



Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org



EDITORIAL

Is there a role for regenerative medicine in chronic rhinosinusitis with nasal polyps? ☆



Existe um papel para a medicina regenerativa na rinossinusite crônica com pólipos nasais?

Durante os últimos cinco anos, foram publicados mais de 1.600 artigos sobre rinossinusite crônica com polipose nasal (RSCcPN). Apesar disso, sua fisiopatologia ainda não se encontra totalmente compreendida. RSCcPN é uma doença inflamatória evidente e reverberante, que leva ao recrutamento de várias células inflamatórias, caracterizada pela presença de eosinófilos, neutrófilos e mastócitos.¹ Apesar de uma resposta Th2 ter sido inicialmente considerada como um dos principais mecanismos inflamatórios presentes na RSCcPN, reconhece-se agora que ambas as respostas Th1 e Th2 podem ser observadas em pacientes com RSCcPN, depende da etnia ou das doenças associadas.¹ Como exemplo, pacientes asiáticos e aqueles com fibrose cística tendem a apresentar mais frequentemente um perfil inflamatório Th1, em comparação com indivíduos europeus com pólipos nasais. Deve se ressaltar que a razão para tal processo inflamatório intenso, bem como os diferentes padrões inflamatórios, ainda não está completamente estabelecida.

Um aumento na valorização do papel potencial do epitélio nasal e de sua barreira e funções defensivas associadas pode ajudar a melhorar o nosso entendimento sobre a patogênese da RSC. Novas evidências¹⁻³ demonstram cada vez mais que as células epiteliais nasais não são simplesmente barreiras passivas entre os ambientes exteriores e interiores do hospedeiro, mas, em vez disso, desempenham um papel ativo na modulação e coordenação de respostas do hospedeiro ao ambiente externo. Elas são capazes de monitorar o ambiente para a presença de ameaças com a detecção de agentes patogênicos, podem estabelecer respostas defensivas e induzir vias de sinalização, com geração de inflamação subsequente e recrutamento celular.

A integridade da barreira epitelial é determinada por junções oclusivas (localizadas em região mais apical e compostas de molécula A de adesão juncional oclusivas e de família claudina), junções *adherens* (compostas por E-caderina e cateninas) e desmossomos (compostos principalmente por desmogleína e desmocolina).² Todas essas moléculas regulam a permeabilidade célula a célula e estão associadas a diferentes vias, com papéis distintos na homeostase.

Uma barreira epitelial comprometida pode ser causa racional para um processo reverberante, uma vez que a maior permeabilidade aos alérgenos, poluentes, bactérias, vírus, fungos e outros⁴ facilitaria sua penetração na camada superficial. Além disso, poderia contribuir para o transporte desregulado de íons e de fluido através das células epiteliais, bem como para a função celular alterada. Em apoio a esse conceito, já foi comprovado que um epitélio comprometido promove uma sinalização Th2 em vias aéreas inferiores⁴ e a asma, a rinossinusite crônica e, mais recentemente, a rinite alérgica² foram associadas com menor expressão de proteínas de junções oclusivas. É intrigante o fato de que esses distúrbios também compartilham bases genéticas similares.⁵

No entanto, pouco se sabe sobre as causas potenciais para esses defeitos da barreira e o seu impacto real sobre a RSCcPN. Os defeitos epiteliais levam à inflamação, ou seria o contrário, com agentes ambientais que contribuem para o epitélio disfuncional?

Nosso grupo^{6,7} tem feito estudos de associação genômica ampla (GWAS), agrupado para avaliar possíveis polimorfismos genéticos associados à RSC. Entre os 400 potenciais genes identificados, aqueles relacionados de maneira mais importante foram LAMA2 (laminina- α 2) e LAMB1 (laminina- β 1). As lamininas são proteínas essenciais à lâmina basal. Assim, esse resultado sugere que distúrbio(s) genético(s) em componentes celulares pode(m) levar à disfunção epitelial na RSC.

Por outro lado, diferentes estudos demonstraram que a barreira epitelial pode ser comprometida por fatores

DOI se refere ao artigo:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2016.10.002>

☆ Como citar este artigo: Valera FC, Endam LM, Ibrahim B, Brochiero E, Desrosiers MY. Is there a role for regenerative medicine in chronic rhinosinusitis with nasal polyps? Braz J Otorhinolaryngol. 2017;83:1-2.

extrínsecos. Em particular, a inflamação observada na RSC poderia contribuir para a disfunção epitelial. Wise et al.³ mostraram que as células epiteliais nasais primárias, quando expostas a IL-4 e IL-13, apresentaram baixa expressão de JAM-A (molécula A de adesão juncional) e E-caderina, com a consequente diminuição da resistência transepitelial. Um padrão similar foi observado por Ramezanzpour et al.⁸ após as células epiteliais nasais primárias terem sido expostas a citocinas Th17 (IL-17, IL-22 e IL-26).

Fatores bacterianos também podem desempenhar um papel. Nosso grupo demonstrou que as células epiteliais nasais primárias, quando expostas a material difuso de *P. aeruginosa* (PsaDM), apresentaram menor capacidade de reparação de feridas após a lesão e também manifestaram redução significativa na expressão e função do regulador de condutância transmembranar de fibrose cística (CFTR), mesmo em pacientes sem fibrose cística.^{9,10} Esse achado torna-se especialmente importante após a descrição, também pelo nosso grupo,¹¹ de que a inibição de CFTR nos pólipos nasais sem FC inibe significativamente a cicatrização de feridas.

