



Asma

METAPLASIA CALICIFORME NA ASMA

O texto abaixo foi elaborado com o auxílio do modelo de linguagem ChatGPT da OpenAI (Versão 4.0)

Introdução

A asma caracteriza-se por persistente processo de inflamação das vias aéreas, que induz alterações de remodelamento epitelial. Destaca-se a redução da população de células multiciliadas, decorrente de dano epitelial e diferenciação celular anômala, associada à hiperplasia e metaplasia das células caliciformes. Esse desequilíbrio fenotípico leva ao aumento da produção de muco e à diminuição da eficiência da depuração mucociliar, contribuindo para maior resistência ao fluxo aéreo e exacerbação dos sintomas.

Na asma tipo 2 (T2) a IL-13 promove a transformação de células Club em células caliciformes principalmente através da ativação da via JAK-STAT6-SPDEF, associada à supressão dos fatores protetores FOXA2 e TTF-1, resultando na hiperexpressão de MUC5AC, com predomínio sobre MUC5B (que pode estar normal ou aumentada, porém em menor proporção) e produção de muco mais viscoso e propenso à formação de tampões característicos da asma T2.^{1,2}

Além disso, nos últimos 5–10 anos surgiu um dos conceitos que a IL-13 não atua unicamente sobre células Club já diferenciadas. Ela também **reprograma progenitores epiteliais**, especialmente células basais e secretoras intermediárias de modo que a metaplasia de células caliciformes é hoje vista como um processo de reprogramação global do epitélio respiratório, e não simplesmente como uma conversão direta "Club >>> Caliciforme". Isso ajuda a reconciliar muitos resultados encontrados nos estudos de transcriptômica de célula única mais recentes.

O Epitélio

O epitélio das vias aéreas atua como barreira imunológica e é composto por vários tipos celulares, principalmente:

- Células basais – células tronco do epitélio.
- Células multiciliadas – responsáveis pelo transporte mucociliar.
- Células secretoras – produtoras de muco, incluindo Club e caliciformes.

Técnicas de sequenciamento de RNA de célula única (scRNA-seq) revelaram tipos celulares raros como ionócitos, células tufo e neuroendócrinas.^{3,4}

Papel das Células Basais

- São células-tronco primárias, capazes de autorrenovação e diferenciação em células multiciliares e secretoras.³
- Expressam marcadores como TP63, KRT5, KRT14.⁵
- A transição para células suprabasais envolve ativação de NOTCH3.⁶

Via NOTCH na Diferenciação Epitelial

No epitélio das vias aéreas em humanos, a sinalização NOTCH – receptor transmembrana – atua como um "interruptor molecular" para definir o destino das células por meio do contato direto célula-a-célula. Decide o destino das células-tronco pulmonares, determinando se uma célula vai se transformar em um

mecanismo de transporte (cílios) ou em uma célula que irá sintetizar muco (células caliciformes).

As células epiteliais das vias aéreas humanas expressam os quatro receptores NOTCH (NOTCH1-4) e todos os cinco ligantes ligados à membrana (JAGGED1 e JAGGED2, ligante semelhante à Delta DLL1 (Delta-like ligant1), DLL3 e DLL4).⁷ NOTCH2 é o receptor mais implicado na hiperplasia de células caliciformes e remodelamento epitelial asmático.⁸

Diferenciação Secretora (ativação): Níveis altos de sinalização Notch (especialmente NOTCH 1 e 2 interagindo com JAG1) ativam fatores de transcrição como o *HES1*, direcionando as células progenitoras (células basais) a se diferenciarem em células Club e caliciformes.⁹

A ativação de NOTCH reduz a expressão de GEMC1 e MCIDAS (genes reguladores da multicilogenese) impedindo o início do programa multiciliado.¹⁰ Assim:

NOTCH ↑ → GEMC1/MCIDAS ↓ → FOXJ1 ↓ → menos cílios

Implicações → Se o NOTCH ficar cronicamente ativado (fumantes e pacientes com asma ou DPOC), o epitélio brônquico começa a produzir células secretoras.

A via NOTCH pode ativar o fator de transcrição HEY1 (*Hairy/enhancer-of-split related with URPW motif protein 1*) para reprimir o programa de expressão gênica de células multiciliadas e adquirir uma identidade de precursor de célula secretora.¹¹

Modelo Simplificado

Nas Vias Aéreas Normais Existe um Equilíbrio Entre:

- **Células Ciliadas**
- **Célula Club**
- **Células Caliciformes**
- **Células Basais**

A diferenciação dessas células é regulada por uma rede de fatores de transcrição.

