



Asma Brônquica

Resposta Tardia da Asma

Macrófagos

Os macrófagos são as células numericamente mais abundantes na luz brônquica, tanto em indivíduos normais como em asmáticos. Estas células liberam uma grande variedade de mediadores inflamatórios, incluindo enzimas (PAF, lisozima, colagenase e elastase), eicosanóides (leucotrienos LTB₄ e LTC₄) e fatores de crescimento.

Os macrófagos infiltram a mucosa brônquica e apresentam marcadores de membrana dos monócitos (pois são monócitos que migraram para os tecidos). Expressam em asmáticos muitos marcadores de superfície, detectados por citometria de fluxo, incluindo CD16, CD18, CD32, CD44, antígeno leucocitário humano (HLA) Classe I, e os HLA Classe II - HLA-DR e HLA-DQ (1). Existe uma forte correlação entre o número de células HLA-DR positivas e o grau de hiper-responsividade brônquica.

Normalmente os macrófagos das vias aéreas são células com poucas características de células apresentadoras de antígenos (APCs), e suprimem as respostas proliferativas das células T, possivelmente via liberação de citocinas, como o antagonista de receptor (IL-1[ra]). Na asma, entretanto, existem fortes evidências de redução desta ação após exposição a alérgenos (2,3), encontrando-se reduzida a expressão do IL-1[ra] no epitélio das vias aéreas (4). Tanto o GM-CSF como o IFN- γ aumentam a habilidade dos macrófagos em apresentar alérgenos e expressar HLA-DR (5). A IL-1 cuja fonte principal nas vias aéreas é o macrófago, induz a secreção de muco, é fundamental na ativação de linfócitos T, e é um importante co-estimulador da expansão de células TH2. pós apresentação de antígenos (6). Os macrófagos das vias aéreas podem constituir-se em uma importante fonte de citocinas, como a IL-1, o TNF α e a IL-6, que podem ser liberadas após exposição aos alérgenos via receptores IgE de baixa afinidade (Fc ϵ RII). Estas citocinas podem atuar seqüencialmente sobre as células epiteliais que passam a liberar outras citocinas como GM-CSF, IL-8 e RANTES, as quais por sua vez amplificam a resposta inflamatória, conduzindo ao influxo de outras células como os eosinófilos, os quais também passam a liberar múltiplas citocinas.

Tanto os macrófagos alveolares como os macrófagos das vias aéreas que atuam como células apresentadoras de antígenos (APCs) exibem receptores de membrana que se ligam a IgG e IgE interagindo desta forma com os alérgenos, ativando-os e liberando mediadores (7). Secretam mediadores na inflamação aguda como o TXA₂, PGE₂, PAF, LTB₄, LTD₄, 5-HETE, ânion superóxido (SO) e a IL-6 após teste de provocação alérgica (8). Na inflamação crônica secretam citocinas como a IL-1, IL-8, IL-10, TNF α , MIP-1 α , GM-CSF, PDGF (*platelet-derived growth factor*), EAF (*eosinophil-activating factor*) e IFN- γ (8).

A IL-10 é um fator inibidor de citocinas com ação inibitória sobre a inflamação. A IL-10 é produzida pelos linfócitos TH1 e TH2 (9,10), pelos monócitos e pelos macrófagos, sua fonte principal nas vias aéreas. A IL-10 atua inibindo a produção de citocinas por fagócitos mononucleares, células *natural killer* e linfócitos TH2. Recentes observações sugerem que a baixa produção de IL-10 pelos macrófagos em asmáticos possa permitir uma maior liberação de citocinas pró-inflamatórias, contribuindo desta forma para a inflamação das vias aéreas destes pacientes. Calhoun *et al.* (11) acreditam que ocorra uma deficiência seletiva de IL-10 em asmáticos, pela baixa produção desta citocina pelos macrófagos e que o GM-CSF participe desta *downregulation*. Esta anomalia é encontrada somente em asmáticos alérgicos, estando a produção de IL-10 preservada ou mesmo aumentada em pacientes com rinite alérgica. Outra possível participação dos macrófagos alveolares na asma é a sua participação na fibrose subepitelial peribrônquica, com atuação no remodelamento brônquico (12).

Bibliografia:

01. Viksman MY, Liu MC, Bickel CA, Schleimer RP, Bochner BS. Phenotypic analysis of alveolar macrophages and monocytes in allergic airway inflammation. I. Evidence for activation of alveolar macrophages, but not peripheral blood monocytes, in subjects with allergic rhinitis and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:858.
02. Spiteri M, Knight RA, Jeremy JY, Barnes PJ, Chung KF. Alveolar macrophage-induced suppression of T-cell hyper-responsiveness in bronchial asthma is reversed by allergen exposure. *Eur Resp* 1994; 7: 1431.
03. Aubus P, Cosso B, Godard P, Miche FB, Clot J. Decreased suppressor cell activity of alveolar macrophages in bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 875.
04. Sousa AR, Lane SJ, Nakhosteen JA, Lee TH, Poston RN. Expression of interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) on asthmatic bronchial epithelium. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1061.
05. Fischer HG, Frosch S, Reske K, Reske-Kunz AB. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor activates macrophages derived from bone marrow cultures to synthesis of MHC class II molecules and to augmented antigen presentation function. *J Immunol* 1988; 141: 3882.
06. Chang TL, Shea CH, Urioste S, Thompson RC, Boom WH, Abbas AK. Heterogeneity of helper/inducer T lymphocytes: lymphokine production and lymphokine responsiveness. *J Immunol* 1990; 145: 2803.
07. Arnoux B, Joseph M, Simões MH, et al. Antigenic release of paf-acether and beta-glucuronidase from alveolar macrophages of asthmatics. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1987; 23:119.
08. Lane SJ, Sousa AR, Lee TH. The role of the macrophage in asthma. *Allergy* 1994; 49:201.
09. Yessel M, Dewaal M, Roncarlo M et al. IL-10 is produced by subsets of human CD4+ T-cell clones and peripheral blood T-cells. *J Immunol* 1992; 149:2378.
10. Del Prete G, Decarli M, Almerigogna F et al. Human IL-10 is produced by both type 1 helper (TH1) and type 2 (TH2) T cell clones and inhibits their antigen specific proliferation and cytokine production. *J Immunol* 1993; 150:353.
11. Calhoun WJ, Hinton KI, Brick JJ, Sharma AJ, Rosen S. Spontaneous and stimulated IL-10 release by alveolar macrophages (AM) but not blood monocytes (BM) is reduced in allergic asthmatics (AA). *Am J Respir Crit Care* 1996; 153:A881.
12. Roche WR, Beasley R, Williams JH, Holgate ST. Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. *Lancet* 1989; 520.