

CORELAȚIE ÎNTRE CHITINASE-3-LIKE PROTEIN 1 ȘI BOLILE PULMONARE CRONICE

Corelation between chitinase-3-like protein 1 and chronic pulmonary disease

Asist. Univ. Drd. Dr. Romana Olivia Popetiș^{1,2}, Drd. Dr. Silviu Daniel Moldovan²,
Asist. Univ. Drd. Dr. Simona Maria Borta^{1,2}, Prof. Dr. Maria Pușchită^{1,2}

¹Facultatea de Medicină, Universitatea de Vest „Vasile Goldiș”, Arad, România

²Spitalul Clinic Judetean de Urgență, Arad, România

REZUMAT

Chitinase-3-like protein 1 (CHI3L1) cunoscută și sub numele de YKL-40, este o glicoproteină secretată care are o dimensiune de aproximativ 40 kDa și care la om este codificată de gena CHI3L1.

Numele YKL-40 derivă din codul de o literă pentru primii trei aminoacizi N-terminal, tirozină (Y), lizină (K) și leucină (L) și greutatea moleculară aparentă a YKL-40.

YKL-40 este exprimată și secretată de diferite tipuri de celule, inclusiv macrofage, condrocite, celule sinoviale asemănătoare fibroblastelor, celule musculare netede vasculare și celule stelate hepatice. Funcția biologică a lui YKL-40 este neclară. Nu se cunoaște un receptor specific. Modelul său de exprimare este asociat cu procesele patologice legate de inflamație, remodelarea țesutului extracelular, fibroza, carcinoamele solide, BPOC și astm.

Cuvinte cheie: chitinase-3-like protein 1 (CHI3L1), YKL-40, boli pulmonare cronice, astm bronșic, BPOC

ABSTRACT

Chitinase-3-like protein 1 (CHI3L1), also known as YKL-40, is a secreted glycoprotein that is approximately 40 kDa in size and is encoded by the CHI3L1 gene in humans.

The name YKL-40 derives from the letter code for the first three N-terminal amino acids, tyrosine (Y), lysine (K) and leucine (L) and the apparent molecular weight of YKL-40.

YKL-40 is expressed and secreted by different cell types, including macrophages, chondrocytes, fibroblast-like synovial cells, vascular smooth muscle cells and hepatic stellate cells. The biological function of YKL-40 is unclear. No specific receiver is known. Its expression pattern is associated with pathogenic processes related to inflammation, extracellular tissue remodeling, fibrosis, solid carcinomas, COPD and asthma.

Keywords: chitinase-3-like protein 1 (CHI3L1), YKL-40, chronic pulmonary disease, asthma, COPD

INTRODUCERE

Bolile pulmonare cronice sunt boli ale căilor respiratorii și ale altor structuri ale plămânului. Unele dintre cele mai frecvente sunt: bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC), astmul și bolile pulmonare profesionale. Pe lângă fumul de tutun, alți factori de risc includ: poluarea aerului, substanțele chimice profesionale, pulberile și infecții frecvente ale căilor respiratorii inferioare în timpul copilăriei.

Bolile pulmonare cronice nu sunt vindecabile, dar totuși există diferite forme de tratament care pot

ajuta la controlul simptomelor și la creșterea calității vieții pacienților.

Bronhopneumopatia cronică obstructivă este o boală respiratorie cronică ce afectează atât bronhiile (bronșita cronică), cât și plămânii (emfizem) și se manifestă prin îngustarea progresivă și ireversibilă a bronhiilor, ceea ce se însoțește de o scădere progresivă a capacității respiratorii.

Se consideră că bronhopneumopatia cronică obstructivă reprezintă o problemă de sănătate majoră la nivel global și se estimează că va deveni a treia cauză de deces în lume până în anul 2020 (1).

