



Asma

INFLAMAÇÃO ALÉRGICA NA ASMA

O sistema imunológico é único entre os sistemas biológicos, composto por duas vertentes: a imunidade inata e a adaptativa. A imunidade adaptativa se destaca pela alta especificidade na identificação de antígenos, ampla diversidade de reconhecimento, rápida expansão clonal, capacidade de adaptação ao ambiente e memória imunológica. Já a imunidade inata, embora menos específica e com memória limitada, responde rapidamente aos agentes invasores.¹

As principais células da imunidade adaptativa são os linfócitos, classificados em três tipos: células T, células B e células *natural killer* ou NK, cada uma com funções essenciais na resposta imune do organismo.

O sistema imunológico adaptativo é bastante relevante na asma, especialmente na asma alérgica, pois reage de forma específica a alérgenos e patógenos, desencadeando inflamação crônica nas vias aéreas, o que causa hiper-responsividade brônquica (HRB) e os sintomas e agravamento da doença. Na asma infantil a inflamação alérgica é o tipo mais comum. A maioria das crianças com asma (cerca de 80–90%) é atópica,^{2,3} e quanto maior o grau de atopia, maior tende a ser a gravidade e a chance de a doença persistir. Níveis altos de imunoglobulina E total (IgE total) no sangue costumam acompanhar maior HRB das vias aéreas,⁴ mas a IgE específica e os testes cutâneos indicam de forma mais precisa que a asma alérgica é mediada por anticorpos contra alérgenos ambientais inalados, como p. ex. ácaros da poeira doméstica e pelos de animais.⁵

Alérgeno pode ser definido como uma proteína, glicoproteína ou ligante com proteína, de baixo peso molecular (5 a 50.000 daltons), transportado pelo ar e altamente solúvel. É capaz de determinar sensibilização primária de células T e subsequente sensibilidade alérgica na reexposição. O mecanismo de alergenidade é definido como uma reação de hipersensibilidade imediata que, por definição, envolve a interação do alérgeno com a produção de anticorpos IgE ligados a receptores IgE de alta afinidade em mastócitos e basófilos.⁶

Interações entre a Célula Apresentadora de Antígenos, Linfócito T e a Sua Ativação

Base da Resposta Imune Adaptativa T-dependente (Humoral)

Na asma alérgica as células dendríticas (CDs) são as principais células apresentadoras de antígenos (APCs) e entre as APCs são as únicas a ativar as células T *naïves*. Derivam do precursor CD34+ da medula óssea, e correspondem a 0,2% dos leucócitos no sangue, onde transitam por curto espaço de tempo. Recebem esta denominação por apresentar longos braços, ou dendritos, sendo encontradas em



vários tecidos, particularmente na pele e nas mucosas. São encontradas no epitélio brônquico, onde são 4 a 8 vezes mais potentes do que os macrófagos alveolares como células apresentadoras de antígeno.⁷ São células especializadas que detectam invasores e iniciam respostas imunológicas inatas e adaptativas. Nas vias aéreas, existem diversos subtipos de CDs, com funções especializadas dependendo da localização (epitélio, submucosa, parênquima pulmonar) e do estado imunológico (homeostase vs inflamação). Atualmente, com o avanço da citometria de fluxo, transcriptômica e *single-cell RNA-seq* (scRNA-seq), já foram identificados mais de cinco subtipos distintos — tanto convencionais quanto plasmocitoides e monocitoides.⁸ Constitutivamente produzem um alto nível de proteínas MHC Classe II e a proteína coestimuladora B-7, estando presentes em grande número no epitélio e submucosa das vias aéreas superiores e inferiores. A mucosa está coberta por uma extensa rede de CDs, que se encontram nos canais para e intercelulares que circundam as células do epitélio basal. As CDs têm papel importante não apenas na sensibilização a alérgenos, mas também na asma, sendo que o seu número se encontra bastante elevado na mucosa em pacientes com asma.⁹ Nas vias aéreas, o espaço intercelular lateral é isolado do ambiente externo por união compacta do epitélio. Para interagir com as CDs, potenciais aeroalérgenos devem atravessar o epitélio para alcançar este espaço. Em todos os tecidos não linfóides, as CDs encontram-se em estado latente, também conhecido como estado imaturo, especializado para a captação de antígenos, que pode ocorrer por três mecanismos: via endocitose receptor-mediada,

envolvendo *clathrin-coated*, via macropinocitose e via fagocitose particulada. A DC madura se refere à célula ativada que estimula célula T. Entretanto, nem toda DC "madura" é imunogênica.^{10,11}

Outras APCs são encontradas constitutivamente ou sob condições inflamatórias no trato respiratório, como os macrófagos, os linfócitos B e os pneumócitos Tipo II, os quais apresentam também funções na atividade imune e de supressão. O reconhecimento do alérgeno constitui um sinal de alerta, que induz à maturação das CDs.

➤ Quando um indivíduo asmático atópico inala pela primeira vez aeroalérgenos, CDs subepiteliais os incorporam. O reconhecimento do alérgeno constitui um sinal de alerta, que induz à maturação das CDs, que migram até os linfáticos regionais onde tornam-se responsivas às células de revestimento sinusoidal expressas no endotélio do linfático aferente e a MIP-3 β , expressa na área de células T dos linfonodos. Nos linfonodos as CDs se agrupam. No linfonodo a CD apresenta um fragmento do antígeno (peptídeo) ligado à molécula de histocompatibilidade classe II – MHC Classe II para um linfócito T CD4+ *naive* com TCR específico, ativando as células T naíves.¹²

As moléculas MHC são glicoproteínas transmembrana codificadas por um extenso grupo de genes conhecido como complexo principal de histocompatibilidade (MHC). Sua característica estrutural mais notável é a presença de uma fenda na superfície extracelular, onde peptídeos podem se ligar. São proteínas heterodímeras, compostas por duas cadeias polipeptídicas α e β , cada qual contribuindo com um domínio ao sítio de ligação ao peptídeo e um domínio de suporte semelhante à imunoglobulina. O sulco de ligação da molécula MHC II é aberto em ambas as extremidades.¹³

São sintetizadas no retículo endoplasmático da célula, de onde se transferem para o aparelho de Golgi, ligadas a uma terceira proteína chamada de cadeia invariante (Ii) (CD74), que evita qualquer ligação prematura de peptídeos endógenos ao seu sítio de ligação, até que ela atinja o local da degradação proteica extracelular. Uma segunda função da cadeia invariante é enviar moléculas MHC II para as vesículas endocíticas (de pH baixo) onde se ligam ao peptídeo. Do aparelho de Golgi, as MHC II são transferidas para vesículas onde se acumulam. Os peptídeos antigênicos, provenientes de proteínas estranhas fagocitadas, degradadas e digeridas por enzimas proteolíticas da família das catepsinas, apresentam um tamanho que varia de 13–18 aminoácidos de comprimento e acumulam-se nos fagolisossomos da célula. Posteriormente as vesículas que contêm as MHC classe II se fundem com os lisossomos, em ambiente ácido, dissociando-se das cadeias Ii, permitindo que os peptídeos provenientes dos antígenos fagocitados se unam à fenda de ligação do peptídeo da molécula MHC.¹⁴

Como as moléculas MHC são altamente polimórficas e a mesma célula exprime várias moléculas MHC, isso explica como uma mesma célula pode apresentar um conjunto de peptídeos aos linfócitos T.

