



Asma Brônquica

Quitinase

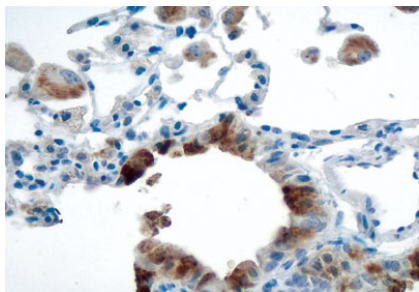
Pesquisadores do Departamento de Medicina Interna, Divisão de Pneumologia e Medicina de Pacientes Críticos da Escola de Medicina da Universidade de Yale, nos EUA, reportaram recente descoberta efetuada ao acaso em um modelo animal, utilizando ratos de laboratório BALB/c nos quais induziram a asma ¹. Descreveram a presença da enzima quitinase após a purificação de cristais encontrados no tecido pulmonar dos animais de experimentação. Esta enzima não foi encontrada nos pulmões dos roedores do grupo controle.

As quitinases são enzimas que degradam a quitina, o segundo polissacarídeo biológico mais abundante na natureza, após a celulose, substância presente na superfície externa de certos nematódeos, crustáceos, fungos e exoesqueleto de insetos ²⁻⁴. A produção de quitinases é uma manifestação comum de alguns seres inferiores para uma resposta antiparasitária contra organismos que contêm quitina.

Os mamíferos não possuem a enzima para produzir a quitina (quitina-sintase), como os animais inferiores, porém utilizam as quitinases para repelir parasitas que dependem da quitina para sua proteção. O homem sintetiza proteínas *quitinase-like* e uma família de quitinases com cerca de meia dúzia de genes, resíduos da evolução. Altos níveis de uma destas enzimas humanas (quitinase 1 - quitotriosidase) está fortemente relacionada a uma rara doença, com padrão de herança autossômico recessivo, doença de depósito lipossômico, a doença de Gaucher. Outra enzima, a AMCase (*acidic mammalian chitinase*) objeto do protocolo de pesquisa do grupo de Yale, foi recentemente relacionada ao processo inflamatório da asma, contribuindo para a patogênese de respostas imunes TH2.

Zhou Zhu e sua equipe ¹, após induzirem a asma em camundongos, através de provocação com o aeroalérgeno ovoalbumina, detectaram em células epiteliais e macrófagos do tecido pulmonar níveis elevados da proteína e da AMCase mRNA, assim como no lavado broncoalveolar (LBA). O aumento da produção desta enzima está intimamente relacionado a outra proteína do sistema imune, secretada pelos linfócitos TH2, a interleucina 13 (IL-13), previamente imputada no processo inflamatório da asma.

Estudos foram feitos para avaliar o papel da AMCase na iniciação e perpetuação de respostas IL-13. A *upregulation* da AMCase não ocorre em ausência de IL-13. O processo inflamatório pela AMCase é predominante e seletivamente induzido durante a inflamação TH2 e sua indução é mediada, em grande escala, pela IL-13. Existe correlação positiva entre a quitinase nos pulmões de animais com asma induzida, a IL-13 e o grau de inflamação. Estes estudos demonstram que a AMCase não tem função na indução de citocinas TH2, mas particularmente, medeia a patogênese, contribuindo para as respostas efetoras da IL-13, como na indução da produção de importantes quimocinas (p. ex. CCR2, CC10, MCP-1, eotaxina-1) para o recrutamento de células que participam das respostas alérgicas imunes, importantes no processo da cascata da inflamatória tecidual que ocorre na asma. Ficou demonstrado que isto é devido, pelo menos em parte, a uma via independente STAT-6, que contribui para a expressão de quimocinas IL-13-induzidas. Quando a enzima era bloqueada através da administração de anticorpos anti-AMCase ou pelo antibiótico alosamidina, ocorria marcante redução da inflamação TH2 com diminuição dose-dependente da acumulação de eosinófilos e linfócitos no LBA e tecido broncopulmonar, com concomitante redução na hiper-responsividade brônquica.



A partir dos achados em animais de laboratório (**Figura 1**) os autores analisaram a manifestação da AMCase em pulmão de humanos através de biópsia endobrônquica. Estudaram um grupo de dezesseis indivíduos, sendo que os achados puderam ser confirmados em tecido pulmonar de sete pacientes que apresentavam asma, quando encontraram elevados níveis de quitinase, que não foi detectada em nove indivíduos do grupo controle.

