

ASMA: PATOGENIA Y BASES MOLECULARES

Silvia Sánchez-Cuéllar, Cristina López Riobos, María Somiedo Gutiérrez

PATOGENIA DEL ASMA

El asma es una enfermedad multifactorial, que se desarrolla en un individuo previamente susceptible sobre el que interactúan una serie de factores entre los que destacan los factores ambientales, los factores propios del huésped y los factores desencadenantes.

Factores que influyen en el riesgo de desarrollar asma

El asma es un proceso complejo cuyas causas todavía no se conocen de forma completa. Los factores de riesgo se pueden clasificar en:

- I. *Factores predisponentes*, que hacen que un individuo sea susceptible a padecer asma.
- II. *Factores causales*, que sensibilizan las vías aéreas, conduciendo al desarrollo del asma.
- III. *Factores coadyuvantes*, que, o bien incrementan la probabilidad de desarrollo del asma en respuesta a un factor causal, o bien incrementan la susceptibilidad del individuo a padecer asma.
- IV. *Factores desencadenantes*, que provocan exacerbaciones en individuos sensibilizados.

En un individuo determinado, el desarrollo de asma y la aparición de exacerbaciones agudas, son debidas a la interacción de múltiples factores predisponentes, ambientales y ocupacionales. En la tabla 1 se muestran ejemplos de estos factores de riesgo que pueden producir el desarrollo de asma o de una exacerbación.

Entre los factores más destacados que influyen para el desarrollo del asma o para el desarrollo de una agudización destacan los siguientes:

TABLA 1. Factores de riesgo para el desarrollo de asma o de una exacerbación

Factores predisponentes:

- Atopia
- Sexo

Factores causales:

- Alérgenos de la vivienda:
 - Ácaros domésticos
 - Alérgenos de animales
 - Hongos
- Alérgenos del aire libre:
 - Pólenes
 - Hongos
- Aspirina y otros AINEs
- Sensibilizantes ocupacionales

Factores contribuyentes:

- Infecciones respiratorias
- Bajo peso al nacimiento
- Dieta
- Contaminación del aire:
 - Contaminantes externos
 - Contaminantes internos
- Tabaquismo
 - Pasivo
 - Activo

Factores desencadenantes de las exacerbaciones:

- Alérgenos
- Infecciones respiratorias
- Ejercicio e hiperventilación
- Frío ambiental
- Alimentos, aditivos y fármacos

- **Genéticos:** el asma tiene un componente hereditario. Datos actuales muestran que los genes están implicados en la patogénesis del asma. La búsqueda de los genes se ha centrado en cuatro áreas:
 - Atopia.
 - Expresión de la hiperrespuesta bronquial.
 - Generación de mediadores de inflamación como las citocinas, quimioquinas y factores de crecimiento.
 - Determinación del balance entre la respuesta inmune Th1/Th2.
- **Sexo:** el sexo masculino es un factor de riesgo para desarrollar asma en los niños. Pasados los 14 años, la diferencia con el sexo femenino se estrecha y, en la edad adulta, el asma es más prevalente en la mujer. Esta diferencia en cuanto al sexo no está aclarada pero es posible que el tamaño más pequeño del pulmón al nacer en los varones sea la causa para explicar estas diferencias⁽¹⁾.
- **Alérgenos:** los alérgenos son una causa conocida de agudizaciones asmáticas, pero su papel específico en el desarrollo del asma aún no ha sido aclarado. La relación entre la exposición y la sensibilización en los niños depende del alérgeno, del tiempo de exposición, de la edad del niño y, probablemente, de factores genéticos.
- **Dieta:** el papel de la dieta, sobre todo al nacimiento, ha sido ampliamente estudiado en relación al desarrollo del asma. En general, se piensa que los bebés alimentados con fórmulas de leche de vaca o proteína de soja tienen una mayor incidencia de presentar sibilancias, en comparación con los alimentados con leche materna⁽²⁾.
- **Contaminación ambiental:** se ha observado que los niños con un mayor contacto con la polución presentan una peor función pulmonar y desarrollan asma pero esta relación debe ser estudiada. Sin embargo, hoy en día nadie duda del

papel que tiene la contaminación ambiental en el desarrollo de las agudizaciones asmáticas.

- **Tabaco:** el tabaco está asociado a un deterioro de la función pulmonar en personas asmáticas⁽³⁾, incrementa la gravedad del asma y puede hacer que los pacientes respondan menos al tratamiento, reduciendo el control de la enfermedad⁽⁴⁾. La exposición prenatal y después del nacimiento al tabaco se asocia a un mayor riesgo de desarrollar asma en la infancia⁽⁵⁾. Además, la exposición ambiental al tabaco (tabaquismo pasivo) incrementa el riesgo de infecciones del tracto respiratorio inferior en la infancia y en la juventud.
- **Obesidad:** la obesidad puede influir en la vía aérea, reduciendo el volumen de reserva espiratorio y la musculatura lisa bronquial⁽⁶⁾. Además, la liberación de múltiples mediadores de inflamación por los adipocitos como la interleucina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa o del inglés *tumor necrosis factor alfa*), la eotaxina combinados con bajos niveles de expresión de moléculas antiinflamatorias favorecen un estado sistémico inflamatorio que puede influir en la evolución de la enfermedad.
- **Infecciones:** durante la infancia, las infecciones por el virus respiratorio sincitial (VRS) y el virus parainfluenza producen un patrón de síntomas que pueden ser factores de riesgo para padecer asma en la infancia⁽⁷⁾. En contraposición, existe otra hipótesis que revela que la exposición a ciertas infecciones respiratorias en la infancia puede reducir el riesgo de desarrollar asma y otras enfermedades alérgicas en la edad adulta⁽⁸⁾.

INFLAMACIÓN DE LA VÍA AÉREA EN EL ASMA

El asma está considerado como un trastorno de origen inflamatorio producido en la vía aérea, en el que participan diferentes células

