

Beatriz Golegã Accetturi

**Avaliação da expressão de moléculas co-estimuladoras na
superfície de células dendríticas de fêmeas ovariectomizadas
em modelo murino de asma**

Dissertação apresentada ao Instituto de
Ciências Biomédicas da Universidade
de São Paulo para obtenção do Título de
Mestre em Ciências.

São Paulo

2009

Beatriz Golegã Accetturi

**Avaliação da expressão de moléculas co-estimuladoras na
superfície de células dendríticas de fêmeas ovariectomizadas
em modelo murino de asma**

Dissertação apresentada ao Instituto de
Ciências Biomédicas da Universidade
de São Paulo para obtenção do Título de
Mestre em Ciências.

Área de concentração: Farmacologia

Orientador: Wothan Tavares de Lima

São Paulo

2009

Resumo

ACCETTURI, B.G. **Avaliação da expressão de moléculas co-estimuladoras na superfície de células dendríticas de fêmeas ovariectomizadas em modelo murino de asma** [Dissertação]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo; 2009.

O desencadeamento e manutenção da asma estão sob influência do sistema imunológico onde a sensibilização do indivíduo ao antígeno, seu processamento e a conseqüente geração de anticorpos, norteiam o desenvolvimento da resposta alérgica observada em indivíduos asmáticos. No contexto da apresentação do antígeno e seu processamento, as moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), junto com moléculas co-estimuladoras da superfície de células apresentadoras de antígeno (APCs) ocupam lugar de destaque. Os hormônios sexuais femininos (HSF) exercem relevante papel na atividade funcional das vias aéreas bem como medeiam a magnitude da inflamação alérgica pulmonar. Resultados obtidos em nosso laboratório sugerem que a oscilação dos níveis circulantes dos HSF durante o ciclo sexual e a sua redução na pós-menopausa exerce efeito dual (protetor ou indutor) na piora da asma, todavia, estudos de interferência dos HSF sobre a qualidade/ função das células dendríticas (DCs) no processo de sensibilização, ainda não foram explorados. Neste estudo, analisamos, em modelo murino de asma, a participação dos HSF na maturação das DCs e na conseqüente apresentação do antígeno e ativação dos linfócitos T *naïve*. Para tanto, avaliamos a expressão de moléculas co-estimuladoras (CD40, CD80, CD86 e MHC de classe II) em células dendríticas (CD11c⁺) de camundongos fêmeas. Os dados obtidos apontaram aumento da expressão das moléculas co-estimuladoras avaliadas em DCs do baço, linfonodo e pulmão doas animais com 24 dias de ovariectomia (OVx 24 dias), e estes valores não foram alterados após indução da inflamação alérgica pulmonar nesses animais (grupo OVx alérgico). Ressalta-se ainda, diminuição da população de DCs positivas para CD40, CD80 e CD86 no lavado broncoalveolar dos animais OVx alérgicos, fato que pode estar relacionado à baixa migração celular para o pulmão observada neste grupo. Mostramos ainda aumento de IL-1 β , TNF- α , IL-5, IL-4, IL-13 nos animais Sham-OVx alérgicos, e aumento de IL-10 nos animais OVx alérgicos. Nossos resultados indicam que os HSF podem estar mediando a apresentação de antígeno ao modular a população de DCs bem como suas moléculas co-estimuladoras, podendo interferir no desenvolvimento da resposta imune adquirida.

Palavras-chave: Células dendríticas. Hormônios sexuais femininos. Asma. Imunorregulação. Camundongos fêmeas.

Abstract

ACCETTURI, B. G. **Evaluation of expression of co-stimulatory molecules on dendritic cells surface of ovariectomized females in murine model of asthma.** 2009. 124 p. Master thesis (Pharmacology) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

The trigger and the maintenance of asthma are influenced by immune system and its sensibilization. Antigen processing and antibody generation implicate on the allergic response development observed in asthmatic subjects. Results obtained in our laboratory showed that the female sex hormones (FSH) oscillation during sexual cycle influences the worsening of asthma. In this study, we analysed the participation of female sex hormones over the expression of costimulatory molecules, such as CD40, CD80, CD86 on dendritic cells (DCs) of allergic mice whose ovaries were removed 7 days before allergen sensitization. Our data point to an increased expression of the studied co-stimulatory molecules on DCs from spleen, lymphonodes and bronchoalveolar lavage from mice with 24 days of ovariectomy (OVx 24d). This values do not modify with antigen sensitization. We observed a reduced percentge of CD40+, CD80+ and CD86+ DCs on the bronchoalveolar lavage of OVx allergic group. This data is consistent with the lower cellular recruitment to the lungs observed in this group. We also observed increased levels of IL-1 β , TNF- α , IL-5, IL-4, IL-13 on Sham-OVx allergic group, whereas OVx allergic animals showed increased levels of IL-10 only. The results obtained indicate that female sex hormones can modulate antigen presentation by reducing dendritic cells expression of costimulatory molecules. Altogether, our data contributes to a better understanding of the mechanisms involving the regulation of immune responses through the interaction with FSH.

Key words: Dendritic cells. Female sex hormones. Asthma. Immunoregulation. Mice.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Asma

A asma é uma doença inflamatória pulmonar crônica, caracterizada por episódios reversíveis de broncoconstrição, recrutamento de células inflamatórias (linfócitos, mastócitos, eosinófilos, neutrófilos, entre outras), lesão epitelial e remodelamento das vias aéreas (BICE e SEAGRAVE., 2000; TILLIE-LEBLOND et al., 2005; HOLGATE., 2009). Os sintomas mais comuns observados durante a inflamação crônica são a episódios recorrentes de tosse, falta de ar e chiado no peito, particularmente à noite e pela manhã (GINA, 2008).

A asma é um problema de ordem mundial, acredita-se que há aproximadamente 300 milhões de indivíduos afetados em todo o mundo (GINA, 2008).

A asma acomete pessoas de todas as idades, e quando não controlada pode se tornar fator importante com relação à piora da qualidade de vida dos pacientes (GINA, 2008).

No Reino Unido afeta 3,5 milhões de pessoas, nos Estados Unidos da América atinge de 14 a 15 milhões de cidadãos (dentre os quais, quase cinco milhões são crianças) e na Austrália, 10 a 12% dos adultos (SKOBELOFF et al., 1992; COMINO et al., 1997).

A incidência da asma é bastante significativa no Brasil (estima-se que acometa cerca de 18 milhões de brasileiros) sendo responsável por grande parte do absenteísmo ao trabalho no país. Segundo dados do Ministério da Saúde, a asma representa um custo estimado de R\$ 120 milhões por ano para a rede pública de saúde (BIRNBAUN et al., 2002).

A desinformação é um dos principais entraves para o controle da doença, e acredita-se que leva a 350 mil internações hospitalares no Brasil, considerando-se apenas o serviço público de saúde. Isso coloca a asma como a terceira causa de hospitalização pelo SUS (Sistema Único de Saúde) (RIO et al., 2002).

A etiologia da asma é complexa e multifatorial, e apesar de ainda não existirem explicações definitivas para sua causa, sabe-se que diversos fatores concorrem para seu desencadeamento ou piora. Dentre eles destacam-se os fatores predisponentes, causais e de contribuição (SIBBALD et al., 1992; POPP et al., 1993).

A predisposição de indivíduos sintetizarem quantidades exacerbadas de IgE, adicionada a fatores causais (pólen, ácaros, fungos, etc) e fatores de contribuição (fumaça de cigarro, infecções virais e as oscilações dos HSF durante ciclo sexual) contribuem para o agravamento do quadro asmático (SIBBALD et al., 1992; POPP et al., 1993; HANDZEL, 2000; DELFINO, 2002; GINA, 2008).

Do ponto de vista imunológico, o desencadeamento e manutenção da asma está sob forte influência de mecanismos associados à hipersensibilidade imediata (CANNONICA, 2002), onde mastócitos sensibilizados ocupam lugar de destaque (KAY & PEACHEL, 2005; GALLI et al., 2008). Quando ativadas, estas células liberam amplo espectro de mediadores inflamatórios que promovem aumento de permeabilidade vascular, broncoconstrição, recrutamento celular e secreção de muco, eventos que, em maior ou menor magnitude, são observadas em indivíduos asmáticos.

Os linfócitos são funcional e fenotipicamente designados como Th1 e Th2. As abreviaturas Th1 e Th2 referem-se a linfócitos T “helper”1 e linfócito T “helper”2, que auxiliam as células de ambos os segmentos da resposta imune adaptativa e inata, razão pela qual são chamados de Linfócitos T auxiliares (HANDZEL, 2000). Numa visão mais dinâmica pode-se admitir que a resposta imune inata forneça subsídios para a ativação do sistema imune adaptativo (INOUE et al., 2007).

Conforme a sinalização efetuada pelas células apresentadoras de antígeno, os linfócitos T *naive* diferenciam-se em Th1 ou Th2. A resposta Th1 é induzida principalmente por IL-12 e produz IL-2, INF- γ e TNF- α . Células Th2 são induzidas por IL-4 e secretam, dentre outros mediadores, IL-5 e prostaglandina E2. O balanço entre a resposta Th1 e Th2 é influenciado por esses mediadores, com tendência a prevalecer uma resposta (INOUE et al., 2007).

Os mecanismos imunológicos associados à indução da inflamação alérgica como ocorre na asma, envolvem a geração de um perfil de resposta conhecida como “perfil Th2”, na qual produtos derivados de linfócitos Th2 e elevados níveis de IgE exercem efeitos reguladores importantes (DE LA TORRE & SANCHES, 2006; HOLGATE, 2009).

De acordo com Takizawa (2009), o infiltrado proeminente de linfócitos Th2 é característica da inflamação alérgica, e a inalação de corticosteróides é capaz de suprimir a inflamação.

A exposição de indivíduos a agentes imunogênicos deflagra a sensibilização ao antígeno, observada na clássica resposta de hipersensibilidade tipo I. Esse contato desencadeia um processo de liberação de mediadores (como histamina e leucotrienos), os quais interagem com as células imunológicas e dão início à cascata da inflamação. Admite-se ainda que a liberação aguda dos mediadores concorra para o quadro inflamatório crônico observado na asma (YING et al., 2006; BOCHER e BUSSE, 2005).

A resposta imune inata é considerada uma linha de defesa inespecífica contra patógenos, e é caracterizada pelo infiltrado de macrófagos, células dendríticas, monócitos, entre outros tipos celulares. A resposta imune adaptativa tem como característica principal o

reconhecimento específico a um antígeno apresentado por uma APC (macrófago ou célula dendrítica), onde os linfócitos T helper ocupam lugar de destaque (para revisão ver VAN RIJT e LAMBRECHT, 2005). Os autores ainda inferem que o “link” entre a resposta imune inata e adaptativa é estabelecido pelas células apresentadoras de antígeno, muitas vezes pelas células dendríticas.

Estudos revelam que a resposta imune inata é passo importante para o desenvolvimento da resposta imune adaptativa subsequente (ROSSI e YOUNG, 2005).

Assim, uma vez que a fase indutora da resposta imune tenha sido desencadeada, o organismo agora sensibilizado, desencadeará uma resposta alérgica quando for submetido a uma segunda exposição ao agente sensibilizante (para revisão ver VERSTRAELEN et al., 2008; LAMBRECHT e VAN RIJT, 2006).

