

Allerjik enflamasyon

Esra Birben¹, Cansın Saçkesen^{2,*}

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Moleküler Biyoloji Doçenti, ²Pediyatri Profesörü *İletişim: csackesen@yahoo.com

SUMMARY: Birben E, Saçkesen C. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Allergic inflammation. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2014; 57: 35-49.

Allergic inflammation is characterized by immunoglobulin (Ig)E-dependent activation of mucosal mast cells, which is orchestrated by an increased number of activated CD4+ Th2 lymphocytes. The inflammatory process has several common characteristics that are seen in different allergic diseases. Allergic inflammation is due to the interaction between structural cells such as smooth muscle cells, fibroblasts, epithelial and endothelial cells, and several inflammatory cells, including mast cells, basophils, dendritic cells, T and B lymphocytes, eosinophils, and neutrophils. These cells produce a wide range of inflammatory mediators, including cytokines, chemokines and lipid mediators. Recent studies have enabled the discovery of new cell subsets and mediators, which interplay in allergic inflammation. In this review, the immediate and late-phase of allergic response, newly described effector T cell subsets, and natural killer T cells, and their roles in allergic diseases are described.

Key words: allergy, inflammation, T cell, dendritic cell, mast cell.

ÖZET: Allerjik enflamasyon mukozal mast hücrelerin IgE aracılıklı aktivasyonu ile karakterizedir ve artmış sayıdaki aktive CD4+ Th2 hücreler tarafından yönetilmektedir. Çeşitli allerjik hastalıklarda görülen enflamatuar süreç benzer özellikler taşımaktadır. Hava yolundaki enflamasyon düz kas hücreleri, fibroblastlar, epitel ve endotel hücreleri gibi hava yolunun yapısal hücreleri, mast hücreleri, bazofiller, dendritik hücreler, T ve B lenfositler, eozinofil ve nötrofilleri içeren çeşitli enflamatuar hücreler ile sürekli etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu hücreler sitokinler, kemokinler, lipid medyatörler gibi geniş bir grup enflamatuar mediatörü üretmektedirler. Son yıllarda yapılan çalışmalar allerjik enflamasyonda yer alan yeni hücre gruplarının ve yeni mediatörlerin keşfine olanak tanımıştır. Bu yazıda erken ve geç dönem allerjik reaksiyonlar, allerjik enflamasyonda yer alan hücreler, yeni tanımlanan efektör T hücre alt grupları, doğal öldürücü T hücre (NKT) ve allerjik hastalıklardaki rolleri anlatılmaktadır.

Anahtar kelimeler: allerji, enflamasyon, T hücre, dendritik hücre, mast hücresi.

İlk olarak 1906 yılında Clemens von Pirquet tarafından kullanılan allerji terimi Yunanca “allos”(diğer) ve “ergon”(aksiyon, hareket) kelimelerinden köken almaktadır ve çevresel ajanlara karşı gösterilen değişmiş, farklı reaksiyon durumunu tanımlamak için kullanılmıştır. Günümüzde allerji bağışıklık sisteminin çevremizde bulunan ve zararlı olmayan bazı maddelere karşı göstermiş olduğu aşırı ve anormal bir immün yanıt olarak tanımlanabilir. Allerji çoğunlukla aşırı hassasiyet (hipersensitivite) ile eş anlamlı kullanılmakla birlikte, allerji hipersensitivite reaksiyonlarının özel bir çeşididir. “Hipersensitivite” bazı kişilerin normal kişilerce tolere edilebilecek dozdaki

belirli bir uyararla karşılaştıklarında ortaya çıkan doku zedelenmesine neden olan semptomlar olarak tanımlanabilir. Allerji ise antikor ve/veya hücre aracılıklı immün mekanizmaların rol aldığı özel bir tip hipersensitivite reaksiyonudur.

Allerjik hastalıkların çoğu IgE aracılıklı mekanizmalarla ortaya çıkan enflamatuar hastalıklardır. Astım, rinit, egzema gibi çeşitli allerjik hastalıklarda ortaya çıkan enflamatuar yanıt ortak özellikler taşımaktadır.¹⁻³ Allerjik enflamasyon mast hücre, lenfosit, bazofil, eozinofil ve nötrofillerin karşılıklı etkileşimleri sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu hücrelerden salınan çeşitli sitokinler, kemokinler, lipid mediatörler ve reaktif oksijen ürünleri

enflamasyonu artırmaktadır (Tablo I). IgE'ye bağlı olarak mast hücrelerinin aktivasyonu ve eozinofillerin dokuya infiltrasyonu allerjik enflamasyona özel olup allerjik enflamasyon artmış sayıdaki aktive T hücreleri tarafından yönetilmektedir.⁴⁻⁷

Allerjik cevabın oluşumunda ilk basamak duyarlanmadır. "Duyarlanma" yatkınlığı olan kişilerde allerjenin deri yolu, inhalasyon, oral yolla veya enjeksiyon yolu ile vücuda alınması ile başlamaktadır. Th2 sitokinleri açısından zengin bir ortam varlığında allerjen ile karşılaştığında, özellikle IL-4 ve IL-13 varlığında, lenf nodunda allerjene özgü T hücresi ile karşılaşan B hücrelerinden IgE salınımı gerçekleşmektedir. IgE yapımının başlatılması için, solunumla alınmış olan allerjenin, dendritik hücrelerle karşılaşması gerekir. Allerjenle karşılaşan dendritik hücreler, işlemiş oldukları antijeni T hücrelerine sundukları lenf düğümlerine göç ederler.⁸ Aktive T hücreleri salgıladıkları IL-4 ve IL-13 aracılığı ve B hücreleri ile temas etmeleri sonucu IgE yapımını sağlarlar.⁹ IgE antikorları B hücreleri tarafından yapıp salgılandıktan sonra, dokudaki mast hücreleri veya periferik kan bazofilleri üzerinde yer alan yüksek afiniteli IgE reseptörlerine (FcεRI) ve lenfosit, trombosit, eozinofil, makrofaj ve diğer pek çok hücrenin yüzeyinde yer alan düşük afiniteli IgE reseptörlerine (FcεRII) bağlanır.¹⁰

Allerjik yanıtta ikinci aşama ise allerjenle yeniden karşılaşmadır. Bu aşamada daha önce duyarlanma gelişmiş olan birey aynı antijenle veya benzer yapıdaki diğer bir allerjenle karşılaştığında allerjen mast hücre ve bazofiller yüzeyindeki yüksek afiniteli IgE reseptörü FcεRI ile bağlı olan özgül IgE molekülü ile karşılaşır. Allerjen reseptöre bağlı IgE molekülü ile bağlandığı zaman oluşan FcεRI reseptörlerinin moleküler köprüleşmesi, hücrelerin aktivasyonuna neden olur ve önceden oluşturulmuş veya yeni sentezlenen mediatörlerin salınımına yol açar (Şekil 1).¹¹ Bu granüllerden salınan mediatörler ise allerjik reaksiyonun başlamasına (ortaya çıkış) neden olur. Bu aşamada ortaya çıkan klinik belirtiler lokal (örn. allerjik rinit) ya da sistemik (örn. anafilaksi) olabilir. Allerjik reaksiyonun şiddeti ise karşılaşılan allerjen dozuna, allerjenin vücuda alınış yoluna, allerjen ile aynı anda karşılaşılan çevresel mikroorganizmaların varlığına, kişinin genetik yapısına bağlı olarak değişebilmektedir.

Erken ve geç dönem allerjik reaksiyonlar

Allerjenin hedef organa girişinden hemen sonra dakikalar içerisinde meydana gelen semptomlar erken dönem reaksiyonlar olarak adlandırılır. Allerjen ile karşılaşmadan 6-12 saat sonra semptomların görüldüğü ve genelde semptomların günler içinde kaybolduğu dönem ise geç dönem reaksiyonlar olarak isimlendirilir.

Erken dönem allerjik reaksiyonlar

Erken dönem reaksiyonlarında allerjenle karşılaşıldıktan hemen sonra mast hücrelerin degranülasyonu ve bu hücrelerden mediatörlerin salınımı ile karakterizedir.^{10,12-15} Mast hücrelerinden iki tip mediatör salınmaktadır: önceden sentezlenmiş olan mediatörler ve allerjenle karşılaşma sonrası hemen sentezlenen mediatörler.

Önceden sentezlenmiş olan mediatörler sitoplazmik granüller içinde depo edilmiş olan ve allerjenin FcεRI ile çapraz bağlanmasından hemen sonra salınan mediatörlerdir. Bunlardan en önemlileri histamin, triptaz ve kimazdır. Histamin erken dönem reaksiyonlarında görülen tipik semptomlardan sorumludur. Histamin derideki düz kas ve endotel hücrelerde bulunan reseptörüne bağlandığı zaman damarlarda vazodilatasyona ve damar geçirgenliğinde artışa neden olarak allerjik hastalıklarda görülen ürtiker plakları, flaşing ve ödem oluşumu gözlenir.¹⁴⁻¹⁵ Önceden sentezlenmiş olan diğer önemli mediatörler nötral proteazlardır (triptaz, kimaz ve karboksipeptidaz). Bu mediatörlerin, komplemanların ve fibrinojenin proteolitik kesiminde ve fibroblastların aktivasyonunda rol aldığı gösterilmiştir. Anafilaksi vakalarında triptaz miktarının arttığı da bildirilmiştir.¹⁶ Tümör nekrozis faktör (TNF-α) ise mast hücrelerinden salınan önemli bir sitokindir ve enflamatuar hücrelerin dokuya geçişi için önemli olan adhezyon moleküllerin sentezini arttırmaktadır.

