP), regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted (RANTES), heparin-binding epidermal growth factor (HBEGF), nerve growth factor (NGF), platelet-derived growth, B chain (PDGF), stem cell factor (SCF), transforming growth factor (TGF).

IL-3, IL-5 e GM-CSF produzem maior diferenciação eosinofílica, prolongam sua sobrevivência, favorecem sua adesão, quimiotaxia e ativação, determinando uma autoperpetuação da infiltração inflamatória eosinofílica. Como os mastócitos, os eosinófilos secretam mediadores lipídicos PAF, LTC₄, 15-HETE, prostaglandinas (PGE₁, PGE₂) e tromboxane B₂.

Os eosinófilos são formados na medula óssea, sendo a célula precursora a mesma dos basófilos e já no início de seu desenvolvimento também expressam o antígeno CD34+. Estas células CD34+ (células progenitoras pluripotentes) inicialmente sob ação da IL-3, IL-5 e GM-CSF vão se diferenciando. A IL-5 é importante na estimulação da eosinofiloese; regula a expressão isoforma transmembrana de seu próprio receptor; promove a diferenciação final dos

precursores mielóides em eosinófilos e a sua maturação que dura aproximadamente cinco dias (1). Após deixar a medula óssea, os eosinófilos circulam brevemente (meia-vida de 3 a 8 horas) na corrente sanguínea, e então migram para vários tecidos, onde após vários dias são destruídos pelos macrófagos.

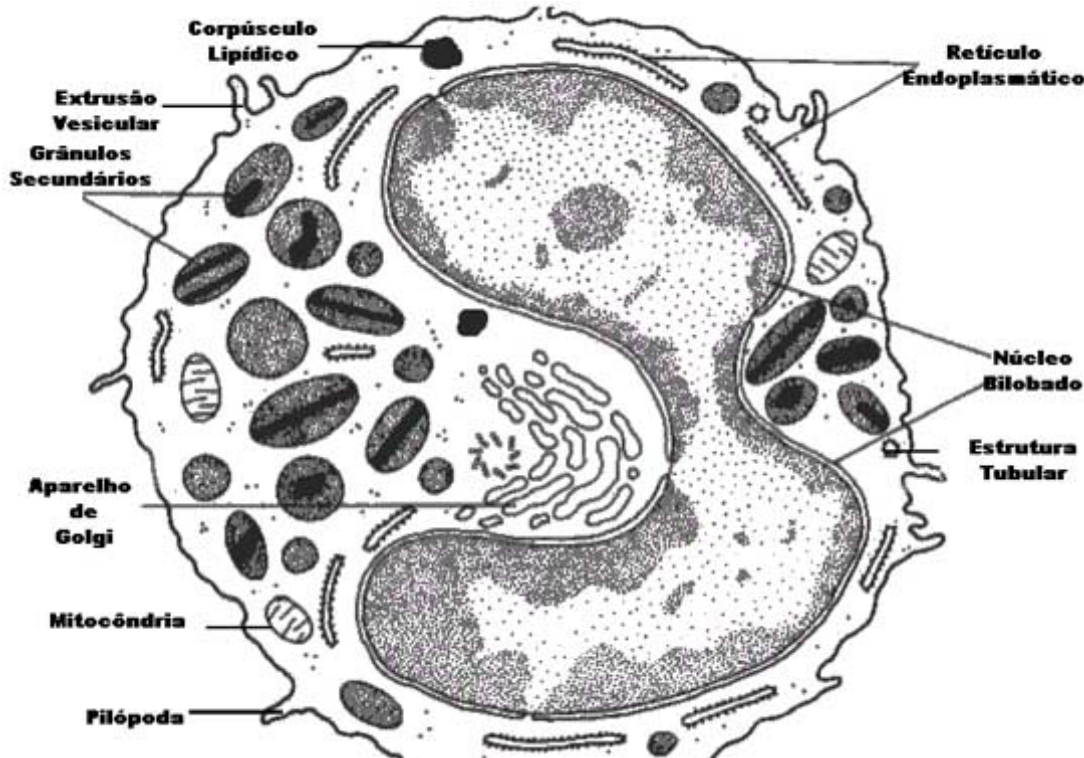
O eosinófilo humano típico apresenta de 12 a 17 μm de diâmetro, com um núcleo bilobado, sem nucléolo, ocupado parcialmente por cromatina, mitocôndrias, microtubos, corpúsculos lipídicos (principal depósito de ácido araquidônico), retículo endoplasmático, aparelho de Golgi e grânulos citoplasmáticos intactos. Estes grânulos, três ou quatro tipos, são identificados por microscopia eletrônica:

