



Asma

ALARMINAS

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. Nos últimos anos, a compreensão do papel do epitélio das vias aéreas na exacerbação da asma evoluiu substancialmente, transcendendo sua concepção clássica como mera barreira passiva para reconhecê-lo com uma linha de frente imunologicamente ativa. Esse tecido não apenas inicia respostas precoces a estímulos ambientais, como orquestra a subsequente cascata inflamatória.

As células epiteliais, em conjunto com muco, constituem a primeira linha de defesa das vias aéreas, protegendo a camada submucosa contra poluentes atmosféricos, alérgenos e patógenos respiratórios.¹ A exposição a poluentes – incluindo material particulado proveniente de poeira, emissões veiculares e fumaça – pode comprometer a integridade das junções estreitas e de adesão entre as células epiteliais. Além disso, esses agentes desencadeiam disfunção mucociliar, caracterizada por metaplasia de células caliciformes e perda de cílios, o que resulta em aumento da produção e retenção de muco.

O epitélio das vias aéreas também desempenha papel relevante na mediação de respostas inflamatórias complexas frente a estímulos alérgicos e não alérgicos. Entre esses mecanismos, destaca-se a liberação de um conjunto de citocinas epiteliais pleiotrópicas conhecidas como *alarminas* – linfopoetina estromal tímica (TSLP), IL-25, IL-33 – que ativam vias inflamatórias, incluindo a via do tipo 2 (IL-4, IL-5 e IL-13) e outras como aquelas mediadas por Th1 e Th17 (IL-17). A ativação dessas vias contribui diretamente para a fisiopatologia da asma, favorecendo o surgimento de sintomas e a ocorrência de exacerbações.²

As "alaminas" epiteliais — TSLP, IL-25 e IL-33 — participam de praticamente toda a cascata inflamatória da asma, mas sua importância relativa muda conforme o momento fisiopatológico, coordenando respostas celulares nos sistemas imunológicos inato e adaptativo. As células epiteliais das vias aéreas expressam constitutivamente diversos receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), incluindo os receptores Toll-like (TLRs), como o TLR1, TLR2, TLR4-6 e TLR10, além de receptores ativados por protease (PARs), como o PAR-2. PRRs localizados em compartimentos intracelulares – como o TLR3 e o TLR7-9 – encontram-se em membranas endossomiais. Determinados receptores de lectina do tipo C (CLRs), incluindo receptores de manose (RM) e o DC-SIGN, também apresentam distribuição intracelular.³ Até o momento, estudos têm demonstrado que alérgenos e vírus podem interagir com TLRs, CLRs e PARs em células epiteliais e dendríticas, induzindo a liberação de alarminas epiteliais para desencadear inflamação com polarização Th2.⁴

O epitélio brônquico em resposta a diversos estímulos como alérgenos, vírus, poluentes, fumaça, partículas ou proteases liberam rapidamente essas moléculas que sinalizam que a integridade funcional da barreira foi comprometida, desencadeando resposta inflamatória tipo 2 e influenciando tanto células imunes inatas quanto adaptativas. Em minutos a poucas horas ativam:

- células dendríticas
- mastócitos
- células linfoides inatas 2 (ILC2s)
- basófilos
- eosinófilos
- vias neuroimunes

Essa etapa é decisiva para iniciar a resposta Th2/T2. O teste de provocação com alérgenos aumenta diretamente a expressão das três alarminas nas vias aéreas de pacientes com asma atópica, havendo correlação com o grau de obstrução das vias aéreas.⁵

A TSLP é um promotor da inflamação alérgica de extrema importância, sendo liberada na fase aguda imediata^{6,7} quando programa células dendríticas, condicionando-as para polarização Th2, em vez de serem tolerogênicas.^{8,9} As células dendríticas ativadas por TSLP preparam as células T auxiliares virgens para produzir vários mediadores inflamatórios como IL-4, IL-5 e IL-13.¹⁰

A IL-33 estimula diretamente as células dendríticas, promovendo polarização de células Th2 e a troca de isotipo de células B para células produtoras de IgE, indiretamente por meio de citocinas Th2 geradas em etapas subsequentes da resposta.⁴

Os danos às células epiteliais das vias aéreas nas interfaces de barreira mucosa por atividade de protease associadas a alérgenos, poluentes, vírus levam a aumentos adicionais na liberação de IL-33, que serve como sinal de padrão molecular associado a danos (DAMP).^{11,12} São moléculas que ficam dentro da célula, mas, quando de lesão tecidual, são liberadas no espaço extracelular, agindo como "sinais de alerta" que ativam o sistema imune inato, iniciando a resposta inflamatória.

