

سلول های T کمکی و سایتوکاین های آنها در بیماری های آسم

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۲/۱۶ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۳/۳۰

خلاصه

مقدمه: پیشرفت های چشم گیری در درک مکانیسم های سلولی و مولکولی التهاب مزمن و باز سازی مجاری هوایی در آسم در چند دهه اخیر صورت گرفته است. آسم یک بیماری التهابی مزمن مجاری هوایی است که مشخصه آن انسداد برگشت پذیر راه هوایی می باشد که یا به صورت خود به خود و یا با درمان برطرف می شود. آسم از نوع "T-helper2-high" توسط گلوکوکورتیکوئیدها ایجاد می گردند که حساس به درمان با گلوکوکورتیکوئید نیز می باشد، همچنین در درون بدن به وسیله انوزینوفیل ها نیز سرکوب می شوند. هنگامی که سلول های اپیتلیال راه هوایی توسط آلرژن ها تحریک می شوند اینترلوکین های (IL) مانند اینترلوکین-۳۳ (IL-33) و اینترلوکین-۲۵ (IL-25)، و لنفوپوتین استرومائی تیموس (TSLP) برای ایجاد پاسخ ایمنی ترشح می گردند. در ابتدا سلول های لنفوئید ذاتی تیپ دو (ILC-2) و سپس سلول های T کمکی-۲ (T-helper)، یکسری سایتوکاین بطور مثال: اینترلوکین-۴ (IL-4)، اینترلوکین-۵ (IL-5) و اینترلوکین-۱۳ (IL-13) تولید می کنند. IL-5 باعث ایجاد التهاب انوزینوفیلی می شود و تولید ایمونوگلوبولین E (IgE) توسط IL-13 و IL-4 صورت می گیرد. سلول های T کمکی از نوع T-helper1 و T-helper17 قادر به تولید سایتوکاین هایی هستند که نوتروفیل ها را توسط اینترفرون گاما (IFN- γ) و IL-17 را برای ایفای نقش در ایجاد آسم از نوع "T-helper2-low" تولید می کنند. در این مقاله، سعی گردید تا بیماری های سلول های T کمکی (T-helper) در حملات آسمی را به صورت خلاصه مورد بررسی قرار داده و رویکردهای درمانی به روز جهت مطالعات آینده نگر و بالقوه تحقیقاتی ارائه گردد.

کلمات کلیدی: آسم، سلول های T کمکی، اینترلوکین، رویکردهای درمانی

پی نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می باشد.

سهیل صدر^۱

نوشین مهر سلیمانی^۲

ماکان شفیعی^۱

حسن برجی^{۲*}

^۱گروه علوم بالینی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه فردوسی

مشهد، مشهد، ایران

^۲گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه فردوسی

مشهد، مشهد، ایران

Email: hborji@um.ac.ir

مقدمه

آسم^۱ یک بیماری ناهمگون است، زیرا مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک متعددی را در بر می‌گیرد؛ مانند پاسخ به محرک‌های مختلفی که منجر به تظاهرات بالینی متفاوت در بیماران مبتلا می‌گردد (۱). در ابتدا، محققان بر اساس نمونه برداری از مخاط برونش، آسم را به دو نوع با ائوزینوفیلیک و بدون ائوزینوفیلیک طبقه‌بندی می‌کردند. آسم از نوع ائوزینوفیلیک در اثر قرار گرفتن در معرض آلرژن‌هایی مانند جرب‌های گرد و غبار^۲ و اسپرژیلوس فومیگاتوس^۳ رخ می‌دهد و با افزایش ائوزینوفیل خون و افزایش ایمنوگلوبولین E^۴ (IgE) سرم مشخص می‌گردد (۲). آسم بدون ائوزینوفیلیک، با عواملی همچون عفونت‌های ویروسی و باکتریایی، چاقی و سیگار کشیدن در ارتباط است و با نوتروفیلی و یا عدم وجود ائوزینوفیل در لوکوگرام^۵ تشخیص داده می‌شود. هنگامی که جایگاه سلول‌های T کمکی (T-helper)^۶ در بیماریزایی بیماری آسم بیشتر نمایان گردید، محققان آسم را به دو دسته ی آسم "Th2-high" و آسم نوع "Th2-low" تقسیم کردند (۳).

آسم گستره‌ای از فنوتیپ‌های بالینی را بروز می‌دهد که شامل پاسخ‌های التهابی مختلف سلول‌های T^V، به ویژه سلول‌های Th، و همچنین فرآیندهای بازسازی راه هوایی می‌باشد. در صورت استنشاق آلرژن‌های موجود در هوا مانند جرب گرد و غبار و همچنین پاتوزن‌هایی که موجب بیماری می‌شوند، سلول‌های T کمکی (Th) به چندین زیر مجموعه طبقه بندی می‌گردند (۴). در اوایل سال ۱۹۸۶، سلول‌های Th براساس نشانگرهای سطحی متنوع و سایتوکین‌های ترشح شده به دو دسته ی Th1 و Th2 تقسیم بندی شدند (۵). اینترلوکین ۱۲ (IL-12)^۸ می‌تواند مسیر سیگنالی STAT4^۹ را فعال کند و این در حالی است که IL-4 می‌تواند مسیر سیگنالی STAT6 را فعال گرداند.

سلول‌های Th1 می‌توانند اینترفرون گاما^{۱۰} (IFN- γ)، IL-2 و فاکتور نکروز تومور (TNF- α)^{۱۱} را که در ایمنی ضد ویروسی و ضد باکتریایی بسیار مهم‌اند؛ را تولید کنند. سلول‌های Th2 می‌توانند IL-4، IL-5 و IL-13 را تولید کنند که نقشی اساسی در ایجاد واکنش‌های آلرژیک و عفونت‌های انگلی در آسم آلرژیک را دارند، همچنین پاسخ‌های Th2 اساس و پایه حساسیت با واسطه ی IgE، نفوذ ائوزینوفیل‌ها و واکنش بیش از حد در مجاری هوایی می‌باشد (۶). در سال ۱۹۹۵، نوعی سلول به نام سلول‌های T تنظیمی (Tregs)^{۱۲}، برای تنظیم پاسخ ایمنی به آنتی ژن‌ها کشف گردید (۷). در طول دهه های بعدی، کشف سلول‌های Th17 مسیرهای جدیدی را برای بسیاری از تحقیقات در زمینه ی ایمنی شناسی گشود.

مسیر سیگنالینگ^{۱۳} STAT3 تمایز سلول‌های Th17 را پس از تحریک توسط IL-6 و IL-23 القا می‌کند (۸). سلول‌های Th17 فعال شده، سایتوکاین‌هایی مانند IL-17A و IL-17F را ترشح می‌کنند که در پاسخ‌های ضد قارچی و واکنش‌های دفاعی میزبان در برابر عفونت‌های باکتریایی (هم باکتری داخل سلولی و هم باکتری خارج سلولی) نقش دارند (۹).

Th17 ارتباط نزدیکی با آسم وابسته به هورمون، آسم مقاوم به درمان و آسم حاد دارد (۱۰). با پیشرفت فناوری، Th9 و Th22 نیز به عنوان شاخه‌های جدید سلول‌های Th شناسایی شدند. Th9 با فعال شدن مسیر STAT6 به وسیله ی تغییر فاکتور رشد بتا^{۱۴} (TGF- β) و IL-4، تمایز Th22 مرتبط با TNF- β و IL-6، التهاب مجاری هوایی و افزایش واکنش پذیری در ارتباط است (۱۱).