a) grandes, densos, esféricos, também chamados de “específicos” ou “secundários”, possuem à microscopia eletrônica um núcleo central cristalino-denso, circundado por substância menos densa. O núcleo cristalino é constituído pela proteína básica maior (MBP), enquanto que a matriz é constituída pela proteína catiônica eosinofílica (ECP), peroxidase eosinofílica (EPO), proteína X eosinofílica (EPX) e neurotoxina derivada do eosinófilo (EDN) (**Figura 7**). Estas quatro proteínas têm afinidade por corantes ácidos como a eosina, advindo daí o nome eosinófilo.

b) grandes e médios no tamanho, densos, esféricos, sem núcleo cristalino denso, também chamados de grânulos “primários” os quais contêm outra proteína chamada lisofosfolipase que forma os chamados cristais bipiramidais hexagonais de *Charcot-Leyden* encontrados no escarro de asmáticos;

c) grânulos pequenos e densos “pequenos grânulos”; e

d) estruturas vesicotubulares também chamadas de microgrânulos e que funcionam como unidades estruturais da célula.



Pacientes com doenças que cursam com eosinofilia, como a asma, possuem duas populações de eosinófilos no sangue periférico que podem ser distinguidas de acordo com a sua densidade em “normodensos” e “hipodensos”. Em indivíduos normais 90% dos eosinófilos são do tipo normodenso. Na asma o percentual médio de eosinófilos hipodensos varia entre 35 e 65%, enquanto que em outras síndromes hipereosinofílicas este valor pode ser superior a 80% (1). No sangue de pacientes com asma, os eosinófilos hipodensos secretam maior quantidade de LTC_4 do que os normodensos (2). O teste de provocação brônquica com antígenos aumenta o percentual de eosinófilos hipodensos no sangue periférico de pacientes com asma, tanto na resposta imediata como na tardia (3).

Os mecanismos de síntese e diferenciação quanto à densidade dos eosinófilos ainda não são conhecidos. Várias hipóteses para explicar a significação do eosinófilo hipodenso foram propostas: 1) células mais maduras e metabolicamente mais ativas que os normodensos, com consumo aumentado de oxigênio e capacidade aumentada de gerar ânion superóxido; 2) uma célula imatura; 3) uma linhagem distinta de eosinófilos; 4) uma combinação das três possibilidades prévias. Os dados disponíveis até o momento favorecem a primeira hipótese.

Para cada eosinófilo na circulação existem de 100 a 300 eosinófilos nos tecidos. São distribuídos em vários órgãos, pele, glândulas mamárias, útero, vagina e preferencialmente em tecidos com interface aérea, como tubo gastrointestinal, e trato respiratório. A IL-5 aumenta a permanência dos eosinófilos no sangue periférico, a sua adesão às células endoteliais vasculares, promove a migração dos eosinófilos do sangue para os tecidos, aumenta a sobrevivência (longevidade) nos tecidos e sua atividade citotóxica.

Os eosinófilos também possuem receptores FcεRI, porém nestas células são quase que de localização inteiramente intracelular. Ainda não foi esclarecido se estes receptores apresentam alguma função na mediação da degranulação nas doenças alérgicas.

A fisiopatologia dos eosinófilos na inflamação das vias aéreas depende de interações específicas celulares com o estímulo, citocinas e agentes exógenos. O rápido avanço nos conhecimentos da estrutura celular e da biologia molecular do eosinófilo começa a elucidar as várias vias da sinalização transmembrana que transmitem informações de fora para o interior da célula através da interação agonista-receptor. Acredita-se que a participação do eosinófilo na inflamação seja regulada por múltiplos mediadores no próprio local da reação inflamatória. A participação funcional dos eosinófilos pode ser iniciada por interações entre a superfície celular com ligantes particulados e solúveis. A união destes agonistas com os receptores específicos de superfície dos eosinófilos inicia uma cascata de sinais transmembrana que resultam na ativação do eosinófilo, incluindo a exocitose dos grânulos e geração de metabólitos do oxigênio. Como os neutrófilos, os eosinófilos apresentam múltiplas vias de sinalização para sua ativação funcional. Interações ligante-receptor podem ativar as proteínas G, a adenilciclase, o metabolismo fosfolipídico, a fosforilação protéica (serina/treonina ou tirosina), os fluxos $[Ca^{2+}]_i$, os fatores de transcrição nuclear e as mudanças de pH nos eosinófilos. Múltiplas vias são freqüentemente ativadas por uma única interação receptor-ligante.