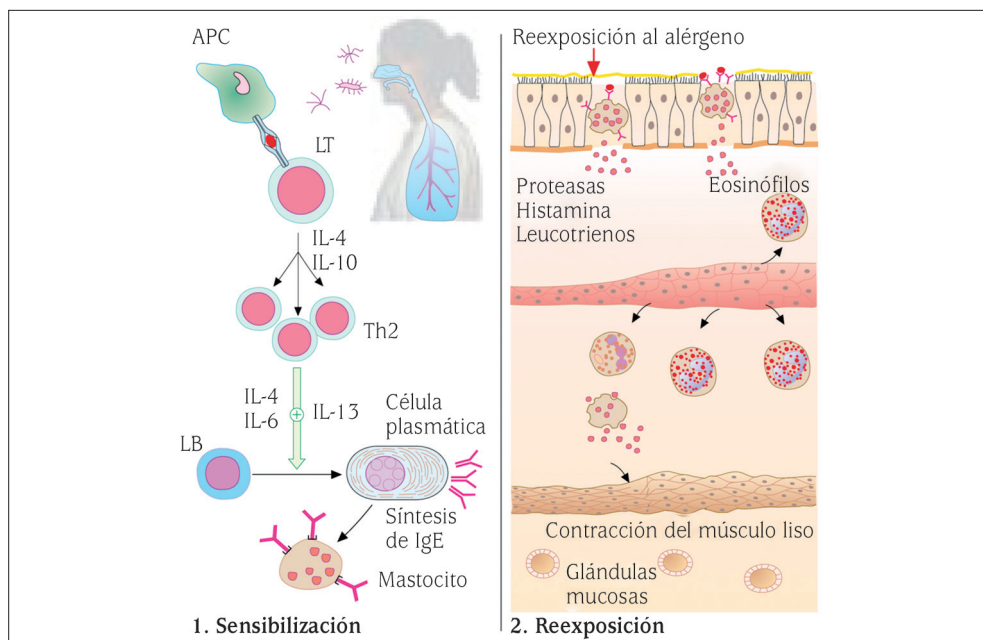


FIGURA 1. La sensibilización a los alérgenos puede ocurrir durante la infancia. Las células presentadoras de antígeno de la mucosa bronquial capturan al alérgeno inhalado y lo presentan a los LT CD4⁺, los cuales se diferencian a un fenotipo Th2. Estas células secretan IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, las cuales promueven la producción de IgE por parte de los linfocitos B. La IgE se une a su receptor FcεRI en los mastocitos, basófilos, eosinófilos y macrófagos. Durante la fase de exposición, el alérgeno puede interactuar de forma muy rápida con las moléculas de IgE ya unidas a la superficie de la membrana celular induciendo la liberación de mediadores tales como la histamina, proteasas, leucotrienos y prostaglandinas, entre otros. (Modificado de Color Atlas of Immunology. Burmeijer and Pezzuto Editors. Thieme editors; 2003).

inflamatorias y múltiples mediadores que dan lugar a los cambios fisiopatológicos característicos. De una manera aún no del todo aclarada, este patrón de inflamación está fuertemente asociado a la hiperreactividad de la vía aérea y a los síntomas de la enfermedad.

Alrededor de cien citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento, liberados por las células inflamatorias y estructurales de la vía aérea, crean un entorno complejo de señalización, e intervienen en la respuesta inflamatoria que existe en el asma. La disminución del calibre de la vía aérea es el evento final común, que conduce a los síntomas y a los cambios fisiológicos en el asma.

El asma ha sido clasificada desde que se comenzó a estudiar como asma “no alérgica” o “intrínseca” y asma “alérgica” o “extrínseca”. El asma “alérgica” en contraposición a la “no

alérgica” se caracteriza por niveles elevados de la inmunoglobulina E (IgE) en suero y por la presencia de otras manifestaciones alérgicas. Sin embargo, esta clasificación es meramente esquemática ya que la mayoría de las características clínicas se superponen y el patrón de inflamación parece ser similar en todas las formas clínicas de asma, ya sea alérgica, no alérgica o inducida por aspirina, y en todas las edades. La mayor parte de los estudios de los que deriva nuestro conocimiento sobre la inmunopatogénesis del asma proviene de investigaciones realizadas en modelos animales de asma alérgica.

El modelo actual del asma, que se representa en la figura 1, propone que el daño epitelial, ocasionado por factores ambientales y/o infecciosos, favorece la migración de las células dendríticas (CDs). En la fase de sensi-

TABLA 2. Principales componentes que actúan en la patogénesis del asma**Células del sistema inmune innato**

- Mastocitos
- Eosinófilos
- Basófilos
- Neutrófilos
- Células dendríticas
- Monocitos-Macrófagos

Células del sistema inmune adaptativo

- Linfocitos T helper (Th2, Th17, T reguladoras)
- Linfocitos B

Moléculas

- Inmunoglobulina E
- Citocinas (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-10, IL-17, IL-25, IL-33,...)

bilización, las CDs procesan a los antígenos (o alérgenos) y migran hacia los ganglios linfáticos locales donde interactúan con linfocitos T (LT) vírgenes o *naive* induciendo la diferenciación de las células T, principalmente a células T *helper* 2 (Th2). Diferentes citocinas y quimiocinas influyen en la activación de las CDs y en la maduración de los linfocitos Th2, así como en su migración hacia la mucosa epitelial. Las citocinas producidas por los linfocitos Th2 inducen la producción de la IgE y otros cambios asociados al asma como la eosinofilia de la vía aérea, la linfocitosis pulmonar y la mastocitosis. Cuando se produce una nueva exposición al alérgeno, se desencadena una respuesta donde la IgE, unida a la superficie de los mastocitos, tiene un papel esencial al inducir la secreción de mediadores que activan, a su vez, a las células del sistema inmune innato, como los eosinófilos y a las células del sistema inmune adaptativo, principalmente, células Th2, perpetuando así la respuesta inflamatoria en el asma.

Los principales componentes que actúan en la patogénesis del asma se resumen en la tabla 2.

Inmunoglobulina E

Desde su descubrimiento en 1967, la IgE ha tenido un papel importante en muchas enfermedades alérgicas, incluyendo el asma o la rinitis. En la actualidad, se considera que la IgE actúa como parte de una red de proteínas, las cuales incluyen sus dos principales receptores, FcεRI (receptor de alta afinidad de IgE) y CD23 (receptor de baja afinidad de IgE). El FcεRI se expresa en los basófilos, en los mastocitos, en las células presentadoras de antígeno (CPA), en los monocitos, en los eosinófilos y en las células del músculo liso. La IgE se encuentra predominantemente en las mucosas, siendo esta inmunoglobulina (Ig) una de las primeras moléculas de defensa que un patógeno encuentra al invadir el organismo. La IgE puede ser sintetizada localmente en la vía aérea encontrándose en el lavado broncoalveolar (LBA) de los pacientes asmáticos⁽⁹⁾. En el asma, las poblaciones de células B y células plasmáticas de la mucosa del tracto respiratorio están altamente seleccionadas para producir IgE. En la respuesta alérgica, el entrecruzamiento de los complejos IgE-FcεRI sobre la superficie de los mastocitos como consecuencia de la unión a los alérgenos, lleva a la degranulación de los mastocitos y a la síntesis de mediadores inflamatorios que, a su vez, inducirán el reclutamiento de células inflamatorias al lugar donde se encuentra el alérgeno. Por su parte, la unión de la IgE al FcεRI sobre la superficie de las CDs, resulta en el procesamiento y la presentación del alérgeno a las células Th2, participando así en la regulación de la respuesta inmunitaria adaptativa. Como veremos más adelante, la IL-4 e IL-13 secretadas por las células Th2 inducen, a su vez, la expresión de IgE. Los niveles de IgE en el asma se correlacionan positivamente con la presencia de síntomas, con la hiperreactividad bronquial (HRB), con la eosinofilia, con las crisis agudas o exacerbaciones asmáticas^(10,11).

Mastocitos o células cebadas

Los mastocitos o células cebadas son células mononucleares se encuentran presentes en

prácticamente todos los tejidos vascularizados y se localizan preferentemente cerca de las superficies de entrada de agentes patógenos incluyendo el epitelio de las vías aéreas.

Los diferentes estímulos o sustancias exógenas y endógenas, así como la señal mediada por la IgE y su receptor, son capaces de inducir la activación de los mastocitos, lo que produce la secreción de diferentes productos con actividad biológica que se encuentran almacenados en los gránulos citoplásmicos preformados del mastocito. En una persona alérgica, los mastocitos y otros tipos celulares disponen de IgE específica de antígeno unida ya al FcεRI y son liberados al medio pocos minutos después del reconocimiento antigénico.