Yeni sentezlenen mediatörler hem erken dönem reaksiyonlarında hem de geç dönem reaksiyonlarında görev alırlar. Mast hücrelerden salınan ve yeni sentezlenen moleküller arasında araşidonik asit metabolizması ürünleri (lökotrienler ve prostaglandinler)^{12,17-19} sitokin ve kemokinler ve trombosit aktive edici faktör (PAF) vardır. Lökotrienler ve prostaglandinler (PG), araşidonik asit metabolizması ile oluşan lipid mediatörlerdir. Prostaglandinler normalde solunum yolundaki dengede rol alırlar; PGD₂ ve tromboksan A₂ hava yolunun daralmasına neden

olurken, PGE₂ ve prostasiklin ise koruyucu bir rol üstlenirler. PGE₂ bronkodilatör ve antienflamatuar etkiye sahiptir. Bunun aksine sistenil lökotrienlerin fonksiyonu ise daha çok proenflamatuar karakterde olup, bunlar hava yolu aşırı duyarlılığı ile ilişkilendirilmiştir.²⁰

Geç dönem allerjik reaksiyonlar

Geç dönem reaksiyonları erken dönem reaksiyonlardan yaklaşık altı saat sonra ortaya çıkar. Nötrofil, bazofil, mast hücreleri ve eozinofiller gibi ana efektör hücrelerin ve makrofajlar, T hücreler ve NK hücreler gibi diğer immün hücrelerin reaksiyon bölgesine toplanması ile karakterizedir. Erken dönem reaksiyonları sırasında mast hücre ve bazofillerden salınan önceden sentezlenmiş ve yeni sentezlenen kemokin ve sitokinlerin yanı sıra endotel ve epitel hücrelerden salınan mediatörler geç dönem reaksiyonlarında rol alan enflamatuar hücrelerin dokuya geçişini sağlamaktadır. Dokuya gelen hücrelerden salınan mediatörler de bölgedeki enflamasyonun artışına ve doku zedelenmesine neden olmaktadır. Allerjen ile karşılaşmanın devam etmesi durumunda kontrol edilemeyen bir enflamasyonun oluşumu birçok hücrel mekanizmayı tetikleyerek kronik enflamasyon gelişimine ve dokunun yeniden yapılanmasına (remodeling) neden olmaktadır.²¹

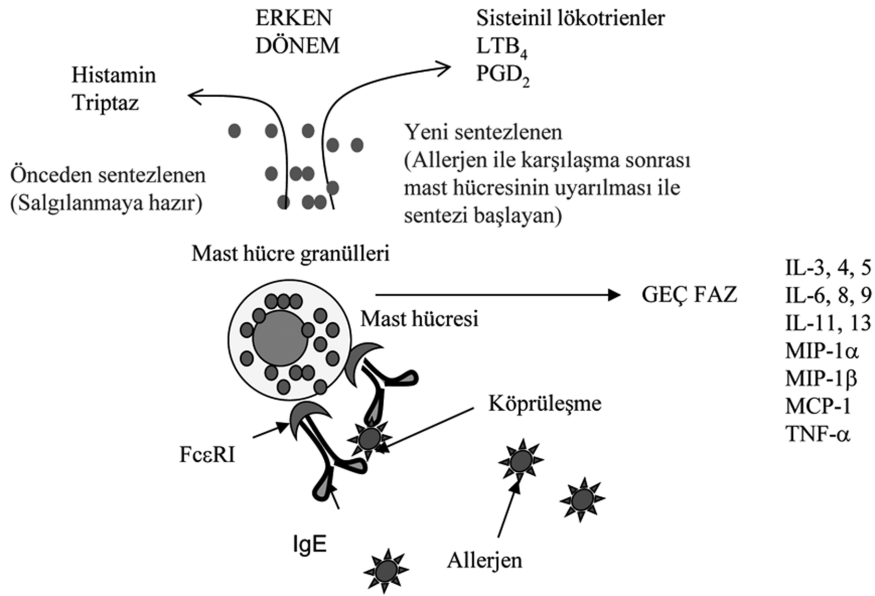
Hücrelerin dolaşımdan dokuya geçişi yüzeylerindeki adhezyon moleküllerinin ve endotel hücre yüzeyindeki ligandlarının yapımında artışa bağlıdır. Allerjenle karşılaşmadan hemen sonra mast hücrelerde depo edilmiş olan TNF- α 'nın salınımı eozinofillerin ve diğer enflamatuar hücrelerin dokuya geçişinde önemli rolü olan vasküler endotelial adhezyon molekülünün (VCAM-1) ekspresyonunda artışa neden olmaktadır. TNF- α aynı zamanda eozinofiller için kemoatraktan olan RANTES (Regulated on Activation, Normal T cell Expressed and Secreted) ve eotaksinlerin salınımını da düzenlemektedir. Egzema gibi allerjik hastalıklarda Th1 hücrelerin dokuya göçü TNF- α , Interferon (IFN)- δ , Interlökin (IL)-1 ve IL-8 gibi diğer sitokin ve kemokinlerin sentezini artırarak daha fazla hücrenin reaksiyon bölgesine toplanmasına ve doku hasarına neden olmaktadır.^{22,23}

Kemokinler kemotaktik sitokinlerdir ve enflamatuar hücrelerin dokuya göçünde önemli rolleri vardır. RANTES, makrofaj enflamatuar protein (MIP)-1 α , monosit kemoatraktan

protein (MCP)-3 ve MCP-4, eozinofiller ile monositler için kemoatraktan moleküllerdir. Eotaksin ise eozinofillere özgül bir kemokindir. Bu kemokinlerin varlığı allerjik enflamasyon bölgesinde yer alan epitel hücrelerde, makrofajlarda, lenfositlerde ve eozinofillerde gösterilmiştir.²⁴ Bu kemokinlerin bloke edilmesi allerjik efektör hücrelerin dokuya göçünü önemli derecede azaltmıştır.²⁵ Son zamanlarda Th9 hücrelerden salınan IL-9 ve Th17 hücrelerden salınan IL-17'nin astım ve egzema gibi allerjik hastalıklardaki kronik enflamasyona katkıda bulunduğu dair kanıtlar bulunmuştur.

Allerjik hastalıklarda kronik enflamasyon ve dokunun yeniden yapılanması

Dokuda meydana gelen enfeksiyon günlerce devam edebileceği gibi bazen yıllarca devam edebilmektedir. Tekrar eden allerjenle karşılaşma ve mikrobiyal ajanlar dokudaki enflamasyonun sürekliliğini etkileyen faktörler arasında sayılabilir. Mast hücre, bazofil ve eozinofiller gibi efektör hücrelerin sürekli olarak uyarılması ve Th2 hücrelerin varlığı enflamasyonun çözünmesini engellemekte ve kronik hale getirmektedir. Ayrıca allerjik enflamasyon sırasında Th2 hücrelerden salınan IL-3, IL-5 ve GM-CSF (Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor) gibi sitokinler allerjik efektör hücrelerin yaşam sürelerini uzatarak enflamasyonun uzamasına katkıda bulunmaktadır. Hedef organda geri dönüşümü mümkün olmayan değişikliklere neden olan ve dokunun yeniden yapılanması olarak tanımlanan "remodeling", kronik allerjik hastalıklarda görülen bir özelliktir. Astımda remodeling hava yolu duvarında ve submukozal tabakalarda kalınlaşma, düz kas hipertrofisi ve hiperplazisi ile karakterize olup akciğer fonksiyonlarında azalma ile kendini gösterir. Atopik dermatitte (egzema) ise likenifikasyon deride meydana gelen yeniden yapılanmanın bir işaretidir. Th2 hücrelerden salınan IL-4 ve IL-13 ile Th9 hücrelerden salınan IL-9 aşırı mukus üretimine ve mukus salgılayan hücrelerin metaplasisine neden olur. IL-4 ve IL-13 aynı zamanda fibroblastların büyümesini ve hücre dışı matriks proteinlerinin sentezini artırır. IL-5, IL-9 ve eozinofil ile fibroblastlardan salınan Transforming Growth Factor (TGF)- β subepitelial fibroziste artışa neden olur. Dokuda meydana gelen hasar proenflamatuar sitokin salınımı, hücre dışı matriks proteinlerinin birikimi ve anjiyogenesis ile doku hasarının daha da artmasına neden olur. Doku zedelenmesi



Şekil 1. Mast hücrenin allergen ve IgE aracılığı ile uyarılması ve mast hücrelerinden salınan mediatörler

tamir mekanizmalarında genetik olarak bir bozukluk olan kişilerde allerjik immün cevap oluşumundan sonra kronik hastalık durumunun gelişmesi daha kolay olmaktadır. Kronik hastalıkta Th1 ve Th17 hücrelerin de dokuya geçişi ve salgıladıkları kemokin ve sitokinler sayesinde allerjik efektör hücrelerin enflamatuvar potansiyeli ve kronik enflamatuvar yanıtı artmaktadır.^{21,26}

