



Perspectivas atuais sobre inflamação e remodelamento das vias aéreas na asma e na rinite alérgica

Current perspectives on airway inflammation and remodelling in asthma and allergic rhinitis

Ruby Pawankar, MD, PhD, FRCP, FAAAAI¹

RESUMO

O desenvolvimento da rinite alérgica (RA) e da asma requer uma interação entre ambiente, sistema imunológico e susceptibilidade genética. Enquanto a rinite induzida por pólen é a mais característica doença alérgica mediada pela imunoglobulina E, na RA perene os desencadeantes da alergia são mais contínuos e levam à inflamação constante. Várias células e mediadores coordenam e mantêm essa inflamação. Embora a histamina ainda seja um dos principais mediadores da reação alérgica, muitos outros mediadores produzidos por diferentes tipos celulares estão envolvidos. Assim, a intrincada interação entre esses mediadores, citocinas, quimiocinas, neuropeptídeos, moléculas de adesão e várias células na forma de uma rede complexa leva ao desenvolvimento de sintomas específicos e à hiper-reatividade não específica presente na RA. A asma é caracterizada por graus variáveis de inflamação crônica e alterações estruturais nas vias aéreas que incluem denudação epitelial, metaplasia das células caliciformes, espessamento subepitelial, aumento da massa do músculo liso nas vias aéreas, aumento das glândulas brônquicas, angiogênese, e alterações nos componentes da matriz extracelular envolvendo as pequenas e grandes vias aéreas. Acredita-se que a inflamação crônica inicie e perpetue ciclos de dano e reparo tecidual na asma, embora o remodelamento também possa ocorrer em paralelo com a inflamação. Ao mesmo tempo em que RA e asma apresentam várias semelhanças em termos de perfil e resposta das células inflamatórias e dos mediadores, o remodelamento como observado na asma não é característico da RA. Na asma, as relações entre inflamação e remodelamento das vias aéreas e função pulmonar estão sendo melhor compreendidas. Uma variedade de células inflamatórias e células estruturais atuam na coordenação da inflamação e das mudanças estruturais na asma. O aumento da responsividade das vias aéreas é um marcador substituto de inflamação e pode refletir o desenvolvimento de mudanças estruturais nas vias aéreas. Tal aumento persistente da responsividade brônquica aponta para a ocorrência de remodelamento parcialmente resistente à terapia.

Descritores: Asma, rinite alérgica, remodelamento de vias aéreas, inflamação de vias aéreas, citocinas.

ABSTRACT

The development of AR and asthma requires an interaction between the environment, immune system and genetic susceptibility. While pollen-induced rhinitis is the most characteristic IgE-mediated allergic disease, in perennial allergic rhinitis the allergic triggers are more continuous, and lead to ongoing inflammation. Several cells and mediators orchestrate and maintain this inflammation. Although histamine is still one of the major mediators of the allergic reaction, many other mediators produced by different cell types are involved. Thus, the intricate interaction amongst these mediators, cytokines, chemokines, neuropeptides, adhesion molecules and various cells in the form of a complex network leads to the development of specific symptoms and the non specific hyperreactivity of allergic rhinitis. Asthma is characterized by variable degrees of chronic inflammation and structural alterations in the airways which include epithelial denudation, goblet

¹ Divisão de Alergia,
Departamento de Pediatria,
Nippon Medical School, Tokyo, Japan.

Correspondência para:
Ruby Pawankar
pawankar.ruby@gmail.com

Não foram declarados
conflitos de interesse associados
à publicação deste artigo.

Submetido em 26/05/2014,
aceito em 30/06/2014.

cell metaplasia, subepithelial thickening, increased airway smooth muscle mass, bronchial gland enlargement, angiogenesis, and alterations in extracellular matrix components, involving large and small airways. Chronic inflammation is thought to initiate and perpetuate cycles of tissue injury and repair in asthma, although remodeling may also occur in parallel with inflammation. While AR and asthma share several similarities in the inflammatory cell and mediator profiles and responses, remodeling as seen in asthma is not characteristic of AR. In asthma, the relationships of airway inflammation, remodeling and lung function are becoming better understood. A variety of inflammatory cells and structural cells play a role in orchestrating the inflammation and structural changes in asthma. Increased airway responsiveness is a surrogate marker of inflammation and may reflect the development of structural changes in the airways. Such persistent increased bronchial responsiveness indicates remodeling which is partly resistant to therapy.

Keywords: Asthma, allergic rhinitis, airway remodeling, airway inflammation, cytokines.

INTRODUÇÃO

Doenças alérgicas como a rinite alérgica (RA) e asma têm atingido proporções epidêmicas em todo o mundo e representam um grande problema de saúde pública tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento. Considerando o foco de organizações globais como as Nações Unidas em doenças não transmissíveis e os esforços para controlar essas doenças, as doenças alérgicas estão entre as doenças não transmissíveis que se manifestam mais precocemente na primeira infância. Enquanto a RA é uma inflamação crônica da mucosa nasal mediada pela imunoglobulina E (IgE) e caracterizada por sintomas como espirros, rinorreia, prurido e obstrução nasal, a asma é uma condição inflamatória crônica das vias aéreas inferiores caracterizada por obstrução ao fluxo aéreo altamente reversível, hiper-responsividade das vias aéreas e sintomas respiratórios episódicos, incluindo sibilância, tosse produtiva, e sensação de falta de ar e aperto no peito¹.

Clinicamente, a RA é uma doença inflamatória do tipo T-helper 2 (Th-2), enquanto a asma pode ser de origem alérgica ou não alérgica, o que pode ser distinguido pela presença ou ausência de anticorpos IgE para alérgenos ambientais comuns. Cerca de 80% da asma infantil e 50% da asma em adultos tem origem alérgica (isto é, associada à presença de IgE). Na asma não alérgica, os gatilhos não se encontram tão bem definidos, mas provavelmente sejam micróbios ou componentes microbianos, vírus, etc. Entretanto, ambas as formas de asma são caracterizadas por inflamação do tipo Th2 e estimulação de células inflamatórias como mastócitos. A resposta Th2 causa eosinofilia, leucocitose e aumento na produção de IgE por células B, e leva à hiper-responsividade das vias aéreas e remodelamento tecidual. Os determinantes para que um indivíduo desenvolva o fenótipo asmático requerem

tanto uma exposição a estímulos apropriados quanto predisposição genética^{2,3}.

O remodelamento das vias aéreas envolve a ocorrência de alterações estruturais na parede das vias aéreas caracterizadas por alterações epiteliais (desprendimento ou denudação do epitélio como resultado de proteínas tóxicas liberadas especialmente por eosinófilos), metaplasia de células calciformes (o seu número aumenta primeiro), aumento das glândulas mucosas brônquicas (produção excessiva de muco), fibrose subepitelial e deposição da matriz extracelular, aumento da massa do músculo liso e aumento da vascularização². A inflamação crônica causa dano aos tecidos, o que é parcialmente reparado entre as exacerbações inflamatórias. O remodelamento das vias aéreas está associado ao estreitamento pouco ou não reversível das vias aéreas, limitação mais grave ao fluxo aéreo e hiper-responsividade das vias aéreas; além disso, pode estar envolvido na asma grave em adultos⁴. Essas alterações envolvem tanto as vias aéreas superiores quanto as inferiores, mas há uma grande variação individual. As secreções das vias aéreas também contribuem para a limitação ao fluxo aéreo na asma, e o aumento na quantidade e na viscosidade da secreção desempenha um papel crucial especialmente em exacerbações agudas com risco de vida⁵. Entretanto, o remodelamento não é um traço característico da RA.