Os complexos resultantes desta fusão são carregados para a superfície via exocitose destas células, onde linfócitos CD4+ T auxiliares (Th2) residentes intraepiteliais os reconhecem através de receptores específicos de sua superfície (TCR), compostos heterodímeros constituídos por um par de cadeias polipeptídicas (α/β ou γ/δ) cuja análise da sequência de aminoácidos mostra uma grande similaridade com a estrutura domínio das imunoglobulinas. A ligação do TCR ao MHC + peptídeo representa um complexo trimolecular. As APCs emitem sinais que induzem à ativação, proliferação e diferenciação de células T ao mesmo tempo que apresentam antígenos.¹³

A ativação das células T *naíves* requer uma sinalização direta por duas vias:

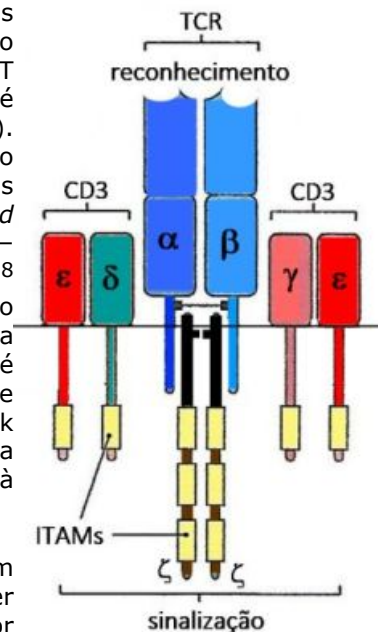
- Através da ligação entre o TCR e o complexo MHC-II da célula apresentadora de antígeno e
- Pela via coestimuladora através da família B7 e o CD28 dos linfócitos

Uma vez que o TCR tenha reconhecido seu antígeno cognato apresentado pela molécula MHC II, o próximo passo é a transmissão de um sinal da superfície da célula, onde ocorre o reconhecimento até o núcleo da mesma, para que a célula T passe do estado "inativo" para o estado de "ativação". Para isto, torna-se necessária a alteração na gene expressão no núcleo da célula. Normalmente este tipo de sinalização através da membrana celular envolve uma proteína transmembrana que apresenta duas partes: uma região externa (ligante), cuja função é a de ligar-se à molécula que está fora da célula e uma região interna que inicia a cascata bioquímica de ativação da quinase que conduz o sinal ao núcleo celular. O receptor de células T reconhece características tanto do antígeno peptídico quanto da molécula do MHC à qual ele está ligado. Isso introduz uma dimensão extra ao reconhecimento de antígenos pelas células T, conhecida como restrição do MHC porque qualquer receptor de células T é específico para um peptídeo específico ligado a uma molécula específica do MHC.

As cadeias α/β do TCR formam o domínio extracelular TCR α/β , responsável pela ligação ao complexo MHC-peptídeo.

Como seus prolongamentos citoplasmáticos são muito curtos (apenas três aminoácidos) não participam de forma direta da sinalização. A transdução do sinal é mediada pelo complexo CD3, essencial para a ativação do linfócito T após o reconhecimento do antígeno. Em humanos, esse complexo é composto por quatro polipeptídeos: γ , δ , ϵ e ζ (gama, delta, epsilon e zeta). Importante salientar que as cadeias γ e δ do CD3 não correspondem às do TCR $\gamma\delta$. As proteínas CD3 ancoradas na membrana possuem longos domínios citoplasmáticos contendo motivos ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activation motifs) — um por cadeia de CD3 e três por cadeia ζ — responsáveis por iniciar e propagar o sinal de ativação até o núcleo.⁸

(Figura 1) Quando o receptor de células T (TCR) e seu correceptor associado (CD4) se ligam simultaneamente a um complexo peptídeo-MHC em uma célula apresentadora de antígeno, a tirosina-proteína quinase Lck é aproximada dos domínios citoplasmáticos do complexo CD3 (especificamente os ITAMs, nas cadeias CD3 γ , δ , ϵ e ζ). Essa proximidade permite que a Lck fosforile os resíduos de tirosina dentro desses ITAMs, o que inicia uma cascata de eventos de ativação de quinases que, em última instância, leva à ativação das células T.^{13,15}



Além de terem o TCR ligado ao complexo MHC-peptídeo, as células T devem igualmente receber sinais de coestimulação antes que elas possam ser ativadas. O sinal de coestimulação melhor estudado é o constituído por família de moléculas expressa na superfície das APCs, chamada B7. As moléculas desta família, a B7-1 (CD80) e a B7-2 (CD86), produzem a coestimulação das células T pela ligação a receptores de sua superfície, induzindo a ativação e proliferação de células T. Esse sinal coestimulatório é indispensável para a ativação plena das células T, evitando a anergia quando o estímulo inicial é insuficiente.

Além das moléculas B7, as APCs secretam citocinas que também contribuem para a coestimulação. O que tem sido descrito é que diferentes APCs em diferentes lugares expressam diferentes combinações de moléculas coestimuladoras e citocinas. Por exemplo, os macrófagos expressam B7-1 e a citocina IL-1; as CDs convencionais expressam iguais quantidades de B7-1 e B7-2; as células B ativadas expressam mais B7-1 do que B7-2. A conclusão mais plausível é de que diferentes APCs produzem diferentes tipos de sinais de coestimulação para as células T e estes diferentes sinais podem influenciar os tipos de citocinas que as células Th produzem. Os **correceptores** CD4 ou CD8, ao se ligarem às moléculas MHC, aproximam as tirosina-quinases associadas aos domínios citoplasmáticos do CD3, iniciando cascatas de ativação de quinases que transmitem os sinais de ativação das células T.¹³ **(Figura 2)**

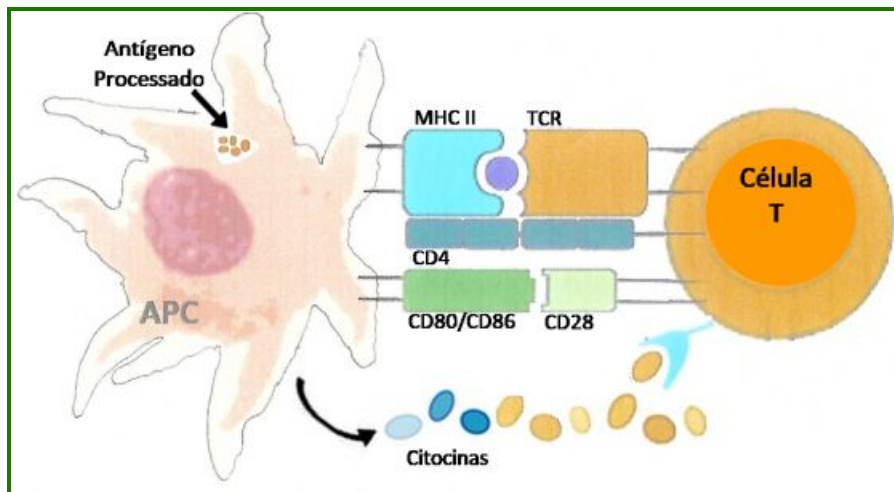


Figura 2 – Ativação da Célula T por APC – ocorre basicamente por três etapas: reconhecimento antigênico quando o TCR se liga ao complexo MHC II apresentado pela APC, com auxílio do correceptor CD4; pela coestimulação quando CD80/CD86 da APC interagem com CD28 da célula T, reforçando a ativação e promovendo a proliferação e a sinalização por citocinas que secretadas pela APC estimulam a ativação, expansão e diferenciação das células T.