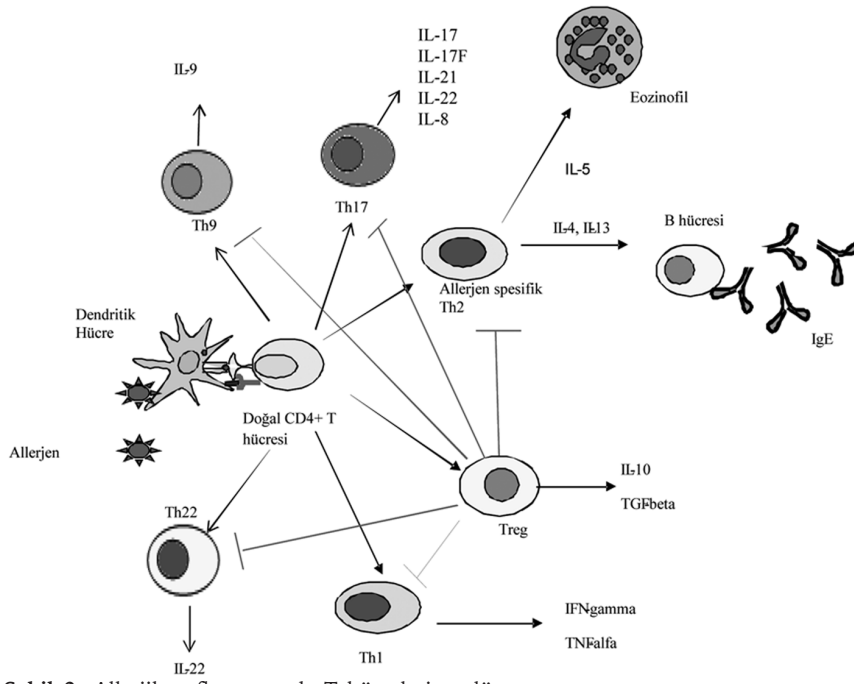
Allerjik enflamasyonda etkili hücreler

Epitel hücreleri

Epitel hücreleri immün ve enflamatuvar hücrelerin ortamda toplanmaları ve aktifleşmelerini koordine etme özelliğine sahiptir. Epitel sürekli olarak toksik partiküllerin, sigara dumanının ve enfeksiyöz ajanların tehdidi altındadır. Astımlı kişilerin epitel hücreleri bu etkiler altında IL-8, GM-CSF ve RANTES gibi çeşitli proenflamatuvar sitokinler salgılar. Bunun yanı sıra, zedelenmeye uğrayan ve oksidatif stres altında kalan epitel, IGF-1 (Insulin-Like Growth Factor 1), PDGF (Platelet-Derived Growth Factor), ET-1 (Endothelin-1) ve TGF-β gibi büyüme faktörleri sentezlemektedir. Hücre dışı koşullarda epitel zedelenmeye uğradığında fibronektin sentezinin, fibroblast sayısının ve kollajen III düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Bu bulgular epitelin hem enflamasyonda, hem de hava yolunun yeniden şekillenmesinde (remodeling) rol aldığını göstermektedir.^{27,28}

Epitel bütünlüğünün korunmasında hücreler arası sıkı bağlantı molekülleri ve hücreler ile matriks proteini arasındaki etkileşim önemli rol oynar.

Hücreleri bir arada tutan hücrelerarası bağlantı molekülleri; ara (gap) bağlantılar, dezmozomlar, yapıştırıcı (adherens) bağlantılar ve sıkı (tight) bağlantılar olmak üzere dört ana gruba ayrılmaktadır. Sıkı bağlantılar epitel ve endotel hücrelerin plazma membranının lümenine bakan yüzeyinde yer alan yapısal proteinlerdir. Dezmozomlar, gap bağlantıları ve adherens bağlantıları ise hücrenin yan ve alt yüzeylerinde yer almaktadır. Sıkı bağlantılar okludinler, klaudinler ve bağlantısal adezyon moleküllerini (JAM) içerir. Bir hücredeki sıkı bağlantı molekülü komşusu olan hücredeki aynı molekül ile birleşerek ikili bir yapı oluşturur ve iki hücrenin birbirine sıkıca bağlanmalarını sağlar. Proteinin diğer ucu hücre iskeleti ile bağlı olan "Zona Occludens-1 (ZO-1)" adı verilen diğer bir molekülüne bağlıdır. Sıkı bağlantılar hücrelerin bir arada tutunmalarını sağlamanın yanı sıra moleküllerin ve iyonların hücreler arası boşluktan kolayca geçmelerini engelleyerek zararlı moleküllerin ve enfeksiyöz ajanların dokuya geçişini engelleyen koruyucu bariyer görevi görür.²⁹⁻³¹ Ayrıca sıkı bağlantılar hücre yüzeyinden hücre tabanına kadar tüm yan yüzey boyunca hücreler arasındaki boşluktan çeşitli iyonların, makromoleküllerin ve suyun



Şekil 2. Allerjik enflamasyonda T hücrelerin rolü

geçişini de düzenlemektedirler.

Sıkı bağlantıların kopması veya yeniden oluşturulamaması sonucunda epitelin bütünlüğünün bozulması epitel için zararlı olan toksik partiküllerin, allerjenik ve enfeksiyöz ajanların hava yolundan kolayca dokuya geçerek immün ve enflamatuvar yanıtın oluşumuna ve beraberinde doku zedelenmesine neden olmaktadır.

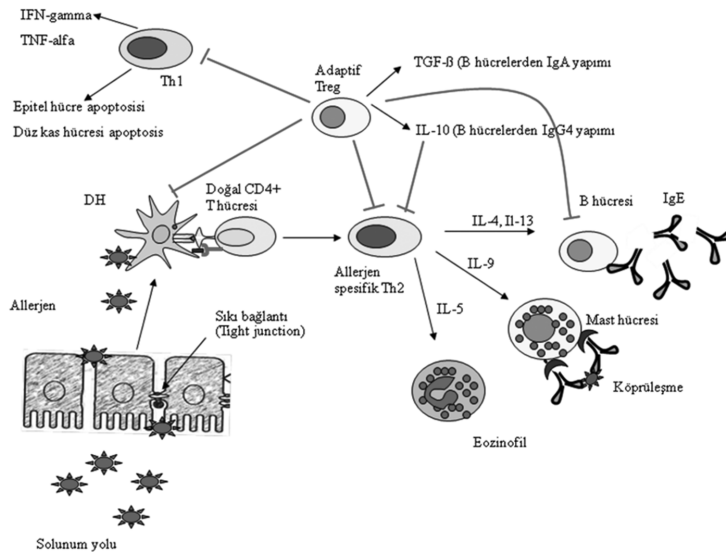
Mikrobiyal ajanlardan korunmak üzere hava yolu epitel hücrelerinden antimikrobiyal ürünler salgılanmaktadır. Epitelden salınan başlıca antimikrobiyal ürünler arasında lizozim, laktoferrin, defensinler, kollektinler, pentraksinler, LL-37, sekretuar lökosit proteaz inhibitörü ve serum amiloid vardır. Hava yolu sekresyonlarındaki antimikrobiyal savunmanın eksikliği mikroorganizmaların epitelyal kolonizasyonunu kolaylaştırır. Öte yandan Th2 hücre ile karakterize allerjik enflamasyon ile bozuk antimikrobiyal yanıt arasında ilişki olduğunu gösteren veriler bulunmaktadır. Solunum yollarını tutan virus enfeksiyonları sıklıkla astımlılarda nefes darlığına ve ataklara neden olur. En sık astım atağına neden olan rhinovirus hem alt hem de üst solunum yollarında enflamasyona neden olur. Tip I IFN, IFN- β ve tip III IFN'lar havayolu epitelinin antiviral etkinliğini kuvvetlendiren sitokinlerdir. Astımlılarda bu tip IFN'ların yapımındaki

eksikliğin rhinovirus enflamasyonunu artırarak ağır astım ataklarına neden olduğunu destekleyen bulgular vardır.³²

Dendritik hücreler

Dendritik hücreler (DC) antijen sunan hücreler olarak görev yaparlar. Dendritik hücreler antijenleri işleyerek T hücrelere sunarlar ve doğal immünite ile kazanılmış bağışıklık arasında köprü görevi görmektedirler. İki tip dendritik hücre bulunmaktadır: Miyeloid ve plazmositoid dendritik hücreler. Bu hücreler deri, akciğer ve gastrointestinal dokuda epitel ve lamina propria'nın üst kısmında olgunlaşmamış halde bulunurlar. Derideki olgunlaşmamış DC'ler Langerhans hücreleri olarak adlandırılmaktadır. GM-CSF dendritik hücrenin farklılaşmasına ve aktivasyonuna neden olmaktadır. Olgunlaşmamış dendritik hücrelerin Th1 tipi yanıt oluşturabilmesi için ortamda IL-12, IL-2 ve IFN- δ gibi sitokinlere ihtiyaçları vardır. Allerjenle karşılaşan dendritik hücreler allerjeni işledikten sonra yerel lenf bezlerine göç eder ve olgunlaşan DC'ler bazı ko-stimülatör moleküllerin yardımıyla işlenmiş antijeni T lenfositlere sunarlar ve böylece allerjene özgü T lenfositlerin oluşumunu sağlarlar.³³

Olgunlaşmış dendritik hücreler Th1 ve Th2 hücrelerin farklılaşmasını uyarmalarına bağlı



Şekil 3. Regülatör T hücrelerinin allerjik enflamasyondaki rolleri.

olarak DC1 ve DC2 olarak adlandırılmaktadır. Th1 hücrelerinin oluşumu DC1 hücrelerden salgılanan IL-12 miktarına bağlıdır. Bunun aksine DC2 hücreler düşük miktarda IL-12 sentezlemektedir ve bu sayede Th2 hücrelerin farklılaşması için uygun ortam sağlamaktadır. Ortamda yerel olarak histamin ve PGE₂ varlığı IL-12 sentezini inhibe etmekte ve DC2 tip hücrelerin gelişimini artırmaktadır.

Hava yolu epitel hücreleri yüzeylerinde bulunan patojen tanıma reseptörleri olan Toll-like reseptörler (TLR) aracılığıyla doğal immün yanıtı yönlendirir ve uyarır. Dendritik hücreler ile T ve B hücreler arasındaki etkileşim belirleyici basamaktır. Dendritik hücrelerin uyarılmasında ve hava yollarına göçünde solunum yollarındaki epitelin rolü tanımlanmıştır. Dendritik hücreler ile havayolu epitel hücreleri arasındaki etkileşim adaptif immün yanıtın uyarılması ve şekillendirilmesinde etkilidir.

