

NOVAS PERSPECTIVAS ACERCA DO CONTEXTO INFLAMATÓRIO Th₂ NA ASMA

Marcos Paulo Amelda Souza

Universidade Federal da Bahia, Instituto Multidisciplinar em Saúde, Núcleo de Biointegração

Robson Amaro Augusto da Silva

Universidade Federal da Bahia, Instituto Multidisciplinar em Saúde, Núcleo de Biointegração.

E-mail: robson.amaro@gmail.com

RESUMO: A asma é responsável por acometer cerca de 300 milhões de pessoas por ano, resultando na sobrecarga dos sistemas de saúde e cofres públicos. Novas perspectivas em relação à função das células inflamatórias e citocinas envolvidas na resposta imune alérgica têm sido propostas. Nesta revisão buscou-se publicações científicas estrangeiras, escritas em língua inglesa, através da ferramenta de pesquisa da MEDLINE/PubMed, realizada nos meses de maio a julho de 2014. Descobertas recentes em relação ao papel dos mastócitos, células musculares lisas das vias aéreas, eosinófilos e citocinas do perfil Th₂ foram apontadas. Mastócitos estão mais ativos nas vias aéreas de pacientes com asma grave, podem ser ativados por uma via alternativa à clássica ligação cruzada com IgE e ainda podem induzir a polarização de células T. As células musculares lisas das vias aéreas atuam como fonte de citocinas e quimiocinas auxiliando na sinalização/recrutamento do processo inflamatório. Eosinófilos são células protagonistas na asma e podem ser recrutados por diferentes classes de eotaxina. A IL-33 vem sendo relacionada com as fases iniciais da inflamação, auxiliando na construção da resposta imune, por estimular a liberação de IL-5 e IL-13, atuando no recrutamento e sinalização celular. Considera-se, portanto, que novos estudos precisam ser realizados com o objetivo de encontrar novos conhecimentos em relação a estas perspectivas, visando identificar novas alternativas para o tratamento da asma.

PALAVRAS-CHAVE: Asma; Eosinófilos; IL-33; Mastócitos; Músculo Liso.

NEW PERSPECTIVES ON THE INFLAMMATORY CONTEXT Th₂ IN ASTHMA

ABSTRACT. Asthma attacks approximately 300 million people every year with an overload on health systems and government budget. New perspectives on the function of inflammatory cells and cytokines involved in the allergic immune response have been proposed. Current review deals with foreign scientific publications, written in English, retrieved by research engine MEDLINE/PubMed, from May to July 2014. Recent discoveries on mastocytes, smooth muscle cells of the aerial pathways, eosinophils and Th₂ cytokines have been underscored. Mastocytes are more active in the aerial pathways of patients with serious asthma problems and may be activated by an alternative pathway to the classical crossed link with IgE. They may even induce the polarization of T cells. The smooth muscle cells of the aerial pathways are a source of cytokines and chemokines which help in the signaling/recruitment of the inflammatory process. Eosinophils are protagonist cells in asthma and may be recruited by different classes of eotaxin. IL-33 is related to the early stages of inflammation, helping the construction of the immune response by stimulating the release of IL-5 and IL-13 which act in cell recruitment and signaling.

Further studies are required to deepen information on these perspectives to identify new alternatives for the treatment of asthma.

KEY WORDS: Asthma; Eosinophils; IL-33; Mastocytes; Smooth Muscle.

INTRODUÇÃO

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas caracterizada por hiperreatividade das vias respiratórias, broncoconstrição pulmonar com obstrução reversível do fluxo aéreo, eosinofilia pulmonar, hipertrofia de células epiteliais, hiperplasia das células caliciformes e musculares lisas com fibrose subepitelial (OLIVEIRA et al., 2013; YAO et al., 2014). Suas formas crônicas têm sido constantemente relacionadas com a progressiva redução da função pulmonar (BELLINI et al., 2011). Em todo o mundo, aproximadamente 300 milhões de pessoas são acometidas por asma, promovendo uma sobrecarga nos sistemas de saúde e cofres públicos (MASOLI et al., 2004). Nos Estados Unidos, no ano de 2009, houve mais de 400 mil internamentos devido à asma (CHANG; RIVERA, 2013). Enquanto no Brasil, no ano de 2007, a asma gerou um custo de aproximadamente R\$ 98,6 milhões para o Sistema Único de Saúde (SUS) decorrente de internações (BRASIL, 2010).

De uma forma geral, os graus de intensidade da asma são divididos em leves, moderados e graves. Estes variam de acordo com a frequência e gravidade das crises asmáticas, que estão diretamente ligadas a fatores genéticos e ambientais (YAWN, 2008). Países desenvolvidos e emergentes são mais afetados pela asma, provavelmente devido ao estilo de vida ocidental que proporciona a redução do contato na infância a microrganismos, favorecendo ao não desenvolvimento de uma resposta *T helper* do tipo 1 (Th₁) eficiente. A falta desta maturação proporciona uma polarização *T helper* do tipo 2 (Th₂), associada a respostas contra infecções parasitárias e a patogênese das alergias (NAUTA et al., 2008). Estima-se que em 2025 a população urbana mundial cresça de 45% para 59%, com isso o número de indivíduos asmáticos poderá aumentar em cerca de 100 milhões de pessoas (MASOLI et al., 2004).

Para compreender muitos dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento desta morbidade, o modelo murino tem sido de fundamental importância (ZHU; GILMOUR, 2009). Devido ao fácil manuseio e correlações entre a fisiologia, genética e resposta imune das diversas linhagens de roedores, muito se tem aprendido (ANTUNES et al., 2009).