Embora se saiba muito sobre os mecanismos inflamatórios envolvidos na RA e na asma, ainda há uma lacuna em nossa compreensão sobre as vias celulares e moleculares envolvidas no remodelamento. Tanto a inflamação quanto o remodelamento ocorrem na árvore traqueobrônquica de pacientes com asma. A ocorrência de inflamação eosinofílica parece ser pré-requisito para o desenvolvimento do remodelamento⁶. As vias aéreas asmáticas são caracterizadas pelo aumento da

vascularização e da expressão do fator de crescimento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), mas pouco se sabe a respeito da contribuição desses fatores no remodelamento das vias aéreas. Siddiqui et al.⁷ demonstraram que o remodelamento vascular é uma característica da asma e está inversamente correlacionado com o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) pós-broncodilatador, indicando que o remodelamento pode desempenhar um papel importante na obstrução ao fluxo aéreo.

Até recentemente, o remodelamento das vias aéreas foi considerado um fenômeno secundário que se desenvolvia tardiamente no processo da doença como consequência da inflamação persistente. A presença de inflamação e remodelamento das vias aéreas em crianças⁸ com asma indica que o processo de remodelamento inicia-se precocemente no processo asmático de forma sincrônica com a inflamação das vias aéreas recorrente e contínua, e não como consequência da inflamação das vias aéreas. Alterações estruturais das vias aéreas já estão presentes em seu nível máximo em escolares asmáticos graves⁹, indicando que alterações iniciam precocemente entre 1 e 3 anos de idade e apresentam associação significativa com eosinofilia tecidual e espessamento da membrana basal reticular¹⁰. Isso cria uma janela de oportunidade para uma intervenção precoce que possa modificar a história natural da asma¹¹.

INFLAMAÇÃO CRÔNICA NA RINITE ALÉRGICA E NA ASMA

Células efetoras da inflamação

A mucosa das vias aéreas superiores e inferiores tem uma estrutura semelhante e apresenta reações inflamatórias semelhantes a irritantes e alérgenos. Cada vez mais evidências indicam que há uma semelhança notável entre a mucosa nasal e brônquica quanto ao grau de infiltração celular ou à expressão de citocinas durante a inflamação alérgica^{12,13}. Entretanto, ocorrem alterações mínimas na mucosa nasal em casos de RA diferentes daquelas presentes em casos de asma.

Na asma alérgica e na RA, os alérgenos inalantes penetram no revestimento mucociliar e ingressam no epitélio através das junções estreitas que circundam a zona apical das células ou através da captação direta pelas células. Os alérgenos são apresentados às células T, que então reagem com expansão de células Th2 (células T secretoras de IL-4, IL-5 e IL-13) que incitam a produção de IgE através da interação com células B. Posteriormente, a IgE se liga a receptores de alta afinidade para IgE (FcεR1) nos mastócitos, e o *cross-linking* da IgE na superfície de mastócitos por alérgenos específicos causa ativação do mastócito e liberação de mediadores como histamina e

leucotrienos. Eles aumentam a permeabilidade vascular e iniciam um efeito cascata que inclui o recrutamento de mais células inflamatórias e uma maior liberação de mediadores pró-inflamatórios.

Mastócitos e basófilos

Mastócitos são fundamentais em mediar a fase inicial da resposta inflamatória na RA e na asma. Entretanto, descobriu-se mais recentemente que os mastócitos não são apenas células efetoras da resposta da fase imediata, mas também tem um papel na inflamação alérgica contínua. Eles armazenam e produzem citocinas do tipo Th2 e quimiocinas, induzem a síntese de IgE em células B^{14,15} e expressam o receptor de cisteinil leucotrieno 1 (*cysteinyl leukotriene 1*, CysLT₁)¹⁶, o receptor de glucocorticoide (*glucocorticoid receptor*, GR)¹⁷ e SAF-2¹⁸, além de promover aumento da produção de citocinas/quimiocinas nas células epiteliais e fibroblastos¹⁹.

O acúmulo de mastócitos no epitélio nasal e brônquico, uma característica da RA e da asma atópica, também é relatado na rinite idiopática²⁰. A quimiocina *regulated on activation normal T-cell expressed and secreted* (RANTES) e o *transforming growth factor beta* (TGF-beta) estão envolvidos na migração intraepitelial de mastócitos^{19,21}. O aumento no número de mastócitos e basófilos ocorre no período de 1 h após provocação nasal com alérgenos²². Pacientes com RA com ou sem asma apresentam um número semelhante de mastócitos intraepiteliais²³, e a provocação dos brônquios segmentares induz a um aumento no número de basófilos e eosinófilos nos lavados nasal e broncoalveolar²⁴⁻²⁷.

Os mastócitos das vias aéreas, estimulados através do FcεRI, são uma fonte importante de citocinas Th2, citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral [*tumor necrosis factor alpha* (TNF-alfa), pré-formado nos mastócitos] e quimiocinas como a citocina semelhante à IL-7 denominada linfopoietina estromal tímica (*thymic stromal lymphopoietin*, TSLP)^{28,29}. A produção de TSLP mediada por FcεRI nos mastócitos é ainda mais intensificada de forma autócrina pela IL-4³⁰. Além disso, os mastócitos podem interagir com células estruturais (por exemplo, células epiteliais) para intensificar a produção de citocinas e quimiocinas nas células epiteliais. O TNF-alfa, em conjunto com a IL-4 e a IL-13, aumenta a produção de *thymus and activation-regulated cytokine* (TARC), TSLP e eotaxina nas células epiteliais¹⁹. Isso resulta no aumento da infiltração de células Th2 e eosinófilos e também na diferenciação de células dendríticas. Além disso, a triptase e a quimase dos mastócitos podem promover aumento da produção da RANTES e do fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF) nas células epiteliais¹⁹. O TNF-alfa também promove neutrofilia dependente

do antígeno e da célula Th17 após estímulo alergênico e induz a migração das células dendríticas^{31,32}. Foi demonstrado que mastócitos murinos induzem a migração de células CD4+T *in vitro* mas causam diminuição da expressão de FcεR1 em células T reguladoras (células Treg), enquanto células Treg ativadas suprimem a expressão de FcεR1 nos mastócitos.

Os mastócitos podem induzir a síntese de IgE em células B e observou-se que a síntese de IgE ocorre localmente na mucosa nasal de pacientes com RA^{33,34}. Tanto a IL-4 quanto a IgE podem promover aumento da expressão do FcεRI em mastócitos, o que sugere que a cascata formada por mastócito-IgE-receptor de IgE exerce um papel fundamental na inflamação contínua em casos de RA e de asma³⁴. Também foi sugerido que os mastócitos atuam na apresentação antigênica³⁵. Enquanto tradicionalmente a ativação dos mastócitos ocorre após o *cross-linking* de anticorpos IgE ligados ao FcεR1 por alérgenos, mastócitos também podem ser ativados através de muitos outros mecanismos, por exemplo, receptores de complemento e receptores do tipo Toll (*toll-like receptors*, TLRs), mesmo na ausência de estimulação do FcεR1³⁶⁻⁴⁰.

