

ALERJİK HASTALIKLARIN VE AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARININ TERMİNOLOJİSİ: MODERN**İHTİYAÇLARA UYARLANMIŞTIR: BİR EAACI GÖRÜŞ BELGESİ**

Marek Jutel^{1,2} | Ioana Agache³ | Magdalena Zemelka-Wiacek¹ | Mübeccel Akdis⁴ | Tomás Chivato⁵ | Stefano del Giacco^{6,7} | Pawel Gajdanowicz¹ | Ibon Eguiluz Gracia⁸ | Ludger Klimek^{9,10} | Antti Lauerma¹¹ | Markus Ollert^{12,13} | Liam O'Mahony¹⁴ | Jürgen Schwarze¹⁵ | Mohamed H. Shamji^{16,17} | Isabel Skypala^{18,19} | Oscar Palomares²⁰ | Oliver Pfaar²¹ | Maria Jose Torres⁸ | Jonathan A. Bernstein²² | Alvaro A. Cruz²³ | Stephen R. Durham²⁴ | Stephen J. Galli²⁵ | R. Maximiliano Gómez²⁶ | Emma Guttman-Yassky²⁷ | Tari Haahtela²⁸ | Stephen T. Holgate²⁹ | Kenji Izuhara³⁰ | Kenji Kabashima³¹ | Désirée E. Larenas-Linnemann³² | Erica von Mutius^{33,34,35} | Kari C. Nadeau³⁶ | Ruby Pawankar³⁷ | Tomas A. E. Platts-Mills³⁸ | Scott H. Sicherer³⁹ | Hae-Sim Park⁴⁰ | Stefan Vieths⁴¹ | Gary Wong⁴² | Luo Zhang^{43,44} | M. Beatrice Bilò⁴⁵ | Cezmi A. Akdis. Allergy. 2023;78:2851–2874

Çevirenler: Hasan Yüksel, Ayça Kırıkm, Deniz Nazire Çağdaş Ayyaz, Saliha Esenboğa, Hülya Anıl, Sevgi Sipahi Çimen, Avniye Kübra Baskın, Hayrunnisa Bozkurt

Özet

Omik teknolojiler, moleküler teşhis, karmaşık genetik ve epigenetik düzenleme, görüntüleme ve nanoteknolojiler ve hastaların kapsamlı sağlık hizmetlerine erişimi dahil olmak üzere hassas teşhis araçlarının katlanarak büyümesi, hastalıkların derinlemesine anlaşılmasını sağlayan çok miktarda tarafsız veriyle sonuçlandı. Çeşitli alerjik hastalıklar için yeni hastalık endotipleri tanımlanmış ve semptomlara odaklanan bir hastalık tanımından biyobelirteçlerin ve karmaşık patogenetik ve metabolik yolların belirlenmesine doğru kademeli geçişi tetiklemiştir. Sonuç olarak, mevcut hastalık taksonomisinin daha iyi kategorizasyon için revize edilmesi gerekmektedir. Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi Pozisyon Belgesi bu zorluğa yanıt vermekte ve alerjik hastalıklar için 20. yüzyılın başlarındaki daha önceki sınıflandırmalara saygı duyan modern bir terminoloji sunmaktadır. Orijinal olarak Gell ve Coombs tarafından tanımlanan aşırı duyarlılık reaksiyonları, antikor (I-III), hücre aracılı (IVa-c), dokuya dayalı mekanizmalar (V-VI) ve kimyasallara doğrudan yanıt (VII) içeren dokuz farklı türe genişletilmiştir. Tip I-III klasik ve yeni tanımlanan klinik durumlarla bağlantılıdır. Tip IVa-c, T1, T2 ve T3 yanıtlarına ilişkin mevcut anlayışa göre belirlenmiş ve detaylandırılmıştır. Tip V-VI, epitelyal bariyer defektlerini ve metabolik kaynaklı immün düzensizliği içerirken, kimyasallara doğrudan hücresel ve inflamatuvar yanıtlar tip VII kapsamındadır. Klinik ortamda çeşitli karışık tip kombinasyonlarının ortaya çıkabileceğine dikkat edilmelidir. Alerji pratiği için mevcut yaklaşımın klinik önemi, bu yıl yayınlanacak başka bir makalede ele alınacak ve çeşitli endotiplerin yaşam boyunca gelişebileceği klinik uygulamadaki ilişkiyi göstermeyi amaçlayacak.