Los mastocitos de los asmáticos tienen especial facilidad para degranularse ante estímulos que afectan a la osmolaridad del medio, como el ejercicio y la hiperventilación. Como se ha mencionado antes, los mastocitos tienen en su superficie un gran número de receptores de alta afinidad para IgE y cuando se produce la unión de la IgE con su receptor, el mastocito libera mediadores preformados, produciéndose, además, la síntesis *de novo* de éstos y otras citocinas. Entre estos mediadores se encuentran la histamina, los cisteinileucotrienos o las prostaglandinas D₂, que son importantes broncoconstrictores que amplifican la respuesta inflamatoria y alérgica y liberan diferentes citocinas, activan células de la respuesta inmune innata (eosinófilos, basófilos, neutrófilos y monocitos-macrófagos) y de la respuesta inmune adaptativa (células Th2, y otros tipos de células T y B) que, a su vez, secretan quimiocinas y citocinas, capaces de perpetuar la inflamación bronquial.

Los mastocitos infiltran los haces de células musculares lisas en el asma. El aumento de la concentración de los mastocitos, en el músculo liso de la vía aérea parece estar relacionado con la HRB⁽¹²⁾.

Eosinófilos

La participación de los eosinófilos, en los procesos que acompañan al asma, se descri-

bió hace ya más de 80 años y nuestros conocimientos sobre el papel de estas células continúan evolucionando en relación con los nuevos descubrimientos que se realizan en este campo. Muchos estudios han documentado la relación entre la eosinofilia pulmonar y el asma, siendo la infiltración eosinofílica una de las características principales del asma. Su número en sangre periférica y en el LBA se correlaciona con la gravedad de la enfermedad⁽¹³⁾, mientras que el grado de eosinofilia en la mucosa de las biopsias de pacientes asmáticos se correlaciona con la HRB⁽¹⁴⁾. El aumento de los eosinófilos en el esputo puede predecir una pérdida de control del asma y existen diferentes ensayos clínicos randomizados que muestran que, ajustando la dosis de glucocorticoides inhalados (GCI), se reduce la eosinofilia en el esputo, disminuyendo el número de exacerbaciones⁽¹⁵⁾.

Los niveles de eosinófilos están aumentados en el asma atópica (alérgica) y no atópica (no alérgica), sugiriendo que su presencia no se relaciona, necesariamente, con una respuesta inmunitaria mediada por IgE. Los eosinófilos desempeñan un papel central en la remodelación. Constituyen la principal fuente de la citocina profibrótica como es el factor de crecimiento y transformación beta (TGF-β o del inglés *transforming growth factor beta*) como veremos más adelante.

Neutrófilos

La participación del neutrófilo en la patogenia del asma está aún poco aclarada. Los neutrófilos tienen capacidad para liberar enzimas con actividad proteolítica (proteasas, elastasas, metaloproteinasas-9) y algunas citocinas como la IL-1, el TNF-α, la IL-6 o la IL-8. El neutrófilo es la primera célula que se recluta en la reacción alérgica y juega un papel en el desarrollo del asma grave crónica con una importante influencia en la presentación clínica y en la aparición repentina de las crisis asmáticas, eliminándose por apoptosis durante la resolución de la respuesta alérgica. La infiltración neutrofílica se observa frecuentemente en el

asma refractaria al tratamiento con obstrucción persistente de la vía aérea, en pacientes que fallecen de crisis asmática súbita. Además, se ha descrito un aumento del número de estas células en asmáticos fumadores y en aquellos con crisis asmáticas secundarias a infecciones víricas o a exposición a contaminantes. El incremento de los neutrófilos en estos enfermos puede ser secundario al tratamiento con esteroides, ya que reducen el número de eosinófilos en el esputo y aumenta el número de neutrófilos, al incrementar la expresión de la IL-8 que, a su vez, actúa como quimioatrayente de neutrófilos⁽¹⁶⁾.

Macrófagos

Los macrófagos están aumentados en la vía aérea y pueden ser activados por los alérgenos a través de los receptores para IgE de baja afinidad, liberando mediadores inflamatorios y citocinas que amplifican la respuesta inflamatoria. Los macrófagos alveolares, son una de las principales células del sistema inmune y se han implicado en la progresión y desarrollo del asma, ya que regulan la respuesta anti y proinflamatoria en la vía aérea⁽¹⁷⁾. Avances recientes sugieren que los macrófagos juegan un papel activo en la exacerbación de la respuesta Th2, en la inducción de la inflamación eosinofílica, en la remodelación de la vía aérea, en la fibrosis y en la hiperreactividad. La IL-13 y la IL-4 son las citocinas encargadas de estimular la diferenciación de los macrófagos en el pulmón tras el contacto con el alérgeno.

Basófilos

Los basófilos juegan un papel crucial en el inicio de la inflamación alérgica a través de la unión de los receptores de alta afinidad para la IgE que tienen en su superficie con el alérgeno⁽¹⁸⁾. Tras la interacción, se sintetizan y se liberan múltiples mediadores de la inflamación como la histamina, que participa en la respuesta inflamatoria tardía y son una fuente importante de citocinas como la IL-4 e IL-13.

Células dendríticas

Las CDs son una población de CPA, que se encuentran subyacentes a la mucosa y asociadas al epitelio de la vía aérea. Estas células expresan receptores del sistema inmune innato y tienen la capacidad de captar y procesar alérgenos y presentarlos a través del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) a los LT. Los microorganismos o contaminantes ambientales producen un daño en el epitelio bronquial de los asmáticos, que activa receptores de señalización en las células de la inmunidad innata que conlleva a la secreción de quimiocinas por parte de las células epiteliales de la vía aérea y al reclutamiento de las CDs inmaduras a la mucosa epitelial. En los individuos alérgicos, la captación de alérgenos está facilitada por la interacción de éste con la IgE unida a su receptor de alta afinidad (FcεRI). Las CDs captan los alérgenos de la superficie de la vía aérea y migran hacia los nódulos linfáticos regionales donde inducen la diferenciación de linfocitos Th2. Las CDs son capaces de detectar los alérgenos inhalados en ausencia de daño en la barrera epitelial, mediante la extensión de sus prolongaciones hacia la luz de la vía aérea. En muestras de esputo de pacientes asmáticos se ha detectado la presencia de estas células, que aumentan en número tras la exposición al alérgeno⁽¹⁹⁾. En la figura 2 se resume el papel de las CDs durante la fase de sensibilización en el asma.

Linfocitos T CD4 colaboradores o helper

Las alteraciones alérgicas, tales como el asma o la atopía, son causadas por alteraciones de la respuesta inmune. Los investigadores en el pasado han revelado que estas enfermedades son, a menudo, el resultado de una alteración entre los linfocitos Th1/Th2, los cuales son responsables de la respuesta humoral y de la respuesta de hipersensibilidad, respectivamente.

