

Astıma Karşı Oluşan İmmün Yanıt

Gamze KIRKIL^a

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

ÖZET

Hava yollarının kronik inflamasyonu ile karakterize astıma karşı hem doğal hem de edinsel immün yanıt gelişmektedir. Hayatın erken döneminde mikrobik ürünler ile karşılaşmanın yardımcı T hücre (Th) 2 yanıtını Th1 yanıtına değiştirdiği bilinmektedir. Doğal immünyetede temel rol oynayan reseptörler toll-like reseptörler (TLR)'dir. Bronş epitel hücreleri ise inflamasyonda rol alan en önemli hücrelerdir, bu hücreler antijen sunan hücre (APC) özelliği taşırlar, salgıladıkları birçok büyüme faktörü ile hava yolu yeniden yapılanmasına katkıda bulunurlar. Doğal immünyetede rol alan diğer hücreler; dendritik hücreler, bazofiller, mast hücreleri, eozinofiller, monositler, makrofajlar, trombositlerdir. Edinsel immün yanıt ise hücrel ve humöral immün yanıt şeklinde ortaya çıkmaktadır. Uzun süredir astım patogenezinde temel rol oynayan hücrelerin Th2 hücreler olduğu bilinmektedir. Ancak son zamanlarda Th1, Th9, Th17, Th25, folliküler T hücre, regülatör T hücre, invariant natural killer T hücreler ve $\gamma\delta$ T hücrelerin de patogeneze katkıda buldukları gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Astım, Doğal immün yanıt, Edinsel immün yanıt.

ABSTRACT

Immune Response Against to Asthma

Both innate and adaptive immune responses develop against to asthma which is characterized by chronic inflammation of the airways. It is known that contacting the products of microorganisms in early period of life changes the T helper (Th) 2 cell response to Th1 response. Basic receptors of innate immunity are toll-like receptors (TLR). Bronchial epithelial cells are the most important cells that take part in inflammation, these cells act as antigen presenting cells (APC), and they contribute to the airway remodelling by secreting some growth factors. The other cells in innate immunity are; dendritic cells, basophils, mast cells, eosinophils, monocytes, macrophages, platelets. Adaptive immune response occurs as cellular and humoral immunity. It is known for a long time that basic cells in asthma pathogenesis are Th2 cells. But recently it is shown that Th1, Th9, Th17, Th25, follicular T cell, regulator T cell, invariant natural killer T cell, and $\gamma\delta$ T cell contribute to the pathogenesis.

Key words: Asthma, Innate immune response, Adaptive immun response.

Astım hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalıdır. Bu inflamasyonun oluşumunda hem doğal hem de edinsel immünyetenin hücreleri ve sitokinleri rol oynamaktadır. Astıma karşı oluşan immün yanıtı temel olarak iki başlık altında toplayabiliriz; doğal immün yanıt ve edinsel immün yanıt.

1) Doğal İmmün Yanıt

Geçmişte astım araştırmalarının çoğu edinsel, antijen bağımlı immün yanıt üzerine odaklanmıştır. Son çalışmalarda ise doğal, antijen bağımlı olmayan immün yanıtın astım patogenezinde önemli olduğu ispatlanmıştır. Hayatın erken döneminde mikrobik ürünler ile karşılaşma, doğumda baskın olan yardımcı T hücre (Th) 2 yanıtını Th1 yanıtına değiştirir. Mikrobiyal ürünler ile karşılaşmanın azalması, Th2 fenotipini ve allerjik astım gelişimini artırabilir.

A. Doğal immünyetenin reseptörleri

A.1. Toll-like reseptörler

Hayatın erken dönemlerinde, Toll-like reseptörleri (TLRs) de içeren doğal immün yanıtın reseptörleri ile etkileşime giren mikroorganizmalar, allerjik edinsel immün yanıtın gelişimini sınırlandırabilir. TLR'ler farklı spesifik ligandlara bağlanan patern tanıma reseptörleridir (PRR). TLR1, 2, 4, 5 ve 9 bakterileri tanır, TLR6 mantarları tanır, TLR3 ve 9 hem virüsleri hem de protozoaları tanır (1). TLR'lerin sinyal domaini yoktur, adaptör proteinlere bağlanarak sinyal kaskadını başlatırlar. TLR1, 2, 6 ve 9 My88 veya MAL/Tirap'ı içeren heterodimer üzerinden, TLR4 ise MyD88 ve Trif üzerinden sinyal oluşturur (2). Her iki yolak çakışabilir ve NF- κ B aktivasyonunu uyarır. Edinsel immün yanıtta antijen, antijen sunan hücrelere MHC sınıf II ile sunulur, ancak ko-stimülatör moleküllere (CD80,

^a Yazışma Adresi: Dr. Gamze KIRKIL, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye
Tel: 0424 2333555
e-mail: gamkirkil@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 16.03.2013

Kabul Tarihi/Accepted: 09.05.2013

CD86 ve CD40) ihtiyaç duyulur. Trif'in en önemli fonksiyonlarından biri, bir ko-stimülator protein olan IFN- β 'nin üretimini tetiklemesidir. Bu doğal sinyalin kaybı allerji ve astım gelişiminde önemli olabilir. Deneysel astım modelinde TLR2 aktivasyonunun allerjik inflamasyonda artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır (3). Başka bir çalışmada TLR2 ve TLR4 ligandlarının allerjik yanıtı azalttığı gösterilmiştir (4).