Os grânulos específicos secundários quando ativados liberam proteínas que são citotóxicas e importantes no mecanismo do dano tecidual. Análises por microscopia eletrônica, evidenciam ruptura da membrana plasmática com extravasamento do conteúdo citoplasmático (4-8). A MBP responde por 50% das proteínas dos grânulos secundários. Em baixas doses a MBP causa esfoliação de células epiteliais e distúrbios na função ciliar por perda da ATPase axonemal e mudanças na secreção de água e cloretos (4). Em altas concentrações, tem alta capacidade destrutiva do epitélio expondo a camada basal. Através da técnica de imunofluorescência constata-se a deposição de MBP nos locais de dano epitelial (6). A MBP causa contração da musculatura lisa peribrônquica, aumenta a hiper-responsividade brônquica e reduz a atividade e freqüência dos batimentos ciliares. Existem evidências de que seletivamente bloqueie os receptores colinérgicos subtipo M2 nas terminações nervosas das vias aéreas, diminuindo a liberação de acetilcolina. A MBP através deste bloqueio, pode aumentar a broncoconstrição mediada pelo vago, contribuindo para aumentar ainda a sensibilidade colinérgica na asma (9). A MBP pode também induzir mastócitos e basófilos a liberarem histamina.

A ECP tem ação semelhante à MBP, enquanto que a EPO, em baixas concentrações, causa cilioestase e esfoliação epitelial. Estudos têm demonstrado que MBP, ECP e EPO induzem a uma estimulação não citolítica da histamina tanto em basófilos como em mastócitos. Como dado adicional, citamos que a ECP e EDN são ribonucleases (10,11).

Os cristais de *Charcot-Leyden* (CCL) produzidos nos grânulos primários são cristais hexagonais bipiramidais que possuem atividade lisofosfolipase, sendo encontrados em associação com eosinofilia de fluidos orgânicos ou tecidos. O papel da lisofosfolipase ainda não foi esclarecido, porém parece proteger as células dos efeitos líticos dos lisofosfolipídios gerados no sítio da inflamação. Podem também destruir o surfactante e alterar as propriedades de tensão de superfície, favorecendo atelectasias.

O principal metabólito do ácido araquidônico nos eosinófilos é o leucotrieno LTC₄ (ácido 5[S]-hidroxi-6[R]-glutathionil-7,9-*trans*-11,14-*cis*-eicosatetraenóico). O LTC₄, através de um transporte transmembrana específico, deixa o eosinófilo e no espaço extracelular serve como substrato para a glutamil transpeptidase, que fragmenta o ácido glutâmico pela metade, por clivagem em sua cadeia peptídica, para formar o LTD₄ (ácido 5[S]-hidroxi-6[R]-cisteinil-glicil-7,9-*trans*-11,14-*cis*-eicosatetraenóico). O LTD₄ é processado pela remoção da metade glicina da cadeia peptídica para formar o LTE₄ (ácido 5[S]-hidroxi-6[R]-cisteinil-7,9-*trans*-11,14-*cis*-eicosatetraenóico). Os eosinófilos produzem uma grande quantidade de LTC₄ e uma pequena de LTB₄, ao contrário dos neutrófilos, que produzem grandes quantidades de LTB₄ e pequenas quantidades de LTC₄. Várias enzimas que participam do metabolismo do ácido araquidônico estão localizadas nos chamados corpúsculos lipídicos, encontrados no citoplasma de eosinófilos ativados. Os LTs na asma participam na contração da musculatura lisa brônquica, promovem a produção de muco, a descamação do epitélio brônquico e a redução do transporte mucociliar, alteram a permeabilidade vascular favorecendo ao edema e a inflamação eosinofílica, aumentam a expressão de moléculas de adesão no endotélio vascular, favorecendo a marginação leucocitária e causam quimiotaxia específica (LTD₄) para os eosinófilos.