A IL-33 é um integrante essencial para a ativação dos braços inatos e adaptativo da imunidade e uma das primeiras citocinas liberadas em resposta a alérgenos inalados em pacientes com asma atópica, sendo fortemente expressa no epitélio pulmonar,¹³ no músculo liso das vias aéreas¹⁴ e no lavado broncoalveolar,¹⁵ correlacionando-se positivamente com a gravidade da asma.¹⁶

Nas respostas imunes do tipo Th2, a TSLP exerce papel central ao induzir a expressão do ligante OX40 (OX40L) em células dendríticas, o que desencadeia a cascata alérgica mediada por células Th2. A IL-33 é considerada um modulador positivo desta via TSLP-CD-OX40L, contribuindo tanto para a iniciação quanto para a manutenção das respostas inflamatórias de Th2.¹⁷

Após a liberação de alarminas, especialmente TSLP, as células dendríticas passam a expressar OX40L. Esse ligante se liga ao seu receptor, OX40 (CD134), presente em linfócitos T CD4+ ativados. Esse eixo OX40-OX40L tem alguns efeitos centrais como a polarização Th2 (papel clássico), favorecendo diferenciação para Th2, com aumento na produção de IL-4, IL-5, e IL-13,¹⁸ e TNF- α , mas não citocinas regulatórias com IL10¹⁹ podendo inibir vias regulatórias Treg, ou seja, ele não inicia a resposta, mas direciona de forma eficiente para o fenótipo alérgico. O OX40L não é o "gatilho" da asma, mas um dos principais responsáveis por transformar uma resposta transitória em inflamação persistente e recorrente.

Consolida \Rightarrow direciona \Rightarrow mantém resposta adaptativa Th2.

Integração OX40L com as Alarminas

- Epitélio \Rightarrow alarminas (TSLP, IL-25, IL-33)
- Célula Dendrítica \Rightarrow expressão de OX40L
- Linfócito T \Rightarrow ativação via OX40
- Resultado \Rightarrow resposta Th2 robusta, persistente e com memória
Ou seja, o OX40L é um verdadeiro "checkpoint" da imunidade tipo 2 adaptativa.

A potente ativação de ILC2s ocorre por meio da *upregulation* das moléculas coestimuladoras OX40L e PD-L1, o que potencializa a sinalização pró-inflamatória e promove a secreção de IL-5 e IL-13.^{20,21} A IL-33, ao engajar seu receptor ST2, desencadeia uma ativação particularmente eficiente das ILC2s, levando-as a produzir aproximadamente dez vezes mais IL-5 e IL-13 por célula do que linfócitos T tipo 2 ativados.²² Esse diferencial funcional destaca a contribuição quantitativa e qualitativa das ILC2s na inflamação tipo 2.

No tecido pulmonar, a IL-33 estimula mastócitos a liberar histamina e IL-13, promovendo broncospasmo.²³ Além disso, intensifica a produção de citocinas e prolonga a sobrevivência dessas células, ao mesmo tempo em que favorece a ativação, expansão e longevidade de basófilos.²⁴ A IL-33 também aumenta a liberação de IL-33 por ILC2s²⁵ e estende a sobrevivência de eosinófilos,²⁶ reforçando o ambiente inflamatório típico das respostas alérgicas.

A expressão de IL-25 no epitélio brônquico é heterogênea em pacientes asmáticos, ao contrário de IL-33 e TSLP. Pacientes com altos níveis de IL-25 apresentam maior hiper-responsividade das vias aéreas, remodelamento, eosinofilia, maior reatividade ao *prick test* e níveis mais elevados de IgE.²⁷

A IL-25 ademais, aumenta a expressão de OX40L em células dendríticas e estimula a produção de citocinas Th2 por ILC2s e células T CD4+. Embora o epitélio libere as três alarminas após exposição a alérgenos ou outros gatilhos, na asma a IL-25 parece ser produzida também por mastócitos, basófilos, fibroblastos e eosinófilos.^{4,28,29}

Estudos confirmam que as células tufadas (*brush cells*) são as fontes dominantes de IL-25 nas vias aéreas assim como nos intestinos. No epitélio pulmonar estas células produzem IL-25 ao detectar alérgenos, ativando ILC2s e orquestrando a inflamação alérgica. A IL-25 liberada por essas células se liga ao receptor nas ILC2s, resultando na produção de citocinas tipo 2 (IL-5, IL-13).^{30,31}

Infecções virais em asmáticos ativam o epitélio, induzindo TSLP e IL-25 por meio do receptor TLR3, que por

sua vez ativa células dendríticas da submucosa e ILC2s.

Na asma, dados sugerem que os efeitos máximos das alarminas acabam, no entanto, se expressando na fase tardia quando participam vários mecanismos de amplificação o que tende a tornar o quadro clínico mais relevante: Nesta fase ocorrem:

1 – Recrutamento Eosinofílico Sustentado

Nesta fase as alarminas induzem à produção de IL-5, IL-13, quimiocinas e GM-CSF, mantendo influxo eosinofílico e hiper-responsividade por horas a dias.