Actualmente las subpoblaciones Th1 y Th2 están muy bien caracterizadas, conociéndose los factores que influyen en su diferenciación, las citocinas que producen y sus funciones en la respuesta a patógenos, tumores y au-

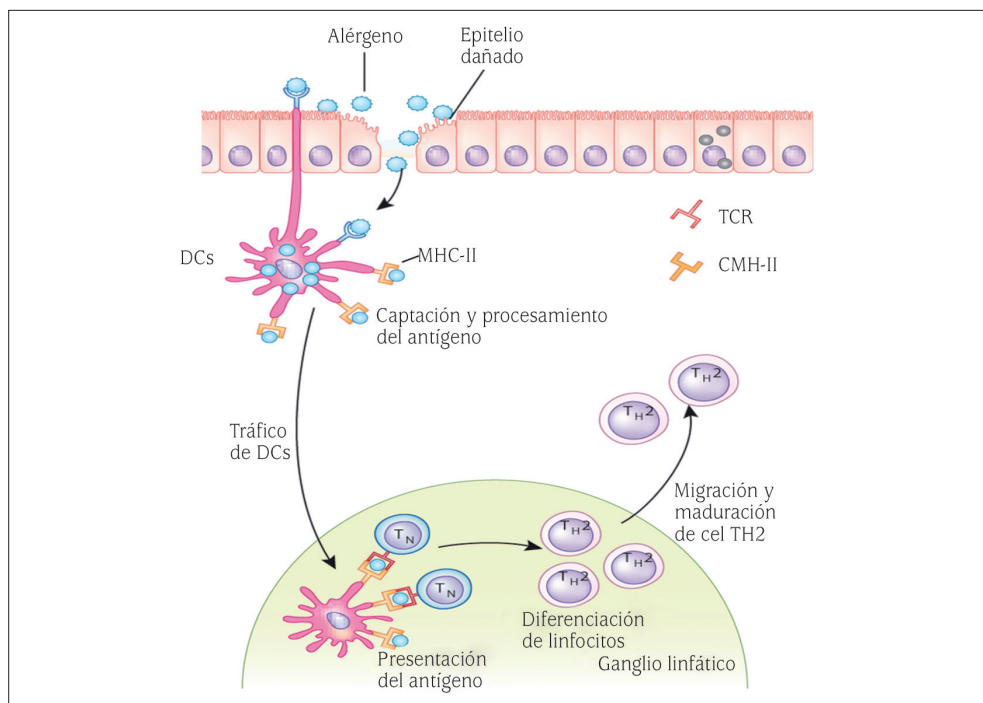


FIGURA 2. Papel de las células dendríticas en la fase de sensibilización. Las DCs procesan a los alérgenos detectados en el lumen de las vías aéreas, a través de sus prolongaciones o procesan aquellos alérgenos que han atravesado el epitelio previamente dañado. Las DCs migran a los ganglios locales donde presentan el antígeno a las células T vírgenes, a través del receptor de antígeno de las células T; CMH-II y las moléculas coestimuladoras, proceso que resulta en la diferenciación de los linfocitos Th2. (Modificado de Holgate ST. Innate and adaptive immune responses in asthma. *Nat Med.* 2012; 18 (5): 673-83).

toantígenos⁽²⁰⁾. Las células Th1 secretan, entre otras, el interferón gamma (IFN- γ) y regulan la inmunidad celular, mientras que las células Th2 secretan la IL-4, la IL-5, la IL-9 y la IL-13, mediando en la inmunidad humoral y en las respuestas alérgicas. Las citocinas secretadas por las células Th2 se resumen en la figura 3.

Los mecanismos responsables de la diferenciación de linfocitos Th2 durante las fases iniciales de la sensibilización en el asma no están del todo definidos. Sin embargo, es claro que la polarización hacia una respuesta Th2 requiere de la presencia de IL-4. Han pasado 20 años desde que el asma atópica se asoció a la activación de las células Th2 en la vía aérea. Estudios posteriores, tanto clínicos, genéticos como en modelos animales han demostrado que las células Th2 actúan y participan también en el asma no atópico⁽²¹⁾.

Las células Th2 tienen un papel primordial en la patogénesis del asma leve moderada, sin embargo, cuando la enfermedad comienza a ser más severa y crónica, es posible que los linfocitos Th1 puedan actuar a través de la secreción de IFN- γ , la cual inhibe la proliferación de la respuesta Th2⁽²²⁾. Durante la exacerbación asmática, las células Th1 y Th2 incrementan su número tanto en sangre como en el esputo⁽²³⁾. Se esperaría que las citocinas Th1 tuvieran un papel inhibitorio en el asma al impedir el desarrollo de las células Th2⁽²⁴⁾. Sin embargo, cuando se administra el IFN- γ en las vías respiratorias de los pacientes con asma, no hay mejoría de los síntomas asociados a la enfermedad⁽²⁵⁾. En un modelo animal de asma alérgica crónica, se ha demostrado recientemente que la hiperreactividad de la vía aérea es dependiente del IFN- γ ⁽²⁶⁾. La correlación entre el número de

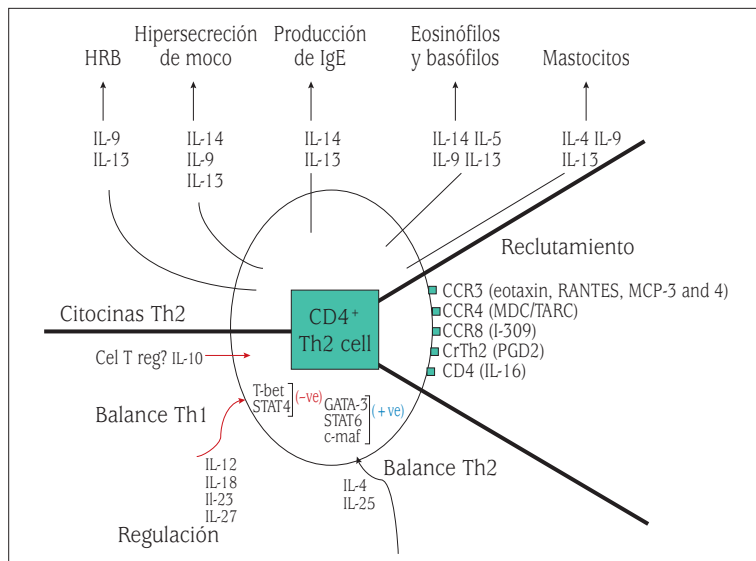


FIGURA 3. Representación de los factores que influyen en la regulación, reclutamiento y funciones efectoras de las células Th2. *IL-4: síntesis de IgE y diferenciación a linfocitos Th2; IL-5: diferenciación y reclutamiento de los eosinófilos; IL-9: reclutamiento y crecimiento de los mastocitos; IL-13: regulación de la HRB.* (Modificado de Larche M, Robinson DS, Kay AB. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111 (3): 450-63; quiz 64).

células Th2 y gravedad sugiere un papel esencial para las citocinas Th2 en el asma⁽²⁷⁾. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que en el asma existen diferentes fenotipos clínicos como el asma eosinofílico o asma no eosinofílico sugiriendo que existen otros mecanismos además de las células Th2, que actúan en la fisiopatología de algunos pacientes⁽²⁸⁾.

Interleucina 4

La IL-4 está implicada en la diferenciación y en la estimulación de las células Th2, como se ha comentado anteriormente, en la síntesis de la IgE y en la activación de macrófagos⁽²⁹⁾.