Além da apresentação de antígenos peptídicos específicos por moléculas MHC, outros sinais são necessários para a ativação dos linfócitos T (CD25) como a IL-1 secretada pelas CDs e a própria interação física entre as duas células. Uma vez ativados, os linfócitos T apresentam em sua superfície receptores para sua autoproliferação. Isto ocorre após as células T serem ativadas, pois necessitam proliferar (clonagem seletiva) e se diferenciando-se em células T efetoras. Esta proliferação é acionada pelas citocinas como a IL-2 importante na modulação da proliferação e diferenciação precoces das células T,

sendo que a IL-2 atua como um fator de crescimento. Com bases em estudos *in vitro*, a IL-2 foi considerada por muito tempo necessária para a proliferação de células T *naïve*. Apesar disso, estudos *in vivo* indicam que, embora a IL-2 possa aumentar a proliferação e a sobrevivência das células T, em muitos casos ela é dispensável e outras funções da IL-2 podem ser mais importantes. Especialmente, a IL-2 é essencial para a manutenção das células T regulatórias, que não produzem sua própria IL-2 quando ativadas. A IL-2 também parece afetar o equilíbrio das células T efetoras e de memória que se desenvolvem em uma resposta primária ao antígeno. As células T ativadas passam então a secretar citocinas necessárias para ativar os linfócitos B; como a IL-4, contribuindo para a imunidade humoral ao favorecer a produção de anticorpos de células B.¹⁶

Interações entre o Linfócito T Ativado e o Linfócito B, Proliferação e Síntese de Anticorpos IgE

Parte dos linfócitos Th2 dos linfonodos que drenam os pulmões irá interagir com linfócitos B que se diferenciarão em plasmócitos e células produtoras de anticorpos para secretarem a imunoglobulina E (IgE).

A síntese da IgE pelas células B é um processo altamente regulado que ocorre principalmente em resposta a alérgenos e requer a cooperação essencial dos linfócitos T auxiliares. Para que as respostas imunes mediadas por anticorpos sejam bem-sucedidas, o processo de **»mudança de classe de imunoglobulinas** (*Isotype Switching*) é necessário.¹⁷

A célula B *naïve* reconhece e se liga a um alérgeno específico através do seu receptor de célula B (BCR), sendo o complexo antígeno-BCR endocitado. A célula B processa o alérgeno em pequenos peptídeos e os apresenta em sua superfície ligados às moléculas do MHC Classe II. A célula B migra e encontra um linfócito T auxiliar tipo 2 (Th2) pré-ativado e específico para aquele peptídeo no linfonodo. As citocinas e quimiocinas produzidas pelas células Th2 amplificam a resposta Th2, se ligam aos seus receptores na célula B, e estimulam a mudança de classe das células B ativadas para a produção de IgE (substituindo o gene da IgM/IgD pelo da IgE (ϵ)).

A IL-4 ou a IL-13 fornecem o primeiro sinal que muda as células B para a produção de IgE. A IL-4 e a IL-13 que atuam nos linfócitos T e B ativam as tirosina-quinases Jak1 e Jak3 da família Janus, conduzindo, em última análise, à fosforilação (e, por conseguinte, à ativação do regulador da transcrição regulador de transcrição STAT-6 (*signal transduction-activated transcription-6*)).¹⁸ O STAT6 é uma molécula essencial na regulação do equilíbrio entre respostas imunes inflamatórias e alérgicas, sendo ativado principalmente pelas citocinas, IL-4 e IL-13.¹⁹⁻²¹ Uma vez acopladas, resulta a translocação para o núcleo do STAT-6, o qual estimula a transcrição do locus do gene C ϵ , contendo sequências codificadoras (éxons) para as regiões constantes da cadeia pesada e da IgE.

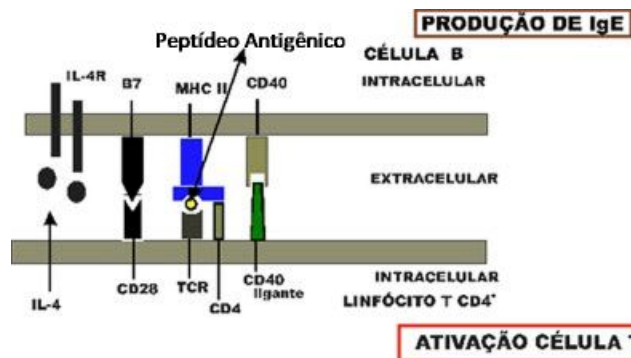
O segundo sinal ocorre, por contato, através da interação entre a proteína transmembrana chamada Ligante CD40 (CD40L ou CD154) expressa na superfície dos linfócitos T auxiliares ativados, com o receptor CD40, uma molécula coestimuladora dos linfócitos B.¹⁹⁻²¹ Esta ação mútua entre as duas moléculas desencadeia uma reorganização genética (*deletion switch recombination*) que aproxima todos os elementos da cadeia funcional pesada ϵ . O resultado é uma completa codificação genética multiéxon da cadeia pesada ϵ . A combinação destes dois sinais determina um desvio de classe para a IgE e proliferação das células B.

As citocinas e quimiocinas produzidas pelas células Th2 amplificam a resposta Th2 e estimulam a mudança de classe das células B ativadas para a produção de IgE. A IL-4 ou a IL-13 fornecem o primeiro sinal que muda as células B para a produção de IgE. A IL-4 e a IL-13 que atuam nos linfócitos T e B ativam as tirosina-quinases Jak1 e Jak3 da família Janus, conduzindo, em última análise, à fosforilação (e, por conseguinte, à ativação) do regulador da transcrição regulador de transcrição STAT-6 (*signal transduction-activated transcription-6*). Uma vez acopladas, resulta a translocação para o núcleo do STAT-6, o qual estimula a transcrição do locus do gene C ϵ , contendo sequências codificadoras (éxons) para as regiões constantes da cadeia pesada e da IgE. Embora as citocinas IL4-IL-13 sejam suficientes para o início da transcrição através do locus ϵ , um segundo sinal é necessário para a ativação da recombinação de troca.

O segundo sinal ocorre, por contato, através da interação entre a proteína transmembrana chamada Ligante CD40 (CD40L ou CD154) expressa na superfície dos linfócitos T auxiliares ativados, com o receptor CD40, uma molécula coestimuladora dos linfócitos B.²²⁻²⁴ Esta ação mútua entre as duas moléculas desencadeia uma reorganização genética (*deletion switch recombination*) que aproxima todos os elementos da cadeia funcional pesada ϵ . O resultado é uma completa codificação genética multiéxon da cadeia pesada ϵ . A combinação destes dois sinais determina um desvio de classe para a IgE e proliferação das células B.

Sumarizando, ocorre um processo de recombinação do DNA no genoma da célula B. Este processo excisa e liga novamente as sequências de DNA, substituindo a região de gene de cadeia pesada Mu (M μ , que codifica a IgM) pela região de gene de cadeia pesada Epsilon (ϵ , que codifica IgE). Deve ser ressaltado que a região que codifica a parte do reconhecimento do antígeno (região variável) não é alterada, assegurando que a nova IgE produzida seja específica para o mesmo alérgeno que ativou a célula B, no início.

➤ A diferenciação de célula B em plasmócito produtor de IgE marca um ponto-chave na resposta imunológica alérgica. A IgE sintetizada é liberada em grandes quantidades e se liga aos receptores de alta afinidade FcεRI presentes na superfície de mastócitos e basófilos, promovendo a sensibilização dessas células. Esse processo prepara o sistema imune para reagir rapidamente em exposições subsequentes ao mesmo alérgeno, culminando na desgranulação celular e no desencadeamento da resposta alérgica.



