

INFECȚIA – FACTOR DE RISC PENTRU ASTMUL BRONȘIC LA COPIL

Alina Murgu, Stela Goția

*Clinica II, Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria“, Iași
UMF „Gr. T. Popa“, Iași*

REZUMAT

Conform teoriei igienei, agenții infecțioși conferă o oarecare protecție față de declanșarea astmului bronșic prin inițierea unui mecanism imun de apărare de tip TH1. În prezent s-a reconsiderat acest aspect, demonstrându-se că unele infecții virale sau bacteriene care survin mai ales la copilul cu risc de atopie personală și/sau familială pot declanșa astm bronșic prin devierea răspunsului imun spre linia TH2. În declanșarea și întreținerea acestui mecanism de tip „switch-up” intervin o serie de factori în relație cu celula epitelială bronșică, a căror acțiune este modulată genetic. Cunoașterea acestor mecanisme deschide noi perspective terapeutice în tratamentul bolii astmatice la copil.

Cuvinte cheie: astm bronșic, infecție, copil

La întâlnirea organismului cu infecția copilul este vulnerabil prin particularități imunologice dependente de vârstă, la care se asociază uneori imunodeficiențe cu mecanism epigenetic. Interrelația infecție-wheezing recurent – astm bronșic este în prezent bine documentată (1). Deși într-o anumită etapă s-a considerat că agenții infecțioși, intervenind prin mecanism imun de tip Th1, conferă o oarecare protecție față de declanșarea hiperreactivității bronșice astmatice, în prezent sunt demonstrate intervenția unor mecanisme de tip „switch-up” spre imunitatea Th2, în cursul unor infecții virale sau bacteriene. Pe de altă parte, s-a demonstrat rolul protectiv prin supresia răspunsului imun de tip Th2, a unor infecții virale sau bacteriene cum ar fi hepatita A sau infecția cu mycobacterii, în sensul incidenței scăzute a alergiei respiratorii în zonele endemic afectate (2). Mai mult, se pare că raportul lactobacili/clostridii la nivelul microbiotei intestinale, la vârsta de 1 an, are valoare predictivă. Astfel, inducerea infecției cu clostridium sp. prin antibioterapie orală agresivă și prelungită crește riscul de astm bronșic, în timp ce stimularea dezvoltării microbiotei sanogene prin promovarea nașterii pe căi fiziologice, dar și a alăptării, ca și administrarea de probiotice de tip lactobacillus sp. au efect invers. Impactul major patogenic al unor infecții respiratorii

la copilul atopic se reflectă în inducerea fenotipului astmatic în prima decadă de viață, a exacerbărilor astmatice și contribuie la cronicizarea și severitatea bolii. Infecțiile virale sunt dovedite ca responsabile de 80% din exacerbările astmatice la copil, față de 50% la adult. Virusurile au un tropism respirator dependent de vârstă. La sugar și copilul mic e mai frecventă infecția cu virusul respirator sincițial (VSR), în timp ce la școlar, în peste 80% din cazuri, este implicat rinovirusul, pentru alte tulpini virale raportate (adenovirus, coronavirus, metapneumovirus, influenza/parainfluenza) distribuția pe vârste fiind mai puțin precizată (3,4,5,6,7). Wheezingul recurent după bronșiolita cu VSR este mai frecvent până la vârsta de 5 ani și rar la școlar și adolescent, riscul de astm bronșic fiind mai ridicat la atopici (comorbidități alergice, istoric matern și/sau personal de atopie). Se pare că bronșiolita severă cu VSR la sugarul mic cu deficit de răspuns pe linia interferonului (IFN γ) predispune la astm bronșic prin predominanța răspunsului citokinic Th2 în detrimentul celui Th1, ca și prin stimularea inflamației eozinofile (8). Predominanța răspunsului imun tip Th2 la vârstele mici (sugar, copil mic) chiar la unii triggeri infecțioși, își are originea în timpul vieții fetale, când are loc atenuarea imunității Th1 cu rol în protecția față de rețelul fetal al

Adresa de corespondență:

Dr. Alina Murgu, Clinica II, Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria“, Str. Vasile Lupu nr. 62, cod 700309, Iași
e-mail: m_alina_66@yahoo.com

placentei. Consecința acestui proces o reprezintă riscul crescut pentru atopie și/sau astm bronșic la acest interval de vârstă a copilului (9,10,11). Factorii genetici care controlează această maturare tardivă a imunității Th1 caracteristică adultului, nu sunt pe deplin precizați, dar s-a dovedit implicarea polimorfismului genelor de pe cromozomul 5, care codifică o serie largă de citokine Th2 (IL4, IL5, IL9, IL12B, IL13) implicate în răspunsul de tip astmatic (12). În consecință, astmul bronșic este o boala multigenică a cărei exprimare este nuanțată de factorii de mediu care direcționează răspunsul imun spre unul atopic, Th2, în relație cu precocitatea și intensitatea expunerii la antigene virale (proteine structurale, ADN dublu heliocidal), lipopolizaharidele (LPZ) bacteriene, ca și de eficiența legării la toll-like receptorii (TLR2,3,4) exprimați de celula epitelială bronșică prin intermediul CD14 și insuficiența răspunsului citokinic Th1 (IL10, IL12, IL6, TNF α , IFN γ) (13). Mecanismul exacerbărilor acute induse viral diferă în patternul celular și citokinic de cel indus de triggerii alergici (14,15,16). Dacă în exacerbările astmatice induse viral, virusul atacă, infectează și replică în celula epitelială bronșică declanșând chemotaxia polimorfonuclearelor și a eozinofilelor, stimularea sintezei de IL8, epithelial cell derived neutrophil attractant (CXCL5) și a receptorilor lor CXCR1, CXCR2, CCL5 (RANTES) în exacerbarea indusă alergic, triggerii trec de bariera epitelială bronșică și determină inflamația eozinofilică la nivelul mucoasei bronșice concomitent cu creșterea sintezei de IL5 și a celulelor semnalizate de aceasta, având drept consecință declanșarea răspunsului de tip TH2. Mecanismul de intervenție a factorilor infecțioși în declanșarea bolii astmatice este complex și comportă mai multe etape:

1. Modularea răspunsului imun la nivelul celulei epiteliale bronșice.
2. Alterarea imunității native față de infecția virală.
3. Intervenția celulei epiteliale în procesul de inflamație și remodelare bronșică.
4. Intervenția sistemului timic stromal limfopoietic în exacerbarea indusă viral.
5. Stresul oxidativ și apoptoza celulară.