Interleucina 5

La IL-5 actúa en el crecimiento, en la supervivencia y activación de eosinófilos. Los niveles de la IL-5 en el esputo de pacientes asmáticos se correlacionan con las exacerbaciones de estos pacientes. Además, la asociación de la IL-5 con la sinusitis crónica y con los pólipos nasales apoya el papel de la IL-5 en la patogénesis de este subconjunto de pacientes con asma grave⁽³⁰⁾.

Interleucina 9

La IL-9 es una citocina que actúa mejorando la producción de citocinas Th2, la produc-

ción de moco de la vía aérea y la diferenciación de los eosinófilos y basófilos, entre otras acciones⁽³¹⁾. Su expresión está incrementada en la vía aérea de pacientes asmáticos.

Interleucina 13

Se ha demostrado un aumento de los niveles de IL-13 en las vías respiratorias de los pacientes con asma atópica y aquellos con asma no atópica. Además, la IL-13 comparte la actividad con la IL-4 en la producción de la IgE por las células B, en la activación de los monocitos y macrófagos y aumenta la producción de moco a través de la hiperplasia de las células escamosas⁽³²⁾. Así, la IL-13 tiene efectos pleiotrópicos en el asma, incluyendo un importante papel en el desarrollo de la hiperreactividad de la vía aérea y en la remodelación.

Células efectoras Th17

Una amplia variedad de evidencias experimentales han sugerido que el espectro del repertorio inmune podría no deberse a un simple destino binario, adoptado por las células $CD4^+$. Estas hipótesis han culminado con el descubrimiento de una nueva subpoblación de $LT\ CD4^+$, las células $Th17^{(53)}$.

Esta subpoblación Th17 se caracteriza por producir un patrón de citocinas, entre las que se encuentran la IL-17A, la IL-17F, la IL-21 y la IL-22. Actualmente, la subpoblación de células Th17 está muy bien caracterizada, conociéndose al igual que ocurre con la subpoblación de linfocitos Th1 y Th2, los factores que influyen en su diferenciación, las citocinas que producen y sus funciones en la respuesta a patógenos, tumores y autoantígenos.

Muchas patologías previamente explicadas por la activación de los linfocitos Th1 o Th2 parecen ahora estar relacionadas, al menos en parte, con las células Th17. Aunque el asma es considerada como una enfermedad inflamatoria dependiente de linfocitos Th2, en los últimos años, han surgido evidencias consistentes sobre la contribución de las células Th17 en esta enfermedad. La implicación de la respuesta Th17, en la patogénesis del asma, se ha demostrado por la sobreexpresión de la IL-17, a nivel de ácido ribonucleico (ARN), en la vía aérea en un modelo de asma animal, que fue confirmado en pacientes asmáticos, observando un incremento de los niveles de esta citocina en los pulmones, esputo, en el LBA o suero de pacientes asmáticos, con respecto a sujetos sanos⁽³⁴⁾. Se ha descrito que los niveles de IL-17 se correlacionan con el grado de severidad de la enfermedad⁽³⁵⁾, sugiriendo la contribución de esta citocina en la patogénesis del asma. Además, la IL-17 induce la liberación de una amplia variedad de citocinas y quimiocinas de diferentes tipos celulares, asociándose al reclutamiento de los neutrófilos en la vía aérea⁽³⁶⁾.

Células T reguladoras

Las células T reguladoras (T reg.) ejercen un papel muy importante en la tolerancia y regulación de la respuesta inmune. Existen dos tipos principales de células T reg., las naturales que derivan del timo, que son CD4 CD25⁺, y expresan niveles elevados del factor de transcripción Foxp3, el cual es esencial para su desarrollo y función. El otro tipo son las T reg. inducidas o adaptativas que se de-

sarrollan en la periferia a partir de LT CD4⁺ bajo condiciones particulares de presentación antigénica. Este tipo de células T reg. secretan citocinas antiinflamatorias como la IL-10 y el TGF- β . Durante los últimos años se ha publicado un número creciente de estudios que apoyan el papel de las células T reg. en la supresión de la enfermedad alérgica de la vía aérea⁽³⁷⁾. Los mecanismos propuestos que median la supresión del asma alérgica por las células T reg. involucran a las citocinas inmunomoduladoras, IL-10 y TGF- β .

CARACTERÍSTICAS FISIOPATOLÓGICAS DE LA REMODELACIÓN

La remodelación en el asma implica una amplia variedad de cambios de la vía aérea, como se observa en la figura 4 y se resumen en la tabla 3.

La remodelación de la vía aérea en los pacientes asmáticos se descubrió, por primera vez, hace más de 85 años, a través del estudio del asma de riesgo vital. Inicialmente, se pensó que la contracción de la musculatura lisa y, por supuesto, las alteraciones intrínsecas de los miocitos eran los causantes de producir el asma. El papel central que jugaba la inflamación en el asma no tomó protagonismo hasta que numerosos estudios realizados en biopsias de pacientes asmáticos, con diferentes grados de severidad, demostraron la existencia de células y mediadores de la inflamación. Posteriormente, el beneficio clínico que producían los esteroides confirmó el importante papel de la inflamación en el asma.

La remodelación bronquial se produce de forma paralela al proceso de inflamación, y conlleva una serie de cambios estructurales secundarios a los fenómenos de reparación-cicatrización. La remodelación es la consecuencia final de una pérdida progresiva de función pulmonar, que es proporcional a la duración y gravedad de la enfermedad⁽³⁸⁾. Se ha estipulado que la inflamación crónica produce la remodelación en la vía aérea, observándose alteraciones estructurales responsables de la patogénesis y de las manifestaciones clínicas del asma.