Anahtar Kelimeler

alerjik hastalıklar, EAACI pozisyon belgesi, aşırı duyarlılık, terminoloji, patofizyoloji ve mekanizma

Kısaltmalar: ACD, alerjik kontakt dermatit; AD, atopik dermatit; ADCC, antikor bağımlı hücrel sitotoksinite; AERD, aspirin ile alevlenen solunum yolu hastalıkları; AGEP, akut jeneralize ekzantematöz püstüloz; APC, antijen sunan hücre; AR, alerjik rinit; ARC, alerjik rinokonjonktivit; B, B lenfositleri; BAS, bazofil; CRS, kronik rinosinüzit; DRESS, eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği şiddetli ilaç reaksiyonu; EoE, eozinofilik özofajit; EOS, eozinofil; FPIES, gıda proteininin neden olduğu enterokolit sendromu; HDM, ev tozu akarı; IFN- γ , interferon-gama; IgE/G/M/A, immüoglobulin tip E/G/M/A; IL, interlökin; ILC1/2/3, doğuştan gelen lenfoid hücreler tip 1/2/3; MC, mast hücresi; MO, monosit; M ϕ , makrofaj; NEU, nötrofiller; NK, doğal öldürücü hücre; NK-T, doğal öldürücü T hücresi; NSAID, steroid olmayan antiinflatuar ilaçlar; sIgE, alerjene spesifik IgE; SJS, Stevens-Johnson sendromu; T1/T2/T3, tip 1/2/3 bağışıklık tepkisi; Tc1/2/17, T sitotoksik lenfosit tipi 1/2/17; TEN, toksik epidermal nekroliz; Tfh, T foliküler yardımcı hücreler; Tfr, foliküler düzenleyici T hücreleri; TGF- β , tümör büyüme faktörü-beta; Th1/2/9/17/22, T yardımcı lenfosit tip 1/2/9/17/22; TLSP, timik stromal lenfopoietin; TNF- α , tümör nekroz faktörü-alfa; TSLP, timik stromal lenfopoietin.

GİRİŞ

Moleküler teşhis, omics teknolojileri, genetik ve epigenetik düzenleme, nano teknolojiler, görüntüleme ve çok daha fazlasını içeren teknolojinin hızlı büyümesi, hastalığın patogenetik yollarına (endotipler) ilişkin derinlemesine bilgi üreterek daha ayrıntılı hastalık tanımlarına olanak sağladı. Bu yeni bilgi sisteminin hastalık terminolojisinde kullanılması, semptomlar ve organ fonksiyon bozukluklarının birincil tanımlayıcılar olduğu patomekanistik bir yaklaşımdan, çeşitli biyobelirteçler tarafından tanımlanan, ideal olarak doğrulanmış daha yerleşik bir immünojik ve metabolik yollar ağının tanınmasına geçişe izin verdi. Astım, alerjik rinit (AR), kronik rinosinüzit (CRS), atopik dermatit (AD) ve gıda, venom ve ilaç alerjisi için farklı patofizyolojik mekanizmalarla tanımlanan yeni hastalık endotipleri artık tanımlanmaktadır. Ancak mevcut hastalık taksonomisi bu bilgiyi kapsamadığından hastalıkların sınıflandırılması daha karmaşık hale gelmekte

ve revizyon gerektirmektedir. Hastalıkları, intrinsik yapıları ile geleneksel 'belirti ve semptomlarının' birleşimine dayalı olarak tanımlayan, etiyolojinin, mekanizmaların, önlemenin, tanının ve tedavinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacak yeni bir terminolojiye ihtiyaç vardı. Aynı zamanda bu yeni sınıflama sonra gelişen kanıtların mevcut bilgilere kolayca dahil edilmesine olanak sağlamalı ve ideal olarak günlük uygulamada zahmetsiz olmalıdır.

Son yirmi yılda, yüksek verimli teknolojiler ve çoklu omik veri kümelerinin analizi, hastalıkların tetikleyicilerinin ve patomekanizmalarının belirlenmesinde çözünürlüğün arttırılmasına önemli ölçüde katkıda bulunmuştur. Ek olarak, hassas tıbbın kullanıma sunulması, hastalık endotipleri, genotipleri, tedavi tipleri ve regiotipleri kavramları, alerjik hastalıkların yönetimini optimize etmek için hastaların hastalık mekanizmalarına dayalı olarak sınıflandırılmasına yardımcı olmuştur.