A.2. NOD proteinleri

NOD proteinleri yapısal olarak kaspaz aktivasyonu ve tanıma domaini (CARD domaini), santralde lokalize nükleotid-bağlama oligomerizasyon domaini (NOD) ve çok sayıda C-terminal lösinden oluşan intraselüler ve sitoplazmik bir reseptördür (5). İnsanlarda 2 adet NOD proteini tanımlanmıştır; NOD1 ve NOD2. Kromozom 7p17 üzerinde yer alan NOD1 geni astım ile ilişkilidir (6). Erişkin Almanlarda yapılan bir çalışmada bu gende mutasyon olan kişilerde atopi ve astım sıklığının arttığı gösterilmiştir (7).

B. Doğal immünitenin hücreleri

B.1. Bronş epitel hücreleri

Hava yolu epitel inflamasyonda en önemli yapı olarak yerini almaktadır. Bronş epitel hücrelerinin antijen sunumunda çok önemli olan MHC sınıf II antijenlerini eksprese ettiği gösterilmiştir (8). Bu nedenle bu hücreler antijen sunan hücre (APC) özelliği taşırlar. İnsan bronş epitel hücreleri aynı zamanda CD40 ve ICAM-1 de eksprese eder ve bu moleküllerin ekspresyonu IFN- γ ile artırılabilir (9). Ayrıca, bronş epitel hücreleri TLR1-6 ve TLR9'u da eksprese eder (10).

Normal koşullarda hava yolu epitel son derece düzenli ve geçirgen olmayan bir bariyerdir. Ancak astım hastalarında epitel sıkı bağlantılarının ve desmozomal bağların kopması, kolumnar hücrelerin kaybolması ile epitel frajil hale gelir. Bu nedenle de permeabilite artar ve çok daha fazla iritanın dokunun derinliğine gidebilmesine neden olur (11).

Astımda hava yolu epitel kronik bir yara sürecine girmekte, yarayı iyileştirme çabası ile pek çok sitokin ve büyüme faktörü salgılamaktadır. Epitel tamirinde temel büyüme faktörü olan epidermal growth faktör (EGF) stimülasyonu, mukus salgılayan bir fenotipe ve nötrofilleri içeren bir inflamatuvar yanıt değişikliğine neden olabilir, bu da daha kronik ve ağır astımın özellikleridir. Epitelden ayrıca nötrofilleri ortama çeken diğer kemokinler, platelet-derived growth factor (PDGF), fibroblast growth factor (FGF), transforming growth factor (TGF- β) gibi fibroblast ve düz kas üzerinde aktif olan pek çok büyüme faktörü salgılanır. TGF- β 'nin salınımı, hava yolu yeniden yapılanmasına gidecek süreçte temeldir (12).

B.2. Dendritik hücreler

Dendritik hücreler (DC), edinsel immün yanıtın başlangıcında ve düzenlenmesinde temel rol oynayan

APC'lerdir (13). Bu hücreler aynı zamanda doğal ve edinsel immün yanıt arasında önemli bir köprü görevi görür. DC'ler CD34+ kemik iliği progenitor hücrelerinden veya CD14⁺ monositlerden gelişir ve 3 tip immatür DC'ye farklılaşır; Langarhan's hücreleri, miyeloid DC ve plazmositoid DC. İmmatür DC'lerin antijen alım kapasitesi en yüksektir. Matür DC'ler indüklenebilir T hücre ko-stimülator (ICOS) ligandı, CD80 ve CD86 eksprese ederler, bu moleküller T regülator hücre aracılı hava yolu hiperreaktivitesini azaltmada son derece önemlidir (14).

B.3. Mast hücreleri ve bazofiller

Mast hücresi ve bazofiller, yüzeylerinde bulunan yüksek afiniteli IgE reseptörlerinin (Fc ϵ RI) antijenle kenetlenmesinden sonra sitoplazmalarında bulunan veya yeni oluşturulan mediyatorleri ortama salarak allerjik inflamasyonda proinflamatuvar rol üstlenen hücrelerdir. Antijen provokasyonundan sonra ilk birkaç dakikada oluşan erken astmatik yanıt mast hücresine bağlı bir yanıttır. Mukoza tipi mast hücreleri inhaler allerjenlere çok duyarlıdır ve bronkokonstrüksiyona neden olur. Büyük ve küçük hava yollarında hava yolu düz kas dokusu içinde bulunan konnektif doku tipi mast hücreleri LTD₄, PGD₂ ve histamin gibi mediyatorlar aracılığı ile fibrogezeze neden olurlar (15).

Aktive olan mast hücreleri, alt tiplerinden bağımsız olarak, histamin, triptaz, heparin, sitokinler gibi granüosit içinde önceden oluşmuş mediyatorleri ve PGD₂, TxA₂, LTC₄, LTD₄ gibi yeni oluşturulan eikosanoidleri salarlar. Bu maddeler bronkokonstrüksiyon ve mikrovasküler permeabilite artışı yaparlar. PGD₂ ve LTD₄ eozinofil, makrofaj, bazofil ve mast hücrelerindeki yüzey reseptörleri ile etkileşime girerek kemoatraktan olarak da rol oynar (11).