A TSLP promove o recrutamento de eosinófilos na inflamação alérgica das vias aéreas^{4,34} e atua diretamente sobre essas células por meio do receptor TSLPR, favorecendo sua migração para os sítios inflamatórios. Ao mesmo tempo, reduz de forma significativa a apoptose eosinofílica, prolongando sua sobrevivência nos locais de inflamação alérgica. A TSLP atua regulando positivamente a expressão da molécula de adesão CD11b/CD18, integrinas que facilitam a firme adesão dos eosinófilos ao endotélio vascular. Em contrapartida, promove regulação negativa da expressão da L-selectina CD62L, facilitando o desprendimento do rolamento endotelial e o início da migração transendotelial. Como consequência, ao alterar o perfil de adesão (aumentando CD11b e reduzindo L-selectina) a TSLP promove o recrutamento e migração de eosinófilos circulantes na corrente sanguínea para os tecidos resultando em exsudato eosinofílico.^{35,36}

Os eosinófilos são significativamente afetados pela IL-25 que 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 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.^{37,38} 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-6.³⁹ 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.⁴⁰ 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 ativadas por TSLP, mastócitos, eosinófilos e células endoteliais.⁴¹⁻⁴⁵ A IL-25 contribui para a angiogênese na asma, aumentando a expressão do receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR) / VEGF nas células endoteliais.⁴⁶

Os eosinófilos liberam proteínas granulares, como a peroxidase eosinofílica (EPX), que, juntamente com a IL-13, promovem a obstrução por muco na asma. Jaramillo et al.⁴⁷ detalharam os processos complexos que levam à formação de tampões de muco, que podem incluir hiperplasia de células caliciformes do epitélio das vias aéreas e hipersecreção de mucina, reguladas, pelo menos em parte, por citocinas T2, particularmente a IL-13, atuando através da via JAK-1/STAT-6 e eosinófilos. A IL-13 é considerada importante citocina neste processo por interferir na função das células ciliadas e na expressão de MUC5AC e, conseqüentemente, nos riscos de formação de tampões de muco.

A IL-33 prolonga a vida útil dos eosinófilos, protegendo-os contra a apoptose. A IL-33 aumenta significativamente a expressão da integrina CD11b (parte do complexo CD11b/CD18) na superfície dos eosinófilos, um importante componente na adesão, migração e formação de sinapses imunes para a degranulação. Embora a IL-33 seja reconhecida por induzir citocinas Th2 (como IL-5 e IL-13), ela também estimula a ativação de eosinófilos para liberar mediadores pró-inflamatórios, incluindo a CXCL8 (IL-8).⁴⁸⁻⁵⁰

2 – Ativação Persistente de ILC2

Estudos realizados na última década indicam que as ILC2s, que expressam o receptor ST2, produzem quantidades significativas de citocinas do perfil Th2 em resposta à IL-33 e exercem papel fundamental na imunidade tipo 2, na inflamação alérgica e na homeostase de eosinófilos, são alvos principais da IL-33 *in vivo*. Hoje se entende que as ILC2 são um dos principais "braços efetores" das alarminas. Especialmente a IL-33 pode manter ILC2s ativadas independentemente de IgE (diferente da ativação clássica de mastócitos e basófilos), permitindo inflamação persistente mesmo sem o alérgeno original. Esse mecanismo explica a cronicidade da doença, mesmo quando o gatilho alérgico inicial não está mais presente.⁵¹

3 – Remodelamento Brônquico

As alterações estruturais das vias respiratórias na asma são causadas por uma resposta inflamatória crônica, persistente e inadequada, que conduz a danos epiteliais. Com o tempo, estas alterações estruturais tornam-se persistentes e estáveis, alterando a parede brônquica e comprometendo a sua integridade funcional.⁵² A inflamação persistente ou recorrente das vias aéreas após repetidas exposições a alérgenos ou gatilhos não alérgicos pode desencadear modificações estruturais, como hiperplasia e metaplasia epiteliais, ruptura epitelial, transformações nas células secretoras de muco, fibrose da matriz subepitelial, hiperplasia de células musculares lisas e angiogênese. Em certos pacientes com asma, a resposta epitelial à injúria é falha, conduzindo a longo, gradual e anormal processo de reparação, que resulta em alterações estruturais irreversíveis, coletivamente chamadas de remodelamento brônquico.⁵³⁻⁵⁶ As alarminas desempenham

importante e diversificado papel na remodelação das vias aéreas, influenciando fibroblastos pulmonares e células musculares lisas, conforme evidenciado em estudos *in vitro*:

TSLP, IL-33 e IL-25 estimulam a expressão de colágeno pelos fibroblastos pulmonares;⁵⁶⁻⁶¹

A IL-25 favorece a proliferação dos fibroblastos pulmonares;⁶²

A TSLP promove a migração das células musculares lisas,⁶³ enquanto a IL-33 contribui para a reparação dessas células.⁶⁴

Além disso, estudos evidenciam que as células epiteliais presentes nessas vias aéreas desempenham uma participação decisiva ao estimular os fibroblastos pulmonares não estimulados a sintetizar além de colágeno, fibronectina e o mediador pró-fibrótico, fator transformante de crescimento- β (TGF- β),⁶⁵ um inibidor conhecido da proliferação epitelial,⁶⁶ e cujo nível está marcadamente aumentado nas vias aéreas de pacientes com asma.⁶⁷

A TSLP ativa fibroblastos pulmonares, que produzem moléculas da matriz extracelular (MEC), como colágeno I e MMP-1.⁶⁸⁻⁷⁰ Por sua parte, os fibroblastos em asmáticos contribuem para a inflamação através da secreção de citocinas que incluem TSLP e IL-33.^{71,72} O TSLP também atua sobre os mastócitos, que, por sua vez, podem desencadear broncoconstrição e aumento da massa do músculo liso das vias aéreas.⁷³ Os mastócitos desempenham atuação decisiva na fisiopatologia da asma e no remodelamento das vias aéreas através da liberação de uma variedade de citocinas (p. ex., TSLP, IL-33, IL-25, IL-4, IL-13 e TGF- β) e fatores angiogênicos (p. ex., VEGF-A), bem como outros mediadores inflamatórios e broncoconstritores.⁷³⁻⁷⁶