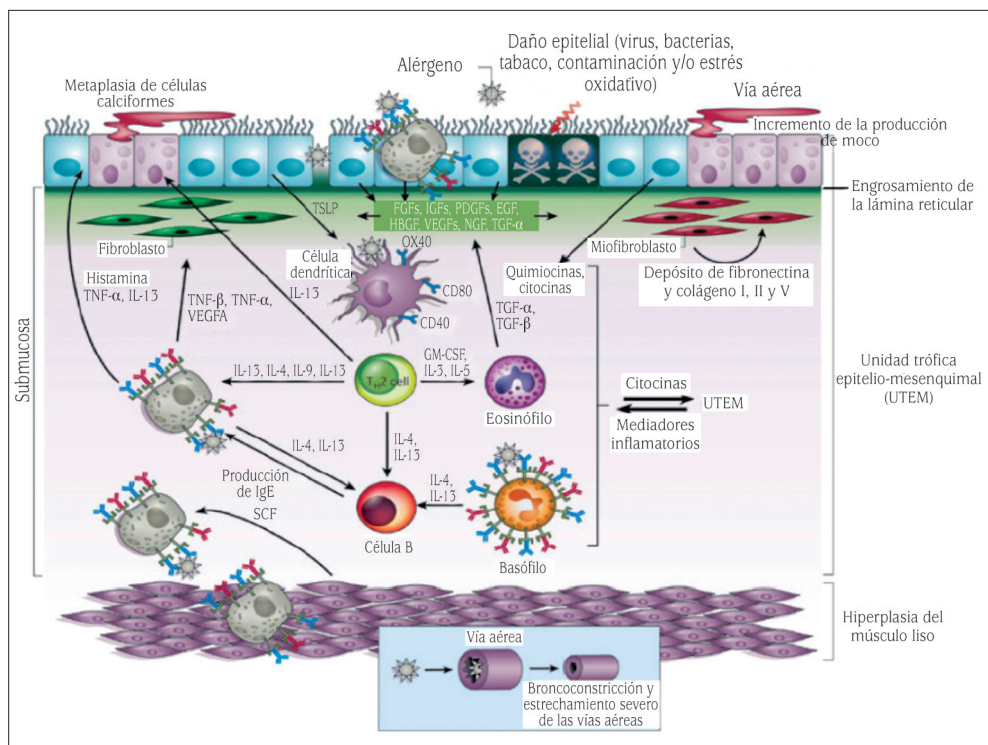


FIGURA 4. Fase crónica de la inflamación de la vía aérea del asma inducida por alérgenos. La exposición persistente y repetitiva de los alérgenos actúa en el epitelio bronquial de la vía aérea, donde actúan las células del sistema inmune y del sistema adaptativo, produciendo cambios importantes como el engrosamiento de las paredes de las vías aéreas (incluyendo el epitelio, la lámina reticular, la submucosa, el músculo liso), el aumento del depósito de la matriz extracelular, la hiperplasia de las células caliciformes que se asocia a la producción de moco. (Modificado de Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM. The development of allergic inflammation. *Nature*. 2008; 454 (7203): 445-54).

TABLA 3. Cambios en la vía aérea característicos de la remodelación en el asma

• Cambios en el epitelio • Aumento de la secreción de moco por las células caliciformes • Incrementos en la producción de citocinas y quimiocinas por las células epiteliales • Inflamación de la submucosa • Engrosamiento de la capa muscular de la vía aérea con incremento del tamaño, número y funciones de la musculatura lisa bronquial • Incrementos del número de fibroblastos/miofibroblastos activados • Fibrosis subepitelial • Cambios vasculares principalmente en la vía aérea grande	→ Engrosamiento y mayor rigidez de la vía aérea ↓ Menor respuesta al tratamiento y mayor obstrucción bronquial
---	---

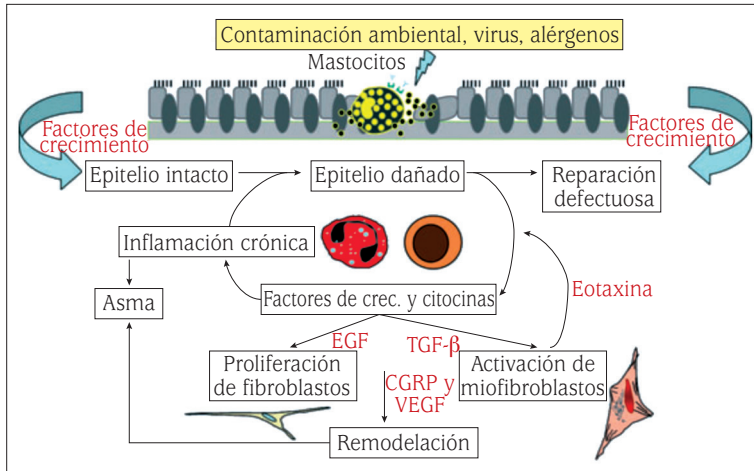


FIGURA 5. Relación entre el epitelio y el mesénquima. La unidad trófica epitelio-mesénquimal produce diversos factores de crecimiento y citocinas que perpetúan la inflamación crónica de la vía aérea. (Modificado de Holgate ST. The sentinel role of the airway epithelium in asthma pathogenesis. *Immunol Rev.* 2011; 242 (1): 205-19).

Cambios en el epitelio

El epitelio bronquial representa la barrera que protege el medio interno contra los factores externos ambientales. Diferentes publicaciones sugieren que el asma desarrolla primitivamente una serie de defectos en la capa epitelial, lo que permite a los alérgenos ambientales (patógenos, alérgenos, polución o el hábito tabáquico), microorganismos y toxinas o virus respiratorios acceder a las vías respiratorias. Estos microorganismos o factores mecánicos estresantes producen un daño epitelial, con la subsiguiente liberación de mediadores de inflamación, que contribuyen a la remodelación en la submucosa subyacente.

Las alteraciones del epitelio bronquial incluyen la pérdida y/o hiperplasia de las células ciliadas, la regulación positiva de factores de crecimiento, de citocinas y de quimiocinas, produciendo una rotura en el epitelio, con escasa probabilidad de reparación.

Múltiples mediadores de inflamación, incluyendo el TGF- β y las quimiocinas, son liberados del epitelio dañado o en respuesta a mediadores de inflamación como la IL-13. Estos mediadores poseen un papel importante en el desarrollo de la fibrosis subepitelial y en el incremento de la musculatura lisa bronquial. Esto ha permitido al Profesor Holgate proponer que, en el asma, se desarrolla, inicialmente, un trastorno en la "unidad trófica epitelio-mesénquimal", que parece

que regula el fenómeno de la remodelación, tan característico de la inflamación crónica de las vías aéreas en los pacientes asmáticos⁽⁵⁹⁾, como se muestra en la figura 5.

A pesar de estas hipótesis, el conocimiento sobre los cambios tisulares crónicos, que ocurren en el paciente asmático, es complejo y son necesarios más estudios para determinar el papel que tiene el epitelio bronquial en la patogénesis del asma, para identificar futuras terapias, que puedan proteger la vía aérea de los factores de riesgo. La mayoría de las investigaciones sobre la inflamación crónica implican modelos animales experimentales que no pueden considerarse idénticos a las enfermedades humanas, o bien estudios de biopsias, en pacientes que padecen la enfermedad.

Secreción de moco y células escamosas

Las citocinas Th2, principalmente la IL-9 e IL-13, además de la IL-1 β e IL-17, han demostrado estar involucradas en la regulación de la síntesis de mucinas MUC5AC y MUC5B y en el desarrollo de la hiperplasia de las células escamosas, siendo ambas características fisiopatológicas de la remodelación de la vía aérea en sujetos asmáticos.

Mediadores de la inflamación

Las células inflamatorias y estructurales secretan mediadores inflamatorios, citocinas

y quimiocinas, que son fundamentales en la iniciación y en la sincronización de la remodelación de la vía aérea de los pacientes asmáticos. Entre estos mediadores de inflamación, se han identificado las siguientes citocinas:

- Citocinas reguladoras de la respuesta inmune: TGF- β e IL-11.
- Citocinas Th2: IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13.
- Citocinas Th17: IL-17A, IL-17F, IL-17E (IL-25).
- Citocinas antiinflamatorias: IL-10.
- Quimiocinas derivadas del epitelio: RANTES, proteínas inflamatorias del macrófago 1 α , IL-8 y eotaxina.
- Metaloproteinasas.