1. MODULAREA RĂSPUNSULUI IMUN LA NIVELUL CELULEI EPITELIALE BRONȘICE

Celula epitelială bronșică reprezintă ținta principală a agresiunii infecțioase virale sau bacteriene, care intervine în răspunsul imun prin exprimarea a cel puțin 10 membri ai familiei de liganzi de tip toll

-like receptor (TLR 1-4) și a glicoproteinei transmembranare MUC1. Exprimarea TLR 2-4 la nivelul suprafeței celulei epiteliale respiratorii după stimulare virală prin legare la ARNs sau bacteriană (17) prin intermediul LPZ sau a endotoxinelor bacteriene, induce creșterea sintezei de citokine și chemokine proinflamatorii (18). Baza genetică a acestei modalități de răspuns Th2 o constituie polimorfismul genetic al receptorului TLR4 și CD14 exprimat funcțional și numeric și care crește implicit riscul de wheezing recurent și de astm bronșic (19-24). Alterarea mecanismelor fiziologice cu acțiune antivirală, demonstrate și experimental, deturneză răspunsul imun spre cel de tip Th2. Studiile pe murine (25,26) au documentat implicarea LT-CD8 și LT-NK în clearance-ul viral, ca și rolul protector al IFN γ față de infecția cu VSR. Pe de altă parte, stimularea limfocitelor din cordonul ombilical cu RSV sau fitohemaglutinină determină creșterea sintezei de IFN γ cu acțiune duală: antivirală și de creștere a prevalenței wheezingului în primul an de viață (27). Deși rolul IFN γ rămâne controversat, el pare să contribuie la determinarea severității infecției virale VSR. Persistența însă la vârstele mici a răspunsului imun Th2 sub impactul duratei perioadei de expunere și severității infecției virale ca și al citokinelor Th2 (IL4, IL13) stimulate de agresiunea virală determină complicații de tip atopic la distanță. Se discută azi chiar de un risc genetic comun pentru astm bronșic, atopie și infecția cu VSR. Mai mult se pare că infecția cu H. influenzae potențează răspunsul celulei epiteliale respiratorii la rinovirus prin creșterea exprimării TLR3 și a moleculelor intercelulare de adeziune ICAM1 (28). Pe de altă parte, infecția cu VSR (proteina F) prin creșterea exprimării TLR4 sensibilizează celula epitelială la endotoxinele/lipopolizaharidele bacteriene (29), acesta fiind un ligand comun (30), aspect demonstrat la șoricelul de experiență deficient TLR4 infectat cu VSR (31). Studii recente au demonstrat la copil că unele genotipuri TLR4 sunt mult mai susceptibile la infecția cu VSR, fiind interesant de urmărit prin studii viitoare dacă aceștia au dezvoltat astm bronșic. Deși inițial s-a crezut că glicoproteina transmembranară MUC1 exprimată la polul apical al celulei epiteliale respiratorii este consecința agresiunii bacteriene de la acest nivel, în prezent s-a demonstrat intervenția complexă a acesteia, inclusiv în inflamația declanșată viral prin VSR (32). Se știe că infecția virală induce și creșterea sintezei TNF α cu acțiune distructivă în procesul inflamator, dar care stimulează exprimarea MUC1 la nivelul celulei epiteliale. Interacțiunea acesteia cu receptorii TNF α pe care-i blochează prin feed-back scade sinteza

TNF α și prin aceasta atenuază procesul inflamator declanșat viral (33,34).

2. ALTERAREA IMUNITĂȚII NATIVE FAȚĂ DE INFECȚIA VIRALĂ

Interacțiunea dintre celula epitelială și rinovirus prin intermediul moleculelor de adeziune ICAM1 la individul astmatic determină creșterea sintezei de IFN γ paralel cu creșterea replicării virale (35,36) și stimularea apoptozei celulare. Aceste procese sunt dependente de exprimarea și activarea TLR3 și ICAM1, astfel încât blocarea TLR3 ca urmare a unui polimorfism genetic sau a unor deficiențe de exprimare a acestuia la nivelul celulei epiteliale poate constitui un potențial mecanism responsabil de alterarea răspunsului prin IFN γ la infecția virală (37).

3. INTERVENȚIA CELULEI EPITELIALE ÎN INFLAMAȚIA ȘI REMODELAREA BRONȘICĂ

Este demonstrat astăzi că rolul de barieră a interliniului celular epitelial respirator și a joncțiunilor intercelulare este completat de cel de apărare a gazdei față de agresiunile infecțioase sau alergice prin producția de citokine și activarea celulelor inflamatorii cu rol imun (38,39). Studii recente au demonstrat că celula epitelială la pacientul astmatic are particularități de răspuns prin deficiențe biochimice intrinseci și funcționale față de individul sănătos, în sensul producerii masive de citokine ca răspuns la diverși triggeri (factori de mediu inclusiv aeropoluanți, variații de temperatură și osmolaritate a aerului, infecție bacteriană, virală etc.) ca și o susceptibilitate mai mare la injuriile provocate de agenții oxidanți (40). Stimularea celulei epiteliale determină producția locală crescută de chemokine și citokine proinflamatorii (eotoxina-CCL11, RANTES-CCL5, IL8, timic stromal limfopoietica-TSLP), metaboliți ai acidului arahidonic care recrutează o mare varietate de celule la locul inflamației cu intervenție în mecanismul imun Th2 (macrofage, celule dendritice, mastocite, eozinofile, polimorfonucleare, LT-H2, LB). Astfel, celulele mastocitare și eozinofilele sunt demonstrate ca implicate în inflamația alergică și remodelare (41), în timp ce polinuclearele sunt implicate în exacerbările din astmul sever. La rândul lor, citokinele recrutate la locul epitelial al agresiunii vor influența funcția celulei epiteliale. Citokinele eozinofilice (proteina cationică eozinofilică, proteina bazică majoră, peroxidaza eozinofilică) sau citokinele neutrofile (elastaza) vor determina în final injuria și creșterea

permeabilității la nivel epitelial. Mai nou s-a dovedit că epiteliul respirator la astmatici în timpul infecției virale poate elibera metaboliți ai acidului arahidonic de tip leucotriene și prostaglandine, inducând exacerbarea bolii (42). Dacă în exacerbările cu triggeri alergici sunt implicate leucotrienele LTC₄, LTD₄, LTE₄ prin inducerea bronhoconstricției, edemului și hipersecreției bronșice, ca și chemotaxiei eozinofilice, în cele induse viral leucotriena B₄ este promotoarea chemotaxiei neutrofile, care va duce, prin citokinele proprii, leziuni epiteliale.

4. INTERVENȚIA SISTEMULUI TIMIC STROMAL LIMFOPOIETIC ÎN EXACERBAREA ASTMULUI INDUS VIRAL

Limfopoietina stromala timică (TSLP) exprimată de keratinocitele cutanate, celula musculară netedă, fibroblaste pulmonare, dar și de celula epitelială bronșică, a fost descrisă cu rol pivotal în dezvoltarea și patogenia astmului alergic, având niveluri crescute la acești bolnavi. Rolul său în astmul bronșic este de factor amplificator Th2, determinând celulele dendritice mieloide să inducă diferențierea LT-CD4 către fenotipul alergic Th2 prin intermediul unor molecule co-stimulatoare (OX 40, CD40, CD80). Rezultanta acestui proces este activarea mastocitară și sinteza de citokine proalergenice Th2 (IL4, IL5, IL13, TNF α) (43,44,45). Producerea și expresia TSLP la nivelul celulei epiteliale bronșice este stimulată de citokine proinflamatorii (IL1, TNF α), proalergenice (IL4, IL13), peptidoglicani, ARNd, liganzii TLR2 și TLR3 implicați în detecția virală, rinovirusuri/VSR (46). Astfel, prin intermediul TSLP virusurile pot realiza switch-up spre inițierea și promovarea inflamației alergice independent de LTh2 și mecanismul IgE, explicând exacerbările astmatice din timpul infecției virale.

