

VII. Células do Epitélio Respiratório* (Vias Aéreas de Condução)

ANTÓNIO SEGORBE LUIS**

1- Aspectos histológicos gerais (1,2,3)

Nas vias aéreas de condução proximais o epitélio é pseudoestratificado, formado por células cilíndricas ciliadas, por células caliciformes produtoras de muco, células de Kultchisky, células em escova, células de Clara e células basais. No seio do epitélio, são também identificáveis células de Langerhans, derivadas de células dendríticas, e células M - células cuboidais, aciliadas, do linfoepitélio que reveste estruturas linfóides diferenciadas do BALT -, para além de outros tipos celulares isolados, móveis, como linfócitos e mastócitos.

A estrutura epitelial vai-se modificando para a periferia, verificando-se uma redução progressiva da sua espessura, do número de glândulas, de células caliciformes e ciliadas. A nível bronquiolar, em que as células adquirem a forma cubóide, regista-se a presença de células de Clara e tornam-se mais numerosos os corpos neuroepiteliais, constituídos por agregados de células neuroendócrinas.

2. Estrutura e actividade ciliares (4,5)

A célula ciliada é um elemento epitelial diferenciado cujo precursor poderá corresponder à célula basal. No entanto, a ciliogénese ocorre em fase precoce do

desenvolvimento, anterior ao aparecimento de células basais. Na verdade, face a agressões do epitélio, pelo facto da célula ciliada não se dividir, crê-se que a epitelização parta de outros tipos celulares, caso da célula cilíndrica secretora e da própria célula de Clara. Neste processo regenerativo, verifica-se que a ciliogénese é mais rápida nas vias proximais que nas distais. Aliás, as células ciliadas são mais numerosas nas vias aéreas proximais, estimando-se um *ratio* de cinco células ciliadas para uma célula caliciforme.

O número de cílios por célula poderá ser de 100 a 250. Com 6 µm de comprimento e 0,3 µm de largura, cada cílio apresenta um eixo de microtúbulos, o axonema, integrado por nove pares de microtúbulos dispostos em anel, rodeando e ligados por estruturas radiárias a um par de microtúbulos centrais, envoltos por uma matriz citoplásmica e uma membrana, continua com a restante membrana celular. Duas bandas de dineína, que contêm ATPase, unem cada par e elos de nexina unem os microtúbulos periféricos.

O movimento ciliar resulta do deslizamento dos microtúbulos induzido por modificações conformacionais e hidrólise do ATP, com ligação intermitente dos braços de dineína.

O topo dos cílios apresenta um número menor de microtúbulos e adquire a forma de coroa que contacta com a camada profunda do muco. A nível da base, os cílios deixam de ter microtúbulos centrais,

* Curso Pós-Graduado sobre Fisiopatologia Respiratória - da Biopatologia à Exploração Funcional, integrado no XI Congresso de Pneumologia, realizado em 5 de Novembro de 1995, em Coimbra.

** Serviço de Pneumologia dos HUC.

Recebido para publicação: 97.1.27

Accete para publicação: 97.2.8

prolongando-se os periféricos até ao corpo basal, associando-se, então, a cada par, um terceiro e curto microtúbulo. É a este nível que tem sido observado um esporão cuja orientação aponta a direcção do batimento ciliar.

Diversos defeitos estruturais têm sido descritos em quadros de disfunção ciliar: desde a ausência de bandas de dineína à ausência de microtúbulos centrais; desde a falta das estruturas radiais a translocação de microtúbulos; desde pares de microtúbulos supranumerários a microtúbulos únicos; desde a ausência do corpo basal à aciliação.

3. Actividade secretora da Célula Epitelial das Vias Aéreas de Condução

A actividade secretora das células do epitélio respiratório é riquíssima obedecendo a sua regulação a múltiplos tipos de estímulos: colinérgicos, adrenergicos, por neuropeptídeos do sistema NANC, em resposta a mediadores inflamatórios, oxidantes, produtos bacterianos, partículas inorgânicas, entre outros (2,3,9-13,15-17).