Basófilos aumentam na secreção nasal e no lavado broncoalveolar de pacientes com RA e asma. Assim como os mastócitos, os basófilos também podem iniciar inflamação alérgica através da ligação de anticorpos IgE específicos para alérgenos ao FcεR1 na superfície do basófilo⁴¹. Basófilos também incitam a diferenciação Th2 de células T CD4+ virgens através da produção de IL-4 e do contato direto célula-célula⁴². Os basófilos também expressam níveis elevados de FcεRI em pacientes com RA ou asma atópica. A diminuição da expressão de FcεRI em basófilos e mastócitos representa um dos mecanismos do anticorpo monoclonal anti-IgE (omalizumabe).

Eosinófilos e neutrófilos

O número de eosinófilos aumenta tanto na resposta de fase inicial quanto na de fase tardia da RA⁴⁴ e está correlacionado com fluxo nasal, níveis de IL-4, IL-5, IL-8 e interferon gama, valores espirométricos, teste de metacolina positivo, porcentagem do VEF₁ em relação ao predito, e hiper-reatividade brônquica. O número de eosinófilos encontra-se elevado em pacientes atópicos sintomáticos e aumenta tanto no epitélio nasal quanto no brônquico, e também na lâmina própria, após provocação nasal com alérgenos^{22,55-57}. Eosinófilos são uma fonte importante do fator inibidor de migração de macrófagos (*macrophage migration inhibitory factor*, MIF)⁵⁸ e fator de crescimento neuronal (*nerve growth factor*, NGF)⁵⁹; expressam 5-lipoxigenase (5-LO), proteína ativadora da 5-lipoxigenase (*five-lipoxygenase activating protein*, FLAP), leucotrieno C4 sintase (*leukotriene C4*

syntase, LTC4S), e receptores de CysLT1 e CysLT2⁶⁰; estão envolvidos na perda de integridade epitelial⁶¹; e podem ser observados na mucosa esofágica de pacientes sintomáticos com alergia respiratória⁶².

A IL-5 exerce um papel chave na modulação da diferenciação e da sobrevivência dos eosinófilos. O uso de terapia anti-IL-5 como estratégia terapêutica para asma alérgica levou a uma notável redução no número de eosinófilos no sangue periférico, mas resultou em apenas uma reversão parcial da resposta pulmonar eosinofílica e teve um impacto mínimo nos desfechos clínicos^{63,64}. Mais recentemente, em uma amostra de pacientes com asma eosinofílica refratária, a terapia com anticorpos monoclonais anti-IL-5 (mepolizumab) reduziu os níveis de eosinófilos tanto no sangue periférico quanto no escarro, as exacerbações de asma, além de resultar em uma redução na dose de corticosteroides orais^{65,66}.

Os quimioatraentes dos eosinófilos incluem eotaxina, proteína quimiotática de macrófagos/monócitos 4 (MCP4), RANTES e CysLT, entre outros^{67,68}. Eles atuam, mas não de forma exclusiva, em diferentes receptores da superfície celular [por exemplo, receptor de quimiocina CC 3 (*CC chemokine receptor 3*, CCR3) e CysLT₁ presentes do eosinófilo. Provocações com leucotrieno E₄ (LTE₄) ou LTD₄ resultam em um aumento na secreção e na obstrução nasal na RA, e em um grande aumento no número de eosinófilos na parede brônquica^{67,68}. O receptor de CysLT₁ é expresso em uma variedade de células inflamatórias nasais e brônquicas, incluindo eosinófilos, basófilos, mastócitos, macrófagos, linfócitos B e plasmócitos⁶⁹. O número dessas células inflamatórias que expressam o receptor CysLT₁ também aumenta na RA e na asma, e há um aumento ainda mais significativo em pacientes com exacerbação grave da asma que levou à hospitalização⁷⁰.

Eosinófilos ativados liberam grânulos altamente tóxicos, o que tem como provável função evolutiva matar invasores potencialmente perigosos. Especialmente na asma, substâncias derivadas dos eosinófilos danificam a superfície das células epiteliais, o que afrouxa a ligação entre elas e resulta no desprendimento de células em direção ao lúmen das vias aéreas, onde se misturam a eosinófilos, neutrófilos e muco.

Linfócitos T

Em pacientes com RA perene (RAP), há um aumento no número de linfócitos T CD3+, CD25+ (ativadas) e CD45RA+ (virgens) na mucosa nasal. O número de células T de memória na RAP, e o número de células T CD8+ na rinite idiopática apresentam correlação com o número de mastócitos de mucosa⁷¹. Enquanto o CD86 é expressado em células T CD19, CD1a, CD14 e CD3 na RAP, CD80, CD28 e CD152 são expressados após provação nasal com alérgenos⁷². Além disso, há

um aumento no número de células CCR4+ CD4 na RA⁷³. Além de citocinas Th2 e quimiocinas, células T expressam IL-16⁷⁴ e receptores CXCR1⁷⁵ e CX(3)CR(1)⁷⁶ na RA. Há um aumento no número de células T gama delta na mucosa em casos de RAP e asma; além disso, essas células induzem a síntese de IgE em células B e a proliferação de células T⁷⁷. O número de células B CD23+ aumenta na RAP, mas não está correlacionado com o número de células Th2 na mucosa⁷³.

Embora, convencionalmente, se considere que tanto a RA quanto a asma alérgica sejam resultantes da ruptura do equilíbrio Th1/Th2 normal, evidências mais recentes apontam para o papel das células Th17, uma subpopulação diferente de células T CD4+ que produzem IL-17A, IL-17F, IL-22, TNF-alfa e IL-21⁷⁸. Foram encontradas células Th17 na mucosa nasal de pacientes com RA⁷⁹ e em biópsias brônquicas de asmáticos⁸⁰. A IL-17 induz a liberação de citocinas/quimiocinas pró-inflamatórias a partir de uma variedade de tipos celulares e está relacionada ao desenvolvimento de neutrofilia nas vias aéreas. Além disso, sua presença em vias aéreas asmáticas está correlacionada a um aumento na gravidade da doença. As células Treg atuam na determinação da autotolerância e na regulação de respostas imunes. As células Th17 e Treg têm ações opostas, e há um aumento no número de células Treg, que secretam IL-10 e TGF-beta, em pacientes após imunoterapia.

Neutrófilos

Embora pacientes com rinite infecciosa não alérgica e rinossinusite crônica apresentem predominantemente um maior número de neutrófilos, o aumento na expressão de marcadores de ativação em neutrófilos e nos níveis de mieloperoxidase (MPO) na RA, assim como o aumento no número de neutrófilos em lavado broncoalveolar após provocação nasal com alérgenos, sugerem que os neutrófilos desempenham um papel importante na RA^{25,81}. Nas exacerbações agudas graves da asma, há um aumento no número de eosinófilos e neutrófilos no interior das vias aéreas, com um aumento proporcionalmente maior no número de neutrófilos⁸². Corticosteroides inalatórios reduzem o número de eosinófilos nas vias aéreas, mas aumentam o número de neutrófilos e do quimioatraente IL-8, levando à perda de controle da asma.