امروزه می‌دانیم که آسم تنها با یک زیر مجموعه از سلول‌های Th در ارتباط نیست و آن را به دو دسته ی "Th2-high" و

⁸ . Interleukin-12

⁹ . Signal Transducer And Activator Of Transcription 4

¹⁰ . Interferon gamma

¹¹ . Tumor Necrosis Factor Alpha

¹² . Regulatory T cells

¹³ . Signalling

¹⁴ . Transforming growth factor beta

¹ . Asthma

² . Dust Mite

³ . Aspergillus fumigatus

⁴ . Immunoglobulin E

⁵ . Leukogram

⁶ . T-helper

⁷ . Lymphocyte T

برونش و زیرمخاط در بیماران آسمی به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد (۲۰). مطالعات بیشتر تایید کرده‌اند که بیان TSLP با عملکرد ریوی و تعداد ائوزینوفیل‌ها در بیماران آسمی نیز در ارتباط است (۲۱). علاوه بر این، بخشی از بیماران با بیان TSLP بالا مقاومت هورمونی نشان می‌دهند که این خود نشان دهنده آسم مقاوم به گلوکوکورتیکوئید است که ممکن است به ویژه به تعامل بین TSLP و ILC مرتبط باشد (۲۲). این احتمالاً به دلیل ILC ها است که با بیان بیشتر TSLPR، سبب کاهش مرگ برنامه‌ریزی شده سلول (آپتوز) می‌شوند. ILCها از طریق فعال سازی STAT5 و تنظیم Bcl-x1 (لنفوم xl سلول‌های B) همراه است (۲۳)، که در نتیجه، هدف قرار دادن مسیرهای سیگنالی با واسطه TSLP و همچنین خود TSLP، یک عملکرد درمانی موثر در نظر گرفته می‌شود. برای آسم چندین مهارکننده TSLP تحت آزمایشات بالینی وجود دارد (۲۴ و ۲۵). داروی Tazepelumab (AMG 157, Med19929) یک منونوکلونال انتی‌بادی است که به صورت اختصاصی به TSLP انسان متصل می‌شود و تعامل آن را با کمپلکس گیرنده مختل می‌گرداند و در نتیجه از آزادسازی سیتوکاین‌های التهابی توسط TSLP ها بر علیه سلول‌های ایمنی هدف جلوگیری می‌کند که این خود موجب پیشگیری از حملات آسم و بهبود کنترل آسم می‌گردد (۲۶). در یک مطالعه مشخص شد که TSLP سبب افزایش پاسخ ایمنی قابل قبول در بیماران مبتلا به آسم با سطح پایین ائوزینوفیلی می‌گردد. با این حال برخی از مطالعات خطر مهار نمودن TSLP، که ممکن است منجر به گسترش عفونت و توسعه سرطان گردد، را در نظر دارند (۲۷). تحقیقات دیگر در زمینه مهارکننده‌های TSLP هنوز ادامه دارد.

سلول Th2 در آسم "Th2-high"

آلرژن‌ها التهاب نوع Th2 را از طریق "آلارمین‌ها" به دنبال تولید IL-5، IL-4 و IL-13 فعال می‌کنند. ILC2 که از پیش ساز

"Th2-Low" تقسیم می‌کنیم که در قسمت‌های بعدی به معرفی آنها می‌پردازیم.

آسم "Th2-high"

سایتوکاین‌ها^۱ در آسم "Th2-high"

سایتوکاین‌ها در ایجاد پاسخ‌های آلرژیک در سدهای دفاعی نقش دارند که در بیماری‌های بیماری‌های التهابی نوع Th2، به ویژه آسم، نقش دارند (۱۲). انتشار "آلارمین‌ها"، از جمله IL-25، IL-33 و لنفوپوئین استرومال تیموس (TSLP)^۲ زمانی رخ می‌دهد که آلرژنی (ماده حساسیت‌زا)^۳ سلول‌های اپیتلیال برونش را تحریک کند (۱۳). اگرچه همه آنها سایتوکاین‌های ضروری برای شروع پاسخ ایمنی Th2 هستند، نقش یکسانی ندارند (۱۴). IL-25 در سطوح بالایی در ریه موش‌های حساس بیان می‌شود، در حالی که خنثی سازی IL-25 باعث مهار تجمع لنفوسیت‌های T و ائوزینوفیل‌ها در مجاری هوایی می‌گردد (۱۵). با فعال سازی گروه ۲ سلول‌های لنفوئیدی ذاتی (ILC-2) برای تولید سایتوکاین‌های Th2 که موجب فراخوان ائوزینوفیل‌ها و پلازماژن‌ها و متناوب ماکروفاژهای فعال می‌گردند، IL-33 هم می‌تواند التهاب نوع Th2 را تحریک کند اما به نظر می‌رسد بر سطوح Ige تأثیری نمی‌گذارد (۱۶ و ۱۷). به طور قابل توجهی، بر اهمیت TSLP در آسم "Th2-high" بارها و بارها تاکید شده است. عملکرد بیولوژیکی TSLP به گیرنده TSLP یا همان TSLPR و همچنین گیرنده‌ی نوع آلفا-7، IL-7، برای تشکیل یک هتروداپمر، نیازمند است تا التهاب نوع ۲ را توسط سلول‌های دندریتیک^۴ القا کند و سلول‌های Th2، ILC-2، ماست سل‌ها و سایر سلول‌های ایمنی را فعال گرداند (۱۸). بنابراین TSLP به عنوان یک تنظیم کننده اولیه پاسخ ایمنی نوع Th2 در سد دفاعی تنفسی در نظر گرفته می‌شود (۱۹). مطالعات اولیه نشان داده است که در مقایسه افراد مبتلا به آسم با افراد سالم، بیان mRNA TSLP در اپیتلیوم

⁵ . Apoptosis

⁶ . Tezepelumab (AMG 157) is a monoclonal antibody that targets thymic stromal lymphopoietin and has shown benefits in treating asthma.

¹ . Cytokins

² . Thymic stromal lymphopoietin

³ . allergen

⁴ . Dendritic cell

JAK-STAT و MAPK که برای فعال کردن و طولانی کردن زمان بقا می‌باشد، را فعال می‌کند (۳۶). جالب توجه است، IL-5 در حضور اووالبومین، منجر به دگرانوله شدن ائوزینوفیل‌های فعال شده می‌گردد که این خود ارتباط تنگاتنگی با بیماری آسم دارد (۳۷).

IL-4 و IL-13 نقش‌های متفاوتی در آسم دارند که به طور مستقیم یا غیرمستقیم منجر به تغییرات پاتولوژیکی مختلف در هنگام انسداد مجاری هوایی می‌شوند. با اتصال IL-4R (نوع-IL) I (4R/c) به سلول‌های T و سلول‌های B ؛ IL-4 می‌تواند آنتی‌بادی Ige تولیدی توسط سلول Th2 را تنظیم کند (۳۸). با تولید آنتی‌ژن اختصاصی آنتی‌بادی‌های Ige، ماکروفاژها و بازوفیل‌ها به طور اختصاصی آلرژن‌های مهاجم را شناسایی می‌کنند و سپس هیستامین، لوکوترین‌ها، و یک سری سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها را آزاد می‌کنند (۳۹). انتشار هیستامین و لوکوترین‌ها باعث انقباض سریع عضلات صاف مجاری هوایی، برونکواسپاسم (انقباض برونش)^۲ و تغییر نفوذپذیری عروق می‌گردد (۴۰). علاوه بر این، Ige مشابه سطح بالای ائوزینوفیل یک نشانگر زیستی کلیدی برای التهاب نوع ۲ می‌باشد که به طور غیرمستقیم پیش سازهای مواد التهابی، که حالت التهابی آسم را حفظ می‌کنند، را تولید می‌کند (۴۱). جالب توجه است، که IL-13 به جای IL-4، عمدتاً واسطه‌ی عملکردهای فیزیولوژیک فرآیند بازسازی مجاری هوایی است؛ که از جمله این عملکردها می‌توان به متاپلازی سلول‌های مخاطی، واکنش بیش از حد مجاری هوایی، هیپرپلازی سلول‌های جامی^۳ و فیروز بافتی اشاره نمود (۴۲، ۴۳). مطالعات نشان می‌دهند که IL-4، IL-5، و IL-13 مسئول بروز و توسعه آسم هستند. در حال حاضر آزمایش‌های بالینی برای کشف اثرات ایجاد انسداد توسط IL-4، IL-5، و IL-13 در حال انجام است. برای درمان آسم ائوزینوفیلیک امروزه داروهای Reslizumab، Mepolizumab (ضد IL-5 mAb) و Benralizumab (ضد گیرنده IL5 mAb) تایید شده‌اند که سبب درمان آسم ائوزینوفیلیک می‌شوند و اثر قابل توجهی بر کاهش تعداد ائوزینوفیل‌های خون دارند (۴۴). در سال ۲۰۱۴، در