O muco brônquico é uma barreira móvel que protege a célula epitelial do meio exterior. Dado o movimento ascendente contínuo do tapete mucociliar, muitas das partículas inaladas vêm a ser retidas neste gel para, depois, serem eliminadas. Para cumprir esta função são essenciais a visco-elasticidade do muco, a osmolaridade da camada líquida subjacente, periciliar, um grau de ciliação suficiente e o carácter metacrónico do movimento dos cílios (2-4).

São as mucinas que conferem ao muco propriedades visco-elásticas adaptadas à propulsão pelo movimento dos cílios. De natureza mucopolissacarídica e glicoproteica, são macromoléculas de PM da ordem de 500 kDa, coesas por diversos tipos de ligação: pontes de hidrogénio, interacções electrostáticas e hidrofóbicas, di-sulfureto e de tipo lectínico (6). As mucinas são produzidas por glândulas mucosas e serosas, células caliciformes e células de Clara (7), as próprias células epiteliais evidenciam moléculas mucínicas na sua superfície, moléculas que poderão ser libertadas por

acção de proteases, incluindo as de origem leucocitária. Por disporem de numerosos segmentos moleculares de ligação a proteínas e lípidos, as mucinas contribuem para a sua depuração do lumen brônquico; por outro lado, as suas cadeias polissacarídicas têm afinidade de ligação para receptores microbianos (6,7,9).

Interessa sublinhar que para uma adequada depuração mucociliar é fundamental a presença da camada hídrica subjacente ao manto de muco. Esta camada – *sol* periciliar – assegura a hidratação do muco, constitui o meio adequado para o batimento ciliar e permite que o polo apical das células epiteliais se mantenha isento de material indesejável (5).

O transporte activo de iões pela célula epitelial – secreção de Cl^- e absorção de Na^+ – condiciona a osmolaridade e volume desta camada e, consequentemente, o grau de hidratação do muco brônquico e as condições do movimento ciliar; a secreção activa de Cl^- leva ao movimento de Na^+ (pelos espaços intercelulares em direcção luminal) e, com este ião, o de água; a absorção Na^+ condiciona obviamente o movimento de água; a saída do Na^+ intracelular, pela membrana basolateral, beneficia da existência de um transporte dependente da NaK-ATPase e condiciona o movimento passivo do Cl^- luminal pelo espaço intercelular (8).

Na mucoviscidose, a reconhecida alteração estrutural da proteína CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*) da célula epitelial está subjacente à limitação desta em dispor de canais iónicos de Cl^- e, por isso, de uma secreção adequada destes iões, o que vem a condicionar um aumento da absorção de iões Na^+ e água.

Além dos aspectos focados, interessa sublinhar outros produtos da actividade secretora da célula epitelial que vêm a desempenhar uma acção relevante de defesa broncopulmonar (9-13):

– O *lisozima* é segregado ao longo das vias de condução por células serosas das glândulas submucosas e, a nível alveolar, por macrófagos. Existindo inflamação, os leucócitos neutrófilos (PMN) afluem ao lumen – recorde-se que a IL-8, G-CSF e GM-CSF, potentes factores quimiotácteis para PMN, são produzidos por células epiteliais –

e passam a constituir uma fonte importante de lisozima. A acção do lisozima estende-se a vários planos, desde o de inibição da aderência bacteriana ao epitélio à sua acção bactericida, neste caso por clivagem de peptidoglicanos da parede celular bacteriana. O seu espectro de acção lítica sobre bactérias é, no entanto, limitado a Gram +.

- A privação de ferro é um meio anti-bacteriano que vigora nas secreções bronco-alveolares. A presença de proteínas transportadoras de ferro concorre, assim, com sideróforos, quelantes elaborados pelas próprias bactérias. A nível brônquico predomina a *lactoferrina* produzida pelas glândulas submucosas e, existindo inflamação das vias aéreas, por PMN. A lactoferrina mantém actividade funcional em meios com baixo pH, aspecto que faz crer na sua intervenção no decurso da inflamação brônquica. A lactoferrina humana terá também efeito bacteriolítico e, em pleno processo inflamatório, exercerá efeito protector ao preservar as células da agressão por radicais livres, mediada pelo ferro libertado da destruição celular.