5. STRESUL OXIDATIV ȘI APOPTOZA CELULARĂ

Alături de alte mecanisme imune antivirale precum eliberarea de citokine (IFN γ), implicarea imunității celulare (LT citotoxice și LT-NK) și umorale (Ig), intervenția surfactantului și defensinelor, funcția de barieră a celulei epiteliale bronșice, apoptoza celulară asociată unui clearance eficient celular prin fagocitoză („efferocytosis“) poate încetini și suprima replicarea virală (47,48). Demonstrarea persistenței rinovirusului (mARN) în lichidul de spălătură nazală după exacerbarea astmatică la copil a fost explicată prin perturbarea apoptozei și fagocitozei, la nivelul celulelor epiteliale acest aspect

fiind corelat și cu severitatea bolii (49). Pe de altă parte, se pare că celula epitelială a astmaticului este mult mai susceptibilă la acțiunea factorilor oxidativi, inclusiv infecțiile virale respiratorii (50). S-a demonstrat că infecția cu influenza virus la astmatici poate induce creșterea apoptozei prin stimularea stresului oxidativ și afectarea procesului de reparație celulară prin intermediul proteinkinazei 1 și a caspazei 3 (51). De altfel, intervenția virală prin intermediul semnalelor moleculare intracelulare de tipul kinazelor, în stimularea citokinică sau în proliferarea și diferențierea celulară, a fost demonstrată pentru o varietate de tulpini virale. Astfel, virusul gripal prin intermediul p38MAP și YNK stimulează intervenția RANTES (52), în timp ce rinovirusul crește sinteza de citokine (IL1,6,8, GM-CSF) (53). Denaturarea permeabilității celulare demonstrată în cursul infecției cu rinovirus prin inducerea stresului oxidativ și nu citopatic, este produsă de alterarea funcțională a proteinelor joncționale intercelulare (claudin1, claudin 4, occludin, molecule de adeziune joncțională ZO-1) sub impactul citokinelor proinflamatorii, a agenților oxidanți și al trombinei (54,55). Stresul oxidativ indus însă de VSR prin creșterea nivelului de radicali liberi și oxid nitric induce chemotaxia eozinofilică și creșterea sintezei produșilor acestora care promovează inflamația alergică a astmaticului indusă viral (56).

6. REMODELAREA BRONȘICĂ ȘI INFECȚIA VIRALĂ

Remodelarea bronșică este direct corelată cu producerea la nivelul celulei epiteliale bronșice a unor citokine proinflamatorii precum: vascular endothelial growth factor (VEGF), fibroblast growth factor 2 (FGF-2), transforming growth factor β (TGF- β). S-a demonstrat creșterea sintezei TGF- β în celulele epiteliale cu replicare virală (VSR, rinovirus) reflectată în accelerarea procesului de remodelare și fibroză bronșică (57,58,59). Expunerea animalului de experiență la infecția cu VSR și alergeni a declanșat reacție inflamatorie imună importantă și remodelare precoce a căilor respiratorii față de animalul de experiență expus numai la alergeni (60). Consecințele clinice ale infecției virale sunt date de disfuncția căilor respiratorii exprimată prin creșterea tonusului bronhoconstrictor parasimpatic, creșterea susceptibilității căilor aeriene mici la stimuli non-specifici, alterarea durabilă și severă a parametrilor funcționali respiratori (deteriorarea FEV₁). Recent s-a emis ipoteza conform căreia prevalența astmului invers proporțională cu

expunerea la agenți infecțioși ar fi în relație cu tipul și durata infecției (61). Numeroase specii bacteriene au fost relatate de studiile ultimelor decade ca implicate în declanșarea crizei astmatice: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catharalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia pneumoniae*. Mai mult, s-a dovedit că există o relație directă între colonizarea bacteriană în prima lună de viață cu *Staphylococcus aureus*, *H. influenzae*, *Moraxella catharalis* și riscul de wheezing recurent la copilul mai mic de 3 ani, independent de infecția virală (62). Totuși, se pare că intervenția fiecărei specii bacteriene în patogenia bolii și exacerbările astmatice este particulară. Datele privind intervenția patogenică a *Streptococcus pneumoniae* sunt controversate. Pe de o parte, vaccinarea antipneumococică este recomandată pentru a preveni boala invazivă la astmatici, astmul fiind considerat un factor de risc independent pentru aceasta. Pe de altă parte, totuși, vaccinarea antipneumococică reduce numărul și severitatea exacerbărilor astmatice (63). Studiul infecției cu pneumococ indusă pe animalul de experiență sensibilizat anterior alergic la ovalbumină a demonstrat creșterea numărului de celule T reglatoare la nivel ganglionar, având ca și consecință scăderea proliferării LT și eliberării de citokine Th2 și, deci, scăderea riscului de boală alergică respiratorie (64). Mai mult, studierea interrelației dintre IgE specifice anti *H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* și *Staphylococcus aureus* și riscul de astm bronșic, exacerbare astmatică și imunofenotip, a evidențiat un raport direct între prezența și nivelul IgE specifice la *Staphylococcus aureus*, fenotipul astmatic și severitatea crizei astmatice vs IgE la *H. influenzae* și *Streptococcus pneumoniae*, posibil datorită intervenției stimulative Th2-IgE mediată prin enterotoxina superantigenică stafilococică. Spre deosebire de stafilococ, se pare că alte bacterii precum *H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* nu pot accesa direct receptorii IgE astfel încât antigenele bacteriene sunt inițial preluate de celulele prezentatoare de antigen și ulterior prin intermediul IL4, IL13 prezentate LTh2 cu memorie, alterând astfel răspunsul Th1 (64,65,66,67). Infecția acută cu *Chlamydia pneumoniae* nu pare corelată cu exacerbările astmatice, în schimb infecția cronică sau recurentă influențează severitatea astmului bronșic (68,69). Elucidarea mecanismelor switch-up prin care infecția virală sau bacteriană determină și întreține astmul bronșic deschide noi oportunități terapeutice. Astfel, pentru reducerea incidenței astmului bronșic indus VSR s-a dovedit eficientă utilizarea Ac monoclonali neutralizanți față de acesta