TGF- β

El TGF- β es una citocina pleiotrópica con diferentes funciones dependiendo del microambiente y de las condiciones celulares. Aunque muchas células secretan TGF- β , los eosinófilos constituyen una de las fuentes principales de secreción de esta citocina en los pacientes asmáticos⁽⁴⁰⁾. El TGF- β se ha implicado en la remodelación que existe en el asma y en otras enfermedades respiratorias inflamatorias al promover la diferenciación de los fibroblastos a miofibroblastos, e inducir la proliferación de las células de la musculatura lisa bronquial. Además, actúa en la expresión de las metaloproteinasas y de sus inhibidores, influyendo así en la síntesis y en la degradación de la matriz extracelular y aumenta la proliferación de las células escamosas así como la secreción de moco. Los pacientes con asma muestran incrementos de la expresión del TGF- β en las biopsias bronquiales y en el LBA en comparación con sujetos sanos y sus niveles de expresión, se correlacionan con el grado de fibrosis subepitelial⁽⁴¹⁾.

Interleucina 11

La IL-11 es una citocina que se expresa selectivamente en los eosinófilos y en las células epiteliales de pacientes con asma moderada severa. Actúa en la fibrosis subepitelial, en el engrosamiento de las paredes de la vía aérea,

en la diferenciación de los miofibroblastos y en la proliferación de las células de la musculatura lisa bronquial. Se ha observado que los niveles de expresión de la IL-11 se correlacionan con la gravedad del asma y con la fibrosis subepitelial⁽⁴²⁾.

Interleucina 10

La IL-10 es una citocina con potentes propiedades antiinflamatorias que juega un papel crucial e importante y, a menudo, esencial, en la prevención de las patologías inflamatorias y autoinmunes, regulando la inflamación local al inhibir la respuesta Th1 y Th2. Esto ha conducido a un considerable interés por su potencial terapéutico en el tratamiento de una amplia gama de patologías inmunes, incluyendo el asma aunque los mecanismos reguladores de esta citocina no han sido, todavía, claramente resueltos.

La IL-10 fue inicialmente descrita como una citocina Th2, pero hoy se acepta que se expresa en todos los subconjuntos de las poblaciones de linfocitos T CD4⁺, incluyendo Th1, Th2, Th17 y las células T reg. En el contexto del asma, la IL-10 inhibe la eosinofilia en parte por la supresión de la IL-5 y el factor estimulador de colonias gránulo-monocíticas (GM-CSF o del inglés *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*)⁽⁴³⁾. Se ha descrito que los macrófagos alveolares de los pacientes con asma alérgica atópica presentan una deficiencia en la producción de la IL-10⁽⁴⁴⁾.

Interleucina 33

La IL-33 es un miembro de la familia de la IL-1 β . La IL-33 induce lesiones en el pulmón, como la hipertrofia de la capa media de las arterias, la infiltración vascular de los eosinófilos y células mononucleares y la hipertrofia del epitelio bronquial con un incremento de la producción de moco⁽⁴⁵⁾.

Interleucina 25

La IL-25, o también conocida como IL-17E, es un miembro de la familia de las citocinas Th17. Las células inflamatorias de la submucosa

de biopsias bronquiales de pacientes con asma muestran niveles altos de la IL-25, comparado con los controles sanos⁽⁴⁶⁾. *In vitro*, la IL-25 promueve la diferenciación de las células Th2. La administración sistémica de la IL-25 o la sobreexpresión de la IL-25 induce citocinas Th2 y producción de eotaxinas, lo cual produce eosinofilia, incremento de la IgE en el suero, secreción de moco y otros cambios patológicos^(47,48).

Quimiocinas

Las quimiocinas se han descrito recientemente como moléculas importantes en el desarrollo de la remodelación de la vía aérea y pueden ser expresadas por muchas células en el pulmón, incluyendo las células epiteliales y las células de la musculatura lisa bronquial en los pacientes asmáticos. Actúan en el reclutamiento de las células inmunes al lugar de la inflamación, contribuyendo así a la remodelación de la vía aérea que existe en el asma.

Metaloproteinasas

La metaloproteinasa de la matriz (MMP)-9 es quizá el mediador inflamatorio más estudiado en el asma. Niveles elevados de la MMP-9 se han encontrado en el esputo y en el LBA de pacientes con asma, correlacionándose con la extensión de la infiltración de las células inflamatorias y con la gravedad del asma⁽⁴⁹⁾.

Incremento de la musculatura lisa bronquial

Las células de la musculatura lisa bronquial constituyen las principales células estructurales dentro del bronquio. En la vía aérea de los asmáticos existe una proliferación o hiperplasia y un incremento del tamaño o hipertrofia de las células del músculo liso, produciendo una obstrucción de la vía aérea⁽⁵⁸⁾. Como se ha descrito anteriormente, los mastocitos que son una fuente importante de mediadores inflamatorios, aparecen en grandes cantidades en la musculatura lisa bronquial, pudiendo influir en el desarrollo de la hiperreactividad de las vías aéreas, característica típica del asma.

Fibrosis subepitelial

Los fibroblastos son células planas, estrelladas, grandes, que residen en la proximidad del epitelio basal. En un ambiente inflamatorio, como ocurre en los asmáticos, los fibroblastos se activan/diferencian a miofibroblastos, los cuales secretan mediadores inflamatorios y proteínas de la matriz extracelular, incluyendo colágeno I, II y V o fibronectina. El compartimento de la matriz extracelular de la vía aérea es dinámico, reflejando una lucha constante entre la síntesis y la degradación, que es regulada por la acción de las MMP y de los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas. Un cambio en el balance, hacia un incremento en el depósito de la matriz extracelular, produce fibrosis, dando lugar a alteraciones estructurales de la vía aérea, afectando sus propiedades mecánicas. En los pacientes asmáticos, la susceptibilidad hacia el daño y hacia la respuesta aberrante en la reparación, produce una activación persistente de los fibroblastos, permitiendo así el desarrollo de la fibrosis subepitelial⁽⁵⁰⁾.

Angiogénesis

Existen evidencias que indican un incremento anormal en el número y tamaño de los microvasos, dentro del tejido bronquial, característico de la remodelación de la vía aérea. El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF o del inglés *vascular endothelial growth factor*) actúa aumentando la permeabilidad de los vasos sanguíneos anormales, provocando una dilatación del vaso y edema, lo cual contribuye al estrechamiento de la vía aérea. Además, estos vasos son una fuente importante de células inflamatorias y citocinas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med*. 1995; 332 (3): 133-8.
2. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115 (6): 1238-48.