Autor de corespondență:

Asist. Univ. Drd. Dr. Romana Olivia Popetiș, Spital Clinic Judetean de Urgență Arad, Str. Andrei Karoly nr. 2-4, Arad, 310037

E-mail: popetiș@yahoo.ca

FACTORI DE RISC

- Fumatul este cel mai important factor de risc pentru BPOC
- Pipa, trabucul și alte tipuri de fumat populare în alte țări sunt, de asemenea, factori de risc pentru BPOC

Alte cauze documentate

- Expunerea pasivă la fumul de țigară;
- Infecțiile respiratorii în prima copilărie sunt asociate cu reducerea funcției pulmonare și creșterea simptomelor respiratorii la maturitate;
- Noxe din mediu: prafuri și vapori iritanți, fumuri – când expunerile sunt suficient de intense sau prelungite;
- Poluarea aerului de interior provenit de la combustibilul folosit pentru gătit sau încălzit, în spații insuficient ventilate;
- Poluarea aerului de exterior

Fumatul este cauza majoră a BPOC în țările industrializate, iar poluanții de mediu în țările în curs de dezvoltare (24).

BPOC trebuie să fie luat în considerare la orice pacient care prezintă dispnee, tuse cronică și producție de spută și/sau istoric de expunere la factori de risc pentru această boală.

Spirometria este necesară pentru a pune diagnosticul în acest context clinic. Dacă se efectuează spirometria cu bronhodilatație $FEV_1/FVC < 0,70$, se confirmă prezența și persistența limitării fluxului de aer la pacienții cu simptome asemănătoare și expunere semnificativă la noxe.

Diagnosticul de BPOC este în general confirmat prin spirometrie, care evaluează prezența unei limitări a fluxului de aer care nu este complet reversibilă prin utilizarea unui bronhodilatator (2).

INDICATORI CHEIE PENTRU DIAGNOSTICUL DE BPOC

1. Dispnee – cu agravare progresivă, persistentă;
2. Tuse cronică: intermitentă;
3. Wheezing recurent;
4. Producție cronică de spută (orice tipar de producție cronică de spută poate indica BPOC);
5. Infecții recurente de căi aeriene inferioare;
6. Istoric de factori de risc – factori genetici și congenitali, fumul de țigară, praf, vapori, fum, gaze și alte chimicale
7. Istoric familial de BPOC și/sau factori din copilărie: greutate mică la naștere, infecții respiratorii din copilărie.

8. Spirometria este considerată standardul de aur pentru confirmarea diagnosticului de BPOC și evaluarea răspunsului la tratament (3).

În BPOC, există o acumulare de macrofage în căile respiratorii, care sunt activate de fumul de țigară și alti iritanți și eliberează mediatorii inflamatori (4). Aceștia, la rândul lor, eliberează mediatorii chemotactici care recrutează celule inflamatorii suplimentare (limfocite, neutrofile, și monocite) care provoacă inflamatie cronică, având ca rezultat obstrucția căilor respiratorii și simptomele caracteristice (5).

În plus, inflamația cronică persistă în ciuda încetării fumatului. Macrofagele secretă și ele proteaze, inclusiv matrix metaloproteinaze și câteva catepsine ca răspuns la iritanții care sunt responsabili pentru distrugerea parenchimului pulmonar.

15-20% dintre fumători dezvoltă BPOC, sugerând faptul că predispoziția genetică și factorii de mediu joacă un rol important în apariția acestei patologii (6).

Macrofagele par să joace un rol esențial în fiziopatologia BPOC și se găsesc în căile respiratorii, parenchimul pulmonar, lichidul de lavaj bronhoalveolar (BAL) și spută.

Pacienții cu BPOC dezvoltă o inflamatie bronșică mai pronunțată comparativ cu fumătorii care nu au BPOC, fapt care se corelează pozitiv cu severitatea bolii.

ASTMUL BRONȘIC

Este o afecțiune inflamatorie cronică a căilor respiratorii caracterizată de simptome fluctuante și recurente, obstrucție reversibilă a fluxului de aer și bronhospasm (7,17). Pacienții prezintă episoade recurente de wheezing, dispnee, constricție toracică și tuse, simptome care apar mai ales noaptea și dimineața devreme.

Astmul bronșic afectează pacienți de orice vârstă, dar, cel mai frecvent, debutul bolii apare în timpul copilăriei (25).

Gradul de răspândire a astmului a crescut în mod semnificativ începând din 1970. Potrivit Organizației Mondiale a Sănătății, astmul este cea mai frecventă boală cronică la copii și afectează peste 300 de milioane de copii și adulți la nivel global (8,18).