B.4. Eozinofiller

Eozinofiller major basic protein (MBP), eozinofil peroksidaz (EPO), eozinofil katyonik protein (ECP) gibi proteinler için zengin bir kaynaktır. Bu maddeler epitel aralıklarının genişlemesinden ve epitel hücrelerinin tabakalar halinde dökülmesinden sorumludur (16). Eozinofiller aynı zamanda PGI₂ ve sisteinil lökotrienler gibi eikosanoidleri oluşturma ve dokuda hasar yapan süperoksid, sitokin ve kemokin salgılayabilme kapasitesine sahiptir. Serbestleştirdikleri lökotrienler ile düz kas hücrelerini uyarak bronkokonstrüksiyona, endotel uyarak geçirgenlik artışına neden olurlar (17). Eozinofiller ayrıca PAF, IL-8, MIP-1, RANTES, MCP-1 sentezleyebilir. Aktif hale geldiklerinde IL-1, 3, 4, 5, 6, 10, 16, GM-CSF, TNF- α gibi sitokinleri serbestleştirir (18).

Son zamanlarda eozinofillerin astımda görülen inflamasyonda temel hücre olma özelliği sorgulanmaktadır. Anti IL-5 monoklonal antikoları ile yapılan çalışmalarda, IL-5 antagonizmasından sonra periferik kan ve balgam eozinofillerinde belirgin azalma tespit edilmesine rağmen, geç astmatik yanıtta, hava yolu

fonksiyonlarında ve bronşiyal hiperreaktivitede bu düzelme görülmemiştir (11).

B.5. Monosit ve makrofajlar

Monositler, GM-CSF ve IL-4'ün varlığında makrofaj ve dendritik hücelere dönüşebilirler. Kronik astımda monosit ve makrofajlar hava yolu mukozasında belirgin miktarda bulunur. Bu hüceler sisteinil lökotrien, reaktif oksijen ve çok sayıda lizozomal enzim için önemli bir kaynaktır. Özellikle steroid rezistan astımlılarda daha fazla rol oynadıkları düşünülmektedir (19).

B.6. Trombositler

Kemik iliği megakaryositleri tarafından üretilen trombositlerin önemli proinflamatuvar etkileri vardır. Trombositler yüzeylerinde IgG için Fc reseptörleri ve IgE için düşük afiniteli (FcεRII) reseptörleri taşımaktadır. Antijen FcεRII reseptörüne bağlandığında trombositleri etkinleştiren faktör (PAF) salınımı gerçekleşmektedir (20).

2) Edinsel İmmün Yanıt

İki tip edinsel immün yanıt vardır; 1) Hücresele immün yanıt; T lenfositlerle hücre içi mikroorganizmalar ile mücadelede rol alır, 2) Humoral immün yanıt; B lenfositlerle hücre dışı mikroorganizmalar ve toksinler ile mücadele eder.

A. Hücresele İmmün Yanıt

A.1. CD8⁺ T hücreler (Sitotoksik T hücreler)

Sitotoksik T lenfositler, antijen sunan hücrelerin ve hedef hücrelerin yüzeylerindeki MHC-I molekülü ile birleşmiş olan endojenik peptid antijenleri kendilerinde bulunan αβ TCR'ler yardımı ile tanıyarak uyarılırlar. Bu uyarımdan sonra sitotoksik T lenfositleri, perforin olarak isimlendirilen ve hedef hücrenin membranında nokta şeklinde geniş yuvarlak boşluklar oluşturan maddeler sentezlerler, hedef hücrenin yüzeyinde oluşan boşluklardan girerek hücrenin DNA'sını tahrip ederler (21).

Bazı çalışmalarda astım hastalarının hava yollarında IL-4 ve IL-5 eksprese eden CD8⁺ T hücre popülasyonunun varlığı tanımlanmıştır (22). Allerjik hava yolu hastalığı fare modelinde CD8⁺ hafıza T hücrelerin, hava yolu hiperreaktivitesini ve Th2 inflamasyonunu azalttığı bildirilmiştir (23). Bu nedenle, Th2 yanıtın gelişiminin frenlenmesinde hava yolunda bulunan CD8⁺ hafıza T hücreler önemli rol oynuyor görünmektedir.

A.2. CD4⁺ T hücreler (T helper hücreler)

A.2.a. T helper 1 hücreler

Th1 hücrelerin temel sitokini IFN-γ'dır ve üretimi doku spesifik transkripsiyon faktörü T-bet tarafından kontrol edilir. Naif T hücrelerin Th1 hücre yönünde gelişiminden IFN-γ sorumludur (24). IFN-γ, antijen

sunan hücrelerden IL-12 salınımını artırır, böylelikle Th1 farklılaşmasını hızlandırır (25). IFN-γ'nın eozinofilleri aktive ettiği veya ICAM-1 ekspresyonu ile inflamatuvar hücrelerin ortamda birikmesine neden olduğu ispatlanmıştır (26, 27). Anti-IFN-γ antikorunun uygulanması ile hava yolu hiperreaktivitesi ve hava yolu nötrofilisinin engellendiğini bildiren çalışma yanında (28), anti-IFN-γ antikor tedavisinin Th1 aracılı hava yolu nötrofilisi veya hava yolu hiperreaktivitesi üzerine inhibitör etkisinin olmadığını bildirenler de vardır (29).

