



Asma Brônquica

Resposta Tardia da Asma

LINFÓCITOS

Os linfócitos contribuem para a imunopatologia da asma, sobretudo através das células TH2, que sintetizam citocinas que participam do processo da elaboração da IgE, maturação e ativação de mastócitos e basófilos, assim como pela infiltração eosinofílica mediada via IL-5, determinando dano epitelial e hiper-responsividade brônquica. Alguns estudos também demonstraram citocinas dos linfócitos TH1 no soro e no lavado broncoalveolar (LBA) de pacientes com asma, especialmente durante as exacerbações da doença, embora a grande maioria dos estudos evidencie predomínio de citocinas TH2.¹

O tráfego dos linfócitos nos pulmões ocorre continuamente através de dois sistemas funcionalmente distintos: **»»BALT** (*bronchus-associated lymphoid tissue*) onde os antígenos inicialmente penetram no sistema e iniciam a resposta imune e o restante do parênquima pulmonar onde células diferenciadas T e B de memória, que se desenvolveram nos folículos secundários, transitam para interagir com os antígenos. As respostas humorais imunes induzidas pela BALT são principalmente a secreção de IgA.² O aumento nos linfócitos T de memória após provocação antigênica pode ser consequência de uma proliferação local ou migração do **»»MALT** (*mucosa-associated lymphoid tissue*) e de linfonodos que drenam o parênquima regional pulmonar.



Os linfócitos apresentam uma participação muito importante na asma. Representam 20–40% das células brancas sanguíneas circulantes e 99% das células na linfa. São células redondas que pertencem ao grupo de mononucleares. Isso significa que o núcleo está inteiro. São células menores que os outros elementos do sangue, com um grande núcleo também redondo o qual é em geral ligeiramente excêntrico e com fino citoplasma (**Figura 1**). Ausência de nucléolos.³ Dividem-se em linfócitos T, linfócitos B e células nulas. Todos os três

tipos são pequenos, móveis, não fagocitam e não podem ser distinguidos morfológicamente um dos outros. Os linfócitos antes de interagirem com antígenos são chamados de precursores ou *naïves*. Uma vez estimulados (por citocinas apropriadas/sinais celulares) sofrem um ciclo de alterações e posteriormente se diferenciam em células efetoras ou de memória (plasmócitos, células TH *helper* ou auxiliares e TC *cytotoxic* ou supressoras).

Diferentes linhagens ou diferentes estágios de maturação dos linfócitos podem ser caracterizados através da expressão de moléculas da membrana (proteínas de superfície), reconhecidas por anticorpos monoclonais específicos. Estas moléculas são chamadas de moléculas CD (*cluster of differentiation*), que definem um determinado tipo de célula ou estágio de diferenciação celular ou grupo de anticorpos, sendo contabilizadas atualmente mais de 370 tipos. Os linfócitos são classificados pelas moléculas que expressam em sua superfície e cada vez mais no caso das células T são subclassificados pelas citocinas que secretam. Por sua vez, essas moléculas de superfície e citocinas medeiam amplamente suas funções altamente especializadas.⁴

As células nulas constituem um pequeno grupo de linfócitos do sangue periférico, não expressam moléculas de membrana Ig ou receptores de células T (TCR) ou moléculas típicas CD.

Uma população funcional que representa 5–10% dos linfócitos do sangue periférico é composta por linfócitos não tímicos, sem marcadores de superfície antigênicos de superfície de células T / B que derivam de grandes linfócitos granulares e são denominadas células NK (*natural killer cells*). São células que atuam na imunidade inata e são importantes na defesa contra infecções virais. As

células NK são altamente granulares devido ao armazenamento das enzimas líticas perforina e granzimas e destroem uma gama limitada de alvos ligados a IgG p. ex. células epiteliais infectadas com vírus, em uma reação de citotoxicidade dependente de anticorpos.⁴

Respostas imunológicas adaptativas requerem linfócitos. Respostas imunes inatas se beneficiam das respostas imediatas e não específicas dos neutrófilos, macrófagos e de populações de linfócitos que respondem precocemente aos antígenos estranhos.⁵

Dentre os leucócitos, somente os linfócitos T são capazes de iniciar respostas imunes após o reconhecimento de antígenos externos através de receptores antígeno específicos, exercendo também funções como células apresentadoras de antígenos (APCs). Na atualidade já existe considerável conhecimento para a aceitação da hipótese de que a asma represente uma forma especializada de imunidade celular mediada, na qual citocinas e possivelmente outros mediadores secretados e ativados pelos linfócitos T promovam acumulação específica e ativação de eosinófilos na mucosa brônquica.

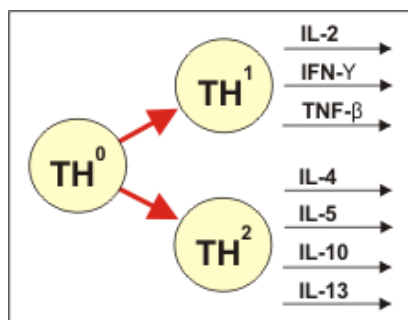
Nos brônquios, tanto de pacientes com asma atópica como na não atópica, têm sido encontrados linfócitos T auxiliares ativados, que expressam o receptor IL-2 (CD25+) em sua superfície.⁶⁻⁸ O número de linfócitos ativados correlaciona-se com a gravidade da doença, com o número de eosinófilos ativados, com o valor do Pico de Fluxo Expiratório (PFE)⁹ e com a concentração de metacolina necessária para produzir queda de 20% (PC₂₀) no VEF₁.

Os linfócitos ativados são células muito importantes na resposta imune, coordenando e amplificando a atividade efetora antígeno específica e não específica de células inflamatórias, como os linfócitos B e os eosinófilos. Em síntese, os linfócitos T se dividem em duas categorias distintas de acordo com os marcadores de superfície e atividade. Os que expressam o antígeno CD4+ participam principalmente da imunidade humoral e são chamados de T auxiliares, incitando a produção de IgE e IgG4, enquanto que os que expressam o antígeno CD8+ são chamados de T supressores, participam da resposta imune celular e síntese de IgG2a e interagem com o complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe I.

No LBA de adultos saudáveis, não fumantes, sem doença pulmonar, as células que predominam são os macrófagos > 85%, linfócitos (CD4+/CD8+) 10-15%, neutrófilos ≤ 3%, eosinófilos ≤ 1% e ≤ 5% de células epiteliais/colunares.¹⁰ Aproximadamente $12,8 \times 10^3$ linfócitos são recolhidos quando de LBA em indivíduos normais.¹¹ São geralmente células T de memória CD54R0 que coexpressam o receptor de célula T α/β (TCR). Por outro lado, apenas um pequeno número de células normais pulmonares (5%) se 'coram' com o anticorpo monoclonal TCR δ 1 que reconhece o epítipo comum da cadeia δ expresso por todas as células TCR γ/δ . Na asma ocorrerem contagens diferenciais de células no LBA com mais de 1% de eosinófilos e mais de 0,5% de mastócitos.¹⁰

Os linfócitos T apresentam papel essencial na iniciação e regulação das respostas inflamatórias, pois ajudam a ativar as respostas de outras células, através da secreção de uma variedade de mediadores locais, coletivamente denominados de citocinas. O termo citocina, proposto em 1974 por Cohen et al.,¹² inclui linfocinas e monocinas, palavras não mais usadas na atualidade. As citocinas representam uma linguagem universal no diálogo entre as diferentes células do organismo. As citocinas são proteínas de baixo peso molecular e funcionam como moléculas mensageiras do sistema imunológico. Em geral atuam localmente em tecidos contíguos, de forma gradiente-dependente. Qualquer célula, cuja atividade é modificada seguindo a mensagem de uma citocina, possui um receptor específico em sua superfície. Podem apresentar atividade sistêmica como agentes endócrinos. São secretadas por uma variedade de células e atuam sobre outras células, ligando-se a receptores de citocinas. Esta ligação de alta afinidade entre a citocina e seu receptor permite que pequenas quantidades da substância apresentem ação potente. Quando a citocina se liga ao receptor, ele emite sinais intracelulares (sinais de transdução) que conduzem a específicas modificações na expressão de genes. Muitas das citocinas inicialmente eram designadas de interleucinas (IL) pois atuam na comunicação entre os leucócitos.¹³

As citocinas produzidas pelos linfócitos T têm participação importante na resposta inflamatória crônica da asma. Atuam em receptores específicos de células-alvo, transmitindo sinais que determinam ativação, proliferação, quimiotaxia, imunomodulação, ativação de outras citocinas ou mediadores, crescimento e diferenciação celular e apoptose. Apresentam também participação na regulação da expressão de moléculas de adesão, tanto nas células endoteliais da circulação brônquica como nas células epiteliais. Os linfócitos possuem vida longa e memória imunológica e também podem ser ativados por antígenos específicos. Sua importância na doença é sugerida pelo aumento de CD4+ ativados encontrados no BAL, em biópsias brônquicas e no sangue periférico.



Os linfócitos T CD4⁺ auxiliares (em inglês – *helper*) se subdividem em categorias fenotípicas funcionais, de acordo com a sua capacidade de secretar citocinas e múltiplos sinais coordenam essa diferenciação: as células TH0 ou células nulas, linfócitos que não tiveram ainda interações com antígenos, resultam da estimulação inicial de células T *naïves*, apresentam a capacidade de secretar um amplo espectro de citocinas. A estimulação prolongada resulta no surgimento das subclasses TH1 e TH2, linfócitos que não tiveram ainda interações com antígenos e cujos diferentes perfis de citocinas refletem suas diferentes funções imunológicas (**Figura 2**). O outro tipo de célula T auxiliar tem um papel regulador – as

células T reguladores (Treg) – capaz de prevenir respostas imunes.⁵

O linfócito TH0 *naïve* produz primariamente a IL-2, entretanto, pode também sintetizar citocinas características das células TH1 e TH2. O fator determinante da diferenciação dos precursores do linfócito CD4⁺ em TH1 e TH2 ainda não é conhecido, porém acredita-se que possa estar relacionado à ação de citocinas do ambiente circundante do linfócito, especialmente a IL-4, IL-6, IL-12 e IFN-γ, que influenciam intensamente as células T antes que ocorra a clonagem de diferenciação em células TH.

