

천식의 기도 염증과 개형 발생에서 기도상피세포의 역할

김세훈^{1,2}

¹서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 내과, ²서울대학교 의학연구원 알레르기 및 임상면역연구소

Airway epithelial cells in airway inflammation and remodeling in asthma

Sae-Hoon Kim^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam; ²Institute of Allergy and Clinical Immunology, Seoul National University Medical Research Center, Seoul, Korea

Airway epithelial cells are the front-line barrier to outer world, and abnormal response to environmental agents can cause asthma. Large numbers of recent studies support the evidence that airway epithelial cells play a crucial role in the development of airway inflammation and remodeling. Defective barrier function of airway epithelium facilitates allergic sensitization and initiation of allergic inflammation. Airway epithelial cells contribute to the development of type 2 immune response by secreting key cytokines, such as interleukin (IL)-25, IL-33, and thymic stromal lymphopoietin and the interactions between various innate immune cells, including innate lymphoid cells, granulocytes, and macrophages. Furthermore, airway remodeling can be induced by epithelial cell-derived mediators even independently of airway inflammation. Aberrant repair of airway injury or distinct biophysical/biochemical characteristics of airway epithelial cells in asthmatics may be involved in the pathophysiologic mechanism of airway remodeling. Therapeutic approaches targeting airway epithelial cells are warranted. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:82-90)

Keywords: Asthma, Epithelial cell, Remodeling

서 론

천식은 기도 과민증과 가역적인 기류 폐쇄를 특징으로 하는 만성 염증성 기도 질환으로 여러 유전적, 환경적 인자들이 발생에 복합적으로 관여한다. 주로 아토피 등 유전적으로 감수성이 있는 개체에서 알레르겐, 바이러스 감염, 흡연 및 대기오염 등의 환경 인자에 의해 비정상적인 기도의 면역반응이 발생하여 발병되는 것으로 생각되어 오고 있는데, 고전적인 관점에서는 천식을 알레르기 감작에 의해 유발된 IgE 및 type 2 helper T cell (T_H2 cell) 매개형 면역반응을 핵심이 되는 기전으로 일반적으로 이해하여 왔다.^{1,2} 하지만 다른 관점에서 천식의 병인기전을 바라보는 의견들이 있는데 이 중 중요한 하나의 관점은 과거 T_H2 cell 세포가 중심이 된 type 2 면역반응을 근간으로 바라보던 방식에서 기도상피 및 선천면역계에서의 반응이 만성 염증과 기도의 구조적 변화를 유도하고 지속되도록 이끄는 핵심기전으로 바라보는 것이다.^{3,4} 천식은 최근 여러가지

임상적 표현형이 존재하는 다형적인 질환으로 이해되고 있다. 발병 연령, 치료반응, 악화 빈도 및 중증도 등에 있어 다양한 임상 양상으로 나타나며 아토피 측면에서 아토피성, 비아토피성, 염증적인 측면에서 호산구성, 호중구성, 혼합형, 분자면역학적인 측면에서도 type 2, non-type 2 등 매우 다양성을 보인다.^{5,6} 최근 여러 연구들에서는 이러한 다양성을 보이는 기도 염증의 발생에 있어 초기 중요한 역할을 하는 세포로 기도상피세포를 지목하고 있다.^{7,8} 기도상피세포는 과거에는 기도에서의 단순한 물리적인 장벽 역할을 하는 세포로 이해되었으나 최근에는 외부 변화나 자극에 대해 다양한 사이토카인, 염증매개체, 항균성 물질, 점액질 등을 능동적으로 생산, 분비하여 면역학적, 화학적으로 인체를 최전선에서 방어하는 선천면역세포로 이해되고 있다.⁹ 이 과정에서 면역반응이 비정상적으로 발생하거나, 적절히 제어되지 않고 지속될 경우 천식과 같은 만성 염증성 질환으로 진행하게 되며, 손상을 복구하고 대응하는 과정에서 기도 개형과 같은 조직의 구조적인 변화가 나타날 수도

Correspondence to: Sae-Hoon Kim <http://orcid.org/0000-0002-2572-5302>

Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, 82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 13620, Korea
Tel: +82-31-787-7046, Fax: +82-31-787-4052, E-mail: shkrins@gmail.com

Received: January 18, 2016 Revised: February 2, 2016 Accepted: February 14, 2016

© 2016 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

<http://www.aard.or.kr>

있다.¹⁰ 이번 논문에서는 천식에서 나타나는 기도 염증과 기도 개형의 발생과 진행에 관여하는 기도상피세포의 역할에 대해 최근까지 진행되었던 연구들을 바탕으로 고찰하고자 한다.

기도상피의 구성과 방어작용

기도상피는 가성중층상피(pseudostratified epithelium) 구조를 가지고 있으며 외부 환경에 대해 인체를 보호하기 위한 방어장벽을 형성하고 있다.^{11,12} 장벽을 이루는 대부분의 상피세포는 섬모원주상피세포(ciliated columnar epithelial cell)로 구성되어 있는데, 기저세포(basal cell)나 술잔세포(goblet cell)에서 분화되어 점액섬모 운동기능을 통해 흡입된 외부 병원체나 입자들을 제거하는 역할을 가진다.¹² 기도상피의 일부는 술잔세포(goblet cell)로 구성되어 있는데 점액을 분비하여 외부 입자들을 포획, 분리하는 역할을 하며 섬모원주상피세포와 상호 전환이 가능하다.¹³ 기저막(basement membrane)과 직접접한 기저부에는 많은 기저세포(basal cell)들이 존재하는데, 기도상피세포의 전구세포에 해당하며 자가 증식 능력이 있고 섬모원주상피세포와 술잔세포로 분화될 수 있다.^{14,15} 과거 클라라세포(Clara cell)라 불리었던 곤봉세포(club cell)는 주로 세기관지 등 하부기도에 존재하며, 계면활성물질(surfactant) 및 단백분해효소 저해제 등을 분비한다.¹⁶ 그 밖에 신경내분비세포(neuroendocrine cell), 중간형 세포(intermediate cell) 등이 구성되어 있다.¹¹ 이러한 여러가지 상피세포의 구성은 기관에서 세기관지까지 부위에 따라 다소 차이가 있을 수 있으며, 폐포에 이르면 얇은 모양으로 폐포 가스 교환에 관여하는 type I 상피세포와 주로 계면활성물질을 분비하는 역할의 type II 상피세포로 변형되어 존재한다.^{12,17}

기도상피는 물리적, 화학적, 면역학적인 측면에서 외부 환경에 대응하여 여러 가지 방어기능을 제공하는 것으로 알려져 있다.^{8,10,18} 물리적인 장벽의 가장 중요한 요소는 tight junction (TJ)과 adherens junction (AJ)으로 구성된 apical junctional complex (AJC)로 상피세포층의 상부에서 세포와 세포를 단단하게 연결한다.^{10,18} TJ는 occludin, claudin과 같은 단백질에 의해 구성되며, 세포 사이에 율타리를 형성하고 이온과 용매, 저분자물질의 선택적 투과에 중요한 역할을 한다.^{19,20} AJ는 E-cadherin에 의해 구성되며, 상피층 발달 및 TJ 형성에 중요한 역할을 한다.^{19,21} 그 밖에 세포 기저외측에 존재하며 연결하여 주는 desmosome, 기저막과 세포를 연결하는 hemidesmosome, 콜라겐 등 세포외기질과 결합하는 integrin 등이 물리적 장벽을 형성하는 데 기여하고 있다.^{22,23}