Está bem descrito que as doenças inflamatórias das vias aéreas, a exemplo da asma, possuem um perfil dominante de células Th₂ antígeno-específicas responsáveis por secretar principalmente as citocinas IL-4, IL-5 e IL-13 (OLIVEIRA et al., 2013). Completando o eixo do recrutamento celular para o sítio inflamatório, temos as quimiocinas, responsáveis por regular a quimiotaxia celular. Estas moléculas, compostas principalmente por CCL-5, CCL-7, CCL-11 e CXCL-8, desempenham um papel crucial no recrutamento de células inflamatórias na asma alérgica (FOLLI et al., 2008).

Nas reações de hipersensibilidade imediata, mastócitos atuam como protagonistas devido à fase inicial da reação alérgica promovida pela sua degranulação e síntese de mediadores lipídicos, como prostaglandinas e leucotrienos, via metabolização do ácido araquidônico (GOULD; SUTTON, 2008). Todos esses mecanismos acontecem principalmente devido à ligação cruzada da IgE com o seu receptor de alta afinidade FCεRI presente em sua superfície (YAMASAKI; SAITO, 2008). Embora a ligação da IgG nos receptores Fcγ também possa ativar e degranular os mastócitos (SIBILANO; FROSSI; PUCILLO, 2014). Existe ainda uma via alternativa de ativação, independente de IgE e IgG, através do reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) por meio de *Toll-like-receptors* (REUTER; STASSEN; TAUBE, 2010). Mastócitos também possuem em sua superfície o receptor ST2 para IL-33, também conhecido como IL-33R (YOSHIMOTO; MATSUSHITA, 2014). A sua ativação, associada ou não ao receptor de alta afinidade para IgE (FCεRI), induz a liberação de citocinas pró-inflamatórias, a exemplo de TNF-α, IL-6, IL-13 e MCP-1 (SIBILANO; FROSSI; PUCILLO, 2014).

Esta revisão visa compilar novas perspectivas em relação às recentes descobertas ligadas à geração da resposta inflamatória alérgica na asma. Dentre elas temos a via alternativa da ativação de mastócitos, o papel das

células musculares lisas das vias aéreas (CMLVA) como fonte de citocinas e quimiocinas, quimioatração de eosinófilos e a relação entre IL-33 e o perfil Th₂.

2 MÉTODOS

O levantamento bibliográfico foi realizado nos meses de maio a julho de 2014. Para isto foram utilizadas as bases de dados científicos, utilizando para o estudo apenas publicações científicas estrangeiras, escritos em língua inglesa, através da ferramenta de busca da MEDLINE/PubMed produzidas pela *National Library of Medicine, USA – NLM*, utilizando os seguintes descritores obtidos através do *Medical Subject Headings: Asthma; IL-33; Mast cells; Smooth muscle; Eosinophils*.

Inicialmente houve o propósito de se realizar um recorte temporal dos artigos publicados entre os anos de 2008 a 2014, onde cerca de 92% de toda a bibliografia utilizada corresponde a este período. Todavia, para o completo fechamento do manuscrito, foi necessário o emprego de pesquisas fora desta faixa, tais estudos representam cerca de 8%. Todos os artigos foram acessados em texto completo, lidos minuciosamente e escolhidos por apresentarem o conteúdo necessário e pertinente para a confecção do manuscrito.

3 RESULTADOS

3.1 MASTÓCITOS E SUA VIA ALTERNATIVA DE ATIVAÇÃO

Mastócitos estão relacionados com o início das reações alérgicas. Eles são encontrados em várias partes do organismo como na pele, tecidos linfoides e vias aéreas inferiores e superiores (REUTER; STASSEN; TAUBE, 2010; ANDERSSON et al., 2011a). No estudo de Andersson et al. (2011b), foi demonstrado que em indivíduos saudáveis a expressão do receptor FCεRI em mastócitos alveolares é reduzida; entretanto, nos sujeitos com asma atópica não controlada, é cerca de 40 vezes maior do que no grupo controle. Em contrapartida, não foi verificada tal mudança em pacientes com outras patologias como fibrose cística, doença pulmonar obstrutiva crônica e rinite alérgica,

sugerindo essa particularidade como uma característica exclusiva da asma. Do mesmo modo, embora desta vez visando comparar a co-morbidade da rinite alérgica e asma leve com indivíduos acometidos somente pela rinite alérgica, notou-se que apenas os sujeitos que possuíam as duas patologias exibiram elevada expressão do receptor FCεRI em mastócitos alveolares. Indicando esta condição como um fenótipo da asma alérgica e seus graus de intensidade (ANDERSSON et al., 2011a).

Células musculares lisas das vias aéreas e proteínas da matriz extracelular são estimuladas via síntese de TGF-β (WOODMAN et al., 2008). Estas células são as principais responsáveis pelo remodelamento estrutural das vias respiratórias, com redução do fluxo aéreo, constituindo uma característica marcante da asma crônica (GREGORY et al., 2013). Com o objetivo de correlacionar a expressão de proteínas da matriz extracelular em mastócitos, Hong et al. (2014) utilizaram mastócitos da medula óssea de animais C57BL/6 sensibilizados e desafiados com OVA, estes foram estimulados *in vitro* com TGF-β. Os resultados demonstraram a expressão de proteínas da matriz extracelular nos mastócitos tratados com TGF-β, sugerindo, ao menos em parte, a modulação do remodelamento das vias respiratórias por mastócitos.

Recentemente, mastócitos foram relacionados com a polarização de células Th₂ em T regulatórias (Treg), responsáveis por controlar a inflamação via síntese de citocinas anti-inflamatórias, como TGF-β e IL-10 (LIU et al., 2014). Tal modificação ocorreu via aumento de Bcl-6, inibindo o fator de transcrição GATA-3, responsável por impossibilitar a transcrição do gene Foxp3, um dos marcadores para células Treg. Dessa maneira, as células Th₂ foram convertidas em Treg através da modulação realizada por mastócitos (LIU et al., 2014).