Células epiteliais

Convencionalmente, tem-se considerado que as células epiteliais presentes na interface entre o ambiente externo e o hospedeiro exercem um papel importante como barreira de defesa contra agentes ambientais. Entretanto, ao longo dos últimos anos o papel das células epiteliais como células efectoras tem se tornado mais

evidente, diretamente através da ação de mediadores inflamatórios e também através da interação célula-célula com células imunes. Além disso, sua posição decisiva na sua posição decisiva no desenvolvimento do remodelamento das vias aéreas e na proliferação de fibroblastos também é crucial⁸⁴.

As células epiteliais das vias aéreas são fonte importante de uma variedade de mediadores inflamatórios, incluindo citocinas multifuncionais e quimiocinas como IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alfa, GM-CSF, RANTES, eotaxina, TARC, o que leva ao seu papel crucial na migração e ativação de células imunes como eosinófilos, basófilos e células Th2^{85,86}. Mais recentemente, observou-se um aumento de TSLP derivado de células epiteliais na mucosa nasal de pacientes com RA e nas vias aéreas asmáticas⁸⁷. O TSLP pode ativar as células dendríticas, promover respostas Th2 e ativar mastócitos³⁰. As células epiteliais também expressam moléculas coestimuladoras como CD86 e HLA-DR; além disso, CD86 e FcεRI podendo apresentar antígenos às células T^{88,89}. Material particulado como partículas de exaustão do diesel podem induzir a liberação de mediadores pró-inflamatórios e intensificar a expressão de moléculas coestimuladoras nas células epiteliais. A expressão de IL-17F nas vias aéreas de asmáticos está correlacionada com a gravidade da doença e induz várias moléculas relacionadas à asma, como CCL20, que podem atrair células Th17 para dentro das vias aéreas, amplificando assim a inflamação das vias aéreas. Um estudo recente demonstrou que células epiteliais brônquicas expressam IL-17F em resposta a IL-33 através da via sinalizadora ST2-ERK1/2-MSK1⁹⁰. Além disso, a IL-17F está envolvida no remodelamento das vias aéreas e resistência a esteroides, podendo, portanto ser um importante alvo terapêutico para o desenvolvimento de novas estratégias. Recentemente, a importância de medidas de periostina sérica e o papel do tratamento com anti IL-13 em pacientes com altos níveis de periostina, e o efeito do tratamento com anti IL-5 em pacientes sensíveis a esteroides e com altos níveis de eosinófilos, demonstraram que existem fenótipos e endótipos de asma.

REMODELAMENTO NA ASMA

O remodelamento é definido como uma mudança na estrutura que é inapropriada para manter a função normal das vias aéreas^{91,92}. Algumas características do remodelamento são evidentes, mesmo em asmáticos recém-diagnosticados ou leves, como fragilidade epitelial e espessamento da membrana basal reticular. Com o aumento da gravidade da asma, as alterações tornam-se mais pronunciadas e evidentes: aumento na massa do músculo liso das vias aéreas, na vascularização, no número de fibroblastos e no colágeno intersticial, além de hipertrofia das glândulas mucosas⁹³. Essas alterações

parecem ser mais importantes nas vias aéreas maiores e mais proximais. O espessamento da membrana basal reticular ocorre precocemente na asma, até mesmo antes do diagnóstico, e é detectado em crianças com asma leve⁹⁴. Em crianças em idade escolar com idade entre 6 e 16 anos com asma grave, o espessamento já atingiu seu nível máximo, mas este não se encontra relacionado à idade ou à duração dos sintomas⁹. Essas alterações aparecem em pré-escolares com sibilância aos 29 meses de idade⁷. Bourdin et al.⁹⁵ demonstraram recentemente que o espessamento da membrana basal reticular é um marco da asma grave mas não da asma leve ou da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

O músculo liso das vias aéreas circunda as vias aéreas como duas hélices opostas, isto é, em um padrão geodésico, e à medida que encurta, o músculo se contrai e também tende a encurtar as vias aéreas contra uma carga elástica. Observa-se um aumento da massa do músculo liso das vias aéreas em vias aéreas asmáticas⁹⁶. As células do músculo liso das vias aéreas têm a capacidade de secretar mediadores que podem promover quimiotaxia, proliferação e aumento da sobrevivência dos mastócitos, enquanto a interação célula-célula entre músculo liso das vias aéreas e mastócitos intensifica a ativação e degranulação dos mastócitos induzida pelo complemento. Mastócitos do pulmão humano migram na direção de células do músculo liso das vias aéreas de asmáticos estimuladas por citocina Th2, enquanto que sobrenadantes obtidos a partir de culturas de células do músculo liso de não-asmáticos inibem esta quimiotaxia¹⁰⁰. Um grande número de mastócitos foi encontrado entre células da musculatura lisa de brônquios de asmáticos, e mediadores de mastócitos, como triptase e citocinas, pode modular a função das células do músculo liso das vias aéreas. Os mastócitos também expressam metalopeptidase da matriz (MMP9) e contribuem para muitas características da asma crônica, além de desempenharem um papel importante no remodelamento tecidual¹⁹.

Experimentos com células epiteliais brônquicas demonstraram que a sinalização dos TLRs atua na ativação do receptor do fator de crescimento epidérmico, sugerindo que os TLRs atuam na potencialização do remodelamento. Nas vias aéreas asmáticas, há um aumento no número de miofibroblastos subepiteliais, e a provocação com alérgenos em asmáticos leva a um aumento no acúmulo de miofibroblastos na mucosa das vias aéreas^{84,102}. A histamina pode induzir a transição de fibroblastos para miofibroblastos (como a expressão da actina alfa de músculo liso) e induz a expressão do fator de crescimento do tecido conjuntivo em fibroblastos, sugerindo que a histamina tem a capacidade de participar no processo de remodelamento^{102,103}. A infiltração fibroblástica do pulmão pode ser secundária ao recrutamento de progenitores circulantes

de fibrócitos derivados da medula óssea para as vias aéreas e à proliferação e expansão de fibroblastos, ou, possivelmente, as células epiteliais podem sofrer uma alteração fenotípica e se transformarem em fibroblastos efetores através de um processo denominado transição epitelial-mesenquimal. As células epiteliais das vias aéreas derivadas de asmáticos demonstraram maior susceptibilidade à transição epitelial-mesenquimal induzida por TGF β do que as células derivadas de indivíduos normais¹⁰⁴. Além da estimulação das células epiteliais e síntese da matriz extracelular, o TGF β pode provocar outras respostas nos fibroblastos brônquicos, incluindo o estímulo à sua proliferação e à síntese de uma série de fatores de crescimento. Além disso, também tem efeito sobre o gene de susceptibilidade para a asma, uma desintegrina e metaloproteínase (*a disintegrin and metalloprotease*, ADAM)³³, que foi implicado no remodelamento da asma.

A medida da função pulmonar (por exemplo, VEF₁) pode fornecer informações indiretas sobre a inflamação das vias aéreas e alterações estruturais a longo prazo, mas não consegue detectar processos inflamatórios iniciais. Tais alterações inflamatórias podem ocorrer até mesmo em pacientes com função pulmonar normal mas com sintomas indicativos de asma¹⁰⁵. Por outro lado, lactentes sintomáticos que apresentem obstrução ao fluxo aéreo reversível podem não apresentar eosinofilia ou remodelamento da mucosa brônquica⁸.