(Palivizumab), lunar în sezonul rece, iarnă-primăvară, terapie adresată celor cu risc de infecție severă, prematuri, copii cu displazie bronhopulmonară sau malformații congenitale de cord severe. Aerosolizarea cu ribavirin a oferit rezultate controversate privind protecția față de wheezingul recurent și scăderea funcției pulmonare la distanță de 10 ani. Vaccinarea experimentală antivirală cu glicoproteina membranară G a VSR este neconcludentă privind eficiența și toleranța sa, din cauza numărului necunoscut de determinanți imunologici ai acesteia, precum și ai altor constituenți. Rezultate mai încurajatoare s-au obținut cu utilizarea proteinei F (de fuziune) membranară a VSR, anticorpii anti F dovedind o reactivitate încrucișată față de tulpinile A și B ale VSR. Utilizarea antagoniștilor receptorilor pentru leucotriene reduce contribuția acestora în agravarea inflamației virale (și/sau astmatice). Corticosteroizii inhalați utilizați după infecția VSR, deși nu reduc semnificativ dezvoltarea simptomelor cronice, totuși reduc frecvența episoadelor de

wheezing recurent, iar administrarea lor orală în cură scurtă (în medie 5-6 zile) ameliorează semnificativ tabloul clinic în exacerbarea severă indusă viral. În cazul infecțiilor cronice bacteriene cu germeni atipici care favorizează și/sau agravează inflamația alergică, aceștia fiind implicați pe de altă parte și în corticorezistența din astmul bronșic, tratamentul prelungit cu macrolide devine o opțiune eficientă. Mai mult, s-a demonstrat că macrolidele, prin blocarea unor receptori pentru rinovirus de tip ICAM1 de la nivelul celulei epiteliale bronșice, scad incidența exacerbărilor astmatice din cursul infecției virale (70). În concluzie, încărcătura genetică defavorabilă (dominanța Th2) și insuficiența mecanismelor protectoare, tipul de răspuns imun indus de microorganismul infectant, constelația de factori de risc de mediu sunt condiții care reflectă heterogenitatea relației infecție-astm bronșic. Precizarea mecanismelor patogenice care stau la baza acestei interrelații deschide noi perspective terapeutice în astmul bronșic al copilului.

The infection – risk factor for asthma in children

Alina Murgu, Stela Gotia

*II Clinic, Emergency Clinical Hospital for Children „Sf. Maria“, Iasi
UMF „Gr.T. Popa“, Iasi*

ABSTRACT

According to hygiene theory, the infectious agents gives some protection against asthma by initiating a Th1 type immune defense mechanism. Now this issue is reconsidered, demonstrating that certain viral or bacterial infection occurring mainly in children at risk of personal and / or family atopy can trigger asthma by deviating the immune response towards TH2 line. In the initiation and maintenance of this “switch-up” mechanism are involved a number of factors in relation to bronchial epithelial cell whose action is modulated by genes. The knowledge of these mechanisms opens new therapeutic perspectives in the treatment of asthma in children.

Key words: bronchial asthma, infections, child

When body meets infection, the child is vulnerable through immunological features age dependent, which are sometimes associated with immunodeficiency status with epigenetic mechanism.

The relationship between asthma and the viral infection and the implied recurrent wheezing respectively is well-known (1). Although at a certain stage it was considered that infectious agents intervening via Th1 offer some protection against the onset of the hyperactive bronchial asthma, the in-

tervention of “switch-up”-type mechanisms to Th2 immunity is currently documented, during viral or bacterial infections. Thus, some bacterial agents are described as triggers for asthma exacerbations, and others such as mycobacteria or hepatitis A have been proved involved in allergic Th2 immune suppression, meaning low rate of respiratory allergy incidence in endemic area affected (2). More than that it seems that the proportion between lactobacillus/clostridium at age of 1 has a predictive value.

This way the induction with clostridium sp. as infection through oral aggressive and prolonged antibiotic therapy increases the risk of asthma, while the stimulation of the intestinal flora with probiotics such as lactobacillus sp. has the opposite effect. The major pathogenic impact of infections in the child's asthma is reflected by the inducement of the asthmatic phenotype in the first decade of life, exacerbations of asthma and it contributes to the chronicity and severity of the illness. Respiratory viruses have a tropism dependent on age. Viral infections having been proven as responsible for 80% of asthma exacerbations in children and 50% in adults. Although in infant and toddler the respiratory infection caused by the syncytial virus (RVS) is more common, in the school child in whom 80% of cases involving rhinovirus, many other strains may be involved: adenoviruses, the influenza /parainfluenza virus, coronaviruses, metapneumoviruses (3,4,5,6, 7). The recurrent wheezing after respiratory syncytial virus bronchiolitis is more common by the age of five years and rarely at school and adolescence age, the risk of asthma was higher in atopic (allergic comorbidities, maternal history and / or personal atopy). It seems that severe RVS bronchiolitis in infants unresponsive to interferon (IFN γ) predisposes to asthma through the predominance of Th2 cytokinic response at the expense of Th1 as well as by stimulating eosinophilic inflammation (8). The predominance of Th2 type immune response at low ages (infant, toddler), even to some infectious triggers, originates since foetal life when Th1 immunity attenuation occurs preventing foetal rejection of the placenta. The consequence of this process is the increased risk for atopy and / or asthma in this age range (9,10,11). The genetic factors that control this late maturation of Th1 immunity which is met in adult, are not fully determined but specialist have found proof of the involvement of gene polymorphism found on chromosome 5 that encodes a wide range of Th2 cytokines (IL4, IL5, IL9, IL12B, IL13) involved in the response type asthma (12). Consequently asthma is a multigene disease whose expression is enhanced by environmental factors that direct the immune response to atopy, Th2, linked with the precocity and intensity of the exposure to bacterial lipopolysaccharides (LPS), the efficiency of binding to TLR4 receptors via CD14 expressed by the bronchial epithelial cell response and the impaired Th1 cytokinic response (IL10, IL12, IL6, TNF) (13). The mechanism of acute viral-induced exacerbations differentiate between cellular and cytokine pattern and that induced by allergens triggers (14,15,16). If in asthma exacer-

bations induced virally, the virus attacks, infects and replicate in the bronchial epithelial cell triggering the chemotaxis of the polymorphonuclears and eosinophils, the stimulation of IL8 synthesis, epithelial cell derived neutrophil attractant (CXCL5) and their receptors CXCR1, CXCR2, CCL5 (RANTES) in allergen induced exacerbation, triggers pass the bronchial epithelial barrier and cause bronchial mucosal eosinophilic inflammation while increasing synthesis of IL5 and of the cells marked by it. The intervention mechanism of the infectious factors at the onset of asthma is complex and involves several steps:

1. Modulation of the immune response in the bronchial epithelial cells.
2. Alteration of native immunity against viral infection
3. Intervention in the epithelial cell inflammation and bronchial remodelling
4. The intervention of thymic stromal lymphopoietic system in viral-induced exacerbation
5. Oxidative stress and cell apoptosis