3.2 O MÚSCULO LISO DAS VIAS AÉREAS: IMPORTANTE FONTE DE CITOCINAS E QUIMIOCINAS

O remodelamento estrutural das vias respiratórias é uma característica marcante da asma crônica (OLIVEIRA et al., 2013). Este fenótipo da asma reduz significativamente a função respiratória devido à hiperplasia de células caliciformes, aumento da massa de CMLVA, deposição excessiva de colágeno e elevação

da espessura da membrana basal, levando uma limitação permanente do fluxo aéreo (BELLINI et al., 2011). A utilização do anticorpo anti-IL-25 em camundongos Balb/c expostos a ácaros apresentou uma diminuição no aumento da massa das CMLVA e na deposição de colágeno peribronquial. Mesmo em camundongos que possuíam o smad2 superexpresso no epitélio respiratório, favorecendo a predisposição para deposição de colágeno e remodelamento estrutural (GREGORY et al., 2013). Fibroblastos pulmonares humanos tratados *in vitro* com IL-25 tiveram uma elevação na secreção de colágeno devido à presença do receptor para IL-25, IL17RB, nestas células (GREGORY et al., 2013). Estes fatos têm sugerido um papel essencial da IL-25 no remodelamento estrutural das vias aéreas na asma.

As metaloproteínases de matriz extracelular (MPMEC), uma família de enzimas dependentes de zinco, são responsáveis por degradar componentes da matriz extracelular (MEC) (CORRY et al., 2004). Estão subdivididas de acordo com sua estrutura e substrato, principalmente em colagenases, gelatinases, estromelinas dentre outras (CHEN et al., 2013), apresentando um papel essencial no desenvolvimento e manutenção da inflamação em diversas patologias, a exemplo das neoplasias e asma (FENG et al., 2014; CORRY et al., 2004). A respeito da asma, a deposição anormal de colágeno é imprescindível para o remodelamento das vias aéreas e as proteínas presentes na MEC possuem um importante papel na regulação das MPMEC (BELLINI et al., 2011). A MPMEC -1, uma colagenase, possui uma maior expressão nas vias respiratórias de pacientes asmáticos (CATALDO et al., 2004). Segundo Rogers et al. (2014), a avaliação *in vitro* da atividade da MPMEC, e sua atuação nas CMLVA, demonstrou a atividade das proteínas da MEC na ativação da MPMEC. Além disso, foi observado o aumento na contração das CMLVA na presença de MPMEC -1, no qual a utilização de um siRNA para MPMEC -1 reduziu significativamente a contração das CMLVA.

Na asma, o músculo liso das vias aéreas possui um papel crucial no desenvolvimento e manutenção da inflamação, por ser uma fonte de citocinas e quimiocinas. Um maior número de mastócitos entre as CMLVA vem sendo reportado na asma grave (WOODMAN et al., 2008). Entretanto, não tem sido demonstrada diferença

entre a produção de CXCL10, fator quimiotático para mastócitos e células T, pelas CMLVA de asmáticos e não-asmáticos. As CMLVA secretam a quimiocina CXCL10, atuando no tráfego celular local (ALKHOURI et al., 2014). Em presença da serina protease, triptase, armazenada em grânulos no interior dos mastócitos, houve significativa redução na liberação de CXCL10 pelas CMLVA. Dessa forma, estes resultados sugerem uma possível degradação desta enzima (CXCL10) pela triptase, modulando a sua síntese pelas CMLVA e consequentemente o tráfego celular (ALKHOURI et al., 2014).

3.3 EOSINÓFILOS: QUIMIOATRAÇÃO PARA O SÍTIO INFLAMATÓRIO E RELAÇÃO COM AS SUBCLASSES DE EOTAXINA

Eosinófilos têm sido relacionados como essenciais no desenvolvimento da asma (NEIGHBOUR et al., 2013). Eles estão intimamente ligados à hiperresponsividade brônquica, dano tecidual e mudanças estruturais (OLIVEIRA et al., 2010). Tais características estão associadas com a liberação de seus grânulos após ativação, contendo proteína básica principal (PBP), proteína catiônica eosinofílica (PCE) e a peroxidase eosinofílica (PEO). Estes componentes são lesivos ao epitélio respiratório e terminam por auxiliar nos sintomas das morbidades inflamatórias das vias aéreas (RÄDINGER; LÖTVALL, 2009).

A quimioatração para o sítio inflamatório é mediada principalmente por IL-5 e IL-13, citocinas do perfil Th₂ e a quimiocina CC ligante 11 (CCL-11), também conhecida como eotaxina (PRÉFONTAINE et al., 2009). Esta última se liga ao receptor CCR3, amplamente expresso em eosinófilos, mastócitos e células Th₂ (NEIGHBOUR et al., 2013). Este receptor também é utilizado por subclasses de eotaxina, como CCL-24 (eotaxina-2) e CCL-26 (eotaxina-3). A avaliação *in vitro* sobre a migração de eosinófilos humanos estimulados por estas diferentes classes de eotaxina demonstrou uma maior eficiência de CCL-26 nesta quimioatração (PROVOST et al., 2013).