Esses componentes inflamatórios e infecciosos podem não somente afetar células maduras, diferenciadas, mas também podem ter um impacto em células progenitoras epiteliais e interferir, assim, na regeneração epitelial e nos processos de reparação em resposta à lesão. Yu et al.¹² demonstraram que as células basais epiteliais de pólipos nasais crescem e proliferam mais lentamente do que a mucosa de controle, quando ambos são submetidos às mesmas condições experimentais. Além disso, em nossas pesquisas, observou-se que as culturas de células basais indiferenciadas obtidas de pacientes com RSCcPN (sem FC) apresentaram menor taxa de cicatrização de feridas do que os controles (dados não publicados).

Todos esses achados sugerem que o reparo epitelial está comprometido em pacientes com RSCcPN e que, até o momento, a medicina regenerativa tem sido pouco explorada nessa doença. A melhoria da reparação epitelial poderia interferir com o padrão inflamatório reverberante, presente em pacientes com rinosinusite crônica, permite assim a resolução da doença. Isso sugere que ela pode representar um novo e interessante alvo terapêutico, que poderia ser abordado independentemente de a causa ser genética ou induzida por agentes externos.

Enquanto a maioria das investigações sobre medicina regenerativa, hoje, está centrada no uso de células-tronco,^{13,14} outras abordagens terapêuticas que visam a melhorar a regeneração e o reparo epitelial podem oferecer uma vantagem no tratamento da RSCcPN, quer como terapia isolada ou concomitantemente com as estratégias antibacterianas e imunomoduladoras atuais.

Esforços contínuos para melhor compreender os mecanismos de cicatrização de feridas e reparo/regeneração epitelial em RSCcPN podem produzir novas abordagens terapêuticas para RSCcPN. Ao estabelecer como alvo esse novo elemento da patogênese da RSC que até agora não foi abordado, podemos inaugurar uma nova era no tratamento de RSC e melhorar, assim, os resultados para os pacientes portadores dessa condição clínica.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Stevens WW, Lee RJ, Schleimer RP, Cohen NA. Chronic rhinosinusitis pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:1442–53.
2. Steelant B, Farré R, Wawrzyniak P, Belmans J, Dekimpe E, Vanheel H, et al. Impaired barrier function in patients with house dust mite-induced allergic rhinitis is accompanied by decreased occluding and zonula occludens-1 expression. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:1043–53.
3. Wise SK, Lairy AM, Katz EH, Den Beste KA, Parkos CA, Nusrat A. IL-4 and IL-13 compromise the sinonasal epithelial barrier and perturb intercellular junction protein expression. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;4:361–70.
4. Georas SN, Rezaee F. Epithelial barrier function: at the front line of asthma immunology and allergic airways inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:509–20.
5. Gupta J, Johansson E, Bernstein JA, Chakraborty R, Khurana Hershey GK, Rothenberg ME, et al. Resolving the etiology of atopic disorders by using genetic analysis of racial ancestry. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138:676–99.
6. Mfuna-Endam L, Zhang Y, Desrosiers MY. Genetics of rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011;11:236–46.
7. Bossé Y, Bacot F, Montpetit A, Rung J, Qu HQ, Engert JC, et al. Identification of susceptibility genes for complex diseases using pooling-based genome-wide association scans. *Hum Genet.* 2009;125:305–18.
8. Ramezanzpour M, Moraitis S, Smith JLP, Wormald PJ, Vreugde S. TH17 cytokines disrupt the airway mucosal barrier in chronic rhinosinusitis. *Mediat Inflamm.* 2016. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/9798206>, article ID 9798206.
9. Trinh NTN, Bilodeau C, Maillé E, Ruffin M, Quintal MC, Desrosiers MY, et al. Deleterious impact of *Pseudomonas aeruginosa* on cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function and rescue in airways epithelial cells. *Eur Respir J.* 2015;45:1590–602.
10. Ruffin M, Vilodeau C, Maillé É, LaFayette SL, McKay GA, Trinh NT, et al. Quorum-sensing inhibition abrogates the deleterious impact of *Pseudomonas aeruginosa* on airway epithelial repair. *FASEB J.* 2016;30:3011–25.
11. Trinh NTN, Bardou O, Privé A, Maillé E, Adam D, Lingée S, et al. Improvement of defective cystic fibrosis airways epithelial wound repair after CFTR rescue. *Eur Respir J.* 2012;40:1390–400.
12. Yu XM, Li CW, Chao SS, Li YY, Yan Y, Zhao XN, et al. Reduced growth and proliferation dynamics of nasal epithelial stem/progenitor cells in nasal polyps *in vitro*. *Sci Rep.* 2014;4:4619.
13. Rosenthal N, Badyak S. Regenerative medicine: today's discoveries informing the future of medical practice. *NPJ Regen Med.* 2016;1:16007.
14. Pezato R, Gregorio LC, Voegels RL, Kosugi EM, Pinna F, Perez-Novó C, et al. Hypotheses about the potential role of mesenchymal stem cell on nasal polyposis: a soft inflamed tissue suffering from mechanical dysfunction. *Austin Immunol.* 2016;1:1004.

Fabiana C.P. Valera^{a,b}, Leandra M. Endam^{a,c},
Badr Ibrahim^a, Emmanuelle Brochiero^{a,d}
e Martin Y. Desrosiers^{a,c,*}

^a Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), Montreal, Québec, Canadá

^b Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP), Divisão de Otorrinolaringologia, Ribeirão Preto, SP, Brasil

^c Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), Department of Otolaryngology, Montreal, Québec, Canadá

^d Université de Montréal, Department of Medicine, Montreal, Québec, Canadá

* Autor para correspondência.

E-mail: desrosiers.martin@hotmail.com (M.Y. Desrosiers).