Os eosinófilos podem ampliar a cascata inflamatória produzindo agentes quimiotáticos, como RANTES, eotaxinas (-1, -2, -3), MCP-4 e PAF, que aceleram a mobilização de novos eosinófilos e seus precursores para a circulação. Os níveis de RANTES, um produto das células T ativadas, encontram-se elevados nas vias aéreas de asmáticos atópicos e não-atópicos, promovendo a infiltração de eosinófilos e células T. A expressão da RANTES tem sido localizada, no músculo liso brônquico, nos eosinófilos e células T da submucosa. A eotaxina, uma quimiocina da família CC, é descrita como um agente quimiotático específico para eosinófilos. Após provocação alergênica, a expressão da eotaxina correlaciona-se com o número total de eosinófilos e de eosinófilos ativados, bem como com o nível de obstrução das vias aéreas de pacientes com asma. A MCP-4 é outra quimiocina que tem sido identificada nas vias aéreas, atuando em paralelo com a eotaxina em termos de recrutamento de eosinófilos. Os eosinófilos mantêm altos níveis de éster fosfolipídico (a forma estocada precursora do PAF) e produzem o PAF através da acetilação utilizando a enzima 1-alcilil-liso-sn-glicerol-3 fosfocolina: acetil-CoA acetil transferase. O PAF é um dos mais potentes agentes seletivos de quimiotaxia para os eosinófilos, sendo mais potente que a histamina e o LTB₄. Quando liberado por eosinófilos no sítio da inflamação o PAF pode co-estimular a quimiotaxia para eosinófilos.

In vitro diversas substâncias têm sido capazes de prolongar a sobrevivência dos eosinófilos (antagonizam a apoptose) e estimular a degranulação, dentre elas a IL-3, IL-5, GM-CSF e complexos de imunoglobulinas. Recrutados na circulação, os eosinófilos maduros na presença de citocinas (IL-3, IL-5 e GM-CSF) mudam seu fenótipo para eosinófilos hipodensos, os quais apresentam maior tempo de sobrevivência no tecido brônquico, retardando a apoptose por 7 a 14 dias (12-14). Estudos mais recentes (15), através de lavado bronco-alveolar em asmáticos sintomáticos, apontam o GM-CSF como a citocina mais importante na sobrevivência do eosinófilo, retardando a apoptose. Acredita-se que o GM-CSF seja sintetizado predominantemente pelo epitélio brônquico (16), ao nível da membrana basal, penetrando na luz brônquica mais facilmente que a IL-5, que é sintetizada na lâmina própria, abaixo da membrana basal. A IL-5 pode ter influência na sobrevivência do eosinófilo principalmente na lâmina própria, enquanto que o GM-CSF atua no epitélio e luz brônquicos. O GM-CSF ativado do macrófago alveolar, obtido de pacientes com asma, é capaz de aumentar a fagocitose e a produção pelos eosinófilos de LTC₄, de superóxidos, a atividade citotóxica e a degranulação induzida por imunoglobulinas (17,18). Os eosinófilos participam ainda das alterações estruturais crônicas das vias aéreas (remodelamento), possivelmente através da elaboração de citocinas pró-fibróticas como TGF-β (19) e metaloproteinase.

Nos últimos dois anos novas citocinas foram identificadas nos eosinófilos, como a IL-9, a IL-11 e o *leukaemia inhibitory factor* (LIF) e o interferon-γ (20). A IL-9 tem sido implicada como um componente importante nas doenças atópicas, pela sua capacidade de estimular a proliferação de células T, a produção de IgE e a proliferação e diferenciação de células hematopoiéticas primitivas precursoras (21,22). A expressão da IL-11 mRNA em eosinófilos foi obtida em biópsias brônquicas de asmáticos atópicos e sugere um papel dos eosinófilos no remodelamento das vias aéreas (23). Tanto os eosinófilos de asmáticos atópicos como os de não-atópicos expressam o LIF que, similarmente ao *nerve growth factor* (NGF), é capaz de induzir a liberação da EPO (24). A recente descrição da síntese de IFN-γ mRNA e proteína pelos eosinófilos é até certo ponto intrigante e controverso, pois os eosinófilos secretam predominantemente citocinas tipo TH2 (25). Estes autores propõem que os eosinófilos, como as células T, podem expressar citocinas tipo TH1 e TH2, embora outros pesquisadores tenham tido dificuldades em reproduzir estes resultados. Estes achados requerem novas investigações experimentais para confirmar a expressão de citocinas do tipo TH1 pelos eosinófilos e a potencial participação no contexto da inflamação alérgica.

[Informações Médicas](#)

[Home](#)

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

[Anterior << Linfócitos](#)

[Próximo >> NANC e Taquicinas](#)

Bibliografia:

01. Kroegel C, Virchow JC, Luttmann W, Walker C, Warner JA. Pulmonary immune cells in health and disease: the eosinophil leucocyte (part I). *Eur Respir J* 1994; 7:519.