Por estar presente em células que protagonizam a inflamação alérgica nas vias aéreas, acredita-se que o CCR3 possa ser um alvo para possíveis intervenções na asma alérgica (FOLLI et al., 2008). Tem sido demonstrado que a inibição do receptor CCR3 se correlaciona

com um reduzido número de eosinófilos no lavado broncoalveolar sem influenciar em outras células inflamatórias locais (KOMAI et al., 2010), embora a utilização do antagonista do CCR3 em indivíduos com asma e bronquite eosinofílica não tenha apresentado diferenças entre o grupo tratado com o placebo e o tratado com o fármaco antagonista (NEIGHBOUR et al., 2013). Neste contexto, dados experimentais utilizando *Blatella germânica* mostraram uma redução da expressão de moléculas co-estimulatórias CD-80 e CD-86 em macrófagos pulmonares, enfraquecendo a construção de uma resposta imune adaptativa eficiente, diminuindo a quimioatração de eosinófilos e produção de eotaxina (BEAL et al., 2013).

3.4 IL-33 E SUA INTERAÇÃO COM O PERFIL Th₂

Na asma, o dano ao epitélio fornece amplo suporte para a formação da resposta alérgica inflamatória Th₂ através da liberação de padrões moleculares associados ao dano (PMAD), linfopoetina estromal tímica (LPET), IL-25 e IL-33 (GREGORY et al., 2013; YAO et al., 2014). O surgimento das células linfoides inatas do tipo 2 (CLI2s), estruturalmente semelhantes aos linfócitos mas sem os marcadores característicos, são capazes de produzir grandes quantidades de IL-5 e IL-13 e promover uma inflamação em camundongos deficientes em linfócitos T e B (HENDRIKS, 2014). Essa resposta inicial das citocinas inatas pode ser completamente suprimida com a utilização de um antagonista para IL-25, sugerindo o papel integrador desta citocina na formação da resposta imune inata mediada por alérgeno (GREGORY et al., 2013).

IL-1 α , IL-1 β e IL-18 são citocinas pró-inflamatórias da família IL-1 e direcionam a resposta inflamatória imune ao perfil Th₁ (PRÉFONTAINE et al., 2009). Todavia, a IL-33, última citocina descrita da família IL-1, intrinsecamente expressa no núcleo de células epiteliais e endoteliais de muitos tecidos, induz a inflamação por atuar promovendo a liberação de fatores pró-inflamatórios do perfil Th₂ (SALUJA et al., 2014). A IL-33 apresenta uma dupla função, atuando como fator transcricional intracelularmente e molécula sinalizadora extracelularmente, para a quimioatração de células e produção de citocinas na formação da resposta

inflamatória alérgica (PRÉFONTAINE et al., 2009). Sua liberação ocorre predominantemente devido a necrose ou dano celular, atuando como uma alarmina. Esta se liga ao receptor ST2 (IL-33R) expresso em mastócitos, células Th₂, basófilos, eosinófilos, CLI2s dentre outras (YOSHIMOTO; MATSUSHITA, 2014). Por estar ligada principalmente ao perfil Th₂, sabe-se que a produção de IL-33 está correlacionada com respostas inflamatórias na asma alérgica e na proteção contra infecções parasitárias (LI et al., 2014).

Indivíduos com asma grave possuem significativo número de neutrófilos em suas vias aéreas, estando a quantidade celular diretamente relacionada ao grau de intensidade da patologia (ALCORN; CROWE; KOLLS, 2010). De acordo com Tanabe et al. (2014), a IL-33 induz um aumento da expressão de IL-8 em células caliciformes. Apesar de não possuir um efeito direto sobre neutrófilos, a IL-33 age estimulando a secreção de um fator quimiotático neutrofílico. Este comportamento é reduzido ao se utilizar o inibidor de ST2, indicando a possível via de estimulação por IL-33. Estes fenótipos das células caliciformes, além de aumentar a inflamação, intensificam a produção de muco, característica marcante da asma crônica (OLIVEIRA et al., 2013).

A utilização de *Alternaria alternata*, alérgeno fúngico capaz de induzir a liberação de IL-33 sem a necessidade de necrose ou dano celular, promoveu um maior recrutamento de células inflamatórias nas primeiras 24 horas, com uma maior presença dos neutrófilos e posteriormente eosinófilos. No mesmo estudo, foi realizado um protocolo de exacerbação, resultando em um maior infiltrado de células inflamatórias, especialmente eosinófilos (SNELGROVE et al., 2014). A avaliação *in vitro* de mastócitos virgens derivados da medula óssea e tratados com IL-33, IL-1 β e IL-18, citocinas da família IL-1, demonstrou uma elevação na produção de IL-6 e IL-13 na presença de IgE. Tal aumento foi mais expressivo na estimulação por IL-33. A única citocina capaz de induzir IL-6 e IL-13 na ausência da clássica ligação cruzada entre a IgE e o FC ϵ RI, presente na superfície dos mastócitos (HO et al., 2007).

No que concerne ao tecido pulmonar, a expressão de IL-33 foi correlacionada com maior gravidade em indivíduos asmáticos. As células musculares lisas das vias respiratórias atuam como fontes de IL-33 e elevam a expressão desta citocina quando existe um

ambiente pró-inflamatório, na presença de TNF- α e IFN- γ (PRÉFONTAINE et al., 2009). De maneira semelhante, o ambiente pró-inflamatório gerado em camundongos Balb/c devido à indução genética para super-expressão do fator estimulador de colônias de macrófagos e granulócitos (FSC-MG) apresentou um menor limiar alérgico para o desenvolvimento de uma resposta inflamatória. Estes dados foram relacionados com o concomitante aumento da produção de IL-33, auxiliando na construção da resposta Th₂ e expressão da molécula co-estimulatória OX40L em células dendríticas (CD). Este comportamento foi comprometido em animais *knockout* para IL-33 (GUEVARA et al., 2014).