Solunum yollarında lokal ve infiltratör DC'ler inhale yabancı antijenlere karşı verilen yanıtı belirler. Hava yolu epitel hücreleri CCL2 ve CCL20 kemokini aracılığıyla monositlerin ve DC'lerin epitele göçünü sağlar. Hava yoluna allerjenlerin ve mikroorganizmaların ulaşması ile epitel hücrelerinin yüzeyindeki patojen tanıma reseptörleri olan Toll-like reseptörleri uyarılır ve epitel hücrelerinden timik stromal lenfopoyetin (TSLP), GM-CSF, IL-25, IL-33 salınır. Bu mediatörlerin DC'leri uyararak DC kontrolünde Th2 hücre farklılaşmasını uyarırken

Th1 yapımını inhibe ettiği gösterilmiştir.^{34,35}

Alveolar makrofajlar

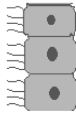










Alveolar makrofajlar astımda hava yollarına göç ederek üzerlerindeki düşük afiniteli IgE reseptörleri aracılığıyla antijenle uyarılır ve çok çeşitli sitokinler salgırlar. Makrofajların uyarının niteliğine bağlı olarak enflamasyonu artırıcı ya da baskılayıcı etkileri olabilmektedir. MIP-1 α , GM-CSF, TNF- α , IL-8, eotaksin, RANTES, prostaglandinler ve lökotrien B4 (LTB4) sentezleyerek allerjik enflamasyonun başlamasında önemli rol oynarlar. Öte yandan, IL-10 ve IFN- δ aracılığı ile T lenfositlerin Th1 fenotipine yönelmesine yol açarak enflamasyonun baskılanmasına katkıda bulunurlar.³⁶

Mast hücreleri ve bazofiller

Mast hücreleri bazofillerle birlikte anafilaksi, astım, allerjik rinit ve diğer allerjik hastalıklarda görülen tip I hipersensitivite reaksiyonlarından sorumlu ana efektör hücrelerdir. Bu hücreler daha önceden sentezlemiş oldukları ya da yeni sentezledikleri sitokin, kemokin ve lipid mediatörler gibi çok çeşitli moleküller aracılığı ile allerjik yanıtın başlatılmasını sağlamaktadırlar.

Mast hücreleri kemik iliğinden köken alır ve Fc ϵ RI ve kök hücre faktörü bakımından pozitif CD34+ mononükleer hücreler olarak dolaşıma katılarak çeşitli dokulardaki mukozal ve submukozal bölgelere gider ve dokuya özgü

Tablo I. Allerjik enflamasyonda görev alan hücreler, aktivasyon mekanizmaları ve fonksiyonları

Hücre adı	Epitel hücreleri	Dendritik hücreler	Mast hücre, bazofiller	Eozinofiller	Th1	Th2	Th9	Th17	Th22	Treg	B Hücre
Matürasyon ve farklılaşma sinyalleri											
	GM-CSF TSLP, IFN- γ IL-10, IL-12	IL-4, IL-5 IL-9	IL-3, IL-5 GM-CSF	IL-3, IL-5 GM-CSF	IL-12 IFN- γ	IL-4	IL-4 TGF- β	TGF- β , IL-6 IL-21, IL-23	TNF- α IL-6	TGF- β IL-10	IL-4 IL-9 IL-13
Salgılanan mediatörler	IL-8 TGF- β GM-CSF RANTES PDGF IL-33	IL-4 IL-10 IL-12 IL-1 β TNF- α IFN- α , β , γ	Histamin, Triptaz Kimaz Prostaglandinler Lökotrienler PAF TNF- α , IFN- γ , IL-3, IL-4, IL-5, IL-13,	LTC ₄ , PAF, IL-4, IL-5, GM-CSF Eotaksin-1 EPO, ECP MBP	IFN- γ TNF- α TNF- β	IL-4 IL-5 IL-13	IL-9	IL-17 IL-17F IL-21 IL-22 IL-8	IL-22	IL-10 TGF- β	IgE IgG IgA
Fonksiyonu	-Allerjen ve mikropların dokuya geçişinin engellenmesi -Dendritik hücrelerin aktivasyonu -Doğal bağışıklık hücrelerinin uyarılması	-Antijenlerin T hücrelere sunumu -T hücre farklılaşması -Toleransın indüklenmesi	-Allerjik enflamasyonun başlatılması -Lipid mediatörlerin salınımı -Doku zedelenmesi -Remodelling	-Allerjik enflamasyon -Eozinofilik enflamasyon -Lipid mediatörlerin salınımı -Doku hasarı -Remodelling	-Hücre içi patojenlerin eliminasyonu -Hücrelerin apoptozu -Epitelin dökülmesi	-Allerjik enflamasyon -Eozinofilik enflamasyon -IgE yapımının uyarılması	-Mukus üretimi -Doku enflamasyonu	-Hücre dışı patojenlerin eliminasyonu -Kronik nötrofilik enflamasyon	-Doku enflamasyonu	-Efektör hücrelerin baskılanması -IgE üretiminin baskılanması -IgG ve IgA üretiminin artırılması -Mukus üretiminin baskılanması	-Antikor yapımı

olgunlaşma sürecine girerler. Mast hücrelerinin olgunlaşmasında IL-4, 5, 6 ve 9 sitokinleri rol oynamaktadır.^{13,37}

Mast hücrelerinin en az iki alt popülasyonu vardır: Triptaz içeren mast hücreleri ve hem triptaz hem kimaz içeren mast hücreleri. Triptaz içeren mast hücreleri çoğunlukla hava yolları ve incebağırsak mukozasında bulunurken, hem triptaz hem kimaz içerenleri ise çoğunlukla deride, incebağırsakların submukozal bölgesinde ve kan damarlarında yerleşim gösterirler.³⁸

Mast hücreleri hem erken dönem yanıtta hem de süregelen allerjik enflamasyonun devamında rol oynayan hücrelerdir. Mast hücrelerinden enflamasyonun erken döneminde salınan ve önceden sentezlenmiş olan mediatörler histamin, proteazlar, proteoglikanlar ve TNF- α iken yeni sentezlenen mediatörler ise sisteinil lökotrienler, LTB₄ ve PGD₂'dir. Enflamasyonun geç döneminde ise IL-3, 4, 5, 6, 8, 9, 11, 13, MIP-1 α , MIP-1 β , MCP-1 ve TNF- α salınır.^{13,39-42} (Şekil 1).

Antijenin mast hücre ile karşılaşması sonucunda önceden sentezlenmiş ve mast hücre yüzeyine tutunmuş olan IgE molekülleri arasında köprüleşme olur. Bu köprüleşme sonucunda salınan mediatörlerden bir kısmı erken allerjik fazı ortaya çıkarır. Erken allerjik reaksiyon, hava yollarındaki bronş düz kaslarında kasılma, mukus sekresyonunda artış, vazodilatasyon ve plazma eksüstasyonu ile kendini gösterir. Bu astımda hışıltı (vizing) ve dispne, allerjik rinitte ise nazal tıkanıklık ve burun akıntısı semptomları olarak kliniğe yansımaktadır. Bu klinik bulgulara yol açan ana mediatörler histamin ve lökotrienlerdir. Antijenle karşılaşmadan 2-6 saat sonra geç dönem allerjik reaksiyon ortaya çıkar. Geç dönem allerjik reaksiyona enflamatuar hücrelerin doku içine göçü neden olur. Bu göçe mast hücreleri tarafından üretilen sitokinlerin, kemokinlerin ve adhezyon moleküllerinin sentezinin indüklenmesi yol açar. Ayrıca mast hücreleri çeşitli biyolojik özellikleri ya da fonksiyonları olan proteoglikanları içerirler. Bu proteoglikanlar çeşitli proteinler için destekleyici yapılar olabilecekleri gibi, hücrelerin farklılaşması, çoğalması üzerinde, hücrelerin tutunması ve hareketliliğinde ve doku morfogenezinde etkili olabilirler. Mast hücreleri IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF, IFN- δ ve TNF gibi çeşitli sitokinleri salgılar. Bu sitokinlerin hücre dışına salınımı ile mast hücreleri, hem akut hem de kronik allerjik

enflamasyon gelişimine katkıda bulunurlar.

Bazofiller, mast hücreleri ile birçok ortak özelliği olan (Fc ϵ RI ekspresyonu, metakromatik boyanma, histamin ile IL-4 sentez ve salınımı) granülositlerdir. IL-3 bazofillerin kemik iliğindeki progenitör hücreden farklılaşmasında rol oynayan başlıca sitokindir. Bazofiller çoğunlukla periferik dolaşımda bulunurlar ve ömürleri birkaç gün ile sınırlıdır. Bazofiller dokuya göç edebilme kapasitesine sahiptir ve dokuda Th2 hücreler tarafından uyarılan enflamasyonda ve IgE sentezinde rol oynamaktadır. Allerjenle temas sonrasında salgılanan IL-4 ve IL-13'ün ana kaynağı bazofillerdir.^{10,42}

Eozinofiller

Eozinofiller allerjik doku bölgelerinde bulunurlar ve allerjen provokasyonu veya doğal allerjen ile karşılaşma sonrasında sayıları artar. Eozinofiller solunum yollarındaki düz kasların kasılmasına, damar geçirgenliğinin artmasına ve hatta daha fazla sayıda eozinofilin solunum yollarına gelmesine neden olan lökotrienler, özellikle de LTC₄ açısından zengin hücrelerdir. Eozinofiller LTC₄, PAF gibi lipid mediatörleri ve IL-4, IL-5, GM-CSF gibi sitokinleri salgırlar. Eozinofiller deskuame olmamış epitel hücreleri arasındaki mukozada, submukozada ve nazal sekresyonlarda bulunurlar.^{39,42-44}

Eozinofillerin sentezi kemik iliğinde başlar ve IL-3, IL-5 ve GM-CSF tarafından düzenlenir; IL-5 olgunlaşmamış olan eozinofil hücre farklılaşmasının son aşamasını uyarır.⁴⁵ Olgun eozinofiller majör bazik protein, eozinofil kökenli nörotoksin, peroksidaz, katyonik protein gibi enflamatuar proteinlerin kaynağı olan yoğun hücre içi granüller içerirler. Özellikle major bazik protein direkt olarak solunum yollarında hasara neden olabilmekte ve bronşiyal cevabın yoğunluğunu artırabilmekte ve bazofil ile mast hücrelerinin degranülasyonuna neden olabilmektedir.⁴⁶