02. Fukuda T, Dunnette SL, Reed CE, et al. Increased numbers of hypodense eosinophils in the blood of patients with bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:981.

03. Frick WE, Sedgwick JB, Busse WW. The appearance of hypodense eosinophils in antigen-dependent latephase asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:1401.

04. Kroegel C, Warner JA, Virchow JC, Matthys H. Pulmonary immune cells in health and disease: the eosinophil leucocyte (part II). *Eur Respir J* 1994; 7:743.

05. Gleich GJ, Frigas E, Loegering DA, Wasson DI, Steinmuller D. Cytotoxic properties of the eosinophil major basic protein. *J Immunol* 1979; 123:2925.
06. Gleich GJ. The role of the eosinophil. *Bull Eur Physiopathol Resp* 1986; 22:62.
07. Naylor B. The shedding of the mucosa of the bronchial tree in asthma. *Thorax* 1962; 17:69.
08. Frigas E, Loegering DA, Gleich GJ. Cytotoxic effects of the guinea pig eosinophil major protein on tracheal epithelium. *Lab Invest*, 1980; 42:35.
09. Nakamura Y, Ghaffar O, Olivenstein R et al. Gene expression of the GATA-3 transcription factor is increased in atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:215.
10. Slifman NR, Loegering DA, McKean DJ, Gleich GJ. Ribonuclease activity associated with human eosinophil-derived neurotoxin and eosinophil cationic protein. *J Immunol* 1986; 137:2913.
11. Gleich GJ, Loegering DA, Bell MP, Checkel JL, Ackerman SJ, McKean DJ. Biochemical and functional similarities between human eosinophil-derived neurotoxin and eosinophil cationic protein: homology and ribonuclease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:3146.
12. Rothenberg ME, Owen WF Jr, Silberstein DS, Woods J, Soberman RJ, Austen KF, Stevens RL. Human eosinophils have prolonged survival, enhanced functional properties, and become hypodense when exposed to human interleukin 3. *J Clin Invest* 1988; 81:1986.
13. Owen WF, Rothenberg ME, Silberstein DS, et al. Regulation of human eosinophil viability, density and function by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor in the presence of 3T3 fibroblasts. *J Exp Med* 1987; 166:129.
14. Simon HU, Yousef S, Schranz C, Schapowal A, Bachert C, Blaser K. Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis is a mechanism causing tissue eosinophilia. *J Immunol* 1997; 158:3902.
15. Park CS, Choi YS, Ki SY, Moon SH, Jeong SW, Uh ST, Kim YH. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor is the main cytokine enhancing survival of eosinophils in asthmatic airways. *Eur Respir J* 1998; 12:872.
16. Sousa AR, Poston RN, Lane SJ, Nakhosteen JA, Lee TK. Detection of GM-CSF in asthmatic bronchial epithelium and decrease by inhaled corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:1557.
17. Silberstein DS, et al. Enhancement of human eosinophil cytotoxicity and leukotriene synthesis by biosynthetic (recombinant) pneumocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Immunol* 1986; 137:3290.
18. Howell CJ, et al. Identification of an alveolar macrophage-derived activity in bronchial asthma that enhances leukotriene C₄ generation by human eosinophils stimulated by A23187 as a granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1340.
19. Minshall EM, Leung DY, Martin RJ, et al. Eosinophil-associated TGF- β mRNA expression and airways fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 17:326.
20. Lacy Paige, Moqbel R. Immune effector functions of eosinophils in allergic airway inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1:79.
21. Shimbara A, Christodoulou P, Soussi-Gounni A et al. IL-9 and its receptor in allergic and nonallergic lung disease: increased expression in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:108.
22. Gounni AS, Nutku E, Koussih L et al. IL-9 expression by human eosinophils: regulation by IL-1 α and TNF- α . *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:460.
23. Minshall E, Chakir J, Laviolette M et al. IL-11 expression is increased in severe asthma: association with epithelial cells and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:232.
24. Zheng X, Knight DA, Zhou D et al. Leukaemia inhibitory factor is synthesized and released by human eosinophils and modulates activation state and chemotaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:136.
25. Woerly G, Roger N, Loiseau S et al. Expression of CD28 and CD86 by human eosinophils and role in the secretion of type 1 cytokines (interleukin 2 and interferon- α): inhibition by immunoglobulin a complexes. *J Exp Med* 1999; 190:487.

[Informações Médicas](#)

[Home](#)

Design by Walter
Serralheiro

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

[Anterior << Linfócitos](#)

[Próximo >> NANC e Taquicinas](#)