Por outro lado, no estudo de Satsutani et al. (2014), a IL-33 não induziu CD mieloides humanas a expressarem OX40L. Apenas a LPET conseguiu promover a expressão desta molécula co-estimulatória e tal propriedade foi perdida quando se utilizou a IL-33 concomitantemente. As CD possuem receptores Fc γ que são sensíveis a imunoglobulina G (IgG), essencial para a formação da resposta imune alérgica (WILLIAMS; TJOTA; SPERLING, 2012). Com a utilização de camundongos *knockout* para Fc γ , as CD também foram ativadas por receptores associados a Fc γ , reestabelecendo a resposta Th₂, por meio da expressão de IL-33 (TJOTA et al., 2014). Na Figura 1 mostramos um resumo esquemático

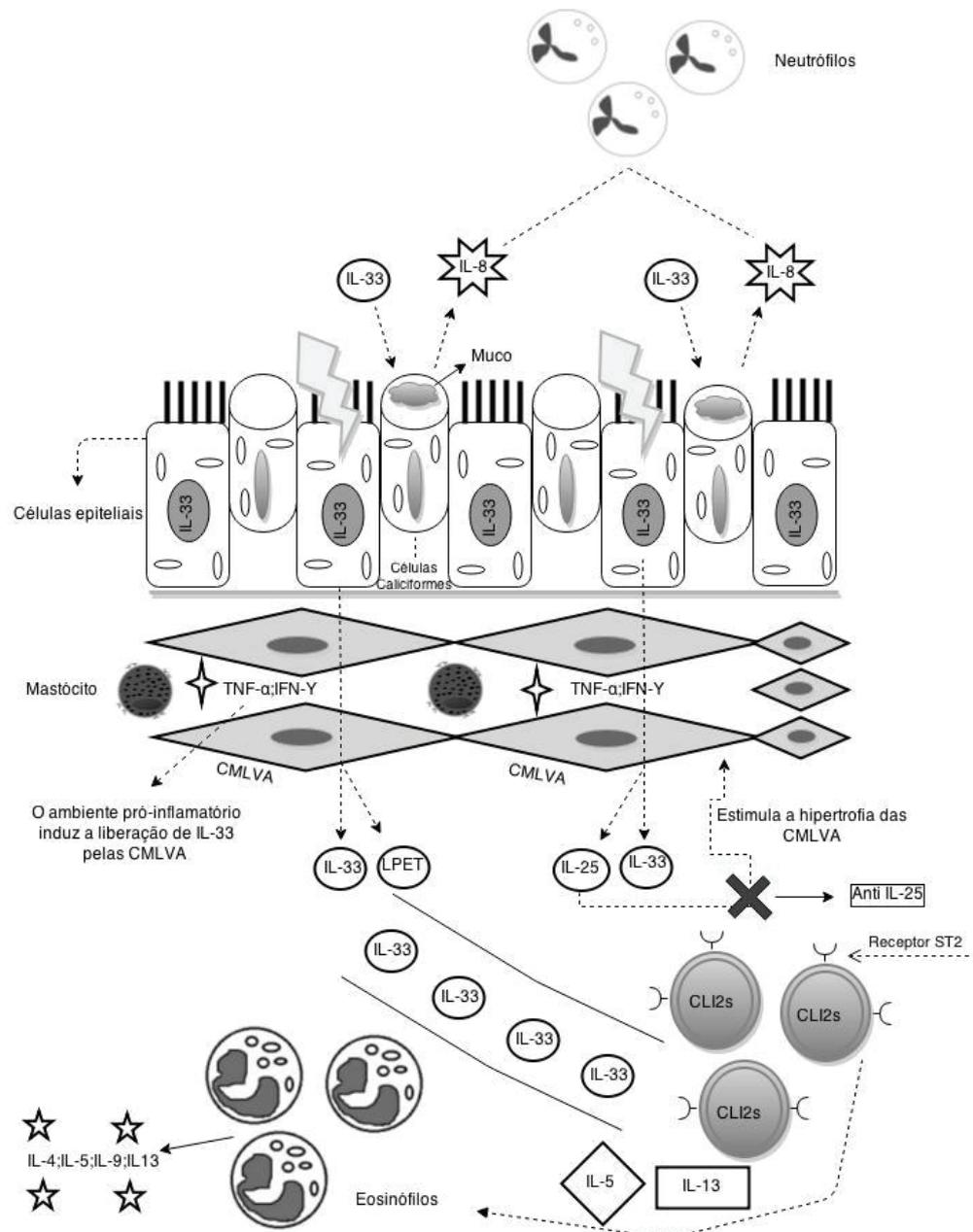


Figura 1. Resumo das interações entre a IL-33, mastócitos, células musculares lisas das vias aéreas, eosinófilos e citocinas do perfil Th₂

das interações entre células e diferentes moléculas inflamatórias na resposta asmática.

Após uma lesão no epitélio respiratório ocorre a liberação de IL-33, Linfopoetina estromal tímica (LPET) e IL-25. A utilização de anticorpo anti-IL-25 inibe a hipertrofia de células musculares lisas das vias aéreas (CMLVA). Em um ambiente pró-inflamatório, na presença de TNF- α e IFN- γ , as CMLVA aumentam a expressão de IL-33, que juntamente com as oriundas de células epiteliais irão ativar células linfoides inatas do tipo 2 (CLI2s) por meio do receptor ST2 localizado em sua superfície celular. As CLI2s secretam IL-5 e IL-13, a IL-5 irá atuar no recrutamento dos eosinófilos e estes secretarão as suas citocinas como IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13. A IL-33 também atuará nas células caliciformes, induzindo ao aumento na produção de muco e liberação de IL-8, fator quimiotático para neutrófilos.