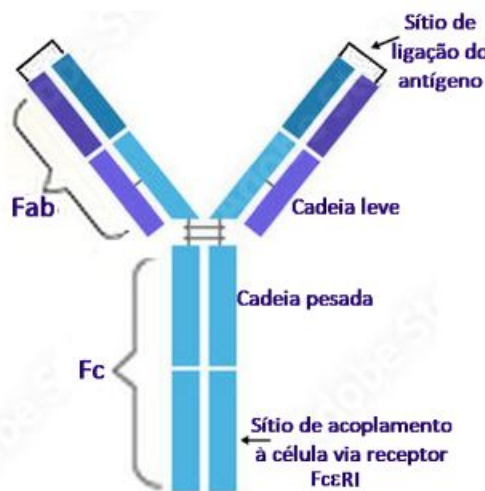
Interações adicionais entre outros pares de ligantes e receptores (entre B7-2/CD28 e B-7-2/CTLA-4 e entre a integrina αLβ₂ e a molécula de adesão intercelular-1-ICAM-1) podem complementar ou *upregulate* a ativação dependente de célula T dos linfócitos B, que se segue à ligação do CD40 ao seu ligante.

Os linfócitos B diferenciam-se em células secretoras de anticorpos (plasmócitos), cujo resultado é a expressão dos RNA mensageiros (curto e longo) da IgE e consequente síntese proteica da IgE específica

para alérgenos específicos (**Figura 3**).

Embora a produção de IgE ocorra principalmente em órgãos linfoides secundários, há evidências de que esse evento também possa acontecer na mucosa pulmonar de pacientes com asma (a chamada produção local de IgE).²⁵ Uma vez sintetizados e ativados (um só linfócito B é capaz de produzir mais de 10 milhões de anticorpos por hora), os anticorpos IgE circulam por curto período de tempo no sangue antes de se ligarem aos receptores de alta afinidade (FcεRI) na superfície dos mastócitos teciduais, nos basófilos, eosinófilos, do sangue periférico, em células musculares lisas das vias aéreas, células endoteliais e epiteliais²⁶ e a receptores IgE de baixa afinidade (FcεRII, ou CD23) na superfície de linfócitos, eosinófilos, plaquetas e macrófagos.

Imunoglobulina E - IgE



Desde o final da década de 1960 a relação entre a síntese de anticorpos da classe IgE e a resposta imediata de hipersensibilidade contra alérgenos ambientais (sensibilização) está bem estabelecida. A IgE (o "E" foi escolhido devido ao eritema e pápula da reação cutânea alérgica) apresenta um peso molecular de 188 kDa. A sua concentração sérica normal no adulto é de aproximadamente 100 UI/mL ou (100 kU/L) e corresponde a 0,002% do total das imunoglobulinas. A meia-vida da IgE livre é de cerca de 2-3 dias, porém uma vez ligada aos seus receptores nos mastócitos e basófilos, mantém-se estável por semanas. A IgE é constituída por duas cadeias leves (L) idênticas e duas cadeias pesadas (H) idênticas,²⁷ sendo cada cadeia constituída por 110 aminoácidos, unidas por ligações covalentes, através de pontes dissulfeto. Cada cadeia apresenta uma região variável (V) e outra constante (C). O sítio de reconhecimento do antígeno ocorre na região variável, enquanto que na extremidade oposta acontece o acoplamento

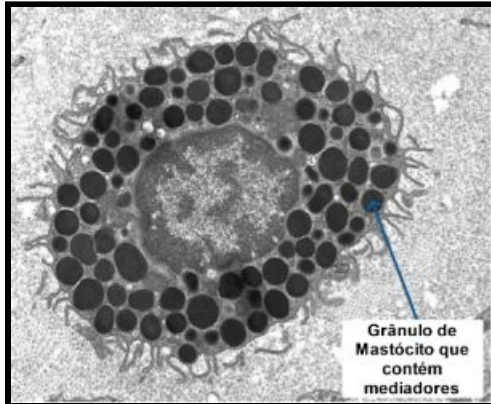
à célula, via receptores específicos de imunoglobulinas. A IgE caracteriza-se por apresentar uma longa região constante, com quatro domínios Cε1, Cε2, Cε3 e Cε4, ao contrário das outras imunoglobulinas que só possuem três. Este fato proporciona uma excepcional habilidade de acoplamento a receptores especializados de alta afinidade FcεRI. O exato local de união ocorre na sequência N-terminal do terceiro domínio (Cε3) da cadeia pesada, perto da junção com Cε2.^{28,29} (**Figura 4**)

Os efeitos biológicos da IgE são mediados por seus dois receptores:³⁰ um receptor de alta afinidade de membrana - FcεRI - constitutivamente expresso em mastócitos, basófilos e CDs e um receptor de baixa afinidade - FcεRII ou CD23 - solúvel e ligado à membrana expresso em células B, células T e APCs.³¹ O receptor FcεRII é uma lectina dependente de cálcio de baixa afinidade para IgE expresso em diversas células, abrangendo linfócitos B e T, macrófagos, monócitos, eosinófilos e células epiteliais. Trata-se de glicoproteína de membrana Tipo II, cujo terminal carboxila apresenta uma cabeça de lectina Tipo C, responsável pela ligação à IgE de forma dependente de cálcio.³² A IgE atua nos receptores FcεRII dos mastócitos residentes nos tecidos, estimulando a liberação de histamina, prostaglandinas e fatores de crescimento, bem como recrutamento de células pró-inflamatórias, incluindo eosinófilos e basófilos.

Uma reação dita precoce ou imediata se manifesta por aumento da resistência das vias aéreas, 10 a 15 minutos após contato com o alérgeno nos pacientes sensibilizados. Neste estágio a obstrução brônquica é reversível espontaneamente ou através de inalação de um broncodilatador. (**ver esquema ilustrativo da ativação mastocitária via IgE**)

Mastócitos

Os mastócitos são células imunes multifuncionais, de vida longa, originam-se na medula óssea, pertencem à linhagem mieloide, derivadas de progenitores hematopoiéticos CD34+ que migram da medula óssea para o sangue e completam sua diferenciação em quase todos os tecidos.³³ (**Figura 5**) Pelo menos dois estudos revelaram que o número de células CD34+ está elevado nas vias aéreas de indivíduos com asma.^{34,35} Os MCs expressam exclusivamente o receptor de superfície celular do fator de células-tronco (SCF) também conhecido como Kit ou CD117.³⁶ O SCF desempenha papel determinante na diferenciação, proliferação e modulação de MCs.³⁷



Na asma se identificam dois fenótipos de MCs em função de sua localização e no tipo de proteases que contêm e liberam. MCs de mucosa que contêm principalmente triptase MC(T), sendo o tipo dominante na asma, mais abundantes na mucosa das vias aéreas e MCs com triptase e quimase M(TC), mais encontrados no tecido conjuntivo. No paciente asmático além do aumento significativo da migração e acúmulo de MCs intraepiteliais estudos sugerem um padrão enzimático mais 'pró-inflamatório' diferente daqueles em indivíduos saudáveis.³⁸

Imediatamente após a inalação do alérgeno, os MCs sensibilizados previamente pela IgE são ativados pelo acoplamento do antígeno (ligação cruzada) aos receptores IgE

de alta afinidade FcεRI da superfície de sua membrana celular.