기도에 분비된 점액은 흡입된 병원체나 유해물질들로부터 기도를 보호하는 데 매우 중요한 역할을 한다.^{8,12} 점액은 고도화된 당화단백인 뮤신이 풍부한 단백질 혼합물로 상피세포의 섬모 위로 겔층을 형성하고, 서로 그물 같은 구조를 형성하여 막을 형성하는데 이를 통해 기도상피의 탈수를 막고, 병원체와 입자를 포획, 분리한

다.^{24,25} 정상적인 생리조건에서 기도에 분비되는 주요 뮤신은 상피하섬에서 분비되는 MUC5B이나 천식과 같은 병적인 조건에서는 술잔세포에서 분비되는 MUC5AC의 생산이 증가되어 점액분비가 증가되는 것으로 알려져 있다.²⁶ 그 밖에 기도상피세포는 β -defensin, lysozyme, lactoferrin과 같은 항균성 물질을 생산 분비하여 병원균 및 대기오염으로부터 인체를 보호한다.^{12,27} 또한 superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, haem oxygenase-1 등의 항산화효소는 산화스트레스로부터 기도상피를 보호하는 데 중요한 역할을 한다.²⁸

기도상피세포는 또한 세균, 바이러스, 곰팡이 등 외부병원균을 인식하여 초기 선천면역반응을 유도함으로써 인체를 보호한다.^{4,29} 이러한 반응은 pattern recognition receptors (PRRs)에 의해 매개되는데, 기도상피세포는 여러가지 Toll-like receptors (TLRs), RIG-like receptor, protease-activated receptors, C-type lectins, NOD-like receptors들을 발현하여 병원균, 바이러스의 분자적 패턴을 인식하고, 이에 대한 반응으로 여러가지 사이토카인, 케모카인을 생산 분비하여 염증반응을 발생시킨다.³⁰⁻³³ 그 밖에도 adenosin triphosphate와 같이 인체 내에서 발생하는 내인성 위험 시그널의 분자적 패턴도 인지하여 면역반응을 일으킬 수 있다.^{34,35}

기도 염증 발생과 악화에 기도상피세포의 역할

1. 물리적 상피장벽기능의 변화

위에서 기술한 바와 같이 기도상피는 TJ, AJ 등을 통해서 물리적인 장벽을 형성하고 있지만 이러한 장벽들은 여러가지 외부 자극 및 유해물질들에 의해 손상될 수 있다. Rhinovirus, respiratory syncytial virus 등의 바이러스, 오존 등 대기오염, 흡연, 단백분해효소 성분이 있는 여러 알레르겐들이 직접적으로 AJC에 손상을 줄 수 있으며, 이 결과 기도상피의 투과성이 증가되어 알레르겐 등의 외부 물질이 좀 더 쉽게 상피층을 통과하여 면역반응을 일으킬 수 있다.³⁶⁻⁴³ 이러한 장벽의 변화는 사이토카인들에 의해서도 유도될 수 있는데, interleukin (IL)-4, IL-13, interferon (INF)- γ , tumor necrosis factor- α 와 같은 사이토카인들이 상피세포의 투과성을 증가시키거나, zonula occludens-1 (ZO-1), occludin 등과 같은 AJC를 이루는 물질의 발현을 감소시킬 수 있다.⁴⁴⁻⁴⁶

아토피피부염의 발생에 있어 피부장벽의 손상이 매우 중요하며, 이 과정에서 filaggrin과 같은 각질층의 성분이나 피부세포의 TJ 성분의 결함이 관여하는 것으로 알려져 있다.⁴⁷ 천식 환자의 기도상피도 이와 유사하게 장벽기능이 저하되어 있음이 여러 연구에서 보고되었다. 기도조직이나 air-liquid interface (ALI) 방식을 통한 상피세포배양에서 천식 환자에서 ZO-1과 같은 junctional complex 단백질의 발현이 감소되고, transepithelial electrical resistance가 감소되며, 물질의 투과성이 증가됨이 관찰되었다.⁴⁸ Filaggrin 유전자

의 경우 기도상피에서는 발현되지 않는 것으로 알려져 있으나,⁴⁹ 천식에서도 *filaggrin* 유전자의 변이와 연관성이 있는 것으로 나타났다.^{50,51} 이는 *filaggrin* 유전자의 변이가 알레르기 감작에 영향을 미쳐서 천식 발생에 영향을 미치는 것으로 추정되고 있다. 이와 유사하게 일부 연구에서는 *SPINK5* 유전자의 변이와 천식과의 연관성을 보고하였는데, *SPINK5* 유전자는 serine protease inhibitor인 lympho-epithelial Kazal-type related inhibitor를 코딩하는 유전자로 아토피피부염과 유사한 만성 피부 염증과 소양증, 피부 감염과 알레르기에 취약성을 특징으로 하는 Netherton 증후군의 원인 유전자이다.^{52,53} *SPINK5* 유전자가 주로 상피나 점막에서 발현하며, 알레르겐의 주요성분인 단백분해효소(protease)를 차단하는 기능이라는 점을 감안하면 천식이나 알레르기 질환 발생에 있어 피부 장벽 기능의 중요성을 알 수 있다.⁵⁴ 최근 한 연구에서 상피세포주인 A549 세포에 *SPINK5* 유전자를 주입하면 IL-6, IL-8, RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted)와 같은 사이토카인, 케모카인 생산을 증가시키는 것으로 나타났다.⁵⁵

2. 스트레스 반응의 이상

산화스트레스는 최근 천식 발생에 관여하는 중요한 인자로 이해되고 있다. 천식 환자에서는 항산화기전의 결함으로 산화스트레스에 대한 감수성이 증가되어 있음이 보고되었다.⁵⁶ Glutathione-S-transferase (GST)의 유전자 변이는 천식 발생의 감수성과 연관성이 있는 것으로 나타났고,⁵⁷ 이러한 GST 항산화기전의 결함은 기도상피에서 diesel particle과 같은 유해물질을 노출하였을 때 IL-8, IL-1β와 같은 염증유도 사이토카인 발현을 증가시켜 염증반응을 악화시킬 수 있다.⁵⁸ 세포의 스트레스는 소포체(endoplasmic reticulum, ER)에서 세포기능 복원을 위해 비접합 형태의 이상단백을 증가시키는 unfolded protein response (UPR)라는 반응을 일으키는데, UPR은 천식의 염증 발생 및 스테로이드 저항성에 관여할 수 있다.^{59,60} Genome-wide association study (GWAS)연구 등 여러 유전적 연관성 연구에서 *ORMDL3* 유전자가 천식의 연관유전자로 나타났다.^{61,62} 아직까지 *ORMDL3* 유전자의 기능은 정확히 알려져 있지 않으나, ER 스트레스 및 UPR과 관련성이 있을 수 있음이 보고되었다.^{63,64} Miller 등⁶⁴의 연구에서 알레르겐 노출 시 기도상피세포에서 *ORMDL3* mRNA 발현이 크게 증가되며, *ORMDL3* 유전자를 상피세포에 형질주입하면 UPR 경로의 전사인자인 ATF6α가 활성화되고, 기도 개형에 관여하는 SERCA2b가 유도되었다. 많은 연구들에서 *ORMDL3*이 중요한 천식연관 위험 유전자로서 재현되어 나타난 점을 감안하면 기도상피세포의 스트레스 반응이 천식 발생 기전에 중요한 원인 중 하나임을 알 수 있다.