Em condições fisiológicas as células Club expressam fortemente:

- FOXA2.
- TTF-1 também conhecido como NKX2-1.

Ambos **fatores de transcrição inibem a diferenciação caliciforme** e mantêm identidade de células Club.

Esses Fatores

- Mantêm o fenótipo secretor normal.
- Reprimem genes de mucina.
- Impedem o aparecimento excessivo de células caliciformes.

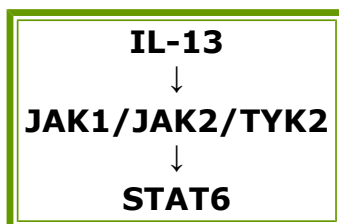
O que Acontece Quando Surge IL-13

Para que alérgenos ou a citocina IL-13 provoquem a produção de muco as células epiteliais em resposta a uma agressão necessitam ter tanto o receptor de IL-13 quanto a proteína STAT6 funcionando. Sem essas duas estruturas, o sinal da IL-13 não é transmitido, e o muco não é produzido.¹²

A IL-13 pode se ligar ao receptor do tipo II de IL-4, o IL-13Ra1, compartilhado com IL-4, expresso sobretudo por células não hematopoiéticas como as células epiteliais. Visto que a IL-13 se liga ao IL-13Ra1,

o complexo recém-formado incorpora o IL-4R α para formar o complexo completo do receptor. A ligação das duas subunidades do complexo desencadeia a ativação da JAK1/JAK2 (*Janus Kinase* – associada de forma constante ao IL-4R α) e da TYK2 (Tirosina Kinase 2 – associada de forma constante ao IL-13R α 1). JAK1/JAK2 e TYK2 então fosforilam o IL-4R α , que por sua vez ativam a STAT6 (*Signal Transducer and Activator of Transcription 6*). A proteína STAT6 ativada homodimeriza e transloca para o núcleo para ativar a expressão de genes-alvo de IL-13.^{13,14}

No núcleo, STAT6 induz fortemente a expressão de SPDEF.



O STAT6 é o verdadeiro "gatilho" da metaplasia mucosa

Após ativação, STAT6 ativado atua como regulador direto do gene SPDEF, aumentando sua expressão. Contribui para a hipersecreção de muco na asma com inflamação tipo 2.

O SPDEF (*SAM Pointed Domain-containing ETS Transcription Factor*) ativa o programa transcricional atuando como "executor" que:

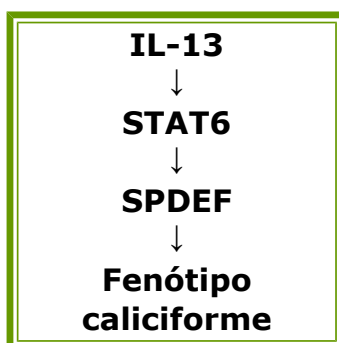
- promove diferenciação de células caliciformes.¹⁵⁻¹⁷
- promove aumento da expressão de MUC5AC.¹⁵⁻¹⁷
- reprime fatores que mantêm o epitélio em estado ciliado (como FOXA2).¹⁵⁻¹⁷

SPDEF também reprime programas de diferenciação ciliada, favorecendo a substituição do epitélio respiratório normal por um secretor. O SPDEF é tão potente que, quando superexpresso, induz células caliciformes e a produção de muco mesmo sem IL-13.¹

O aumento das expressões de SPDEF e MUC5AC em cultura de células epiteliais humanas induzindo a hiperplasia de células caliciformes e hipersecreção de muco foi obtido experimentalmente, utilizando a técnica de sequenciamento de RNA de célula única pode caracterizar os efeitos da IL-13. O epitélio remodelado pela IL-13 secreta um proteoma patológico desequilibrado em mucina que interrompe o movimento mucociliar.¹⁶

SPDEF regula positivamente FOXA3 e MUC5AC, enquanto regula negativamente MUC5B e o fator de transcrição de células Club FOXA2.¹⁵

De forma simplificada:



O que Acontece com FOXA2?