A *fibronectina*, presente nas secreções das vias aéreas superiores e no líquido de revestimento alveolar, é uma glicoproteína que por adesão inespecífica a bactérias exerce uma acção reguladora da aderência microbiana ao epitélio. É reconhecido também o seu efeito opsónico.

Moléculas da matriz extra-celular, como a fibronectina, laminina e colagénio são produzidas pela célula epitelial durante o desenvolvimento pulmonar e na reparação epitelial.

- A *imunoglobulina A* defende a mucosa respiratória da colonização e invasão por germens potencialmente patogénicos e evita a penetração de proteínas antigénicas (10-13). A síntese de IgA depende do auxílio de células CD4 e, no processo de diferenciação das células B, da intervenção de factores condicionantes da proliferação e "switch" para o isotipo imunoglobulínico α , como a IL-2, IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10; neste processo, as células epiteliais intervêm activamente através da

síntese de um outro factor de diferenciação, o TGF- β .

Qualquer das subclasses de IgA, IgA 1 e IgA2, é produzida na forma dimérica e polimérica por plasmócitos de agregados linfóides da submucosa e, na sequência de ligação a um receptor basolateral das células epiteliais, por um processo de transcitose, vem a ser depois libertada a nível do polo apical. O receptor epitelial - receptor imunoglobulínico polimérico - integra uma porção extra-celular que se conjuga com a molécula da imunoglobulina, o complexo formado é endocitado e transportado em microvesículas para o polo apical, ocorrendo, então, a clivagem proteolítica do segmento extra-celular do receptor que, mantendo-se conjugado com a imunoglobulina, é exocitado para a vertente luminal (14). Esta molécula é a anteriormente identificada, *Peça Secretora*.

A *Peça Secretora* é uma glicoproteína pertencente à grande família génica das Imunoglobulinas, com 80 kDa na forma extracelular e 110 kDa na forma de transporte intracelular. Ao ser integrada na molécula de IgA secretora, confere estabilidade ao complexo molecular e maior resistência à digestão proteolítica.

A expressão do receptor epitelial de IgA poderá ser estimulada por citocinas, nomeadamente por IFN γ , aumentando, assim, o transporte transepitelial de moléculas imunoglobulínicas. Na verdade, o processo de transcitose não é exclusivo de IgA, podendo operar, embora de forma menos eficaz, com moléculas IgM e IgG.

Nas secreções brônquicas, cerca de 2/3 das moléculas são da subclasse IgA 1.

A actividade de anticorpo de IgA tem sido demonstrada para numerosos agentes etiológicos de infecção respiratória, incluindo vírus.

Apesar de dispor de receptores na membrana de macrófagos alveolares, a actividade opsónica das moléculas de IgA é relativamente reduzida em comparação com a de moléculas de IgG. Conforme já foi referido, a actuação de IgA incide particularmente na inibição da adesão bacteriana à célula epitelial, na aglutinação de bactérias e sua eliminação pelo tapete muco-ciliar, bem como na neutralização de vírus. A

neutralização de vírus poderá mesmo ocorrer no meio intracelular, no epitélio infectado.

Há a considerar, por outro lado, a produção de diversos mediadores inflamatórios pelo epitélio brônquico (15-17):

- Metabolitos do ácido araquidónico, com destaque para a PG E₂.
- TNF β , IL-1, IL-6, IL-8, RANTES, M-CSF, G-CSF e GM-CSF e outros factores de crescimento e diferenciação, como TGF- β , FGF e PDGF.
- Proteínas da matriz extra-celular: fibronectina, laminina e colagénio.

Como se compreende, o leque de consequências biológicas e biopatológicas da génese/secreção epitelial destes produtos é vastíssimo.