Após estimulação dos linfócitos TH0, estas células sofrem diferenciação e de acordo com as citocinas do meio, começam a produzir um perfil particular de citocinas. Na presença de IL-12 ou IFN-γ estas células são estimuladas a secretar citocinas tipo TH1 como o IFN-γ e a IL-2. Por outro lado, a presença de IL-4 no meio circundante, proveniente de fontes como mastócitos, basófilos, células T CD4⁺ NK1.1 e do próprio TH *naïve* (auto-regulando a própria produção), induz as células TH0 a desenvolver um padrão TH2 com expressão de citocinas IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13 e IL-25. Embora ambos os subtipos de linfócitos secretem IL-3, TNF-α e GM-CSF, o TH1 produz preferencialmente a IL-2, que estimula a proliferação de células T, o TNF-β e o interferon gama (IFN-γ) que inibe a ativação do linfócito B e a síntese de IgE. Estas citocinas são responsáveis pelo desenvolvimento da clássica reação tardia de hipersensibilidade (tipo IV), importante na imunidade celular (ativação de macrófagos e linfócitos T supressores) contra patógenos intracelulares.

A IL-17 é uma das citocinas mais bem estudadas na atualidade em imunologia, devido a sua participação na patologia inflamatória¹⁴⁻¹⁷ e que passou ao centro de atenções após a descoberta de um outro tipo de linfócito T CD4 auxiliar distinto que a expressa, a chamada linhagem TH17. A IL-17 ou IL-17A é o membro 'fundador' de uma família de citocinas que também inclui IL-17B até IL-17F.^{18,19} A fonte celular de IL-17C é produzida principalmente por células epiteliais em vez de hematopoiéticas.²⁰ As células TH17 produzem um grupo de citocinas distintas – como IL-21 e IL-22, – todas participantes da orquestração de determinado tipo específico de resposta inflamatória.

As principais ações das interleucinas relacionadas às células TH2 na asma são:

IL-3 – A IL-3 estimula o desenvolvimento de mastócitos nos tecidos. Atua na diferenciação e ativação de eosinófilos hipodensos, neutrófilos, basófilos e mastócitos. Prolonga a sobrevivência de eosinófilos.²¹ A maior fonte de IL-3 é o linfócito T porém, na inflamação alérgica, também é sintetizada por eosinófilos e mastócitos.²²

IL-4 – Os efeitos biológicos proeminentes da IL-4 na asma são exercidos através de sua ligação aos seus receptores (IL-4R), expressos na superfície de várias células. O receptor IL-4 é um heterodímero, consistindo na ligação da IL-4 com a cadeia alfa do receptor IL-4 (IL-4R_α) e com uma segunda cadeia que pode ser a γc (compartilhada em comum com os receptores para IL-2, IL-7, IL-9 e IL-15) ou o IL-13R_α.^{23,24} Um aumento da expressão IL-4R_α é encontrado no epitélio e subepitélio das vias aéreas de pacientes com asma. Polimorfismos dos genes IL-4 e IL-4R_α relacionam-se com a gravidade da asma.

A IL-4 apresenta múltipla e relevante participação na fisiopatologia da asma, mencionando-se:

é um cofator com a *Stem Cell Factor* (SCF) que promove a proliferação e diferenciação de mastócitos;²⁵

em estudos humanos, ela induz a síntese de IgE pelos linfócitos B. A capacidade dos clones de células T em apoiar a produção de IgE é diretamente proporcional a sua produção de IL-4;²⁶

no decurso da inflamação alérgica tem a capacidade de conduzir a diferenciação de linfócitos T *helper* tipo 0 (TH0) *naïve* em linfócitos TH2;^{27,28}

inibe a apoptose de eosinófilos e promove a inflamação eosinofílica promovendo a quimiotaxia de eosinófilos e ativação por meio do aumento da expressão de eotaxina;²⁴

upregulation da FcεRII e a atuação na expressão antigênica do complexo maior de histocompatibilidade II (MHC classe II) sobre as células apresentadoras de antígenos (APCs);

upregulation da expressão da *vascular cell adhesion molecule* (VCAM-1) nas células endoteliais;²⁵

indivíduos atópicos têm um maior número de células T produtoras de IL-4 em comparação com indivíduos normais;²⁹

a IL-4 contribui para a obstrução das vias aéreas na asma por meio da indução da expressão do gene da mucina e da hipersecreção de muco;³⁰

a IL-4 aumenta a expressão de eotaxina e outras citocinas inflamatórias de fibroblastos que podem contribuir para a inflamação e remodelamento pulmonar na asma crônica;³¹

Estudos efetuados através de biópsia brônquica evidenciaram ao nível do epitélio e subepitélio, o aumento na expressão da IL-4, tanto sob a forma proteica como sob a forma mRNA, em pacientes com asma atópica e não atópica, o que não foi demonstrado em controles não asmáticos.^{27,28,32} A IL-4 parece ser um pré-requisito para que os linfócitos T iniciem a produção da IL-5.³³

IL-5 – A IL-5 é o determinante primário da diferenciação, recrutamento, ativação, adesão e sobrevivência dos eosinófilos, bloqueando sua apoptose.^{34,35} Em condições alérgicas atua como uma eosinofiloetina. A administração exógena de IL-5 ocasiona eosinofilia em uma variedade de modelos *in vivo*. Por outro lado, a expressão da IL-5mRNA correlaciona-se com os índices clínicos de gravidade da asma.^{36,37} Outros trabalhos, através de biópsias brônquicas, comprovaram que a expressão do receptor IL-5 é restrita praticamente aos eosinófilos (> 90%), enquanto que a expressão IL-5R α na membrana celular correlaciona-se inversamente com o VEF₁ basal, ao passo que a expressão do IL-5R α solúvel (sIL-5R α), com ação antagônica a IL-5, correlaciona-se positivamente com o VEF₁.³⁸ Em ratos transgênicos a expressão aumentada de IL-5 no epitélio respiratório resulta em maior hiper-responsividade brônquica. A IL-5 promove o acúmulo de eosinófilos nas doenças alérgicas inflamatórias através da *upregulation* de respostas de quimiocinas e integrinas $\alpha_4\beta_2$ nos eosinófilos, promovendo desta forma sua aderência a VCAM-1 expressa nas células endoteliais e subsequente migração transendotelial.³⁹

IL-6 – A IL-6 estimula a proliferação de timócitos e linfócitos T, *upregulate* a produção de IgE dependente da IL-4 e 14, medeia a diferenciação de células B.⁴⁰ Níveis de IL-6 estão aumentados no escarro e na circulação sistêmica de pacientes com asma severa.⁴¹ A IL-6 pode ser uma das responsáveis pelo aumento dos níveis circulantes de proteína C reativa nestes pacientes. A IL-6 pode ter um papel como biomarcador para inflamação asmática persistente e também para o prognóstico da doença.⁴²

IL-8 – A IL-8 determina ativação e quimiotactismo para neutrófilos e fraca quimiotaxia para eosinófilos. Ratos *knock-out* para receptor IL-8 apresentam redução na hiper-responsividade brônquica.⁴³

IL-9 – A IL-9, antigamente denominada fator de crescimento das células T, passou a apresentar grande interesse por induzir produção preferencial de células T do tipo TH2. A IL-9 tem a capacidade de estimular a produção de IgE. Devido aos seus efeitos pleiotrópicos, a IL-9 influencia uma variedade de tipos celulares distintos, como células T, células B, mastócitos e macrófagos, e células epiteliais das vias aéreas, ativando STAT1, STAT3 e STAT5.⁴⁴

Esta citocina estimula a proliferação de células T ativadas e aumenta a produção de IgE pelas células B através de um sinergismo com a IL-4.⁴⁵ A IL-9 é conhecida por promover o crescimento e diferenciação de mastócitos *in vitro*^{46,47} e *in vivo*.⁴⁸

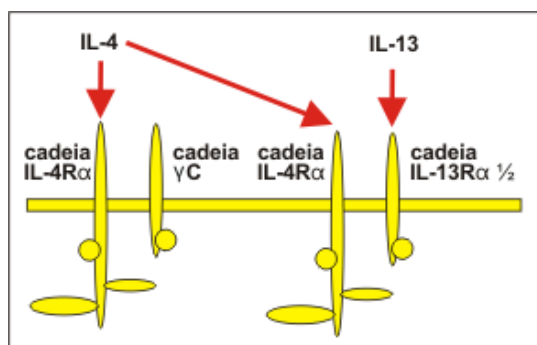
Temann et al. demonstraram experimentalmente que a expressão de IL-9 no epitélio das vias aéreas de camundongos transgênicos resulta em inflamação das vias aéreas, hiperplasia de mastócitos e aumento dramático da hiper-responsividade das vias aéreas.⁴⁹

A IL-9 também estimula a produção de proteases de mastócitos e o receptor de IgE de alta afinidade (FceRIa), sugerindo que a IL-9 prepara os mastócitos para responder ao alérgeno através do aumento da expressão da superfície celular do receptor de IgE de alta afinidade e a produção de mediadores inflamatórios, incluindo IL-6 e várias proteases,⁵⁰ que promovem a sobrevivência de eosinófilos e aumentam a permeabilidade das vias aéreas.^{51,52}

Em ação conjunta com a IL-5 a IL-9 promove a maturação dos eosinófilos.⁵³ A IL-9 modula a expressão de IL-5Ra em linhagens celulares precursoras mieloides,^{54,55} sendo capaz, portanto, de induzir a eosinofilia das vias aéreas através da regulação positiva da resposta de IL-5 e potencializar a maturação mediada por IL-5 de precursores de eosinófilos.⁵⁴⁻⁵⁶

Apresenta outras ações na inflamação alérgica como a indução da expressão da eotaxina, dos receptores IL-5 e receptor 4 para quimiocina. Em sinergismo com a IL-5 estimula a diferenciação e sobrevivência dos eosinófilos.⁵⁷ Induz à expressão das quimiocinas e mucina nas células epiteliais brônquicas. A IL-9 pode ainda mediar seus efeitos nas vias aéreas pela habilidade que apresenta de induzir a ação da IL-13.

IL-11 – A IL-11 favorece a polarização TH2 a partir da célula T *naïve*.⁵⁸ Desta forma, a IL-11 pode estar associada a respostas TH2 e à reparação crônica e remodelamento das vias aéreas.