A.2.b. T helper 2 hücreler

Th2 lenfositler salgıladıkları sitokinler ile astım oluşumuna öncülük eden olayların başlamasını sağlar. Bu sitokinler IL-4, IL-5 ve IL-13'tür. IL-4, naif T helper hücrelerde GATA-3 ekspresyonunu artırır, bu nedenle ilk farklılaşmada ve allerjen spesifik Th2 hücrelerin ekspansiyonunda çok önemlidir (30). IL-4, Th2 hücre gelişimindeki önemi yanında IgE aracılı allerjik reaksiyonda da temel rol oynar. IL-5, B hücre farklılaşması, eozinofillerin farklılaşması, inflamasyon alanına toplanması, aktivasyonu ve periferdeki yaşam süresi üzerine etkilidir (31). IL-13, esas olarak hava yolu epitel hücrelerini ve düz kas hücrelerini etkileyerek mukus hipersekresyonu, subepitelyal fibrozis ve hava yolu hiperreaktivitesinin gelişimine neden olur (32).

A.2.c. T helper 9 Hücreler

TGF-β, T helper hücrelerin farklılaşmasını yeniden düzenleyerek IL-9 üreten Th9 hücre fenotipine dönüşümü sağlar (33). Th9 hücreler IL-9 ve IL-10 üretirler. Transkripsiyon faktörleri; PU-1 ve IRF-4'tür. IL-9, mast hücrelerinin surveyini uzatır, IL-6 üretimini (34), mast hücre proteaz üretimini ve yüksek afiniteli IgE reseptör (FcεRIα) ekspresyonunu artırır (35). Ayrıca T hücrelerinde büyüme faktörü gibi etki ederek antijen bağımsız T helper hücre klonlarının gelişimini destekler (36), IL-5 ile sinerjist olarak eozinofil matürasyonunu sağlar (37). Ayrıca IL-9'un hava yolu epitel hücrelerinde mukus üretimini artırdığı gösterilmiştir (38). Transgenic farelerin hava yollarında IL-9 geninin aşırı eksprese olduğu, bu durumun da şiddetli hava yolu inflamasyonu, lenfosit ve eozinofil infiltrasyonu, mast hücre hiperplazisi ve subepitelyal kollajen birikimi ile sonlandığı gösterilmiştir (39). Başka bir çalışmada hava yolu obstrüksiyon derecesi (FEV₁) ve metakolin ile hava yolu hiperreaktivitesinin IL-9 mRNA ekspresyonu ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (40).

A.2.d. T helper 17 Hücreler

Th17 diferansiyasyonu ve proliferasyonu kompleks ve multifaktöriyel bir süreçtir. TCR ile birlikte sunulan antijenin bağlanması ile farklı sitokin yolları Th17 diferansiyasyonunu başlatır. Th17 dizisi transkripsiyon faktörleri; RORγt ve RORα'dır. Th1 ve Th2 immünitelerini başlatan bazı sitokinler, RORγt ekspresyonunu inhibe ederek Th17 polarizasyonunu inhibe eder. Th17

hücrelerinin farklılaşmasında TGF- β ve IL-6 sitokinlerinin birlikte uyarımının etkili olduğu gösterilmiştir. TGF- β sitokini tek başına etki ettiği zaman T hücre farklılaşmasını antiinflamatuar özellikteki regülatör T hücreleri yönüne doğru ilerletmekte, IL-6 ile birlikte uyarım sağlandığı zaman ise en proinflamatuar T hücre gurubunun gelişimini sağlamaktadır (41). IL-6 ve IL-21 IL-17 üretiminin regülasyonunda rol oynar (42). IL-21 aynı zamanda IL-23R ekspresyonuna da neden olur. Hem IL-6 hem de IL-21, Th17 diferansiyasyonunu başlatabilir, ancak in vivo ortamda çok önemli görünmemektedir. IL-6 sinyali, STAT3'ü ve ROR γ t'yi aktive eder. TGF β reseptörü üzerinden sinyal oluşumu da Th17 gelişiminde çok önemlidir. IL-18, Th1 hücrelerinden IFN γ salgılanmasını güçlü bir şekilde uyarır. IL-33, Th2 hücrelerinde IL-5 ve IL-13'ü upregüle eder. IL-23, Th7 hücrelerinde IL-22 sekresyonunu artırır (43).