No contexto da asma, a reação de hipersensibilidade imediata pode ser compreendida como a fase aguda da resposta asmática (reação asmática precoce). De fato, indivíduos asmáticos quando expostos a alérgenos desenvolvem sintomas que começam dentro de 5 a 10 minutos. Durante esta fase, há predomínio da ação de mediadores inflamatórios como a histamina, Prostaglandina D₂, Leucotrieno C₄ e fator ativador de plaquetas (PAF) e de citocinas TNF- α e IL-1 β , liberados por mastócitos ativados por anticorpos (IgE) contra o alérgeno (SCHLEIMER et al., 1986; KUNG et al., 1990). Neste período, observa-se broncoconstrição, aumento de permeabilidade vascular e secreção de muco (GINA, 2008). Estes eventos pulmonares contribuem para o desenvolvimento do quadro inflamatório pulmonar crônico bem como para as repercussões funcionais das vias aéreas, como o aumento da reatividade brônquica (hiperreatividade), e intenso infiltrado pulmonar de eosinófilos, linfócitos, neutrófilos e mastócitos. No geral esta fase é considerada a fase tardia da asma (CARRILLO DIAZ et al., 2006).

Em condições mais graves observa-se na asma o remodelamento das vias aéreas. O remodelamento envolve deposição de colágeno, e é caracterizado por hipertrofia e hiperplasia das células musculares lisas de bronquíolos e brônquios e pelo aprisionamento de células inflamatórias neste tecido alterando a citoarquitetura das paredes bronquiolares e conseqüentemente a capacidade de contração e relaxamento das vias aéreas pulmonares. (MCMILLAN, 2004; YING, 2006).

Considerando o exposto, é razoável admitir que o fenótipo da asma decorre da sensibilização do indivíduo a um determinado agente imunogênico. Sendo assim, a compreensão dos mecanismos que envolvem a apresentação do antígeno, reveste-se de importância adicional e pode contribuir para o entendimento do controle da resposta asmática (HOLT, 2002). Neste contexto, as células dendríticas (DCs) exercem papel essencial na fase

da regulação da resposta imunológica adaptativa, ao participar da captura, processamento e apresentação de peptídeos antigênicos envolvidos com a polarização dos linfócitos T (HART DEREK, 1997; BANCHEREAU & STEINMAN, 1998).

1.2 Células Dendríticas (DCs)

Constituem importante grupo de células apresentadoras de antígeno, representando potentes ativadoras de células T *naive* (SHI et al., 2005; HART DEREK, 1997). As células dendríticas são células necessárias para o início da resposta imune mediada por células T ativadas e estão implicadas na iniciação e amplificação da resposta imune, além de influenciarem a polarização da resposta em Th1 e Th2 (Para revisão ver BANCHEREAU e STEINMAN, 1998; RISSOAN et al., 1999; MALDONADO-LOPEZ et al., 2001; PAHARKOVA-VATCHCOVA, 2004; CHEN et al., 2006).

O direcionamento das respostas Th1/Th2 é um importante fator durante processo alérgico observado em pacientes asmáticos. Nesse contexto, linfócitos Th1 são capazes de gerar citocinas (como o IFN γ) contra patógenos intracelulares, que podem suprimir a função das células Th2. Contrariamente, citocinas derivadas de linfócitos Th2 como a IL-4 e a IL-13 são capazes de suprimir a resposta Th1 (MAGNAN et al., 2000).

De acordo com Medina et al. (2001) e Hall et al. (2001), a IL-4 e IL-13 liberadas pelas DCs podem orientar a diferenciação dos linfócitos Th2 e inibir a polarização de linfócitos Th1. Tais citocinas contribuem para o desencadeamento da asma ao estimular e coordenar a secreção anticorpos, principalmente de IgE (AKDIS et al., 2005).

Em relação à asma, sabe-se que esta patologia é mediada por linfócitos Th2, onde a participação das células dendríticas é bem documentada (BARNES, 2008; SHUM et al., 2008). De acordo com Barnes (2008), pacientes asmáticos apresentam aumento do número de células TCD4⁺ predominantemente do tipo Th2.

Basicamente, as DCs transportam os antígenos capturados nos tecidos periféricos para os linfonodos, a fim de serem apresentados às células T (VILLADANGOS e YOUNG, 2008).

Existem pelo menos quatro subtipos de células dendríticas, classificadas de acordo com o tipo de citocinas produzidas *in vitro* e de marcadores de superfície expressos: 1) Células dendríticas mielóides (mDC) derivadas de monócitos do sangue periférico; 2) Células dendríticas dermais ou intersticiais; 3) células de Langerhans (LC); 4) Células dendríticas plasmocitóides (pDC) (SHORTMAN e LIU, 2002; UPHAM, 2003).

As células dendríticas são derivadas da medula óssea e quando fora de órgãos linfóides (por exemplo quando estão no pulmão) são hábeis em capturar e processar antígenos, todavia não dispõem-se de capacidade de apresentação de antígenos para as células T *naive*. O processamento de antígenos consiste no processo de endocitose pelas células apresentadoras de antígeno, na degradação proteolítica das proteínas antigênicas em peptídeos, na ligação dos peptídeos às moléculas recém-montadas do MHC, e na exposição do complexo peptídeo-MHC à superfície das APCs de maneira a ocorrer o reconhecimento pelas células T (LAMBRECHT et al., 2000; LANZAVECCHIA e SALLUSTO, 2001; VERMAELEN et al., 2001).

Para que linfócitos T *naive* possam ser ativados, admite-se que as DCs alterem seu estado conformacional e passam a superexpressar determinadas moléculas, como o MHC de classe II (para revisão ver VAN RIJT e LAMBRECHT, 2005). Tal processo é mediado por sinais inflamatórios liberados por células endoteliais e outras células do sistema imune, como a quimiocina MIP-3 α (Macrophage inflammatory protein) que direcionam as DCs para os linfonodos regionais e “primam” as células T *naive* (KELLER, 2001). Existem estudos indicando que o tráfego das DCs pelos vasos linfáticos, bem como sua ancoragem e diapedese nos linfonodos são determinados pela expressão de moléculas de adesão ao longo do endotélio linfático, tais como, E-selectina, P-selectina, V-CAM entre outras (para revisão ver ALVAREZ et al., 2008; SALLUSTO et al., 1994; SPRIGER, 1994; SALLUSTO et al., 1995).

Uma vez nos tecidos linfáticos, essas células interagem com os linfócitos T helper, por meio de moléculas de adesão e de sinais co-estimuladores (MCLELLAN E KÄMPGEN, 2000). Resulta disso a apresentação antigênica e a conseqüente ativação da resposta imune celular e /ou humoral, dependentes de linfócitos T (BURASTERO et al., 1993; BORGONOVO et al., 1997; BURASTERO e ROSSI., 1999).

Assim, num complexo conjunto de reações, as células T *naive* presentes nos órgãos linfóides secundários detectam determinantes antigênicos ancorados sobre a superfície das DCs. Tal sistema de vigilância (ou confronto) é mediado pelo complexo principal de histocompatibilidade de classe II (MHC-II). Entre as atividades da molécula do MHC de classe II, está a capacidade de ligar peptídeos processados pelas DCs, que uma vez exibidos na sua membrana, serão reconhecidos pelos linfócitos T CD4⁺. No geral, as DCs formam sinapses imunológicas as quais concorrem para o fornecimento de informações específicas às células T (MARSLAND et al., 2005). O conceito sinapses imunológicas parte do pressuposto que o sistema imune pode ter um mecanismo de comunicação análogo à sinapse neuronal, quimicamente medida. Nesse contexto as células do sistema imune são capazes de liberar

citocinas em direção específica, ou seja, a partir de uma dada região de sua membrana (JANEWAY et al., 1988).

Como dito anteriormente, as células dendríticas podem ser encontradas sob duas formas, identificadas como maduras e imaturas. Após a captação antigênica as DCs imaturas sofrem uma série de mudanças morfológicas e funcionais que resultam na transição de uma célula captadora de antígenos em uma célula apresentadora de antígenos (KELLER, 2001). Apesar deste conceito sofrer algumas críticas (REIS E SOUSA, 2006), admite-se que as DCs imaturas apresentam 3 características fenotípicas e funcionais: 1) São altamente endocíticas; 2) Apresentam baixos níveis de MHC de classe II e de moléculas co-estimuladoras (CD-40, CD-80, CD-86); 3) Não ativam células T naive. Por outro lado, quando em seu estado maduro, as DCs estimulam células T naive e apresentam antígenos que tenham sido recentemente encontrados (WILSON et al., 2004). O processo de maturação das DCs envolve o aumento da expressão de receptores para quimiocinas e para moléculas co-estimuladoras, entre outras características (UPHAM, 2003).

De acordo com McLellan et al. (2000), a maturação da DCs pode ser estimulada por produtos bacterianos, como o LPS, e citocinas pró-inflamatórias, incluindo o TNF- α , GM-CSF, IL-1 β , IL-3 e IL-4. Tal processo de maturação caracteriza-se pela redução da expressão de receptores para opsoninas, e pelo aumento da capacidade de processamento e apresentação de antígenos. Nesta fase observa-se aumento da expressão de moléculas de MHC de classe I e II, responsáveis pela apresentação do antígeno aos linfócitos do tipo T auxiliares (Th) e T citotóxicos. Além disso, como indicado anteriormente, ocorre aumento da expressão de moléculas de adesão e co-estimuladoras CD54/ICAM-1, CD102/ICAM-3, CD-80/B7.1, CD86/B7.2, CD11a/LFA-1, CD29/VLA. Este aumento parece estar envolvido com mecanismos de recrutamento celular e sua interação com os linfócitos T (KATOU et al., 2000; KELLER, 2001; CIRRINCIONE et al., 2002).

Após funcionalmente maduras, as DCs migram para o linfonodo e aí estabelecem contato com as células T, induzem a formação da sinapse imunológica, levando à ativação das células T. Nessas condições pode haver a liberação de citocinas específicas que direcionam a diferenciação em células Th2 (MALDONADO LOPEZ et al., 1999, PULENDRAM et al., 1999).

Entre diversos fatores que medeiam essa diferenciação das células Th2, as moléculas co-estimuladoras ocupam lugar de destaque (HARRIS e RONCHESE, 1999).

Considerando que o contato crônico de indivíduos com o alérgeno faz com que linfócitos Th2 migrem em direção ao local da inflamação, então as células Th2 podem ser estimuladas pelas células dendríticas locais, que por sua vez medeiam a secreção de

imunoglobulinas pelos linfócitos B (NALBANDIAN e KOVATS, 2005). Como dito anteriormente, no contexto do desenvolvimento de uma resposta imunológica, diversos fatores interferem com a polarização de células T naive em células Th1 ou Th2 (DJUKANOVIC, 2000; CORTHAY, 2006). Nesta etapa do processo, o MHC é responsável pela produção de peptídeos, os quais se ligam a receptores de linfócitos T, sendo estes subsequentemente ativados (BELLOU e FINN, 2005; FOELL et al., 2007; KUSZTAL et al., 2007).