3. 사이토카인을 통한 면역반응의 유도

기도상피세포는 바이러스, 세균, 알레르겐 등을 인식할 수 있는

여러 수용체를 보유하고 있으며, 이에 대한 자극이 발생하면 여러 가지 사이토카인, 케모카인을 생산, 분비하여 면역반응을 일으킨다.⁴ 최근 연구에서는 이러한 상피세포 유래의 사이토카인이 type 2 면역반응의 초기 발생에 매우 중요한 것으로 밝혀지고 있으며, 대표적인 사이토카인으로 IL-25, IL-33, thymic stromal lymphopoietin (TSLP)가 있다.^{48,65} 이러한 사이토카인은 수지상세포에 작용하여 OX40 발현을 유도하여 T 세포의 T_H2 세포로의 분화를 촉진하고, T_H2 세포로부터 IL-4, IL-13과 같은 사이토카인 분비를 통해 type 2 면역반응 환경을 조성하여 알레르기 감작과 염증반응의 발생에 관여한다.^{7,66} Type 2 면역반응은 이러한 알레르겐 감작이나 획득면역반응 없이도 선천면역세포의 활성화와 작용에 의해서도 발생할 수 있다.⁴ 이러한 과정에는 상피세포에서 유래되는 사이토카인의 영향을 받아 IL-4, IL-5, IL-9, IL-13과 같은 사이토카인을 분비하는 선천면역세포들이 관여한다.⁴ 과거에는 이러한 역할을 하는 주요 세포가 비만 세포나 호염기구로 생각되었으나⁶⁷ 최근에는 이러한 과정에 핵심이 되는 세포로 innate lymphoid cell 2 (ILC2)를 주목하고 있다.⁶⁸ ILC2 세포는 기생충에 감염된 마우스의 장점막에서 기생충을 제거하는 데 필요한 조직 내 호산구 증가, 점액 생성 등을 유도하는 T_H2 사이토카인을 분비하는 세포로 처음 발견되었다.⁶⁹ 그 이후 천식 등 알레르기 질환의 병인기전에 중요한 역할들이 계속 발견되고 있는데, 알레르겐, 키틴질, 바이러스, 기생충 등에 의해 상피세포에서 유도되는 IL-25, IL-33에 반응하여 T_H2 매개의 획득면역반응의 생성이 없이도 IL-5, IL-13, IL-9, amphiregulin을 분비하여 기도 염증 및 기도 개형에 관여하는 것으로 알려져 있다.⁷⁰⁻⁷³

그 밖에도 IL-33은 invariant natural killer T 세포를 활성화하고 대식세포의 M2 분화 등을 유도하여 type 2 면역반응의 발생에 중요한 역할을 한다.^{74,75} 또한 IL-33, TSLP와 같은 기도상피세포 사이토카인은 천식 환자에서 유전적 변이에 관여함이 밝혀졌다.^{62,76} 디젤분진 등 대기의 미세분진에 따른 기도상피세포에서의 TSLP 발현이 microRNA-375에 의해 조절됨이 보고되었는데, 이는 이러한 기도상피세포 사이토카인의 발현에 후생유전학적 변화가 관여할 수 있음을 알 수 있다.⁷⁷ 기도상피세포에 의한 사이토카인 분비 및 면역세포들과의 상호작용을 통한 기도 염증 발생의 전반적인 과정은 Fig. 1에서 설명하고 있다.

한편 바이러스, 특히 rhinovirus 감염은 천식 악화의 가장 중요한 원인 중 하나로 천식 환자에서 감염될 경우 증상이 좀 더 심하고, 오래갈 수 있다.⁷⁸ 기도 상피세포는 바이러스의 주요 표적세포의 하나로, *TLR3* 또는 *MDA5* 유전자 같은 PRRs를 통해 바이러스를 인지하고 IFN과 같은 항바이러스 기능의 사이토카인을 분비하여 인체를 방어한다.⁷⁹ 천식 환자의 기도상피세포는 IFN-β, IFN-λ와 같은 type I, III IFN 생성이 결여되어 있음이 확인되었고, 이러한 기도상피세포의 항바이러스 기능의 장애는 천식의 발생과 악화에 중요한 영향을 미친다.^{80,81}