O fator de transcrição **FOXA2** funciona como um **freio fisiológico da produção de muco**. Ele é o antagonista fisiológico do SPDEF. Inibe a diferenciação caliciforme nos pulmões e mantém identidade das células Club.¹⁸⁻²⁰

O fator de transcrição FOXA2 e o NKX2-1 atuam como reguladores transcricionais expressos de forma seletiva em células Club das vias aéreas. Esses fatores reprimem programaticamente a diferenciação para linhagem secretora caliciforme, modulando redes gênicas que controlam identidade celular e destino de

diferenciação epitelial pulmonar. FOXA2 e NKX2-1 desempenha papéis complementares na inibição da metaplasia mucosa e inflamação pulmonar.²¹

- Mantém o epitélio ciliado
- Mantém o equilíbrio entre células ciliadas e secretoras
- Reprime MUC5AC
- Reprime SPDEF

A IL-13 reduz a expressão de FOXA2, e desta forma o epitélio perde o seu 'freio' e SPDEF assume o controle.

Resumo dinâmico:

IL-13 ↓ FOXA2 ⇒ ↑ SPDEF ⇒ ↑ MUC5AC ⇒ metaplasia mucosa

Portanto, a metaplasia mucosa resulta simultaneamente de:

Ganho de SPDEF | Perda de FOXA2

" É um mecanismo que promove tanto a ativação SPDEF como suprime o controle inibitório".

E o TTF-1 (NKX2-1)

O TTF-1 também participa da manutenção do fenótipo secretor normal. Da mesma forma que FOXA2 inibe a diferenciação caliciforme e mantém a identidade das células Club.

- Reprime genes mucosos.
- Favorece a diferenciação epitelial normal.

Entretanto, durante a exposição crônica à IL-13

- sua atividade tende a diminuir.
- ocorre perda da repressão sobre genes de mucina.

IL-13 → STAT6 → SPDEF

Enquanto FOXA2 e TTF-1 funcionam como reguladores negativos sua supressão facilita a transformação mucosa.

O epitélio respiratório funciona como um **interruptor de dois estados:**

ESTADO	FOXA2	SPDEF	MUC5AC	FENÓTIPO
Normal	alto	baixo	baixo	Ciliado
Inflamatório (IL-13) ASMA	baixo	alto	alto	Caliciforme

Onde Entra o EGFR ?

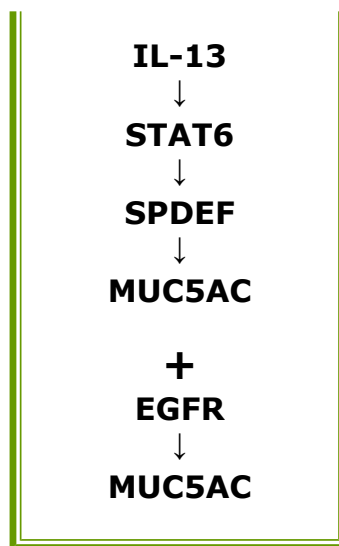
O EGFR não é indispensável para a ação da IL-13, mas existe uma importante interação entre essas vias.¹²

A IL-13 pode:

- aumentar ligantes do EGFR.
- potencializar a sinalização EGFR.
- amplificar a expressão de MUC5AC.

Assim frequentemente encontramos:





As duas vias atuam conjuntamente.

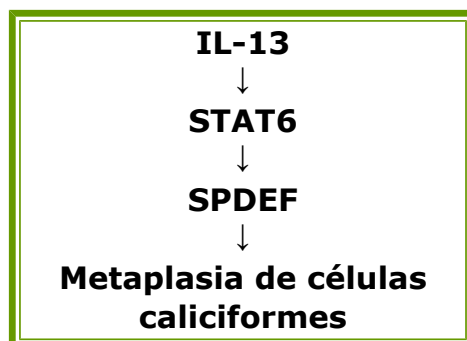
E o Receptor GABA-A?

Esse é um aspecto relativamente recente.

A IL-13 aumenta a expressão de subunidades do receptor GABA-A no epitélio. A ativação desse sistema:

- favorece a secreção de mucina.
- aumenta a diferenciação mucosa.
- amplifica o fenótipo secretor.

Entretanto, o GABA-A é considerado um mecanismo modulador, não o regulador mestre. O eixo central continua sendo:



Vias auxiliares como **EGFR e GABA-A amplificam a secreção de mucina**, mas não são o eixo principal.