A IL-33 é considerada uma citocina pró-fibrótica que promove ativamente a expressão de colágeno (tipo I, II e IV) e fibronectina-1 em fibroblastos pulmonares, contribuindo para o remodelamento e fibrose.^{77,78} A IL-25 desempenha um papel pró-fibrótico na fibrose pulmonar atuando diretamente em células estruturais pulmonares,⁷⁹ sendo que pesquisas indicam que a IL-25 pode atuar diretamente em células mesenquimais, induzindo à secreção de colágeno.⁸⁰

4 – Exacerbações Virais

Nas exacerbações por vírus respiratórios, a fase inicial depende da resposta epitelial/alarminas, mas o agravamento clínico significativo geralmente é consequência da cascata inflamatória subsequente que sustentam. Não se trata de uma progressão linear, mas de um ciclo de retroalimentação, em que cada episódio agudo (exacerbação) acelera as alterações estruturais crônicas (remodelamento), o que aumenta a cada vez a vulnerabilidade a futuras infecções.

Crianças em idade pré-escolar apresentam 6 a 10 resfriados por ano, enquanto os adultos apresentam em média três episódios,⁸¹ presumivelmente devido ao desenvolvimento de imunidade contra os principais microrganismos associados às infecções. As infecções virais respiratórias altas e a atopia interagem de forma bidimensional e dinâmica. As infecções virais influenciam o desenvolvimento de sensibilização alérgica, enquanto que a atopia influencia as respostas das vias aéreas respiratórias baixas à infecção viral.⁸² Os pacientes com asma são mais susceptíveis a infecções virais respiratórias do que os não asmáticos, apresentando resposta nitidamente mais forte.⁸³ Estudos epidemiológicos prospectivos evidenciam que 80% das exacerbações de asma em crianças em idade escolar e 50% de todas as exacerbações em adultos estavam associadas a infecções virais do trato respiratório superior, sendo o rinovírus humano considerado como o principal vírus associado a exacerbações em asmáticos.⁸⁴

Os vírus (principalmente rinovírus, seguidos pelo VSR e pelo Influenza) infectam o epitélio respiratório, causando lise celular e danificando a barreira epitelial. A resposta é a liberação das alarminas TSLP, IL-25 e IL-33, que sinalizam ao sistema imune, disparando a resposta tipo 2 levando aos sintomas agudos da exacerbação, com aumento da produção de muco, broncoconstrição e edema de mucosa.

Durante a exacerbação viral, o ambiente das vias aéreas é praticamente inundado por mediadores pró-fibróticos. O mais crítico é o TGF- β . Os vírus ativam os fibroblastos e as células epiteliais para produzirem TGF- β . O TGF- β por sua vez induz à transição epitélio-mesenquimal (EMT) e assim promove um fenótipo semelhante ao de fibroblastos, produtor de colágeno, que aumenta a fibrose.⁸⁵⁻⁸⁸

O resultado: remodelamento brônquico. Se um paciente apresentar exacerbações virais frequentes, as vias aéreas nunca retornam totalmente ao estado inicial. Permanecem em "estado crônico" de cicatrização, que é essencialmente o remodelamento.

As modificações estruturais que decorrem são as já descritas: hiperplasia e metaplasia epiteliais, rutura epitelial, transformações nas células secretoras de muco, fibrose da matriz subepitelial, com espessamento da membrana basal devido à deposição de colágeno, hipertrofia e hiperplasia de células musculares lisas, angiogênese.⁵³⁻⁵⁵