O quanto é precoce o início do remodelamento

Estudos de biópsias das vias aéreas em crianças sugerem que alterações patológicas como perda epitelial, espessamento da membrana basal e angiogênese ocorrem precocemente nas vias aéreas asmáticas. Um estudo com crianças com asma de difícil controle (idade média de 13 anos, variação de 6-16) recrutadas para investigar se o espessamento na membrana basal reticular poderia ocorrer na asma infantil⁹ demonstrou a presença desse fenômeno nas vias aéreas. Em outro estudo, Barbato et al. examinaram amostras de biópsias das vias aéreas de um grupo de crianças que incluiu nove crianças com asma (idade de 4-12 anos), seis crianças atópicas sem asma (idade de 4-12 anos), e oito crianças controle sem atopia nem asma para esclarecer se a inflamação e o remodelamento das vias aéreas poderiam ocorrer até mesmo na asma infantil leve⁹², demonstrando que eosinofilia das vias aéreas e espessamento da membrana basal estiveram presentes em crianças com asma leve, e até mesmo em crianças atópicas sem asma. Isso indica que 1) a inflamação das vias aéreas demonstrada pela eosinofilia das vias aéreas ocorre tanto na asma leve quanto na asma de difícil controle, 2) a inflamação das vias aéreas ocorre nas vias aéreas

antes do desenvolvimento de sibilos episódicos, embora a sintomatologia da asma seja difícil de estabelecer em crianças, 3) a presença tanto de inflamação quanto de remodelamento das vias aéreas indica que o processo

de remodelamento inicia-se precocemente no processo asmático e ocorre de forma sincrônica com a inflamação recorrente e contínua das vias aéreas, e não como um evento subsequente à inflamação das vias aéreas.

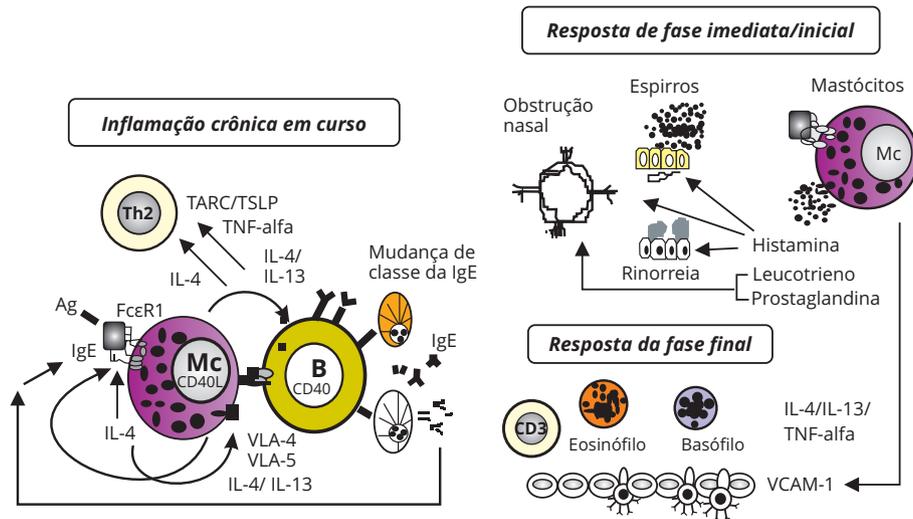


Figura 1 - Mecanismos inflamatórios na rinite alérgica (Modificado de Pawankar et al. Allergic Rhinitis pathomechanisms)

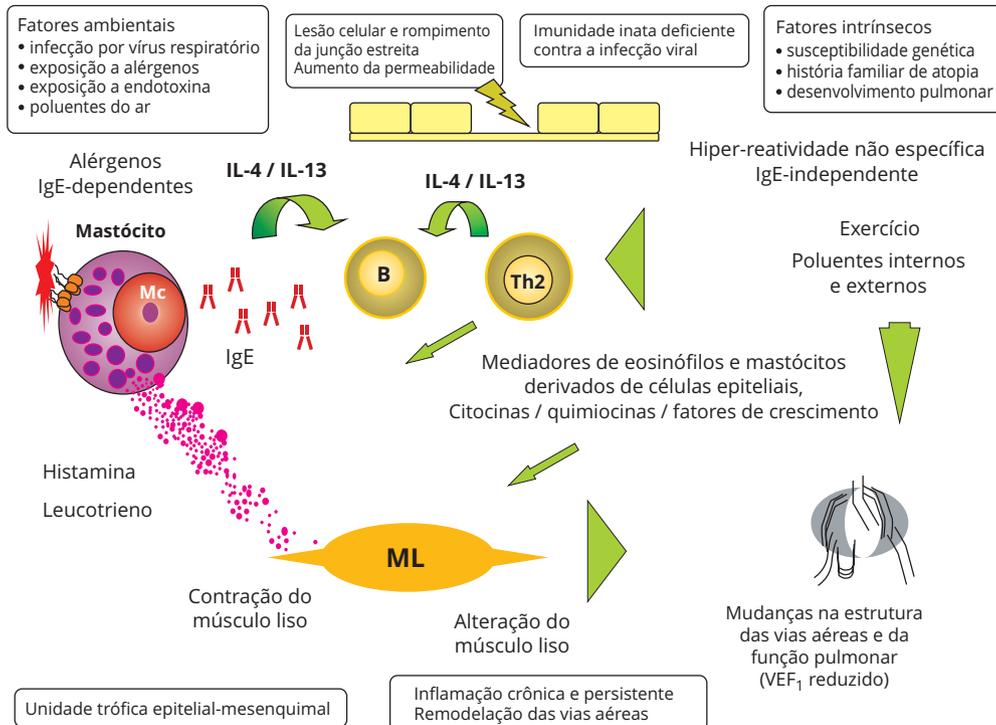


Figura 2 - Mecanismos patológicos da asma

RESUMO

Com um número cada vez maior de evidências a respeito da relação entre RA e asma provenientes de estudos epidemiológicos, imunológicos e clínicos, a intervenção precoce e a diminuição da inflamação são fundamentais para o melhor controle tanto da RA quanto da asma. Novos modos de terapia imunomoduladora e biológica direcionados a fenótipos específicos como IgE, IL-5, IL-13 e cadeia alfa do receptor de IL-4 demonstraram ser eficazes em pacientes fenotipados. Para aqueles que não apresentaram evidência de inflamação Th2, não foram identificadas terapias específicas. Anti-IgE, anti-IL-5, anti-IL-13, antagonista do receptor de IL-4 anti-IL4R, e terapias direcionadas a TSLP, IL-33, IL-17, assim como aquelas que induzem tolerância, apresentam resultados mais promissores, mas seu efeito na interrupção do remodelamento das vias aéreas não é conhecido. Uma análise de grupos realizada pelo Severe Asthma Research Program (SARP) identificou 5 subfenótipos da asma que representam o espectro de gravidade da asma alérgica de início precoce, asma grave de início tardio, e asma grave com características de DPOC. Uma análise do escarro induzido de um subgrupo de indivíduos do SARP demonstrou 4 padrões de células inflamatórias no escarro. Indivíduos com aumento concomitante na porcentagem de eosinófilos ($\geq 2\%$) e de neutrófilos ($\geq 40\%$) apresentam características de asma muito grave. Essa abordagem multivariada identificou 4 subfenótipos de asma representando o espectro de gravidade que vai de asma alérgica de leve a moderada com inflamação mínima ou predominância de eosinófilos no escarro até asma de moderada a grave com predominância de neutrófilos ou inflamação granulocítica mista¹⁰⁶.