1. MODULATION OF THE IMMUNE RESPONSE IN THE BRONCHIAL EPITHELIAL CELL

The bronchial epithelial cell is the main target of the aggression of the viral or bacterial infection that occurs in the immune response to it by the expression of at least 10 members of toll like receptor (TLR) family and transmembrane glycoprotein MUC1. Expression of TLR 3, TLR4, TLR2 on the surface of respiratory epithelial cells after viral stimulation by binding to ARNs or bacterial (17) through lipopolysaccharides or bacterial endotoxins, induce the enhancement of the synthesis of proinflammatory cytokines and chemokines (18). The genetic basis of this method of response is the genetic polymorphism of the TLR4receptor and of the CD14 expressed functionally and numerically and which consequently increases the risk of recurrent wheezing and asthma (19,20,21,22,23,24). The murine studies (25,26) have documented not only the involvement of LT-CD8 in viral clearance but also the protective role of IFN γ against RVs infection. On the other hand stimulation of lymphocytes from the umbilical cord with RVs or phytohemagglutinin increases synthesis of IFN γ with dual action: antiviral and the increase of the prevalence of wheezing in the first year of life (27). Although IFN γ role remains controversial, it seems to help determine the severity of RVs viral infection. However remote atopic complications are caused by persistent Th2 immune response in small ages un-

der the impact of the duration of the exposure and the severity of the viral infection and of the Th2 cytokines (IL4, IL13) stimulated by the viral aggression complicity viral. Nowadays specialists mention a common genetic risk for asthma, atopy and RVs infection. Thus the H. influenzae infection of respiratory epithelial cells enhances the response to rhinovirus by increasing the expression of TLR3 and ICAM1 intercellular adhesion molecules (28) and RVS infection by increasing TLR4 expression sensitizes epithelial cells to endotoxines / bacterial lipopolysaccharides (29). On the other hand TLR4, which is a ligand for LPS (30) recognizes viral fragments too such as F protein of RVs, aspect demonstrated by TLR4 deficient lab mouse with RVS infection (31). Recent studies have shown that, in child, some TLR4 genotypes are more susceptible to infection with RVS, being interesting to observe in further studies whether they will have developed asthma. Although initially thought that MUC1 transmembrane glycoprotein expressed at the apical pole of the epithelial respiratory cell bacterial is the consequence of the bacterial aggression at this level, the complex intervention of this has been lately demonstrated, including the RVs virus-triggered inflammation (32). It is known that viral infection induces increased synthesis of TNF- α acting destructively in the inflammatory process but which stimulates MUC1 expression in the epithelial cell. Its interaction with TNF- α receptors, which it blocks through feedback, decreases TNF- α synthesis and attenuates the inflammatory process triggered by this virus infection (33,34).

2. ALTERATION OF NATIVE IMMUNITY AGAINST VIRAL INFECTION

The interaction between epithelial cells and the rhinovirus via ICAM1 in asthmatic individuals increases synthesis of IFN γ parallel to the increase of viral replication (35,36) and stimulation of cell apoptosis. These processes are mediated by TLR3 and ICAM1 and thus TLR3 blocking because of a genetic polymorphism or of its expression deficiencies in the epithelial cell may be a potential mechanism responsible for altering the IFN γ response to viral infection (37).

3. EPITHELIAL CELL INTERVENTION IN RESPIRATORY INFLAMMATION AND BRONCHIAL REMODELLING

It is showed today that the role of barrier of the respiratory epithelial cell interlining and of the in-

tercellular junctions is completed by the role of host defence against infectious or allergic aggressions by cytokine production and the activation of inflammatory cell with an immune role(38,39). Recent studies have shown that epithelial cells in asthmatic patient have some response features by the intrinsic biochemical and functional impairments in comparison to healthy individuals, meaning massive production of cytokines in response to various triggers (environmental factors including air pollutants, variations in temperature and air osmolality, viral, bacterial infection, etc.) as well as greater susceptibility to injuries caused due to oxidizing agents (40). The stimulation of the epithelial cell causes increased local production of proinflammatory chemokines and cytokines (CCL11 eotaxine, RANTES-CCL5, IL8, thymic stromal lymphopoietin), metabolites of arachidonic acid that recruits a great variety of inflammatory cells at the place of the inflammation intervening in the immune mechanism (macrophages, dendritic cells, mast cells, eosinophils, polymorphonuclears, LT-H2, LB). Thus mast cells and eosinophils are involved in allergic inflammation and remodelling (41) while polynuclears are involved in exacerbations of severe asthma. Cytokines in turn recruited at the place of the aggression will influence the function of the epithelial cell. The eosinophilic cytokines (the eosinophilic cationic protein, the major alkaline protein, eosinophilic peroxidase) or the neutrophilic cytokines (the elastase) will cause injury and increased epithelial permeability. More recently it has been proved that the asthmatic epithelium during viral infection can release arachidonic acid metabolites of leukotrienes and prostaglandins types inducing disease exacerbation (42). If leukotrienes LTC4, D4 LT, LT E4 are involved in exacerbations with allergenic triggers by inducing bronchoconstriction, oedema and bronchial hypersecretion as well as eosinophilic chemotaxia, in the virally induced one the LTB4 leukotriene promotes neutrophilic chemotaxia, which will produce epithelial lesions through its own cytokines.

4. THE INTERVENTION OF THE THYMIC STROMAL LYMPHOPOIETIC SYSTEM IN VIRAL INDUCED ASTHMA EXACERBATION

Thymic stromal lymphopoietine (TSLP), expressed by skin keratinocytes, smooth muscle cells, lung fibroblasts and by bronchial epithelial cell, was described by having a role in the development and pathogenesis of allergic asthma with high levels in these patients. Its role in asthma is a Th2 en-

hancer factor causing dendritic myeloid cells to induce LT-CD4 differentiation to the allergic Th2 phenotype through co-stimulatory molecules (OX 40, CD40, CD80). The result of this process is mastocytary activation and the synthesis of proallergic Th2 cytokines and (IL4, IL5, IL13, TNF- α) (43,44, 45). The production and expression of TSLP in the bronchial epithelial cells is stimulated by proinflammatory cytokines (IL1, TNF), proallergic cytokines (IL4, IL13), peptidoglycans, ARNs, TLR2 and TLR3 ligands involved in viral detection, rhinoviruses/RVS (46). Thus, through TSLP, viruses can achieve the switch-up towards the initiation and the promotion of the allergic inflammation independently from LTh2 and IgE mechanism, explaining asthma exacerbations during viral infection.