لنفوئیدی مشتق شده است، در بیماری آسم، منبع اولیه‌ای از سایتوکاین‌های نوع Th2 را در سطح اپیتلیال مجاری هوایی ایجاد می‌کند (۲۸). در مدل‌های آسم موشی، ILC2 برای شروع پاسخ ایمنی Th2 ضروری است. ILC ها و Th2 به طور مشابه، سایتوکاین‌ها و پروتئین‌های موثر در آسم را ترشح می‌کنند (۲۹). همچنین، ILC2 می‌تواند با سایر سلول‌های ایمنی به صورت هم-افزایی، برای تقویت التهاب آلرژیک ناشی از Th2 عمل کند (۲۸). با این حال تا به امروز کارکرد ILC2 در آسم "Th2-high" در انسان مشخص نشده است.

سایتوکاین‌های Th2 تأثیرات متفاوتی بر روی دستگاه تنفسی می‌گذارند که این فرآیند در روند پاتولوژیک آسم آلرژیک نقش اساسی دارد. IL-5 ائوزینوفیلی در بافت ریوی را به صورت سیستمیک ایجاد می‌کند، در حالی که IL-4 و IL-13 برای انسداد مجاری هوایی نقشی حیاتی ایفا می‌کنند. این تغییرات در فرآیند التهاب و همچنین بازسازی بیشتر بافت، تحریک آسیب راه هوایی و بازسازی متعاقب آن را میسر می‌گرداند (۳۰).

IL-5 (تا حد معینی IL-13 و همچنین فاکتور تحریک کننده کلنی گرانولوسیت - ماکروفاژ (GM-CSF))^۱ بلوغ، تمایز و آزادسازی ائوزینوفیل‌ها را کنترل می‌کند (۳۱). ائوزینوفیل‌های فعال شده، با آزادسازی پروتئین‌های گرانولار که شامل پروتئین ائوزینوفیل کاتیونی (ECP) می‌باشند، نوروٹوکسین مشتق از ائوزینوفیل و سایتوکاین‌ها را آزاد می‌کنند (۳۲، ۳۳). برخی از آنها آسیب راه‌های هوایی را موجب گردیده و برخی (مانند IL-5) باعث می‌شوند ائوزینوفیل‌ها در التهاب شرکت کنند و یک سیکل معیوب را تشکیل دهند (۳۳، ۳۱). علاوه بر این، فعال شدن ائوزینوفیل‌ها باعث افزایش عرضه آنتی‌ژن در سطح سلول‌های دندریتیک و ترمیم سلول‌های اندوتلیال و ترشح مخاط می‌گردد، که منجر به بازسازی بافت مجاری هوایی می‌شود (۳۱-۳۴). به طور معمول، ائوزینوفیل‌ها می‌توانند در شرایط آزمایشگاهی برای حدود ۴۸ ساعت زنده بمانند، با این حال IL-5 می‌تواند زمان بقای ائوزینوفیل‌ها را افزایش دهد (۳۵). سیگنال IL-5 در ائوزینوفیل‌های بالغ، چندین مولکول پیام‌رسان مانند مسیرهای سیگنالینگ

³ . Goblet cells

¹ . Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

² . Bronchospasm

تولید شده توسط Treg، از جمله $TGF-\beta$ و IL-10، در رابطه با عملکرد بین $TGF-\beta$ و IL-10 ایفای نقش می‌کنند. افزایش مقادیر $TGF-\beta$ با کاهش مقادیر IL-5 و IL-13 همراه بوده، در حالی که بازدارنده واسطه سیگنالینگ $TGF-\beta$ (SIS3) مهار ILC2 توسط Tregs را ناممکن می‌سازد (۵۳). سلول‌های کمکی فولیکولی $T(T_{FH})^1$ نقش مهمی در کنترل تولید Ige دارند. کوباشی^۲ و همکاران دریافتند که فقدان سلول‌های $T_{FH} Bcl-6^+$ در مجاری هوایی مدل آسم ناشی از آلرژن، بر پاسخ ایمنی $Th2$ تأثیری نمی‌گذارد، اما مستقیماً منجر به کاهش قابل توجهی سطوح Ige می‌شود (۵۴). بنابراین، سلول‌های T تنظیم‌کننده فولیکول (T_{FR}) ، زیرمجموعه خاصی از سلول‌های Treg می‌باشند که تولید Ige را با محدود کردن عملکرد سلول‌های T_{FH} مهار می‌کنند (۵۵).

ایمونوتراپی با آلرژن (AIT) یک روش درمانی است که این عمل با هدف قراردادن سلول‌های ایمنی فعال شده توسط آلرژن-ها، به ویژه سلول‌های Treg، به دو روش اصلی ایمونوتراپی زیر جلدی و ایمونوتراپی زیرزبانی صورت می‌پذیرد (۵۶). در طول AIT، سلول‌های Treg فعال شده و افزایش می‌یابند و IL-10 ترشح می‌کنند تا تحمل ایمنی سلول‌های T را القا کنند. IL-10 همچنین موجب افزایش سطح IgG4 اختصاصی سرم می‌شود که احتمالاً با ممانعت از رسیدن موثر آلرژن‌ها در تشکیل باند سلولی با Ige، از فعال شدن ماست سل‌ها و بازوفیل‌ها جلوگیری می‌کند. AIT همچنین ممکن است با بازگرداندن تعادل بین سلول‌های T_{FR} و T_{FH} قادر به درمان آسم باشد (۵۷). با این حال، این رویکرد نیاز به مطالعات دقیق در مورد آلرژن‌ها دارد و از آنجا که بیماران مبتلا به آسم اغلب بیش از یک آلرژن دارند، خطر حملات غیرقابل پیش بینی آسم حاد در طول درمان وجود دارد (۵۸).

Th9

سلول Th9 می‌تواند از زیرگروه‌های سلول‌های $Th2$ متمایز شوند که این سلول‌ها، اغلب در ریه‌های مدل‌های موش درگیر با