O MHC é uma família de genes que interfere com a funcionalidade do sistema imunológico, notadamente na autoimunidade. Essencialmente, o MHC é constituído de categorias denominadas “classe I” e “classe II”. A classe I do MHC está associada à apresentação de antígenos intracelulares às células TCD8⁺. Diferentemente do MHC de classe I, o qual pode ser encontrado em grande número de células, o MHC de classe II é encontrado em grupos de células altamente especializadas, tais como macrófagos, células dendríticas e linfócitos B ativados. A classe II de MHC vincula-se à apresentação de antígenos às células T CD4⁺ (VYAS et al., 2008). Considerando que estas células (macrófagos, células dendríticas e linfócitos B ativados) exercem atividade apresentadora de antígeno, a participação do MHC-II na polarização das células T *naive* em células do tipo Th2 e suas conseqüências na asma são bem documentadas (VAN DEN ELSEN et al., 2004).

No contexto da diferenciação do linfócito Th, ocorre a apresentação do antígeno, o qual está sobre a superfície das APCs pela conjunção TCR/CD3/CD4, presentes nos linfócitos T naive (FOY et al., 1996; KAPSENBERG et al., 1999). O complexo TCR/CD3/CD4 se caracteriza pela presença do receptor da célula T (TCR) o qual reconhece os antígenos acoplados ao MHC-II. Os TCR são passíveis de se associarem aos receptores CD3 constituindo o complexo TCR~CD3. Associado a esse complexo está o CD4, o qual amplifica o sinal gerado pelo TCR. Admite-se que as células T que expressam CD4 sobre sua superfície são específicas para apresentação de MHC-II, sendo, portanto relevante na regulação dos Th2 e conseqüentemente na asma.

Uma vez a célula T *naive* estimulada, há entre outras, a expressão de CD40L, o qual modula a ligação da célula T sobre o CD40 presente nas células apresentadoras de antígeno. Este tipo de sinalização leva as APCs expressarem CD86 e posteriormente CD80 (BELLOU e FINN, 2005). Entre as atividades dessas moléculas destaca-se o sistema de acoplamento ao CD28 presente na membrana das células T. É interessante notar que esta ligação do CD28 à célula T *naive* determinará a via de diferenciação dessas células T naive, dependendo dos estímulos a que estas células forem submetidas (DJUKANOVIC, 2000; BELLOU e FINN, 2005). Nesse contexto as moléculas co-estimuladoras exercem efeito relevante.

Dentre as moléculas co-estimuladoras, as identificadas como CD-80 ou B-7.1 e CD-86 ou B-7.2 de macrófagos alveolares promovem a manutenção da inflamação e, portanto ocupam lugar de destaque no controle imune da asma (BURASTERO e ROSSI, 1999). As moléculas B-7 são expressas por células apresentadoras de antígeno dependendo do tipo e do estado de ativação dessas células. Assim, monócitos circulantes expressam constitutivamente CD-86, enquanto o CD-80 é induzido após a ativação dessas células. Em contraste, as DCs expressam constitutivamente CD-80 e CD-86 (BURASTERO et al., 1993).

A expressão de moléculas B-7 deve também ser regulada pela interação com outras moléculas co-estimuladoras expressas pelas células apresentadoras de antígeno e células T, tais como o CD-40 – CD-40L ou CD-154 (DURIE et al, 1994). O CD-40 é expresso pelas células apresentadoras de antígeno bem como por células endoteliais. O ligante para CD-40 não apenas sinaliza positivamente para a produção de anticorpos pela célula B, mas também induz fortemente a expressão de moléculas B-7 e a secreção de citocinas inflamatórias que participam na ativação de células T (GUO et al., 1996). Larché et al. (1998), reportaram que a proliferação induzida de células T em indivíduos com asma é inibida por anticorpos monoclonais anti-CD86, indicando que a co-estimulação através do CD86 está envolvida com a expansão de células.

Tomados em conjunto, os dados apresentados mostram a importância do padrão Th2 no controle da asma. Todavia, dada sua complexidade imunológica, eventos adicionais na regulação da asma parecem estar envolvidos. Dentre eles, a mediação das células apresentadoras de antígeno pelas moléculas co-estimuladoras ocupa lugar de destaque, razão pela qual estudos adicionais nesse contexto se revestem de importância adicional.

1.3 Hormônios sexuais femininos (HSF) e asma

Entre os adultos, mulheres de qualquer raça apresentam maior morbidade e mortalidade por asma, respondendo por 75% das internações hospitalares e 65% das visitas a serviços de emergência (HELIOTT, 2002).

Durante o ciclo sexual feminino, os níveis circulantes de estrogênio e progesterona oscilam de maneira que é possível identificar as seguintes fases: proliferativa ou estrogênica, secretora ou lútea, fase pré mensatrua e fase menstrual.

A primeira parte do ciclo, chamada fase estrogênica, caracteriza-se pela secreção de estrógeno pelo folículo ovariano com aumento da espessura do endométrio.

A fase secretora ou lútea é marcada pela ovulação que ocorre aproximadamente no 15º dia do ciclo, juntamente com um pico de estrogênio. Esta fase é caracterizada por intensa ação do corpo lúteo, que secreta grande quantidade de estrógeno e maior quantidade ainda de progesterona.

A fase pré-menstrual ou isquêmica é o período de queda das concentrações hormonais, a camada superficial do endométrio perde o suprimento sanguíneo e o corpo lúteo involui subitamente. Após a queda da concentração dos hormônios ovarianos ocorre a fase menstrual, pondo fim ao ciclo ovariano (KASHUBA e NAFZIGER, 1998).

Acredita-se que essas oscilações hormonais durante o ciclo sexual feminino sejam responsáveis pela maior tendência ao desenvolvimento da asma brônquica (GOTTHARDT et al., 1996).

Frank em 1931, introduziu o conceito de asma pré-menstrual ao reconhecer a interação da exacerbação dos sintomas da asma com a variação dos hormônios observada durante o ciclo sexual feminino. Estes autores verificaram aumento na variabilidade do pico de fluxo expiratório (PFE) no período de 2 a 3 dias que antecedem a menstruação.

Atualmente muitos trabalhos inferem que a oscilação dos hormônios sexuais femininos pode piorar o quadro observado em pacientes asmáticas (STANFORD et al., 2006). Corroborando com os autores acima, Haggerty et al. (2003) sugerem que o estrógeno e a progesterona podem influenciar a função pulmonar e a asma. Esses autores ainda sugerem que o uso de contraceptivos orais e a terapia de reposição hormonal em mulheres na pós-menopausa estão associados com a melhora da função pulmonar.

Estima-se que 33 a 52% das mulheres asmáticas sofrem piora dos sintomas da asma no período pré-menstrual e 22% reportam apresentar esses sintomas durante a menstruação (CHANDLER et al., 1997).

Jensen-Jarolim e Untersmayr, (2008) enfatizam que mulheres na pós-menopausa parecem ter aumento na incidência de episódios de asma e esses episódios podem se amplificar na vigência de terapia de reposição hormonal.

Os hormônios sexuais femininos parecem atuar de forma antagônica junto aos mecanismos de defesa local e esta influência ainda não se apresenta bem elucidada. Alguns autores inferem que pela ação do estradiol, ocorre inibição da apresentação de antígenos pelas células epiteliais e pelas células de defesa, tendo a progesterona ação contrária (LIRA-NETO, 1985; KAGNOFF, 1996; MOSTAD et al., 1997; WIRA et al., 2000). O estrógeno é um regulador de crescimento, diferenciação, sobrevivência e função de muitos tipos celulares, incluindo as células do sistema imunológico (HALL et al., 2001; WHITACRE, 2001).

Existem estudos indicando que a terapia hormonal em mulheres na pós menopausa com 17- β estradiol determina melhora na função pulmonar (DEGANO et al., 2001, DIMITROPOULOU et al., 2009). Por outro lado, mulheres asmáticas podem apresentar piora do quadro asmático ao iniciarem o uso de contraceptivos orais (DERIMANOV e OPPENHEIMER, 1998).

Sabe-se que a flutuação hormonal observada em mulheres durante fase reprodutiva pode influenciar o desenvolvimento e a função das células do sistema imune, a síntese de citocinas e quimiocinas, e a migração das células imunocompetentes para os sítios de inflamação (FISH, 2008). De acordo com Whitacre (2001), os hormônios sexuais, particularmente o estrógeno, podem contribuir para a patogênese de doenças inflamatórias e doenças auto-imunes.

Embora existam evidências de que a resposta imune (inata e adaptativa) difira entre homens e mulheres, o dimorfismo sexual não recebe atenção merecida como potencial fator para o entendimento das diferentes respostas imunes observadas entre homens e mulheres (FISH, 2008). Como o perfil dominante da resposta imune (Th1 ou Th2) pode ser dependente da variação hormonal durante o ciclo sexual feminino, estudos que visem a esclarecer o papel dos hormônios sexuais femininos nesses perfis são de interesse.

Ligeiro de Oliveira et al. (2004), observaram importante papel dos hormônios sexuais femininos na atividade funcional dos leucócitos em modelo murino de inflamação alérgica pulmonar. Esses autores demonstraram que quando a imunização é conduzida na presença dos hormônios sexuais femininos, isto é, em fêmeas com os ovários intactos, há exacerbação da inflamação. Este resultado se contrasta com a reduzida inflamação observada quando a sensibilização é realizada 7 dias após a remoção dos ovários, ou seja, com baixa concentração de hormônio circulante.

Diversos estudos têm demonstrado que o número e o estado funcional das células apresentadoras de antígenos podem ser alterados por estrogênio ou progesterona (HALL et al., 2001; POLANCZYK et al., 2006). Liang et al (2006), mostraram que a adição de progesterona a cultura de células da medula óssea resultou em significativo aumento de produção de IL-10 e redução da produção de TNF- α pelas células dendríticas. Esses autores sugeriram que a progesterona modula a maturação, função e diferenciação das células dendríticas obtidas da medula óssea.

Nosso laboratório vem há algum tempo investigando o envolvimento dos hormônios sexuais femininos (HSF) no curso da inflamação alérgica pulmonar (IAP) em ratos. Os dados gerados com esses estudos revelaram que os HSF exercem efeito dual sobre a magnitude da inflamação alérgica pulmonar. Tal dualidade envolve o perfil circulante dos HSF no momento

em que o sistema imunológico é submetido ao contato com o agente sensibilizante. Em síntese, quando a imunização é conduzida na presença de HSF, há exacerbação da inflamação a qual se contrasta com a reduzida inflamação observada quando a sensibilização é realizada 7 dias após a remoção dos ovários (Ovx-7), condição em que os níveis de HSF circulantes estão reduzidos. Os dados gerados nesses estudos indicam que no grupo Ovx-7 não há aumento da resposta inflamatória alérgica, da atividade funcional dos fagócitos, além de alterações no curso da resposta imunológica sob o ponto de vista de citocinas e expansão de linfócitos (LIGEIRO DE OLIVEIRA et al., 2004; RIFFO-VASQUEZ et al., 2007).

1.4 Hormônios sexuais femininos e Células Dendríticas (DCs)

Como dito anteriormente, o estrógeno modula múltiplos aspectos do sistema imune podendo ter papel pró e anti-inflamatório (BRUCE-KELLER et al., 2000; STEFANO et al., 2000; VEGETO et al., 2001). De forma geral o estradiol exerce suas ações por meio da ativação de receptores presentes na membrana celular de algumas células imunocompetentes. Existem pelo menos dois tipos de receptores de estrógeno (ER) denominados: ER α e ER β . Esses receptores são membros da superfamília dos receptores nucleares de hormônios esteroidais/tireoidais, e exercem seus efeitos através da modulação da expressão gênica.