É também reconhecida a síntese pela célula epitelial de produtos com acção funcional sobre o músculo liso brônquico e o endotélio vascular (18-20).

Foi demonstrado, por exemplo, que a remoção do epitélio respiratório se associa a um aumento da sensibilidade do músculo liso brônquico a diversos estímulos contrácteis, aspecto que fez pensar na existência de um ou mais factores de síntese epitelial que, a estar ausentes, justificariam o referido fenómeno.

Assim, têm origem epitelial factores com acção inibitória ou oposta da contracção da fibra muscular lisa, caso dos designados EpDIFs (*Epithelium-derived Inhibitory Factors*) ou EpDRFs (*Epithelium-derived Relaxing Factors*). A prostaglandina E₂ e o próprio óxido nítrico *epithelials*, exercem efeitos enquadráveis nestas designações funcionais.

Já as endotelinas, também com possível origem epitelial, a par da sua produção por macrófagos e células endoteliais, terão uma potente acção broncoconstrictora, além dos efeitos que lhes são reconhecidos a nível vascular, na activação de células inflamatórias e como co-factores de crescimento e diferenciação celulares (8,19).

Por fim, uma referência breve às interacções da célula epitelial com neuropeptídeos. Sublinhe-se, apenas, a regulação funcional dos neuropeptídeos nos movimentos iónicos e na actividade secretora da célula epitelial e, por outro lado, a acção neutralizante da

endopeptidase neutra, presente na membrana das células epiteliais, em relação à substância P e outros neuropeptídeos (19,20). A inflamação neurogénica com sede no epitélio respiratório será depois desenvolvida numa outra prelecção deste Curso.

4. Estruturas Juncionais (21-24)

O revestimento epitelial das vias aéreas de condução beneficia da existência de complexos juncionais que lhe conferem o papel de barreira.

Assim, existem uniões firmes ("tight junctions"), próximas do polo apical das células epiteliais (*zonula occludens*); uma junção intermédia, contígua, que permeia lateralmente as células epiteliais (*zonula adherens*); estruturas latero-basais, desmosómicas (*macula adherens*) e basais, correspondendo a hemidesmosomas. Há ainda a registar a presença de junções hiatais (*gap junctions*), que permitem o movimento de pequenas moléculas, entre células epiteliais adjacentes.

Atribui-se à presença de algumas das moléculas de adesão nas células epiteliais um papel não negligenciável nas interacções celulares associadas à apresentação antigénica e a fenómenos de citotoxicidade e como factores importantes para o tráfego de células inflamatórias para a vertente luminal (20-22).

As Cadeadinas são moléculas de adesão com uma única cadeia polipeptídica envolvidas em ligações de natureza homotípica dependentes do Ca²⁺. Em estudos efectuados por imunofluorescência, a Cadeadina E evidencia uma distribuição intercelular no epitélio respiratório, ocupando as junções intermédias (22).

As Integrinas – família de glicoproteínas transmembranárias, de distribuição multicelular, constituídas por cadeias α e β , cujas características estruturais e regime de combinação determinam a sua especificidade de ligação – presentes no epitélio das vias aéreas, distribuem-se a nível da linha de união entre as células basais e a membrana basal do epitélio brônquico (Integrinas $\alpha 6$ e $\beta 4$ em hemidesmosomas que unem firmemente as células basais à membrana basal). Por

sua vez as Integrinas $\alpha 2$ e $\alpha 3$ parecem localizar-se na zona intermédia (21,22).

No seu papel de barreira, as junções firmes interpoem-se, a nível apical, entre as moléculas da superfície epitelial e as existentes nas zonas latero e baso-celulares. Além disso compartimentam o transporte de iões, asseguram a polarização de proteínas e lípidos no polo apical da célula epitelial, caso das moléculas HLA da classe II.

5. Célula de LANGERHANS (25,26)

Com origem medular, as células dendríticas povoam, por via capilar, o epitélio respiratório. Dispondo de capacidade de migração formam, através da interdigitação dos seus prolongamentos citoplásmicos, uma trama intra-epitelial.