یک مطالعه، پیشنهاد شد که هم تزریق داخل وریدی و هم تزریق زیر جلدی Mepolizumab به طور قابل توجهی از شدت آسم می‌کاهد (میزان شدت بیماری ۴۷٪ - ۵۳٪ در مقایسه با گروه شاهد کاهش یافت) و یکی از عوامل بهبود بخشیدن شاخص‌های کنترل آسم می‌باشد (۴۵). در یک بررسی مشخص شد در بیماران مبتلا به آسم انوزینوفیلیک که درمان طولانی مدت (۲ ساله) با ضد IL-5 را داشتند، در بیشتر موارد منجر به بهبودی این بیماران شده است (۴۶). به همین ترتیب، آزمایشات بالینی هدفمند IL-4/IL-13 به طور مداوم با نتایج متفاوت در حال افزایش است. اما در یک مطالعه دیگر مشخص شد که در ارتباط با آسم کنترل نشده، میزان شدت آسم و دوز کورتیکواستروئید استنشاقی در بین گروه درمانی با Tralokinumab (ضد IL-13 mAb) و دارونما تفاوت معنی‌داری ندارد (۴۷). با این حال، پژوهشگران در آزمایشات بالینی توسط آنتی‌بادی مونوکلونال گیرنده IL-4، به نتایج بهتری دست یافته‌اند. در چندین مطالعه بالینی، آسم مزمن غیرقابل کنترل، با داروی Dupilumab (ضد IL-4 mAb) به طور قابل توجهی شدت بیماری را کاهش داد و عملکرد ریوی بیماران را بهبود بخشید (۴۸ و ۴۹). علاوه بر این‌ها، آنتی‌بادی‌های اختصاصی که می‌توانند به طور همزمان به IL-4 و IL-13 متصل شوند نیز وارد فاز آزمایشات بالینی شده‌اند (۵۰). در مقایسه با آنتی‌بادی‌های فوق، درمان بیولوژیکی ضد Ige، به عنوان اولین داروی آنتی‌بادی علیه آسم که وارد بازار گردید، Omalizumab می‌تواند Ige را خنثی کند تا از فعال شدن سلول‌های ایمنی جلوگیری کند و بر کارایی ارائه آنتی ژن سلول-های T تأثیر بگذارد و در نتیجه پاسخ ایمنی در بیماران آسم را کاهش دهد (۵۱).

سایر سلول‌های Th مرتبط با آسم "Th2-high" Treg

در مطالعات اخیر، سلول‌های Tregی یافت شده‌اند که پاسخ‌های ایمنی ناشی از Th-2، مانند سرکوب و اکشنش بیش از حد مجاری هوایی را در آسم مهار می‌کنند (۵۲). تعدادی از سایتوکاین‌های

2. Kobayashi

1. T follicular helper cells

نوتروفیل‌ها همراه با افزایش سلول‌های Th17 می‌گردد. التهاب مزمن با واسطه نوتروفیل‌ها و آسیب مجاری هوایی، در وقوع آسم حاد نقش اساسی دارد. نوتروفیل‌های فعال شده عمدتاً از طریق فاگوسیتوز، دگرانولاسیون و تله خارج سلولی نوتروفیل‌ها^۲ (NET) پاتوزن‌ها را تخریب می‌کنند (۶۹،۷۰). یافته‌های یک مطالعه نشان داد که برخی از بیماران مبتلا به آسم کنترل نشده، مقادیر e-DNA بالا را در ترشحات خلط خود نشان می‌دهند و این خود مرتبط با اجزای NET محلولی است که باعث ایجاد سمیت سلولی سلول‌های اپیتلیال مجاری هوایی می‌گردند (۷۰).

در اپیتلیوم برونش بیماران مبتلا به آسم شدید، سطح سایر واسطه‌های فعال نوتروفیل مانند: $TGF-\beta$ ، نوتروفیل الاستاز، MMP-9، LTB₄ و میلوپراکسیداز نیز افزایش می‌یابد (۷۱). این واسطه‌ها ممکن است به مجاری هوایی آسیب رسانده و باعث تنگی مجاری هوایی و بازسازی مجدد آن، فیروز، ترشح زیاد مخاط و افزایش پاسخ عضلات صاف گردند (۷۲). علی‌رغم تاکید بر نقش کشندگی نوتروفیل‌ها، این سلول‌ها ممکن است با انتشار عوامل ضد التهابی برای تنظیم ایمنی؛ در ترمیم و التیام بافت، از بین بردن پسماندها از طریق فاگوسیتوز و از بین بردن انسداد مخاطی نیز نقش موثر داشته باشند (۷۳).

IL-17 علاوه بر جذب و فعال کردن نوتروفیل‌ها، در بازسازی مجاری هوایی نیز نقش دارد. مطالعات نشان داد که IL-17 باعث افزایش ترشح مخاط مجاری هوایی، رسوب کلاژن اطراف برونشی و به طور غیرمستقیم تکثیر سلول‌های ماهیچه صاف مجاری هوایی از طریق افزایش بیان HB-EGF در سلول‌های اپیتلیال مجاری هوایی می‌گردد (۷۴). مطالعات بیشتر نیز نشان داد که این IL-17A است که واسطه مهاجرت سلول‌های پیش ساز اندوتلیال (EPC)^۳ است و موجب تشکیل لوله‌ای شکل سلول‌های میکروواسکولار اندوتلیال ریوی می‌شود؛ بنابراین بازسازی عروق مجاری هوایی را در بیماران مبتلا به آسم میسر می‌کند (۷۵). علاوه بر این‌ها، مطالعات دیگر نشان داده‌اند که IL-17A

بیماری آسم وجود دارند (۵۹). IL-9 می‌تواند تولید IgE را از طریق تولید سلول‌های لنفوسیت B و افزایش تجمع ماست سل‌ها تقویت کند (۶۰). مهار Foxo1 نیز می‌تواند تمایز Th9 را در هنگام بهبود بیماری در مدل موش شبه آسم سرکوب گرداند (۶۱). با این حال، هیچگونه داده مستخرج از مطالعه بالینی در دسترس عموم یافت نشد.

بطور کلی، Th1 بعنوان یک اثر مهاری بر التهاب مجاری هوایی ناشی از آسم، در نظر گرفته می‌شود. مطالعات پیشین نشان داده اند؛ که IFN- γ ممکن است واکنش بیش از حد مجاری هوایی در مدل موش آسم را کاهش دهد (۶۲). با این حال مایع لاواژ برونش آلونولی (BALF) موش‌ها و بیماران مبتلا به آسم شدید به‌طور شگفت‌آوری افزایش سلول‌های Th1 و نوتروفیل‌ها، همراه با سطوح بالاتر IFN- γ را نشان می‌دهد که خود نشانگر یک مکانیسم متناقض است (۶۳،۶۴). سطح IFN- γ با مهارکننده‌های پروتئاز لکوسیت ترشچی (SLPI)^۱ که توسط سلول‌های اپیتلیال مجرای هوایی بیان می‌شود، همبستگی معکوس دارد و اختلال در تنظیم محور IFN- γ /SLPI منجر به ایجاد مقاومت کورتیکواستروئیدی و واکنش بیش از حد مجاری هوایی می‌گردد (۶۳). چندین مطالعه ثابت کرده است که IFN- γ ممکن است پس در معرض قرارگیری توسط آلرژن منجر به کاهش پاسخ‌های مجاری هوایی گردد (۶۵). این در حالی است که هم‌اکنون تحقیقات بالینی اندکی در این زمینه در حال انجام است. در مقایسه با IFN- γ ، سایتوکاین‌های مرتبط با Th17 توجه جامعه دانشگاهی را بیشتر به خود معطوف می‌کنند.

بیان بیشتر IL-17A و IL-17F در مخاط برونش‌ها، خلط و همچنین سرم بیماران مبتلا به آسم متوسط تا شدید مشاهده گردید (۶۶،۶۷). IL-17 باعث ترشح CXCL1، CXCL8 و IL-6 توسط سلول‌های اپیتلیال مجاری هوایی و سایر سلول‌ها (از جمله سلول‌های نوتروفیل) می‌شود که مهمترین سیگنال برای تجمع نوتروفیل‌ها و شتاب در تمایز Th17 می‌باشند (۶۸). این فرآیند همچنین یک سیکل معیوب ایجاد می‌کند که موجب تجمع بیشتر