Nos pulmões, a reação antígeno induzida determina a liberação de mediadores de um pequeno número de MCs localizados na luz brônquica, o que pode determinar aumento da permeabilidade local e aumentar a exposição antigênica aos MCs de localização mais profunda, como os da submucosa, os das glândulas mucosas e do músculo liso. Na mucosa das vias aéreas existem cerca de 20.000 MCs por mm³.^{39,40}

A maioria dos MCs nas vias aéreas de pacientes com asma está localizada abaixo do epitélio brônquico, mas um número considerável de células é encontrado inserido entre as células epiteliais e adjacente à superfície brônquica. Estas células em função de sua localização entrariam em contato imediato com os antígenos inalados, apresentando grande importância na modulação da fase precoce da resposta asmática alérgica.⁴¹

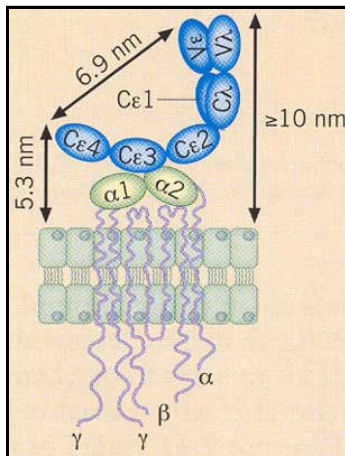
Os MCs produzem uma ampla gama de mediadores, incluindo monoaminas (histamina), serglicina, proteoglicanos (no mastócito humano a heparina representa mais de 75% do total, sendo o restante composto por mistura de condroitina sulfatos), proteases (principalmente quimase e triptase) e mediadores lipídicos (fator de ativação plaquetária (PAF), leucotrienos e prostaglandinas (PGs)).⁴²

A ativação dos MCs acarreta hipersensibilidade imediata e também inflamação alérgica tardia. Deve ser ressaltado que mesmo um nível muito baixo de alérgenos é suficiente para desencadear a desgranulação que ocorre durante reação alérgica imediata, minutos após a exposição ao alérgeno, com liberação de histamina, produzindo contração da musculatura lisa das vias aéreas e hipersecreção de muco. A segunda fase de ativação do MC, que acontece cerca de 20 a 40 minutos após a exposição ao alérgeno, é caracterizada pela liberação de uma série de mediadores pré-formados e recém-formados.⁴³

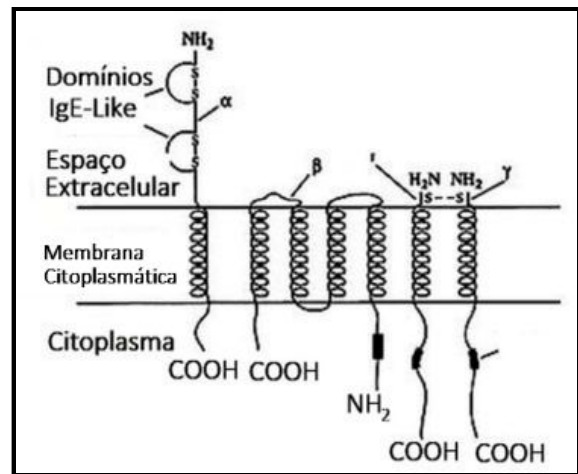
Receptor para IgE – Receptor de Alta Afinidade FcεRI

O mastócito pode ser considerado como uma célula primária participante de reação alérgica precoce assim como de inflamação alérgica crônica.

Possuem em sua superfície 10.000 – 100.000 receptores para a fração Fc da IgE.⁴⁴ A IgE está fixada à membrana de mastócitos teciduais e basófilos circulantes e células de músculo liso,^{45,46} por um receptor tetrâmero αβγ2 de alta afinidade FcεRI ($K_D = 1-2 \times 10^{-9}$ M) (**Figura 6**) ou como trímero αγ2 (na superfície de monócitos e APCs).⁴⁷



A cadeia β com 263 aminoácidos transpõe a membrana celular quatro vezes e as duas cadeias γ com 86 aminoácidos se prolongam a considerável distância no citoplasma. O receptor Fc ϵ RI interage com os domínios C_H^3/C_H^3 e C_H^4/C_H^4 da molécula de IgE via dois domínios *immunoglobulin-like* da cadeia alfa. O Fc ϵ RI envolve um simples domínio C ϵ 3, fa

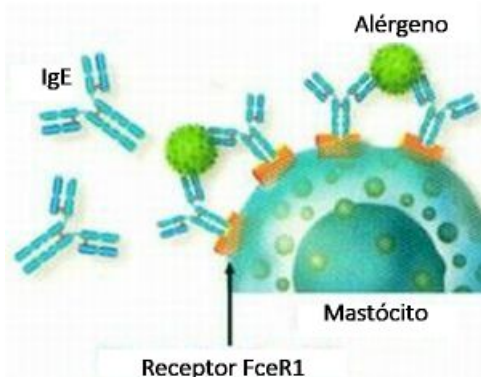


um simples domínio Cε3, fazendo contato em ambos os lados ou interage com faces opostas do domínio Cε3 de um lado da IgE. As cadeias beta e gama estão envolvidas na transmissão de sinais que partem da superfície da célula, ocorrendo uma série de eventos na membrana e citoplasma (transdução de sinal, tradução e amplificação de sinal e ativação de proteínas alvos/efetoras) do mastócito, utilizando Ca^{2+} e mecanismos energia dependente. As cadeias β e γ possuem em seu domínio citoplasmático dois resíduos de tirosina ITAM. **(Figura 7)** Os receptores na fisiologia celular do mastócito cumprem um papel relevante, podendo atuar na sua ativação, maturação e proliferação.⁴⁸

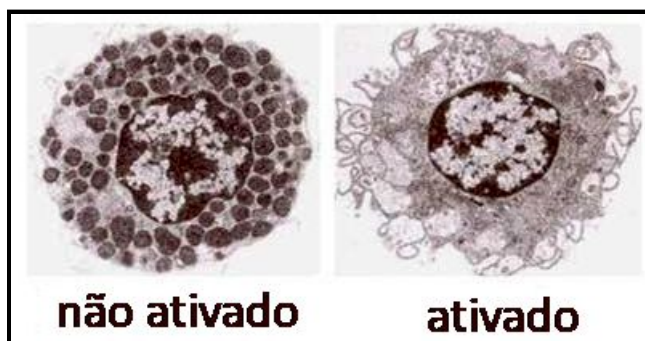
Ativação, Degranulação, Exocitose e Apoptose dos Mastócitos

A ligação cruzada de duas moléculas ou mais de IgE adjacentes por um alérgeno (**Figura 8**) faz com que seus receptores de alta afinidade FcεRI da superfície da membrana celular sejam justapostos, resultando na secreção de substâncias (mediadores pré-formados e na síntese *de novo* de mediadores recém-gerados) que podem ter ações efetoras, imunorreguladoras ou autócrinas.

A interação entre o complexo alérgeno-IgE e o receptor FcεRI na superfície dos MCs desencadeia a desgranulação dos MCs e a liberação de histamina, citocinas/quimiocinas, enzimas como triptase e quimase, e a geração de eicosanoides (ou seja, LTC₄ e PGD₂) e fatores de crescimento que contribuem para o acúmulo de células imunes e remodelação na asma.^{49,50}



Os MCs não ativados apresentam mais de 1.000 grânulos secretórios que contêm um complexo de natureza cristalina, constituído pelos mediadores inflamatórios pré-formados, ionicamente ligados à matriz dos proteoglicanos. **(Figura 9)** Quando os MCs são ativados, os grânulos se expandem, perdem a característica cristalina quando o complexo se solubiliza, movem-se para a periferia da célula junto à membrana plasmática, onde ocorre a fusão, e os mediadores são expostos ao ambiente extracelular, através do processo de **exocitose**.