4 CONCLUSÃO

Está bem descrito na literatura que as doenças alérgicas das vias aéreas, a exemplo da asma, apresentam uma resposta imune predominantemente Th₂. Recentemente tem se estudado sobre novas perspectivas acerca dos fatores envolvidos na formação e interação da construção da resposta imune alérgica. A exemplo da via alternativa da ativação de mastócitos, células musculares lisas das vias aéreas como fonte de citocinas e quimiocinas, quimioatração de eosinófilos e a relação entre IL-33 e o perfil Th₂. Muitos autores têm buscado uma via alternativa para a ativação de mastócitos, fugindo da maneira clássica por meio da IgE. Além disso, muito se tem descrito sobre a quimioatração de eosinófilos, com os diferentes tipos de eotaxina, além das CMLVA atuando no direcionamento da resposta inflamatória. Do mesmo modo tem-se a IL-33, última citocina descrita para a família IL-1, atuando no aperfeiçoamento da resposta Th₂, principalmente através da produção de IL-5 e IL-13. Desta forma, mais estudos precisam ser realizados para que o conhecimento acerca destes fatores seja aprofundado e, assim, novos alvos para o tratamento da asma possam ser identificados.

REFERÊNCIAS

- ALCORN, J. F.; CROWE, C. R.; KOLLS, J. K. TH17 cells in asthma and COPD. *Annu Rev Physiol*, v. 72, n., p. 495-516, 2010. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20148686> >
- ALKHOURI, H.; CHA, V.; TONG, K.; MOIR, L. M.; ARMOUR, C. L.; HUGHES, J. M. Human Lung Mast Cell Products Regulate Airway Smooth Muscle CXCL10 Levels. *J Allergy*, v. 2014, p. 875105, 2014. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24648846> >.
- ANDERSSON, C. K.; BERGQVIST, A.; MORI, M.; MAUAD, T.; BJERMER, L.; ERJEFALT, J. S. Mast cell-associated alveolar inflammation in patients with atopic uncontrolled asthma. *J Allergy Clin Immunol*, v. 127, n. 4, p. 905-12 e1-7, Apr 2011a. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21388666> >.
- ANDERSSON, C. K.; TUFVESSON, E.; ARONSSON, D.; BERGQVIST, A.; MORI, M.; BJERMER, L.; ERJEFALT, J. S. Alveolar mast cells shift to an FcepsilonRI-expressing phenotype in mild atopic asthma: a novel feature in allergic asthma pathology. *Allergy*, v. 66, n. 12, p. 1590-7, Dec 2011b. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21958156> >.
- ANTUNES, M. A.; ABREU, S. C.; DAMACENO-RODRIGUES, N. R.; PARRA, E. R.; CAPELOZZI, V. L.; PINART, M.; ROMERO, P. V.; SILVA, P. M.; MARTINS, M. A.; ROCCO, P. R. Different strains of mice present distinct lung tissue mechanics and extracellular matrix composition in a model of chronic allergic asthma. *Respiratory physiology & neurobiology*, v. 165, n. 2-3, p. 202-7, 2009. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19135181> >.
- BEAL, D. R.; STEPIEN, D. M.; NATARAJAN, S.; KIM, J.; REMICK, D. G. Reduction of eotaxin production and eosinophil recruitment by pulmonary autologous macrophage transfer in a cockroach allergen-induced asthma model. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, v. 305, n. 11, p. L866-77, Dec 2013. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24077949> >.

- BELLINI, A.; MARINI, M. A.; BIANCHETTI, L.; BARCZYK, M.; SCHMIDT, M.; MATTOLI, S. Interleukin (IL)-4, IL-13, and IL-17A differentially affect the profibrotic and proinflammatory functions of fibrocytes from asthmatic patients. *Mucosal Immunol*, v. 5, n. 2, p. 140-9, Mar 2012. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22189956> >.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Cadernos de atenção básica: doenças respiratórias crônicas**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
- CATALDO, D. D.; GUEDERS, M.; MUNAUT, C.; ROCKS, N.; BARTSCH, P.; FOIDART, J. M.; NOEL, A.; LOUIS, R. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases mRNA transcripts in the bronchial secretions of asthmatics. *Lab Invest*, v. 84, n. 4, p. 418-24, Apr 2004. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14968124> >.
- CHANG, L. H.; RIVERA, M. P. Respiratory Diseases: Meeting the Challenges of Screening, Prevention, and Treatment. *N C Med J*, v. 74, n. 5, p. 385-392, 2013. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24165763> >.
- CHEN, Q.; JIN, M.; YANG, F.; ZHU, J.; XIAO, Q.; ZHANG, L. Matrix metalloproteinases: inflammatory regulators of cell behaviors in vascular formation and remodeling. *Mediators Inflamm*, v. 2013, n., p. 928315, 2013. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23840100> >.
- CORRY, D. B.; KISS, A.; SONG, L. Z.; SONG, L.; XU, J.; LEE, S. H.; WERB, Z.; KHERADMAND, F. Overlapping and independent contributions of MMP2 and MMP9 to lung allergic inflammatory cell egression through decreased CC chemokines. *FASEB J*, v. 18, n. 9, p. 995-7, Jun 2004. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15059974> >.
- DE OLIVEIRA, A. P.; PERON, J. P.; DAMAZO, A. S.; FRANCO, A. L.; DOMINGOS, H. V.; OLIANI, S. M.; OLIVEIRA-FILHO, R. M.; VARGAFTIG, B. B.; TAVARES-DE-LIMA, W. Female sex hormones mediate the allergic lung reaction by regulating the release of inflammatory mediators and the expression of lung E-selectin in rats. *Respir Res*, v. 11, p. 115, 2010. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20735828> >.
- FENG, M.; WANG, Y.; CHEN, K.; BIAN, Z.; JINFANG, W.; GAO, Q. IL-17A Promotes the Migration and Invasiveness of Cervical Cancer Cells by Coordinately Activating MMPs Expression via the p38/NF-kappaB Signal Pathway. *PLoS One*, v. 9, n. 9, p. e108502, 2014. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25250801> >.
- FOLLI, C.; DESCALZI, D.; SCORDAMAGLIA, F.; RICCIO, A. M.; GAMALERO, C.; CANONICA, G. W. New insights into airway remodelling in asthma and its possible modulation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, v. 8, n. 5, p. 367-75, Oct 2008. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18769186> >.
- GOULD, H. J.; SUTTON, B. J. IgE in allergy and asthma today. *Nature Reviews Immunology*, v. 8, n. march, p. 205-217, 2008. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18301424> >.
- GREGORY, L. G.; JONES, C. P.; WALKER, S. A.; SAWANT, D.; GOWERS, K. H.; CAMPBELL, G. A.; MCKENZIE, A. N.; LLOYD, C. M. IL-25 drives remodelling in allergic airways disease induced by house dust mite. *Thorax*, v. 68, n. 1, p. 82-90, Jan 2013. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23093652> >.
- GUEVARA, A.; CHU, D. K.; WALKER, T. D.; GONCHAROVA, S.; FATTOUH, R.; SILVER, J. S.; MOORE, C. L.; XIE, J. L.; O'BYRNE, P. M.; COYLE, A. J.; KOLBECK, R.; HUMBLE, A. A.; STAMPFLI, M. R.; JORDANA, M. A GM-CSF/IL-33 pathway facilitates allergic airway responses to sub-threshold house dust mite exposure. *PLoSOne*, v. 9, n. 2, p. e88714, 2014. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24551140> >.
- HENDRIKS, R. W. Help for the helpers: cooperation between group 2 innate lymphoid cells and T helper 2 cells in allergic asthma. *Allergy*, v. 69, n. 10, p. 1261-4, Oct 2014. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24976555> >.
- HO, L. H.; OHNO, T.; OBOKI, K.; KAJIWARA, N.; SUTO, H.; IIKURA, M.; OKAYAMA, Y.; AKIRA, S.; SAITO, H.; GALLI, S.