IL-13 – A IL-13 é uma citocina pleiotrópica que tem papel crítico e central para a patogênese da inflamação TH2 da asma.^{59,60} Um aumento na expressão de IL-13 tem sido descrito tanto na asma atópica como na não atópica, após provocação antigênica. A IL-13 tem aproximadamente 30% de homologia com a IL-4 e compartilha muitas de suas atividades biológicas em células fagocíticas mononucleares, células endoteliais, células epiteliais e células B. Ambas têm atividades biológicas muito parecidas, em decorrência da estrutura de seus receptores. O receptor da IL-13 consiste nas cadeias IL-13Ra 1 ou a 2 que se ligam à IL-13,

apresentando ainda, uma cadeia IL-4Ra. A IL-4 pode, portanto, ligar-se a ambos os receptores (IL-4 e IL-13) através da cadeia IL-4Ra, enquanto que a IL-13 se liga somente ao seu próprio receptor (**Figura 3**).²⁵ Alguns dos efeitos mais proeminentes da IL-13 incluem aumento na diferenciação das células caliciformes secretoras de muco, produção de proteínas de matriz extracelular e diferenciação de miofibroblastos, elevação da hiper-responsividade brônquica, aumento da contratilidade de células musculares lisas das vias aéreas em resposta a agonistas colinérgicos e desvio na produção de anticorpos de células B de IgM para IgE.⁶¹ A IL-13 também estimula a secreção de periostina, uma proteína matricelular, que tem um papel na ativação dos fibroblastos e no aumento da elasticidade do gel de colágeno.⁶² Ao ativar a sintase do óxido nítrico epitelial por meio de seu efeito sobre a *signal transducer and activator of transcription 6* (STAT 6), sua atividade biológica também pode ser refletida por níveis elevados de óxido nítrico exalado (FeNO).⁶³

IL-4, IL-5 e IL-13 são fatores críticos da inflamação tipo 2 na fisiopatologia da asma persistente não controlada

Outras interleucinas importantes na asma *não produzidas* pelos linfócitos TH2:

IL-17– A IL-17 desempenha um papel importante na asma Th2-baixa. É uma citocina do linfócito TH-17 com características de quimiotactismo,⁶⁴ capaz de induzir a produção de citocinas pró-inflamatórias (inclusive o GM-CSF) pelos fibroblastos.⁶⁵ A IL-17 libera IL-8, GRO-a e TNF-a das células epiteliais e é uma das responsáveis pela orquestração da inflamação neutrofílica da asma. A IL-17 estimula as células epiteliais *in vitro* a liberarem o fator ativador dos neutrófilos IL-6. O efeito da IL-17 na IL-6 e na IL-8 é em parte mediado via MAP (*mitogen-activated protein*) quinase.

IL-25 – A IL-25 é uma citocina expressa pelas células epiteliais e células hematopoiéticas envolvidas em respostas alérgicas, como células TH2, mastócitos, basófilos, eosinófilos. Atua na diferenciação TH2, com homologia a IL-17, induzindo as células T de murídeos a secretar IL-4, IL-5 e IL-13. Semelhante à IL-33, a IL-25 é armazenada em células epiteliais e liberada quando a célula é exposta a antígenos contendo proteases, como a do ácaro da poeira. A transferência adenoviral de IL-25 para pulmões de ratos causa inflamação eosinofílica, danos epiteliais, hipersecreção de muco e hiper-responsividade brônquica.⁶⁶ É expressa nas células epiteliais do pulmão como resultado de respostas imunes inatas aos alérgenos. A superexposição a IL-25 determina aumento da produção de muco e infiltração da parede brônquica por macrófagos e eosinófilos enquanto o seu bloqueio reduz a inflamação e a produção de citocinas TH2. A inibição da IL-25 resulta em reduções significativas nas concentrações de IL-5 e IL-13 no LBA, na IgE sérica e na eosinofilia.^{67,68}

IL-33 – Os efeitos biológicos da IL-33 são mediados através do membro da família do receptor de IL-1 ST2, que é expresso em células efectoras, como eosinófilos, mastócitos, células T *helper* tipo 2 (TH2) e células linfoides inatas do grupo 2.^{69,70} Em asmáticos graves e moderados, a expressão da proteína e mRNA IL-33 está localizada nas células de músculo liso das vias aéreas.⁷¹ A IL-33 é uma molécula que após dano do epitélio pode orquestrar o recrutamento e ativação de células responsáveis pela inflamação. A expressão de IL-33 é regulada positivamente na mucosa brônquica de pacientes asmáticos, relacionada à gravidade da doença.^{72,73}

TSLP – A linfopoetina do estroma tímico (TSLP) é um membro da família das citocinas IL-2, pleiotrópica, expressa durante a inflamação alérgica por células epiteliais, células dendríticas, mastócitos e basófilos, havendo relatos de sua expressão em células do músculo liso das vias aéreas, que emergiu como importante partícipe envolvida na orquestração da inflamação da asma e doenças atópicas.⁷⁴⁻⁷⁷ A TSLP promove e amplifica a imunidade TH2, o que pode ajudar a desviar a resposta imunológica aos antígenos / alérgenos da tolerância para uma resposta pró-inflamatória.⁷⁸ Além disso, TSLP pode atuar sobre eosinófilos e mastócitos para aumentar a produção de citocinas.⁷⁹

Todas estas citocinas (exceto a IL-25) apresentam elevada expressão nas vias aéreas de pacientes com asma, quando comparado aos níveis de controles voluntários não asmáticos, sendo a IL 33 e a IL-11 detectadas principalmente em pacientes com asma grave, na qual acredita-se, possam atuar no remodelamento.⁷⁹⁻⁸²

Certos linfócitos CD4+ que produzem altos níveis de TGF- β com várias quantidades de IL-4 e IL-10 têm sido bem caracterizados como um subtipo, recebendo a denominação de TH3.⁸³ São células, entretanto, que não participam da inflamação alérgica.

Os linfócitos T CD8+ supressores (*cytotoxic*) podem também ser classificados em função do perfil de suas citocinas em TC1 e TC2. Além de suas propriedades citotóxicas, as células T CD8+ também mostram subconjuntos TC1 e TC2 com perfis de citocinas semelhantes aos padrões TH1 e TH2 com produção de IL-2 e IFN- γ e produção de IL-4, IL-5 e IL-10, respectivamente.⁸⁴ Ao contrário das células T CD4+, as células T CD8+ interagem com o complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe I. As células TC2 têm sido responsabilizadas também pelas reações de hipersensibilidade tardia na asma, enquanto que as células TC1 podem estar envolvidas na dermatite de contato e auto-imunidade.

Como exposto, os linfócitos TH2 apresentam importante papel na orquestração da resposta inflamatória associada à asma, sendo que recentemente avançamos nosso conhecimento a cerca dos fatores de transcrição, moléculas sinalizadoras, citocinas e sinais de transdução responsáveis pelo desenvolvimento destas células.

Na atualidade, estudos são efetuados visando a compreender o que direciona um linfócito para uma resposta TH1 ou TH2. Podem ser citadas:

A diferenciação de linfócitos TH é regulada, em particular, pela STAT 4 e STAT 6. A STAT 6 é um dos sete membros da família de fatores de transcrição Janus Kinase STAT (*signal transducers and activators of transcription*) que é ativado pela IL-4. Estudos comparando linfócitos precursores (*naïves*) com linfócitos deficientes em STAT 4, deficientes em STAT 6 e linfócitos deficientes em ambos (STAT 4 e STAT 6) apoiam um modelo de diferenciação de células TH na qual a *geração de células TH2 requer STAT 6, enquanto que uma via STAT 4 existe para desenvolvimento de células TH1*.⁸⁵ Ratos STAT 6 *knock-out* não apresentam resposta a IL-4, não desenvolvem células TH2 em resposta a IL-4, não produzem IgE ou hiper-responsividade brônquica.⁸⁶

A STAT 4 é ativada apenas em resposta à citocina IL-12. O desenvolvimento de células TH1 em resposta a IL-12 está prejudicado no rato deficiente em STAT 4. A IL-12 ativada aumenta a produção de INF-g, a proliferação celular, sendo a citotoxicidade (*natural-killer*) suprimida em linfócitos de ratos deficientes em STAT 4. Além disso, linfócitos STAT 4 deficientes demonstram uma propensão para o desenvolvimento de células TH2. Estes estudos revelam que STAT 4 é essencial na mediação de respostas da IL-12 em linfócitos, regulando a diferenciação de células TH1 e TH2. A STAT 6 é importante na sinalização IL-4 e na diferenciação celular TH2. Por outro lado, a IL-4 também parece sinalizar por IRS-2 (*insulin receptor-substrate-2*) assim como STAT 6. Estudos em ratos deficientes em IRS-2 e STAT 6⁸⁶ demonstram que ambos (STAT 6 e IRS-2) são importantes na proliferação celular de células T pela IL-4 e na diferenciação de células TH2.

Em resumo, STAT 6 é essencial na sinalização IL-4 e diferenciação TH2, enquanto STAT 4 desempenha um importante papel na resposta à IL-12 e na regulação da diferenciação entre células TH1 e TH2.

Novas evidências demonstram a importância do GATA-3 (*GATA-binding protein 3*), um fator de transcrição pleiotrópico expresso em células T, eosinófilos, mastócitos e basófilos, que se liga a sequências consenso WGATAR, na regulação de respostas TH2. O GATA-3 pertence à família de fatores de transcrição que induz à expressão de certos genes, pela ligação *upstream* desses genes que contêm uma sequência de nucleotídeos GATA com o sítio de transcrição. Este fator é expresso nas células TH2, o que não acontece com células TH1. Estudos de Nakamura et al.⁸⁷ sugerem um papel importante para o GATA-3 em pacientes com asma nas respostas TH2 nas vias aéreas. A expressão GATA-3 mRNA encontra-se aumentada de forma significativa nos brônquios de pacientes com asma, quando comparado aos controles normais. O número de células que expressam transcrições GATA-3 tem correlação significativa com o aumento da resistência e hiper-responsividade das vias aéreas em pacientes com asma. Estudos de colocalização evidenciaram que a maioria (aproximadamente 60 a 90%) de células GATA-3 mRNA+ nos brônquios de asmáticos era constituída de células T CD3(+), e em menor quantidade por eosinófilos MBP-positivos e mastócitos triptase-positivos. A densidade celular GATA-3 mRNA+ correlacionava-se significativamente com o número de células que expressavam a citocina TH2 IL-5 mRNA. A expressão do mutante negativo-dominante do GATA-3 em células T de ratos determina a redução dos níveis de citocinas TH2 IL-4, IL-5 e IL-13.⁸⁸ Em consequência, a eosinofilia brônquica, a produção de muco e a síntese de IgE sofrem considerável atenuação no rato transgênico. Em função destes estudos, pôde-se demonstrar que a inibição da atividade GATA-3 é suficiente para "abrandar" respostas TH2 *in vivo*, tornando-se um alvo para a terapêutica no tratamento da asma e doenças alérgicas.