Yapay zeka (AI) ve makine öğrenimi, yeni hassas teşhis araçlarının sağladığı karmaşık veri kümelerini analiz etmek ve araştırmacıların kolayca fark edemeyeceği kalıpları belirlemek için güçlü araçlar olarak ortaya çıktı. Alerjik hastalıklar bağlamında yapay zeka, endotiplere dayalı olarak tarafsız hasta karakterizasyonunu potansiyel olarak destekleyebilir ve hedeflenen müdahalelere veya bağışıklık modüle edici tedavilere yanıt verenleri ve yanıt vermeyenleri daha doğru bir şekilde tahmin edebilir. AI, yeni biyobelirteçleri ortaya çıkararak ve farklı immünolojik profillere sahip hasta alt gruplarını belirleyerek kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin (biyolojikler ve küçük moleküller/alerjen immünoterapisi ve diğer immün modülatör müdahaleler) geliştirilmesini kolaylaştırabilir. Sonuçta hastalık modifikasyonu ve hedefe yönelik önleme sağlayarak hasta sonuçlarını iyileştirebilir.

1.1 Tarihi Bakış

'Alerji' terimi ilk kez 1906'da Clemens von Pirquet tarafından kullanıldı. Bu sözcüğü Yunanca 'allos' ("diğer" veya "farklı" anlamına gelir) ve "ergon" ("iş" veya "tepki" anlamına gelir) kelimelerinden türetmiştir. Alerji, bağışıklık sistemini ilgilendiren eksojen bir uyarana karşı beklenmeyen anormal veya abartılı bir reaksiyondur.

'Atopi' terimi ve atopik hastalıklar kavramı ilk olarak 20. yüzyılın başlarında doktor Arthur F. Coca ve Robert A. Cooke tarafından önerildi. Atopi (veya atopik), Yunanca 'yer' anlamına gelen 'topos' kelimesinden ve 'yersiz' veya 'tuhaf' anlamına gelen 'atopos' kelimesinden türetilmiş bir terimdir. 2001 yılında Johansson ve

ark. Atopiyi, alerjenlere karşı duyarlılığa bağlı olarak astım, rinokonjonktivit veya dermatit geliştirmeye kişisel veya ailesel eğilim olarak tanımladılar. Atopili bireylerde immünoglobulin E (IgE) antikorları daha yüksek düzeyde olma eğilimindedir.

'Aşırı duyarlılık' tanımı ilk olarak 1951'de Phillip Gell ve Isabel Hinde tarafından tüberkülin reaksiyonuna atıfta bulunularak ortaya atıldı. 1963'te Gell, Robin Coombs ile birlikte aşırı duyarlılığı, adaptif immün sistemin aşırı reaksiyonundan kaynaklanan istenmeyen, rahatsız edici veya zarar verici bir yanıt olarak tanımladı. Hem dış uyaranlarla tetiklenen alerjileri hem de içsel uyaranlardan kaynaklanan otoimmüniteyi kapsar. Tipik olarak aşırı duyarlılık reaksiyonları, önceden duyarlılaştırılmış (bağışıklık) bir duruma sahip bir konakçıda meydana gelen ikinci bir bağışıklık tepkisidir. Gell ve Coombs'a göre aşırı duyarlılık reaksiyonları dört tipte sınıflandırıldı: tip I: ani (IgE aracılı), tip II: sitotoksik (antikor ve Fc reseptörü aracılı, hücresel), tip III: immün kompleks aracılı ve tip IV: gecikmiş tip (T hücresi aracılı).

2001 yılında, Johansson ve ark. liderliğindeki Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EAACI) terminoloji çalışma grubu alerji terminolojisini yayınladı. Bu belge aşırı duyarlılıkları aşağıdaki kategorilere ayırmaktadır: atopik ve atopik olmayan koşulları (böcek sokması, gıda alerjisi, ilaçlar, helmintler) içeren IgE aracılı reaksiyonlar; T lenfositleri (kontakt dermatit), IgG aracılı (alerjik alveolit) ve eozinofiller (gastroenteropati) gibi diğer bağışıklık hücrelerini içeren hücre aracılı reaksiyonlar olan IgE aracılı olmayan bozukluklar; bağışıklık mekanizmalarının dahil olmadığı alerjik olmayan reaksiyonlar.