O receptor GABA-A também é expresso em células epiteliais não neuronais, incluindo o epitélio respiratório, onde modula secreção, transporte iônico e diferenciação celular. A IL-13 induz a expressão de subunidades do receptor GABA-A no epitélio respiratório. A ativação desse sistema favorece a metaplasia mucosa e a hiperprodução de mucinas, provavelmente por mecanismos que envolvem modulação do transporte aniônico e da fisiologia secretora epitelial, embora os eventos iônicos e moleculares exatos ainda permaneçam não totalmente esclarecidos.²²

E a Relação Entre MUC5AC e MUC5B?

Esse é um tema relevante para a asma.²

A IL-13 induz fortemente: MUC5AC ↑↑↑ enquanto frequentemente ocorre: MUC5B ↓ ou perda relativa de MUC5B

Isso altera profundamente as propriedades reológicas do muco. Em termos simplificados:



Mucina	Papel Predominante
MUC5AC	Muco mais aderente, viscoso, associado a tampões de muco
MUC5B	Limpeza mucociliar fisiológica eficiente

O resultado é:

- aumento da viscosidade.
- maior adesão ao epitélio (domínios extracelulares de MUC5AC permanecem ligados às células produtoras, comprometendo a depuração mucociliar).
- pior depuração mucociliar.
- formação de tampões de muco.

Assim o aumento de MUC5AC e redução relativa de MUC5B, tornando o muco mais viscoso, aderente e propenso a formar tampões de mucos, é um dos mecanismos pelos quais a inflamação T2 leva à obstrução das vias aéreas e nos casos mais graves a asfixia por obstrução intraluminal por tampões de muco.²³⁻²⁵

Anterior << Muco

Informações Médicas
Home

Design by Walter Serralheiro

Próximo >>Tipos de Asma

Referências

- 01.Cumplido-Laso G, Benitez DA, Mulero-Navarro S, Carvajal-Gonzalez JM. Transcriptional Regulation of Airway Epithelial Cell Differentiation: Insights into the Notch Pathway and Beyond. *Int J Mol Sci* 2023; 24:14789.
- 02.Bonser LR, Erle DJ. Airway Mucus and Asthma: The Role of MUC5AC and MUC5B. *J Clin Med* 2017; 6:112.
- 03.Ruyseveldt E, Martens K, Steelant B. Airway Basal Cells, Protectors of Epithelial Walls in Health and Respiratory Diseases. *Front Allergy* 2021; 2:787128.
- 04.Bukowy-Bieryllo Z, Daca-Roszak P, Jurczak J, Przystalowska-Maciola H, Jaksik R, Witt M, Zietkiewicz E. In vitro differentiation of ciliated cells in ALI-cultured human airway epithelium - The framework for functional studies on airway differentiation in ciliopathies. *Eur J Cell Biol* 2022; 101:151189.
- 05.Rock JR, Onaitis MW, Rawlins EL, Lu Y, Clark CP, Xue Y, Randell SH, Hogan BL. Basal cells as stem cells of the mouse trachea and human airway epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106:12771-5.
- 06.Gomi K, Arbelaez V, Crystal RG, Walters MS. Activation of NOTCH1 or NOTCH3 signaling skews human airway basal cell differentiation toward a secretory pathway. *PLoS One* 2015; 10:e0116507.
- 07.Gomi K, Staudt MR, Salit J, Kaner RJ, Heldrich J, Rogalski AM, Arbelaez V, Crystal RG, Walters MS. JAG1-Mediated Notch Signaling Regulates Secretory Cell Differentiation of the Human Airway Epithelium. *Stem Cell Rev Rep*. 2016; 12:454-63.
- 08.Danahay H, Pessotti AD, Coote J, Montgomery BE, Xia D, Wilson A, Yang H, Wang Z, Bevan L, Thomas C, Petit S, London A, LeMotte P, Dolemeier A, Vélez-Reyes GL, Bernasconi P, Fryer CJ, Edwards M, Capodiecì P, Chen A, Hild M, Jaffe AB. Notch2 is required for inflammatory cytokine-driven goblet cell metaplasia in the lung. *Cell Rep* 2015; 10:239-52.
- 09.Rock JR, Gao X, Xue Y, Randell SH, Kong YY, Hogan BL. Notch-dependent differentiation of adult airway basal stem cells. *Cell Stem Cell* 2011; 8:639-48.
- 10.Kyrousi C, Arbi M, Pilz G-A, Pefani D-E, Lalioti M-E, Ninkovic J, Götz M, Lygerou Z, Taraviras S. Mcidas and GemC1 are key regulators for the generation of multiciliated ependymal cells in the adult neurogenic niche. *Development* [Internet]. 2015; 142:3661-3674.
- 11.Byrnes LE, Deleon R, Reiter JF, Choksi SP. Opposing transcription factors MYCL and HEY1 mediate the Notch- dependent airway stem cell fate decision. *bioRxiv* 2022.
- 12.Zhen G, Park SW, Nguyenvu LT, Rodriguez MW, Barbeau R, Paquet AC, Erle DJ. IL-13 and epidermal

growth factor receptor have critical but distinct roles in epithelial cell mucin production. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 36:244-53.