Au fost identificate numeroase fenotipuri clinice diferite de astm. La aproximativ 10%-33% dintre pacienți, astmul este considerat nonalergic sau sensibilizarea alergică nu poate să fie demonstrată. Cu toate acestea, mecanismele alergice au fost im-

plicate la 50%-80% dintre pacienții astmatici și la aproximativ 50% dintre pacienții cu astm sever. (9,10,26) Din acest motiv, astmul a fost asociat cu tipul 2 de inflamație a căilor respiratorii, care se caracterizează prin niveluri ridicate de imunoglobulină E, eozinofile și câteva interleukine (IL), cum ar fi IL-4, IL-5, IL-13 și IL-9.

Ghidurile pentru managementul astmului împart astmul în următoarele categorii: intermitent, ușor, moderat și sever persistent. Aceste categorii sunt atribuite în funcție de simptomele din cursul zilei și nopții, frecvența administrării de medicamente, limitarea activității, funcția pulmonară și exacerbări.

INDICATORI – SIMPTOME CHEIE PRIVIND DIAGNOSTICUL DE ASTM

Prezența multiplilor indicatori crește probabilitatea de astm, dar spirometria este necesară pentru stabilirea diagnosticului.

- Wheezing-ul expirator prezent în special la copii, dar lipsa lui și examinarea clinică și radiologică normală a toracelui nu exclud astmul;
- Istoricul: tuse în special noaptea, recurența wheezingului, recurența dificultății în respirație, recurența disconfortului toracic;
- Simptomele care apar în prezența exercițiului fizic, a infecțiilor virale, a unor alergeni inhalatori (păr de animale, praf, polen, mucegai);
- Iritanți: fum de țigară, chimicale;
- Schimbări climaterice;
- Expresia unor emoții puternice (râs sau plâns), stres, ciclul menstrual (27).

Metodele recomandate pentru stabilirea diagnosticului de astm sunt:

1. Anamneza detaliată (simptome, ritmicitatea și periodicitatea simptomelor, precipitarea și/sau agravarea factorilor, istoricul familial, istoricul social, istoricul exacerbărilor, impactul astmului asupra pacientului și familiei, atitudinea pacientului și familiei în privința bolii);
2. Examenul clinic ne poate arăta probabilitatea de astm, dar absența semnelor clinice nu exclude diagnosticul de astm din cauza faptului că această boală este variabilă și semnele pot să lipsească între episoade. Examinarea se focalizează pe: căile respiratorii superioare (creșterea secreției nazale, inflamația mucoasei și/sau polipi nazali), torace (wheezing asociat respirațiilor normale, hiperexpansiu-

nea toracelui cu folosirea mușchilor accesorii), piele (dermatită atopică, eczemă).

3. Spirometria poate demonstra obstrucția și reversibilitatea la pacienții peste 5 ani. Spirometria reprezintă un element esențial în stabilirea diagnosticului de astm din cauză că anamneza și examenul clinic nu sunt foarte relevante pentru excluderea altor diagnostice. Studiile adiționale nu sunt de rutină, dar ne pot fi de ajutor în alternative de diagnostic.

1. Teste de provocare bronșică cu metacolină, histamină, aer rece sau exercițiu fizic pot fi de ajutor când astmul bronșic este suspectat și spirometria este normală sau aproape normală.
2. Radiografia de torace este necesară pentru a exclude alte diagnostice.
3. Biomarkerii de inflamație sunt în curs de evaluare pentru diagnosticul și managementul astmului bronșic. Biomarkerii includ celule și mediatori din spută, sânge, urină și aerul expirat (11).

Un procent semnificativ al costului și al morbidităților astmului bronșic derivă din îngrijirile acordate în timpul perioadelor de exacerbare. Aceste perioade de exacerbare rămân relativ constante de-a lungul timpului la pacienții adulți.

CARACTERISTICILE CHITINASE-3-LIKE PROTEIN 1 (CHI3L1) - YKL-40

Chitinazele catalizează hidroliza chitinei, care este un glicopolimer care se găsește în exoscheletele insectelor și în peretii celulelor fungice (15,16,20).

Familia 18 glicozil hidrolază cuprinde opt membri ai familiei umane. Această genă codifică un membru glicoproteic din familia 18 glicozil hidrolază. Proteina își pierde activitatea chitinazică și este secretată prin activarea macrofagelor, condrocitelor, neutrofilelor și celulelor sinoviale. Se crede că proteina joacă un rol în procesul de inflamație și remodelare tisulară.