1990'larda birçok bilim adamı Mossman ve Coffman'ın fareler üzerinde bulduğu Th1-Th2 modelini insan alerjisi ve astımına açıklık getirecek şekilde çevirdi. 1990'ların sonlarında Werner Pichler, anahtar hücrelere, sitokinlere ve kemokinlere dayalı olarak tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonlarının başka alt bölümlerini bildirdi. Tip IVa (tüberkülin reaksiyonu), monositlerin (MO'lar) ve makrofajların (Mφ) aktive edildiği ve toplandığı (granülomatöz reaksiyonun alt değişkeniyle) reaksiyonlardır; tip IVb eozinofillerin ve T yardımcı lenfositlerin tip 2 (Th2) hücrelerinin tercihen aktive edildiği ve toplandığı reaksiyonlardır; tip IVc'ye CD8+ T hücrelerinin sitotoksik fonksiyonları aracılık eder; ve tip IVd nötrofillerin (NEU) aktive edildiği ve toplandığı reaksiyondur. CD8+ T hücrelerinin çok çeşitli olması ve CD4+ T hücresi alt kümelerine benzer olabileceğine dair mevcut anlayış nedeniyle: CD8+ alt küme 1 (Tc1), CD8+ alt küme 2 (Tc2), CD8+ alt küme 17 (Tc17), CD8+ düzenleyici alt küme (–Treg) olarak sınıflandırıldı.

1.2 İmmünoloji ve Alerji Araştırmalarındaki Gelişmeler

Bağışıklık mekanizmalarının ve yeni tedavi seçeneklerinin anlaşılmasındaki ilerlemeler göz önüne alındığında, bu EAACI Pozisyon Belgesi önceki EAACI ve Dünya Alerji Örgütü terminolojisinin gerekli bir güncellemesini sunmaktadır. Alerjik hastalıkların yeni terminolojisi Şekil 1'de anlatılmaktadır.

Kısaca, bu makalede açıklanan yeni konsept, alerjiler ve otoimmünite gibi bağışıklıkla ilgili bozukluklarda önemli rol oynayan tip 1, tip 2 ve tip 3 karmaşık immün yanıtların ve doku aracılı yanıtın farklı özelliklerinin ve işlevlerinin anlaşılmasına dayanmaktadır. Tip 1 bağışıklık tepkileri (T1), Mycobacterium tuberculosis veya virüsler gibi hücre içi patojenlere yöneliktir. CD4+ T hücreleri (Th1), tip 1 doğuştan lenfoid hücreler (ILC1), doğal öldürücü hücreler (NK), doğal öldürücü T hücreleri (NK-T) ve tip 1 CD8+ sitotoksik lenfositler (Tc1), enfekte olmuş hücreleri ve içeriklerini tespit eder ve öldürür. İnterferon-gama (IFN- γ) başlıca etkili sitokin ve IgG1, IgG2 ve IgG3 başlıca antikorlardır. Bu hücreler, hücre içi patojenleri ortadan kaldırmak için M ϕ ve NEU'nun aktivasyonu yoluyla birbirleriyle ve doku hücreleri arasında etkileşime girer. Tip 2 bağışıklık tepkileri (T2), helmintlere (büyük protozoon enfeksiyonları), venomlara ve zehirlere karşı koruma sağlar. Anahtar oyuncular Th2, ILC2 ve Tc2 hücreleri, IgE ve bazofiller, eozinofiller ve mast hücreleri (MC'ler) gibi efektör hücrelerdir ve ana efektör sitokinler olarak interlökin (IL)-4 ve IL-5, IL-9, IL-13'tür. Tip 3 immün yanıt (T3), Th17 hücreleri, ILC3 ve Tc17 ile karakterize edilen hücre dışı bakteri ve mantarlara karşı birincil efektör hücreler olarak NEU ve ana efektör sitokin olarak IL-17 yönlendirir. İlgili genlerdeki mutasyonlar ve defektlerin bağışıklık sistemi üzerindeki etki ile imün yetmezliklere, otoimmüniteye, kansere, düşüklere ve alerjilere yol açabilir.

Alerjinin modern tanımı bu durumların patofizyolojik karmaşıklığını yansıtmalıdır. İmmün sisteminin, normalde zararsız olan çevresel maddelerden kaynaklanan aşırı duyarlılığının neden olduğu durumları içerir. Her ne kadar klasik olarak alerji mekanizmaları T2 yanıtlarıyla ilişkili olsa da, son buluşlar, başlangıçta alerjilerden farklı mekanizmalarla karakterize edilen otoimmünite de dahil olmak üzere çeşitli immün aracılı hastalıklarda rol oynadığı varsayılan T1 veya T3 kaynaklı aktivasyon yollarıyla ilişkili alerjik hastalıkların endotiplerini gösterdi.