Chupp et al.⁵ avaliaram a correlação entre o nível sérico da proteína *quitinase-like* YKL-40 (também chamada HCgp-39 - glicoproteína 39 da cartilagem humana - e quitinase 3-like 1) e o diagnóstico e a gravidade da asma. A YKL-40 estava elevada no soro e nos pulmões de um subgrupo de pacientes com asma, no qual a expressão da quitinase em ambos os compartimentos se correlacionava com o estágio de gravidade da doença. Os níveis da YKL-40 se correlacionavam positivamente com a gravidade da asma e inversamente com o VEF₁. Pacientes com YKL-40 elevada necessitaram de maior quantidade de broncodilatação de resgate, corticóides por via oral e apresentaram maiores índices de internação do que os pacientes com níveis mais baixos da proteína. A detecção desta proteína pode significar sua participação efetiva no processo inflamatório ou somente uma molécula sentinela ou marcadora da doença.

Estudo recente⁶ incluiu 62 pacientes asmáticos e 64 controles, que foram acompanhados durante um período de dois anos. Os pacientes com asma foram divididos em dois subgrupos: pacientes com asma em estado estável e pacientes que necessitaram de atendimento médico de urgência devido a uma exacerbação aguda. Pesquisadores do Hospital Changzheng em Xangai, na China, avaliaram os níveis da proteína YKL-40 nos diferentes grupos de pacientes e a correlação entre os níveis séricos YKL-40, os níveis séricos de IgE total, o percentual de eosinófilos no sangue periférico e os parâmetros de função pulmonar.

Eles demonstraram que durante uma agudização de asma, os níveis séricos de YKL-40 são mais elevados do que naqueles em estado estável, e maior do que os níveis séricos de indivíduos não-asmáticos.

Níveis circulantes elevados de *chitinase-like protein* YKL-40 têm sido implicados em casos de meningite, pneumonia, artrite reumatóide, osteoartrite, câncer de mama e pulmão e fibrose hepática. Recentemente demonstrou-se que YKL-40 está fortemente elevada no epitélio das vias aéreas e nos macrófagos alveolares de pacientes com asma, ocorrendo o mesmo com os níveis séricos. Os níveis circulantes no soro de YKL-40 se correlacionam com a gravidade da asma, a espessura da membrana basal subepitelial e a função pulmonar, sugerindo que os níveis de YKL-40 funcionem como um biomarcador para a asma.

Informações Médicas Home

[Anterior << Fatores de transcrição](#)

[Próximo >> fator de necrose tumoral alfa](#)

Referências:

- 01 .Zhu Z, Zheng T, Homer RJ, Kim YK, Chen NY, Cohn L, Hamid Q, Elias JA. Acidic mammalian chitinase in asthmatic Th2 inflammation and IL-13 pathway activation. *Science*; 2004; 304:1678.
- 02.Shahabuddin M, Toyoshima T, Aikawa M, Kaslow DC. Transmission-blocking activity of a chitinase inhibitor and activation of malarial parasite chitinase by mosquito protease. *Proc Acad Sci USA* 1993; 90:4266.
- 03.Shibata Y, Foster LA, Bradfield JF, Myrvik QN. Oral administration of chitin down-regulates serum IgE levels and lung eosinophilia in the allergic mouse. *J Immunol* 2000;164:1314-21.

04. Shahabuddin M, Toyoshima T, Aikawa M, Kaslow DC. Transmission-blocking activity of a chitinase inhibitor and activation of malarial parasite chitinase by mosquito protease. *Proc Acad Sci USA* 1993; 90:4266.

05. Chupp GL, Lee CG, Jarjour N, Shim YM, Holm CT, He S, Dziura JD, Reed J, Coyle AJ, Kiener P, Cullen M, Grandsaigne M, Dombret MC, Aubier M, Pretolani M, Elias JA. A chitinase-like protein in the lung and circulation of patients with severe asthma. *N Engl J Med* 2007; 357:2016.

06. Tang H, Fang Z, Sun Y, Li B, Shi Z, Chen J, Zhang T, and Xiu Q. YKL-40 in asthmatic patients, and its correlations with exacerbation, eosinophils and immunoglobulin E. *Eur. Respir. J* 2010; 35: 757-760.

Informações Médicas
Home

Design by Walter
Serralheiro

[Anterior << Fatores de Transcrição](#)

[Próximo >> fator de necrose tumoral alfa](#)