YKL-40 nu are activitate chitinazică din cauza mutațiilor din situsul activ (secvența normală: DXXDXDXE; secvența YKL-40: DGLDLAWL).

Recent, s-au ridicat multe întrebări despre rolul YKL-40 în inflamația cronică bronșică. Studiile precedente au demonstrat că YKL-40 este asociat cu numeroase condiții patologice caracterizate de creșterea de celule aberante, inflamație tisulară și remodelare, cum ar fi în astm, fibroză pulmonară idiopatică și rinită alergică (38,39).

S-a demonstrat că nivelul seric al YKL-40 este crescut la pacienții cu astm sever și a fost corelat pozitiv cu îngustarea membranei subepiteliale (29). De asemenea, există o corelație pozitivă cu creșterea expresiei YKL-40 în remodelarea tisulară și fibroză la pacienții cu fibroză pulmonară idiopatică (28).

Într-un studiu recent, s-a formulat ipoteza că expresia lui YKL-40 este mai pronunțată la pacienții cu forme severe de BPOC și poate induce remodelarea căilor aeriene acționând pe fibroblaștii plămânului uman. În același studiu, s-au evaluat proliferarea, transformarea și producția de collagen din fibroblaștii plămânului uman *in vitro* după stimularea cu YKL-40.

Concluziile acestui studiu au fost: creșterea nivelului seric de YKL-40 al pacienților cu exacerbare acută a BPOC – s-a demonstrat că nivelul seric al YKL-40 la pacienții fumători cu BPOC a fost mai mare decât la fumătorii care nu aveau BPOC (12,30).

Creșterea expresiei de YKL-40 a fost corelată pozitiv cu depozitarea de collagen, YKL-40 poate stimula proliferarea, diferențierea și sinteza de collagen în fibroblaștii plămânului uman.

Această cercetare dovedește că nivelul crescut de YKL-40 este asociat cu exacerbarea acută și remodelarea căilor aeriene la pacienții cu BPOC. Mai mult, datele *in vitro* arată că YKL-40 poate favoriza remodelarea căilor aeriene în BPOC prin acțiunea lui asupra fibroblaștilor pulmonari (33,34).

Într-un alt studiu recent, s-a demonstrat că YKL-40 poate fi implicat în inflamația din astmul bronșic, iar nivelul seric al YKL-40 a fost instabil crescut în macrofagele alveolare și membrana subepitelială la pacienții astmatici (35).

Duru și colaboratorii au arătat că nivelul seric de YKL-40 a fost mai crescut la pacienții cu astm nefumători în timpul exacerbărilor acute decât la ceilalți pacienți.

Alt studiu a demonstrat că nivelul de YKL-40 a fost predominant în creștere ca răspuns la testele de provocare alergică. Aceste rezultate indică că nivelurile serice crescute de YKL-40 pot reprezenta o caracteristică a exacerbării astmului. Acest studiu a fost menit să determine dacă nivelurile serice de YKL-40 scad la pacienții cu astm după introducerea tratamentului adecvat (imunoterapie specifică, corticosteroizi) (36,37).

ASOCIEREA CHITINASE-3-LIKE PROTEIN 1 (CHI3L1) – YKL-40 CU UNELE AFECȚIUNI

Descoperirile curente demonstrează că pacienții cu niveluri crescute de YKL-40 au folosit corticosteroizi în doze mai mari comparativ cu cei cu niveluri mai scăzute de YKL-40, ceea ce sugerează că nivelurile serice crescute de YKL-40 pot fi refractare la tratamentul astmului (13,22,23).

Astfel, determinarea serică a YKL-40 la pacienții cu astm bronșic corticorezistent poate fi un criteriu de eligibilitate a acestor pacienți la terapia anti IL-4, IL-5, IL-13 și IL-9 (21).

Un alt studiu recent a investigat relația dintre nivelurile serice de YKL-40, nivelurile serice de IgE totale, procentajul de eozinofile din sângele periferic și funcția pulmonară (FEV₁) (31).