Estudos de microscopia de alta resolução mostraram que a exocitose induzida por IgE/FcεRI pode ocorrer por três modalidades diferentes:⁵¹

1. *Kiss-and-run* – quando ocorre a liberação rápida e parcial do conteúdo do grânulo secretor através de um poro de fusão transitório e reversível, preservando-se o grânulo; permite secreção finamente modulada e reaproveitamento do grânulo; envolve proteínas reguladoras de Ca^{2+} e Rab3D.
2. Exocitose completa (*full fusion*) – o grânulo se funde totalmente à membrana plasmática, liberando todo o conteúdo; observado em respostas intensas e sustentadas.
3. Exocitose composta (*compound exocytosis*) – em vez de cada grânulo se unir separadamente à membrana plasmática — o que exigiria muito espaço e um canal amplo para liberar seu conteúdo — a exocitose composta permite que vários grânulos liberem suas substâncias por meio de um único grânulo que já está conectado ao canal de saída (lúmen); leva à liberação maciça de mediadores.⁵²

Esse processo não é aleatório, mas sim estritamente regulado por um complexo maquinário molecular. O elemento central são as proteínas SNAREs (altamente conservadas), que são essenciais para mediar a fusão entre a membrana dos grânulos e a membrana plasmática celular. A ação das SNAREs é ajustada por diversos reguladores acessórios, incluindo proteínas como Munc13, Munc18, Rab GTPases, complexinas e sinaptotagminas. Em conjunto esses componentes controlam a liberação precisa e rápida dos mediadores inflamatórios.⁵³

Em algumas formas de asma grave, há evidências de que a exocitose composta esteja aumentada, contribuindo para uma liberação massiva de mediadores.

O modelo das três vias ainda é útil, especialmente para fins didáticos e descritivos. Mas hoje sabemos que:

- Há regulação fina por proteínas específicas (Rabs, SNAREs, Munc13-4 etc.),
- A escolha da via de exocitose é dinâmica e influenciável por sinalização celular, fosforilação de proteínas, cálcio intracelular e citocinas,
- Isso abre caminho para novos tratamentos para doenças alérgicas como a asma.

Em síntese hoje se reconhece que a exocitose mastocitária é um processo modular e heterogêneo, que varia *kiss-and-run*, fusão composta e ***piecemeal***, determinado pelo estímulo, contexto tecidual e perfil de sinalização intracelular.

Assim:

- FcεRI (IgE dependente tendem à exocitose composta)
- Estímulos via TLRs, IL-33 ou neuropeptídeos favorecem *piecemeal* e *kiss-and-run*
- O microambiente (hipóxia, IL-10, IL-4 etc.) modula o tipo predominante de fusão

O mediador mais conhecido dos MCs é a histamina, que se encontra presente nos grânulos em concentrações de 100 nmol/l, equivalente a 1–4 pg por célula, dependendo do número de grânulos presentes. A histamina participa na reação alérgica imediata, desenvolvendo vasodilatação com aumento da permeabilidade vascular, contração do músculo liso brônquico e intestinal, e aumento da secreção de muco. Sua ação é curta, pois a histamina é rapidamente metabolizada em 1–2 minutos, sendo 70% metabolizados pela histamina N-metiltransferase e 30% pela diamina oxidase (histaminase). Os efeitos da histamina dependem do tipo de receptor encontrado nos tecidos: H1 – contração do músculo liso, H2 – dilatação dos vasos sanguíneos, H3 – inibição da liberação da noradrenalina e H4 – pode estar envolvido na patogênese da alergia e inflamação, ativando as células Th2 e Th17.⁵⁴

Credita-se aos MCs papel relevante na orquestração das respostas inflamatórias alérgicas pois, os MCs tanto em roedores como em humanos expressam moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC),⁵⁵⁻⁵⁷ podendo ter participação na apresentação de antígenos às células T secretando IL-4 e IL-13, podem manifestar potencial influência na produção de IgE pelos linfócitos B;^{58,59} e são também capazes de regular a diferenciação celular Th2.^{60,61} Os MCs podem causar mudanças estruturais via produção de laminina, colágeno IV e ativação de fibroblastos.

Interações dos Mastócitos com Células Epiteliais, Músculo Liso,

Glândulas Mucosas e Células Caliciformes

Na atualidade os MCs não são vistos unicamente como células efetoras do sistema imune que residem no tecido conjuntivo e são recrutadas quando de episódios de asma. Está bem estabelecido que existe um

microambiente específico de MCs residentes intraepitelial em indivíduos com asma especialmente nas suas formas mais severas. Esses MCs interagem de modo direto com as células epiteliais, criando um ciclo de inflamação e disfunção epitelial. Deve ser destacado que em indivíduos saudáveis os MCs estão praticamente ausentes no epitélio. Isto implica reiterar que sua localização intraepitelial os posiciona em contato direto com o ambiente externo (alérgenos, microrganismos, poluentes atmosféricos, inalantes), atuando como sensores e efetores de linha de frente. Assim os MCs que causam o broncospasmo imediato são os residentes da submucosa. Eles não migram naquele momento, eles desgranulam onde já se situam (localização próxima ao músculo liso). A migração para o epitélio (infiltração intraepitelial é um fenômeno crônico que leva a aumento da população de MCs tornando a asma mais grave. Essa migração e proliferação anormais são induzidas por citocinas inflamatórias liberadas por células T auxiliares e por células epiteliais com perda da integridade (alarminas).

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".⁶² 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.^{62,63}

Os MCs podem potencializar a resposta imune do tipo Th2 produzindo IL-25.⁶⁴ Por outro lado também expressam o receptor IL-25 cuja provocação alérgica induz aumento funcionalmente relevante na expressão de IL-25 e seu receptor na mucosa brônquica asmática.⁶⁵ A IL-25 se liga ao receptor heterodimérico, o IL-17RA/IL-17RB (IL-25R), o qual está presente em diversos tipos celulares, como ILC2s, células Th2 de memória ativada, CDs ativadas por TSLP, incluindo MCs, eosinófilos e células endoteliais.⁶⁶⁻⁷⁰

A IL-33 favorece a desgranulação dos MCs e a produção de quimiocinas, aumentando a magnitude da resposta individual dos MCs.⁷¹ IL-33 modifica o fenótipo e a infiltração de MCs.

Os receptores TSLP foram descritos em MCs⁷² como também em basófilos.⁷³ Os MCs também demonstraram regular a expressão de TSLP,⁷⁴ sugerindo que a TSLP derivada do epitélio pode afetar diretamente a função dos MCs e os MCs, por sua vez, podem regular a expressão de TSLP epitelial. Os MCs que são estimulados pela TSLP agem sinergicamente com IL-18 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 .⁷⁵

As ILC2s desempenham papel relevante no processo da asma alérgica, pois são ativadas a jusante das células epiteliais das vias aéreas. 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 MCs.⁷⁶

A presença de MCs nos feixes de músculo liso das vias aéreas está aumentada em asmáticos em comparação a controles.⁷⁷ Ocorre correlação inversa entre o número de mastócitos no músculo liso das vias aéreas e a concentração de estímulo de metacolina para provocar queda de 20% no VEF₁ (PC20). Isto em outros termos significa que maior quantidade de mastócitos no músculo liso está associada à maior hiper-responsividade brônquica (HRB),⁷⁷ Outra doença pulmonar eosinofílica, a bronquite eosinofílica, apresenta inflamação na via aérea similar à da asma, incluindo a fibrose subepitelial, porém não manifesta HRB, tida como a principal característica da asma.⁷⁸

Os MCs que se localizam perto das glândulas mucosas e submucosas, ao desgranularem liberam substância que atuam como secretagogos como PGD₂, LTC₄, IL-4 e IL-13, que a longo prazo determinam hiperplasia e metaplasia de células caliciformes e hipertrofia das glândulas submucosas que determinam aumento na produção e secreção de muco.⁷⁹

A ativação de MCs pulmonares humanos libera vasto conjunto de mediadores pré-formados e recém-sintetizados, citocinas, quimiocinas, eicosanóides.⁸⁰⁻⁸² **(Tabela 1)**

MEDIADORES DOS MASTÓCITOS (lista parcial)

<i>Categoria</i>	<i>Mediador</i>	<i>Tipo</i>	<i>Liberação</i>
Monoaminas	Histamina	Pré-formado	Segundos a minutos
Proteoglicanos	Heparina, Condroitina sulfato	Pré-formado	Segundos a minutos