Após simultânea ligação do receptor da célula T e coreceptor CD28 pelas células apresentadoras de antígenos, GATA-3 é fosforilada e ativada pela MAPK (*mitogen activated protein kinase p38*). A GATA-3 ativada transloca-se do citoplasma para o núcleo, onde ativa a gene transcrição. A expressão GATA-3 nas células T é regulada pelo fator de transcrição STAT 6 via ativação do receptor IL-4.

Um grupo internacional⁸⁹⁻⁹¹ identificou o gene *T-bet*, que produz uma proteína que converte células CD4+ (mesmo aquelas já do subtipo TH2) em células TH1. O *T-bet* é um fator de transcrição que ativa o IFN-g nos linfócitos TH1. Esta proteína foi encontrada em baixas concentrações nas vias aéreas de pacientes com asma. Para determinar se a baixa concentração da proteína *T-bet* leva a uma excessiva resposta TH2 e consequentemente à asma, este grupo criou um rato no qual o gene *T-bet* foi deletado (*T-bet* - / - *knock-out*). Estes ratos desenvolveram manifestações típicas funcionais e histológicas de asma como: importante broncoconstrição após inalação de metacolina, maior número de eosinófilos e linfócitos CD4 do subtipo TH2, vias aéreas com espessa camada de colágeno, e mais células musculares (miofibroblastos), bem como aumento dos níveis de citocinas (IL-4, IL-5 e IL-13). No rato o gene *T-bet* está localizado no cromossomo 11, na região associada à suscetibilidade de asma tanto em humanos como em ratos. Segundo Laurie Glimcher (*Harvard School of Public Health and Harvard Medical School, Boston, MA, USA*) estes estudos mostram que a eliminação do gene *T-bet* no rato desencadeia a doença de forma "espontânea", assemelhando-se mais à asma humana do que aos modelos que utilizam antígenos externos.^{92,93} Estes achados nos direcionam para uma vertente, expondo o papel modulador do IFN-g na asma, sugerindo que um desequilíbrio entre as citocinas TH1 e TH2 possa significar a característica principal da patogênese da asma.

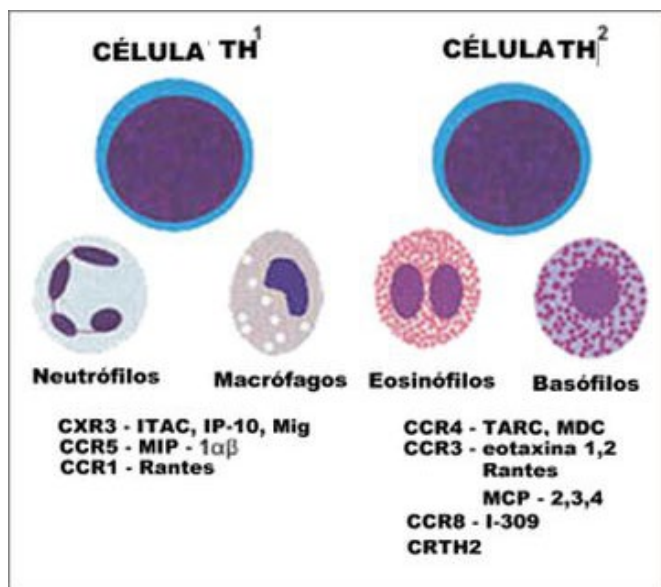
Quando fosforilado o *T-bet* pode inibir a função GATA-3, impedindo a sua ligação a sequências alvo do DNA. O rato deficiente em *T-bet* demonstra maior expressão do GATA-3 e produção de citocinas TH2, confirmando que *T-bet* é um importante regulador do GATA-3. A expressão GATA-3

é também regulada pela IL-27, uma interleucina identificada como membro da família da IL-12, que *downregulate* a expressão GATA-3 e *upregulate* a expressão *T-bet*, favorecendo a produção de citocinas TH1, que atuam também promovendo inibição da expressão GATA-3. Por outro lado, GATA-3 inibe a produção de citocinas TH1 pela inibição STAT 4, o maior fator de transcrição ativado pela citocina IL-12.

Os fatores quimiotáticos são indispensáveis para o recrutamento de células para o local da inflamação. O termo quimiocina foi proposto em 1992 para definir esta família de proteínas de baixo peso molecular com 6-10 kDa com similaridade de 20-55% na sequência de aminoácidos, sendo relativamente celular específica.⁹⁴ Até o momento foram identificadas mais de 50 quimiocinas e são 19 os receptores. Estas moléculas foram divididas em quatro grupos estruturais baseados na organização dos resíduos de cisteína próximos ao N-terminal: CXC, CC, C e CX3C. As duas maiores famílias são a CXC e a CC. Os nomes aplicados historicamente aos ligantes frequentemente idênticos das quimiocinas foram condensados após um consenso, em duas grandes subfamílias: de CCL1 a CCL28 e CXCL1 a CXCL16, bem como em duas pequenas subfamílias: XCL1 e XCL2 e CX3CL1, em função da identificação de um resíduo cisteína. Os receptores de quimiocinas estão distribuídos entre duas grandes subfamílias, CCR1 a CCR10 e CXCR1 a CXCR6, assim como duas pequenas subfamílias, XCR1 e CX3CR1.

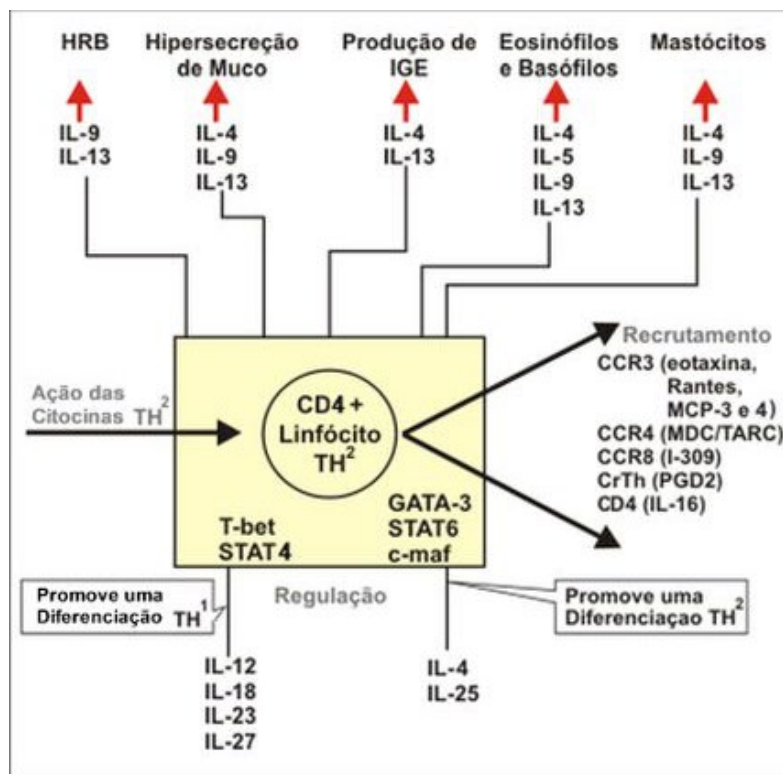
A inflamação alérgica é regulada pelas células T, do subtipo TH2. O tráfego e recrutamento de células TH2 para os sítios de inflamação depende da expressão de receptores para quimiocinas CC e CD4. As células T que se diferenciam *in vitro* no fenótipo TH2 expressam os receptores de quimiocinas CCR3, CCR4 e CCR8⁹⁵⁻⁹⁸ e interagem com seus ligantes: CCL11 (eotaxina-1), CCL22 (*monocyte-derived chemokine* (MDC)), CCL17 (*thymus-and activation-regulated chemokine* (TARC)), e CCL1 (I-309/TCA-3). O CCR4 é fortemente expresso em células TH2 ativadas *in vitro*.⁴⁰ Além disso, um estudo atesta a expressão CCR4 em células T que infiltram as vias aéreas após teste de provocação alérgica em pacientes com asma. Outra publicação demonstra um aumento na CCR4 nos linfócitos do sangue periférico de pacientes com dermatite atópica, quando comparado a normais.⁹⁹

Desta forma, antagonistas CCR3 poderiam modular o recrutamento de células TH2 e consequentemente regular a inflamação alérgica na asma. Existem evidências de que a quimiocina MCP-1, sinalizando via receptor CCR2, apresenta importante participação na regulação da diferenciação TH2 /TH1.



Outro papel das quimiocinas consiste na coordenação dos vários tipos de células que participam das respostas inflamatórias, o que pode ser chamado como "unidades funcionais imunes". As células TH1 colocalizam macrófagos e neutrófilos nos sítios periféricos inflamatórios, enquanto que os eosinófilos e basófilos são encontrados juntos a células TH2. Pelo perfil de produção de citocinas e quimiocinas, as células TH1 e TH2 influenciam a ativação e migração de outras células inflamatórias, bem como de células teciduais residentes (**Figura 4**). A participação das quimiocinas TH2 é importante não só pelo simples recrutamento de uma combinação de células inflamatórias no microambiente, como na determinação das características morfológicas do infiltrado inflamatório.¹⁰⁰

Uma representação diagramática dos fatores que influenciam a regulação, recrutamento e funções das citocinas das células TH2 é apresentada na **Figura 5**.



Células T Regulatórias (Tregs)

Os linfócitos T reguladores (Tregs) se constituem em um subtipo de linfócito T CD4+ que apresenta a função de regular respostas imunes e manter a tolerância – são linfócitos que regulam outros linfócitos.