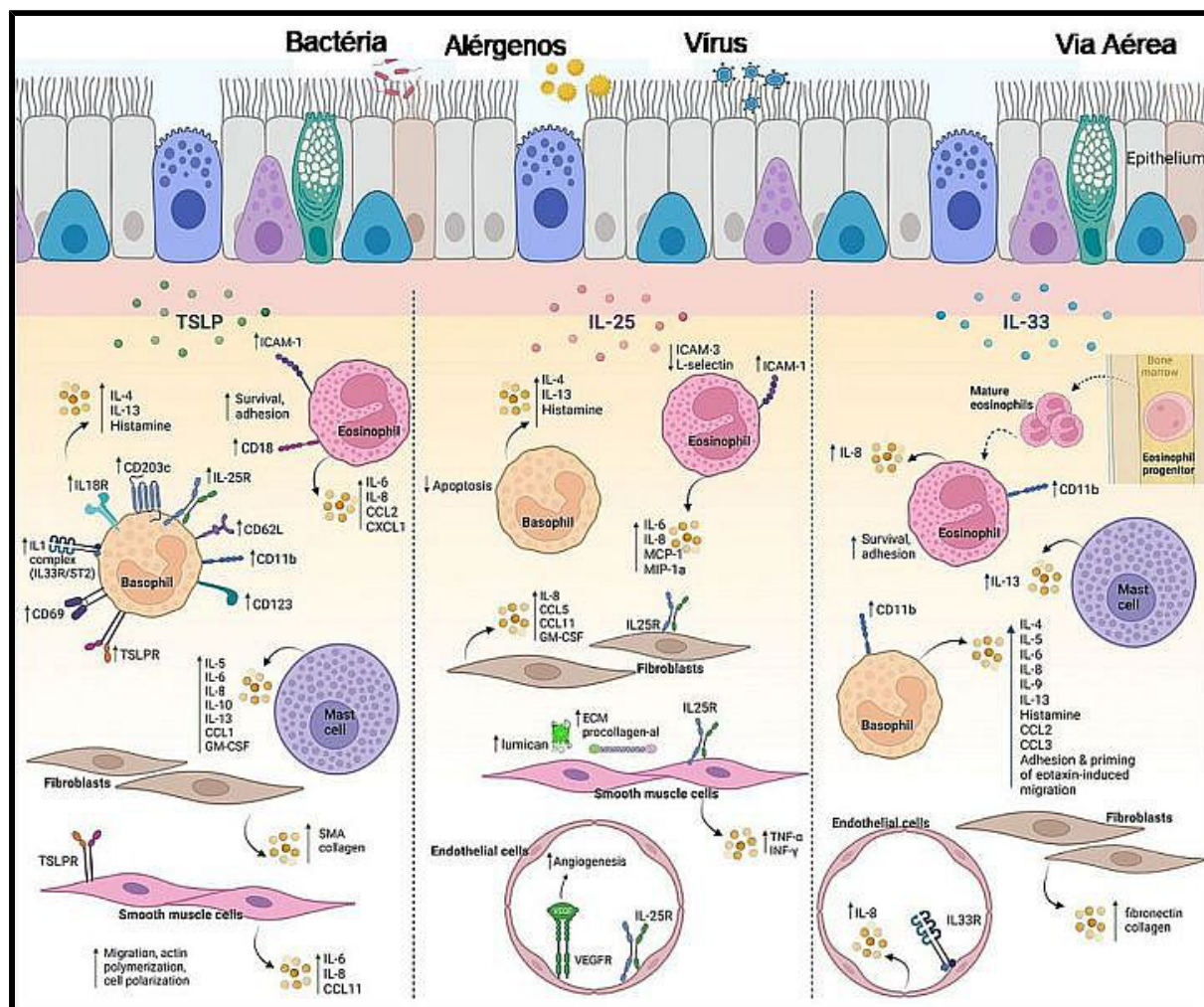


Figura 1 – As citocinas TSLP, IL-25 e IL-33 produzidas predominantemente por células epiteliais são citocinas pleiotrópicas, secretadas em resposta a diversos estímulos, incluindo alérgenos, vírus respiratórios e poluentes ambientais. Desempenham importante papel como mediadoras iniciais da inflamação tipo 2 nas vias aéreas, particularmente em situações de dano epitelial, estresse celular ou disfunção da barreira epitelial. Estas moléculas sinalizam ao sistema imune que a integridade funcional da barreira foi comprometida, desencadeando resposta inflamatória tipo 2 e influenciando tanto células imunes inatas quanto adaptativas. A inflamação persistente ou recorrente das vias aéreas após agressões repetidas ou inflamação não controlada, pode induzir a um estado crônico associado a modificações estruturais que culminam no remodelamento brônquico. **Figura retirada de Gauvreau GM et al. *Allergy* 2023; 78:402-417.**

Anterior <<Fator de Necrose Tumoral

Informações Médicas
Home

Próximo >>Tipos de Asma

Referências

01. Aghapour M, Ubags ND, Bruder D, Hiemstra PS, Sidhaye V, Rezaee F, Heijink IH. Role of air pollutants in airway epithelial barrier dysfunction in asthma and COPD. *Eur Respir Rev* 2022; 31(163):210112.
02. Mitchell PD, O'Byrne PM. Epithelial-derived cytokines in asthma. *Chest* 2017; 151:1338–1344.
03. Gauvreau GM, Bergeron C, Boulet LP, Cockcroft DW, Côté A, Davis BE, Leigh R, Myers I, O'Byrne PM, Sehmi R. Sounding the alarmins-The role of alarmin cytokines in asthma. *Allergy* 2023; 78:402-417.
04. Whetstone CE, Ranjbar M, Omer H, Cusack RP, Gauvreau GM. The Role of Airway Epithelial Cell Alarmins in Asthma. *Cells*. 2022; 11:1105.
05. 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.
06. Liu YJ. Thymic stromal lymphopoietin: master switch for allergic inflammation. *J Exp Med* 2006; 203:269-73.
07. Zhou B, Comeau MR, De Smedt T, Liggitt HD, Dahl ME, Lewis DB, Gyarmati D, Aye T, Campbell DJ, Ziegler SF. Thymic stromal lymphopoietin as a key initiator of allergic airway inflammation in mice. *Nat Immunol*

2005 Oct;6(10):1047-53.

08.Pulendran B, Tang H, Manicassamy S. Programming dendritic cells to induce T(H)2 and tolerogenic responses. *Nat Immunol* 2010 ; 11:647-55.

09.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.

10.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.

