



# Asma

## BRONCOCONSTRIÇÃO COMO ESTÍMULO PRÓ-INFLAMATÓRIO

Os mecanismos subjacentes da asma ainda carecem de uma definição adequada. Hoje, compreendemos que a broncoconstrição resulta da complexa interação de mediadores liberados por diversas células, desencadeando uma inflamação crônica que, por sua vez, resulta em um controle anormal do calibre das vias respiratórias.

Entretanto, uma pesquisa recente traz à tona um novo paradigma na compreensão da asma.<sup>1</sup> Essas pesquisas salientam o estímulo pró-inflamatório que a broncoconstrição apresenta, não sendo somente uma consequência, mas também um ativo elemento participante da própria seqüência inflamatória da doença.<sup>2,3</sup>

Bagley et al.<sup>1</sup> identificaram exatamente esse mecanismo. Usando modelos de camundongos e amostras de ressecção de tecido de pulmão humano, eles relatam evidências convincentes de que a broncoconstrição é um fenômeno mecânico que comprime a camada epitelial, causando apinhamento celular. Por sua vez, essa aglomeração causa pronunciada extrusão de células epiteliais da camada epitelial das vias aéreas, o que ocasiona ruptura epitelial, 'quebra da função dessa barreira epitelial' e, em seguida, o transporte de alérgenos e irritantes para locais que de outra forma não poderiam atingir, com a subsequente liberação de mediadores inflamatórios. A broncoconstrição pode assim desnudar o epitélio e dele retirar a sua função e, por esse motivo, os pacientes após o episódio apresentam inflamação que persiste por semanas ou até mesmo meses.

Este estudo, fundamentado em experimentos com modelos animais, demonstra que é possível prevenir tais mecanismos bloqueando a via de extrusão ou inibidores de esfingosina-1 fosfato (S1P), resultando na redução da resposta inflamatória subsequente.<sup>1</sup>

Os tecidos epiteliais devem manter sua integridade para desempenhar efetivamente suas funções de barreira. Um aspecto vital dessa regulação envolve a eliminação de células através do processo de apoptose. As células mortas são então expelidas para garantir a preservação da barreira funcional e a coesão contínua do tecido.<sup>4</sup> Esse processo de extrusão é mediado pelas células destinadas à morte, que sinalizam às células epiteliais adjacentes para contrair. Forma-se então um anel de actomiosina de células contíguas cuja contração é essencial para a extrusão das células em processo de apoptose.<sup>4-6</sup>

Entretanto, o sistema possui um limite inerente que só pode suportar uma proporção ou taxa específica de eliminação celular (extrusão), assim como certas distribuições espaço-temporais. Bagley et al. sugeriram que a sobrecarga patológica resultante de uma broncoconstrição poderia desencadear uma quantidade tão significativa de extrusão celular que poderia comprometer a integridade da barreira epitelial das vias aéreas.<sup>1</sup>

Essa condição resultaria na perda de integridade da barreira, não apenas comprometendo a estabilização mecânica do tecido e interferindo na morfogênese, mas também potencialmente desencadeando inflamação crônica.<sup>7</sup>

Assim, buscaram uma estratégia para interromper a extrusão e prevenir os danos causados pela broncoconstrição. Já se tinha conhecimento que, em células vivas, na extrusão induzida pela aglomeração o canal ativado Piezo1 atua como mecanossensor equilibrando a extrusão com proliferação, onde sua ativação por estiramento desencadeia a produção do lipídeo bioativo esfingosina quinase para produzir o lipídeo bioativo esfingosina-1-fosfato (S1P) nas células extrusoras, que se liga aos vizinhos pelo receptor S1P<sub>2</sub> e Rho para formar e contrair um anel multicelular de actomiosina para expulsar eficientemente células da monocamada (**Figura 1**).<sup>7</sup>

Assim, para inibir o Piezo1, bem como outros potenciais canais de proteína receptora transitória (TRP), foram utilizados cloreto de hexahidrato de gadolínio ( $Gd^{3+}$ ) e um inibidor seletivo de TRPC1 como o GsMTx4.



**Figura 1** – Esquema da extrusão em células vivas - durante o processo de extrusão, uma aglomeração de células epiteliais localizada desencadeia a extrusão (representada pela célula cor laranja) através dos canais ativados por estiramento. A célula extrusora segrega S1P para que as células contíguas promovam a formação e contração de um anel de actina/miosina que impulsiona a ejeção da célula do tecido epitelial. Figura retirada com modificações de Eisenhoffer GF and Rosenblatt J. *Trends Cell Biol* 2013;23:185-92.<sup>8</sup>

Os resultados tanto *ex vivo* como *in vivo* em murinos sugerem que o bloqueio do processo pelo  $Gd^{3+}$ , isoladamente ou em associação ao salbutamol, podem prevenir a extrusão e morte celular epitelial e a consequente inflamação e o muco que resultam de um ataque de asma, oferecendo maior proteção do epitélio das vias aéreas, embora a sua segurança na utilização em humanos ainda não tenha sido avaliada.

[Anterior << Regulação Contração Muscular](#)

[Home](#)

Design by Walter Serralheiro

[Próximo >> Resposta Tardia](#)

## Referências

01. Bagley DC, Russell T, Ortiz-Zapater E, Stinson S, Fox K, Redd PF, Joseph M, Deering-Rice C, Reilly C, Parsons M, Brightling C, Rosenblatt J. Bronchoconstriction damages airway epithelia by crowding-induced excess cell extrusion. *Science* 2024; 384:66-73.
02. Tschumperlin DJ, Dai G, Maly IV, Kikuchi T, Laiho LH, McVittie AK, Haley KJ, Lilly CM, So PT, Lauffenburger DA, Kamm RD, Drazen JM. Mechanotransduction through growth-factor shedding into the extracellular space. *Nature* 2004; 429:83-6.
03. Grainge CL, Lau LC, Ward JA, Dulay V, Lahiff G, Wilson S, Holgate S, Davies DE, Howarth PH. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N Engl J Med* 2011; 364:2006-15.
04. Rosenblatt J, Raff MC, Cramer LP. An epithelial cell destined for apoptosis signals its neighbors to extrude it by an actin- and myosin-dependent mechanism. *Curr Biol* 2001; 11:1847-57.
05. Gu Y, Forostyan T, Sabbadini R, Rosenblatt J. Epithelial cell extrusion requires the sphingosine-1-phosphate receptor 2 pathway. *J Cell Biol* 2011; 193:667-76.
06. Slattum G, McGee KM, Rosenblatt J. P115 RhoGEF and microtubules decide the direction apoptotic cells extrude from an epithelium. *J Cell Biol* 2009; 186:693-702.
07. Castillo JR, Peters SP, Busse WW. Asthma Exacerbations: Pathogenesis, Prevention, and Treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5:918-927.
08. Eisenhoffer GT, Rosenblatt J. Bringing balance by force: live cell extrusion controls epithelial cell numbers. *Trends Cell Biol* 2013; 23:185-92.

[Anterior << Regulação Contração Muscular](#)

[Home](#)

Design by Walter Serralheiro

[Próximo >> Resposta Tardia](#)