Avanços têm sido feitos para definir os mecanismos que controlam a inflamação e induzem a tolerância imune para antígenos específicos. As células T reguladoras (Tregs) desempenham papel muito importante na regulação das respostas imunológicas do corpo, incluindo aquelas na alergia.

As células Tregs exercem um efeito supressor sobre as demais células CD4+, desempenhando potencialmente uma ação na modulação da função TH2 na asma.¹⁰¹ As Tregs mantêm a homeostase e limitam a inflamação crônica das doenças alérgicas assim como da asma brônquica favorecendo a resolução da inflamação nas vias aéreas.¹⁰²⁻¹⁰⁶

Entretanto, quando as Tregs apresentam 'disfunção' e não conseguem suprimir de maneira eficaz uma resposta exacerbada TH2, isso pode resultar no desencadeamento de condições como a asma ou outras doenças inflamatórias alérgicas.

Assim constata-se que as Tregs atuam como importante regulador de um mecanismo primário, garantindo a manutenção da *tolerância imunológica* a antígenos externos inofensivos e prevenindo respostas TH2 desproporcionais.¹⁰⁷

Atualmente, identificam-se dois subconjuntos principais de Tregs: os Tregs CD4⁺ CD25^{hi} Foxp3⁺ de ocorrência natural, provenientes do timo e conhecidos como tTregs, e os Tregs adaptativos induzidos periféricamente (pTregs).^{108,109} Dentro dos pTregs, há uma subdivisão que inclui as células Foxp3⁺ pTregs, as células Tr1 produtoras de IL-10 e as células Th3 que expressam TGF-β. Estudos em animais indicam que as células Foxp3⁺ pTregs e as Tr1 produtoras de IL-10 podem desempenhar um papel nas variações de suscetibilidade à asma associadas a diferentes *backgrounds* genéticos.¹¹⁰ O aumento dos níveis de IL-10 e TGF-β que são produzidos pela célula Treg, potencialmente suprimem a produção de IgE, enquanto que simultaneamente aumentam a produção de IgG4 e IgA pelos linfócitos B e também inibem a proliferação e as funções efetoras de linfócitos T.

As funções supressoras de Tregs na inflamação alérgica são mediadas por uma lista cada vez maior de mecanismos:¹¹¹

- Inibem a migração e ações de células T (TH1, TH2, TH17)

- Supressão de células apresentadoras de antígenos (APCs)
- Promovem a geração de células dendríticas tolerogênicas
- Inibição da ativação da ILC2
- Supressão de mastócitos, eosinófilos e basófilos
- Supressão da ativação das células NKT
- Suprimem células B produtoras de IgE, enquanto induzem células B produtoras de IgG4 e Bregs produtoras de IL-10

As Tregs exercem suas funções supressoras acima citadas por meio de diversas moléculas, incluindo citocinas inibitórias (como IL-10, TGF- β e IL-35), enzimas citolíticas (como granzimas A, B e K, e perforina), proteínas de membrana relacionadas à homeostase metabólica (CD25, CD39, CD73, AMPc, LAG3, receptor 2 de adenosina e receptor 2 de histamina) e moléculas de superfície (PD-1 e CTLA-4), direcionadas às células CD.^{102,111}

Células nTreg CD4⁺ CD25⁺ são geradas no timo e são encontradas no sangue e em tecidos linfoides periféricos, correspondendo a 5–10% de todas as células T CD4⁺ maduras e na medula óssea alcançam 20%, tanto em muríferos como no homem.¹¹²⁻¹¹⁴ Até a presente data, o único marcador genético para o Treg CD25⁺ é o fator repressor de transcrição FOXP3. Acredita-se que o FOXP3 seja o regulador master para função e desenvolvimento do Treg CD25⁺. Mutações no FOXP3 no rato e em humanos causam uma desregulação imune e doenças autoimunes órgão específicas. Acredita-se que o FOXP3 *reprima* doenças autoimunes e a expressão de vários genes de citocinas pró-inflamatórias.¹¹⁵

Células Linfoides Inatas (ILCs)

As células linfóides inatas (ILCs) são uma família crescente de células imunológicas que refletem os fenótipos e funções das células T. Muitos estudos sustentam que as células linfoides inatas 2 (ILC2) estão envolvidas na patogênese da asma, interagindo com células estruturais e com o sistema imunológico inato. Por décadas, a asma tem sido considerada como uma doença imunológica mediada por células TH2 e de imunidade adaptativa.¹¹⁶ Entretanto, outros fenótipos não alérgicos da asma associados à exposição a fatores ambientais, como poluição do ar, incluindo ozônio, partículas de diesel e fumaça de cigarro, exercício, infecção viral, estresse e obesidade, estão frequentemente relacionados a neutrófilos nas vias aéreas e à imunidade inata independente de células TH2.¹¹⁷⁻¹²¹

Em 2008–2009, cerca de 12 grupos independentes relataram a identificação em mamíferos de novos tipos de linfócitos não T e não B. Essas células foram inicialmente chamadas de "nunócitos"¹²² e posteriormente de células linfoides inatas (ILCs). As ILCs são em grande parte células residentes nos tecidos e estão profundamente integradas na estrutura dos tecidos.¹²³ Elas têm participação na homeostase do tecido, na organogênese do tecido linfoide, na resistência à infecção, no controle da composição da microbiota comensal e na patologia das superfícies mucosas. Secretam uma variedade de citocinas, semelhantes aos linfócitos T como IFN- γ , IL-5, IL-13, IL-17 e IL-22.¹²⁴

Observamos três grupos de ILCs. ILC1 que produz IFN- γ e TNF conferindo-lhe propriedades de imunidade antiviral e antitumoral. As ILC2 produzem IL-5, IL-13 e TSLP encontrando-se associadas a respostas imunológicas relacionadas à parasitas e alergias. Por fim, as ILC3 estão correlacionadas a doenças autoimunes e secretam IL-17 e IL-22.¹²⁵

As ILC2s envolvidas nas doenças alérgicas e na asma, são particularmente definidas pela expressão dos fatores de transcrição GATA3, ROR α , BCL11B e GFI1, e pela produção de IL-4, IL-5, IL-13 e anfiregulina (AREG).¹²⁵ Tanto o GATA3 quanto o BCL11B desempenham papéis críticos no desenvolvimento de células T e ILC2s. ILC2s contêm quantidades maiores do fator de transcrição GATA3 do que os outros subconjuntos ILCs e ausência de GATA3 inibe o desenvolvimento e a função dessas células.¹²⁶⁻¹²⁸

As ILC2s podem ser ativadas por várias citocinas, e particularmente um trio de citocinas epiteliais conhecidas como "alarminas" – IL-25, IL-33 e TSLP que estimulam respostas inflamatórias por meio de inúmeras vias na asma que também demonstraram iniciar respostas de células ILC2 que podem produzir enormes níveis de citocinas do tipo 2, tanto em

murinos como em humanos.¹²⁹

Essas citocinas inatas, geradoras de respostas do tipo 2, podem ser liberadas em resposta à inalação de alérgenos, desencadeando alterações patológicas nos pulmões que são características da inflamação alérgica, com suas consequências fisiopatológicas. Além disso, relatos indicam que outras substâncias solúveis podem ativar as ILC2s, incluindo os leucotrienos.¹³⁰ Uma de suas características marcantes é a produção significativa de PGD₂, induzindo a ativação autócrina das ILC2s por meio do receptor CRTH2.^{131,132} A ativação das ILC2s é caracterizada pela sua expansão e pela produção de citocinas do tipo 2, incluindo a IL-4 em humanos.¹²⁵ Essa expansão das ILC2s pode ser alcançada tanto pelo recrutamento de ILC2s para o local da provocação quanto pela proliferação *in loco* das células residentes.¹³³ As ILC2s fazem muitas coisas em comum com as células TH2, mas são únicas em sua alta secreção de IL-9, com potencial em promover a metaplasia de células calciformes e promover o crescimento e a sobrevivência dos mastócitos.¹³⁴



Foi demonstrado que a AREG produzida por ILC2s controla a proliferação e diferenciação de células epiteliais necessárias para o reparo após a infecção por vírus influenza.^{135,136} A anfiregulina produzida por várias células, incluindo as ILC2s, pode desempenhar um papel nos processos de reparação e remodelação observados, provavelmente, também na asma.

As ILC2s também estão associadas a várias patologias, dentre elas, a fibrose pulmonar,¹³⁷ a rinossinusite crônica,¹³⁸ a dermatite atópica,^{77,139} além de alergias^{139,140} e exacerbações de asma induzidas em pacientes por rinovírus.^{141,142}

[Início << Resposta Tardia da Asma](#)
[Anterior << Macrófagos](#)

Informações Médicas
Home

Design by Walter Serralheiro

[Próximo >> Eosinófilos](#)

Referências

01. Corrigan CJ, Kay AB. – T Lymphocytes in Asthma Pathogenesis. *In*: P.J. Barnes, M.M. Grunstein, A.R. Leff. and A.J. Woolcock. *Asthma*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997:433-451.
02. Bienenstock J, McDermott MR. Bronchus- and nasal-associated lymphoid tissues. *Immunol Rev* 2005; 206:22-31.
03. Oliveira. HP. – *Hematologia Clínica*. 1ª edição. Rio de Janeiro: Atheneu; 1978.
04. Anderson GP. – Lymphocytes. *In*: P.J. Barnes, I.W. Rodger, N.C. Thomson. *Asthma*. 3rd Edn. San Diego: Academic Press; 1998:159-186.
05. Cohn L, Hawrylowicz C, Anuradha R. – Biology of Lymphocytes. *In*: N.F. Adkinson Jr, B.S. Bochner, W. Burks. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2014:203-214.
06. Azzawi M, Bradley B, Jeffery PK, et al. Identification of activated T lymphocytes and eosinophils in bronchial biopsies in stable atopic asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:1407-13.
07. Bradley BL, Azzawi M, Jacobson M, et al. Eosinophils, T-lymphocytes, mast cells, neutrophils, and macrophages in bronchial biopsy specimens from atopic subjects with asthma: Comparison with biopsy specimens from atopic subjects without asthma and normal control subjects and relationship to bronchial hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88:661-74.
08. Hamid Q, Barkans J, Robinson DS et al. Co-expression of CD25 and CD3 in atopic allergy and asthma. *Immunology* 1992; 75:659-63.
09. Corrigan CJ, Hartnell A, Kay AB. T lymphocyte activation in acute severe asthma. *Lancet* 1988; 1:1129-32.
10. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, Brown KK, Costabel U, du Bois RM, Drent M, Haslam PL, Kim DS, Nagai S, Rottoli P, Saltini C, Selman M, Strange C, Wood B; American Thoracic Society

Committee on BAL in Interstitial Lung Disease. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185:1004-14.