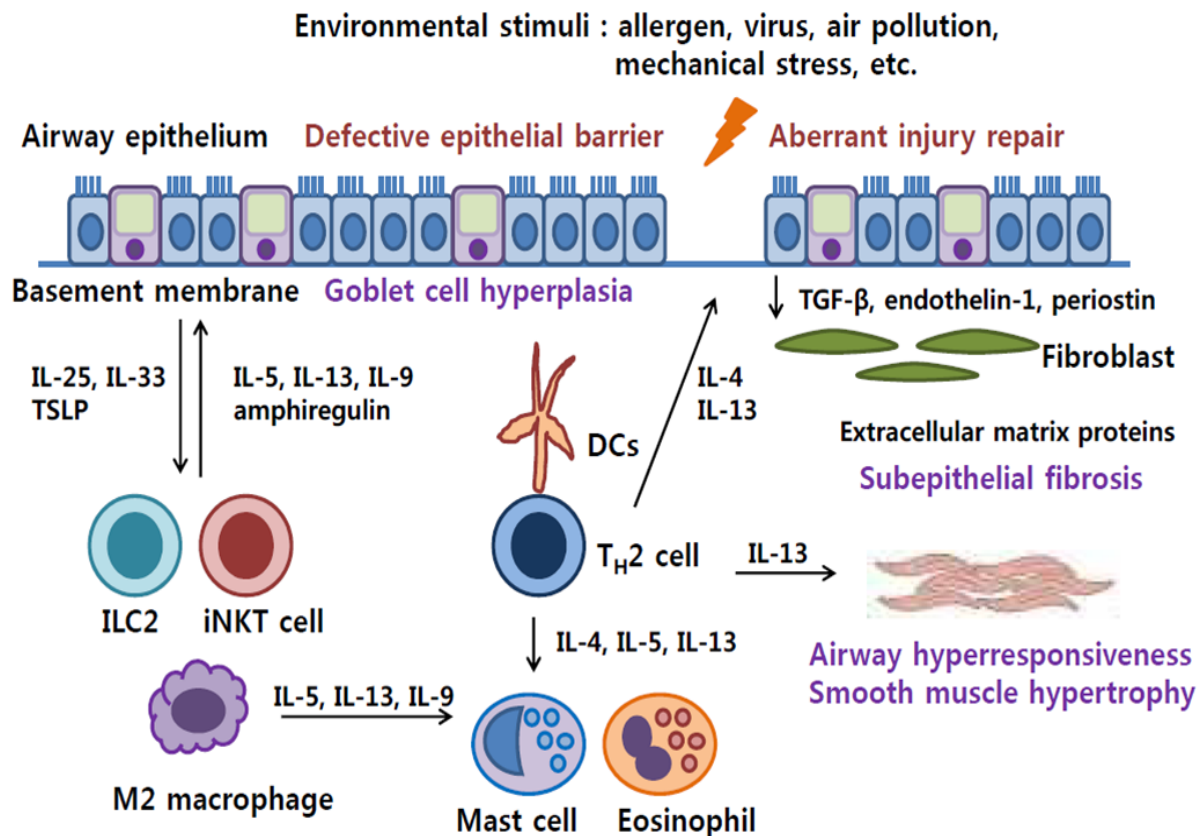


Fig. 1. Schematic view of airway epithelial cell in the pathogenesis of airway inflammation and remodeling in asthma. TGF, transforming growth factor; IL, interleukin; TSLP, thymic stromal lymphopoietin; DC, dendritic cell; ILC2, innate lymphoid cell 2; iNKT cell, invariant natural killer T cell.

기도 개형에서 기도상피세포의 역할

1. 기도상피 손상 복구 과정의 조절 실패

천식 환자의 기도는 염증 소견 이외에도 기도상피세포층의 손상, 술잔세포의 과형성, 상피하층의 비후, 기관지평활근의 비후 등 특징적인 구조적 변화를 보인다.⁸² 과거에는 이러한 기도 개형이 주로 기도 염증에서 기인한다고 생각되어 왔으나 최근 연구 결과에서는 기도 염증 없이도 기도상피세포의 변화 및 기도상피의 손상, 치유 과정에서 유도될 수 있음이 보고되고 있다(Fig. 1).⁸³

인체의 기도는 상피와 점막에 손상을 줄 수 있는 알레르겐, 세균, 바이러스, 대기오염, 유해가스, 물리적 스트레스 등 여러가지 물리적, 화학적, 미생물학적 위험요인 등에 노출되어 있다. 정상적인 기도상피는 이러한 손상이 발생할 경우 이를 자체적으로 복구할 수 있는 능력이 있으며, 원래의 상태로 회복될 수 있도록 잘 조절되어있다.^{10,17} 기도상피 손상의 치유 과정에는 기도 내 상피세포와 섬유아세포(fibroblast)와 같은 간엽세포의 상호작용이 매우 중요한데 이러한 구조적 단위를 epithelial mesenchymal trophic unit (EMTU)이라 한다.⁸⁴ 기도상피의 손상이 발생하면 상처 주변의

EMTU가 활성화되고, 섬유아세포는 증식 및 근섬유아세포로 분화하여 섬유성 기질을 형성하여 방어막을 복구한다. 조직의 미세 환경이 복구되면 기저세포는 증식을 통해 상처부위를 채우고, 이후 다시 섬유원주상피 등으로 분화하여 기존과 같은 정상적인 기도상피를 유지하게 된다.^{17,85}

기도상피세포의 반복적인 손상이 발생하면 이를 치유하는 과정에서 조직에 개형이라는 구조적 변화를 남길 수 있다.⁸⁶ 기도상피의 손상이나 자극이 발생하면 transforming growth factor (TGF)- β , fibroblast growth factor-2, platelet-derived growth factor, endothelin-1 등 여러가지 성장 인자나 매개물질들이 기도상피세포로부터 분비되고 이는 섬유아세포의 사멸을 억제하고, 활성화하여 콜라겐, fibronectin 등과 같은 세포외기질 성분의 생성과 분비를 증가시키는데 조직에 과도하게 축적되면 기도벽의 비후를 초래하게 된다.^{86,87}

천식에서는 상피의 손상에 대한 복구 과정이 적절히 조절되지 못하는 것으로 보고되고 있다. 천식 환자의 기도 조직에서는 epidermal growth factor receptor (EGFR)의 발현이 증가되어 있고, 이는 상피하 콜라겐 침착 정도와 밀접하게 연관성이 있다.⁸⁸ 천식 환자

의 기도상피세포에서는 TGF- β 2, vascular endothelial growth factor, periostin과 같은 기도 개형 유발 매개인자들의 발현이 증가되어 있는 것으로 보고되었는데, periostin은 IL-13에 의해 반응하여 기도상피에서 발현되어 증가되는 물질로 TGF- β 활성화를 통해 matrix metalloproteinase (MMP) 2, MMP9이 매개되어 상피하 콜라겐 형성에 관여한다.^{89,90} 또한 천식 환자의 상피세포는 손상복구 표지자가 증가되어 있음에도 복구 기능이 지연되어 있는데, 여기에는 plasminogen activator inhibitor-1이나 TGF- β 에 의해 유도되는 cell cycle inhibitor p21(waf)이 관여하는 것으로 알려져 있다.⁹¹⁻⁹³

2. 기도 수축에 따른 물리적 스트레스에 의한 변화

천식 환자는 기도 과민증에 따른 자극에 의한 기관지평활근의 수축에 의해 간헐적인, 때로는 지속적인 기관지 수축을 경험한다. 이 과정에서 기도상피는 접혀 들어가면서 서로 눌리게 되는데 이때 기관지상피세포는 압력에 의한 물리적인 스트레스를 받게 된다.⁸³ 기도 염증 없이 이러한 물리적인 자극만으로도 기도 개형이 발생될 수 있음이 ALI 배양법을 통해 분화시킨 일차 인간 기관지상피세포(primary human bronchial epithelial cell)를 이용한 실험 연구들에서 밝혀졌다.^{94,95} 기도상피세포를 섬유아세포와 같이 배양을 하고 상피세포에 물리적인 자극을 가하면 섬유아세포로부터 type III, IV 콜라겐, fibronectin의 생성이 증가된다.⁹⁵ 이러한 과정은 상피세포에서 분비되는 여러가지 매개물질들에 의해 유도되는데 이러한 물질로 TGF- β , endothelin-1 등이 관여함이 보고되었다.^{96,97} 또한 물리적인 자극은 기도상피세포의 술잔세포로의 화생 및 증식을 유발할 수 있으며, 세포 외 소포체를 통해 tissue factor와 같은 혈관신생에 관여하는 물질을 분비하기도 한다.^{94,98} 물리적 스트레스에 의한 tissue factor의 분비는 최근 연구에서 IL-13에 의해 증가될 수 있는 것으로 나타났는데, 이러한 과정이 기도 염증 없이 유도되기도 하지만 알레르기 염증반응에 의해 보다 더 악화될 수 있음을 시사한다.⁹⁹ 기도상피세포를 이용한 *in vitro* 실험 결과들은 인체를 대상으로 한 임상 연구에서 재현되었는데, 반복적인 메타콜린 투여를 통한 기관지 수축이 염증의 변화 없이 기도상피세포에서의 TGF- β 2 발현을 증가시키고, 술잔세포의 과형성, 상피하 콜라겐 침착과 같은 기도 개형을 유도할 수 있음이 보고되었다.¹⁰⁰