³ . endothelial progenitor cells

¹ . Secretory Leukocyte Protease Inhibitor

² . Neutrophil Extracellular Traps

نمود. همچنین می‌توان از داروهای کنترلی مهارکننده روند التهاب، که موجب تسکین سریع بیماری می‌شوند، نام برد (۷۹). سلول‌های Th نقش مهمی در شروع و تداوم آسم دارند و یک پایه ایمنی مستحکم برای درمان آسم مبتنی بر سلول‌های Th ایجاد می‌کنند. بسیاری از درمان‌های فعلی مبتنی بر سلول Th در زمینه آسم حاد یا مقاوم، بیماران آسم در گروه «Th2-high» را مورد هدف قرار می‌دهند؛ همانند ایمونوتراپی با آلرژن که می‌تواند با تحریک سلول‌های Treg منجر به تحمل ایمنی و کاهش پاسخ-های Th2 می‌گردد (۸۰). با این حال با وجود خطرات مرتبط با هر دو تزریق زیر جلدی و تجویز زیر زبانی، این روش برای درمان آسم مفید است (۸۰). چندین داروی بیولوژیک برای هدف قرار دادن مکانیسم‌های آسم "Th2-high" پدید آمده‌اند، به ویژه عوامل ایمنولوژیکی که IgE و سایتوکاین‌های مرتبط با Th2 را هدف قرار می‌دهند (IL-5 و IL-4) (۸۱)، که نتایج امیدوارکننده‌ای را در آزمایشات بالینی مختلف نشان داده‌اند (۴۵،۴۷). داروهای هدفمند علیه مسیرهای بالادست Th2، همانند anti-TSLP mAb (Tazepelumab) نشان داده‌اند که انقباض برونش و التهاب مجاری هوایی ناشی از آلرژن را کاهش می‌دهند (۲۵). هنگامی که در بیماران مبتلا به آسم حاد مقاومت هورمونی، اختلال در عملکرد ریه یا بیماری کنترل نشده تظاهر می‌یابد؛ ممکن است پزشکان به استفاده از داروهای بیولوژیکی روی آورند (۴۶). این داروهای بیولوژیکی در کاهش علائم بیماران مبتلا به آسم ائوزینوفیلیک بسیار موثر هستند، با این حال، هنوز شواهدی برای بهبود پایداری آن‌ها در آسم وجود ندارد و تأثیر کمی بر روی بیماران مبتلا به آسم "Th-low" دارند. علاوه بر آن، داروهای مختلفی که مهار Th1 و Th17 را هدف قرار می‌دهند، اثرات درمانی مفیدی در آسم "Th-low" نشان نداده‌اند و تحقیقات بیشتر در زمینه ایمنی و اثربخشی آن مورد نیاز است (۸۲ و ۸۳).

همچنین با تقویت پرولیفتراسیون فیبروبلاست در بازسازی مجاری هوایی نقش دارد (۷۶).

در سال‌های اخیر، انواعی از داروهای هدفمند وارد مطالعات بالینی شده‌اند که طیف وسیعی از فرآیندها را در زمینه عملکرد و تمایز سلول‌های Th-17 مورد هدف قرار می‌دهند. یک مطالعه نشان داد، که درمان با آنتی بادی ضد IL-6R موجب بهبود عملکرد ریوی، در کودکان مبتلا به آسم حاد همراه با کاهش بیان Th17 خون محیطی، می‌گردد (۷۷). با این حال، در حال حاضر آزمایشات بالینی در زمینه مداخلات هدفمند IL-6 بر روی آسم انجام پذیرفته است و تنها در یک مطالعه تأثیر داروی Sirukumab را در افراد مبتلا به آسم حاد کنترل نشده مورد ارزیابی قرار داد که در اوایل ماه می سال ۲۰۲۲ به دلیل نگرانی‌های ایمنی شناختی پایان یافت (NCT02794519). یک مطالعه دیگر، که کارایی و ایمنی FB704A را در بزرگسالان مبتلا به آسم حاد ارزیابی می‌کند، هنوز ادامه دارد (NCT05018299). بطور مداوم مطالعه با هدف قراردادن IL-17 در آسم نوتروفیلی در حال انجام است. Brodalumab یک آنتی بادی مونوکلونال ضد گیرنده IL-17 است که در مطالعه بوسی^۱ و همکارانش بررسی مقایسه اثرات آن با دارونما را برای درمان آسم متوسط تا حاد به انجام رساند. نمونه‌های این مطالعه درخواست قطع بتا آگونیست طولانی اثر (LABA) را در مدت زمان مطالعه کردند و لازم به ذکر است که گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی در هنگام انجام این مطالعه در دسترس بودند. در هفته ۱۲، Brodalumab هیچ مزیت آماری قابل توجهی از نظر نمرات ACQ، FEV1 یا استفاده از SABA نداشت (۷۸). برخی از آزمایشات بالینی دیگر هنوز در حال انجام است که نتایج آن هم اکنون نامشخص است.

درمان آسم

در حال حاضر دارودرمانی اصلی‌ترین روش درمان بیماری آسم است. از داروهای اصلی می‌توان به گشادکننده‌های برونش که موجب شل شدن عضلات صاف مجاری هوایی می‌شوند، اشاره

^۱ . Busse

نتیجه گیری

روابط پیچیده بین سلول‌های دخیل در آسم و سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی در پاسخ به محرک‌های حساسیت‌زای متعدد، پاسخ ایمنی ریوی را هماهنگ می‌کنند. در آسم "Th2-high"؛ TLPS مشتق شده از اپیتلیال، IL-25 و IL-33 می‌توانند Th2 و ILC2 را فعال کنند، در حالی که IL-4، IL-5 و IL-13 نقش اساسی را در سری تحولات بعدی ایفا می‌کنند. در چند سال گذشته، پیشرفت‌های قابل توجهی در زمینه تحقیقات Th17 صورت گرفته است که جنبه‌های جدیدی از عملکرد آن در آسم "Th2-low" را نشان داده است. IL-17 به عنوان یک واسطه موثر مرکزی و عامل تداوم در طوفان‌های التهابی و آسیب‌های

مجارای هوایی عمل می‌کند. در حال حاضر، کارایی و ایمنی‌زایی بیولوژیک‌های مختلف برای پاسخ‌های Th2 به خوبی ارزیابی شده است، اما بیولوژیک‌های متعدد Th1 و Th17 هنوز نیاز به تحقیقات بیشتر دارند. همچنین در برخی از مطالعات سعی شده است که تمایز سلول‌ها را در مرحله رونویسی، با بریدن و غیرفعال کردن mRNA، مهار کنند، که نتایج اولیه آزمایش بر روی نمونه‌های کوچک در دسترس است (۸۲،۸۳). لازم به ذکر است، هیچ یک از این دو درمان را نمی‌توان با همه انواع آسم تطبیق داد. امید است تا تحقیقات فراتر در زمینه سلول‌های Th و تجزیه و تحلیل داده‌ها برای تطبیق با تظاهرات بالینی گسترده آسم و به طبع آن درمانی هدفمند و مشخص، افق‌های جدیدی را در آینده بگشاید.

References

1. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, Halliday JL, Trudeau JB, Gibbs RL, Chu HW. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med* (1999) 160:1001–1008. doi: 10.1164/AJRCM.160.3.9812110.
2. Lugogo NL, Akuthota P. Type 2 Biomarkers in Asthma: Yet Another Reflection of Heterogeneity. *J Allergy Clin Immunol Pract* (2021) 9:1276–1277. doi: 10.1016/J.JAIP.2020.12.032.
3. Hudey SN, Ledford DK, Cardet JC. Mechanisms of non-type 2 asthma. *Curr Opin Immunol* (2020) 66:123–128. 292 doi: 10.1016/J.COI.2020.10.002.
4. Gregory LG, Lloyd CM. Orchestrating house dust mite-associated allergy in the lung. *Trends Immunol* (2011) 32:402–411. doi: 10.1016/J.IT.2011.06.006.
5. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. 296 Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* (1986) 136:2348–57.
6. Muehling LM, Lawrence MG, Woodfolk JA. Pathogenic CD4+ T cells in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* (2017) 140:1523–1540. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.025
7. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol* (1995) 155:1151–64. 302
8. Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol* (2005) 6:1133–1141. doi: 10.1038/NI1261
9. Ghoreschi K, Laurence A, Xiang-Ping Y, M Tato C, J McGeachy M, et al. Generation of pathogenic T(H)17 cells in the absence of TGF- β signalling. *Nature* (2010) 467:967–971. doi: 10.1038/NATURE09447
10. Patel DD, Kuchroo VK. Th17 Cell Pathway in Human Immunity: Lessons from Genetics and Therapeutic Interventions. *Immunity* (2015) 43:1040–1051. doi: 10.1016/J.IMMUNI.2015.12.003
11. Dardalhon V, Awasthi A, Kwon H, Galileos G, Gao W, Sobel RA, Mitsdoerffer M, Strom TB, et al. IL-4 inhibits TGF-beta-induced Foxp3+ T cells and, together with TGF-beta, generates IL-9+ IL-10+ Foxp3(-) effector T cells. *Nat Immunol* (2008) 9:1347–1355. doi: 10.1038/NI.1677
12. 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. doi: 10.1038/NI.1770
13. Hammad H, Lambrecht BN. Barrier Epithelial Cells and the Control of Type 2 Immunity. *Immunity* (2015) 43:29–40. doi: 10.1016/J.IMMUNI.2015.07.007