IL-5 eozinofillerin dolaşıma salınmasını ve yaşam sürelerinin uzamasını uymaktadır. Solunum yolunun allerjen ile teması bölgesel olarak IL-5 miktarının artmasına neden olmaktadır.⁴⁷ IL-5 geni kapatılmış (knock-out) fareler allerjen ile karşılaştığında eozinofil sayısında artış gözlenmemektedir.⁴⁸ IL-5'in doğrudan solunum yollarına verilmesi, mukozada eozinofil sayısında artışa ve bronşlarda allerjene olan cevabın artışına neden olmaktadır.⁴⁹

Eozinofillerin allerjik enflamatuar yanıtın

oluşumuna katılması için dolaşımdan solunum yollarına göç etmesi gerekmektedir.⁵⁰ Bu olaydaki ilk basamak eozinofillerin yüzeyinde yer alan P-selektin tarafından yönetilen hücre yuvarlanması olgusudur. Hücre yuvarlanması eozinofilleri aktive eder ve eozinofil yüzeyindeki β_1 ve β_2 sınıf integrinlerin katılımını gerektirir. Eozinofiller ve lenfositler $\beta_1, 1\alpha$ ve $\alpha_4\beta_1$ integrinleri sentezlerler ve bunlar ligandları olan VCAM-1'e bağlanırlar. Eozinofil yüzeyindeki β_1 ve β_2 sınıf integrinler sürekli olarak sentezlenmekte, ancak aktif hale geçmeleri çeşitli sitokin ve kemokinler tarafından düzenlenmektedir.⁵¹

Kemokinlerden RANTES, MIP-1 α ve eotaksinler eozinofillerin dokuya göçünde rol oynarlar. Bu kemoatraktanlar epitel hücreler, makrofajlar, lenfositler ve eozinofiller tarafından üretilirler.⁵² Kemokinlerin astımlı hastaların solunum yollarında ve hücre yüzeylerinde var olduğu tespit edilmiştir. Berkman ve arkadaşları⁵³ RANTES mRNA'sının sürekli sentezinin, astımlı hastaların solunum yollarında normal hastalarinkine kıyasla daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Holgate ve arkadaşları⁵⁴ normal ve astımlı kişilerin solunum yollarında allerjen uyarısından sonraki dört saat içinde RANTES, MIP-1 α ve monosit kemotaktik protein 1 (MCP-1) varlığını tespit etmişlerdir. Dört saat sonra RANTES miktarı ile hava boşluğundaki eozinofil sayısı arasında pozitif korelasyon belirlenmiş ve bu üç kemokinin miktarları 24 saat içinde normal başlangıç değerlerine dönmüştür.⁵⁴

Nötrofiller

Nötrofillerin allerjik hastalıklardaki rolü henüz tam olarak bilinmemektedir. Ağır astımlı hastaların hava yollarında ve indükte balgam örneklerinde daha çok nötrofil infiltrasyonu gözlenmektedir.⁵⁵ Ayrıca astım nedeniyle gelişen ani ölümler sonucu yapılan incelemelerde, bu hastaların hava yollarında fazla miktarda nötrofil birikimi gösterilmiştir. Sigara kullanan astımlılarda virüsle indüklenen astım atakları sırasında balgamda nötrofil sayısının artmış olduğu gösterilmiştir. Nötrofilik astımlı hastaların kortikosteroid yanıtının daha zayıf olduğu ve yüksek doz kortikosteroid kullanımının apoptozu önlemesi ile nötrofil sayısını daha da artırabileceği ileri sürülmektedir.⁵⁶

Nötrofilik enflamasyonun astım şiddeti ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmesinin ardından nötrofillerin aktivasyonu ve

enflamasyon bölgesine göçü ile ilgili araştırmalar başlatılmıştır. Yapılan son çalışmalar daha önceleri Th1 hücre alt grubu olarak düşünülen ancak daha sonra yeni bir T hücre alt grubu olduğu bildirilen Th17 hücrelerden salınan IL-17 sitokininin nötrofilik enflamasyonda önemli rolü olduğunu göstermiştir. Hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda Th17 hücrelerin nötrofilik enflamasyona ve aynı zamanda Th2 hücrelerle birlikte hava yolu aşırı duyarlılığına neden olduğu gösterilmiştir.^{57,58} Allerjen ile uyarılan farelerin hava yollarında Th17 cevabının geliştiği ve IL-17F geni defektli olan farelerde allerjen uygulanmasından sonra nötrofilik enflamasyonun gelişmediği gösterilmiştir. Sıçanlara intratrakeal olarak IL-17 uygulandığında BAL sıvılarında nötrofil sayısının arttığı, ancak bu etkisinin doğrudan nötrofillerin toplanmasına neden olarak değil, bronş epitelinden, fibroblastlardan ve düz kas hücrelerinden IL-8 gibi nötrofiller için kemoatraktan olan kemokinlerin salınımını uyarak ortaya çıktığını göstermişlerdir.

Bunun yanı sıra IL-17'nin insan bronş epitel hücrelerinden ve fibroblastlardan nötrofillerin gelişimini ve granülositlerin yapımını uyaran IL-6 ve G-CSF gibi moleküllerin sentezini arttırdığı da gösterilmiştir.^{59,60} Hücre kültüründe fibroblast hücreleri IL-17 ile uyarıldıklarında CD34+ hematopoetik progenitör hücrelerin bölünmesini uyardıkları ve bu hücrelerin nötrofillere dönüşümünü sağladığı gösterilmiştir.

Astımlı hastaların balgamlarındaki IL-17 mRNA miktarları ile nötrofil sayıları arasında doğrusal bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Yine astımlı hastaların bronş submukozalarında IL-17A ve IL-17F sentezinin arttığı ve astımlı hastaların balgamında, özellikle şiddetli astımı olan hastaların indükte balgamında nötrofilik enflamasyonun olduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra metakoline karşı oluşan hava yolu aşırı duyarlılığının da hastaların balgamında bulunan IL-17A miktarları ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir.

Tüm bu çalışmalar nötrofilik enflamasyonun hastalık şiddeti ile ilişkili olduğunu ve Th17 hücreleri ve bu hücrelerden salınan IL-17'nin nötrofillerin aktivasyonu ve enflamasyon bölgesine göçü için önemli bir sitokin olduğunu göstermiştir.

B Lenfositler

B hücreleri, T hücre uyarısı ve IL-4 ve IL-13 aracılığı ile IgE sentezlemektedir. IgE sentezi

için aynı zamanda T lenfosit yüzeyindeki CD40 molekülü ile B lenfositler üzerindeki CD40 ligandı arasında etkileşime ve ko-stimülator uyarılara gerek duyulmaktadır. B hücrelerinin IgE izotipini oluşturmak üzere değişimi, iki sinyale bağlıdır. İlk sinyal IL-4 veya IL-13 moleküllerinin B hücreleri üzerindeki reseptörlerine bağlanması ile başlatılır. IL-4 ve IL-13 reseptörleri ortak α zincirini ve aynı sinyal transdüksiyon yolunu (STAT-6) paylaşırlar.⁹ İkinci sinyal ise, B hücreleri üzerinde yer alan CD40'ın T hücreleri üzerinde yer alan CD40 ligandına bağlanması ile başlar. Diğer ligand-reseptör çiftlerinin etkileşimleri (CD28 ve B7, CD80 ve CD86 arasındaki ve $\alpha_L\beta_2$ integrin ve ICAM-1 arasındaki etkileşimler) B hücrelerinin T hücre tarafından aktivasyonunu arttırmaktadır.⁶¹

T lenfositler

T lenfositler salgıladıkları çok çeşitli sitokinler aracılığı ile reaksiyon bölgesine eozinofil infiltrasyonuna ve mast hücrelerinden mediatörlerin salgılanmasına yol açarak, enflamasyonun koordinasyonunu gerçekleştirmektedirler. Yardımcı T hücreleri (CD4+) başlangıçta iki ana gruba ayrılmıştır. Basitçe Th1 hücreleri, hücre sel savunma mekanizmaları için gerekli olan IL-2 ve INF- δ üretirler. Bunun aksine Th2 hücreleri allerjik enflamasyona neden olan sitokinleri (IL-4, 5, 6, 9 ve 13) üretirler. Ayrıca iki tip hücre arasında çapraz inhibisyon söz konusudur. Th1 tip sitokinler Th2 tip sitokinlerin üretimini inhibe ederler. Bunun tersi de geçerlidir.⁶²⁻⁶⁴

Çeşitli gözlemler allerjik enflamasyonun Th2 hücreler tarafından oluşturulduğu hipotezini desteklemektedir. Th2 tip sitokinlerden IL-4, Th2 tip hücrelerin ömrünü uzatır; IL-4 ve IL-13 B hücrelerde IgE sentezi için izotip kaymasına IL-3, IL-9 ve IL-13 mast hücre farklılaşması ve olgunlaşmasına neden olur. IL-3, IL-5 ve GM-CSF eozinofillerin olgunlaşmasını uyarırken ömürlerini de uzatır; IL-3 ve GM-CSF bazofilleri enflamasyon yerine çeker.⁶⁵

Günümüzde Th9, Th17, Th22 ve regülatör T (Treg) hücrelerinin tanımlanması ile allerjik hastalıkların patolojisinin açıklanması için sadece Th1 ve Th2 hücreler yeterli görünmemektedir.

Th1 hücreler

Th1 hücreler hücre içi patojenlerin eradikasyonunda görev almaktadırlar. Bu hücrelerden salınan sitokinler fagositlerin aktivasyonu ve

opsonizasyonunda ve kompleman fiksasyonunda görev alan proteinleri aktive etmektedir. Allerjik hastalıklar Th2 aracılıklı olsa da kronik hastalık durumunda Th1 hücre aracılıklı cevaplar öne çıkmaktadır. Th1 hücrelerden salınan INF- α ve TNF- α atopik dermatitte lezyonların oluşumunda ve ağır astımda epitellerin dökülmesinde ve remodelingde rol oynamaktadır.