Devido às semelhanças imunológicas existentes entre os padrões de inflamação na asma e na RA, e também na rinossinusite e na asma crônica, além do impacto da RA na asma, o tratamento deve focar em uma abordagem global para tratar tanto as vias aéreas superiores quanto as inferiores, com vistas a obter melhores resultados.

REFERÊNCIAS

- Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(5):1720-45.
- Kabesch M, Schedel M, Carr D, et al. IL-4/IL-13 pathway genetics strongly influence serum IgE levels and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(2):269-74.
- Loza MJ, Chang BL. Association between Q551R/IL4R genetic variants and atopic asthma risk demonstrated by meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(3):578-85.
- Holgate ST. The mechanisms diagnosis, and management of severe asthma in adults. *Lancet.* 2006;368:780-93.
- Bai TR, Cooper J, Koelmeyer T, Pare PD, Weir TD. The effect of age and duration of disease on airway structure in fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(2 Pt 1):663-9.
- Humbles AA, Lloyd CM, McMillan SJ, Friend DS, Xanthou G, McKenna EE, et al. A critical role for eosinophils in allergic airways remodeling. *Science.* 2004;305(5691):1776-9.
- Siddiqui S, Sutcliffe A, Shikotra A, Woodman L, Doe C, McKenna S, et al. Vascular remodeling is a feature of asthma and nonasthmatic eosinophilic bronchitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:813-9.
- Saglani S, Malmstrom K, Pelkonen AS, Malomberg P, Lindahl H, Kajosaari M, et al. Airway remodeling and inflammation in symptomatic infants with reversible airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:722-77.
- Payne DN, Rogers AV, Adelroth E, Bandi V, Guntupalli KK, Bush A, et al. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(1):78-82.
- Saglani S, Payne DN, Nicholson AG, Jeffery PK, Bush A. Thickening of the epithelial reticular basement membrane in pre-school children with troublesome wheeze. In: American Thoracic Society. 2005;2005:A515.
- Saglani S, Payne DN, Zhu J, Wang Z, Nicholson AG, Bush A, Jeffery PK. Early detection of airway remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:858-64.
- Pawankar R. Allergic rhinitis and asthma: are they manifestations of one syndrome? *Clin Exp Allergy.* 2006 Jan;36(1):1-4.
- Cruz AA, Popov T, Pawankar R, Annesi-Maesano I, Fokkens W, Kemp J, et al. ARIA Initiative Scientific Committee. Common characteristics of upper and lower airways in rhinitis and asthma: ARIA update, in collaboration with GA(2)LEN. *Allergy.* 2007;62 Suppl 84:1-41.
- Wilson AM, Duong M, Crawford L, Denburg J. An evaluation of peripheral blood eosinophil/basophil progenitors following nasal allergen challenge in patients with allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2005;35(1):39-44.
- Pawankar R, Yamagishi S, Yagi T. Revisiting the roles of mast cells in allergic rhinitis and its relation to local IgE synthesis. *Am J Rhinol.* 2000;14(5):309-17.
- Shirasaki H, Kanaizumi E, Watanabe K, Matsui T, Sato J, Narita S, et al. Expression and localization of the cysteinyl leukotriene 1 receptor in human nasal mucosa. *Clin Exp Allergy.* 2002;32(7):1007-12.
- Shirasaki H, Watanabe K, Kanaizumi E, Konno N, Sato J, Narita S, et al. Expression and localization of steroid receptors in human nasal mucosa. *Acta Otolaryngol.* 2004;124(8):958-63.
- Kikly KK, Bochner BS, Freeman SD, Tan KB, Gallagher KT, D'alesio KJ, et al. Identification of SAF-2, a novel siglec expressed on eosinophils, mast cells, and basophils. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105(6 Pt 1):1093-100.
- Pawankar R. Mast cells in allergic airway disease and chronic rhinosinusitis. *Chem Immunol Allergy.* 2005;87:111-29.
- Powe DG, Hiskisson RS, Carney AS, Jenkins D, Jones NS. Idiopathic and allergic rhinitis show a similar inflammatory response. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2000;25(6):570-6.
- Salib RJ, Kumar S, Wilson SJ, Howarth PH. Nasal mucosal immunoreactivity of the mast cell chemoattractants TGF-beta, eotaxin, and stem cell factor and their receptors in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(4):799-806.
- Kleinjan A, McEuen AR, Dijkstra MD, Buckley MG, Walls AF, Fokkens WJ. Basophil and eosinophil accumulation and mast cell degranulation in the nasal mucosa of patients with hay fever after local allergen provocation. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(4):677-86.
- Braunstahl GJ, Fokkens WJ, Overbeek SE, Kleinjan A, Hoogsteden HC, Prins JB. Mucosal and systemic inflammatory changes in allergic rhinitis and asthma: a comparison between upper and lower airways. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(5):579-87.
- Braunstahl GJ, Overbeek SE, Fokkens WJ, Kleinjan A, McEuen AR, Walls AF, et al. Segmental bronchoprovocation in allergic rhinitis patients affects mast cell and basophil numbers in nasal and bronchial mucosa. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001a;164(5):858-65.