Datele studiului au arătat că nivelurile serice de YKL-40 au fost semnificativ crescute la pacienții cu astm comparativ cu lotul de control și, atunci când subiecții cu astm au fost stratificați, nivelurile serice YKL-40 din grupul de exacerbare au fost mai mari decât cele din grupurile stabile și de control. În plus, nivelurile serice ale YKL-40 au fost corelate pozitiv cu nivelurile de IgE serice totale și cu procentul de eozinofile din sângele periferic, dar corelate negativ cu funcția pulmonară. În concluzie, YKL-40 se găsește în cantități crescute în serul pacienților cu astm bronșic din studiu și nivelurile sale sunt corelate cu episoadele de exacerbare, indicând faptul că nivelurile ridicate de YKL-40 în ser pot reprezenta o caracteristică biologică a exacerbării astmului (14,19,32).

CONCLUZII

Studiile efectuate până în acest moment prezintă rezultate controversate, care sugerează că YKL-40 (chitinase-3-like protein 1) este un important biomarker posibil predictibil, cu aplicabilitate clinică în apariția, agravarea și răspunsul la tratament al bolilor pulmonare cronice.

În ceea ce privește funcția biologică a chitinase-3-like protein, aceasta este încă neclară, dar a fost corelată cu procesele patogene legate de inflamație, remodelarea țesutului extracelular, fibroza, carcinoamele solide și astmul și cu numeroase condiții patologice caracterizate de creșterea de celule aberante, inflamație tisulară și remodelare, cum ar fi în astm, rinită alergică, fibroză pulmonară idiopatică și BPOC.