3. 상피간엽이행(epithelial mesenchymal transition)

기도상피의 손상 치유 과정과 기도 개형의 과정에서 상피세포는 이주할 수 있는 능력이 있거나, 세포 밖 교원질 성분을 분비할 수 있는 간엽양세포(mesenchymal-like cell)로 변모할 수 있는 소위 상피간엽이행(epithelial mesenchymal transition, EMT)이라는 과정을 거치는 것으로 알려지고 있다.¹⁰¹ EMT는 배아시기의 기관 형성과 정에서 중배엽의 형성과 같은 정상적인 발달 과정에서 나타나기도 하며, 악성 상피세포가 이주할 수 있는 성질을 획득하여 주변 조직

침범이나 전이하는 과정과 같은 병적인 상황에서도 나타날 수 있다.^{102,103} EMT의 전형적인 특성은 세포 사이를 연결하는 결합이 해체되는 것인데, 이 과정에서 E-cadherin과 같은 상피세포 표지물질의 발현이 감소하고, alpha-smooth muscle actin, fibroblast specific protein 1, vimentin과 같은 간엽세포 표지의 물질이 증가한다.¹⁰¹ 기도 개형을 유도하는 가장 중요한 사이토카인 중 하나인 TGF- β 는 기도상피세포가 이러한 EMT 성질을 띌 수 있도록 유도하는 것으로 여러 연구에서 나타났다.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ TGF- β 1은 SMAD2/3 의존성 기전을 통해 EMT를 유도하며 이 과정에서 SNA와 SNA2가 관여한다.¹⁰⁵ 특히 glycogen-synthase kinase-3b에 의한 SNA1 단백질 안정성과 세포 내 위치의 조절이 EMT와 연관된 세포변화에 중요한 역할을 하는 것으로 보고되었다.¹⁰⁷

또한 이러한 EMT 현상은 알레르겐에 의해서도 유도될 수 있는 것으로 나타났다. 집먼지진드기 알레르겐은 EGFR 의존적인 기전을 통해 TGF- β 1과 함께 상승적으로 E-cadherin의 감소를 촉진하고, vimentin, fibronectin의 발현을 증가시켰다.¹⁰⁸

천식 환자의 기도상피세포의 특성

지금까지 기술한 기도 염증과 기도 개형의 발생에서 기도상피의 역할을 감안하면, 천식 환자의 기도상피세포가 정상과는 내재적인 특성의 차이가 있을 수 있음을 유추해 볼 수 있다. 최근까지 천식의 원인 유전자를 찾기 위한 유전적 연관성연구의 결과들은 천식 환자의 상피세포가 방어벽 형성과 외부 스트레스에 대한 반응 측면에서 원래부터 취약할 수 있음을 시사한다.¹⁰⁹ 이러한 특성은 알레르겐, 바이러스, 세균, 대기 유해물질에 노출 시 정상에 비해 더 쉽게 기도의 염증과 손상을 형성하고, 이를 스스로 치유하고 복구하는 과정이 지연되거나 적절히 조절하지 못해 기도의 구조적 변화를 좀 더 쉽게 초래할 수 있다.^{81,110} 여러 대규모 천식 환자를 대상으로 시행된 GWAS 연구 결과를 보면 아토피 및 Th2 면역반응과 관련된 유전자 이외에도 *ORMDL3*, *GSDML*, *IL-33* 등 주로 기도상피세포에서 발현되어, 스트레스반응 및 세포사멸을 조절하거나, 선천면역 기전에 관여하는 유전자가 높은 연관성을 보였는데, 기도상피세포의 외부 자극에 대한 취약성과 감수성이 천식의 발생 기전에서 매우 중요하게 작용함을 알 수 있다.^{62,111}

최근 보고된 Park 등¹¹²의 연구 결과는 천식 환자의 기도상피세포가 정상과 상이한 물리적, 생리학적 특성을 보임을 시사한다. 이 연구에서는 주로 재료공학에서 사용하는 개념인 입자의 jamming/unjamming 현상을 세포 단위의 현상에 최초로 도입하였는데, 정상적인 기관지상피세포는 ALI 배양 방법을 통해 배양할 경우 배양 초기에는 액체처럼 소용돌이 모양으로 돌리면 움직이는 모습을 보이거나 후기로 진행될 수록 움직임이 없어지는 jamming 현상을 보인다. 하지만 상피세포에 기관지 수축에서 발생하는 정도의 압력

의 물리적 스트레스를 가하면 다시 원래대로 움직임을 나타내는 unjamming 현상을 보인다. 재미있는 것은 천식 환자에서 얻은 기도상피세포를 배양하면, 정상인에서 얻은 기도상피세포에 비해 Jamming 되는 현상이 지연되고, ALI 배양 후기에도 보다 더 움직임이 많은 unjamming 특성을 보인다는 것이다.¹¹² 기도상피세포의 *in vitro* ALI 배양은 초기에 기저세포가 증식하여 바닥을 모두 채운 후 섬모원주상피, 술잔세포 등으로 분화한다는 측면에서 기도상피세포의 손상 복구 과정과 매우 유사한데¹⁷ 이러한 연구 결과는 천식기도상피의 손상 복구 기능이 지연되어 있거나 적절히 조절되고 있지 않음을 시사한다. 또한 물리적 스트레스 자극 후 또는 천식 환자의 상피세포에서 관찰되는 unjamming 현상은 EMT에서 보이는 상피세포의 이동, 이주 현상과 유사하며, 추가적인 연구가 필요하지만 향후 EMT 과정과 연계되어 기도 개형 현상을 설명하는 데 중요한 단서가 될 수 있다. 이러한 천식에서의 기도상피세포의 특성이 태어날 때부터 선천적으로 나타나는 현상인지, 반복적인 기도 손상과 기도 염증을 통해 후천적으로 발생하는 현상인지는 아직 분명치 않으며 추후 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각한다.

결론

지금까지 설명한 바와 같이 기도상피세포는 인체를 외부 환경으로 보호하기 위한 최전방의 보호장벽이지만 선천적으로 장벽기능의 결함이 있는 경우 또는 반복적인 유해자극에 의해 손상을 받는 경우 면역반응의 발생에 관여하는 핵심세포로서 천식과 같은 만성 염증성 기도 질환의 발생에 중요한 역할을 할 수 있다. 또한 이러한 손상을 복구하는 과정이 적절히 조절되지 않을 경우 기도 개형을 유발하여 점액의 과다생성, 폐기능의 저하 등을 초래할 수도 있다.