Nötrofilik inflamasyon ve ağır astım arasındaki ilişkide görevli hücrelerin Th17 hücreler olduğu bildirilmiştir. Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında, astım hastalarının periferik kan mononükleer hücrelerinde IL-17A⁺ hücrelerinin arttığı tespit edilmiştir (44). Ayrıca IL-17A mRNA'nın, astım hastalarının bronşiyal biyopsilerinden izole edilen fibroblastlarda inflamatuvar mediyatör sentezini artırdığı tespit edilmiştir (45). Araştırmacılar astımda, Th17 hücrelerin ve IL-17A'nın, IL-8 aracılığı ile nötrofilik inflamasyona öncülük ettiğini düşünmüşlerdir. Aynı zamanda, serum yüksek IL-17A düzeyinin olmasının ağır astım için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (46). IL-17F'in de astımda görülen inflamasyonda rol oynadığı bilinmektedir. Fare Th17 hücrelerinin IL-13 reseptörlerini eksprese ettiği, IL-13'ün IL-17 üretimini baskıladığı, bu nedenle de astımlı hastalarda IL-13 blokajının Th17 yanıtına dönüşümü sağlayabileceği bildirilmiştir (47).

A.2.e. T helper 25 Hücreler

IL-25, IL-17 sitokin ailesine aittir, IL-17E olarak da adlandırılır, ancak IL-17A veya IL-17F'nin tetiklediği sitokinlerden tamamen farklı bir sitokin profilini uyarır. Aktif Th2 hücrelerinde eksprese edildikleri bildirilmiştir ve T helper hücrelerin yeni bir alt tipi olarak tanımlanmıştır (48). IL-25'in intraperitoneal uygulandığı bir çalışmada, hava yolu aşırı duyarlılığının geliştiği, mukus üretiminin arttığı ve epitel hücrelerinde hiperplazi geliştiği bildirilmiştir (49). Deneysel astım modeli oluşturulan bir çalışmada, IL-25 bloke edildiğinde hava yolu aşırı duyarlılığı gelişmediği, allerjen spesifik IgE üretilmediği ve mukus üretiminde artış olmadığı tespit edilmiştir (50).

A.2.f. Folliküler helper T hücreler

Folliküler helper T hücreler (T_{FH} hücre), efektör ve hafıza B hücrelerinin gelişimini regüle eder. T_{FH} hücrelerde tanımlanan transkripsiyon faktörü Bcl-6'dır (51). İndüklenebilir T hücre ko-stimülasyonunun (CD278

veya ICOS) T_{FH} hücreler için sinyal oluşturduğu ispatlanmıştır, çünkü ICOS'u olmayan fareler herhangi bir T_{FH} hücre geliştirememiştir (52). ICOS'un aktive CD4⁺ T hücrelerden IL-21 sekresyonunu artırdığı ve T_{FH} hücrelerin gelişiminde IL-21'in hayati önem taşıdığı gösterilmiştir (53). Antijen ile karşılaşan T_{FH} hücreler germinal merkezde, B hücre-T hücre sınırında CD40'a bağlanan CD40L ekspresyonunu artırır. T_{FH} hücre CD40L ve B hücre CD40 B hücre içinde AICD (Activation-Induced Cytidine Deaminase) indüksiyonunu içeren intraselüler reseptör ve gen ekspresyonunu düzenlerler (54). AICD, B hücre antikorlarının IgM'den IgG'ye sınıf dönüşümüne ve klonal proliferasyon sırasında somatik hipermutasyona yardımcı olur. Sınıf dönüşümü geçiren antikor daha iyi efektör fonksiyon kazanır.

A.2.g. Regülatör T hücreler (Treg hücre)

Treg hücreler CD4⁺CD25^{hi} hücrelerdir, foxP3 transkripsiyon faktörünün ekspresyonu ile karakterizedir. Treg hücrelerinin temel fonksiyonu bağışıklık yanıtının gerekemediği zamanda baskılanmasını sağlamaktır. Bu mekanizma özellikle otoimmün yanıtların baskılanmasında ve enfeksiyon sonrasında patojen mikroorganizmanın temizlenmesinde yararlıdır. Treg hücrelerin astım ile ilişkisi birçok çalışmada araştırılmıştır. Atopik hastalıklarda, allerjene karşı Th2 yanıt supresyonunun hem CD25^{hi}FoxP3⁺ hem de IL-10 üreten hücrelerin eksikliğine bağlı olduğu gösterilmiştir (55). Ayrıca, astımlı çocukların bronkoalveolar lavaj sıvılarında CD25^{hi}FoxP3⁺ sayı ve fonksiyonlarının kontrol grubuna göre azaldığı tespit edilmiştir (56). Astımlı hastalarda Treg hücre fonksiyonlarının artışı Th2-ilişkili inflamasyonu kontrol altına alabilir. IL-2/anti IL-2 antikor kompleksinin Treg hücre gelişimini artırdığı ve hava yolu hiperreaktivitesini azalttığı belirtilmiştir (57).

A.3. İnvariant natural killer T hücreler

İnvariant natural killer T (iNKT) hücreler, antijen sunan molekül CD1d tarafından TCR'lere sunulan glikolipid α -galaktozilseramide (α -GalCer)'i selektif olarak tanıyan invariant değişken bölge TCR α -zinciri 14-bağlı bölge 18 (V α 14-J α 18) ile karakterizedir (58). iNKT hücrelerinin Th2 hücreler ile birlikte veya adaptif immüniteden bağımsız olarak hava yolu hiperreaktivitesine neden olabileceği düşünülmüştür (59). Tüm astım hastalarının bronkoalveolar lavaj sıvısında ve akciğerlerinde baskın T hücre tipinin iNKT olduğu bildirilen bir çalışma yayınlanmış, ancak daha sonra bu bulguyu doğrulayan bir çalışma yapılmamıştır (60). Zıt olarak başka bir çalışmada, astım hastalarının hava yollarında tespit edilen iNKT hücrelerinin toplam T hücrelerinin sadece az bir bölümünü oluşturduğu bildirilmiştir (61). Mevcut verilerle iNKT hücrelerinin astım fenotipini düzenlemede rolü olabileceğini ancak astmatik yanıtın kritik bir bileşeni olmadığını söyleyebiliriz.