Proteases	β -triptase, Quimase, Carboxipeptidase A3	Pré-formado	Segundos a minutos
Enzimas lisossômicas	β -Hexosaminidase, β -Glucuronidase, Arilsulfatases	Pré-formado	Segundos a minutos
Citocina	TNF- α (pré-formada)	Pré-formado	Minutos
Eicosanoides	Prostaglandina D ₂ (PGD ₂)	Neoformado	5–30 minutos
	Leucotrienos C ₄ , D ₄ , E ₄	Neoformado	5–30 minutos
Citocinas / Quimiocinas	IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, GM-CSF, CCL2, CCL5, CCL11	Neoformado	1–6 horas
Fatores de crescimento	VEGF, FGF-2, TGF- β , NGF	Neoformado	Horas
Outros mediadores lipídicos	PAF	Neoformado	Minutos

Home

Anterior << Características Patológicas

Próximo >> Mediadores Lipídicos

Referências

- 01.Vedanthan PK, Nelson HS, Agashe SN, Mahesh PA, Katial R. *Allergy for the Clinician*. 2nd edition. Boca Raton: CRC Press; 2021.
- 02.Nelson HS. The importance of allergens to the development of asthma and the persistence of symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(6 Pt 2):S628-S632.
- 03.Weiss ST, Sparrow D, O'Connor GT. The interrelationship among allergy, airways responsiveness, and asthma. *J Asthma* 1993; 30:329-49.
- 04.Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med* 1991; 325:1067-71.
- 05.Castro, FFM. – *Diagnóstico Clínico e Laboratorial em Alergia*. São Paulo: Manole; 2012.
- 06.Simon, HU. – *CRC desk reference for allergy and asthma*. Boca Raton: CRC Press; 2000.
- 07.Lambrecht BN. Allergen uptake and presentation by dendritic cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1:51-9.
- 08.Villani AC, Satija R, Reynolds G, Sarkizova S, Shekhar K, Fletcher J, Griesbeck M, Butler A, Zheng S, Lazo S, Jardine L, Dixon D, Stephenson E, Nilsson E, Grundberg I, McDonald D, Filby A, Li W, De Jager PL, Rozenblatt-Rosen O, Lane AA, Haniffa M, Regev A, Hacohen N. Single-cell RNA-seq reveals new types of human blood dendritic cells, monocytes, and progenitors. *Science* 2017; 356(6335):eaah4573.
- 09.Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma. *Cell* 2021; 184:1469-1485.
- 10.Xiao Q, Xia Y. Insights into dendritic cell maturation during infection with application of advanced imaging techniques. *Front Cell Infect Microbiol* 2023; 2:13:1140765.
- 11.Bosteels, V., Janssens, S. Striking a balance: new perspectives on homeostatic dendritic cell maturation. *Nat Rev Immunol* 2025; 25:125–140.
- 12.Benvenuti F. The dendritic cell synapse: a life dedicated to T cell activation. *Front Immunol*. 2016; 7:70.
- 13.Murphy K, Weaver C. Janeway's Immunobiology. 9th ed. Garland Science; 2017.
- 14.Smith WB, Holt PG. – Professional antigen-presenting cells. In: William W. Busse & Stephen T. Holgate. *Asthma & Rhinitis 1*. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2000:650-670.
- 15.Rudd CE. How the Discovery of the CD4/CD8-p56lck Complexes Changed Immunology and Immunotherapy. *Front Cell Dev Biol* 2021; 9:626095.

- 16.Wang R, Lan C, Benlagha K, Camara NOS, Miller H, Kubo M, Heegaard S, Lee P, Yang L, Forsman H, Li X, Zhai Z, Liu C. The interaction of innate immune and adaptive immune system. *MedComm* (2020). 2024; 5(10):e714.
- 17.Chen Z, Wang JH. How the signaling crosstalk of B cell receptor (BCR) and co-receptors regulates antibody class switch recombination: a new perspective of checkpoints of BCR signaling. *Front Immunol* 2021; 12:663443.
- 18.Schindler C, Levy DE, Decker T. JAK-STAT signaling: from interferons to cytokines. *J Biol Chem* 2007; 282(28):20059-6.
- 19.Hou J, Schindler U, Henzel WJ, Ho TC, Brasseur M, McKnight SL. An interleukin-4-induced transcription factor: IL-4 Stat. *Science* 1994; 265(5179):1701-6.
- 20.Kotanides H, Reich NC. Requirement of tyrosine phosphorylation for rapid activation of a DNA binding factor by IL-4. *Science* 1993; 262:1265-7.
- 21.Quelle FW, Shimoda K, Thierfelder W, Fischer C, Kim A, Ruben SM, Cleveland JL, Pierce JH, Keegan AD, Nelms K, et al. Cloning of murine Stat6 and human Stat6, Stat proteins that are tyrosine phosphorylated in responses to IL-4 and IL-3 but are not required for mitogenesis. *Mol Cell Biol* 1995; 15:3336-43.
- 22.Parronchi P, Tiri, A, Macchia D, De Carli M, Biswas P, Simonelli, C, Maggi E, Del Prete GF, Ricci M, Romagnani S. Noncognate contact-dependent B cell activation can promote IL-4-dependent *in vitro* human IgE synthesis. *J Immunol* 1990; 144:2102-8.
- 23.Jabara HH, Fu SM, Geha RS, Vercelli D. CD40 and IgE: synergism between anti-CD40 monoclonal antibody and interleukin 4 in induction of IgE synthesis by highly purified human B cells. *J Exp Med* 1990; 172:1861-4.
- 24.Fuleihan R, Ramesh N, Loh R, Jabara HH, Rosen FS, Chatila T, Fu SM, Stamenkovic I, Geha RS. Defective expression of the CD40 ligand in X chromosome-linked immunoglobulin deficiency with normal or elevated IgM. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:2170-3.
- 25.Manise M, Holtappels G, Van Crombruggen K, Schleich F, Bachert C, Louis R. Sputum IgE and cytokines in asthma: relationship with sputum cellular profile. *PLoS One* 2013; 8:e58388.
- 26.Redhu NS, Gounni AS. The high affinity IgE receptor (FcεRI) expression and function in airway smooth muscle. *Pulm Pharmacol Ther* 2013; 26:86-94.
- 27.Gould HJ, Sutton BJ. IgE in allergy and asthma today. *Nat Rev Immunol*. 2008; 8:205-17.
- 28.Sutton BJ, Gould HJ. The Human IgE Network. *Nature* 1993, 366:421-8.
- 29.Sutton. BJ, Beavil AJ, Beavil R, Hunt, J. —IgE and IgE Receptors. In A.B.Kay, J.Bousquet, P.G.Kaplan. *Allergy and Allergic Diseases. Vol 1 The Scientific Basis of Allergy*. Hoboken NJ; 2008:10-18.
- 30.Pelaia G, Canonica GW, Matucci A, Paolini R, Triggiani M, Paggiaro P. Targeted therapy in severe asthma today: focus on immunoglobulin E. *Drug Des Devel Ther* 2017; 11:1979-1987.
- 31.Novosad J, Krcmová I. Evolution of our view on the IgE molecule role in bronchial asthma and the clinical effect of its modulation by omalizumab: Where do we stand today? *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 2020 Jan-Dec;34:2058738420942386.
- 32.Conrad DH, Ford JW, Sturgill JL, Gibb DR. CD23: na overlooked regulator of allergic disease. *Curr Allergy Asthma Rep* 2007; 7:331-7.
- 33.Dahlin JS, Ekoff M, Grootens J, Löf L, Amini RM, Hagberg H, Ungerstedt JS, Olsson-Strömberg U, Nilsson G. KIT signaling is dispensable for human mast cell progenitor development. *Blood* 2017; 130:1785-1794.
- 34.Allakhverdi Z, Comeau MR, Smith DE, Toy D, Endam LM, Desrosiers M, Liu YJ, Howie KJ, Denburg JA, Gauvreau GM, Delespesse G. CD34+ hemopoietic progenitor cells are potent effectors of allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:472-8.
- 35.Smith SG, Gugilla A, Mukherjee M, Merim K, Irshad A, Tang W, Kinoshita T, Watson B, Oliveria JP, Comeau M, O'Byrne PM, Gauvreau GM, Sehmi R. Thymic stromal lymphopoietin and IL-33 modulate migration of hematopoietic progenitor cells in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:1594-602.
- 36.Yamamoto T, Katayama I, Nishioka K. Expression of stem cell factor in basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 1997; 137:709-13.