5. THE OXIDATIVE STRESS AND CELL APOPTOSIS

Among other antiviral immune mechanisms such as release of cytokines (IFN γ) involvement of cellular immunity (cytotoxic LT and LT-NK) and antibody (Ig), the surfactant and defending intervention, the barrier function of the bronchial epithelial cell, cell apoptosis associated with a effective cell clearance by phagocytosis (“efferocytosis”) can slow down and suppress viral replication (47,48). The demonstration of the rhinovirus’s persistence (mRNA) in the nasal lavage fluid after asthma exacerbation in children was explained by the disruption of apoptosis and phagocytosis in epithelial cells this aspect being correlated with the severity of the disease (49). On the other hand it seems that the epithelial cell in asthmatics is more susceptible to the action of oxidative factors including viral respiratory infections (50). Thus influenza virus infection in asthmatics can induce apoptosis by stimulating oxidative stress and cellular damage repair process through protein kinase and caspase3 (51). Actually viral intervention through intracellular molecular signals such as kinases, in cytokine stimulation or cell proliferation and differentiation, has been demonstrated for a variety of viral strains. Thus flu virus via p38MAP and YNK stimulates RANTES intervention (52) while rhinovirus via p38MAP increases cytokine synthesis (IL1, 6,8, GM-CSF) (53). The denaturation of cell permeability demonstrated during rhinovirus infection by inducing oxidative and not cytopathic stress is caused by functional alteration of intercellular junctional proteins (claudin1, claudin 4, occludin, junctional adhesion molecules ZO-1) under the impact of

proinflammatory cytokines, oxidant agents and thrombin (54,55). However, RVs-induced oxidative stress by increasing the level of the free radicals and nitric oxide induces eosinophilic chemotaxis and the increased synthesis of their products which promote virally induced allergic inflammation in asthmatics (56).

6. BRONCHIAL REMODELLING AND VIRAL INFECTION

The bronchial remodelling process is directly correlated with bronchial epithelial cell production of proinflammatory cytokines such as vascular endothelial growth factor (VEGF), fibroblast growth factor2 (FGF-2), transforming growth factor β (TGF- β). The increased synthesis of TGF- β in epithelial cells by viral replication (RVS, rhinovirus) has been demonstrated, being reflected in the acceleration of the process of remodelling and bronchial fibrosis (57,58,59). Experience animal exposure to infection with respiratory syncytial virus and allergens triggered an important immune and inflammatory response and early airway remodelling in comparison with the lab animal exposed only to allergens (60). The clinical consequences of the viral infection are caused by the dysfunctional respiratory system expressed by the increase of the parasympathetic bronchoconstrictor tone, the increased susceptibility of the small airways to non-specific stimuli, lasting and severe alterations of respiratory functional parameters (FEV₁ damage). Lately it has been hypothesized that the prevalence of asthma inversely proportional to the exposure to infectious agents may be due to the type and duration of the infection (61). Numerous bacterial species have been reported by studies of the last decades as involved in asthma crisis: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catharalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia pneumoniae*. Moreover it has been proved that there is a direct relationship between the bacterial colonization in the first month of life with *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catharalis* and the risk of recurrent wheezing in children less than three years old regardless of the viral infection (62). However it seems that the intervention of each bacterial species in the pathogenesis of the disease and asthma exacerbations is private. The data on pathogenic intervention of *Streptococcus pneumoniae* is controversial. On the one hand the antipneumococcal vaccination is recommended to prevent invasive disease in asthmatics, asthma being considered an

independent risk factor for this. On the other hand, however, pneumococcal vaccination reduces the number and severity of asthma exacerbations(63). The study of the pneumococcal infection induced the previously sensitized lab animal, allergic to ovalbumin showed increased numbers of regulatory T cells at lymph nodes with the consequence of decreased proliferation LT and Th2 cytokinic release and thus the decrease of the risk of allergic respiratory disease. Furthermore, the study of the relationship of IgE against H. influenzae, Streptococcus pneumoniae and Staphylococcus aureus and the risk of asthma(64), asthma exacerbation and immune phenotype revealed a direct relationship between the presence and level of specific IgE to Staphylococcus aureus, asthma phenotype and severity of asthma attacks compared to specific IgE to H. influenzae and Streptococcus pneumoniae, intervention possible by stimulating oh the LTh2 response-mediated IgE by staphylococcal enterotoxin superantigen. In contrast, it seems that other bacteria such as H. influenzae and Streptococcus pneumoniae cannot directly access the IgE receptors so that bacterial antigens are initially taken by antigen-presenting cells and subsequently via IL4, IL13 presented memory LTh2 thus altering Th1 response. The same means of intervention via the IL4- LTh2-asthma exacerbation is valid for mycoplasma pneumoniae too (65,66,67), but not to Chlamydia pneumoniae in which the acute infection does not seem to be correlated with the exacerbations but in which chronic or recurrent infection causes the severity of asthma(68,69). Elucidating the mechanisms that switch-up viral or bacterial infection causes asthma, open new therapeutic opportunities. Thus to reduce the incidence of RSV-induced asthma it has been effective the use of neutralizing monoclonal antibody (Palivizumab), monthly in winter and springtime, therapy addressed of patients with the risk of severe infection, preterm children with bron-

chopulmonary dysplasia or congenital heart severe. Ribavirin aerosol has provided controversial results on protection against recurrent wheezing and decreases pulmonary function away from 10 years. Experimental antiviral vaccination with G membrane glycoprotein of RSV is inconclusive for effectiveness and its tolerance due to the unknown number of immunological determinants and other constituents. More encouraging results have been obtained using F (fusion) membrane protein of RVS, F antibodies showing cross-reactivity against strains A and B of RSV. Leukotriene receptor antagonists reduce their contribution to worsening viral inflammation (and/or asthma). Inhaled corticosteroids used after RSV infection although they do not significantly reduce development of chronic symptoms, however, they reduce the frequency of episodes of recurrent wheezing and their oral administration of short course (approximately 5-6 days) significantly relieve the clinical picture in virally induced severe exacerbation. If chronic bacterial infections with atypical bacteria that promote and / or aggravate allergic inflammation is involved on the other side to the corticosteroids resistance of asthma, the prolonged treatment with macrolides is an effective option. Furthermore, it was shown that macrolides, by blocking receptors for ICAM1 type rhinovirus in bronchial epithelial cells, lower the incidence of asthma exacerbations during viral infection (70).

In conclusion, unfavourable genetic load (Th2 dominant) and deficient protective mechanisms, the type of immune response induced by the infecting microorganism, the constellation of environmental risk factors are conditions that reflect the heterogeneity of the infection-asthma relationship. Specify the pathogenic mechanisms underlying this interrelation open new therapeutic perspectives for asthma in children.