11. Foresi A, Bertorelli G, Pesci A, Chetta A, Olivier D. Inflammatory Markers in Bronchoalveolar Lavage and in Bronchial Biopsy in Asthma during Remission. *Chest* 1990; 98:528-535.

12. Cohen S, Bigazzi PE, Yoshida T. Similarities of T cell in function cell-mediated immunity and antibody production. *Cell Immunol* 1974; 12:150-59.

13. Cavaillon JM. – Les Cytokines. 2ª ed. Paris: Masson; 1996.

14. Aggarwal S, Gurney AL. IL-17: prototype member of an emerging cytokine family. *J Leukoc Biol.* 2002; 71:1-8.

15. Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol* 2009; 9:556-567.

16. Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11:763-776.

17. Zenobia C, Hajishengallis G. Basic biology and role of interleukin-17 in immunity and inflammation. *Periodontol* 2000. 2015; 69:142-159.

18. Gu C, Wu L, Li X. IL-17 family: Cytokines, receptors and signaling. *Cytokine* 2013; 64:477-485.

19. Ito H, Honda T, Domon H, Oda T, Okui T, Amanuma R, Nakajima T, Yamazaki K. Gene expression analysis of the CD4+ T-cell clones derived from gingival tissues of periodontitis patients. *Oral Microbiol Immunol* 2005;20:382-386.

20. Ramirez-Carrozzi V, Sambandam A, Luis E, Lin Z, Jeet S, Lesch J, Hackney J, Kim J, Zhou M, Lai J, Modrusan Z, Sai T, Lee W, Xu M, Caplazi P, Diehl L, de Voss J, Balazs M, Gonzalez L Jr, Singh H, Ouyang W, Pappu R. IL-17C regulates the innate immune function of epithelial cells in an autocrine manner. *Nat Immunol* 2011; 12:1159-1166.

21. McFadden ER, Gilbert IA. Asthma. *N Engl J Med* 1992; 327:1928-1937.

22. Woolley KI, et al. Interleukin-3 in bronchial biopsies from nonasthmatics and patients with mild and allergen-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:350-5.

23. de Vries JE. The role of IL-13 and its receptor in allergy and inflammatory responses. *J Allergy CLIN immunol* 1998; 102:165-9.

24. Nelms K, Keegam AD, Zamorano J, Ryan JJ, Paul WE. The IL-4 receptor: signaling mechanisms and biologic functions. *Annu Rev Immunol* 1999; 17:701-38.

25. Borish L and Rosenwasser Lj. ? Cytokines in Allergic Inflammation. In: Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simmons FE, Lemanske RF. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2008:165-179.

26. Del Prete G, Maggi E, Parronchi P, Chrétien I, Tiri A, Macchia D, Ricci M, Banchereau J, De Vries J, Romagnani S. IL-4 is an essential factor for the IgE synthesis induced in vitro by human T cell clones and their supernatants. *J Immunol* 1988 15; 140:4193-8.

27. Humbert M, Durham SR, Ying S, Kimmitt P, Barkans J, Assoufi B, Pfister R, Menz G, Robinson DS, Kay AB, Corrigan CJ. IL-4 and IL-5 mRNA and protein in bronchial biopsies from patients with atopic and nonatopic asthma: evidence against "intrinsic" asthma being a distinct immunopathologic entity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1497-504.

28. Ying S, Humbert M, Barkans J, Corrigan CJ, Pfister R, Menz G, Larché M, Robinson DS, Durham SR, Kay AB. Expression of IL-4 and IL-5 mRNA and protein product by CD4+ and CD8+ T cells, eosinophils, and mast cells in bronchial biopsies obtained from atopic and nonatopic (intrinsic) asthmatics. *J Immunol* 1997; 1;158:3539-44.

29. Chan SC, Brown MA, Willcox TM, Li SH, Stevens SR, Tara D, Hanifin JM. Abnormal IL-4 gene expression by atopic dermatitis T lymphocytes is reflected in altered nuclear protein interactions with IL-4 transcriptional regulatory element. *J Invest Dermatol* 1996; :106:1131-136.

30. Dabbagh K, Takeyama K, Lee HM, Ueki IF, Lausier JA, Nadel JA. IL-4 induces mucin gene

expression and goblet cell metaplasia in vitro and in vivo . *J Immunol*. 1999; 162:6233-6237.

31.Doucet C, Brouty-Boye D, Pottin-Clemenceau C, Jasmin C, Canonica GW, Azzarone B. IL-4 and IL-13 specifically increase adhesion molecule and inflammatory cytokine expression in human lung fibroblasts. *Int Immunol* 1998; 10:1421-1433.

32.Kotsimbos TC, Ghaffar O, Minshall EM, Humbert M, Durham SR, Pfister R, Menz G, Kay AB, Hamid QA. Expression of IL-4 receptor α -subunit is increased in bronchial biopsy specimens from atopic and nonatopic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:859-66.

33.Steinke JW, Borish L. Th2 cytokines and asthma. Interleukin-4: its role in the pathogenesis of asthma, and targeting it for asthma treatment with interleukin-4 receptor antagonists. *Respir Res* . 2001; 2:66-70.

34.Chutterbuck EJ, Hirst EMA, Sanderson CJ. Human interleukin-5 (IL-5) regulates the production of eosinophils in human bone marrow cultures: comparison and interaction with IL-1, IL-3, IL-6 and GM-CSF. *Blood* 1989;73:1504-12.

35.Kroegel C, Virchow JC, Luttmann W, Walker C, Warner JA. Pulmonary immune cells in health and disease: the eosinophil leucocyte (part I). *Eur Respir J* 1994; 7:519-43.

36.Hamid Q, Azzawi M, Ying S et al. Expression of mRNA for interleukin-5 in mucosal bronchial biopsies from asthma. *J Clin Invest* 1991; 87:1541-6.

37.Robinson DS, Ying S, Bentley AM et al. Relationships among numbers of bronchoalveolar lavage cells expressing messenger ribonucleic acid for cytokines, asthma symptoms, and metacholine responsiveness in atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92:397-403.

38.Yasruel Z, Humbert M, Kotsimbos TC et al. Membrane-bound and soluble α IL-5 receptor mRNA in the bronchial mucosa of atopic and nonatopic asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1413-18.

39.Rothenberg ME, Petersen J, Stevens RL, Silberstein DS, McKenzie DT, Austen KF, Owen WF Jr. IL-5-dependent conversion of normodense human eosinophils to the hypodense phenotype uses 3T3 fibroblasts for enhanced viability, accelerated hypodensity, and sustained antibody-dependent cytotoxicity. *J Immunol* 1989; 143:2311-2316.

40.Van Snick J. Interleukin-6: an overview. *Annu Rev Immunol* 1990; 8:253-78.

41.Rincon M, Irvin CG. Role of IL-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases. *Int J Biol Sci* 2012; 8 :1281-90.

42.Poynter ME, Irvin CG. Interleukin-6 as a biomarker for asthma: hype or is there something else?. *Eur Respir J* 2016; 48:979-981.

43.Larché M, Robinson DS, Kay B. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:450-63.

44.Koch, S.; Sopol, N.; Finotto, S. Th9 and other IL-9-producing cells in allergic asthma. *Semin Immunopathol* 2017, 39: 55-68.

45.Dugas B, Renauld JC, Pène J, Bonnefoy JY, Peti-Frère C, Braquet P, Bousquet J, Van Snick J, Mencia-Huerta JM. Interleukin-9 potentiates the interleukin-4-induced immunoglobulin (IgG, IgM and IgE) production by normal human B lymphocytes. *Eur J Immunol* 1993; 23:1687-92.

46.Hültner L, Druetz C, Moeller J, Uyttenhove C, Schmitt E, Rude E, Dörmer P, Van Snick J. Mast cell growth-enhancing activity (MEA) is structurally related and functionally identical to the novel mouse T cell growth factor P40/TCGFIII (interleukin 9). *Eur J Immunol* 1990; 20:1413-6.

47.Eklund KK, Ghildyal N, Austen KF, Stevens RL. Induction by IL-9 and suppression by IL-3 and IL-4 of the levels of chromosome 14-derived transcripts that encode late-expressed mouse mast cell proteases. *J Immunol* 1993; 151:4266-73.

48.Faulkner H, Humphreys N, Renauld JC, Van Snick J, Grecis R. Interleukin-9 is involved in host protective immunity to intestinal nematode infection. *Eur J Immunol* 1997; 27:2536-40.

49.Temann UA, Geba GP, Rankin JA, Flavell RA. Expression of interleukin 9 in the lungs of transgenic mice causes airway inflammation, mast cell hyperplasia, and bronchial hyperresponsiveness. *J Exp Med* 1998 ; 188:1307-20.