Estudos mostram que os ER são expressos na superfície das células T e B, NK, macrófagos e células dendríticas, em nódulos linfáticos e tumores associados a infiltrados linfóides (LAMBERT et al., 2005; NALBADIAN e KOVATS, 2005; KANDA e WATANABE, 2005; SAPINO et al., 2003; CASTELLANETA et al., 2004). A presença de ER nas DCs sugere potencial papel do estrógeno na modulação da atividade funcional dessas células. Considerando a importância das células dendríticas na resposta imune é razoável supor, portanto um papel relevante dos hormônios sexuais femininos na modulação de eventos imunes envolvendo linfócitos.

Ivanova et al. (2005), mostraram que a progesterona aumenta o número de DCs em cultura. Esses autores especularam que essas células poderiam auxiliar no balanço Th1/Th2 observado na gravidez. Caso verdadeiro, este fato poderia ser explicação para o aumento de sintomas respiratórios associados à asma, observados em mulheres durante a gravidez (GONÇALVES, 2007; LIEBERMAN et al., 1995).

Nalbadian et al. (2005), ainda reforçam que moduladores seletivos de receptores de estrógeno, como o raloxifeno e o tamoxifeno em experimentos de cultura celular, retardam a diferenciação de precursores da medula óssea em células dendríticas.

Segundo Bengtsson et al. (2004), o estradiol afeta as DCs humanas de várias maneiras, promovendo a expressão de citocinas pró-inflamatórias como a de IL-6 e de quimiocinas como a IL-8 e a MCP-1. Nesse contexto o estradiol pode ter papel na indução e no sustento da resposta inflamatória.

Douin-Echinard et al. (2008), verificaram que os receptores α de estrógeno participam da diferenciação das células dendríticas. De acordo com esses autores animais deficientes desses receptores apresentam redução do número populacional de células dendríticas, bem como expressam níveis reduzidos de CD-86 e MHC de classe II.

Tomados em conjunto, os dados apresentados reforçam a visão de que os hormônios sexuais femininos podem interferir com o curso da resposta imune mediada por anticorpos. Tendo em mente os estudos revelando o papel dos hormônios sexuais femininos na asma, então, é possível que exista interação dos HSF com o curso da doença asmática notadamente sobre os mecanismos imunes que envolvem a etapa de sensibilização ao antígeno. Além disso, as informações obtidas permitem inferir que as moléculas co-estimuladoras podem estar sob influência dos HSF. Nesse sentido, a passagem do estado de repouso para um estado de ativação funcional de células apresentadoras de antígeno poderia ser alvo dos HSF. Como o processo de sensibilização é evento mediado também pela sinalização entre células apresentadoras de antígeno e linfócitos, então é possível a participação dos HSF no controle da asma. Portanto, a questão que nos parece relevante é investigar o efeito modulador dos HSF sobre a atividade funcional das APCs e das moléculas co-estimuladoras. Dessa forma, pretende-se estabelecer um paralelo com os dados revelados em nossos estudos anteriores de maneira a ampliar o conhecimento acerca dos mecanismos envolvendo os HSF e a magnitude da inflamação alérgica pulmonar.

2 CONCLUSÕES

1. A resposta imune adaptativa de origem alérgica é influenciada pelos hormônios sexuais femininos visto que 24 dias após a remoção cirúrgica dos ovários, o desafio antigênico de animais sensibilizados não promoveu recrutamento celular para o pulmão. Em contraste, animais falsamente operados desenvolverem significativa elevação do número de células recrutadas para o pulmão após inalação do antígeno.

2. A remoção dos ovários, aparentemente, não interferiu com a atividade funcional da medula óssea, porém afetou a mobilização de células do compartimento sanguíneo para o pulmonar, justificando a leucocitose observada nos animais alérgicos OVx.

3. É possível que a secreção de muco neste modelo seja mediada pelos hormônios sexuais femininos, uma vez que animais alérgicos OVx após a broncoprovocação não desencadearam hiperplasia das células de Goblet.

4. O aumento da expressão basal de moléculas co-estimuladoras no baço (CD80, CD86, CD40 e MHC de classe II), linfonodo (CD80, CD86, CD40 e MHC de classe II) e no pulmão (CD80, CD86, CD40 e MHC de classe II) é sensível à carência crônica (24 dias) dos hormônios sexuais femininos. Ainda, o aumento da expressão dessas moléculas não se associa a resposta inflamatória pulmonar de maior intensidade nem a uma maior expressão dessas moléculas.

5. Sugere-se que os hormônios sexuais femininos mediem a resposta alérgica pulmonar por mecanismos envolvendo a elevação da expressão de moléculas co-estimuladoras no baço (CD80, CD86, CD40 e MHC de classe II) linfonodo (CD80, CD86, CD40 e MHC de classe II) e no pulmão (CD80, CD86, CD40 e MHC de classe II) após o desafio antigênico.

6. A etapa de processamento de um antígeno envolvendo o MHC de classe II pode ser regulada negativamente pela progesterona na medida em que o esteróide reduziu a expressão da molécula em células dendríticas em cultura. Tais ações são potencializadas pela presença de um estímulo antigênico como a OVA.

7. Os efeitos dos hormônios sexuais femininos se correlacionam positivamente com a geração de IL-1 β , TNF- α , IL-4, IL-5 pelo pulmão em contraste às suas ações inibitórias sobre a geração de IL-10.

8. As alterações observadas na expressão de moléculas co-estimuladores após a remoção dos ovários não interferem com a síntese de anticorpos anafiláticos anti-OVA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

AKDIS, M.; BLASER, K.; AKDIS, C.A. T regulatory cells in allergy: novel concepts in the pathogenesis, prevention, and treatment of allergic diseases. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 116, n. 5, p. 961-968, 2005.

ALVAREZ, D.; VOLLMANN, E. H.; VON ANDRIAN, U. H. Mechanisms and consequences of dendritic cells migration. **Immunity**, v. 29, n. 3, p. 325-342, 2008. Review.

BANCHEREAU, J.; STEINMAN, R. M. Dendritic cells and the control of immunity. **Nature**, v. 392, n. 6673, p. 245-252, 1998.

BARNES, P. J. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. **Nat. Rev. Immunol.**, v. 3, p. 183-192. 2008. Review.

BARNES, P. J. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. **J. Clin. Invest.**, v. 118, n. 11, p. 3546-3556, 2008. Review.

BELARDELLI, F.; FERRANTINI, M. Cytokines as a link between innate and adaptive antitumor immunity. **Trends Immunol.**, v. 4, p. 201-208, 2002. Review.

BELLOU, A.; FINN, P. W. Costimulation: critical pathways in the immunologic regulation of asthma. **Curr. Allergy Asthma Rep.**, v. 5, n. 2, p. 149-154, 2005.

BENGTSSON, A. K.; RYAN, E. J.; GIORDANO, D.; MAGALETTI, D. M.; CLARK EA. 17 β -estradiol (E_2) modulates cytokine and chemokine expression in human monocyte-derived dendritic cells. **Blood**, v. 104, n. 5, p. 1404-1410, 2004.

BICE, E.; SEAGRAVE, J. C. Animal models of asthma: potential usefulness for studying health effects of inhaled particles. **Inhal. Toxicology**, v. 12, p. 829-862, 2000.

BIRNBAUN, A.; BERGER, W. E.; GREENBERG P. E.; HOLLAND, M.; AUERBACH, R.; ATKINS, K. M.; WANKE, L. A. Direct and indirect costs of asthma to an employer. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 109, n. 2, p. 264-270, 2002.

BLACK, J. L.; ROTH, M.; LEE, J.; CARLIN, S.; JOHNSON, P. R. A. Mechanisms of airway remodeling: airway smooth muscle. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 164, p. 63-66, 2001.

BOCHER, B. S.; BUSSE, W. W. Allergy and asthma. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 115, n. 5, p. 953-959, 2005.

BORGONOVO, B.; CASORATI, G.; FRITTOLI, E.; GAFFI, D.; CRIMI, E.; BURASTERO, S. E. Recruitment of circulating allergen-specific T lymphocytes to the lung on allergen challenge in asthma. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 100, p. 669-678, 1997.

* De acordo com:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

- BOUSQUET, J.; CHANEZ, P.; LACOSTE, J. Y.; BARNEON, G.; GHAVANIAN, N.; ENANDER, I.; VENGE, P.; AHLSTEDT, S.; SIMONY-LAFONTAINE, J.; GODARD, P.; MICHEL, F. B. Eosinophilic inflammation in asthma. **N. Engl. J. Med.**, v. 323, p. 1033-1039, 1990.
- BOUTTEN, A.; BONAY, M.; LARIBE, S.; LESECHE, G.; CASTIER, Y.; LEÇON-MALAS, V.; FOURNIER, M.; DURAND, G.; AUBIER, M.; DEHOUX, M.; CRESTANI, B. Decreased expression of interleukin 13 in human lung emphysema. **Thorax**, v. 59, n. 10, p. 850-854, 2004.
- BRUCE-KELLER, A. J.; KEELING, J. L.; KELLER, J. N.; HUANG, F. F.; CAMONDOLA, S.; MATTSO, M. P. Antiinflammatory effects of estrogen on microglia activation. **Endocrinology**, v. 141, n. 10, p. 3646-3656, 2000.
- BURASTERO, S. E.; FENOGLIO, D.; CRIMI, E.; BRUSASCO, V.; ROSSI, G. A. Frequency of allergen-specific T lymphocytes in blood and bronchial response to allergen in asthma. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 91, p. 1075-1081, 1993.
- BURASTERO, S. E.; MAGNANI, Z.; CONFETTI, C.; ABBRUZZESE, L.; ODDERA, S.; BALBO, P.; ROSSI, G. A.; CRIMI, E. Increased expression of the CD80 accessory molecule by alveolar macrophages in asthmatic subjects and its functional involvement in allergen presentation to autologous T(H2) lymphocytes. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 103, p. 1136-1142, 1999.
- BURASTERO, S. E.; ROSSI, G. A. Immunomodulation by interference with co-stimulatory molecules: therapeutic perspectives in asthma. **Thorax**, v. 54, p. 554-557, 1999.
- BURGER, D.; DAYER, J.M. Cytokines, acute-phase proteins, and hormones: IL-1 and TNF-alpha production in contact-mediated activation of monocytes by T lymphocytes. **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, v.966, p. 464-473, 2002. Review.
- BUTTS, C. L.; BOWERS, E.; HORN, J. C.; SHUKAIR, S. A.; BELYAVSKAYA, E.; TONELLI, L.; STERNBERG, E. M. Inhibitory effects of progesterone differ in dendritic cells from female and male rodents. **Gend. Med.**, v. 5, n. 4, p. 434-447, 2008.
- CANONICA, G.W. Introduction to nasal and pulmonary allergy cascade. **Allergy**, v. 57, n. 75, p. 8-12, 2002.
- CARON, G.; DELNESTE, Y.; ROELANDTS, E.; DUEZ, C.; BONNEFOY, J. Y.; PESTEL, J.; JEANNIN, P. Histamine polarizes human dendritic cells into Th2 cell-promoting effector dendritic cells. **J. Immunol.**, v. 167, n. 7, p. 3682-3686, 2001.
- CARRILLO DIAZ, T.; MARTINEZ TADEO, J. A.; CUMPLIDO BONNY, J.A. Different types of inflammatory response in asthma. **Arch. Bronconeumol**, v. 42, n. 1, p. 13-19, 2006.
- CASTELLANETA, A.; DI LEO, A.; THOMSON, A. W.; FRANCAVILLA, A. Demonstration of estrogen and androgen receptors in hepatic dendritic cells. **J. Hepatol.**, v. 40, n. 1, p. 156-162, 2004.