REFERENCES

1. **Stela Goția** – Relația Wheezing recurrent-astm bronșic, *Rev. Pediatru.ro* 18, 2/2010
2. **J.A. Preston, A.N. Thoburn, M.R. Starkey, E.L. Becket** – Streptococcus pneumoniae infection suppresses allergic airways disease by inducing regulatory T-cells, *Eur. Respir. J.* 2011, 37(1):53-64
3. **Tomas Jarti, Pasi Lehtinen, Tytti Vuorinen, et. al** – Respiratory Picornaviruses and Respiratory Syncytial Virus as Causative Agents of Acute Expiratory Wheezing in Children, *Emerging Infectious Diseases*, 2004, 10(6):1095-1101
4. **Larry W. Williams** – The Presence of Rhinovirus in Lower Airways of Patients With Bronchial Asthma Pediatrics, 2008, 122, S206
5. **Kato M., Kimura H.** – Respiratory syncytial virus induces inflammation in bronchial asthma: Role of eosinophils, *Allergology International*, 2004, 53:301-307
6. **Simon Francis Thomsen, Sophie Van Der Sluis, Lone G Stensballe et. al** – Exploring the association between severe respiratory syncytial virus infection and asthma: a registry-based twin study, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2009, 179(12):1091-1097
7. **Ronald L. Rabin** – Is there a Place for the Respirator y Syncytial Virus among the Genetic and Environmental Risk Factors for Asthma? a report from Center for Biologics Evaluation and Research, US Food and Drug Administration (FDA), Business Briefing: US Pediatric Care 2005
8. **Tripp RA, Oshansky C, Alvarez R** – Cytokines and respiratory syncytial virus infection, *Proc Am Thorac Soc*, 2005, 2(2):147-149
9. **Janeway C.A. Jr., Travers P., Walport M., Shlomchik M.J.** – Immunobiology, 2001, Garland Publishing, New York

10. Demeure C.E., Yang L.P., Byun D.G. et al. – Human naive CD4 T cells produce interleukin-4 at priming and acquire a Th2 phenotype upon repetitive stimulations in neutral conditions, *Eur. J. Immunol.*, 1995, 25(9):2722-2725
11. Holt P.G., Sly P.D. – Interactions between respiratory tract infections and atopy in the aetiology of asthma, *Eur. Respir. J.*, 2002, 19:538
12. Beena Puthothu, Sibylle Bierbaum, M.V. Kopp et al. – Association of TNF-alpha with severe respiratory syncytial virus infection and bronchial asthma, *Pediatric allergy and immunology*, 2009, (20)2:157-163
13. Ozato K., Tsujimura H., Tamura T. – Toll-like receptor signaling and regulation of cytokine gene expression in the immune system, *Biotechniques*, 2002, Suppl:66
14. Friedlander S.L., Busse W.W. – The role of rhinovirus in asthma exacerbation, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2005; 16:267-273
15. Wark P.A.B., Gobson P.G. – Asthma exacerbations, 3: Pathogenesis, *Thorax*, 2006; 61:909-915
16. A GA2LEN and InterAirways document – Mechanisms of virus-induced asthma exacerbations: state-of-the-art, 2007; 62:457-470
17. Hewson C.A., Jardine A., Edwards M.R. et al. – Toll-like receptor 3 is induced by and mediates antiviral activity against rhinovirus infection of human bronchial epithelial cells, *J. Virol.*, 2005; 79:12273-12279
18. Gern J.E., French D.A., Grindle K.A. et al. – Double-stranded RNA induces the synthesis of specific chemokines by bronchial epithelial cells, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2003; 28:731-737
19. Baldini M., Lohman I.C., Halonen M. et al. – A Polymorphism in the 5' flanking region of the CD14 gene is associated with circulating soluble CD14 levels and with total serum immunoglobulin, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 1999, 20:976-983
20. Leung T.F., Tang N.L., Sung Y.M. et al. – The C-159T polymorphism in the CD14 promoter is associated with serum total IgE concentration in atopic Chinese children, *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2003, 14:255-60
21. Sharma M., Batra J., Mabalirajan U. et al. – Suggestive evidence of association of C-159T functional polymorphism of the CD14 gene with atopic asthma in northern and northwestern Indian populations, *Immunogenetics*, 2004, 56(7):544-547
22. Heinzmann A., Dietrich H., Jerkic S.P. et al. – Promoter polymorphisms of the CD14 gene are not associated with bronchial asthma in Caucasian children, *Eur. J. Immunogenet.*, 2003, 30(5):345-348
23. Guerra S., Lohman I.C., Halonen M., Martinez F.D. et al. – Reduced interferon gamma production and soluble CD14 levels in early life predict recurrent wheezing by 1 year of age, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2004, 169(1):70-76
24. Soferman R., Bar-Zohar D., Jurgenson U. et al. – Soluble CD14 as a predictor of subsequent development of recurrent wheezing in hospitalized young children with respiratory syncytial virus-induced bronchiolitis, *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2004, 92(5):545-548
25. Van Schaik S.M., Obot N., Enhoring G. et al. – Role of interferon gamma in the pathogenesis of primary respiratory syncytial virus infection in BALB/c mice, *J. Med. Virol.*, 2000, 62(2):257-266
26. Durbin J.E., Johnson T.R., Durbin R.K et al. – The role of IFN in respiratory syncytial virus pathogenesis, *J. Immunol.*, 2002, 168:29-44
27. Gern J.E., Brooks G.D., Meyer P. et al. – Bidirectional interaction between viral respiratory illness and cytokine responses in the first year of life, *Allergy Clin. Immunol.*, 2006, 117:72-78
28. Sajjan U.S., Jia Y., Newcomb D.C. et al. – H. influenzae potentiates airway epithelial cell responses to rhinovirus by increasing ICAM-1 and TLR3 expression, *FASEB J.*, 2006; 20:2121-2123
29. Monick M.M., Yarovinsky T.O., Powers L.S. et al. – Respiratory syncytial virus up-regulates TLR4 and sensitizes airway epithelial cells to endotoxin, *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 53035-53044
30. Kurt-Jones E.A., Popova L., Kwinn L. et al. – Pattern recognition receptors TLR4 and CD14 mediate response to respiratory syncytial virus, *Nat. Immunol.*, 2000, 1:398-401
31. Haynes L.M., Moore D.D., Kurt-Jones E.A. et al. – Involvement of toll-like receptor 4 in innate immunity to respiratory syncytial virus, *J. Virol.* 2001; 75:10730-10737
32. Yusheng Li, Darrell L. Dinwiddie, KS. Harrod, et al. – Anti-inflammatory effect of MUC1 during respiratory syncytial virus infection of lung epithelial cells in vitro, *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.*, 2010, 298:558-563
33. Puthothu B., Bierbaum S., Kopp M.V. et al. – Association of TNF-alpha with severe respiratory syncytial virus infection and bronchial asthma, *Pediatr AllergyImmunol*, 2008, 20:157-163
34. Rutigliano J.A., Graham B.S. – Prolonged production of TNF-alpha exacerbates illness during respiratory syncytial virus infection, *J. Immunol.*, 2004, 173:3408-3417
35. Contoli M., Message S.D., Laza-Stanca V. et al. – Role of deficient type III interferon-lambda production in asthma exacerbations, *Nat. Med.*, 2006; 12:1023-1026
36. Wark P.A., Johnston S.L., Bucchieri F. et al. – Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus, *J. Exp. Med.*, 2005; 201:937-947
37. Papadopoulos N.G., Pari A., Psarras S., Johnston S.L. – Mechanism of rhinovirus-induced asthma, *Pediatric Respir. Rev.*, 2004; 8:255-260
38. Holgate S.T. – The epithelium takes centre stage in asthma and atopic dermatitis, *Trend. Immunol.* 2007; 28:248-251
39. Holgate S.T., Davies D.E., Powell R.M. et al. – Local genetic and environmental factors in asthma disease pathogenesis: chronicity and persistence mechanism, *Eur. Respir. J.* 2007; 29:793-803
40. Kicic A., Sutanto E.N., Stevens P.T. et al. – Intrinsic biochemical and functional differences in bronchial epithelial cells of children with asthma, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2006; 174:1110-1118
41. Leckie M.J., Brinke A., Khan J. et al. – Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response, *Lancet*, 2000; 356:2144-2148
42. Richardson J.Y., Ottolini M.G., Pletneva L. et al. – Respiratory syncytial virus (RSV) infection induces cyclooxygenase 2: a potential target for RSV therapy, *J Immunol.*, 2005; 174:4356-4364
43. Liu Y.J., Soumelis V., Watanabe N. et al. – TSLP: an epithelial cell cytokine that regulates T cell differentiation by conditioning dendritic cell maturation, *Annu Rev Immunol*, 2007; 25:193-219
44. Ying S., O'Connor B., Ratoff J. et al. – Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in asthmatic airways and correlates with expression of Th2-attracting chemokines and disease severity, *J Immunol* 2005; 174:8183-8190
45. John S. Tregoning, Jurgen Schwarze – Respiratory Viral Infections in Infants: Causes, Clinical Symptoms, Virology and Immunology, *Clinical Microbiology Reviews*, 2010, 23(1):74-98
46. Allakhverdi Z., Comeau M.R., Jessup H.K. et al. – Thymic stromal lymphopoietin is released by human bronchial epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potency activates mast cells, *J. Exp. Med.* 2007;204:253-258
47. Fujimoto I., Pan J., Takiszawa T., Nakanishi Y. – Virus clearance through apoptosis-dependent phagocytosis of influenza A virus-infected cells by macrophages, *J Virol*, 2000; 74:3399-3403
48. Koyama A.H., Fukumori T., Fujita M. et al. – Physiological significance of apoptosis in animal virus infection, *Microbe Infection*, 2000; 2:1111-1117
49. Kling S., Donniger H., Williams Z. et al. – Persistence of rhinovirus RNA after asthma exacerbation in children, *Clin Exp Allergy.*, 2005; 35:672-678
50. Nakajima H, Hirose K. – Role of IL-23 and Th17 Cells in airway inflammation in asthma, *Immune Netw*, 2010, 10:1-4.
51. Maruoka S., Hashimoto S., Gon Y. et al. – ASK1 regulates influenza virus infection-induced apoptotic cell death, *Biochem Biophys Res Commun*, 2003; 307:870-876
52. Kujime K., Hashimoto S., Gon Y. et al. – p38 mitogenactivated protein kinase and c-jun-NH2-terminal kinase regulate RANTES production by influenza virus-infected human bronchial epithelial cells, *J Immunol.*, 2000; 164:3222-3228
53. Griego S.D., Weston C.B., Adams J.L. et al. – Role of p38 mitogen-activated protein kinase in rhinovirus-induced cytokine production by bronchial epithelial cells, *J Immunol.*, 2000; 165:5211-5220
54. Bruewer M., Luegering A., Kucharzik T. et al. – Proinflammatory cytokines disrupt epithelial barrier function by apoptosis-independent mechanism, *J Immunol* 2003; 171:6164-6172
55. Kawkitinarong K., Linz-McGillern L., Birukov K.G. – Differential regulation of human lung epithelial and endothelial barrier function by thrombin, *Am J. Respir Cell Mol Biol*, 2004;31:517-527
56. Kato M., Hayashi Y., Kimura H. – Oxygen Radicals in Inflammation and Allergy Related to Viral Infections, *Current Drug Targets. Inflammation & Allergy*, 2005, 4(4):497-501
57. McCann K.L., Imani F. – Transforming growth factor beta enhances respiratory syncytial virus replication and tumor necrosis factor alpha induction in human epithelial cells, *J Virol.*, 2007; 81:2880-2886