50. Louahed J, Kermouni A, Van Snick J, Renauld JC. IL-9 induces expression of granzymes and high-affinity IgE receptor in murine T helper clones. *J Immunol* 1995; 154:5061-70.
51. Wiener Z, Falus A, Toth S. IL-9 increases the expression of several cytokines in activated mast cells, while the IL-9-induced IL-9 production is inhibited in mast cells of histamine-free transgenic mice. *Cytokine* 2004; 26:122-30.
52. Matsuzawa S, Sakashita K, Kinoshita T, Ito S, Yamashita T, Koike K. IL-9 enhances the growth of human mast cell progenitors under stimulation with stem cell factor. *J Immunol* 2003; 170:3461-7.
53. Louahed J, Zhou Y, Maloy WL, Rani PU, Weiss C, Tomer Y, Vink A, Renauld J, Van Snick J, Nicolaidis NC, Levitt RC, Haczku A. Interleukin 9 promotes influx and local maturation of eosinophils. *Blood* 2001; 97:1035-42.
54. Gounni AS, Gregory B, Nutku E, Aris F, Latifa K, Minshall E, North J, Tavernier J, Levitt R, Nicolaidis N, Robinson D, Hamid Q. Interleukin-9 enhances interleukin-5 receptor expression, differentiation, survival of human eosinophils. *Blood* 2000; 96:2163-2171.
55. Levitt RC, McLane MP, MacDonald D, Ferrante V, Weiss C, Zhou T, Holroyd KJ, Nicolaidis NC. IL-9 pathway in asthma: new therapeutic targets for allergic inflammatory disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:S485-491.
56. Zhou Y, McLane M, Levitt RC. Th2 cytokines and asthma. Interleukin-9 as a therapeutic target for asthma. *Respir Res* 2001; 2:80-4.
57. Gounni AS, Gregory B, Nutku E, Koussih FA, et al. Interleukin-9 enhances interleukin-5 receptor expression, differentiation, and survival of human eosinophils. *Blood* 2000; 96:2163-171.
58. Curti A, Ratta M, Corinti S, Girolomoni G, Ricci F, Tazzari P, Siena M, Grande A, Fogli M, Tura S, Lemoli RM. Interleukin-11 induces Th2 polarization of human CD4+ T cells. *Blood* 2001; 97:2758-63.
59. Grunig G, Warnock M, Wakil AE, Venkayya R, Brombacher F, Rennick DM, Sheppard D, Mohrs M, Donaldson DD, Locksley RM, et al. Requirement for IL-13 independently of il-4 in experimental asthma. *Science* 1998; 282:2261-2263.
60. Wills-Karp M, Luyimbazi J, Xu X, Schofield B, Neben TY, Karp CL, Donaldson DD. Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. *Science* 1998; 282:2258-2261.
61. Corren J. Role of Interleukin-13 in Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13, 415-420.
62. Takayama G, Arima K, Kanaji T, et al. Periostin: a novel component of subepithelial fibrosis of bronchial asthma downstream of IL-4 and IL-13 signals. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118 :98-104.
63. Chibana K, Trudeau JB, Mustovich AT, et al. IL-13 induced increases in nitrite levels are primarily driven by increases in inducible nitric oxide synthase as compared with effects on arginases in human primary bronchial epithelial cells. *Clin Exp Allergy* 2008; 38:936-946.
64. Center DM, Kornfeld H, Wu MJ, Falvo M, Theodore AC, Bernardo J, Berman JS, Cruikshank WW, Djukanovic R, Teran L, et al. Cytokine binding to CD4+ inflammatory cells: implications for asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:S59-62.
65. Molet S, Hamid Q, Davoine F, Nutku E, Taha R, Page N, et al. IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:430-8.
66. Hurst SD, Muchamuel T, Gorman DM, Gilbert JM, Clifford T, Kwan S et al. New IL-17 family members promote Th1 or Th2 responses in the lung: in vivo function of the novel cytokine IL-25. *J Immunol* 2002; 169:443-53.
67. Ballantyne SJ, Barlow JL, Jolin HE, et al. Blocking IL-25 prevents airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(6):1324-31.
68. Gregory LG, Jones CP, Walker SA, et al. IL-25 drives remodelling in allergic airways disease induced by house dust mite. *Thorax* 2013;68(1): 82-90.

- 69.Chen R, Smith SG, Salter B, El-Gammal A, Oliveria JP, Obminski C, et al. 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.
- 70.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; 14;17:5.
- 71.Prefontaine D, Lajoie-Kadoch S, Foley S, et al. Increased expression of IL-33 in severe asthma: evidence of expression by airway smooth muscle cells. *J Immunol* 2009; 183: 5094-5103.
- 72.Bianchetti L, Marini MA, Isgrò M, Bellini A., Schmidt M, Mattoli S. IL-33 promotes the migration and proliferation of circulating fibrocytes from patients with allergen-exacerbated asthma. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 426:116-121.
- 73.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.
- 74.Roan F, Bell BD, Stoklasek TA, Kitajima M, Han H, Ziegler SF. The multiple facets of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) during allergic inflammation and beyond. *J Leukoc Biol* 2012; 91:877-886.
- 75.Rochman Y, Leonard WJ. The role of thymic stromal lymphopoietin in CD8+ T cell homeostasis. *J Immunol* 2008; 181:7699-7705.
- 76.Redhu NS, Gounni AS. Function and mechanisms of TSLP/TSLPR complex in asthma and COPD. *Clin Exp Allergy* 2012; 42:994-1005.
- 77.Kim BS, Siracusa MC, Saenz SA, Noti M, Monticelli LA, Sonnenberg GF, Hepworth MR, Van Voorhees AS, Comeau MR, Artis D. TSLP elicits IL-33-independent innate lymphoid cell responses to promote skin inflammation. *Sci Transl Med* 2013 Jan 30;5(170):170ra16.
- 78.West EE, Kashyap M, Leonard WJ. TSLP: A Key Regulator of Asthma Pathogenesis. *Drug Discov Today Dis Mech* 2012 Dec 1;9(3-4):10.1016/j.ddmec.2012.09.003. doi: 10.1016/j.ddmec.2012.09.003. PMID: 24348685; PMCID: PMC3859144.
- 79.Ying S, Meng Q, Kay AB, Robinson DS. Elevated expression of interleukin-9 mRNA in the bronchial mucosa of atopic asthmatics and allergen-induced cutaneous late-phase reaction: relationships to eosinophils, mast cells and T lymphocytes. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:866-71.
- 80.Minshall E, Chakir J, Laviolette M, Molet S, Zhu Z, Olivenstein R et al. IL-11 expression is increased in severe asthma: association with epithelial cells and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:232-8.
- 81.Humbert M, Durham SR, Kimmitt P, Powell N, Assoufi B, Pfister R et al. Elevated expression of messenger ribonucleic acid encoding IL-13 in the bronchial mucosa of atopic and nonatopic subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:657-65.
- 82.Laberge S, Ernst P, Ghaffar O, Cruikshank WW, Kornfeld H, Center DM, et al. Increased expression of interleukin-16 in bronchial mucosa of subjects with atopic asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 17:193-202.
- 83.Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today* 1996; 17:138-46.
- 84.Li L, Sad S, Kagi D, Mosmann TR. CD8Tc1 and Tc2 cells secrete distinct cytokine patterns *in vitro* and *in vivo* but induce similar inflammatory reactions. *J Immunol* 1997; 158:4152-61.
- 85.Schaefer G, Venkataraman C, Schindler U. – STAT6. In: Hansel TT, Barnes PJ (eds). *New Drugs for Asthma and COPD* . Basel:Karger; 2001:346-349.
- 86.Tomkinson A, Kanehiro A, Rabinovitch N et al. The failure of STAT6-deficient mice to develop airway eosinophilia and airway hyperresponsiveness is overcome by interleukin-5. *Am J Respir Care Med* 1999; 160:1283-91.
- 87.Nakamura Y, Ghaffar O, Olivenstein R et al. Gene expression of the GATA-3 transcription factor is increased in atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:215-22.

88. Zhang DH, Yang L, Cohn L, Parkyn L, Homer R, Ray A. Inhibition of allergic inflammation in a murine model of asthma by expression of a dominant-negative mutant of GATA-3. *Immunity* 1999; 11:473-82.
89. Vogel G. Missing gene takes mice's breath away. *Science* 2002; 295:253.
90. Finotto S, Neurath MF, Glickman JN, Qin S, Lehr HA, Green FHY, et al. Development of spontaneous airway changes consistent with human asthma in mice lacking T-bet. *Science*; 2002; 295:336-8.
91. Szabo SJ, Sullivan BM, Stemmann C, Satoskar AR, Sleckman BP, Glimcher LH. Distinct effects of T-bet in TH1 lineage commitment and IFN-gamma production in CD4 and CD8 T cells. *Science* 2002; 11;295(5553):338-42.
92. Finotto S, Hausding M, Doganci A, Maxeiner JH, Lehr HA, Luft C, Galle PR, Glimcher LH. Asthmatic changes in mice lacking T-bet are mediated by IL-13. *Int Immunol* 2005; 17:993-1007.
93. Venis S. Transcription factor shown to have a role in triggering asthma. *Lancet* 2002; 359 :138.
94. Cavaillon JM. – Interleukine-8 & Chémokines. In : J.-M.Cacaillon. *Les Cytokines* . Paris:Masson; 1996:217-231.
95. Gerber BO, Zanni MP, Ugocioni M, Loetscher M, Mackay CR, Pichler WJ, Yawalkar N, Baggiolini M, Moser B. Functional expression of the eotaxin receptor CCR3 in T lymphocytes co-localizing with eosinophils. *Curr Biol* 1997; 7:836-43.
96. Sallusto F, Mackay CR, Lanzavecchia A. Selective expression of the eotaxin receptor CCR3 by human T helper 2 cells. *Science* 1997; 277:2005-7.
97. Bonecchi R, Bianchi G, Bordignon PP, D'Ambrosio D, Lang R, Borsatti A, Allavena P, Gray PA, Mantovani A, Sinigaglia F. Differential expression of chemokine receptors and chemotactic responsiveness of type 1 T helper cells (Th1s) and Th2s. *J Exp Med* 1998; 187:129-34.
98. D'Ambrosio D, Iellem A, Bonecchi R, Mazzeo D, Sozzani S, Mantovani A, Sinigaglia F. Selective up-regulation of chemokine receptors CCR4 and CCR8 upon activation of polarized human type 2 Th cells. *J Immunol* 1998; 161:5111-5.
99. Yamamoto J, Adachi Y, Onoue Y, Okabe Y, Itazawa T, Toyoda M, Seki T, Morohashi M, Matsushima K, Miyawaki T. Differential expression of the chemokine receptors by the Th1- and Th2-type effector populations within circulating CD4+ T cells. *J Leukoc Biol* 2000; 68:568-74.
100. Sinigaglia F, Fabbri LM, D'Ambrosio D. – Chemokine Receptors on Th1 and Th2 Cells. In : Hansel TT, Barnes PJ (eds). *New Drugs for Asthma and COPD* . Basel:Karger; 2001:284-287.
101. Zuany-Amorim C, Sawicka E, Manlius C, et al. Suppression of airway eosinophilia by killed Mycobacterium vaccae-induced allergen-specific regulatory T-cells. *Nat Med* 2002; 8:625-9.
102. Chiarella SE, Barnes PJ. Endogenous inhibitory mechanisms in asthma. *J Allergy Clin Immunol Glob* 2023; 2:100135. PMID: 37781649; PMCID: PMC10509980.
103. Khan MA. Regulatory T cells mediated immunomodulation during asthma: a therapeutic standpoint. *J Transl Med* 2020;18:456.
104. Pellerin L, Jenks JA, Begin P, Bacchetta R, Nadeau KC. Regulatory T cells and their roles in immune dysregulation and allergy. *Immunol Res* 2014; 58:358-68.
105. Zhang H, Kong H, Zeng X, Guo L, Sun X, He S. Subsets of regulatory T cells and their roles in allergy. *J Transl Med* 2014; 12:125.
106. Thorburn AN, Hansbro PM. Harnessing regulatory T cells to suppress asthma: from potential to therapy. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010; 43:511-9.
107. Zhao ST, Wang CZ. Regulatory T cells and asthma. *J Zhejiang Univ Sci B* 2018; 19:663-673. doi: 10.1631/jzus.B1700346. PMID: 30178633; PMCID: PMC6137416.
108. Palomares O, Martín-Fontecha M, Lauener R, Traidl-Hoffmann C, Cavkaytar O, Akdis M, Akdis CA. Regulatory T cells and immune regulation of allergic diseases: roles of IL-10 and TGF- β . *Genes Immun* 2014; 15:511-20.