천식의 조절과 치료를 위해 흡입스테로이드, 류코트리엔 길항제, 기관지확장제 등 다양한 약제가 사용되어 오고 있으며, 최근 사이토카인 등을 표적으로 한 다양한 생물학적제제 등이 개발되어 오고 있다. 하지만 이러한 대부분의 약제가 천식의 증상 조절이나 염증 조절에는 효과를 보이나 기도 개형의 개선이나 질환을 근본적으로 치료하는 데에는 한계를 보이고 있다. 미래의 천식치료제 개발을 위해서는 기도 개형을 개선하고 치료하는 데 좀 더 초점을 맞출 필요가 있으며, 이러한 과정에는 기도상피세포가 잠재적으로 중요한 역할을 쥐고 있을 것으로 기대한다. 향후 기도상피세포의 기능과 유래되는 여러가지 물질들을 제어하고 조절할 수 있을 때 천식의 치료와 정복의 길에 한발 더 다가갈 수 있을 것으로 예상된다.

REFERENCES

- Galli SJ, Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Med* 2012;18:693-704.
- Holgate ST. Innate and adaptive immune responses in asthma. *Nat Med* 2012;18:673-83.
- Holgate ST. Mechanisms of asthma and implications for its prevention and treatment: a personal journey. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:343-7.
- Holtzman MJ, Byers DE, Alexander-Brett J, Wang X. The role of airway epithelial cells and innate immune cells in chronic respiratory disease. *Nat Rev Immunol* 2014;14:686-98.
- Gauthier M, Ray A, Wenzel SE. Evolving concepts of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:660-8.
- Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma: present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol* 2015;15:57-65.
- Hammad H, Lambrecht BN. Barrier epithelial cells and the control of type 2 immunity. *Immunity* 2015;43:29-40.
- Whitsett JA, Alenghat T. Respiratory epithelial cells orchestrate pulmonary innate immunity. *Nat Immunol* 2015;16:27-35.
- Lambrecht BN, Hammad H. The airway epithelium in asthma. *Nat Med* 2012;18:684-92.
- Loxham M, Davies DE, Blume C. Epithelial function and dysfunction in asthma. *Clin Exp Allergy* 2014;44:1299-313.
- Knight DA, Holgate ST. The airway epithelium: structural and functional properties in health and disease. *Respirology* 2003;8:432-46.
- Ganesan S, Comstock AT, Sajjan US. Barrier function of airway tract epithelium. *Tissue Barriers* 2013;1:e24997.
- Rogers DE. The airway goblet cell. *Int J Biochem Cell Biol* 2003;35:1-6.
- Hong KU, Reynolds SD, Watkins S, Fuchs E, Stripp BR. Basal cells are a multipotent progenitor capable of renewing the bronchial epithelium. *Am J Pathol* 2004;164:577-88.
- Rock JR, Onaitis MW, Rawlins EL, Lu Y, Clark CP, Xue Y, et al. Basal cells as stem cells of the mouse trachea and human airway epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:12771-5.
- Reynolds SD, Malkinson AM. Clara cell: progenitor for the bronchiolar epithelium. *Int J Biochem Cell Biol* 2010;42:1-4.
- Grainge CL, Davies DE. Epithelial injury and repair in airways diseases. *Chest* 2013;144:1906-12.
- Georas SN, Rezaee F. Epithelial barrier function: at the front line of asthma immunology and allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:509-20.
- Niessen CM. Tight junctions/adherens junctions: basic structure and function. *J Invest Dermatol* 2007;127:2525-32.
- Schneeberger EE, Lynch RD. The tight junction: a multifunctional complex. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004;286:C1213-28.
- Ivanov AI, Naydenov NG. Dynamics and regulation of epithelial adherens junctions: recent discoveries and controversies. *Int Rev Cell Mol Biol* 2013;303:27-99.
- Barczyk M, Carracedo S, Gullberg D. Integrins. *Cell Tissue Res* 2010;339:269-80.
- Green KJ, Jones JC. Desmosomes and hemidesmosomes: structure and function of molecular components. *FASEB J* 1996;10:871-81.
- Lillehoj EP, Kato K, Lu W, Kim KC. Cellular and molecular biology of airway mucins. *Int Rev Cell Mol Biol* 2013;303:139-202.
- Voynow JA, Rubin BK. Mucins, mucus, and sputum. *Chest* 2009;135:505-12.
- Lai HY, Rogers DE. Mucus hypersecretion in asthma: intracellular signalling pathways as targets for pharmacotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:67-76.
- Parker D, Prince A. Innate immunity in the respiratory epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011;45:189-201.
- Rahman I, Biswas SK, Kode A. Oxidant and antioxidant balance in the