Crê-se que seja a célula epitelial, através da secreção de GM-CSF, a diferenciá-las em células de Langerhans. Estas não evidenciam fagolisosomas e caracterizam-se pela presença de grânulos de Birbeck e pelo fenótipo de superfície CD1a. Quer este último, quer o organelo, estarão envolvidos na apresentação e pinocitose de antígenos.

Com um "turn-over" considerável, a sua densidade de distribuição acompanha a oferta de estimulação antigénica, razão porque no período neonatal existem em muito menor número e porque, também, lhes corresponde maior densidade a nível nasal e nas vias de condução proximais. Possivelmente e pela mesma razão, verifica-se um maior número de células dendríticas a nível bronquiolar que alveolar.

Nos processos inflamatórios o número de células Langerhans intraepiteliais triplica. A sua elevada expressão basal de moléculas HLA da classe I e II, de receptores Fc γ RII, Fc ϵ RI e Fc ϵ RII e de diversas moléculas de adesão confere-lhes a capacidade de apresentação antigénica a linfócitos T, designadamente a linfócitos *naïve*. No entanto, só o fazem depois de migrar para o tecido linfóide regional onde recebem um sinal maturativo do factor de diferenciação GM-CSF.

Além disso, as células de Langerhans apresentam o

antígeno a células citotóxicas, CD8+, aspecto que tem um relevo particular nas infecções virais do epitélio respiratório.

6. Células M (9-13)

A ideia de que o BALT (*Bronchus-associated lymphoid tissue* - conjunto de agregados de um ou dois folículos linfóides que se distribuem ao longo das vias aéreas de condução nos pontos de impacto do fluxo aéreo turbulento, adjacentes às bifurcações da árvore respiratória) represente uma via de acesso antigénico, baseia-se não só na sua localização, mas também no facto dos seus agregados, à semelhança do que acontece com as placas de Peyer, serem revestidos por células não ciliadas, vocacionadas para o transporte molecular – células M – e evidenciarem uma membrana basal infiltrada por linfócitos.

A composição celular do BALT, próxima da vigente nas placas de Peyer, é integrada por uma maioria de células B, cerca de 20% de linfócitos T e células apresentadoras, macrófagos e células dendríticas. Os próprios linfócitos B poderão ser apresentadores de antígeno. Um outro papel que tem sido atribuído ao BALT é o de constituir uma fonte repositória de linfócitos B para, na submucosa, se diferenciarem em plasmócitos envolvidos na síntese de IgA, IgG e, mesmo, IgE.

O desenvolvimento do BALT será condicionado pelo grau de estimulação antigénica, variando de acordo com a espécie, reconhecendo-se, no homem, o seu aumento com a persistência de fenómenos imuno-inflamatórios. Assim, surge particularmente desenvolvido em roedores e, na espécie humana, em casos de supuração brônquica, como em portadores de bronquiectasias.

As possibilidades de apresentação antigénica ultrapassam largamente a que se verifica no BALT já que é reconhecida a existência de células dendríticas no epitélio respiratório e a capacidade de apresentação antigénica pela própria célula epitelial, dado expressar moléculas HLA da classe I e II.

7. Célula de KULTCHISKY (27-28)

Célula de origem controversa – neuro-ectodérmica vs endodérmica –, com diferenciação neuro-endócrina, conotada com o sistema APUD (*amine precursor uptake and decarboxylation*).

Localizáveis pela presença de Neuro-Enolase Específica, apresentam-se adjacentes à membrana basal, evidenciando uma conformação fusiforme/triangular e um apex orientado para o lumen brônquico. Distribuem-se de forma dispersa nas vias aéreas proximais e formam agregados a nível bronquiolar (corpos neuro-epiteliais).

Além da colinesterase membranária de que dispõe, condicionadora da actividade colinérgica que a regula, a célula de Kultchisky sintetiza aminas bioactivas e factores de crescimento e diferenciação.