- 109.Ray A, Khare A, Krishnamoorthy N, Qi Z, Ray P. Regulatory T cells in many flavors control asthma. *Mucosal Immunol* 2010; 3:216-29.
- 110.Azevedo CT, Cotias AC, Arantes ACS, Ferreira TPT, Martins MA, Olsen PC. Assessment of Allergen-Responsive Regulatory T Cells in Experimental Asthma Induced in Different Mouse Strains. *Mediators Inflamm* 2021; 2021:7584483.
- 111.Zhang J, Zou Y, Chen L, Xu Q, Wang Y, Xie M, Liu X, Zhao J, Wang CY. Regulatory T Cells, a Viable Target Against Airway Allergic Inflammatory Responses in Asthma. *Front Immunol* 2022; 13:902318.
- 112.Shevach EM. CD4 + CD25 + suppressor T cells: more questions than answers. *Nat Rev Immunol* 2002;2:389-400.
- 113.Maloy KJ, Powrie F. Regulatory T cells in the control of immune pathology. *Nat Immunol* 2001;2:816-22.
- 114.Fehervari Z, Sakaguchi S. Development and function of CD25 + CD4 + regulatory T cells. *Curr Opin Immunol* 2004;16:203-8.
- 115.Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor foxp3. *Science* 2003; 299:1057.
- 116.Robinson DS, Hamid Q, Ying S, Tsicopoulos A, Barkans J, Bentley AM, Corrigan C, Durham SR, Kay AB. Predominant Th2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N Engl J Med* 1992;326:298-304.
- 117.Kim HY, DeKruyff RH, Umetsu DT. The many paths to asthma: phenotype shaped by innate and adaptive immunity. *Nat Immunol* 2010;11:577-84.
- 118.Johnston RA, Zhu M, Rivera-Sanchez YM, Lu FL, Theman TA, Flynt L, Shore SA. Allergic airway responses in obese mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:650-8.
- 119.Pichavant M, Goya S, Meyer EH, Johnston RA, Kim HY, Matangkasombut P, Zhu M, Iwakura Y, Savage PB, DeKruyff RH, Shore SA, Umetsu DT. Ozone exposure in a mouse model induces airway hyperreactivity that requires the presence of natural killer T cells and IL-17. *J Exp Med* 2008;205:385-93.
- 120.Kim EY, Battaile JT, Patel AC, You Y, Agapov E, Grayson MH, Benoit LA, Byers DE, Alevy Y, Tucker J, Swanson S, Tidwell R, Tyner JW, Morton JD, Castro M, Polineni D, Patterson GA, Schwendener RA, Allard JD, Peltz G, Holtzman MJ. Persistent activation of an innate immune response translates respiratory viral infection into chronic lung disease. *Nat Med* 2008;14:633-40.
- 121.Wright RJ. Stress and atopic disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1301-6.
- 122.Neill DR, Wong SH, Bellosi A, Flynn RJ, Daly M, Langford TK, Bucks C, Kane CM, Fallon PG, Pannell R, Jolin HE, McKenzie AN. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. *Nature* 2010; 464:1367-70.
- 123.Vivier E, Artis D, Colonna M, Diefenbach A, Di Santo JP, Eberl G, Koyasu S, Locksley RM, McKenzie ANJ, Mebius RE, Powrie F, Spits H. Innate Lymphoid Cells: 10 Years On. *Cell* 2018; 174:1054-1066.
- 124.Yu, S, Kim, HY, Chang, YJ, DeKruyff, RU, Umetsu DT. Innate lymphoid cells and asthma. *JACI* 2014;133:943-950.
- 125.Ebbo M, Crinier A, Vély F, Vivier E. Innate lymphoid cells: major players in inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol* 2017; 17:665-678. doi: 10.1038/nri.2017.86.
- 126.Hoyler T, Klose CS, Souabni A, Turqueti-Neves A, Pfeifer D, Rawlins EL, Voehringer D, Busslinger M, Diefenbach A. The transcription factor GATA-3 controls cell fate and maintenance of type 2 innate lymphoid cells. *Immunity* 2012; 37:634-48.
- 127.Klein Wolterink RG, Serafini N, van Nimwegen M, Vosshenrich CA, de Bruijn MJ, Fonseca Pereira D, Veiga Fernandes H, Hendriks RW, Di Santo JP. Essential, dose-dependent role for the transcription factor Gata3 in the development of IL-5+ and IL-13+ type 2 innate lymphoid cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110:10240-5.

128.Mjösberg J, Bernink J, Golebski K, Karrich JJ, Peters CP, Blom B, te Velde AA, Fokkens WJ, van Drunen CM, Spits H. The transcription factor GATA3 is essential for the function of human type 2 innate lymphoid cells. *Immunity* 2012; 37:649-59.

129.Barlow JL, McKenzie AN. Type-2 innate lymphoid cells in human allergic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014; 14:397-403.

130.Doherty TA, Khorram N, Lund S, Mehta AK, Croft M, Broide DH. Lung type 2 innate lymphoid cells express cysteinyl leukotriene receptor 1, which regulates TH2 cytokine production. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Jul;132(1):205-13.

131.Xue L, Salimi M, Panse I, Mjösberg JM, McKenzie AN, Spits H, Klenerman P, Ogg G. Prostaglandin D2 activates group 2 innate lymphoid cells through chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on TH2 cells. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:1184-94.

132.Barnig C, Cernadas M, Dutile S, Liu X, Perrella MA, Kazani S, Wechsler ME, Israel E, Levy BD. Lipoxin A4 regulates natural killer cell and type 2 innate lymphoid cell activation in asthma. *Sci Transl Med*. 2013; 5:174ra26. doi: 10.1126/scitranslmed.3004812.

133.van Rijt L, von Richthofen H, van Ree R. Type 2 innate lymphoid cells: at the cross-roads in allergic asthma. *Semin Immunopathol* 2016; 38:483-96.

134.Goswami R, Kaplan MH. A brief history of IL-9. *J Immunol* 2011; 186:3283-8.

135.Monticelli LA, Sonnenberg GF, Abt MC, Alenghat T, Ziegler CG, Doering TA, Angelosanto JM, Laidlaw BJ, Yang CY, Sathaliyawala T, Kubota M, Turner D, Diamond JM, Goldrath AW, Farber DL, Collman RG, Wherry EJ, Artis D. Innate lymphoid cells promote lung-tissue homeostasis after infection with influenza virus. *Nat Immunol* 2011; 12:1045-54.

136.Zaiss DMW, Gause WC, Osborne LC, Artis D. Emerging functions of amphiregulin in orchestrating immunity, inflammation, and tissue repair. *Immunity* 2015; 42:216-226.

137.Hams E, Armstrong ME, Barlow JL, Saunders SP, Schwartz C, Cooke G, Fahy RJ, Crotty TB, Hirani N, Flynn RJ, Voehringer D, McKenzie AN, Donnelly SC, Fallon PG. IL-25 and type 2 innate lymphoid cells induce pulmonary fibrosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2014; 111:367-372.

138.Mjösberg JM, Trifari S, Crellin NK, Peters CP, van Drunen CM, Piet B, Fokkens WJ, Cupedo T, Spits H. Human IL-25- and IL-33-responsive type 2 innate lymphoid cells are defined by expression of CRTH2 and CD161. *Nat. Immunol* 2011;12:1055-1062.

139.Salimi M, Barlow JL, Saunders SP, Xue L, Gutowska-Owsiak D, Wang X, Huang LC, Johnson D, Scanlon ST, McKenzie AN, Fallon PG, Ogg GS. A role for IL-25 and IL-33-driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis. *J Exp Med* 2013; 210:2939-2950.

140.Doherty TA, Scott D, Walford HH, Khorram N, Lund S, Baum R, Chang J, Rosenthal P, Beppu A, Miller M, Broide DH. Allergen challenge in allergic rhinitis rapidly induces increased peripheral blood type 2 innate lymphoid cells that express CD84. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1203-1205.

141.Beale J, Jayaraman A, Jackson DJ, Macintyre JDR, Edwards MR, Walton RP, Zhu J, Man Ching Y, Shamji B, Edwards M, Westwick J, Cousins DJ, Yi Hwang Y, McKenzie A, Johnston SL, Bartlett NW. Rhinovirus-induced IL-25 in asthma exacerbation drives type 2 immunity and allergic pulmonary inflammation. *Sci Trans Med* 2014;6:256ra134. doi: 10.1126/scitranslmed.3009124. PMID: 25273095; PMCID: PMC4246061.

142.Hong JY, Bentley JK, Chung Y, Lei J, Steenrod JM, Chen Q, Sajjan US, Hershenson MB. Neonatal rhinovirus induces mucous metaplasia and airways hyperresponsiveness through IL-25 and type 2 innate lymphoid cells. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:429-439.

Início << Resposta Tardia da Asma
Anterior << Macrófagos

Informações Médicas
Home

Design by Walter Serralheiro

Próximo >> Eosinófilos