Astım atağının akut dönemi boyunca şiddetli astımı olan hastaların serumlarında, stimüle edilmiş veya stimüle edilmemiş bronkoalveolar lavaj sıvısı hücre kültür süpernatantlarında, allerjen ile karşılaştıktan sonraki lavaj sıvılarında INF- δ miktarının arttığı gözlenmektedir.⁶⁶⁻⁶⁸ Ayrıca INF- δ , CD69, HLA-DR ve eozinofiller üzerindeki hücre içi adezyon molekülü (ICAM)-1'in ifadesini artırmakta ve aynı zamanda eozinofillerin yaşam sürelerini de arttırmaktadır.⁶⁹ Bu veriler ve diğer bulgular INF- δ 'nın eozinofillerin aktivasyonunda rol aldığı ve bu nedenle enflamasyonun artmasına yol açtığını desteklemektedir.⁷⁰

Th2 hücreler

Allerjik enflamasyonda merkezi rol üstlenen hücre grubu Th2 lenfositlerdir (Şekil 2). Doğal T lenfositlerin Th2'ye farklılaşmasında ve Th2 sitokinlerin sentezlenmesinde GATA3 (GATA binding protein 3) transkripsiyon faktörü ve IL-4 varlığı belirleyicidir. Th2 hücrelere özgü olan transkripsiyon faktörü GATA3 mRNA konsantrasyonunun astımlı hastalardan alınan bronşiyal biyopsi örneklerinde yüksek olduğu gösterilmiştir.⁷¹ Th2 hücrelerden salınan IL-4 ve IL-13 B hücrelerinden IgE yapımını, IL-5 kemik iliğinde eozinofil farklılaşmasını, IL-4 ve IL-3 ile birlikte mast hücrelerini uyarak allerjik enflamasyonu yönetir.⁶⁵ Th2 sitokinler astım ve diğer allerjik hastalıkların patogeneğinde yer alan efektör mediatörlerdir; akut allerjik reaksiyonlar Th2 sitokinlerin dokuya infiltrasyonu ile karakterizedir. Astımlı hastaların bronkoalveolar lavaj sıvılarında IL-3, IL-4, IL-5 ve GM-CSF mRNA'sı içeren hücrelerin sayısı, normal bireylerden alınan bronkoalveolar lavaj sıvılarından daha fazladır.⁷² Semptomatik allerjik astımlı ve allerjik olmayan astımlı hastalardan sağlanan bronkoalveolar biyopsi örneklerinde IL-4 ve IL-5 mRNA oranlarında artış söz konusudur.⁷³

Allerjik rinitli hastalarda Th2 sitokinlerin aşırı miktarda salınımı sonucunda Th1 sitokinlerden IL-12 gen ekspresyonu ve üretimi

baskılanmaktadır.⁷⁴ Nazal yolla allerjen ile karşılaşma sonrası nazal mukozada IL-3, IL-4, IL-5 ve GM-CSF sitokin profilinde artış meydana gelir. T hücreleri bu sitokinlerin başlıca kaynağı olup geç dönem allerjik yanıt esnasında Th2 hücrelerindeki artış ile mukozaya infiltre olan eozinofil sayısındaki artışın korelasyonu bu hücrelerin doku enflamasyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Allerjik rinitli hastalarda Th2 hücrelerin gelişimi, aktivasyonu ve dokuya hareketinden sorumlu TARC'in (Thymus and Activation Regulatory Chemokine, diğer adıyla CCL-17) epitelyal ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir. Ayrıca Th2 hücreler CCR3, CCR4 ve CCR8 gibi allerjik rinit ve astımlı hastalarda lenfositlerin aktivasyon ve infiltrasyonundan sorumlu kemokin reseptörlerini eksprese ederler.^{75,76}

Th9 hücreler

Allerjenle karşılaşan naif CD4+ T hücreler eğer ortamda IL-4 ve TGF- β varsa yüksek miktarda IL-9 ve IL-10 salgılayan Th9 hücrelere dönüşürler. Ancak bu hücreler IL-4, IL-5, IL-13 gibi Th2 sitokinleri, IFN- δ gibi Th1 sitokinleri ve de IL-17 gibi Th17 sitokinleri sentezlememektedir. Bu hücreler GATA3 (Th2), T-bet (Th1), ROR- δ t (Th17) ve Foxp3 (Treg) gibi T hücre alt gruplarına özgül transkripsiyon faktörlerini de sentezlemezler. Kesinlikle diğer alt gruplarından farklı yeni bir T hücre alt grubudur. Th9 hücreler allerjik hastalıklarda rolü olan CCL17 (TARC) ve CCL22 (Human Macrophage-Derived Chemokine, diğer adıyla MDC) kemokinlerinin sentezini artırmaktadır.⁷⁷⁻⁸⁰

Fare modellerinde akciğerlere özgül olarak IL-9 ekspresyonunun eozinofil ve lenfositlerin dokuya infiltrasyonu, mukus üretiminde artış, epitel hücre hipertrofisi ve epitelin altında kollajen birikimi ile karakterize hava yolu enflamasyonuna neden olduğu gösterilmiştir.⁸¹

IL-9 mast hücreler için bir büyüme faktörüdür ve aktive mast hücreleri tarafından birçok sitokin ve mast hücre proteazlarının sentezini artırır.⁸² IL-9'un IL-4 varlığında B hücrelerden IgE ve IgG sentezini arttırdığı gösterilmiştir.⁸³ Th9 hücreler tarafından salgılanan IL-9, TGF- β varlığında diğer bir T hücre alt grubu olan Th17 hücrelerin gelişimini tetikler.

Th17 hücreler

Th17 hücreler RAR-ilişkili orfan reseptör C (RORC) transkripsiyon faktörünü sentezleyen,

yüzeyinde IL-23 reseptörü ve kemokin reseptör CCR6 bulunan T hücre alt grubudur.^{84,85} Bu hücreler IL-1 β ve IL-23 varlığında CD161+ CD4+ T hücrelerden farklılaşırlar.⁸⁶ Bu hücreler salgıladıkları IL-8 veya doku hücreleri tarafından koloni stimüle edici faktörlerin (CSF) ve nötrofiller için kemoatraktan olan CXCL8 sentezinin artmasını sağlayarak nötrofilleri aktive etmekte ve belirli bir bölgeye göçünü sağlamaktadır. Ayrıca Th17 hücrelerin primer bronş epitelinden MUC5AC ve MUC5B gibi müsinlerin ve CXCL kemokinlerin ekspresyonunu ve akciğer epitelinden CCL20 ve beta defensin-2 sentezini artırdığı *in vitro* olarak gösterilmiştir.⁸⁷⁻⁸⁹ Hayvan deneyleri Th17 hücrelerin nötrofilik enflamasyonu tetiklediğini ve Th2 hücrelerle birlikte hava yollarında meydana gelen aşırı duyarlılıktan sorumlu olduğunu göstermiştir.⁹⁰ Astımlılarda, özellikle şiddetli astımı olan veya kortikosteroide dirençli astımı olanlarda IL-17 miktarının ve nötrofillerin sayısının artmış olduğu bildirilmiştir.⁹¹ Atopik dermatitli hastaların deri lezyonlarında lezyon içermeyen bölgelere kıyasla IL-17 sentezinin artmış olduğu ve periferik kandaki Th17 hücre sayısının akut atopik dermatit şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁹²

Th17 hücreler aynı zamanda enfeksiyon sırasında hücre dışında yer alan mikroorganizmaların ortadan kaldırılmasında da etkindirler. Bu hücrelerin multipl skleroz, romatoid artrit ve enflamatuvar bağırsak hastalığı, psöriasis ve kontakt dermatit gibi otoimmün ve enflamatuvar hastalıkların patolojisinde de görevli olduğu düşünülmektedir.

Th22 hücreler

IL-22 üreten Th hücreler önceleri Th17 hücrelerinin bir varyantı olarak düşünülse de daha sonra bu hücreler IL-22 üreten IL-17 üretmemesinden dolayı Th22 hücreler olarak adlandırılmıştır. Bu hücreler yüzeylerinde IL-6 reseptörü, CCR6 ve deriye yerleşimlerini sağlayan "skin homing" reseptörleri olarak bilinen CCR4 ve CCR10 eksprese ederler.^{93,94} "Naive" (antijenle karşılaşmamış) T hücrelerin Th22 hücrelere dönüşümünde TNF- α ve IL-6'nın rolü olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılan araştırmalar atopik dermatitte Th2 tip hücre yanıtının yanı sıra bu hastaların derilerinde IL-22 ekspresyonunun da arttığını göstermiştir.⁹³ Ayrıca IL-22'nin keratinositlerin terminal farklılaşmasını baskılayarak deride akantozis ve hipogranülozis oluşumuna neden

olduğu da bildirilmiştir.⁹⁵

IL-22'nin nötralize edilmesinin, eozinofillerin akciğerlerde toplanmasını artırdığı, bu nedenle allerjik cevabı negatif yönde düzenlendiği bildirilmiştir.⁹⁶ Larsen ve arkadaşları⁹⁷ allerjik kontakt dermatiti olan kişilerde nikel ile temas sonrasında deride IL-22 sentezi olduğunu göstermişlerdir. Zhao ve arkadaşları⁹⁸ ise allerjik astımı olan hastalarda kandaki IL-22 düzeyi ile hastalık şiddeti arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir.

IL-22, doğal bağışıklık mekanizmalarının uyarılması, doku zedelenmesinin önlenmesi ve rejenerasyonun artırılması gibi çeşitli olaylarda yer almaktadır. Ancak, aynı zamanda IL-22, IL-1 β , TNF- α , IL-17 ve IFN- δ gibi sitokinlerin etkilerini de artırarak, bu sitokine bağlı patojeniteleri arttırmaktadır.

IL-22 kronik enflamatuvar hastalıklarda etkilenen dokunun yapısına ve lokal sitokin içeriğine bağlı olarak koruyucu ya da patojenik etkiler gösterebilmektedir.