BIBLIOGRAFIE

1. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 2014;35(1):71–86.
2. Decramer M, Janssens W, Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2012;379(9823):1341–51.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - Pocket Guide To Copd Diagnosis, Management, And Prevention A Guide For Health Care Professionals 2017 edition.
4. Vlahos R, Bozinovski S. Role of alveolar macrophages in chronic obstructive pulmonary disease. *Front Immunol*. 2014;5:435.
5. Rovina N, Koutsoukou A, Koulouris NG. Inflammation and immune response in COPD: where do we stand? *Mediators Inflamm*. 2013;413735.
6. Shaykhiiev R, Krause A, Salit J. Smoking-dependent reprogramming of alveolar macrophage polarization: implication for pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *J Immunol*. 2009;183(4):2867–83.
7. NHLBI Guideline 2007 (National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) (2007). „Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma” (PDF). *National Heart Lung and Blood Institute*).
8. Mukherjee AB, Zhang, Z. Allergic asthma: Influence of genetic and environmental factor. *J Biol Chem*. 2011 Sep 23; 286(38): 32883–32889.
9. D’Amato G, Stanzola A, Sanduzzi A. Treating severe allergic asthma with anti-IgE monoclonal antibody: A review. *Multidiscip Respir Med*. 2014; 9(1):23.
10. Holgate ST. Stratified approaches to the treatment of asthma. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Aug; 76(2): 277–291.
11. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma - National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3.
12. Tianwen Lai, Dong Wu, Min Chen, Chao Cao, Zhiliang Jing, Li Huang, Yingying Lv, Xuanna Zhao, Quanchao Lv, Yajun Wang, Dongming Li, Bin Wu, Huahao Shen. YKL-40 expression in chronic obstructive pulmonary disease: Relation to acute exacerbations and airway remodeling. *Respir Res*. 2016; 17:31.
13. Zaichun Deng, Yingying Lü, Dong Wu, Dongming Li and Bin Wu. YKL-40 is correlated with FEV1 and the asthma control test (ACT) in asthmatic patients: Influence of treatment. *BMC Pulm Med*. 2015; 15: 1, 150-198.
14. H. Tang, Z. Fang, Y. Sun, B. Li, Z. Shi, J. Chen, T. Zhang Q. Xiu. YKL-40 in asthmatic patients, and its correlations with exacerbation, eosinophils and immunoglobulin E, *Eur Respir J* 2010; 35: 757–760.
15. Chupp GL, Lee CG, Jarjour N. A chitinase-like protein in the lung and circulation of patients with severe asthma. *N Engl J Med* 2007; 357: 2016–2027.
16. Kuepper M, Bratke K, Virchow JC. Chitinase-like protein and asthma. *N Engl J Med* 2008; 358: 1073–1075.
17. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy For Asthma Management and Prevention. <http://ginasthma.org/>.
18. De Marco R, Marcon A, Jarvis D. Prognostic factors of asthma severity: a 9-year international prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1249–1256.
19. Shibata Y, Foster LA, Bradfield JF. Oral administration of chitin down-regulates serum IgE levels and lung eosinophilia in the allergic mouse. *J Immunol* 2000; 164: 1314–1321.
20. Boot RG, Blommaert EF, Swart E. Identification of a novel acidic mammalian chitinase distinct from chitotriosidase. *J Biol Chem* 2001; 276: 6770–6778.
21. Zhu Z, Zheng T, Homer RJ. Acidic mammalian chitinase in asthmatic Th2 inflammation and IL-13 pathway activation. *Science* 2004; 304: 1678–1682.
22. Elias JA, Homer RJ, Hamid Q. Chitinases and chitinase-like proteins in T(h)2 inflammation and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 497–500.
23. Sohn MH, Lee JH, Kim KW. Genetic variation in the promoter region of chitinase 3-like 1 is associated with atopy. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 449–456.
24. GOLD Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. <http://www.goldcopd.org/guidelines-pocket-guide-tocopd-diagnosis.html>.
25. Debley JS, Cochrane ES, Redding GJ, Carter ER. Lung function and biomarkers of airway inflammation during and after hospitalization for acute exacerbations of childhood asthma associated with viral respiratory symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;109:114–20.
26. Menzies D, Jackson C, Mistry C, Houston R, Lipworth BJ. Symptoms, spirometry, exhaled nitric oxide, and asthma exacerbations in clinical practice. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101:248–55.
27. Saba M, Sharif MR, Akbari H, Nikouejad H, Ramazani Jolfaii M. YKL-40 in Asthma and its correlation with different clinical parameters. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2014;13(4):271–7.
28. Furuhashi K, Suda T, Nakamura Y, Inui N, Hashimoto D, Miwa S. Increased expression of YKL-40, a chitinase-like protein, in serum and lung of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2010;104:1204–10.
29. Otsuka K, Matsumoto H, Niimi A, Muro S, Ito I, Takeda T. Sputum YKL-40 levels and pathophysiology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2012;83:507–19.
30. Létuvé S, Kozhich A, Arouche N, Grandsaigne M, Reed J, Dombret MC et al. YKL-40 is elevated in patients with chronic obstructive pulmonary disease and activates alveolar macrophages. *J Immunol*. 2008;181:5167–73.
31. Lai T, Chen M, Deng ZLY, Wu D, Li D. YKL-40 is correlated with FEV1 and the asthma control test (ACT) in asthmatic patients: influence of treatment. *BMC Pulm Med*. 2015;15:1.
32. Guerra S, Halonen M, Sherrill DL, Venker C, Spangenberg A, Carsin AE. The relation of circulating YKL-40 to levels and decline of lung function in adult life. *Respir Med*. 2013;107(12):1923–30.
33. James AL, Wenzel S. Clinical relevance of airway remodelling in airway diseases. *Eur Respir J*. 2007;30:134–55.
34. Lee CG, Dela Cruz CS, Herzog E, Rosenberg SM, Ahangari F, Elias JA. YKL-40, a chitinase-like protein at the intersection of inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:692–4.
35. Konradsen JR, James A, Nordlund B, Reinius LE, Söderhäll C, Melén E, et al. The chitinase-like protein YKL-40: a possible biomarker of inflammation and airway remodeling in severe pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132:328–35.
36. Tang H, Sun Y, Shi Z, Huang H, Fang Z, Chen J. YKL-40 induces IL-8 expression from bronchial epithelium via MAPK (JNK and ERK) and NF- κ B pathways, causing bronchial smooth muscle proliferation and migration. *J Immunol*. 2013;190:438–46.
37. Bara I, Ozier A, Girodet PO, Carvalho G, Cattiaux J, Begueret H. Role of YKL-40 in bronchial smooth muscle remodeling in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:715–22.
38. Park SJ, Jun YJ, Kim TH, Jung JY, Hwang GH, Jung KJ. Increased expression of YKL-40 in mild and moderate/severe persistent allergic rhinitis and its possible contribution to remodeling of nasal mucosa. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27:372–80.
39. Shuhui L, Mok YK, Wong WS. Role of mammalian chitinases in asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;149:369–77.