11.Saikumar Jayalatha AK, Hesse L, Ketelaar ME, Koppelman GH, Nawijn MC. The central role of IL-33/IL-1RL1 pathway in asthma: From pathogenesis to intervention. *Pharmacol Ther* 2021; 225:107847.

12.Drake LY, Kita H. IL-33: biological properties, functions, and roles in airway disease. *Immunol Rev* 2017; 278:173-184.

13.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.

14.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.

15.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.

16.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.

17.Murakami-Satsutani N, Ito T, Nakanishi T, Inagaki N, Tanaka A, Vien PTX, Kibata K, Inaba M, Nomura S. IL-33 Promotes the Induction and Maintenance of Th2 Immune Responses by Enhancing the Function of OX40 Ligand. *Allergol Int* 2014; 63:443-455.

18.Watanabe, N.; Hanabuchi, S.; Soumelis, V.; Yuan, W.; Ho, S.; de Waal Malefyt, R.; Liu, Y.-J. Human thymic stromal lymphopoietin promotes dendritic cell-mediated CD4+ T cell homeostatic expansion. *Nat Immunol* 2004; 5:426-434.

19.18.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.

20.Liu T, Barrett NA, Kanaoka Y, Yoshimoto E, Garofalo D, Cirka H, Feng C, Boyce JA. Type 2 Cysteinyl Leukotriene Receptors Drive IL-33-Dependent Type 2 Immunopathology and Aspirin Sensitivity. *J Immunol* 2018; 200:915-927.

21.Halim TYF, Rana BMJ, Walker JA, Kerscher B, Knolle MD, Jolin HE, Serrao EM, Haim-Vilmsky L, Teichmann SA, Rodewald HR, Botto M, Vyse TJ, Fallon PG, Li Z, Withers DR, McKenzie ANJ. Tissue-Restricted Adaptive Type 2 Immunity Is Orchestrated by Expression of the Costimulatory Molecule OX40L on Group 2 Innate Lymphoid Cells. *Immunity* 2018; 48:1195-1207.e6.

22.Chen R, Smith SG, Salter B, El-Gammal A, Oliveria JP, Obminski C, Watson R, O'Byrne PM, Gauvreau GM, Sehmi R. Allergen-induced Increases in Sputum Levels of Group 2 Innate Lymphoid Cells in Subjects with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196:700-712.

23.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.

24.Salter BM, Oliveria JP, Nusca G, Smith SG, Tworek D, Mitchell PD, Watson RM, Sehmi R, Gauvreau GM. IL-25 and IL-33 induce Type 2 inflammation in basophils from subjects with allergic asthma. *Respir Res* 2016; 17:5.

25.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.

26.Johnston LK, Bryce PJ. Understanding Interleukin 33 and Its Roles in Eosinophil Development. *Front Med (Lausanne)*. 2017; 4:51.

- 27.Cheng D, Xue Z, Yi L, Shi H, Zhang K, Huo X, Bonser LR, Zhao J, Xu Y, Erle DJ, Zhen G. Epithelial interleukin-25 is a key mediator in Th2-high, corticosteroid-responsive asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 190:639-48.
- 28.Pelaia C, Pelaia G, Longhini F, Crimi C, Calabrese C, Gallelli L, Sciacqua A, Vatrella A. Monoclonal Antibodies Targeting Alarmins: A New Perspective for Biological Therapies of Severe Asthma. *Biomedicines* 2021; 9:1108.
- 29.Hong H, Liao S, Chen F, Yang Q, Wang DY. Role of IL-25, IL-33, and TSLP in triggering united airway diseases toward type 2 inflammation. *Allergy*. 2020; 75:2794-2804.
- 30.Howitt MR, Lavoie S, Michaud M, Blum AM, Tran SV, Weinstock JV, Gallini CA, Redding K, Margolskee RF, Osborne LC, Artis D, Garrett WS. Tuft cells, taste-chemosensory cells, orchestrate parasite type 2 immunity in the gut. *Science*. 2016; 351:1329-33.
- 31.Ualiyeva S, Lemire E, Aviles EC, Wong C, Boyd AA, Lai J, Liu T, Matsumoto I, Barrett NA, Boyce JA, Haber AL, Bankova LG. Tuft cell-produced cysteinyl leukotrienes and IL-25 synergistically initiate lung type 2 inflammation. *Sci Immunol* 2021; 6:eabj0474.
- 32.Lee HC, Headley MB, Loo YM, Berlin A, Gale M Jr, Debley JS, Lukacs NW, Ziegler SF. Thymic stromal lymphopoietin is induced by respiratory syncytial virus-infected airway epithelial cells and promotes a type 2 response to infection. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:1187-1196.e5.
- 33.Kato A, Favoreto S Jr, Avila PC, Schleimer RP. TLR3- and Th2 cytokine-dependent production of thymic stromal lymphopoietin in human airway epithelial cells. *J Immunol* 2007; 179:1080-7.
- 34.Ebina-Shibuya R, Leonard WJ. Role of thymic stromal lymphopoietin in allergy and beyond. *Nat Rev Immunol* 2023; 23:24-37.
- 35.Cianferoni A, Spergel J. The importance of TSLP in allergic disease and its role as a potential therapeutic target. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10:1463-74.
- 36.Akenroye A, Boyce JA, Kita H. Targeting alarmins in asthma: From bench to clinic. *J Allergy Clin Immunol* 2025; 155:1133-1148.
- 37.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.
- 38.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.
- 39.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.
- 40.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.
- 41.Calvén J, Ax E, Rådinger M. The Airway Epithelium—A Central Player in Asthma Pathogenesis. *Int J Mol Sci* 2020; 21:8907.
- 42.Wang, YH, Liu, YJ. The IL-17 cytokine family and their role in allergic inflammation. *Curr Opin Immunol* 2008; 20:697–702.
- 43.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.
- 44.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.
- 45.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.
46. 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.
- 47.Jaramillo AM, Vladar EK, Holguin F, Dickey BF, Evans CM. Emerging cell and molecular targets for treating mucus hypersecretion in asthma. *Allergol Int* 2024; 73: 375-381.
- 48.Suzukawa M, Koketsu R, Iikura M, Nakae S, Matsumoto K, Nagase H, Saito H, Matsushima K, Ohta K,