37.Tsai M, Valent P, Galli SJ. KIT as a master regulator of the mast cell lineage. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 149:1845-1854.

38.Welle M. Development, significance, and heterogeneity of mast cells with particular regard to the mast cell-specific proteases chymase and tryptase. *J Leukoc Biol.* 1997; 61:233-45.

39.White MV, Kaliner MA. Mast cells and asthma. In :*Asthma: Its Pathology and Treatment* . Edited by Kaliner MA, Persson C, Barnes P, New York: Marcel Dekker; 1990-409-440.

40.Kaliner MA. Pathogenesis of asthma. In: *Clinical Immunology: Principles and Practice*. Edited by Rich RR. St Louis: Mosby; 1996;909-923.

41.Sutton BJ, Gould HJ. The Human IgE Network. *Nature* 1993, 366:421-8.

42.Novosad J, Krcmová I. Evolution of our view on the IgE molecule role in bronchial asthma and the clinical effect of its modulation by omalizumab: Where do we stand today? *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 2020 Jan-Dec;34:2058738420942386.

43.Conrad DH, Ford JW, Sturgill JL, Gibb DR. CD23: na overlooked regulator of allergic disease. *Curr Allergy Asthma Rep* 2007; 7:331-7.

44.Wasserman SI. Mast cell-mediated inflammation in asthma. *Ann Allergy* 1989; 636:546-50.

45.MacGlashan DW Jr, Bochner BS, Adelman DC et al. Down-regulation of Fc(epsilon)RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol* 1997; 158:1438-45.

46.Galli SJ. The Paul Kallos Memorial Lecture: the mast cell: a versatile effector cell for a challenging world. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113:14-22.

47.Garman SC, Kinet JP, Jardetzky TS. Crystal structure of the human high-affinity IgE receptor. *Cell* 1998; 95:951-61.

48.Siraganian RP. Mast cell signal transduction from the high-affinity IgE receptor. *Curr Opin Immunol* . 2003; 15(6):639-646.

49.Banafea GH, Bakhshab S, Alshaibi HF, Natesan Pushparaj P, Rasool M. The role of human mast cells in allergy and asthma. *Bioengineered* 2022; 13:7049-64.

50.Theoharides TC, Tsilioni I, Ren H. Recent advances in our understanding of mast cell activation - or should it be mast cell mediator disorders? *Expert Rev Clin Immunol* 2019; 15:639-56.

51.Azouz NP, Matsui T, Fukuda M, Sagi-Eisenberg R. Decoding the regulation of mast cell exocytosis by networks of Rab GTPases. *J Immunol* 2012; 189:2169-80.

52.Dvorak, AM. – *Basophil and Mast Cell Degranulation and Recovery*. Blood Cell Biochemistry. New York: Springer;1991.

53.Lorentz A, Baumann A, Vitte J, Blank U. The SNARE Machinery in Mast Cell Secretion. *Front Immunol* 2012; 3:143.

54.Thangam EB, Jemima EA, Singh H, Baig MS, Khan M et al. The role of histamine receptors in mast cell-mediated allergy and inflammation: The hunt for new therapeutic targets. *Front Immunol* 2018; 9:1873.

55.Reshef A, MacGlashan DW. Immunogold probe for the light-microscopic phenotyping, of human mast cells and basophils. *J Immunol Methods* 1987; 99:213-9.

56.Suzumura Y, Ohasi M. Immunoelectron microscopic localization of HLA-DR antigen on mast cells and vessels in normal and tuberculin-reactive skin. *Am J Dermatopathol* 1991; 13:568-74.

57.Love KS, Lakshmanan RR, Butterfield JH, Fox CC. IFN-gamma-stimulated of MHC class II antigen expression by the human mast cell line HMC-1. *Cell Immunol* 1996; 170:85-90.

58.Gauchat JF, Henchoz S, Mazzei D et al. Induction of human IgE synthesis in B cells by mast cells and basophils. *Nature* 1993; 365:340-3.

59.Pawankar R, Okuda M, Yssel H, Okumura K, Ra C. Nasal mast cells in perennial allergic rhinitis exhibit increased expression of the FcεRI, CD40L, IL-4 and IL-13, and can induce IgE synthesis in B cells. *J Clin Invest* 1997; 99:1492-9.

- 60.Bradding P, Feather IH, Howarth PH, Mueller R, Roberts JA, Britten K, Bews JP, Hunt TC, Okayama Y, Heusser CH, et al. Interleukin 4 is localized to and released by human mast cells. *Journal of Experimental Medicine* 1992; 176:1381-6.
- 61.Huels C, Germann T, Goedert S, Hoehn P, Koelsch S, Hültner L, Palm N, Rüde E, Schmitt E. Co-activation of naïve CD4+ T cells and bone marrow-derived mast cells results in the development of TH2 cells. *Int Immunol* 1995; 7:525-32.
- 62.Mitchell PD, O'Byrne PM. Epithelial-derived cytokines in asthma. *Chest* 2017; 151:1338-1344.
- 63.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.
- 64.Ikeda K, Nakajima H, Suzuki K, Kagami S, Hirose K, Suto A, Saito Y, Iwamoto I. Mast cells produce interleukin-25 upon Fc epsilon RI-mediated activation. *Blood* 2003; 101:3594-6.
- 65.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.
- 66.Calvén J, Ax E, Rådinger M. The Airway Epithelium-A Central Player in Asthma Pathogenesis. *Int J Mol Sci* 2020; 21:8907.
- 67.Wang, YH, Liu, YJ. The IL-17 cytokine family and their role in allergic inflammation. *Curr Opin Immunol* 2008; 20:697-702.
- 68.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.
- 69.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.
- 70.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.
71. 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.
- 72.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.
- 73.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.
- 74.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.
- 75.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.
- 76.Goswami R, Kaplan MH. A brief history of IL-9. *J Immunol* 2011; 186:3283-8.
- 77.Brightling C.E., Bradding P., Symon F.A., Holgate S.T., Wardlaw A.J., Pavord I.D. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N Engl J Med* 2002; 346:1699-1705.
- 78.Brightling CE. Chronic cough due to nonasthmatic eosinophilic bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129 (1 Suppl):116S-121S.
- 79.Carter RJ, Bradding P. The role of mast cells in the structural alterations of the airways as a potential mechanism in the pathogenesis of severe asthma. *Curr Pharm Des* 2011; 7:685-98.
- 80.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.

81.Varricchi G, Raap U, Rivellese F, Marone G, Gibbs BF. Human mast cells and basophils-How are they similar how are they different? *Immunol Rev* 2018; 282:8-34.

82.Galli SJ, Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Med* 2012; 18:693-704.

[Home](#)[Anterior <<Características Patológicas](#)[Próximo >> Mediadores Lipídicos](#)