13.Junttila IS. Tuning the Cytokine Responses: An Update on Interleukin (IL)-4 and IL-13 Receptor Complexes. *Front Immunol* 2018; 9:888.

14.Shankar A, McAlees JW, Lewkowich IP. Modulation of IL-4/IL-13 cytokine signaling in the context of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 150:266-276.

15. Chen G, Korfhagen TR, Xu Y, Kitzmiller J, Wert SE, Maeda Y, Gregorieff A, Clevers H, Whitsett JA. SPDEF is required for mouse pulmonary goblet cell differentiation and regulates a network of genes associated with mucus production. *J Clin Invest* 2009; 119:2914-24.

16.Jackson ND, Everman JL, Chioccioli M, Feriani L, Goldfarbmuren KC, Sajuthi SP, Rios CL, Powell R, Armstrong M, Gomez J, Michel C, Eng C, Oh SS, Rodriguez-Santana J, Cicuta P, Reisdorph N, Burchard EG, Seibold MA. Single-Cell and Population Transcriptomics Reveal Pan-epithelial Remodeling in Type 2-High Asthma. *Cell Rep* 2020; 32:107872.

17.Koh KD, Bonser LR, Eckalbar WL, Yizhar-Barnea O, Shen J, Zeng X, Hargett KL, Sun DI, Zlock LT, Finkbeiner WE, Ahituv N, Erle DJ. Genomic characterization and therapeutic utilization of IL-13-responsive sequences in asthma. *Cell Genom* 2022; 3:100229.

18.Wan H, Kaestner KH, Ang SL, Ikegami M, Finkelman FD, Stahlman MT, Fulkerson PC, Rothenberg ME, Whitsett JA. Foxa2 regulates alveolarization and goblet cell hyperplasia. *Development* 2004; 131:953-64.

19.Quigley IK, Kintner C. Rfx2 Stabilizes Foxj1 Binding at Chromatin Loops to Enable Multiciliated Cell Gene Expression. *PLoS Genet* 2017 13:e1006538.

20.Song J, Heijink IH, Kistemaker LEM, Reinders-Luinge M, Kooistra W, Noordhoek JA, Gosens R, Brandsma CA, Timens W, Hiemstra PS, Rots MG, Hylkema MN. Aberrant DNA methylation and expression of SPDEF and FOXA2 in airway epithelium of patients with COPD. *Clin Epigenetics* 2017;9:42.

21.Maeda Y, Chen G, Xu Y, Haïtchi HM, Du L, Keiser AR, Howarth PH, Davies DE, Holgate ST, Whitsett JA. Airway epithelial transcription factor NK2 homeobox 1 inhibits mucous cell metaplasia and Th2 inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:421-9.

22.Xiang YY, Wang S, Liu M, Hirota JA, Li J, Ju W, Fan Y, Kelly MM, Ye B, Orser B, O'Byrne PM, Inman MD, Yang X, Lu WY. A GABAergic system in airway epithelium is essential for mucus overproduction in asthma. *Nat Med* 2007; :862-7.

23.Kuyper LM, Paré PD, Hogg JC, Lambert RK, Ionescu D, Woods R, Bai TR. Characterization of airway plugging in fatal asthma. *Am J Med* 2003; 115:6-11.

24.Evans CM, Kim K, Tuvim MJ, Dickey BF. Mucus hypersecretion in asthma: causes and effects. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15:4-11.

25.Lachowicz-Scroggins ME, Yuan S, Kerr SC, Dunican EM, Yu M, Carrington SD, Fahy JV. Abnormalities in MUC5AC and MUC5B Protein in Airway Mucus in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194:1296-1299.

[Anterior << Muco](#)

[Informações Médicas Home](#)

Design by Walter Serralheiro

[Próximo >>Tipos de Asma](#)