- Yamamoto K, Yamaguchi M. Interleukin-33 enhances adhesion, CD11b expression and survival in human eosinophils. *Lab Invest* 2008; 88:1245-53.
- 49.Nechama M, Kwon J, Wei S, Kyi AT, Welner RS, Ben-Dov IZ, et al. The IL-33–PIN1–IRAK-M axis is critical for type 2 immunity in IL-33–induced allergic airway inflammation. *Nat Commun* 2018; 9:1603.
- 50.Schmid MC, Khan SQ, Kaneda MM, Pathria P, Shepard R, Louis TL, et al. Integrin CD11b activation drives anti-tumor innate immunity. *Nat Commun* 2018; 9: 5379.
- 51.Sun F, Zou W, Shi H, Chen Z, Ma D, Lin M, Wang K, Huang Y, Zheng X, Tan C, Chen M, Tu C, Wang Z, Wu J, Wu W, Liu J. Interleukin-33 increases type 2 innate lymphoid cell count and their activation in eosinophilic asthma. *Clin Transl Allergy* 2023; 13:e12265.
52. Holgate ST. Pathogenesis of asthma. *Clin Exp Allergy* 2008; 38:872-97.
- 53.Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1720-45.
- 54.Fehrenbach H, Wagner C, Wegmann M. Airway remodeling in asthma: what really matters. *Cell Tissue Res* 2017; 367:551-569.
- 55.Tang ML, Wilson JW, Stewart AG, Royce SG. Airway remodelling in asthma: current understanding and implications for future therapies. *Pharmacol Ther* 2006; 112:474-88.
56. Cao L, Liu F, Liu Y, Liu T, Wu J, Zhao J, Wang J, Li S, Xu J, Dong L. TSLP promotes asthmatic airway remodeling via p38-STAT3 signaling pathway in human lung fibroblast. *Exp Lung Res* 2018; 44:288-301.
57. Wu J, Liu F, Zhao J, Wei Y, Lv J, Dong F, Bi W, Wang X, Wang J, Liu W, Dong L, Tian H. Thymic stromal lymphopoietin promotes asthmatic airway remodelling in human lung fibroblast cells through STAT3 signalling pathway. *Cell Biochem Funct* 2013; 31:496-503.
- 58.Jin A, Tang X, Zhai W, Li Y, Sun Q, Liu L, Yang X, Ren H, Lu S. TSLP-induced collagen type-I synthesis through STAT3 and PRMT1 is sensitive to calcitriol in human lung fibroblasts. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2021; 1868:119083.
- 59.Saglani S, Lui S, Ullmann N, Campbell GA, Sherburn RT, Mathie SA, Denney L, Bossley CJ, Oates T, Walker SA, Bush A, Lloyd CM. IL-33 promotes airway remodeling in pediatric patients with severe steroid-resistant asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132:676-685.e13.
- 60.Guo Z, Wu J, Zhao J, Liu F, Chen Y, Bi L, Liu S, Dong L. IL-33 promotes airway remodeling and is a marker of asthma disease severity. *J Asthma* 2014; 51:863-9.
- 61.Gregory LG, Jones CP, Walker SA, Sawant D, Gowers KH, Campbell GA, McKenzie AN, Lloyd CM. IL-25 drives remodelling in allergic airways disease induced by house dust mite. *Thorax* 2013; 68:82-90.
- 62.Xu X, Luo S, Li B, Dai H, Zhang J. IL-25 contributes to lung fibrosis by directly acting on alveolar epithelial cells and fibroblasts. *Exp Biol Med* (Maywood). 2019; 244:770-780.
- 63.Redhu NS, Shan L, Movassagh H, Gounni AS. Thymic stromal lymphopoietin induces migration in human airway smooth muscle cells. *Sci Rep* 2013; 3:2301.
- 64.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.
- 65.Thomas D, McDonald VM, Pavord ID, Gibson PG. Asthma remission: what is it and how can it be achieved? *Eur Respir J* 2022; 60:2102583.
- 66.Moses HL, Yang EY, Pietenpol JA. Regulation of epithelial proliferation by TGF-beta. *Ciba Found Symp* 1991; 157:66-74; discussion 75-80.
- 67.Vignola AM, Chanez P, Chiappara G, Merendino A, Pace E, Rizzo A, la Rocca AM, Bellia V, Bonsignore G, Bousquet J. Transforming growth factor-beta expression in mucosal biopsies in asthma and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Aug;156(2 Pt 1):591-9.
- 68.Cao L, Liu F, Liu Y, Liu T, Wu J, Zhao J, Wang J, Li S, Xu J, Dong L. TSLP promotes asthmatic airway remodeling via p38-STAT3 signaling pathway in human lung fibroblast. *Exp Lung Res* 2018; 44:288-30.
- 69.Jin A, Tang X, Zhai W, Li Y, Sun Q, Liu L, Yang X, Ren H, Lu S. TSLP-induced collagen type-I synthesis through STAT3 and PRMT1 is sensitive to calcitriol in human lung fibroblasts. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2021; 1868:119083.
- 70.Wu J, Liu F, Zhao J, Wei Y, Lv J, Dong F, Bi W, Wang X, Wang J, Liu W, Dong L, Tian H. Thymic stromal lymphopoietin promotes asthmatic airway remodelling in human lung fibroblast cells through STAT3 signalling pathway. *Cell Biochem Funct* 2013; 31:496-503.