- CHANDLER, M. H.; SCHULDHEISZ, S.; PHILLIPS, B. A.; MUSE, K. N. Premenstrual asthma: the effect of estrogen on symptoms, pulmonary function, and beta 2-receptors. **Pharmacotherapy**, v. 17, p. 224-234, 1997.
- CHEN, W.; MEMPEL, M.; SCHOBER, W.; BEHRENDT, H.; RING, J. Gender difference, sex hormones, and immediate type hypersensitivity reactions. **Allergy**, v. 63, n. 11, p. 1418-1427, 2008. Revisão.
- CHEN, X.Q.; YANG, J.; HU, S. P.; NIE, H. X.; MAO, G. Y.; CHEN, H. B. Increased expression of CD86 and reduced production of IL-12 and IL-10 by monocyte-derived dendritic cells from allergic asthmatics and their effects on Th1- and Th2-type cytokine balance. **Respiration**, v. 73, n. 1, p. 34-40, 2006
- CHENG, X.; WANG, C.; QIAN, G.; ZHU, B. CD80 but not CD86 were up-regulated on the spleen-derived dendritic cells from OVA-sensitized and challenged BALB/c mice. **Immunol. Lett.**, v. 89, p. 31-38, 2003.
- CHETTA, A.; FORESI, A.; DEL DONNO, M.; BERTORELLI, G.; PESCI, A.; OLIVIERI, D. Airway remodeling is a distinctive feature of asthmatic and is related to severity of disease. **Chest**, v. 111, p. 852-857, 1997.
- CIRRINCIONE, C.; PIMPINELLI, N.; ORLANDO, L.; ROMAGNOLI, P. Lamina propria dendritic cells express activation markers and contact lymphocytes in chronic periodontitis. **J. Periodontol.**, v. 73, p. 45-52, 2002.
- COHEN, P. G.; HOLBROOK, J. M. Postmenopausal asthma: the estradiol 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase connection. **Arch. Intern. Med.**, v. 164, n. 22, p. 13-27, 2004.
- COHN, L.; WHITTAKER, L.; NIU, N.; HOMER, R. J. Cytokine regulation of mucus production in a model of allergic asthma. **Novartis Found. Symp.**, v. 248, p. 201-213, 2002.
- COMINO, E. J.; BAUMAN, A.; MITCHELL, C. A.; RUFFIN, R. E.; ANTIC, R.; ZIMMERMAN, P. V.; GUTCH, R. C. The Australian National Asthma Campaign: effects of public education activities based on mass media. **Am. J. Prev. Med.**, v. 13, n. 4, p. 251-256, 1997.
- COOKSON, W. The alliance of genes and environment in asthma and allergy. **Nature**, v. 402, n. 6760, p. 5-11, 1999.
- CORTELING, R.; TRIFILIEFF, A. Gender comparison in a murine model of allergen-driven airway inflammation and the response to budesonide treatment. **BMC Pharmacol.**, v. 4, p. 4, 2004.
- CORTHAY, A. A three-cell model for activation of naive T helper cell. **Scand J. Immunol.**, v. 64, n. 2, p. 83-92, 2006.
- COUSE, J. F.; LINDZEY, J.; GRANDIEN, K.; GUSTAFSSON, J. A.; KORACH, K. S. Tissue distribution and quantitative analysis of estrogen receptor-alpha (ERalpha) and estrogen receptor-beta (ERbeta) messenger ribonucleic acid in the wild-type and ERalpha-knockout mouse. **Endocrinology**, v. 138, p. 4613-4621, 1997.

- CUTOLO, M.; SULLI, A.; CAPELLINO, S.; VILLAGGIO, B.; MONTAGNA, P.; SERIOLO, B.; STRAUB, R. H. Sex hormones influence on the immune system: basic and clinical aspects in autoimmunity. **Lupus**, v. 13, n. 9, p. 635-638, 2004. Review.
- CUZZOCREA, S.; MAZZON, E.; SAUTEBIN, L.; SERRAINO, I.; DUGO, L.; CALABRO, G.; CAPUTI, A. P.; MAGGI, A. The protective role of endogenous estrogens in carrageenan-induced lung injury in the rat. **Mol. Med.**, v. 7, p. 478-487, 2001.
- DEGANO, B.; PREVOST, M. C.; BERGER, P.; MOLIMARD, M.; PONTIER, S.; RAMI, J.; ESCAMILLA, R. Estradiol decreases the acetylcholine-elicited airway reactivity in ovariectomized rats through an increase in epithelial acetylcholinesterase activity. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 164, n. 10, p.1849-1854, 2001.
- DE LA TORRE MORÍN, F.; SANCHES MACHIN, I. Evaluation of nasal inflammation. **An. Otorrinolaringol. Ibero Am.**, v. 33, n. 2, p. 123-138, 2006.
- DELFINO, R. J. Epidemiologic evidence for asthma and exposure to air toxics: linkages between occupational, indoor, and community air pollution research. **Environ. Health Perspect.**, v.110, n. 4, p. 573-589, 2002.
- DE OLIVEIRA, A. P.; DOMINGOS, H. V.; CAVRIANI, G.; DAMAZO, A. S.; DOS SANTOS FRANCO, A. L.; OLIANI, S. M.; OLIVEIRA-FILHO, R. M.; VARGAFTIG, B. B.; DE LIMA, W. T. Cellular recruitment and cytokine generation in a rat model of allergic lung inflammation are differentially modulated by progesterone and estradiol. **Am. J. Physiol. Cell. Physiol.**, v. 293, n. 3, p. 1120-1128, 2007.
- DERIMANOV, G. S.; OPPENHEIMER, J. EXACERBATION OF PREMENSTRUAL ASTHMA CAUSED BY AN ORAL CONTRACEPTIVE. **Ann. Allergy Asthma Immunol.**, v. 81, n. 3, p. 243-246, 1998.
- DE SMEDT, T.; VAN MECHELEN, M.; DE BECKER, G.; URBAIN, J.; LEO, O.; MOSER, M. Effect of interleukin 10 on dendritic cell maturation and function. **Eur. J. Immunol.**, v. 27, p. 1229-1235, 1997.
- DIMITROPOULOU, C.; DRAKOPANAGIOTAKIS, F.; CHATTERJEE, A.; SNEAD, C.; CATRAVAS, J. D. Estrogen replacement therapy prevents airway dysfunction in a murine model of allergen-induced asthma. **Lung**, v. 187, n. 2, p. 116-127, 2009.
- DIMITROPOULOU, C.; DRAKOPANAGIOTAKIS, F.; CATRAVAS, J. D. Estrogen as a new therapeutic target for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. **Drug News Perspect.**, v. 20, n. 4, p. 241-252, 2007.
- DJUKANOVIC, R. The role of co-stimulation in airway inflammation. **Clin. Exp. Allergy**, v. 1, p. 46-50, 2000.
- DOUIN-ECHINARD, V.; LAFFONT, S.; SEILLET, C.; DELPY, L.; KRUST, A.; CHAMBON, P.; GOURDY, P.; ARNAL, J. F.; GUÉRY, J. C. Estrogen receptor alpha, but not beta, is required for optimal dendritic cell differentiation and [corrected] cd-40 induced cytokine production. **J. Immunol.**, v. 10, n. 10, p. 7047-7054, 2008.
- DINARELLO, C. A. Interleukin-1beta and the autoinflammatory diseases. **N. Engl. J. Med.**, v. 360, n. 23, p. 2467-2470, 2009.

- DINARELLO, C. A. Interleukin-1. **Cytokine Growth Factor Rev.**, v. 4, p. 253-265, 1997. Revisão.
- DURIE, F. H.; FOY, T. M.; MASTERS, S. R.; LAMAN, J. D.; NOELLE, R. J. The role of CD40 in the regulation of humoral and cell-mediated immunity. **Immunol. Today**, v. 15, p. 406-411, 1994.
- FAHY, J. V. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma: insights from clinical studies. **Proc. Am. Thorac. Soc.**, v. 6, n. 3, p. 256-259, 2009.
- FAHY, J. V. Remodeling of the airway epithelium in asthma. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 164, p. 46-51, 2001.
- FICKER, J H. Physiology and pathophysiology of bronchial secretion. **Pneumologie**, v. 62, n. 1, p. 11-13, 2008.
- FOELL, J.; HEWES, B.; MITTLER, R. S. T cell costimulatory receptors as therapeutic targets for inducing anti-tumor immunity. **Curr. Cancer Drug Targets**, v. 7, n. 1, p. 55-70, 2007.
- FOSTER, P. S.; HOGAN, S. P.; RAMSAY, A. J.; MATTHAEI, K. I.; YOUNG, I. G. Interleukin 5 deficiency abolishes eosinophilia, airways hyperreactivity, and lung damage in a mouse asthma model. **J. Exp. Med.**, v. 183, n.1, p. 195-201, 1996.
- FOY, T. M.; ARUFFO, A.; BAJORATH, J.; BUHLMANN, J. E.; NOELLE, R. J. Immune regulation by its ligand GP39. **Annu. Rev. Immunol.**, v. 14, p. 591-617, 1996.
- FRANK, R. T. The hormonal causes of pre-menstrual tension. **Arch. Neurol. Psychiatry**, v. 26, p. 1053-1057, 1931.
- FREEMAN, G. J.; GRAY, G. S.; GIMMI, C. D.; LOMBARD, D. B.; ZHOU, L. J.; WHITE, M.; FINGEROTH, J. D.; GRIBBEN, J. G.; NADLER, L. M. Structure, expression, and T cell costimulatory activity of the murine homologue of the human B lymphocyte activation antigen B7. **Exp. Med.**, v. 174, p. 625-631, 1991.
- FREEMAN, M. E. The ovarian cycles of the rat. In: KNOBIL, E.; NEIL, J. D. (Ed). **The physiology of reproduction**. New York: Raven Press. 1988. P. 1803-1928.
- FUJITA, S.; YAMASHITA, N.; ISHII, Y.; SATO, Y.; SATO, K.; EIZUMI, K.; FUKAYA, T.; NOZAWA, R.; TAKAMOTO, Y.; YAMASHITA, N. Regulatory dendritic cells protect against allergic airway inflammation in a murine asthmatic model. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 121, p. 95-104, 2008.
- GAJEWSKA, B. U.; WILEY, R. E.; JORDANA, M. GM-CSF and dendritic cells in allergic airway inflammation: basic mechanisms and prospects for therapeutic intervention. **Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy**, v. 4, p. 279-292, 2003. Review.
- GALLI, S. J.; TSAI, M.; PILIPONSKI, A. M. The development of allergic inflammation. **Nature**, v. 454, n. 7203, p. 445-54, 2008.
- GINA, 2008.