T regülatör (Treg) hücreler

Regülatör T hücreler hem allerjik hastalıkların hem de otoimmün hastalıkların ortaya çıkışında kritik rolü olan hücrelerdir. Regülatör T hücrelerin hem Th1 hem de Th2 enflamasyonu sınırlandıran etkileri vardır. Treg hücreleri CD4+CD25+ yüzey moleküllerini ve IL-10 ve TGF- β gibi baskılayıcı özelliği olan sitokinleri eksprese etmektedirler.⁹⁹ FOXP3 (forkhead box/winged-helix) CD4+CD25+ Treg hücreleri için transkripsiyon faktörüdür ve bu hücrelerin gelişimini ve fonksiyonlarını düzenlemektedir.⁹⁹ Treg hücrelerindeki eksiklik Th2 hücrelerin kontrolsüz gelişimine yani allerjik enflamasyonun ortaya çıkmasına neden olur. Başarılı bir immünoterapi ile Treg hücrelerin sayısı artmakta ve sentezledikleri IL-10 ve TGF- β ile allerjik enflamasyon kontrol altına alınmakta ve uzun dönemde antijene özgü bir tolerans gelişmektedir.¹⁰⁰ Şekil 3'de regülatör T hücrelerin enflamasyondaki rolleri özetlenmiştir.

NK (natural killer) hücreleri

Bu hücreler lenfositlerin bir alt grubudur ve antijene özgül yüzey reseptörleri içermemesi nedeni ile doğal bağışıklık sisteminin bir parçası olarak kabul edilmektedirler. Bu hücreler virüsle enfekte hücrelerin ve tümör hücrelerinin öldürülmesinde görev aldıkları için sitotoksik hücreler olarak tanımlanmışlardır.

NK hücreleri TNF- α , IFN- δ ve IL-10 gibi proenflamatuvar ve immün baskılayıcı sitokinleri sentezlemektedirler.^{101,102}

NKT (natural killer T) hücreleri

Bu hücreler tam olarak T, B ve NK hücrelerine benzemeyen yeni tanımlanmış lökosit grubudur. NK hücrelerinden farklı olarak yüzeylerinde T hücre reseptörlerini eksprese etmektedirler. Bu hücreler iNKT (invariant NKT) hücreler olarak ta bilinmektedir ve aktive olduklarında IFN- δ , IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi hem Th1 hem de Th2 sitokinleri salgılamaktadır. Çalışmalar astım hastalarının BAL sıvılarında iNKT hücrelerin sayısının arttığını göstermiştir. Fare astım modeli kullanılarak yapılan deneylerde iNKT hücrelerinin aktivasyonunun bronş hiperreaktivitesinde ve hava yolundaki enflamasyonda artışa neden olduğunu göstermiştir.^{101,102}

Allerjik enflamasyonda görev alan hücreler, aktivasyon mekanizmaları ve fonksiyonları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Sonuç

Son yıllara kadar allerjik hastalıklar Th2 tip hücresel yanıtla ve IgE üretimi ile karakterize enflamatuvar hastalıklar olarak tanımlanırken son yıllarda doğal ve adaptif immün sistem hücreleri ile epitel hücre, fibroblast ve düz kas hücreleri gibi hava yolunun yapısal hücreleri arasındaki etkileşimin incelenmesiyle bu tanımın allerjik hastalıklarda görülen patolojiyi açıklamaya yetmediğini ortaya koymuştur. Enflamasyonun başlamasında ve devamında T hücre aktivasyonu gereklidir, ancak enflamasyonun ortaya çıkışını doğal ve adaptif immün sistem hücreleri ile yapısal hücreler arasındaki etkileşimler yönlendirmektedir. Yeni hücre tipleri ve mediatörlerin ortaya çıkışı yeni tedavi modellerinin ortaya çıkmasına olanak sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Akhbari L, Sandford AJ. Genome-wide association studies for discovery of genes involved in asthma. *Respirology* 2011; 16: 396-406.
2. Weidinger S, Gieger C, Rodriguez E, et al. Genome-wide scan on total serum IgE levels identifies FCER1A as novel susceptibility locus. *PLoS Genet* 2008; 4: e1000166.
3. Hamid Q, Tulic M. Immunobiology of asthma. *Annu Rev Physiol* 2009; 71: 489-507.
4. Hamid QA, Minshall EM. Molecular pathology of allergic disease: I: lower airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(1 Pt 1): 20-36.

5. Barnes PJ. Pathophysiology of asthma in asthma. In: Chung F, Fabbari LM (eds). *European Respiratory Monograph* 2003; 8: 84-113.
6. Busse WW, O'Bryne PM, Holgate ST. Asthma pathogenesis. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF et al (eds). *Allergy Principles and Practice* (6th ed). St. Louis, MO: Mosby, 2003: 1175-1205.
7. Larche M, Akdis CA, Valenta R. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 761-771.
8. Noah TL, Becker S. Chemokines in nasal secretions of normal adults experimentally infected with respiratory syncytial virus. *Clin Immunol* 2000; 97: 43-49.
9. Wills-Karp M, Luyimbazi J, Xu X, et al. Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. *Science* 1998; 282: 2258-2261.
10. Siraginan RP. Biochemical events in basophil or mast cell activation and mediator release. In: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW (eds). *Allergy Principles and Practice* (5th ed). Vol I. St. Louis: Mosby-Year Book, 1998: 204-227.
11. Frieri M. Inflammatory issues in allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Proc* 2005; 26: 163-169.
12. Ferreri NR, Howland WC, Stevenson DD, Spiegelberg HL. Release of leukotrienes, prostaglandins, and histamine into nasal secretions of aspirin-sensitive asthmatics during reaction to aspirin. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 847-854.
13. Lane SJ, Lee TH. Mast cell effector mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: S67-S72.
14. Akdis CA, Blaser K. Histamine in the immune regulation of allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 15-22.
15. Jutel M, Akdis M, Akdis CA. Histamine, histamine receptors and their role in immune pathology. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1786-1800.
16. Haerberli G, Brönnimann M, Hunziker T, Müller U. Elevated basal serum tryptase and hymenoptera venom allergy: relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1216-1220.
17. Henderson WR Jr. The role of leukotrienes in inflammation. *Ann Intern Med* 1994; 121: 684-697.
18. Samuelsson B. Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. *Science* 1983; 220: 568-575.
19. Hyman AL, Spannake EW, Kadowitz PJ. Prostaglandins and the lung. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117: 111-136.
20. Wenzel SE. Arachidonic acid metabolites: mediators of inflammation in asthma. *Pharmacotherapy* 1997; 17(1 Pt 2): 3S-12S.
21. Davies DE, Wicks J, Powell RM, Puddicombe SM, Holgate ST. Airway remodeling in asthma: new insights. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 215-225.
22. Chung KF, Barnes PJ. Cytokines in asthma. *Thorax* 1999; 54: 825-857.
23. Finiasz M, Otero C, Bezrodnik L, Fink S. The role of cytokines in atopic asthma. *Curr Med Chem* 2011; 18: 1476-1487.
24. Luster AD. Chemokines-chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med* 1998; 338: 436-445.
25. Holgate ST. Cytokine and anti-cytokine therapy for the treatment of asthma and allergic disease. *Cytokine* 2004; 28: 152-157.
26. Holgate ST. Epithelial damage and response. *Clin Exp Allergy* 2000; 30 (Suppl): 37-41.
27. Knight DA, Holgate ST. The airway epithelium: structural and functional properties in health and disease. *Respirology* 2003; 8: 432-446.
28. Holgate ST. The sentinel role of the airway epithelium in asthma pathogenesis. *Immunol Rev* 2011; 242: 205-219.
29. Furuse M. Molecular basis of the core structure of tight junctions. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010; 2: a002907.
30. Steed E, Balda MS, Matter K. Dynamics and functions of tight junctions. *Trends Cell Biol* 2010; 20: 142-149.
31. Crystal RG, Randell SH, Engelhardt JF, Voynow J, Sunday ME. Airway epithelial cells: current concepts and challenges. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 772-777.
32. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354: 541-545.
33. Lambrecht BN. The dendritic cell in allergic airway disease: a new player to the game. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 206-218.
34. Schleimer RP, Kato A, Kern R, Kuperman D, Avila PC. Epithelium: at the interface of innate and adaptive immune responses. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1279-1284.
35. Hammad H, Lambrecht BN. Dendritic cells and epithelial cells: linking innate and adaptive immunity in asthma. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 193-204.
36. Suarez CJ, Parker NJ, Finn PW. Innate immune mechanism in allergic asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008; 8: 451-459.
37. Galli SJ. Complexity and redundancy in the pathogenesis of asthma: reassessing the roles of mast cells and T cells. *J Exp Med* 1997; 186: 343-347.
38. Shiohara M, Koike K. Regulation of mast cell development. *Chem Immunol Allergy* 2005; 87: 1-21.
39. Minai-Fleminger Y, Levi-Schaffer F. Mast cells and eosinophils: the two key effector cells in allergic inflammation. *Inflamm Res* 2009; 58: 631-638.
40. Hu ZQ, Zhao WH, Shimamura T. Regulation of mast cell development by inflammatory factors. *Curr Med Chem* 2007; 14: 3044-3050.
41. Sedgwick JB, Calhoun WJ, Gleich GJ, et al. Immediate and late airway response of allergic rhinitis patients to segmental antigen challenge. Characterization of eosinophil and mast cell mediators. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1274-1281.
42. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(Suppl): S73-80.