14. Ogasawara N, Klingler AI, Tan BK, Poposki JA, Hulse KE, Stevens WW, Peters AT, Grammer LC, Welch KC, 317 Smith SS, et al. Epithelial activators of type 2 inflammation: Elevation of thymic stromal lymphopoietin, but not IL-25 or IL-33, in chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Chicago, Illinois. *Allergy* (2018) 73:2251–2254. doi:10.1111/ALL.13552
15. Tamachi T, Maezawa Y, Ikeda K, Kagami S ichiro, Hatano M, Seto Y, Suto A, Suzuki K, Watanabe N, Saito Y, 321 et al. IL-25 enhances allergic airway inflammation by amplifying a TH2 cell-dependent pathway in mice. *J Allergy Clin Immunol* (2006) 118:606–614. doi: 10.1016/J.JACI.2006.04.051
16. Morita H, Arae K, Unno H, Toyama S, Motomura K, Matsuda A, Suto H, Okumura K, Sudo K, Takahashi T, et al. IL-25 and IL-33 Contribute to Development of Eosinophilic Airway Inflammation in Epicutaneously Antigen- 325 Sensitized Mice. *PLoS One* (2015) 10: doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0134226
17. Oboki K, Ohno T, Kajiwara N, Arae K, Morita H, Ishii A, Nambu A, Abe T, Kiyonari H, Matsumoto K, et al. IL- 327 33 is a crucial amplifier of innate rather than acquired immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2010) 107:18581– 328 18586. doi: 10.1073/PNAS.1003059107
18. Pandey A, Ozaki K, Baumann H, Levin SD, Puel A, Farr AG, Ziegler SF, Leonard WJ, Lodish HF. Cloning of a receptor subunit required for signaling by thymic stromal lymphopoietin. *Nat Immunol* (2000) 1:59–64. doi:10.1038/76923
19. Lai JF, Thompson LJ, Ziegler SF. TSLP drives acute T H 2-cell differentiation in lungs. *J Allergy Clin Immunol* (2020) 146:1406-1418.e7. doi: 10.1016/J.JACI.2020.03.032
20. Shikotra A, Choy DF, Ohri CM, Doran E, Butler C, Hargadon B, et al. Increased expression of immunoreactive thymic stromal lymphopoietin in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* (2012) 129: doi:10.1016/J.JACI.2011.08.031
21. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, Meng Q, Fang C, Cousins D, et al. Expression and cellular provenance of thymic stromal lymphopoietin and chemokines in patients with severe asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *339 J Immunol* (2008) 181:2790–2798. doi: 10.4049/JIMMUNOL.181.4.2790
22. Kabata H, Moro K, Fukunaga K, Suzuki Y, Miyata J, Masaki K, Betsuyaku T, Koyasu S, Asano K. Thymic stromal lymphopoietin induces corticosteroid resistance in natural helper cells during airway inflammation. *Nat Commun* (2013) 4:1–7. doi: 10.1038/ncomms3675
23. Liu S, Verma M, Michalec L, Liu W, Sripada A, Rollins D, Good J, Ito Y, Chu HW, Gorska MM, et al. Steroid resistance of airway type 2 innate lymphoid cells from patients with severe asthma: The role of thymic stromal lymphopoietin. *J Allergy Clin Immunol* (2018) 141:257-268.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.032
24. Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet L-P, Wang Y, Cockcroft D, Bigler J, FitzGerald JM, Boedigheimer M, 347 Davis BE, Dias C, et al. Effects of an Anti-TSLP Antibody on Allergen-Induced Asthmatic Responses. *N Engl J Med* (2014) 370:2102–2110. doi: 10.1056/NEJMOA1402895
25. Nakajima S, Kabata H, Kabashima K, Asano K. Anti-TSLP antibodies: Targeting a master regulator of type 2 immune responses. *Allergol Int* (2020) 69:197–203. doi: 10.1016/J.ALIT.2020.01.001
26. Matera MG, Rogliani P, Calzetta L, Cazzola M. TSLP Inhibitors for Asthma: Current Status and Future Prospects. *352 Drugs* (2020) 80:449–458. doi: 10.1007/S40265-020-01273-4
27. Toki S, Goleniewska K, Zhang J, Zhou W, Newcomb DC, Zhou B, Kita H, Boyd KL, Peebles RS. TSLP and IL- 354 33 reciprocally promote each other's lung protein expression and ILC2 receptor expression to enhance innate type-2 airway inflammation. *Allergy* (2020) 75:1606–1617. doi: 10.1111/ALL.14196
28. Morita H, Moro K, Koyasu S. Innate lymphoid cells in allergic and nonallergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* (2016) 138:1253–1264. doi: 10.1016/J.JACI.2016.09.011
29. Halim TYF, Steer CA, Mathä L, Gold MJ, Martinez-Gonzalez I, McNagny KM, McKenzie ANJ, Takei F. Group 2 innate lymphoid cells are critical for the initiation of adaptive T helper 2 cell-mediated allergic lung inflammation. *Immunity* (2014) 40:425–435. doi: 10.1016/J.IMMUNI.2014.01.011
30. Akdis CA, Arkwright PD, Brügggen MC, Busse W, Gadina M, Guttman-Yassky E, Kabashima K, Mitamura Y, 362 Vian L, Wu J, et al. Type 2 immunity in the skin and lungs. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* (2020) 75:1582– 363 1605. doi: 10.1111/all.14318
31. Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. *Annu Rev Immunol* (2006) 24:147–174. doi: 10.1146/ANNUREV.IMMUNOL.24.021605.090720