- J.; NAKAE, S. IL-33 induces IL-13 production by mouse mast cells independently of IgE-FcεRI signals. **J Leukoc Biol**, v. 82, n. 6, p. 1481-90, Dec 2007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17881510> >.
- HONG, G. U.; KIM, N. G.; RO, J. Y. Expression of airway remodeling proteins in mast cell activated by TGF-beta released in OVA-induced allergic responses and their inhibition by low-dose irradiation or 8-oxo-dG. **Radiat Res**, v. 181, n. 4, p. 425-38, Apr 2014. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24720751> >.
- KOMAI, M.; TANAKA, H.; NAGAO, K.; ISHIZAKI, M.; KAJIWARA, D.; MIURA, T.; OHASHI, H.; HABA, T.; KAWAKAMI, K.; SAWA, E.; YOSHIE, O.; INAGAKI, N.; NAGAI, H. A novel CC-chemokine receptor 3 antagonist, Ki19003, inhibits airway eosinophilia and subepithelial/peribronchial fibrosis induced by repeated antigen challenge in mice. **J Pharmacol Sci**, v. 112, n. 2, p. 203-13, 2010. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20134116> >.
- LI, C.; LI, H.; JIANG, Z.; ZHANG, T.; WANG, Y.; LI, Z.; WU, Y.; JI, S.; XIAO, S.; RYFFEL, B.; RADEK, K. A.; XIA, Z.; LAI, Y. Interleukin-33 increases antibacterial defense by activation of inducible nitric oxide synthase in skin. **PLoS Pathog**, v. 10, n. 2, p. e1003918, Feb 2014. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24586149> >.
- LIU, Z. Q.; SONG, J. P.; LIU, X.; JIANG, J.; CHEN, X.; YANG, L.; HU, T.; ZHENG, P. Y.; LIU, Z. G.; YANG, P. C. Mast cell-derived serine proteinase regulates T helper 2 polarization. **Sci Rep**, v. 4, p. 4649, 2014. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24721951> >.
- LOTVALL, J.; EKERLJUNG, L.; RONMARK, E. P.; WENNERGREN, G.; LINDEN, A.; RONMARK, E.; TOREN, K.; LUNDBACK, B. West Sweden Asthma Study: prevalence trends over the last 18 years argues no recent increase in asthma. **Respir Res**, v. 10, n., p. 94, 2009. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821983> >.
- MASOLI, M.; FABIAN, D.; HOLT, S.; BEASLEY, R. Review article The global burden of asthma : executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. **Allergy**, v. 59, p. 469-478, 2004. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15080825> >.
- NAUTA, A. J.; ENGELS, F.; KNIPPELS, L. M.; GARSSEN, J.; NIJKAMP, F. P.; REDEGELD, F. A. Mechanisms of allergy and asthma. **European journal of pharmacology**, v. 585, n. 2-3, p. 354-360, 2008. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18410921> >.
- NEIGHBOUR, H.; BOULET, L. P.; LEMIERE, C.; SEHMI, R.; LEIGH, R.; SOUSA, A. R.; MARTIN, J.; DALLOW, N.; GILBERT, J.; ALLEN, A.; HALL, D.; NAIR, P. Safety and efficacy of an oral CCR3 antagonist in patients with asthma and eosinophilic bronchitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. **Clin Exp Allergy**, v. 44, n. 4, p. 508-16, Apr 2014. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24286456> >.
- OLIVEIRA, A. ; PERON, J.; FRANCO, A. Ovariectomized OVA-Sensitized Mice Display Increased Frequency of CD4+ Foxp3+ T Regulatory Cells in the Periphery. **PlosOne**, v. 8, n. 6, p. 2-8, 2013. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23799034> >.
- PREFONTAINE, D.; LAJOIE-KADOCH, S.; FOLEY, S.; AUDUSSEAU, S.; OLIVENSTEIN, R.; HALAYKO, A. J.; LEMIERE, C.; MARTIN, J. G.; HAMID, Q. Increased expression of IL-33 in severe asthma: evidence of expression by airway smooth muscle cells. **J Immunol**, v. 183, n. 8, p. 5094-103, Oct 15 2009. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19801525> >.
- PROVOST, V.; LAROSE, M. C.; LANGLOIS, A.; ROLAPLESZCZYNSKI, M.; FLAMAND, N.; LAVIOLETTE, M. CCL26/eotaxin-3 is more effective to induce the migration of eosinophils of asthmatics than CCL11/eotaxin-1 and CCL24/eotaxin-2. **J Leukoc Biol**, v. 94, n. 2, p. 213-22, Aug 2013. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23532518> >.
- REUTER, S.; STASSEN, M.; TAUBE, C. Mast cells in allergic asthma and beyond. **Yonsei Med J**, v. 51, n. 6, p. 797-807, Nov 2010. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20879044> >.