43. Azzawi M, Bradley B, Jeffery PK, et al. Identification of activated T lymphocytes and eosinophils in bronchial biopsies in stable atopic asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1407-1413.
44. Plötz SG, Traidl-Hoffmann C, Feussner I, et al. Chemotaxis and activation of human peripheral blood eosinophils induced by pollen-associated lipid mediators. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 1152-1160.
45. Sanderson CJ. Interleukin-5, eosinophils, and disease. *Blood* 1992; 79: 3101-3109.
46. Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med* 1998; 338: 1592-1600.
47. Sedgwick JB, Calhoun WJ, Gleich GJ, et al. Immediate and late airway response of allergic rhinitis patients to segmental antigen challenge. Characterization of eosinophil and mast cell mediators. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1274-1281.
48. Foster PS, Hogan SP, Ramsay AJ, Matthaei KI, Young IG. Interleukin 5 deficiency abolishes eosinophilia, airways hyperreactivity, and lung damage in a mouse asthma model. *J Exp Med* 1996; 183: 195-201.
49. Shi HZ, Xiao CQ, Zhong D, et al. Effect of inhaled interleukin-5 on airway hyperreactivity and eosinophilia in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 204-209.
50. Bochner BS. Cellular adhesion and its antagonism. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 581-585.
51. Yamamoto H, Sedgwick JB, Busse WW. Differential regulation of eosinophil adhesion and transmigration by pulmonary microvascular endothelial cells. *J Immunol* 1998; 161: 971-977.
52. Hamid QA, Minshall EM. Molecular pathology of allergic disease: I: lower airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(1 Pt 1): 20-36.
53. Berkman N, Krishnan VL, Gilbey T, et al. Expression of RANTES mRNA and protein in airways of patients with mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(6 Pt 1): 1804-1811.
54. Holgate ST, Bodey KS, Janezic A, Frew AJ, Kaplan AP, Teran LM. Release of RANTES, MIP-1 alpha, and MCP-1 into asthmatic airways following endobronchial allergen challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1377-1383.
55. Jatakanon A, Uasaf C, Maziak W, Lim S, Chung KF, Barnes PJ. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1532-1539.
56. Cundall M, Sun Y, Miranda C, Trudeau JB, Barnes S, Wenzel SE. Neutrophil-derived matrix metalloproteinase-9 is increased in severe asthma and poorly inhibited by glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 1064-1071.
57. Laan M, Cui ZH, Hoshino H, et al. Neutrophil recruitment by human IL-17 via C-X-C chemokine release in the airways. *J Immunol* 1999; 162: 2347-2352.
58. Hoshino H, Lotvall J, Skoogh BE, Linden A. Neutrophil recruitment by interleukin-17 into rat airways in vivo. Role of tachykinins. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1423-1428.
59. Vanaudenaerde BM, Wuyts WA, Dupont LJ, Van Raemdonck DE, Demedts MM, Verleden GM. Interleukin-17 stimulates release of interleukin-8 by human airway smooth muscle cells in vitro: a potential role for interleukin-17 and airway smooth muscle cells in bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 1280-1283.
60. Molet S, Hamid QA, Davoine F, et al. IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 430-438.
61. Bacharier LB, Jabara H, Geha RS. Molecular mechanisms of immunoglobulin E regulation. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 115: 257-269.
62. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986; 136: 2348-2357.
63. Jutel M, Akdis CA. T-cell subset regulation in atopy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011; 11: 139-145.
64. Romagnani S. Regulation of the T cell response. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 1357-1366.
65. Akdis M, Burgler S, Cramer R, et al. Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 701-721.
66. Corrigan CJ, Kay AB. CD4 T-lymphocyte activation in acute severe asthma. Relationship to disease severity and atopic status. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 970-977.
67. Cembrzynska-Nowak M, Szklarz E, Inglot AD, Teodorczyk-Injeyan JA. Elevated release of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma by bronchoalveolar leukocytes from patients with bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 291-295.
68. Calhoun WJ, Murphy K, Stevens CA, Jarjour NN, Busse WW. Increased interferon-g and tumor necrosis factor -a in bronchoalveolar lavage (BAL) fluid after antigen challenge in allergic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145 (Suppl): A638.
69. Hartnell A, Robinson DS, Kay AB, Wardlaw AJ. CD69 is expressed by human eosinophils activated in vivo in asthma and in vitro by cytokines. *Immunology* 1993; 80: 281-286.
70. Holtzman MJ, Sampath D, Castro M, Look DC, Jayaraman S. The one-two of T helper cells: does interferon-gamma knock out the Th2 hypothesis for asthma? *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996; 14: 316-318.
71. Nakamura Y, Ghaffar O, Olivenstein R, et al. Gene expression of the GATA-3 transcription factor is increased in atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(2 Pt 1): 215-222.
72. Robinson DS, Hamid Q, Ying S, et al. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N Engl J Med* 1992; 326: 298-304.
73. Humbert M, Durham SR, Ying S, et al. IL-4 and IL-5 mRNA and protein in bronchial biopsies from patients with atopic and nonatopic asthma: evidence against "intrinsic" asthma being a distinct immunopathologic entity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1497-1504.

74. Traidl-Hoffmann C, Mariani V, Hochrein H, et al. Pollen-associated phytoosteranes inhibit dendritic cell interleukin-12 production and augment T helper type 2 cell polarization. *J Exp Med* 2005; 201: 627-636.
75. Bachert C, Wagenmann M, Holtappels G. Cytokines and adhesion molecules in allergic rhinitis. *Am J Rhinol* 1998; 12: 3-8.
76. Braunstahl GJ, Fokkens WJ, Overbeek SE, KleinJan A, Hoogsteden HC, Prins JB. Mucosal and systemic inflammatory changes in allergic rhinitis and asthma: a comparison between upper and lower airways. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 579-587.
77. Dardalhon V, Awasthi A, Kwon H, et al. IL-4 inhibits TGF- β -induced Foxp3+ T cells and, together with TGF- β , generates IL-9+ IL-10+ Foxp3- effector T cells. *Nat Immunol* 2008; 9: 1347-1355.
78. Veldhoen M, Uyttenhove C, Van Snick J, et al. Transforming growth factor- β 'reprograms' the differentiation of T helper 2 cells and promotes an interleukin 9-producing subset. *Nat Immunol* 2008; 9: 1341-1346.
79. Staudt V, Bothur E, Klein M, et al. Interferon regulatory factor 4 is essential for the developmental program of T helper 9 cells. *Immunity* 2010; 33: 192-202.
80. Chang HC, Sehra S, Goswami R, et al. The transcription factor PU.1 is required for the development of IL-9-producing T cells and allergic inflammation. *Nat Immunol* 2010; 9: 527-534.
81. Temann UA, Ray P, Flavell RA. Pulmonary overexpression of IL-9 induces Th2 cytokine expression, leading to immune pathology. *J Clin Invest* 2002; 109: 29-39.
82. Wiener Z, Falus A, Toth S. IL-9 increases the expression of several cytokines in activated mast cells, while the IL-9-induced IL-9 production is inhibited in mast cells of histamine-free transgenic mice. *Cytokine* 2004; 26: 122-130.
83. Dugas B, Renaud JC, Pene J, et al. Interleukin-9 potentiates the interleukin-4-induced immunoglobulin (IgG, IgM and IgE) production by normal human B lymphocytes. *Eur J Immunol* 1993; 23: 1687-1692.
84. Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, et al. The orphan nuclear receptor ROR γ t directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+T helper cells. *Cell* 2006; 126: 1121-1131.
85. Annunziato F, Cosmi L, Santarlasci V, et al. Phenotypic and functional features of human Th17 cells. *J Exp Med* 2007; 204: 1849-1861.
86. Cosmi L, De Palma R, Santarlasci V, et al. Human interleukin-17-producing cells originate from a CD161+ CD4+ T-cell precursor. *J Exp Med* 2008; 205: 1903-1916.
87. Ouyang W, Koli JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity* 2008; 28: 454-467.
88. Chen Y, Thai P, Zhao YH, Ho YS, DeSouza MM, Wu R. Stimulation of airway mucin gene expression by interleukin (IL)-17 through IL-6 paracrine/autocrine loop. *J Biol Chem* 2003; 278: 17036-17043.
89. Kao CY, Chen Y, Thai P, et al. IL-17 markedly up-regulates beta-defensin-2 expression in human airway epithelium via JAK and NF-kappaB signaling pathways. *J Immunol* 2004; 173: 3482-3491.
90. Wilson RH, Whitehead GS, Nakano H, Free ME, Kolls JK, Cook DN. Allergic sensitization through the airways primes Th17-dependent neutrophilia and airway hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 720-730.
91. McKinley L, Alcorn JF, Peterson A, et al. TH17 cells mediate steroid resistant airway inflammation and airway hyperresponsiveness in mice. *J Immunol* 2008; 181: 4089-4097.
92. Koga C, Kabashima K, Shiraishi N, Kobayashi M, Tokura Y. Possible pathogenic role of Th17 cells for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 2625-2630.
93. Nograles KE, Zaba LC, Shemer A, et al. IL-22-producing "T22" T cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17-producing TH17 T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1244-1252.
94. Trifari S, Kaplan CD, Tran EH, Crellin NK, Spits H. Identification of a human helper T cell population that has abundant production of interleukin 22 and is distinct from T(H)-17, T(H)1 and T(H)2 cells. *Nat Immunol* 2009; 10: 864-871.
95. Boniface K, Bernard FX, Garcia M, Gurney AL, Lecron JC, Morel F. IL-22 inhibits epidermal differentiation and induces proinflammatory gene expression and migration of human keratinocytes. *J Immunol* 2005; 174: 3695-3702.
96. Schnyder B, Lima C, Schnyder-Candrian S. Interleukin-22 is a negative regulator of the allergic response. *Cytokine* 2010; 50: 220-227.
97. Larsen JM, Bonefeld CM, Poulsen SS, Geisler C, Skov L. IL-23 and T(H)17-mediated inflammation in human allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 486-492.
98. Zhao Y, Yang J, Gao YD, Guo W. Th17 immunity in patients with allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 151: 297-307.
99. Bacchetta R, Gambineri E, Roncarolo MG. Role of regulatory T cells and FOXP3 in human diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 227-235.
100. Akdis CA, Blesken T, Akdis M, Wuthrich B, Blaser K. Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. *J Clin Invest* 1998; 102: 98-106.
101. Iwamura C, Nakayama T. Role of NKT cells in allergic asthma. *Curr Opin Immunol* 2010; 22: 807-813.
102. Matangkasombut P, Pichavant M, Dekruyff RH, Umetsu DT. Natural killer T cells and the regulation of asthma. *Mucosal Immunol* 2009; 2: 383-392.