A localização estratégica dos corpos neuro-epiteliais, nas bifurcações bronquiolares, e a sua capacidade de secreção de aminas e peptídeos bioactivos, permite considerar os aglomerados de células de Kultchisky como verdadeiros quimiorreceptores periféricos que regulam, a nível local, o tono muscular e vascular face a alterações da composição gasosa do fluxo aéreo, como na hipóxia.

8. Célula de CLARA (29-30)

Célula não ciliada dos bronquiolos terminais e respiratórios. De forma cuboidal, apresenta-se implantada com prolongamentos laterais na membrana basal bronquiolar. Caracteriza-se por uma actividade secretora multifuncional.

Além de progenitora dela própria é, a nível bronquiolar, célula-mãe de células ciliadas.

Actividade secretora mais relevante:

- Mucinas.
- Anti-proteases leucocitárias.
- Apolipoproteínas do surfactante.
- Proteína CC 16 (proteína de células de Clara de 16 kDa).
- Prostaglandinas.

Regista, também, actividade metabólica para compostos xenobióticos, com relevo para a acção enzimática do citocromo P450.

Verifica-se, em suma, que as células epiteliais das vias aéreas de condução, para além do seu papel de barreira e da sua intervenção na produção e depuração de muco, na regulação dos movimentos de água e iões, são intervenientes activos em diversos mecanismos de defesa do aparelho respiratório e uma fonte importante de factores reguladores da reparação tecidual e da resposta imunoinflamatória. Não menos importante será a sua actividade reguladora da função do músculo liso brônquico e do endotélio vascular.

BIBLIOGRAFIA

1. AJA ROBALO CORDEIRO. Estruturas. Vias Aéreas de Condução. Pneumologia Fundamental. Fundação Calouste Gulbenkian. 23-33, 1995.
2. WIDDICOMBE, JH. Physiology of Airway Epithelia. The Airway Epithelium. Physiology, Pathophysiology and Pharmacology. Eds. Stephen Farmer, Douglas Hay. Lung Biology in Health and Disease Marcel Dekker Inc. 41-64, 1991.
3. RENNARD SI, BECKMANN JD, ROBBINS RA. Biology of Airways Epithelial Cells. The Lung. Scientific Foundations. Ed. CRYSTAL R, J. WEST et al. Raven Press, New York: 157-168, 1991.
4. STURGESS JM. Ciliated Cells of the Lungs. Lung Cell Biology. Ed. Donald Massaro. Lung Biology in Health and Disease Marcel Dekker Inc. 115-151, 1989.
5. LEE R, FORREST J. Structure and Function of Cilia. The Lung. Scientific Foundations. Ed. Crystal R, J. West et al. - Raven Press, New York: 169-182, 1991.
6. REEN WU, CARLSON DM. Structure and Synthesis of Mucins. The Lung. Scientific Foundations. Ed. Crystal R, J. West et al. - Raven Press, New York: 169-183 -188, 1991.
7. BASBAUM CB, FINKBEINER WE. Mucus-Producing cells of the Airways. Lung Cell Biology. Ed. Donald Massaro. Lung