- GONÇALVES MARCOS, I.A. Pregnancy and lungs. **Rev. Port. Pneumol.**, v. 13, n. 2, p. 213-237, 2007.
- GOTTHARDT, M.; CLARK, J. D.; ROY, T. M. "Ovarian asthma" act or fancy? **J. Ky. Med. Assoc.**, v. 94, n. 3, p. 105-108, 1996.
- GUO, Y.; WU, Y.; SHINDE, S.; SY, M. S.; ARUFFO, A.; LIU, Y. Identification of a costimulatory molecule rapidly induced by CD40L as CD44H. **J. Exp. Med.**, v. 184, p. 955-61, 1996.
- HACZKU, A.; TAKEDA, K.; REDAI, I.; HAMELMANN, E.; CIESLEWICZ, G.; JOETHAM, A.; LOADER, J.; LEE, J. J.; IRVIN, C.; GELFAND, E. W. Anti-CD86 (B7.2) treatment abolishes allergic airway hyperresponsiveness in mice. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 159, p. 1638-1643, 1999.
- HAGGERTY, C. L.; NESS, R. B.; KELSEY, S.; WATERER, G. W. The impact of estrogen and progesterone on asthma. **Ann. Allergy Asthma Immunol.**, 90:284-91, 2003.
- HALL, J. M.; COUSE, J. F.; KORACH, K. S. The multifaceted mechanisms of estradiol and estrogen receptor signaling. **J. Biol. Chem.**, v. 276, n. 40, p. 36869-36872, 2001.
- HAMMAD, H.; DUEZ, C.; FAHY, O.; TSICOPOULOS, A.; ANDRE, C.; WALLAERT, B.; LEBECQUE, S.; TONNEL, A. B.; PESTEL, J. Human dendritic cells in the severe combined immunodeficiency mouse model: Their potentiating role in the allergic reaction. **Lab. Invest.**, v. 80, p. 605-614, 2000.
- HANDZEL, Z. T. Effects of environmental pollutants on airways, allergic Inflammation, and the immune response. **Rev. Environ. Health**, v. 15 p. 325-336, 2000.
- HARRIS, N. L.; RONCHESE, F. The role of B7 costimulation in T-cell immunity. **Immunol. Cell. Biol.**, v. 77, n. 4, p. 304-311, 1999.
- HART DEREK, N. J. Dendritic cells: unique leucocyte populations which control the primary immune response. **Blood**, v. 90, p. 3245-3287, 1997.
- HELIOTT, H. Premenstrual dysphoric disorder. A guide for the treating clinician. **N. C. Med. J.**, v. 63, n. 2, p. 72-75, 2002.
- HOLGATE, T. S. Novel targets of therapy in asthma. **Curr. Opin. Pulm. Med.**, v. 15, p. 63-71, 2009.
- HOLT, P. G. The role of airway dendritic cell populations in regulation of T-cell responses to inhaled antigens: atopic asthma as a paradigm. **J. Aerosol Med.**, v. 15 n. 2, p. 161-168, 2002. Revisão.
- INOUE, H.; FUKUYAMA, S.; MATSUMOTO, K.; KUBO, M.; YOSHIMURA, A. Role of endogenous inhibitors of cytokine signaling in allergic asthma. **Curr. Med. Chem.**, v. 14, n. 2, p. 181-9, 2007.
- IVANOVA, E.; KYURKCHIEV, D.; ALTANKOVA, I.; DIMITROV, J.; BINAKOVA, E.; KYURKCHIEV, S. CD83 monocyte-derived dendritic cells are present in human decidua and

progesterone induces their differentiation in vitro. **Am. J. Reprod. Immunol.**, v. 53, n. 4, p. 199-205, 2005.

IZUHARA K, OHTA S, SHIRAISHI H, SUZUKI S, TANIGUCHI K, TODA S, TANABE T, YASUO M, KUBO K, HOSHINO T, AIZAWA H. The mechanism of mucus production in bronchial asthma. **Curr. Med. Chem.**, v.16, n. 22, p.2867-2875, 2009.

JEFFERY, P. K. Remodeling in asthma and chronic obstructive lung disease. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 164, p. 28-38, 2001.

JENSEN-JAROLIM, E.; UNTERSMAJR, E. Gender-medicine aspects in allergology. **Allergy**, v. 63, n. 5, p. 610-615, 2008.

JOFFRE, O.; NOLTE, M. A.; SPÖRRI, R.; REIS E SOUSA, C. Inflammatory signals in dendritic cell activation and the induction of adaptive immunity. **Immunol. Rev.**, v. 227, n. 1, p. 234-247, 2009.

JUNE, C. H.; BLUESTONE, J. A.; NADLER, L. M.; THOMPSON, C. B. The B7 and CD28 receptor families. **Immunol. Today**, v. 15, p. 321-331, 1994.

KAGNOFF, M. F. Mucosal immunology: new frontiers. **Immunol. Today**, v. 17, n. 2, p. 57-59, 1996.

KANDA, N.; WATANABE, S. Regulatory roles of sex hormones in cutaneous biology and immunology. **J. Dermatol., Sci.**, v. 38, p. 1-7, 2005.

KAPSENBERG, M. L.; HILKENS, C. M.; WIERENGA, E. A.; KALINSKI, P. The paradigm of type 1 and type 2 antigen-presenting cells. Implications for atopic allergy. **Clin. Exp. Allergy**, v. 29, n. 2, p. 33-36, 1999.

KASHUBA, A. D.; NAFZIGER, A. N. Physiological changes during the menstrual cycle and their effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. **Clin. Pharmacokinet.**, v 34, n. 3, p. 203-218, 1998.

KATOU, F.; OHTANI, H.; SAARISTO, A.; NAGURA, H.; MOTEGI, K. Immunological activation of dermal Langerhans cells in contact with lymphocytes in a model of human inflamed skin. **Am. J. Pathol.**, v. 156, p. 519-527, 2000.

KAY, L. J.; PEACHELL, P. T. Mast cell beta2-adrenoceptores. **Chem. Immunol. allergy**, v. 87, p. 145-153, 2005.

KELLER, R. Dendritic cells: their significance in health and disease. **Immunol. Lett.**, v. 78, p. 113-122, 2001.

KELSEN, S. G. Asthma and pregnancy. [**J. Allergy Clin. Immunol.**](#), v. 112, n. 2, p. 268-270, 2003.

KIPS, J. C.; TAVERNIER, J. H.; JOOS, G. F.; PELEMAN, R. A.; PAUWELS, R. A. The potential role of tumour necrosis factor alpha in asthma. **Clin. Exp. Allergy.**, v. 23, n. 4, p. 247-250, 1993. Review.

KIRSH, E. A.; YUHANNA, I. S.; CHEN, Z.; SHERMAN, T. S.; SAHAUL, P. W. Estrogen acutely stimulates endothelial nitric oxide synthase in H441 human airway epithelial cells. **Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.**, v. 20, p. 658-666, 1999.

KRAFT, M. The distal airways: are they important in asthma? **Eur. Respir. J.**, v. 14, p. 1403-1417, 1999.

KUNG, T. T.; STELTS, D.; ZURCHER, J. A.; JONES, H.; UMLAND, S. P.; KREUTNER, W.; EGAN, R. W.; CHAMPMAN, R. W. Mast cells modulate allergic pulmonary eosinophilia in mice. **Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.**, v. 12, p. 404-409, 1990.

KUPERMAN, D.; SCHOFIELD, B.; WILLS-KARP, M.; GRUSBY, M. J. Signal transducer and activator of transcription factor 6 (Stat6)-deficient mice are protected from antigen-induced airway hyperresponsiveness and mucus production. **J. Exp. Med.**, v. 187, p. 939-948, 1998.

KUSZTAL, M.; JEZIOR, D.; WEYDE, W.; KRAJEWSKA, M.; KLINFER, M. **Postepy Hig. Dosw.**, v. 61, p.13-20, 2007.

LAMBERT, K. C.; CURRAN, E. M.; JUDY, B. M.; MILLIGAN, G. N.; LUBAHN, D. B.; ESTES, D. M. Estrogen receptor alpha (ERalpha) deficiency in macrophages results in increased stimulation of CD4 T cells while 17beta-estradiol acts through ERalpha to increase IL-4 and GATA-3 expression in CD4 T cells independent of antigen presentation. **J. Immunol.**, v. 175, p. 5716-5723, 2005.

LAMBLIN, C.; GOSSET, P.; TILLIE-LEBLOND, I.; SAULNIER, F.; MARQUETTE, C. H.; WALLAERT, B.; TONNEL, A. B. Bronchial neutrophilia in patients with noninfectious status asthmaticus. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 157, p. 394-402, 1998.

LAMBRECHT, B. N.; DE VEERMAN, M.; COYLE, A. J.; GUTIERRES-RAMOS, J. C.; THIELEMANS, K.; PAUWELS, R. A. Myeloid dendritic cells induce Th2 responses to inhaled antigen, leading to eosinophilic airway inflammation. **J. Clin. Invest.**, v. 106, p. 551-559, 2000.

LAMBRECHT, B. N.; VAN RIJT, L. S. Infections and asthma pathogenesis: a critical role for dendritic cells. **Novartis Found Symp.**, v. 279, p. 187-200, 2006.

LANZAVECCHIA, A.; SALLUSTO, F. The instructive role of dendritic cells on T cell responses: lineages, plasticity and kinetics. **Curr. Opin. Immunol.**, v. 13, p. 291-298, 2001.

LARCHÉ, M. Regulatory T cells in allergy and asthma. **Chest**, v. 132, n. 3, p. 1007-1014, 2007. Revisão.

LARCHÉ, M.; TILL, S. J.; HASELDEN, B.; NORTH, J.; BARKANS, J.; CORRIGAN C. J.; KAY, A. B.; ROBINSON, D. S. Costimulation through CD86 is involved in airway antigen-presenting cell and T cell responses to allergen in atopic asthmatics. **J. Immunol.**, v. 161, p. 6375-6382, 1998.

LENSCHOW, D. J.; WALUNAS, T. L.; BLUESTONE, J. A. CD28/B7 system of T cell costimulation. **Annu. Rev. Immunol.**, v. 14, p. 233-258, 1996.