- airways and airway diseases. *Eur J Pharmacol* 2006;533:222-39.
29. Holgate ST, Roberts G, Arshad HS, Howarth PH, Davies DE. The role of the airway epithelium and its interaction with environmental factors in asthma pathogenesis. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:655-9.
30. Cambi A, Figdor CG. Levels of complexity in pathogen recognition by C-type lectins. *Curr Opin Immunol* 2005;17:345-51.
31. Chen K, Xiang Y, Yao X, Liu Y, Gong W, Yoshimura T, et al. The active contribution of Toll-like receptors to allergic airway inflammation. *Int Immunopharmacol* 2011;11:1391-8.
32. Lan RS, Stewart GA, Henry PJ. Role of protease-activated receptors in airway function: a target for therapeutic intervention? *Pharmacol Ther* 2002;95:239-57.
33. Yoneyama M, Kikuchi M, Natsukawa T, Shinobu N, Imaizumi T, Miyagishi M, et al. The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses. *Nat Immunol* 2004;5:730-7.
34. Kouzaki H, Iijima K, Kobayashi T, O'Grady SM, Kita H. The danger signal, extracellular ATP, is a sensor for an airborne allergen and triggers IL-33 release and innate Th2-type responses. *J Immunol* 2011;186:4375-87.
35. Willart MA, Lambrecht BN. The danger within: endogenous danger signals, atopy and asthma. *Clin Exp Allergy* 2009;39:12-9.
36. Petecchia L, Sabatini F, Varesio L, Camoirano A, Usai C, Pezzolo A, et al. Bronchial airway epithelial cell damage following exposure to cigarette smoke includes disassembly of tight junction components mediated by the extracellular signal-regulated kinase 1/2 pathway. *Chest* 2009;135:1502-12.
37. Bayram H, Rusznak C, Khair OA, Sapsford RJ, Abdelaziz MM. Effect of ozone and nitrogen dioxide on the permeability of bronchial epithelial cell cultures of non-asthmatic and asthmatic subjects. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1285-92.
38. Leino MS, Loxham M, Blume C, Swindle EJ, Jayasekera NP, Dennison PW, et al. Barrier disrupting effects of alternaria alternata extract on bronchial epithelium from asthmatic donors. *PLoS One* 2013;8:e71278.
39. Vinas R, Cortes L, Cardoso I, Mendes VM, Manadas B, Todo-Bom A, et al. Pollen proteases compromise the airway epithelial barrier through degradation of transmembrane adhesion proteins and lung bioactive peptides. *Allergy* 2011;66:1088-98.
40. Sajjan U, Wang Q, Zhao Y, Gruenert DC, Hershenson MB. Rhinovirus disrupts the barrier function of polarized airway epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1271-81.
41. Comstock AT, Ganesan S, Chatteraj A, Faris AN, Margolis BL, Hershenson MB, et al. Rhinovirus-induced barrier dysfunction in polarized airway epithelial cells is mediated by NADPH oxidase 1. *J Virol* 2011;85:6795-808.
42. Rezaee F, DeSando SA, Ivanov AI, Chapman TJ, Knowlden SA, Beck LA, et al. Sustained protein kinase D activation mediates respiratory syncytial virus-induced airway barrier disruption. *J Virol* 2013;87:11088-95.
43. Wan H, Winton HL, Soeller C, Tovey ER, Gruenert DC, Thompson PJ, et al. Der p 1 facilitates transepithelial allergen delivery by disruption of tight junctions. *J Clin Invest* 1999;104:123-33.
44. Saatian B, Rezaee F, Desando S, Emo J, Chapman T, Knowlden S, et al. Interleukin-4 and interleukin-13 cause barrier dysfunction in human airway epithelial cells. *Tissue Barriers* 2013;1:e24333.
45. Coyne CB, Vanhook MK, Gambling TM, Carson JL, Boucher RC, Johnson LG. Regulation of airway tight junctions by proinflammatory cytokines. *Mol Biol Cell* 2002;13:3218-34.
46. Hardyman MA, Wilkinson E, Martin E, Jayasekera NP, Blume C, Swindle EJ, et al. TNF- α -mediated bronchial barrier disruption and regulation by src-family kinase activation. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:665-75.e8.
47. Thyssen JP, Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:792-9.
48. Xiao C, Puddicombe SM, Field S, Haywood J, Broughton-Head V, Puxeddu I, et al. Defective epithelial barrier function in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:549-56.e1-12.
49. Ying S, Meng Q, Corrigan CJ, Lee TH. Lack of filaggrin expression in the human bronchial mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1386-8.
50. Marenholz I, Nickel R, Ruschendorf F, Schulz F, Esparza-Gordillo J, Kersch T, et al. Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:866-71.
51. Palmer CN, Ismail T, Lee SP, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, et al. Filaggrin null mutations are associated with increased asthma severity in children and young adults. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:64-8.
52. Kabisch M, Carr D, Weiland SK, von Mutius E. Association between polymorphisms in serine protease inhibitor, kazal type 5 and asthma phenotypes in a large German population sample. *Clin Exp Allergy* 2004;34:340-5.
53. Walley AJ, Chavanas S, Moffatt MF, Esnouf RM, Ubhi B, Lawrence R, et al. Gene polymorphism in Netherton and common atopic disease. *Nat Genet* 2001;29:175-8.
54. Walden M, Kreutzmann P, Drogemüller K, John H, Forssmann WG, Hans-Jürgen M. Biochemical features, molecular biology and clinical relevance of the human 15-domain serine proteinase inhibitor LEKTI. *Biol Chem* 2002;383:1139-41.
55. Birben E, Sackesen C, Turgutoglu N, Kalayci O. The role of SPINK5 in asthma related physiological events in the airway epithelium. *Respir Med* 2012;106:349-55.
56. Nadeem A, Siddiqui N, Alharbi NO, Alharbi MM. Airway and systemic oxidant-antioxidant dysregulation in asthma: a possible scenario of oxidants spill over from lung into blood. *Pulm Pharmacol Ther* 2014;29:31-40.
57. Piacentini S, Polimanti R, Simonelli I, Donno S, Pasqualetti P, Manfellotto D, et al. Glutathione S-transferase polymorphisms, asthma susceptibility and confounding variables: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2013;40:3299-313.
58. Wu W, Peden DB, McConnell R, Fruin S, Diaz-Sanchez D. Glutathione-S-transferase M1 regulation of diesel exhaust particle-induced pro-inflammatory mediator expression in normal human bronchial epithelial cells. *Part Fibre Toxicol* 2012;9:31.
59. Walter P, Ron D. The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation. *Science* 2011;334:1081-6.
60. Kim SR, Lee YC. Endoplasmic reticulum stress and the related signaling networks in severe asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7:106-17.
61. Moffatt MF, Kabisch M, Liang L, Dixon AL, Strachan D, Heath S, et al. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature* 2007;448:470-3.
62. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S, et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med* 2010;363:1211-21.
63. Cantero-Recasens G, Fandos C, Rubio-Moscardo F, Valverde MA, Vicente R. The asthma-associated ORMDL3 gene product regulates endoplasmic reticulum-mediated calcium signaling and cellular stress. *Hum Mol Genet* 2010;19:111-21.
64. Miller M, Tam AB, Cho JY, Doherty TA, Pham A, Khorram N, et al. ORMDL3 is an inducible lung epithelial gene regulating metalloproteases, chemokines, OAS, and ATF6. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:

- 16648-53.
65. Gandhi VD, Vliagoftis H. Airway epithelium interactions with aeroallergens: role of secreted cytokines and chemokines in innate immunity. *Front Immunol* 2015;6:147.
 66. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol* 2015;16:45-56.
 67. Ho LH, Ohno T, Oboki K, Kajiura N, Suto H, Ikura M, et al. IL-33 induces IL-13 production by mouse mast cells independently of IgE-FcεRI signals. *J Leukoc Biol* 2007;82:1481-90.
 68. Yu S, Kim HY, Chang YJ, DeKruyff RH, Umetsu DT. Innate lymphoid cells and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:943-50.
 69. Moro K, Yamada T, Tanabe M, Takeuchi T, Ikawa T, Kawamoto H, et al. Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit(+)Sca-1(+) lymphoid cells. *Nature* 2010;463:540-4.
 70. Yasuda K, Muto T, Kawagoe T, Matsumoto M, Sasaki Y, Matsushita K, et al. Contribution of IL-33-activated type II innate lymphoid cells to pulmonary eosinophilia in intestinal nematode-infected mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:3451-6.
 71. Halim TY, Krauss RH, Sun AC, Takei F. Lung natural helper cells are a critical source of Th2 cell-type cytokines in protease allergen-induced airway inflammation. *Immunity* 2012;36:451-63.
 72. Kim HY, Chang YJ, Subramanian S, Lee HH, Albacker LA, Matangkasombut P, et al. Innate lymphoid cells responding to IL-33 mediate airway hyperreactivity independently of adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:216-27.e1-6.
 73. Chang YJ, Kim HY, Albacker LA, Baumgarth N, McKenzie AN, Smith DE, et al. Innate lymphoid cells mediate influenza-induced airway hyper-reactivity independently of adaptive immunity. *Nat Immunol* 2011;12:631-8.
 74. Albacker LA, Chaudhary V, Chang YJ, Kim HY, Chuang YT, Pichavant M, et al. Invariant natural killer T cells recognize a fungal glycosphingolipid that can induce airway hyperreactivity. *Nat Med* 2013;19:1297-304.
 75. Byers DE, Holtzman MJ. Alternatively activated macrophages and airway disease. *Chest* 2011;140:768-74.
 76. Hunninghake GM, Soto-Quirós ME, Avila L, Kim HP, Lasky-Su J, Rafaels N, et al. TSLP polymorphisms are associated with asthma in a sex-specific fashion. *Allergy* 2010;65:1566-75.
 77. Bleck B, Grunig G, Chiu A, Liu M, Gordon T, Kazeros A, et al. MicroRNA-375 regulation of thymic stromal lymphopoietin by diesel exhaust particles and ambient particulate matter in human bronchial epithelial cells. *J Immunol* 2013;190:3757-63.
 78. Corne JM, Marshall C, Smith S, Schreiber J, Sanderson G, Holgate ST, et al. Frequency, severity, and duration of rhinovirus infections in asthmatic and non-asthmatic individuals: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2002;359:831-4.
 79. Wang Q, Nagarkar DR, Bowman ER, Schneider D, Gosangi B, Lei J, et al. Role of double-stranded RNA pattern recognition receptors in rhinovirus-induced airway epithelial cell responses. *J Immunol* 2009;183:6989-97.
 80. Contoli M, Message SD, Laza-Stanca V, Edwards MR, Wark PA, Bartlett NW, et al. Role of deficient type III interferon-lambda production in asthma exacerbations. *Nat Med* 2006;12:1023-6.
 81. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, Powell R, Puddicombe S, Laza-Stanca V, et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med* 2005;201:937-47.
 82. Hirota N, Martin JG. Mechanisms of airway remodeling. *Chest* 2013;144:1026-32.
 83. Park JA, Fredberg JJ, Drazen JM. Putting the squeeze on airway epithelia. *Physiology (Bethesda)* 2015;30:293-303.
 84. Holgate ST, Davies DE, Lackie PM, Wilson SJ, Puddicombe SM, Lordan JL. Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(2 Pt 1):193-204.
 85. Crosby LM, Waters CM. Epithelial repair mechanisms in the lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2010;298:L715-31.
 86. Davies DE. The role of the epithelium in airway remodeling in asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:678-82.
 87. Tschumperlin DJ, Drazen JM. Mechanical stimuli to airway remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(10 Pt 2):S90-4.
 88. Fedorov IA, Wilson SJ, Davies DE, Holgate ST. Epithelial stress and structural remodelling in childhood asthma. *Thorax* 2005;60:389-94.
 89. Lopez-Guisa JM, Powers C, File D, Cochrane E, Jimenez N, Debley JS. Airway epithelial cells from asthmatic children differentially express proremodeling factors. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:990-7.e6.
 90. Sidhu SS, Yuan S, Innes AL, Kerr S, Woodruff PG, Hou L, et al. Roles of epithelial cell-derived periostin in TGF-beta activation, collagen production, and collagen gel elasticity in asthma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:14170-5.
 91. Stevens PT, Kicic A, Sutanto EN, Knight DA, Stick SM. Dysregulated repair in asthmatic paediatric airway epithelial cells: the role of plasminogen activator inhibitor-1. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1901-10.
 92. Kelly MM, Leigh R, Bonniaud P, Ellis R, Wattie J, Smith MJ, et al. Epithelial expression of profibrotic mediators in a model of allergen-induced airway remodeling. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005;32:99-107.
 93. Davies DE, Wicks J, Powell RM, Puddicombe SM, Holgate ST. Airway remodeling in asthma: new insights. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:215-25.
 94. Park JA, Tschumperlin DJ. Chronic intermittent mechanical stress increases MUC5AC protein expression. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009;41:459-66.
 95. Swartz MA, Tschumperlin DJ, Kamm RD, Drazen JM. Mechanical stress is communicated between different cell types to elicit matrix remodeling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:6180-5.
 96. Tschumperlin DJ, Dai G, Maly IV, Kikuchi T, Laiho LH, McVittie AK, et al. Mechanotransduction through growth-factor shedding into the extracellular space. *Nature* 2004;429:83-6.
 97. Tschumperlin DJ, Shively JD, Kikuchi T, Drazen JM. Mechanical stress triggers selective release of fibrotic mediators from bronchial epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;28:142-9.
 98. Park JA, Sharif AS, Tschumperlin DJ, Lau L, Limbrey R, Howarth P, et al. Tissue factor-bearing exosome secretion from human mechanically stimulated bronchial epithelial cells in vitro and in vivo. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1375-83.
 99. Mitchel JA, Antoniak S, Lee JH, Kim SH, McGill M, Kasahara DI, et al. IL-13 Augments compressive stress-induced tissue factor expression in human airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2015 Sep 25 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1165/rcmb.2015-0252OC>.
 100. Grainge CL, Lau LC, Ward JA, Dulay V, Lahiff G, Wilson S, et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N Engl J Med* 2011;364:2006-15.
 101. Hackett TL. Epithelial-mesenchymal transition in the pathophysiology of airway remodelling in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:53-9.
 102. Acloque H, Adams MS, Fishwick K, Bronner-Fraser M, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions: the importance of changing cell state in development and disease. *J Clin Invest* 2009;119:1438-49.
 103. Gomes LR, Terra LF, Sogayar MC, Labriola L. Epithelial-mesenchymal transition: implications in cancer progression and metastasis. *Curr Pharm Biotechnol* 2011;12:1881-90.

104. Doerner AM, Zuraw BL. TGF-beta1 induced epithelial to mesenchymal transition (EMT) in human bronchial epithelial cells is enhanced by IL-1beta but not abrogated by corticosteroids. *Respir Res* 2009;10:100.
105. Hackett TL, Warner SM, Stefanowicz D, Shaheen F, Pechkovsky DV, Murray LA, et al. Induction of epithelial-mesenchymal transition in primary airway epithelial cells from patients with asthma by transforming growth factor-beta1. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:122-33.
106. Zhang M, Zhang Z, Pan HY, Wang DX, Deng ZT, Ye XL. TGF-beta1 induces human bronchial epithelial cell-to-mesenchymal transition in vitro. *Lung* 2009;187:187-94.
107. Zhou BP, Deng J, Xia W, Xu J, Li YM, Gunduz M, et al. Dual regulation of Snail by GSK-3beta-mediated phosphorylation in control of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Cell Biol* 2004;6:931-40.
108. Heijink IH, Postma DS, Noordhoek JA, Broekema M, Kapus A. House dust mite-promoted epithelial-to-mesenchymal transition in human bronchial epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010;42:69-79.
109. Swarr DT, Hakonarson H. Unraveling the complex genetic underpinnings of asthma and allergic disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:434-42.
110. Hackett TL, Singhera GK, Shaheen F, Hayden P, Jackson GR, Hegele RG, et al. Intrinsic phenotypic differences of asthmatic epithelium and its inflammatory responses to respiratory syncytial virus and air pollution. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011;45:1090-100.
111. Wu H, Romieu I, Sienna-Monge JJ, Li H, del Rio-Navarro BE, London SJ. Genetic variation in ORM1-like 3 (ORMDL3) and gasdermin-like (GSDML) and childhood asthma. *Allergy* 2009;64:629-35.
112. Park JA, Kim JH, Bi D, Mitchel JA, Qazvini NT, Tantisira K, et al. Unjamming and cell shape in the asthmatic airway epithelium. *Nat Mater* 2015;14:1040-8.