- ROGERS, N. K.; CLEMENTS, D.; DONGRE, A.; HARRISON, T. W.; SHAW, D.; JOHNSON, S. R. Extra-cellular matrix proteins induce matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) activity and increase airway smooth muscle contraction in asthma. **PLoSOne**, v. 9, n. 2, p. e90565, 2014. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24587395> >.
- SALUJA, R.; KETELAAR, M. E.; HAWRO, T.; CHURCH, M. K.; MAURER, M.; NAWIJN, M. C. The role of the IL-33/IL-1RL1 axis in mast cell and basophil activation in allergic disorders. **Mol Immunol**, v. 63, n. 1, p. 80-85, Jan 2015. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25017307> >.
- SATSUTANI, N.; ITO, T.; NAKANISHI, T.; INAGAKI, N.; TANAKA, A.; VIEN, P. T.; KIBATA, K.; INABA, M.; NOMURA, S. IL-33 Promotes the Induction and Maintenance of Th2 Immune Responses by Enhancing the Function of OX40 Ligand. **AllergolInt**, v. 63, n. 3, p. 443-55, Sep 2014. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24851948> >.
- SIBILANO, R.; FROSSI, B.; PUCILLO, C. E. Mast cell activation: A complex interplay of positive and negative signaling pathways. **Eur J Immunol**, v. 44, n. 9, p. 2558-66, Sep 2014. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25066089> >.
- SNELGROVE, R. J.; GREGORY, L. G.; PEIRO, T.; AKTHAR, S.; CAMPBELL, G. A.; WALKER, S. A.; LLOYD, C. M. Alternaria-derived serine protease activity drives IL-33-mediated asthma exacerbations. **J Allergy Clin Immunol**, v. 134, n. 3, p. 583-592 e6, Sep 2014. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24636086> >.
- TANABE, T.; SHIMOKAWAJI, T.; KANO, S.; RUBIN, B. K. IL-33 stimulates CXCL8/IL-8 secretion in goblet cells but not normally differentiated airway cells. **ClinExpAllergy**, v. 44, n. 4, p. 540-52, Apr 2014. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24479526> >.
- TJOTA, M. Y.; HRUSCH, C. L.; BLAINE, K. M.; WILLIAMS, J. W.; BARRETT, N. A.; SPERLING, A. I. Signaling through FcRgamma-associated receptors on dendritic cells drives IL-33-dependent TH2-type responses. **J Allergy Clin Immunol**, v. 134, n. 3, p. 706-713 e8, Sep 2014. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25088053> >.
- WILLIAMS, J. W.; TJOTA, M. Y.; SPERLING, A. I. The contribution of allergen-specific IgG to the development of th2-mediated airway inflammation. **J Allergy**, v. 2012, p. 236075, 2012. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23150737> >.
- WOODMAN, L.; SIDDIQUI, S.; CRUSE, G.; SUTCLIFFE, A.; SAUNDERS, R.; KAUR, D.; BRADDING, P.; BRIGHTLING, C. Mast cells promote airway smooth muscle cell differentiation via autocrine up-regulation of TGF-beta 1. **J Immunol**, v. 181, n. 7, p. 5001-7, Oct 1 2008. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18802103> >.
- YAMASAKI, S.; SAITO, T. Progress in allergy signal research on mast cells: signal regulation of multiple mast cell responses through FcepsilonRI. **J Pharmacol Sci**, v. 106, n. 3, p. 336-340, 2008. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18360089> >.
- YAO, X. J.; HUANG, K. W.; LI, Y.; ZHANG, Q.; WANG, J. J.; WANG, W.; LIU, J.; LV, Z.; AN, Y. Q.; DING, Y. Z.; CORRIGAN, C. J.; SUN, Y. C.; YING, S. Direct comparison of the dynamics of IL-25- and 'allergen'-induced airways inflammation, remodelling and hypersensitivity in a murine asthma model. **Clin Exp Allergy**, v. 44, n. 5, p. 765-77, May 2014. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24575868> >.
- YAWN, B. P. Factors accounting for asthma variability: achieving optimal symptom control for individual patients. **PrimCareRespir J**, v. 17, n. 3, p. 138-47, Sep 2008. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18264646> >.
- YOSHIMOTO, T.; MATSUSHITA, K. Innate-type and acquired-type allergy regulated by IL-33. **AllergolInt**, v. 63 Suppl 1, p. 3-11, May 2014. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24809370> >.
- ZHU, W.; GILMOUR, M. I. Comparison of allergic lung disease in three mouse strains after systemic or mucosal

sensitization with ovalbumin antigen. **Immunogenetics**, v. 61, p. 199-207, 2009. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19224206> >.

Recebido em: 18 de outubro de 2014

Aceito em: 28 de abril de 2015