A.4. $\gamma\delta$ T hücreler

$\gamma\delta$ T hücreler, dendritik hücreler üzerindeki CD1 molekülleri ile sunulan küçük organik molekülleri, alkilaminleri ve lipidleri tanırlar. Astım hastalarının bronkoalveolar lavaj sıvısında allerjen uygulamasından sonra Th2 tip sitokin salgılayan $\gamma\delta$ T hücre sayısında artış olduğu bildirilmiştir (62). Bu hücrelerin hem pro-inflamatuar hem de regülatör fonksiyonları vardır. Hayvan modellerinde Th2 tip eozinofilik inflamasyon ve hava yolu aşırı duyarlılığının gelişmesi için gerekli oldukları gösterilmiştir (63). Başka bir çalışmada, Th2 yanıt üzerine baskılayıcı rolü olduğu gösterilmiştir (64).

B. Humoral İmmün Yanıt

B hücrelerinin IgE sentezi için izotip dönüşümü atopi için ön koşuldur ve allerjen teması sonrası gelişen anti allerjik yanıtın tetikleyici mekanizmasıdır. Bu yanıtın ortaya çıkması için IL-4 veya IL-13 varlığı zorunludur. Yüksek afiniteli IgE $\mu \rightarrow \gamma \rightarrow \epsilon$ şeklinde sınıf dönüşümü ile oluşur. Düşük molekül ağırlıklı IgE di-

rekt olarak sınıf dönüşümünden ($\mu \rightarrow \epsilon$) oluşur, bu nedenle daha az mutasyona uğrar. (65).

IgE mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki yüksek afiniteli Fc ϵ R1'in α zincirine bağlanır. Allerjen ile reseptör bağlı IgE'nin çapraz etkileşimi hücre aktivasyonunu ve yeni sentezlenen sitokin, kemokin ve büyüme faktörlerinin salınımını başlatır. IgE aynı zamanda B hücreler üzerindeki düşük afiniteli Fc ϵ RII (CD23) reseptörüne de bağlanır, allerjen spesifik B ve T hücre fonksiyonlarını artırır (66). Astımlı hastaların bronşiyal mukozalarında, atopik durumdan bağımsız olarak IgE sınıf dönüşümünün ortaya çıktığı gösterilmiştir (67).

Sonuç olarak, astım patogenezinde hem doğal hem de edinsel immüitenin hücreleri rol almaktadır. Özellikle doğal immüitenin hücrelerinden olan bronş epitelyum hücreleri APC şeklinde davranarak inflamatuar süreci başlatmaktadır. Eskiden zannedildiği gibi edinsel immüitenin sadece Th2 hücrelerinin değil, Th hücrelerin birçok alt tipinin patogeneizde etkili olduğu ispatlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Beutler B. Innate immunity: an overview. *Mol Immunol* 2004; 40: 845-59.
2. Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 499-511.
3. Redecke V, Hacker H, Datta SK, et al. Cutting edge: activation of toll-like receptor 2 induces a Th2 immune response and promotes experimental asthma. *J Immunol* 2004; 172: 2739-43.
4. Velasco G, Campo M, Manrique OJ, et al. Toll-like receptor 4 or 2 agonists decrease allergic inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005; 32: 218-24.
5. Rosenstiel P, Jacobs G, Till A, Schreiber S. NOD-like receptors: ancient sentinels of the innate immune system. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65: 1361-77.
6. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002; 347: 911-20.
7. Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity* 2008; 28: 454-67.
8. Vignola AM, Campbell AM, Chanez P, Bousquet J, Michel FB, Godard P. HLA-DR and ICAM-1 expression on bronchial epithelial cells in asthma and chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 689-94.
9. Tanaka H, Maeda K, Nakamura Y, Azuma M, Yanagawa H, Sone S. CD40 and IFN-gamma dependent T cell activation by human bronchial epithelial cells. *J Med Invest* 2001; 48: 109-17.
10. Wenzel SE. The significance of the neutrophil in asthma. *Clin Exp Allergy Rev* 2001; 1: 89-92.
11. Holgate S. Pathogenesis of asthma. In: Kay AB, Kaplan AF, Bousquet J, Holt PG (eds). *Allergy and Allergic Disease*. 2nd Ed. Blackwell Publishing 2008; 1608-31.
12. Yorgancıoğlu A. Astım patogenezi. In: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A (eds). *Solunum Hastalıkları*. İstanbul Medikal Yayıncılık ve Ticaret AŞ 2010; 617-24.
13. Iwasaki A, Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. *Nat Immunol* 2004; 5: 987-95.
14. Akbari O, Freeman GJ, Meyer EH, et al. Antigen-specific regulatory T cells develop via the ICOS-ICOS-ligand pathway and inhibit allergen-induced airway hyperreactivity. *Nat Med* 2002; 8: 1024-32.
15. Kaur D, Saunders R, Berger P, al. Airway smooth muscle and mast cell-derived CC chemokine ligand 19 mediate airway smooth muscle migration in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1179-88.
16. Barnes PJ, Djukanovic R, Holgate ST. Pathogenesis of asthma. Gibson GJ, Geddes GM, Costabel V, Sterk PJ, Corrin B (eds). *Respiratory Medicine*. WB Saunders, Edinburgh 2003; 1212-64.
17. Yoshikawa S, Kayes SG, Parker JC. Eosinophils increase lung microvascular permeability via the peroxidase-hydrogen peroxide-halide system. Bronchoconstriction and vasoconstriction unaffected by eosinophil peroxidase inhibition. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 914-20.
18. Kita H, Adolphson CR, Gleich GJ. Biology of eosinophils. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW (eds). *Allergy*. Mosby, St Louis 1998; 242-60.
19. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nature Reviews* 2008; 8: 183-91.
20. Camcıoğlu Y. İnflamatuar hücreler. In: Gemicioglu B (ed). *Tanımdan Tedaviye Astım*. Turgut Yayıncılık ve Ticaret AŞ 2005; 71-8.
21. Stites DP, Terr AI. *Basic and Clinical Immunology*. 7th Ed., Appleton&Lange, Connecticut 1991; 16-77.
22. Ying S, Humbert M, Barkans J, et al. Expression of IL-4 and IL-5 mRNA and protein product by CD41 and CD81 T cells, eosinophils, and mast cells in bronchial biopsies obtained from atopic and nonatopic (intrinsic) asthmatics. *J Immunol* 1997; 158: 3539-44.
23. Leggat JA, Gibbons DL, Haque SF, et al. Innate responsiveness of CD8 memory T-cell populations nonspecifically inhibits allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 1014-21.