71. Drake LY, Koloko Ngassie ML, Roos BB, Teske JJ, Prakash YS. Asthmatic lung fibroblasts promote type 2 immune responses *via* endoplasmic reticulum stress response dependent thymic stromal lymphopoietin secretion. *Front Physiol* 2023; 14:1064822.
72. Saikumar Jayalatha AK, Hesse L, Ketelaar ME, Koppelman GH, Nawijn MC. The central role of IL-33/IL-1RL1 pathway in asthma: From pathogenesis to intervention. *Pharmacol Ther* 2021; 225:107847.
73. Poto R, Criscuolo G, Marone G, Brightling CE, Varricchi G. Human Lung Mast Cells: Therapeutic Implications in Asthma. *Int J Mol Sci* 2022; 23:14466.
74. Ali Komi ED, Bjermer L. Mast cell-mediated orchestration of the immune responses in human allergic asthma: current insights. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019; 56:234–247.
75. Chetta A, Zanini A, Foresi A, et al. Vascular component of airway remodeling in asthma is reduced by high dose of fluticasone. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:751–757.
76. Hoshino M, Takahashi M, Aoike N. Expression of vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor, and angiogenin immunoreactivity in asthmatic airways and its relationship to angiogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:295–301.
77. Guo Z, Wu J, Zhao J, Liu F, Chen Y, Bi L, Liu S, Dong L. IL-33 promotes airway remodeling and is a marker of asthma disease severity. *J Asthma* 2014; 51:863-9.
78. Saglani S, Lui S, Ullmann N, Campbell GA, Sherburn RT, Mathie SA, Denney L, Bossley CJ, Oates T, Walker SA, Bush A, Lloyd CM. IL-33 promotes airway remodeling in pediatric patients with severe steroid-resistant asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132:676-685.e13.
79. Xu X, Luo S, Li B, Dai H, Zhang J. IL-25 contributes to lung fibrosis by directly acting on alveolar epithelial cells and fibroblasts. *Exp Biol Med* (Maywood). 2019; 244:770-780.
80. Gregory LG, Jones CP, Walker SA, Sawant D, Gowers KH, Campbell GA, McKenzie AN, Lloyd CM. IL-25 drives remodelling in allergic airways disease induced by house dust mite. *Thorax*. 2013; 68:82-90.
81. Noah TL, Henderson FW, Wortman IA, Devlin RB, Handy J, Koren HS, Becker S. Nasal cytokine production in viral upper respiratory infection of childhood. *J Infect Dis* 1995; 171:584-92.
82. Openshaw PJ, Lemanske, RF. Respiratory viruses and asthma: can the effects be prevented? *Eur Respir J* 1998; 12:suppl.27:35s-39s.
83. Bardin PG, Fraenkel D, Sanderson G, Dorward M, Johnston S, Holgate S. Increased sensitivity to the consequences of rhinoviral infection in atopic subjects. *Chest* 1995; 107(Suppl.3):157S.
84. Micillo E, Marcatili P, Palmieri S, Mazzarella G. Viruses and asthmatic syndromes. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998; 53:88-91.
85. Islam SS, Mokhtari RB, El Hout Y, Azadi MA, Alauddin M, Yeger H, Farhat WA. TGF- β 1 induces EMT reprogramming of porcine bladder urothelial cells into collagen producing fibroblasts-like cells in a Smad2/Smad3-dependent manner. *J Cell Commun Signal* 2014; 8:39-58.
86. Wendt MK, Allington TM, Schiemann WP. Mechanisms of the epithelial-mesenchymal transition by TGF- β . *Future Oncol* 2009; 5:1145-68.
87. Xu J, Lamouille S, Derynck R. TGF- β -induced epithelial to mesenchymal transition. *Cell Res* 2009; 19:156-72.
88. Kasai H, Allen JT, Mason RM, Kamimura T, Zhang Z. TGF- β 1 induces human alveolar epithelial to mesenchymal cell transition (EMT). *Respir Res* 2005; 6:56.