25. Gorski P, Krakowiak A, Ruta U. Nasal and bronchial responses to flour-inhalation in subjects with occupationally induced allergy affecting the airway. *Int Arch Occup Environ Health*. 2000;73(7):488-97.
26. Krakowiak A, Ruta U, Gorski P, Kowalska S, Palczynski C. Nasal lavage fluid examination and rhinomanometry in the diagnostics of occupational airway allergy to laboratory animals. *Int J Occup Med Environ Health*. 2003;16(2):125-32.
27. Palczynski C, Walusiak J, Krakowiak A, Szymczak W, Wittczak T, Ruta U, et al. Nasal lavage fluid examination in diagnostics of occupational allergy to chloramine. *Int J Occup Med Environ Health*. 2003;16(3):231-40.
28. Bradding P, Holgate ST. The mast cell as a source of cytokines in asthma. *Ann N Y Acad Sci*. 1996;Oct 31;796:272-81.
29. Pawankar R, Okuda M, Hasegawa S, Suzuki K, Yssel H, Okubo K, et al. Interleukin-13 expression in the nasal mucosa of perennial allergic rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Dec;152(6 Pt 1):2059-67.
30. Okayama Y, Okumura S, Sagara H, Yuki K, Sasaki T, Watanabe N, et al. FcεpsilonRI-mediated thymic stromal lymphopoietin production by interleukin-4-primed human mast cells. *Eur Respir J*. 2009 Aug;34(2):425-35.
31. Nakae S, Suto H, Berry GJ, Galli SJ. Mast cell-derived TNF can promote Th17 cell-dependent neutrophil recruitment in ovalbumin-challenged OTII mice. *Blood*. 2007;109(9):3640-8.
32. Suto H, Nakae S, Kakurai M, Sedgwick JD, Tsai M, Galli SJ. Mast cell-associated TNF promotes dendritic cell migration. *J Immunol*. 2006;176:4102-12.
33. Pawankar R, Okuda M, Yssel H, Okumura K, Ra C. Nasal mast cells in perennial allergic rhinitis exhibit increased expression of the FcεpsilonRI, CD40L, IL-4, and IL-13, and can induce IgE synthesis in B cells. *J Clin Invest*. 1997;99(7):1492-9.
34. Smurthwaite L, Durham SR. Local IgE synthesis in allergic rhinitis and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2002;2(3):231-8.
35. Kambayashi T, Baranski JD, Baker RG, et al. Indirect involvement of allergen-captured mast cells in antigen presentation. *Blood*. 2008;111(3):1489-96.
36. Yang Z, Yan WX, Cai H, et al. S100A12 provokes mast cell activation: a potential amplification pathway in asthma and innate immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(1):106-14.
37. Kojima T, Obata K, Mukai K, et al. Mast cells and basophils are selectively activated in vitro and in vivo through CD200R3 in an IgE-independent manner. *J Immunol*. 2007;179(10):7093-100.
38. Ho LH, Ohno T, Oboki K, et al. IL-33 induces IL-13 production by mouse mast cells independently of IgE-FcεpsilonRI signals. *J Leukoc Biol*. 2007;82(6):1481-90.
39. Iikura M, Suto H, Kajiwara N, et al. IL-33 can promote survival, adhesion and cytokine production in human mast cells. *Lab Invest*. 2007;87(10):971-8.
40. Allakhverdi Z, Smith DE, Comeau MR, Delespesse G. Cutting edge: the ST2 ligand IL-33 potently activates and drives maturation of human mast cells. *J Immunol*. 2007;179(4):2051-4.
41. Obata K, Mukai K, Tsujimura Y, et al. Basophils are essential initiators of a novel type of chronic allergic inflammation. *Blood*. 2007;110(3):913-20.
42. Oh K, Shen T, Le Gros G, Min B. Induction of Th2 type immunity in a mouse system reveals a novel immunoregulatory role of basophils. *Blood*. 2007;109(7):2921-7.
43. MacGlashan D Jr. IgE and FcεpsilonRI regulation. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2005;29(1):49-60.
44. Milanese M, Ricca V, Canonica GW, Ciprandi G. Eosinophils, specific hyperreactivity and occurrence of late phase reaction in allergic rhinitis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2005;37(1):7-10.
45. Ciprandi G, Vizzaccaro A, Cirillo I, Tosca M, Massolo A, Passalacqua G. Nasal eosinophils display the best correlation with symptoms, pulmonary function and inflammation in allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2005;136(3):266-72.
46. Ciprandi G, Marseglia GL, Klersy C, Tosca MA. Relationships between allergic inflammation and nasal airflow in children with persistent allergic rhinitis due to mite sensitization. *Allergy*. 2005b;60(7):957-60.
47. Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A, Milanese M, Tosca MA. Nasal obstruction in patients with seasonal allergic rhinitis: relationships between allergic inflammation and nasal airflow. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004;134(1):34-40.
48. Kurt E, Bavbek S, Aksu O, Erekul S, Misirligil Z. The effect of natural pollen exposure on eosinophil apoptosis and its relationship to bronchial hyperresponsiveness in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95(1):72-8.
49. Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, Esposito Pellitteri M, Lo Bianco C, Ditta V, et al. Determinants of bronchial hyperresponsiveness in subjects with rhinitis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2005;18(4):715-22.
50. Sale R, Silvestri M, Battistini E, Defilippi AC, Sabatini F, Pecora S, et al. Nasal inflammation and bronchial reactivity to methacholine in atopic children with respiratory symptoms. *Allergy*. 2003;58(11):1171-5.
51. Jang AS. Nasal eosinophilic inflammation contributes to bronchial hyperresponsiveness in patients with allergic rhinitis. *J Korean Med Sci*. 2002;17(6):761-4.
52. Silvestri M, Battistini E, Defilippi AC, Sabatini F, Sale R, Pecora S, et al. Early decrease in nasal eosinophil proportion after nasal allergen challenge correlates with baseline bronchial reactivity to methacholine in children sensitized to house dust mites. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2005;15(4):266-76.
53. Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A, Milanese M, Tosca MA. Correlation of nasal inflammation and nasal airflow with forced expiratory volume in 1 second in patients with perennial allergic rhinitis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;93(6):575-80.
54. Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A, Milanese M, Tosca MA. Airway function and nasal inflammation in seasonal allergic rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy*. 2004c;34(6):891-6.
55. Tatar M, Petriskova J, Zucha J, Pecova R, Hutka Z, Raffajova J, Brozmanova M. Induced sputum eosinophils, bronchial reactivity, and cough sensitivity in subjects with allergic rhinitis. *J Physiol Pharmacol*. 2005;56(Suppl 4):227-36.
56. Braunstahl GJ, Overbeek SE, Kleinjan A, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(3):469-76.
57. Braunstahl GJ, Kleinjan A, Overbeek SE, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(6):2051-7.
58. Nakamaru Y, Oridate N, Nishihira J, Takagi D, Furuta Y, Fukuda S. Macrophage migration inhibitory factor in allergic rhinitis: its identification in eosinophils at the site of inflammation. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2004;113(3 Pt 1):205-9.
59. Kobayashi H, Gleich GJ, Butterfield JH, Kita H. Human eosinophils produce neurotrophins and secrete nerve growth factor on immunologic stimuli. *Blood*. 2002;99(6):2214-20.
60. Figueroa DJ, Borish L, Baramki D, Philip G, Austin CP, Evans JF. Expression of cysteinyl leukotriene synthetic and signalling proteins in inflammatory cells in active seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(10):1380-8.
61. Amin K, Rinne J, Haahtela T, Simola M, Peterson CG, Roomans GM, et al. Inflammatory cell and epithelial characteristics of perennial allergic and nonallergic rhinitis with a symptom history of 1 to 3 years' duration. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(2):249-57.
62. Onbasi K, Sin AZ, Doganavsargil B, Onder GF, Bor S, Sebik F. Eosinophil infiltration of the oesophageal mucosa in patients with pollen allergy during the season. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(11):1423-31.
63. Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, et al. International Mepolizumab Study Group. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(11):1062-71.
64. Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, Robinson DS. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):199-204.
65. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2009;360(10):973-84.

66. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med.* 2009;360(10):985-93.
67. Pawankar R. Inflammatory mechanisms in allergic rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007 Feb;7(1):1-4.
68. Nonaka M, Pawankar R, Fukumoto A, Ogihara N, Sakanushi A, Yagi T. Induction of eotaxin production by interleukin-4, interleukin-13 and lipopolysaccharide by nasal fibroblasts. *Clin Exp Allergy.* 2004 May;34(5):804-11.
69. Parnes SM. Targeting cysteinyl leukotrienes in patients with rhinitis, sinusitis and paranasal polyps. *Am J Respir Med.* 2002;1(6):403-8.
70. Zhu J, Qiu YS, Figueroa DJ, Bandi V, Galczenski H, Hamada K, et al. Localization and upregulation of cysteinyl leukotriene-1 receptor in asthmatic bronchial mucosa. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2005 Dec;33(6):531-40.
71. Powe DG, Huskisson RS, Carney AS, Jenkins D, McEuen AR, Walls AF, et al. Mucosal T-cell phenotypes in persistent atopic and nonatopic rhinitis show an association with mast cells. *Allergy.* 2004;59(2):204-12.
72. Hattori H, Okano M, Yoshino T, Akagi T, Nakayama E, Saito C, et al. Expression of costimulatory CD80/CD86-CD28/CD152 molecules in nasal mucosa of patients with perennial allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2001;31(8):1242-9.
73. Horiguchi S, Okamoto Y, Chazono H, Sakurai D, Kobayashi K. Expression of membrane-bound CD23 in nasal mucosal B cells from patients with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;94(2):286-91.
74. Karaki M, Dobashi H, Kobayashi R, Tokuda M, Ishida T, Mori N. Expression of interleukin-16 in allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2005;138(1):67-72.
75. Francis JN, Jacobson MR, Lloyd CM, Sabroe I, Durham SR, Till SJ. CXCR1+CD4+ T cells in human allergic disease. *J Immunol.* 2004;172(1):268-73.
76. Rimaniol AC, Till SJ, Garcia G, Capel F, Godot V, Balabanian K, et al. The CX3C chemokine fractalkine in allergic asthma and rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(6):1139-46.
77. Pawankar R. Gamma-delta T cells in allergic airway diseases. *Clin Exp Allergy.* 2000;30(3):318-23.
78. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med.* 2009;361(9):888-98.
79. Han D, Wang C, Lou W, Gu Y, Wang Y, Zhang L. Allergen-specific IL-10-secreting type 1 T regulatory cells, but not CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) T cells, are decreased in peripheral blood of patients with persistent allergic rhinitis. *Clin Immunol.* 2010 Aug;136(2):292-301.
80. Pène J, Chevalier S, Preisser L, et al. Chronically inflamed human tissues are infiltrated by highly differentiated Th17 lymphocytes. *J Immunol.* 2008;180(11):7423-30.
81. Kinhult J, Egesten A, Benson M, Uddman R, Cardell LO. Increased expression of surface activation markers on neutrophils following migration into the nasal lumen. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(8):1141-6.
82. Qiu Y, Zhu J, Bandi V, Guntupalli KK, Jeffery PK. Bronchial mucosal inflammation and upregulation of CXC chemoattractants and receptors in severe exacerbations of asthma. *Thorax.* 2007;62(6):475-82.
83. Maneechotesuwan K, Essilfi-Quaye S, Kharitonov SA, Adcock IM, Barnes PJ. Loss of control of asthma following inhaled corticosteroid withdrawal is associated with increased sputum interleukin-8 and neutrophils. *Chest.* 2007;132(1):98-105.
84. Holgate ST. Epithelium dysfunction in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(6):1233-44.
85. Takizawa H. Bronchial epithelial cells in allergic reactions. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 2005 Jun;4(3):305-11.
86. Pawankar R. Epithelial cells as immunoregulators in allergic airway diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2002 Feb;2(1):1-5.
87. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, Meng Q, Fang C, Cousins D, et al. Expression and cellular provenance of thymic stromal lymphopoietin and chemokines in patients with severe asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Immunol.* 2008 Aug15;181(4):2790-8.
88. Gereke M, Jung S, Buer J, Bruder D. Alveolar type II epithelial cells present antigen to CD4+ T cells and induce Foxp3(1) regulatory T cells. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(5):344-55.
89. Takizawa R, Pawankar R, Yamagishi S, Takenaka H, Yagi T. Increased expression of HLA-DR and CD86 in nasal epithelial cells in allergic rhinitis: antigen presentation to T cells and up-regulation by diesel exhaust particles. *Clin Exp Allergy.* 2007 Mar;37(3):420-33.
90. Ota K, Kawaguchi M, Matsukura S, Kurokawa M, Kokubu F, Fujita J, et al. Potential involvement of IL-17F in asthma. *J Immunol Res.* 2014;2014:602846.
91. Mauad T, Bel EH, Sterk PJ. Asthma therapy and airway remodeling. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Nov;120(5):997-1009.
92. Jeffery PK. Remodeling and inflammation of bronchi in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2004;1(3):176-83.
93. Barbato A, Turato G, Baraldo S, Bazzan E, Calabrese F, Tura M, et al. Airway inflammation in childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(7):798-803.
94. Bourdin A, Neveu D, Vachier I, Paganin F, Godard P, Chanez P. Specificity of basement membrane thickening in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:1367-74.
95. Panettieri RA Jr, Kotlikoff MI, Gerthoffer WT, Hershenson MB, Woodruff PG, Hall IP, Banks-Schlegel S; National Heart, Lung, and Blood Institute. Airway smooth muscle in bronchial tone, inflammation, and remodeling: basic knowledge to clinical relevance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(3):248-52.
96. El-Shazly A, Berger P, Girodet PO, et al. Fractalkine produced by airway smooth muscle cells contributes to mast cell recruitment in asthma. *J Immunol.* 2006;176(3):1860-8.
97. Hollins F, Kaur D, Yang W, et al. Human airway smooth muscle promotes human lung mast cell survival, proliferation, and constitutive activation: cooperative roles for CADM1, stem cell factor, and IL-6. *J Immunol.* 2008;181(4):2772-80.
98. Thangam EB, Venkatesha RT, Zaidi AK, et al. Airways smooth muscle cells enhance C3a-induced mast cell degranulation following cell-cell contact. *FASEB J.* 2005;19(7):798-800.
99. Sutcliffe A, Kaur D, Page S, et al. Mast cell migration to Th2 stimulated airway smooth muscle from asthmatics. *Thorax.* 2006;61(8):657-62.
100. Koff JL, Shao MX, Ueki IF, Nadel JA. Multiple TLRs activate EGFR via a signaling cascade to produce innate immune responses in airway epithelium. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2008;294(6):L1068-L1075.
101. Schmidt M, Sun G, Stacey MA, Mori L, Mattoli S. Identification of circulating fibrocytes as precursors of bronchial myofibroblasts in asthma. *J Immunol.* 2003;171(11):380-9.
102. Vancheri C, Gili E, Failla M, et al. Bradykinin differentiates human lung fibroblasts to a myofibroblast phenotype via the B2 receptor. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(6):1242-8.
103. Kunzmann S, Schmidt-Weber C, Zingg JM, et al. Connective tissue growth factor expression is regulated by histamine in lung fibroblasts: potential role of histamine in airway remodeling. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(6):1398-407.
104. Hackett TL, Warner SM, Stefanowicz D, et al. Induction of epithelial-mesenchymal transition in primary airway epithelial cells from patients with asthma by transforming growth factor beta1. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(2):122-33.
105. Rytla P, Metso T, Heikkinen K, Saarelainen P, Helenius IJ, Haahtela T. Airway inflammation in patients with symptoms suggesting asthma but with normal lung function. *Eur Respir J.* 2000;16(5):824-30.
106. Moore WC, Hastie AT, Li X, Li H, Busse WW, Jarjour NN, Wenzel SE, Peters SP, Meyers DA, Bleeker ER; National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Dec 8 pii:S0091-6749(13)01563-7.