58. **Psarras S., Volonaki E., Skevaki C.L. et al.** – Vascular endothelial growth factor-mediated induction of angiogenesis by human rhinoviruses, *J Allergy Clin Immunol.*, 2006;117: 291-297
59. **Bossios A., Psarras S., Gourgiotis D. et al.** – Rhinovirus infection induces cytotoxicity and delays wound healing in bronchial epithelial cells, *Respir Res.*, 2005; 6:114-124
60. **Becnel D., You D., Erskin J. et al.** – A role for airway remodeling during respiratory syncytial virus infection, *Respir Res.* 2005; 6:122-132
61. **C.W. Wireland, M.H.P. van Soeshont, A.J. Hoogendijk et al.** – Host defence during *Klebsiella pneumoniae* relies on haematopoietic expressed Toll-like receptors 4 and 2, *Eur Respir J*, 2011, 37:848-857
- Bisgaard H., Hermansen M.N., Bommelykke K.** – Association of bacteria and viruses with wheezy episodes in young children; Prospective birth cohort study, *Pediatrics*, 2011,128(3):S120-121
62. **J. Bizzantino, W.M. Lee, I.A. Laing, F. Vang et al.** – Association between human rhinovirus C and severity of occult asthma in children, *Eur Respir J*, 2011, 37(5), 1037-1042
63. **E.M. Hollams, B.J. Halles, C. Bachert, W. Huvenne et al.** – The associated in teenagers and susceptibility to asthma, *Eur Resp J*, 2010, 36(3):509-516
64. **Johnston S.L.** – Innate immunity in the pathogenesis of virus-induced asthma exacerbations, *Proc Am Thorac Soc.* 2007; 4:267-270
65. **Martin R.J.** – Infections and asthma, *Clin Chest Med.*, 2006;27:87–98
66. **MacDowell A.L., Bacharier L.B.** – Infectious triggers of asthma, *Immunol Allergy Clin North Am.* 2005; 25:45–66
67. **Gencay M., Rudiger J.J., Tamm M. et al.** – Increased frequency of *Chlamydia pneumoniae* antibodies in patients with asthma, *Am J Respir Crit Care Med.*, 2001; 163:1097-1100
68. **Nagy A., Keszei M., Kis Z., Budai I., Tölgyesi G. et al** – *Chlamydia pneumoniae* infection status is dependent on the subtypes of asthma and allergy, *Allergy Asthma Proc.*, 2007; 28(1):58-63
69. **Asgrimsson V, Gudjonsson T, Gudmundsson GH** – Effects of azithromycin on tight junction protein in human airway epithelia, *Antimicrobial Agent Chem* 2006; 50:1805-1812