24. Szabo SJ, Sullivan BM, Peng SL, Glimcher LH. Molecular mechanisms regulating Th1 immune responses. *Annu Rev Immunol* 2003; 21: 713-58.
25. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 1996; 383: 787-93.
26. Valerius T, Repp R, Kalden JR, Platzer E. Effects of IFN on human eosinophils in comparison with other cytokines. A novel class of eosinophil activators with delayed onset of action. *J Immunol* 1990; 145: 2950-8.
27. Look DC, Rapp SR, Keller BT, Holtzman MJ. Selective induction of intercellular adhesion molecule-1 by interferon- γ in human airway epithelial cells. *Am J Physiol* 1992; 263: 79-87.
28. Kumar RK, Webb DC, Herbert C, Foster PS. Interferon- γ as a possible target in chronic asthma. *Inf Allergy* 2006; 5: 253-6.
29. Bendelac A, Rivera MN, Park SH, Roark JH. Mouse CD1-specific NK1 T cells: development, specificity, and function. *Annu Rev Immunol* 1997; 15: 535-62.
30. Messi M, Giacchetto I, Nagata K, Lanzavecchia A, Natoli G, Sallusto F. Memory and flexibility of cytokine gene expression as separable properties of human Th1 and Th2 lymphocytes. *Nat Immunol* 2003; 4: 78-86.
31. Rosenberg HF, Phipps S, Foster PS. Eosinophil trafficking in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1303-10.
32. Wills-Karp M. Interleukin-13 in asthma pathogenesis. *Immunol Rev* 2004; 202: 175-90.
33. 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: 1341-6.
34. Renaud JC, Kermouni A, Vink A, Louahed J, Van Snick J. Interleukin-9 and its receptor: involvement in mast cell differentiation and T cell oncogenesis. *J Leukoc Biol* 1995; 57: 353-60.
35. Louahed J, Kermouni A, Van Snick J, Renaud JC. IL-9 induces expression of granzymes and high-affinity IgE receptor in murine T helper clones. *J Immunol* 1995; 154: 5061-70.
36. Van Snick J, Goethals A, Renaud JC, et al. Cloning and characterization of a cDNA for a new mouse T cell growth factor [P40]. *J Exp Medicine* 1989; 169: 363-8.
37. Louahed J, Zhou Y, Maloy LW, et al. Interleukin 9 promotes influx and local maturation of eosinophils. *Blood* 2001; 97: 1035-42.
38. Louahed J, Toda M, Jen J, et al. Interleukin-9 upregulates mucus expression in the airways. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 22: 649-56.
39. Dong Q, Louahed J, Vink A, et al. IL-9 induces chemokine expression in lung epithelial cells and baseline airway eosinophilia in transgenic mice. *Eur J Immunol* 1999; 9: 2130-9.
40. Shimbara A, Christodoulouopoulos P, Soussi-Gounni A, et al. IL-9 and its receptor in allergic and nonallergic lung disease: increased expression in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 108-15.
41. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector Th17 and regulatory T cells. *Nature* 2006; 441: 235-8.
42. Korn T, Bettelli E, Gao W, et al. IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory T(H)17 cells. *Nature* 2007; 448: 484-7.
43. Stockinger B, Veldhoen M. Differentiation and function of Th17 T cells. *Curr Opin Immunol* 2007; 19: 281-6.
44. Zhao Y, Yang J, Gao Y, Guo W. Th17 immunity in patients with allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 151: 297-307.
45. Wong CK, Ho CY, Ko FW, et al. Proinflammatory cytokines (IL-17, IL-6, IL-18 and IL-12) and Th cytokines (IFN- γ , IL-4, IL-10 and IL-13) in patients with allergic asthma. *Clin Exp Immunol* 2001; 125: 177-83.
46. Agache I, Ciobanu C, Agache C, Anghel M. Increased serum IL-17 is an independent risk factor for severe asthma. *Respir Med* 2010; 104: 1131-7.
47. Newcomb DC, Zhou W, Moore ML, et al. A functional IL-13 receptor is expressed on polarized murine CD41Th17 cells and IL-13 signaling attenuates Th17 cytokine production. *J Immunol* 2009; 182: 5317-21.
48. Tato CM, Laurence A, O'Shea JJ. Helper T cell differentiation enters a new era: le roi est mort; vive le roi! *J Exp Med* 2006; 203: 809-12.
49. Hurst SD, Muchamuel T, Gorman DM, et al. New IL-17 family members promote Th1 or Th2 responses in the lung: in vivo function of the novel cytokine IL-25. *J Immunol* 2002; 169: 443-53.
50. Ballantyne SJ, Barlow JL, Jolin HE, et al. Blocking IL-25 prevents airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1324-31.
51. Ichii H, Sakamoto A, Hatano M, et al. Role for Bcl-6 in the generation and maintenance of memory CD8+ T cells. *Nat Immunol* 2002; 3: 558-63.
52. Akiba H, Takeda K, Kojima Y. The role of ICOS in the CXCR5+ follicular B helper T cell maintenance in vivo. *J Immunol* 2005; 175: 2340-8.
53. Bauquet AT, Jin H, Paterson AM, et al. The costimulatory molecule ICOS regulates the expression of c-Maf and IL-21 in the development of follicular T helper cells and TH-17 cells. *Nat Immunol* 2009; 10: 167-75.
54. McHeyzer-Williams M, Okitsu S, Wang N, McHeyzer-Williams L. Molecular programming of B cell memory. *Nature reviews. Immunol* 2011; 12: 24-34.
55. Ling EM, Smith T, Nguyen XD, et al. Relation of CD4+ CD25+ regulatory T-cell suppression of allergen-driven T-cell activation to atopic status and expression of allergic disease. *Lancet* 2004; 363: 608-15.
56. Hartl D, Koller B, Mehlhorn AT, et al. Quantitative and functional impairment of pulmonary CD41CD25hi regulatory T cells in pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1258-66.
57. Hartl D, Koller B, Mehlhorn AT, et al. Quantitative and functional impairment of pulmonary CD41CD25hi regulatory T cells in pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1258-66.
58. Wilson MS, Pesce JT, Ramalingam TR, Thompson RW, Cheever A, Wynn TA. Suppression of murine allergic airway disease by IL-2: anti-IL-2 monoclonal antibody-induced regulatory T cells. *J Immunol* 2008; 181: 6942-54.
59. Capone M, Cantarella D, Schümann J, et al. Human invariant V α 24-J α Q TCR supports the development of CD1d-dependent NK1.1+ and NK1.1- T cells in transgenic mice. *J Immunol* 2003; 170: 2390-8.
60. Meyer EH, Goya S, Akbari O, et al. Glycolipid activation of invariant T cell receptor+ NK T cells is sufficient to induce airway hyperreactivity independent of conventional CD4+ T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 2782-7.