- LIANG, J.; SUN, L.; WANG, Q.; HOU, Y. Progesterone regulates mouse dendritic cells differentiation and maturation. **Int. Immunopharmacol.**, v. 6, n. 5, p. 830-838, 2006.
- LIEBERMAN, D.; KOPERNIK, G.; PORATH, A.; LAZER, S.; HEIMER, D. Sub-clinical worsening of bronchial asthma during estrogen replacement therapy in asthmatic post-menopausal women. **Maturitas**, v. 21, n. 2, p. 153-157, 1995.
- LIGEIRO DE OLIVEIRA, A. P. **Influência dos hormônios sexuais femininos no recrutamento e estado funcional de fagócitos em modelo experimental de inflamação alérgica pulmonar.** Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo. Instituto de ciências biomédicas. Departamento de Farmacologia, São Paulo, 2006.
- LIGEIRO DE OLIVEIRA, A. P.; OLIVEIRA FILHO, R. M.; DA SILVA, Z. L.; BORELLI, P.; TAVARES DE LIMA, W. Regulation of allergic lung inflammation in rats: interaction between estradiol and corticosterone. **Neuroimmunomodulation**, v. 11, n. 1, p. 20-27, 2004.
- LIRA-NETO, J. B. Histologia e citologia do endocérvice e vagina. In: LIRA NETO, J. B. **Colpocitologia hormonal para ginecologistas.** 1985. p. 9-14.
- LIU, Y.; LINSLEY, P. S. Costimulation of T-cell growth. **Curr. Opin. Immunol.**, v. 4, n. 3, p. 265-270, 1992.
- LONG, J. A.; EVANS, H. M. The estrous cycle in the rat and its associated phenomena. **Memories of University of California**, v. 6, p. 1-148, 1992.
- LOPEZ, A. F.; SANDERSON, C. J.; GAMBLE, J. R.; CAMPBELL, H. D.; YOUNG, I. G.; VADAS, M. A. Recombinant human interleukin 5 is a selective activator of human eosinophil function. **J. Exp. Med.**, v. 167, n. 1, p. 219-224, 1998.
- LUTZ, M. B.; KUKUTSCH, N.; OGILVIE, A. L.; RÖSSNER, S.; KOCH, F.; ROMANI, N.; SCHULER, G. An advanced culture method for generating large quantities of highly pure dendritic cells from mouse bone marrow. **J. Immunol. Methods**, v. 223, n. 1, p. 77-92, 1999.
- MAGNAN, A. O.; MÉLY, L. G.; CAMILLA, C.A.; BADIÉ, M.M.; MONTERO-JULIAN, F.A.; GUILLOT, C. M.; CASANO, B. B.; PRATO, S. J.; FERT, V.; BONGRAND, P.; VERVLOET, D. Assessment of the Th1/Th2 paradigm in whole blood in atopy and asthma. Increased IFN-gamma-producing CD8(+) T cells in asthma. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 161, n. 6, p.1790-1796, 2000.
- MALDONADO-LOPEZ, R.; MALISZEWSKI, C.; URBAIN, J.; MOSER, M. Cytokines regulate the capacity of CD8alpha(+) and CD8Alpha(-) dendritic cells to prime Th1/Th2 cells in vivo. **J. Immunol.**, v. 167, p. 4345-4350, 2001.
- MALDONADO-LÓPEZ, R.; DE SMEDT, T.; PAJAK, B.; HEIRMAN, C.; THIELEMANS, K.; LEO, O.; URBAIN, J.; MALISZEWSKI, C. R.; MOSER, M. Role of CD8alpha+ and CD8alpha- dendritic cells in the induction of primary immune responses in vivo. **J. Leukoc. Biol.**, v. 66, n. 2, p. 242-246, 1999.
- MALL, M. A. Role of cilia, mucus, and airway surface liquid in mucociliary dysfunction: lessons from mouse models. **J. aerosol. Med. Pulm. Drug. Deliv.**, v. 21, n. 1, p. 13-24, 2008.

- MANDL, A. M. The phases of the oestrus cycle in the adult white rat. **Journal of Experimental Biology**, v. 28, p. 576-584, 1951.
- MARCONDES, F. K.; MIGUEL, K.; MELO, L. L.; SPADARI-BRATFISCH, R. C. Estrous cycle influences the response of female rats in the elevated plus-maze. **Physiol. Behav.**, v. 74, p. 435-440, 2001.
- MARSLANS, B. J.; BATTIG, P.; BAUER, M.; RUED, L. C.; LASSING, U.; BEERLI, R. R. CCL19 and CCL21 induce a potent proinflammatory differentiation program in licensed dendritic cells. **Immunity**, v. 22, p. 493-505, 2005.
- MATHUR, K.; HERRMANN, Y.; QIN, F.; GULMEN, X.; LI, R.; KRIMINS, J.; WEINSTOCK, D.; ELLIOTT, J. A.; BLUESTONE, P. CD28 interactions with either CD80 or CD86 are sufficient to induce allergic airway inflammation in mice. **Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.**, v. 21, p. 498-509, 1999.
- MCLELLAN, A. D.; KÄMPGEN, E. Functions of myeloid and lymphoid dendritic cells. **Immunol. Lett.**, v. 72, p. 101-105, 2000.
- MEDINA, K. L.; GARRET, K. P.; THOMPSON, L. F.; ROSSI, M. I.; PAYNE, K. J.; KINCADE, P. W. Identification of very early lymphoid precursors in bone marrow and their regulation by estrogen. **Nat. Immunol.**, v. 2, p. 718-724, 2001.
- MELGERT, B.N.; ORISS TB, Q. I. Z.; DIXON-MCCARTHY, B.; GEERLINGS, M.; HYLKEMA, M. N.; RAY, A. Macrophages: regulators of sex differences in asthma? **Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.**, 2009. [ahead of print].
- MELGERT, B.N.; POSTMA, D.S.; KUIPERS, I.; GEERLINGS, M.; LUNGE, M.A.; VAN DER STRATE B.W.; KERSTJENS, H.A.; TIMENS, W.; HYLKEMA, M.N. Female mice are more susceptible to the development of allergic airway inflammation than male mice. **Clin. Exp. Allergy**, v.35, p. 1496-1503, 2005.
- MELGERT, B. N.; POSTMA, D. S.; KUIPERS, I.; GEERLINGS, M.; LUNGE, M. A.; VAN DER STRATE, B. W.; KERSTJENS, H. A.; TIMENS, W.; HYLKEMA, M. N. Female mice are more susceptible to the development of allergic airway inflammation than male mice. **Clin. Exp. Allergy**, v. 35, p. 1496-1503, 2005.
- MEYTS, I.; VANOIRBEEK, J. A.; HENS, G.; VANAUDENAERDE, B. M.; VERBINNEN, B.; BULLENS, D. M.; OVERBERGH, L.; MATHIEU, C.; CEUPPENS, J. L.; HELLINGS, P. W. T- cell mediated late increase in bronchial tone after allergen provocation in a murine asthma model. **Clin. Immunol.**, v. 128, n. 2, p. 248-258, 2008.
- MOSER, M.; MURPHY, K. M. Dendritic cell regulation of TH1-TH2 development. **Nat. Immunol.**, v. 1, p. 199-205, 2000.
- MOSTAD, S. B.; OVERBAUGH, J.; DEVANGE, D. M.; WELCH, M. J.; CHOCHAN, B.; MANDALIYA, K. Other risk factors for shedding of HIV 1 infected cells from cervix and vagina. **Lancet.**, v. 350, p. 922-927, 1997.
- MOTA, I.; WONG, D. Homologous and heterologous passive cutaneous anaphylactic activity of mouse antisera during the course of immunization. **Life Sci.**, v. 8, n. 16, p. 813-820, 1969.

- NALBANDIAN, G.; KOVATS, S. Understanding sex biases in immunity: effects of estrogen on the differentiation and function of antigen presenting cells. **Immunol. Res.**, v. 31, p. 91-106, 2005.
- OKUYAMA, K.; WADA, K.; CHIHARA, J.; TAKAYANAGI, M.; OHNO, I. Sex-related splenocyte function in a murine model of allergic asthma. **Clinical Exp. Allergy**, v. 38, n. 7, p. 1212-1219, 2008.
- PACIFICI, R.; BROWN, C.; PUSCHECK, E.; FRIEDRICH, E.; SLATOPOLSKY, E.; MAGGIO, D.; MCCRACKEN, R.; AVIOLI, L. V. Effect of surgical menopause and estrogen replacement on cytokine release from human blood mononuclear cells. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v. 15, n. 12, p. 5134-5138, 1991.
- PACIFICI, R.; RIFAS, L.; MCCRACKEN, R.; VERED, I.; MCMURTRY, C.; AVIOLI, L. V.; PECK, W. A. Ovarian steroid treatment blocks a postmenopausal increase in blood monocyte interleukin 1 release. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v. 86, p. 2398-2402, 1989.
- PAHARKOVA-VATCHKOVA, V.; MALDONADO, R.; KOVATS, S. Estrogen preferentially promotes the differentiation of CD11c⁺ CD11b^{intermediate} dendritic cells from bone marrow precursors. **The Journal of Immunology.**, v. 172, p. 1426-1436, 2004.
- PAULI, B. D.; REID, R. L.; WIGLE, R. D.; FORKET, L. Influence of the menstrual cycle on airway function in asthmatic and normal subjects. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 140, p. 358-362, 1989.
- PICCINNI, M. P.; GIUDIZI, M. G.; BIAGIOTTI, R.; BELONI, L.; GIANNARINI, L.; SAMPOGNARO, S.; PARRONCHI, P.; MANETTI, R.; ANNUNZIATO, F.; LIVI, C.; ROMAGNANI, S.; MAGGI, E. Progesterone favors the development of human T helper cells producing Th2-type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established Th1 cell clones. **J. Immunol.**, v. 155, p. 128-133, 1995.
- PIEMONTE, L.; MONTI, P.; SIRONI, M.; FRATICELLI, P.; LEONE, B. E.; DAL CIN, E.; ALLAVENA, P.; DI CARLO, V. Vitamin D3 affects differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells. **J. Immunol.**, v. 164, n. 9, p. 4443-4451, 2000.
- POLANCZYK, M. J.; HOPKE, C.; VANDENBARK, A. A.; OFFNER, H. Estrogen-mediated immunomodulation involves reduced activation of effector T cells, potentiation of treg cells, and enhanced expression of the PD-1 costimulatory pathway. **Journal of Neuroscience Research.**, v. 84, p. 370-378, 2006.
- POPP, W.; WAGNER, C.; MERKLE, M.; REISER, K.; KISS, D.; ZWICK, H. Allergic rhinitis, respiratory obstruction and bronchial asthma in the Vienna population. **Wien-klin-Wochenschr.**, v. 105 p. 377-381, 1993.
- PROUST, F.; DEBONO, B.; HANNEQUIN, D.; GERARDIN, E.; CLAVIER, E., LANGLOIS, O.; FRÉGER, P. Treatment of anterior communicating artery aneurysms: complementary aspects of microsurgical and endovascular procedures. **J. Neurosurg.**, v. 99, n. 1, p. 3-14, 2003.

- PULENDRAN, B.; SMITH, J. L.; CASPARY, G.; BRASEL, K.; PETTIT, D.; MARASKOVSKY, E.; MALISZEWSKI, C. R. Distinct dendritic cell subsets differentially regulate the class of immune response in vivo. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.A.**, v. 96, n. 3, p. 1036-1041, 1999.
- RANGER, A. M.; DAS M. P.; KUCHROO, V. K.; GLIMCHER, L. H. B7-2 (CD86) is essential for the development of IL-4-producing T cells. **Int. Immunol.**, v. 10, p. 1549-1560, 1996.
- REIDER, N.; REIDER, D.; EBNER, S.; HOLZMANN, S.; HEROLD, M.; FRITSCH, P.; ROMANI, N. Dendritic cells contribute to the development of atopy by an insufficiency in IL-12 production. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 109, n. 1, p. 89-95, 2002.
- REINHARD, C.; HÉBERT, S. S.; DE STROOPER, B. The amyloid-beta precursor protein: integrating structure with biological function. **Embo J.**, v. 24, n. 23, p. 3996-4006.
- REIS E SOUSA, C. Dendritic cells in a mature age. **Nature**, v. 6 , p. 476-483, 2006.
- RIFFO-VASQUEZ, Y.; LIGEIRO DE OLIVEIRA, A.P.; PAGE, C. P, SPINA, D.; TAVARES DE LIMA, W. Role of sex hormones in allergic inflammation in mice. **Cin. Exp. Allergy**, v. 37, n. 3, p. 459-470, 2007.
- RIO, E.M.B.; GALLO, P.R.; SIQUEIRA, A.A.F. Mortalidade por asma no Município de São Paulo. **Revista de Saúde Pública.**, v. 36 p. 149-154, 2002.
- RISSOAN, M. C.; SOUMELIS, V.; KADOWAKI, N.; GROUARD, G.; BRIERE, F.; DE WAAL MALEFYT, R.; LIU, Y. J. Reciprocal control of T helper cell and dendritic cell differentiation. **Science**, v. 283, n. 5405, p. 1183-1186, 1999.
- ROSSI, M.; YOUNG. J. W. Human dendritic cells: potent antigen-presenting cells at the crossroads of innate and adaptive immunity. **J. Immunol.**, v. 175, n. 3, p. 1373-1381, 2005. Revisão.
- SALLUSTO, F.; LANZAVECCHIA, A. Efficient presentation of soluble antigen by cultured human dendritic cells is maintained by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor plus interleukin 4 and downregulated by tumor necrosis factor alpha. **J. Exp. Med.**, v. 179, n. 4, p. 1109-1118, 1994.
- SALLUSTO, F.; CELLA, M.; DANIELI, C.; LANZAVECCHIA, A. Dendritic cells use macropinocytosis and the mannose receptor to concentrate macromolecules in the major histocompatibility complex class II compartment. Downregulation by cytokines and bacterial products. **J. Exp. Med.**, v. 182, n. 2, p. 283-400, 1995.
- SAPINO, A.; CASSONI, P.; FERRERO, E.; BONGIOVANNI, M.; RIGHI, L.; FORTUNATI, N.; CRAFA, P.; CHIARLE, R.; BUSSOLATI, G. Estrogen receptor {alpha} is a novel marker expressed by follicular dendritic cells in lymph nodes and tumor-associated lymphoid infiltrates. **Am. J. Pathol.**, v. 163, n. 4, p. 1313-1320, 2003.
- SATO, K.; FUJITA, S. Dendritic cells - nature and classification. **Allergol. Int.**, v. 56, p. 183-191, 2007.