32. Malm-Erjefält M, Greiff L, Ankerst J, Andersson M, Wallengren J, Cardell LO, Rak S, Persson CGA, Erjefält JS. 367 Circulating eosinophils in asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis lack morphological signs of degranulation. *Clin Exp Allergy* (2005) 35:1334–1340. doi: 10.1111/J.1365-2222.2005.02335.X
33. Neves JS, Perez SAC, Spencer LA, Melo RCN, Reynolds L, Ghiran I, Mahmudi-Azer S, Odemuyiwa SO, 370 Dvorak AM, Moqbel R, et al. Eosinophil granules function extracellularly as receptor-mediated secretory organelles. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2008) 105:18478–18483. doi: 10.1073/PNAS.0804547105
34. Amin K, Janson C, Bystrom J. Role of Eosinophil Granulocytes in Allergic Airway Inflammation Endotypes. 373 *Scand J Immunol* (2016) 84:75–85. doi: 10.1111/SJI.12448
35. Ueki S, Mahemuti G, Oyamada H, Kato H, Kihara J, Tanabe M, Ito W, Chiba T, Takeda M, Kayaba H, et al. 375 Retinoic acids are potent inhibitors of spontaneous human eosinophil apoptosis. *J Immunol* (2008) 181:7689– 376 7698. doi: 10.4049/JIMMUNOL.181.11.7689
36. Adachi T, Alam R. The mechanism of IL-5 signal transduction. *Am J Physiol* (1998) 275: doi: 10.1152/AJPCELL.1998.275.3.C623
37. Ueki S, Melo RCN, Ghiran I, Spencer LA, Dvorak AM, Weller PF. Eosinophil extracellular DNA trap cell death mediates lytic release of free secretion-competent eosinophil granules in humans. *Blood* (2013) 121:2074–2083. 381 doi: 10.1182/BLOOD-2012-05-432088.
38. Wills-Karp M. Interleukin-13 in asthma pathogenesis. *Immunol Rev* (2004) 202:175–190. doi: 10.1111/j.0105- 383 2896.2004.00215.x
39. Xiong H, Dolpady J, Wabl M, de Lafaille MAC, Lafaille JJ. Sequential class switching is required for the generation of high affinity IgE antibodies. *J Exp Med* (2012) 209:353–364. doi: 10.1084/jem.20111941
40. Krystel-Whittemore M, Dileepan KN, Wood JG. Mast cell: A multi-functional master cell. *Front Immunol* (2016) 6:1–12. doi: 10.3389/fimmu.2015.00620
41. Castillo JR, Peters SP, Busse WW. Asthma Exacerbations: Pathogenesis, Prevention, and Treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract* (2017) 5:918–927. doi: 10.1016/j.jaip.2017.05.001
42. Gour N, Wills-Karp M. IL-4 and IL-13 signaling in allergic airway disease. *Cytokine* (2015) 75:68–78. doi: 10.1016/j.cyto.2015.05.014
43. Manson ML, Säfholm J, James A, Johnsson AK, Bergman P, Al-Ameri M, Orre AC, Kärrman-Mårdh C, Dahlén SE, Adner M. IL-13 and IL-4, but not IL-5 nor IL-17A, induce hyperresponsiveness in isolated human small airways. *J Allergy Clin Immunol* (2020) 145:808-817.e2. doi: 10.1016/J.JACI.2019.10.037
44. Nagase H, Ueki S, Fujieda S. The roles of IL-5 and anti-IL-5 treatment in eosinophilic diseases: Asthma, 396 eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, and eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergol Int* (2020) 69:178–186. doi: 10.1016/J.ALIT.2020.02.002
45. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, Humbert M, Katz LE, Keene ON, 399 Yancey SW, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* (2014) 371:1198–1207. doi: 10.1056/NEJMOA1403290
46. Eger K, Kroes JA, ten Brinke A, Bel EH. Long-Term Therapy Response to Anti-IL-5 Biologics in Severe Asthma-A Real-Life Evaluation. *J allergy Clin Immunol Pract* (2021) 9:1194–1200. doi: 10.1016/J.JAIP.2020.10.010
47. Busse WW, Brusselle GG, Korn S, Kuna P, Magnan A, Cohen D, Bowen K, Piechowiak T, Wang MM, Colice G. 405 Tralokinumab did not demonstrate oral corticosteroid-sparing effects in severe asthma. *Eur Respir J* (2019) 53: doi: 10.1183/13993003.00948-2018
48. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, Busse WW, Ford L, Sher L, FitzGerald JM, et al. 408 Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* (2018) 378:2486– 409 2496. doi: 10.1056/NEJMOA1804092
49. Bourdin A, Papi AA, Corren J, Virchow JC, Rice MS, Deniz Y, Djandji M, Rowe P, Pavord ID. Dupilumab is effective in type 2-high asthma patients receiving high-dose inhaled corticosteroids at baseline. *Allergy* (2021) 76:269–280. doi: 10.1111/ALL.14611
50. Conde E, Bertrand R, Balbino B, Bonnefoy J, Stackowicz J, Caillot N, Colaone F, Hamdi S, Houmadi R, Loste A, 414 et al. Dual vaccination against IL-4 and IL-13 protects against chronic allergic asthma in mice. *Nat Commun* (2021) 12: doi: 10.1038/S41467-021-22834-5
51. Okayama Y, Matsumoto H, Odajima H, Takahagi S, Hide M, Okubo K. Roles of omalizumab in various allergic diseases. *Allergol Int* (2020) 69:167–177. doi: 10.1016/J.ALIT.2020.01.004

52. Rigas D, Lewis G, Aron JL, Wang B, Banie H, Sankaranarayanan I, Galle-Treger L, Maazi H, Lo R, Freeman GJ, 419 et al. Type 2 innate lymphoid cell suppression by regulatory T cells attenuates airway hyperreactivity and requires inducible T-cell costimulator-inducible T-cell costimulator ligand interaction. *J Allergy Clin Immunol* (2017) 139:1468-1477.e2. doi: 10.1016/J.JACI.2016.08.034
53. Krishnamoorthy N, Burkett PR, Dalli J, Abdunour R-EE, Colas R, Ramon S, Phipps RP, Petasis NA, Kuchroo VK, Serhan CN, et al. Cutting edge: maresin-1 engages regulatory T cells to limit type 2 innate lymphoid cell activation and promote resolution of lung inflammation. *J Immunol* (2015) 194:863–867. doi: 10.4049/JIMMUNOL.1402534
54. Kobayashi T, Iijima K, Dent AL, Kita H. Follicular helper T cells mediate IgE antibody response to airborne allergens. *J Allergy Clin Immunol* (2017) 139:300-313.e7. doi: 10.1016/J.JACI.2016.04.021
55. Varricchi G, Harker J, Borriello F, Marone G, Durham SR, Shamji MH. T follicular helper (Tfh) cells in normal immune responses and in allergic disorders. *Allergy* (2016) 71:1086–1094. doi: 10.1111/ALL.12878
56. Zhang W, Lin C, Sampath V, Nadeau K. Impact of allergen immunotherapy in allergic asthma. *Immunotherapy* (2018) 10:579–593. doi: 10.2217/imt-2017-0138
57. Yao Y, Chen CL, Yu D, Liu Z. Roles of follicular helper and regulatory T cells in allergic diseases and allergen immunotherapy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* (2021) 76:456–470. doi: 10.1111/all.14639
58. Valenta R, Campana R, Niederberger V. Recombinant allergy vaccines based on allergen-derived B cell epitopes. *435 Immunol Lett* (2017) 189:19–26. doi: 10.1016/J.IMLET.2017.04.015
59. Schütze N, Trojandt S, Kuhn S, Tomm JM, von Bergen M, Simon JC, Polte T. Allergen-Induced IL-6 Regulates IL-9/IL-17A Balance in CD4+ T Cells in Allergic Airway Inflammation. *J Immunol* (2016) 197:2653–2664. doi: 10.4049/JIMMUNOL.1501599
60. Sehra S, Yao W, Nguyen ET, Glosson-Byers NL, Akhtar N, Zhou B, Kaplan MH. TH9 cells are required for tissue mast cell accumulation during allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* (2015) 136:433-440.e1. doi: 10.1016/J.JACI.2015.01.021
61. Buttrick TS, Wang W, Yung C, Trieu KG, Patel K, Khoury SJ, Ai X, Elyaman W. Foxo1 Promotes Th9 Cell Differentiation and Airway Allergy. *Sci Rep* (2018) 8:1–10. doi: 10.1038/s41598-018-19315-z
62. Watanabe A, Mishima H, Renzi PM, Xu LJ, Hamid Q, Martin JG. Transfer of allergic airway responses with antigen-primed CD4+ but not CD8+ T cells in brown Norway rats. *J Clin Invest* (1995) 96:1303–1310. doi: 10.1172/JCI118165
63. Raundhal M, Morse C, Khare A, Oriss TB, Milosevic J, Trudeau J, Huff R, Pilewski J, Holguin F, Kolls J, et al. 448 High IFN- γ and low SLPI mark severe asthma in mice and humans. *J Clin Invest* (2015) 125:3037–3050. doi: 10.1172/JCI80911
64. Yu M, Eckart MR, Morgan AA, Mukai K, Butte AJ, Tsai M, Galli SJ. Identification of an IFN- γ /mast cell axis in a mouse model of chronic asthma. *J Clin Invest* (2011) 121:3133–3143. doi: 10.1172/JCI43598
65. Kikkawa Y, Sugiyama K, Obara K, Hirata H, Fukushima Y, Toda M, Fukuda T. Interferon-alpha inhibits airway eosinophilia and hyperresponsiveness in an animal asthma model [corrected]. *Asia Pac Allergy* (2012) 2:256. doi: 10.5415/APALLERGY.2012.2.4.256
66. Hellings PW, Kasran A, Liu Z, Vandekerckhove P, Wuyts A, Overbergh L, Mathieu C, Ceuppens JL. Interleukin- 456 17 orchestrates the granulocyte influx into airways after allergen inhalation in a mouse model of allergic asthma. *457 Am J Respir Cell Mol Biol* (2003) 28:42–50. doi: 10.1165/RCMB.4832
67. Ricciardolo FLM, Sorbello V, Folino A, Gallo F, Massaglia GM, Favatà G, Conticello S, Vallese D, Gani F, 459 Malerba M, et al. Identification of IL-17F/frequent exacerbator endotype in asthma. *J Allergy Clin Immunol* (2017) 140:395–406. doi: 10.1016/J.JACI.2016.10.034
68. Dragon S, Rahman MS, Yang J, Unruh H, Halayko AJ, Gounni AS. IL-17 enhances IL-1beta-mediated CXCL-8 release from human airway smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* (2007) 292: doi: 10.1152/AJPLUNG.00306.2006
69. Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol* (2013) 13:159–175. doi: 10.1038/NRI3399
70. Lachowicz-Scroggins ME, Dunican EM, Charbit AR, Raymond W, Looney MR, Peters MC, Gordon ED, 467 Woodruff PG, Lefrançais E, Phillips BR, et al. Extracellular DNA, Neutrophil Extracellular Traps, and