61. Akbari O, Faul JL, Hoyte EG, et al. CD4+ invariant T-cell-receptor+ natural killer T cells in bronchial asthma. *N Engl J Med* 2006; 354: 1117-29.
62. Vijayanand P, Seumois G, Pickard C, et al. Invariant natural killer T cells in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1410-22.
63. Spinozzi F, Agea E, Bistoni O, et al. Increased allergen-specific, steroid-sensitive gamma delta T cells in bronchoalveolar lavage fluid from patients with asthma. *Ann Intern Med* 1996; 124: 223-7.
64. Zuany-Amorim C, Ruffie' C, Haile' S, Vargaftig BB, Pereira P, Pretolani M. Requirement for gammadelta T cells in allergic airway inflammation. *Science* 1998; 280: 1265-7.
65. Lahn M, Kanehiro A, Takeda K, et al. Negative regulation of airway responsiveness that is dependent on gammadelta T cells and independent of alphabeta T cells. *Nat Med* 1999; 5: 1150-6.
66. Xiong H, Dolpady J, Wabl M, Curotto de Lafaille MA, Lafaille JJ. Sequential class switching is required for the generation of high affinity IgE antibodies. *J Exp Med* 2012; 209: 353-64.
67. Acharya M, Borland G, Edkins AL, al. CD23/FcεRII: molecular multi-tasking. *Clin Exp Immunol* 2010; 162: 12-23.
68. Ying S, Humbert M, Meng Q, et al. Local expression of epsilon germline gene transcripts and RNA for the ε heavy chain of IgE in the bronchial mucosa in atopic and nonatopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 686-92.