- Biology in Health and Disease Marcel Dekker Inc. 37-80, 1989.
8. WIDDICOMBE JH. Ion Transport by Airways Epithelia. The Lung: Scientific Foundations. Ed. Crystal R.G., J.B. West et al. - Raven Press, New York. 263-269, 1991.
 9. BRANDTZAEG P. Basic Mechanisms of mucosal immunity - A major adaptative defense system. The Immunologist, 3/3: 89, 1995.
 10. REYNOLDS HY. Integrated host defense against infections. In "The Lung: Scientific Foundations". Ed. R.G. Crystal, J.B. West et al. Raven Press, Ltd., New York. 1899, 1991.
 11. ROBINSON II GR, CANTO RG, REYNOLDS HY. Host defense mechanisms in respiratory infection. Immunol and Allergy Clin N Am, 13(1): 1-25, 1993.
 12. SKERRETT SJ. Host defenses against respiratory infection. Med Clin N Am, 78(5): 941, 1994.
 13. JAMES SP. The mucosal immune system. Immunology and Inflammation. Basic Mechanisms and Clinical Consequences. Eds. Sigal L.H., Yacov R. McGrawhill, Inc. 209-224, 1994.
 14. SZTUL E. Transepithelial transport of secretory immunoglobulins. Molecular Biology of Lung Diseases. Eds. Peter J. Barnes, Robert A. Stockley. Blackwell Scientific Publications. 261-278, 1994.
 15. HOLGATE S, LACKIE P, BAKER J, REDINGTON A, HOWARTH P. The epithelium as a target for the inflammatory attack in asthma. Proceedings I of XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology. Ed. Basomba A., Sastre Monduzi Editore, International, Proceedings Division: 339-348, 1995.
 16. BARNES P. Nitric oxide and airways. Eur Respir J, 6: 163-165, 1993.
 17. DEVALIA JL, DAVIES RJ. Airway epithelial cells and mediators of inflammation. Respir Med, 87: 405-408, 1993.
 18. FARMER SG, HAY D WP. Airway Epithelial Modulation of Smooth Muscle Function: The evidence of Epithelium-derived Inhibitory Factor. The Airway Epithelium. Physiology, Pathophysiology and Pharmacology. Eds. Stephen Farmer, Douglas Hay. Lung Biology in Health and Disease Marcel Dekker Inc. 437-471, 1991.
 19. BARNES PJ. Interaction between Airway Epithelium and Peptides. The Airway Epithelium. Physiology, Pathophysiology and Pharmacology. Eds. Stephen Farmer, Douglas Hay. Lung Biology in Health and Disease Marcel Dekker Inc. 527-534, 1991.
 20. GOETZL EJ, ICHIKAVA S, INGRAM DA, KISHIAMAJL, XIA M, SREEDHARAN SP, BYRD PK, KAL TREIDER HB. Neuropeptide regulation of pulmonary parenchymal immune responses. Proceedings I of XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology ed. Basomba A., Sastre Monduzi Editore, International, Proceedings Division: 161-167, 1995.
 21. SCHNEEBERGER EE. Airway and Alveolar Epithelial Junctions. The Lung: Scientific Foundations. Ed. Crystal R., J. West et al. - Raven Press, New York. 205-214, 1991.
 22. ROCHE W.R., MONTEFORT S., BAKER J, HOLGATE S.T. - Cell adhesion molecules and the bronchial epithelium. Am Rev Respir Dis, 148(6): S79-82, 1993.
 23. HEPPARD D. Identification and characterization of novel airway epithelial integrins. Am Rev Respir Dis, 148 (6): S38-S42, 1993.
 24. McDONALD JA. Integrins and Other Adhesion Molecules. Am Rev Respir Dis, 148, 6 (part 2): S28-S30, 1993.
 25. HOLT PG. Regulation of antigen-presenting cell function(s) in lung and airways tissues. Eur Respir J, 6: 120-129, 1993.
 26. HANCE AJ. Pulmonary immune cells in health and disease: Dendritic cells and Langerhans' cells. Eur Respir J, 6: 1213- 1220.
 27. JOHNSON D. Pulmonary Neuroendocrine Cells. The Airway Epithelium. Physiology, Pathophysiology and Pharmacology. Eds. Stephen Farmer, Douglas Hay. Lung Biology in Health and Disease Marcel Dekker Inc. 385-400, 1991.
 28. SCHUERMAN DW. Neuroendocrine Cells. The Lung: Scientific Foundations. Ed. Crystal R., J. West et al. - Raven Press, New York: 289-300, 1991.
 29. MASSARO GC. Non-ciliated Bronchiolar Epithelial (Clara) Cells. Lung Cell Biology. Ed. Donald Massaro. Lung Biology in Health and Disease Marcel Dekker Inc. 81-114, 1989.
 30. PLOPPER CG, HYDE DM, BUCKPITT AR. Clara Cells. The Lung: Scientific Foundations. Ed. Crystal R., J. West et al. - Raven Press, New York: 215-228, 1991.