- Inflammasome Activation in Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* (2019) 199:1076–1085. doi: 10.1164/RCCM.201810-1869OC
71. Panettieri RA. The Role of Neutrophils in Asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* (2018) 38:629–638. doi: 10.1016/J.IAC.2018.06.005
72. Ray A, Kolls JK. Neutrophilic Inflammation in Asthma and Association with Disease Severity. *Trends Immunol* (2017) 38:942–954. doi: 10.1016/j.it.2017.07.003
73. Snelgrove RJ, Patel DF, Patel T, Lloyd CM. The enigmatic role of the neutrophil in asthma: Friend, foe or indifferent? *Clin Exp Allergy* (2018) 48:1275–1285. doi: 10.1111/CEA.13191
74. Wang Q, Li H, Yao Y, Xia D, Zhou J. The Overexpression of Heparin-Binding Epidermal Growth Factor Is Responsible for Th17-Induced Airway Remodeling in an Experimental Asthma Model. *J Immunol* (2010) 185:834–841. doi: 10.4049/jimmunol.0901490
75. Lu S, Li H, Gao R, Gao X, Xu F, Wang Q, Lu G, Xia D, Zhou J. IL-17A, But Not IL-17F, Is Indispensable for Airway Vascular Remodeling Induced by Exaggerated Th17 Cell Responses in Prolonged Ovalbumin-Challenged Mice. *J Immunol* (2015) 194:3557–3566. doi: 10.4049/jimmunol.1400829
76. Al-Ramli W, Préfontaine D, Chouiali F, Martin JG, Olivenstein R, Lemièrre C, Hamid Q. T(H)17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* (2009) 123:1185–1187. doi: 10.1016/J.JACI.2009.02.024
77. Esty B, Harb H, Bartnikas LM, Charbonnier LM, Massoud AH, Leon-Astudillo C, Visner G, Subramaniam M, Phipatanakul W, Chatila TA. Treatment of severe persistent asthma with IL-6 receptor blockade. *J Allergy Clin Immunol Pract* (2019) 7:1639-1642.e4. doi: 10.1016/J.JAIP.2019.02.043
78. Busse WW, Holgate S, Kerwin E, Chon Y, Feng J, Lin J, Lin S-L. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* (2013) 188:1294–1302. doi: 10.1164/RCCM.201212-2318OC
79. Kwah JH, Peters AT. Asthma in adults: Principles of treatment. *Allergy asthma Proc* (2019) 40:396–402. doi: 10.2500/AAP.2019.40.4256
80. Slovick A, Douiri A, Muir R, Guerra A, Tsioulos K, Hay E, Lam EPS, Kelly J, Peacock JL, Ying S, et al. Intradermal grass pollen immunotherapy increases T H 2 and IgE responses and worsens respiratory allergic symptoms. *J Allergy Clin Immunol* (2017) 139:1830-1839.e13. doi: 10.1016/J.JACI.2016.09.024
81. Romeo MJ, Agrawal R, Pomés A, Woodfolk JA. A molecular perspective on TH2-promoting cytokine receptors in patients with allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* (2014) 133: doi: 10.1016/J.JACI.2013.08.006
82. Homburg U, Renz H, Timmer W, Hohlfeld JM, Seitz F, Lüer K, Mayer A, Wacker A, Schmidt O, Kuhlmann J, et al. Safety and tolerability of a novel inhaled GATA3 mRNA targeting DNzyme in patients with TH2-driven asthma. *J Allergy Clin Immunol* (2015) 136:797–800. doi: 10.1016/J.JACI.2015.02.018
83. Krug N, Hohlfeld JM, Kirsten A-M, Kornmann O, Beeh KM, Kappeler D, Korn S, Ignatenko S, Timmer W, Rogon C, et al. Allergen-induced asthmatic responses modified by a GATA3-specific DNzyme. *N Engl J Med* (2015) 372:1987–1995. doi: 10.1056/NEJMOA1411776

*Review Article***T-helper cells and their cytokines in the pathogenesis and treatment of asthma**

Received: 07/03/2023 - Accepted: 19/06/2024

Soheil Sadr 1
Nooshin Mehr Soleymani 2
Macan Shafie 1
Hassan Borji 2*

¹ Department of Clinical Sciences,
Faculty of Veterinary Medicine,
Ferdowsi University of Mashhad,
Mashhad, Iran

² Department of Pathobiology, Faculty
of Veterinary Medicine, Ferdowsi
University of Mashhad, Mashhad, Iran

Email: hborji@um.ac.ir

Abstract

Introduction: Over the past several decades, considerable progress has been made in understanding chronic inflammation and airway remodeling in asthma. Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways that causes reversible obstruction of the airways. Asthma symptoms include reversible obstruction of the airways that clear on their own or remit with treatment. "Th2-high" asthma is dominated by eosinophils, sensitive to glucocorticoids, and caused by glucocorticoids. T-helper-2(Th2) immune responses are derived when airway epithelial cells are stimulated by allergens. A series of cytokines are produced first by 2-innate lymphoid cells (ILC2) and then by Th2 cells. These include Interleukin-4(IL-4), Interleukin-5(IL-5), and Interleukin-13(IL-13). Eosinophil inflammation is promoted by IL-5, and IgE production is promoted by IL-13 and IL-4. "Th2-low" asthma is currently defined only as the absence of Th2 inflammation, which may occur in conjunction with other Th cells. It is thought that Th1 and Th17 produce cytokines that are capable of recruiting neutrophils in "Th2-low" asthma. There are several therapeutic approaches involved in the treatment of asthmatic attacks caused by Th cells, as well as a number of potential directions for future research, listed in this review.

Acknowledgement: There is no conflict of interest