- SCHWARTZ, R. H. A cell culture model for T lymphocyte clonal anergy. **Science**, v. 248, p. 1349-1356, 1990.
- SCHWARTZ, N. B. Acute effects of ovariectomy on pituitary LH, uterine, weight, and vaginal cornification. **Am. J. Physiol.** v. 107, p. 1251-1259, 1964.
- SCHLEIMER, R. P.; MAC GLASHAN, D. W.; PETERS, S. P.; PINKARD, R. N.; ADKINSON, N. F.; LICHTENSTEIN, L. M. Characterization of inflammatory mediator release from purified human lung mast cells. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 133, p. 614-617, 1986.
- SHI, J.H.; LIN, Y. G.; LI, T. S. The roles of dendritic cells in antigen presentation and the pathogenesis of asthma. **Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.**, v. 28, n. 1, p. 22-27, 2005.
- SHORTMAN, K.; LIU, Y. J. Mouse and human dendritic cell subtypes. **Nat. Rev. Immunol.**, v. 2, p. 151-161, 2002.
- SHUM, B. O.; ROLPH, S. M.; SEWELL, A. Mechanisms in allergic airway inflammation – lessons from studies in the mouse. **Expert reviews in molecular medicine**, v. 10, p. 15, 2008.
- SIBBALDI, B.; ANDERSON, H.R.; MCGUIGAN, S. Asthma and employment in young adults. **Thorax**, v. 47 p. 19-24, 1992.
- SKOBELOFF, E. M.; SPIVEY, W. H.; SILVERMAN, R.; ESKIN, B. A.; HARCHELROAD, F.; ALESSI, T. V. The effect of the menstrual cycle on asthma presentations in the emergency department. **Arch. Intern. Med.**, v. 156 p. 1837- 40, 1996.
- SKOBELOFF, E.; SPIVEY, W.H.; ST CLAIR, S.S.; SCHOFFSTALL, J.M. The influence of age and sex on asthma admissions. **J.A.M.A.**, v. 268(24) p. 3437-3440, 1992.
- SPORNITZ, U. M.; SOCIN, C. D.; DAVID, A. A. Estrous stage determination in rats by means of scanning electron microscopic images of uterine surface epithelium. **The Anat. Rec.**, v. 254, p. 116-126, 1999.
- STANFORD, K.I.; MICKLEBOROUGH TD, T. D.; RAY, S.; LINDLEY, M. R.; KOCEJA, D.M.; STAGER, J.M. Influence of menstrual cycle phase on pulmonary function in asthmatic athletes. **Eur. J. Appl. Physiol.**, v. 96, n. 6, p. 703-710, 2006.
- STEFANO, G. B.; CADET, P.; BRETON, C.; GOUMON, Y.; PREVOT, V.; DESSAINT, J. P.; BEAUVILLAIN, J. C.; ROUMIER, A. S.; WELTERS, I.; SALZET, M. Estradiol-stimulated nitric oxide release in human granulocytes is dependent on intracellular calcium transients: evidence of a cell surface estrogen receptor. **Blood**, v. 95, n. 12, p. 3951-3958, 2000.
- STIRLING, R. G.; VAN RENSEN, E. L.; BARNES, P. J.; CHUNG, K. F. Interleukin-5 induces CD34(+) eosinophil progenitor mobilization and eosinophil CCR3 expression in asthma. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 164, p. 1403-1409, 2001.
- TAGAYA, E.; TAMAOKI, J. Mechanisms of airway remodeling in asthma. **Allergol. Int.**, v. 56, n. 4, p. 331-340, 2007.

TAKIZAWA, H. Recent Development of Drug Delivery Systems for the Treatment of Asthma and Related Disorders. **Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.**, 2009. [ahead of print].

TAVARES DE LIMA, W.; STEIL, A. A.; RUSSO, M.; STAROBINAS, N.; TEIXEIRA, C. F. JANCAR, S. Lipid mediators, tumor necrosis factor and nitric oxide and their interactions in immune-complex-induced lung injury. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 358, n. 1, p. 69-75, 1998.

THOMAS, P. S.; YATES, D. H.; BARNES, P. J. Tumor necrosis factor- α increases airway responsiveness and sputum neutrophils in normal human subjects. **Am. J. respire Crit. Care Med.**, v. 152, p. 76-80, 1995.

TILIE-LEBLOND, I.; GOSSET, P.; TONNEL, A.B. Inflammatory events in severe acute asthma. **Allergy**, v. 60, n. 1, p. 23-29, 2005.

UPHAM, J. W. The role of dendritic cells in immune regulation and allergic airway inflammation. **Respirology**, v. 8, p. 140-148, 2003.

VAN DEN ELSEN, P. J.; HOLLING, T. M.; KUIPERS, H. F.; VAN DER STOEP, N. Transcriptional regulation of antigen presentation. **Curr. Opin. Immunol.**, v. 16, n. 1, p. 67-75, 2004.

VAN RIJT, L. S.; LAMBRECHT, B. N. Dendritic cells in asthma. A function beyond sensitization. **Clin. Exp. Allergy**, v. 35, p. 1125-1134, 2005. Revisão.

VASIADI, M.; KEMPURAJ, D.; BOUCHER, W.; KALOGEROMITROS, D.; THEOHARIDES, T. C. Progesterone inhibits mast cell secretion. **Int. J. Immunopathol. Pharmacol.**, v. 19, p. 787-794, 2006.

VEGETO, E.; BONINCONTRO, C.; POLLIO, G.; SALA, A.; VIAPPANI, S.; NARDI, F.; BRUSARELLI, A.; VIVIANI, B.; CIANA, P.; MAGGI, A. Estrogen prevents the lipopolysaccharide-induced inflammatory response in microglia. **J. Neurosci.**, v. 21, n. 6, p. 1809-1818, 2001.

VENABLES, K. M.; CHAN-YEUNG, M. Occupational asthma. **Lancet.**, v. 349, n. 9063, p. 1465-1469, 1997.

VERMAELEN, K. Y.; CARRO-MUINO, I.; LAMBRECHT, B. N.; PAUWELS, R. A. Specific migratory dendritic cells rapidly transport antigen from the airways to the thoracic lymph nodes. **J. Exp. Med.**, v. 193, p. 51-60, 2001.

VERSTRAELEN, S.; BLOEMEN, K.; NELISSEN, I.; WITTERS, H.; SCHOETERS, G.; VAN DEN HEUVEL, R. Cell types involved in allergic asthma and their use in in vitro models to assess respiratory sensitization. **Toxicol. In Vitro**, v. 22, n. 6, p. 1419-1431, 2008.

VILLADANGOS, J. A.; YOUNG, L. Antigen-presentation properties of plasmacytoid dendritic cells. **Immunity.**, v. 29, n. 3, p. 352-361, 2008. Revisão.

WENZEL, S. E.; SCHWARTZ, L. B.; LANGMACK, E. L.; HALLIDAY, J. L.; TRUDEAU, J. B.; GIBBS, R. L.; CHU, H. W. Evidence that severe asthma can be divided pathologically

into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. **Am. J. Respir. Crit. Care. Med.**, v. 160, n. 3, p. 1001-1008, 1999.

WHITACRE, C. C. Sex differences in autoimmune disease. **Nat. Immunol.**, v. 2, p. 777-780, 2001.

WICKENS, K.; CRANE, J.; PEARCE, N.; BEASLEY, R. The magnitude of the effect of smaller family sizes on the increase in the prevalence of asthma and hay fever in the United Kingdom and New Zealand. **J. Allergy. Clin. Immunol.**, v. 104, n. 3, p. 554-558, 1999.

WILLIAMS, I. R.; ORT, R. J.; DALEY, D.; MANNING, L.; KARAOLI, T.; BARNHILL, R. L.; KUPPER, T. S. Constitutive expression of B7-1 (CD80) on mouse keratinocytes does not prevent development of chemically induced skin papillomas and carcinomas. **J. Immunol.**, v. 156, n. 9, p. 3382-3388, 1996.

WILLS-KARP, M.; CHIARAMONTE, M. Interleukin-13 in asthma. **Curr. Opin. Pulm. Med.** v. 9, n. 1, p. 21-27, 2003. Review.

WILLS-KARP, M.; LUYIMBAZI, J.; XU, X.; SCHOFIELD, B.; NEBEN, T. Y.; KARP, C. L.; DONALDSON, D. D. Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. **Science**, v. 282, p. 2258-2261, 1998.

WILSON, N. S.; EL-SUKKARI, D.; VILLADANGOS, J. A. Dendritic cells constitutively present self antigens in their immature state in vivo and regulate antigen presentation by controlling the rates of MHC class II synthesis and endocytosis. **Blood**, v. 103, p. 2187-2194, 2004.

WIRA, C. R.; ROSSO, R. M.; KAUSHIC, C. Antigen presenting cells in the female reproductive tract; Influence of estradiol on antigen presentation by vaginal cells. **Endocrinol.**, v. 141, p. 1-16, 2000.

YING, S.; ZHANG, G.; GU, S.; ZHAO, J. How much do we know about atopic asthma: Where are we now? **Cell. Mol. Immunol.**, v. 3, n. 5, p. 321-332, 2006.

YOUNG, W. C.; BOLING, J. L.; BLANDAUI, R. The vaginal smear picture, sexual receptivity and time of ovulation in the albino rat. **Anat. Rec.**, n. 80 p. 37-45, 1941.

ZHAO, X. J.; MCKERR, G.; DONG, Z.; HIGGINS, C. A.; CARSON, J.; YANG, Z. Q.; HANNIGAN, B. M. Expression of oestrogen and progesterone receptors by mast cells alone, but not lymphocytes, macrophages or other immune cells in human upper airways. **Thorax**, v. 56, n. 3, p. 205-211, 2001.