3. O'Byrne PM, Lamm CJ, Busse WW, Tan WC, Pedersen S. The effects of inhaled budesonide on lung function in smokers and nonsmokers with mild persistent asthma. *Chest*. 2009; 136 (6): 1514-20.
4. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Lafferty J, Fraser I, Spears M, et al. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174 (2): 127-33.
5. Cohen RT, Raby BA, Van Steen K, Fuhlbrigge AL, Celedon JC, Rosner BA, et al. In utero smoke exposure and impaired response to inhaled corticosteroids in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126 (3): 491-7.
6. Shore SA, Fredberg JJ. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115 (5): 925-7.
7. Sly PD, Kusel M, Holt PG. Do early-life viral infections cause asthma? *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125 (6): 1202-5.
8. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*. 1999; 354 (9178): 541-5.
9. Rosenwasser LJ. Mechanisms of IgE Inflammation. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011; 11 (2): 178-83.
10. Balzar S, Strand M, Rhodes D, Wenzel SE. IgE expression pattern in lung: relation to systemic IgE and asthma phenotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119 (4): 855-62.
11. Crestani B. Endothelin could participate in the epithelial-mesenchymal transition of alveolar type II cells (AEC) in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007; 37 (5): 624.
12. Brightling CE, Bradding P, Pavord ID, Wardlaw AJ. New insights into the role of the mast cell in asthma. *Clin Exp Allergy*. 2003; 33 (5): 550-6.
13. Barrett NA, Austen KE. Innate cells and T helper 2 cell immunity in airway inflammation. *Immunity*. 2009; 31 (3): 425-37.
14. 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.
15. Petsky HL, Kynaston JA, Turner C, Li AM, Cates CJ, Lasserson TJ, et al. Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(2):CD005603.
16. Maneechotesuwan K, Essilfie-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.
17. Muller U, Piehler D, Stenzel W, Kohler G, Frey O, Held J, et al. Lack of IL-4 receptor expression on T helper cells reduces T helper 2 cell polyfunctionality and confers resistance in allergic bronchopulmonary mycosis. *Mucosal Immunol*. 2012; 5 (3): 299-310.
18. Obata K, Mukai K, Tsujimura Y, Ishiwata K, Kawano Y, Minegishi Y, et al. Basophils are essential initiators of a novel type of chronic allergic inflammation. *Blood*. 2007; 110 (3): 913-20.
19. Dua B, Watson RM, Gauvreau GM, O'Byrne PM. Myeloid and plasmacytoid dendritic cells in induced sputum after allergen inhalation in subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126 (1): 133-9.
20. Reiner SL. Development in motion: helper T cells at work. *Cell*. 2007; 129 (1): 33-6.
21. Humbert M, Durham SR, Ying S, Kimmitt P, Barkans J, Assoufi B, et al. IL-4 and IL-5 mRNA and protein in bronchial biopsies from patients with atopic and nonatopic asthma: evidence against "intrinsic" asthma being a distinct immunopathologic entity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 154 (5): 1497-504.
22. Afshar R, Medoff BD, Luster AD. Allergic asthma: a tale of many T cells. *Clin Exp Allergy*. 2008; 38 (12): 1847-57.
23. Mameessier E, Nieves A, Lorec AM, Dupuy P, Pinot D, Pinet C, et al. T-cell activation during exacerbations: a longitudinal study in refractory asthma. *Allergy*. 2008; 63 (9): 1202-10.
24. Paul WE, Zhu J. How are T(H)2-type immune responses initiated and amplified? *Nat Rev Immunol*. 2010; 10 (4): 225-35.
25. Boguniewicz M, Martin RJ, Martin D, Gibson U, Celniker A, Williams M, et al. The effects of nebulized recombinant interferon-gamma in asthmatic airways. *J Allergy Clin Immunol*. 1995; 95 (1 Pt 1): 133-5.
26. Kumar RK, Yang M, Herbert C, Foster PS. Interferon-gamma, pulmonary macrophages and airway responsiveness in asthma. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2010; 11 (4): 292-7.
27. Larche M, Robinson DS, Kay AB. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111 (3): 450-63; quiz 64.

28. Haldar P, Pavord ID. Noneosinophilic asthma: a distinct clinical and pathologic phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119 (5): 1043-52; quiz 53-4.
29. Ansel KM, Djuretic I, Tanasa B, Rao A. Regulation of Th2 differentiation and Il4 locus accessibility. *Annu Rev Immunol*. 2006; 24: 607-56.
30. Riechelmann H, Deutschle T, Rozsasi A, Keck T, Polzehl D, Burner H. Nasal biomarker profiles in acute and chronic rhinosinusitis. *Clin Exp Allergy*. 2005; 35 (9): 1186-91.
31. Steenwinckel V, Louahed J, Orabona C, Huaux F, Warnier G, McKenzie A, et al. IL-13 mediates in vivo IL-9 activities on lung epithelial cells but not on hematopoietic cells. *J Immunol*. 2007; 178 (5): 3244-51.
32. Wills-Karp M. Interleukin-13 in asthma pathogenesis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2004; 4 (2): 123-31.
33. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, et al. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol*. 2005; 6 (11): 1123-32.
34. Al-Ramli W, Prefontaine D, Chouiali F, Martin JG, Olivenstein R, Lemiere C, et al. T(H)17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123 (5): 1185-7.
35. Barczyk A, Pierzchala W, Sozanska E. Interleukin-17 in sputum correlates with airway hyperresponsiveness to methacholine. *Respir Med*. 2003; 97 (6): 726-33.
36. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med*. 2009; 361 (9): 888-98.
37. Smyth LJ, Eustace A, Kolsum U, Blaikely J, Singh D. Increased airway T regulatory cells in asthmatic subjects. *Chest*. 2010; 138 (4): 905-12.
38. Al-Muhsen S, Johnson JR, Hamid Q. Remodeling in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128 (3): 451-62; quiz 63-4.
39. Holgate ST. A look at the pathogenesis of asthma: the need for a change in direction. *Discov Med*. 2010; 9 (48): 439-47.
40. Minshall EM, Leung DY, Martin RJ, Song YL, Cameron L, Ernst P, et al. Eosinophil-associated TGF-beta1 mRNA expression and airways fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1997; 17 (3): 326-33.
41. Doherty T, Broide D. Cytokines and growth factors in airway remodeling in asthma. *Curr Opin Immunol*. 2007; 19 (6): 676-80.
42. Minshall E, Chakir J, Laviolette M, Molet S, Zhu Z, Olivenstein R, et al. IL-11 expression is increased in severe asthma: association with epithelial cells and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105 (2 Pt 1): 232-8.
43. Faith A, Singh N, Farooque S, Dimeloe S, Richards DF, Lu H, et al. T cells producing the anti-inflammatory cytokine IL-10 regulate allergen-specific Th2 responses in human airways. *Allergy*. 2012; 67 (8): 1007-13.
44. Bellinghausen I, Knop J, Saloga J. The role of interleukin 10 in the regulation of allergic immune responses. *Int Arch Allergy Immunol*. 2001; 126 (2): 97-101.
45. Hammad H, Lambrecht BN. Dendritic cells and airway epithelial cells at the interface between innate and adaptive immune responses. *Allergy*. 2011; 66 (5): 579-87.
46. Letuve S, Lajoie-Kadoch S, Audusseau S, Rothenberg ME, Fiset PO, Ludwig MS, et al. IL-17E upregulates the expression of proinflammatory cytokines in lung fibroblasts. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117 (3): 590-6.
47. Fort MM, Cheung J, Yen D, Li J, Zurawski SM, Lo S, et al. IL-25 induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-associated pathologies in vivo. *Immunity*. 2001; 15 (6): 985-95.
48. Hurst SD, Muchamuel T, Gorman DM, Gilbert JM, Clifford T, Kwan S, et al. New IL-17 family members promote Th1 or Th2 responses in the lung: in vivo function of the novel cytokine IL-25. *J Immunol*. 2002; 169 (1): 443-53.
49. Cundall M, Sun Y, Miranda C, Trudeau JB, Barnes S, Wenzel SE. Neutrophil-derived matrix metalloproteinase-9 is increased in severe asthma and poorly inhibited by glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 112 (6): 1064-71.
50. Holgate ST. The airway epithelium is central to the pathogenesis of asthma. *Allergol Int*. 2008; 57 (1): 1-10.