Alerji, antikorları, immün hücre aracılı, doku aracılı veya metabolik mekanizmaları etkileyen çeşitli tipte aşırı duyarlılık reaksiyonlarını içeren, solunum, cilt, göz, gastrointestinal ve anafilaksi dahil diğer

semptomların gelişmesine yol açan, eksojen uyaranlara karşı anormal veya abartılı bir reaksiyondur.

Anafilaksi, genellikle hızlı başlangıçlı ve bazen ölümcül olabilen ciddi bir sistemik alerjik reaksiyondur. Atopi terimi, köklü olmasına rağmen, esas olarak hastalıkların semptomatik tanımına dayandığı ve tıbbi tedaviyle ilgili mevcut anlayışı temsil etmediği için günümüzde sınırlı kullanıma sahiptir.

2 EN ÖNEMLİ ALERJİK HASTALIKLARIN MEKANİZMALARI

2.1 Tip I veya Anında Yanıt

Tip I, IgE'ye bağımlı reaksiyonlar AR, alerjik rinokonjonktivit (ARC), astım, AD, akut ürtiker/anjioödem, gıda, venom ve ilaç alerjisi olan hastalarda ortaya çıkar (Şekil 2).

Tip I aşırı duyarlılığı başlatan klasik alerjenler; polenler (ağaçlar, çimenler ve yabani otlar), ev tozu akarları (HDM), küf sporları, hamamböcekleri, hayvan tüyü, hayvan salgıları ve idrarları (örn. kediler, köpekler, hamsterler, kobaylar), böcek venomları (örn. arılar, eşekarası, karıncalar), gıdalar (örneğin yer fıstığı, ağaç yemişleri, süt, yumurta, balık, kabuklu deniz ürünleri, soya, buğday, meyveler, sebzeler), lateks (örneğin eldivenler, balonlar ve prezervatif) ve ilaçlar (örneğin penisilin ve diğer beta- laktam antibiyotikler, serumlar ve aşılar, insülin, monoklonal antikorlar ve diğer protein ilaçları).

Tip I yanıtı iki aşamadan oluşur. Duyarlılaştırma aşaması, alerjene özgü immünoglobulin E (sIgE) üretimini düzenleyen T2 hücre sinyallerine (aşağıda açıklanan aşırı duyarlılık tipi IVb ile ilişkili) bağlıdır.

Tipik olarak, aşırı duyarlılık reaksiyonları önceden duyarlanmış (bağışık) bir konakçıda meydana gelen ikincil bir bağışıklık tepkisidir. Gell ve Coombs'a göre aşırı duyarlılık reaksiyonları dört tipte sınıflandırılmıştır: **Tip I:** Ani (IgE aracılı), **tip II:** Sitotoksik (antikor ve Fc reseptör aracılı, hücresel), **tip III:** immün bileşik (kompleks)-aracılı ve **tip IV:** gecikmiş tip (T-hücreli aracılı) (25).

2001 yılında, alerji için terimler, Johansson ve ark.'nın yönettiği Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EAACI) terim çalışma grubu tarafından basılmıştır. Bu belge aşırı duyarlılıkları aşağıdaki kategorilere ayırır: IgE aracılı tepkimeler ki atopik ve atopik olmayan durumları (böcek sokması, besin alerjisi, ilaçlar, helmintler) içerir; IgE aracılı olmayan bozukluklar, ki bunlar T-lenfositleri içeren hücre aracılı (temas dermatitis), IgG-aracılı (alerjik alveolit) ve eozinofil gibi diğer bağışıklık hücreleri ile olan (gastroenteropati); alerjik olmayan bağışıklık mekanizmalarının dahil olmadığı tepkiler (21,26).

1990'larda birkaç bilim adamı Mossman ve Coffman'ın sıçanlardaki Th1-Th2 modelini insan alerji ve astımı için uyarlamıştır (27-29). 1990'ların sonlarında Werner Pichler Tip IV aşırı duyarlılık tepkilerinin anahtar hücreler, sitokinler ve kemokinlere göre daha fazla alt bölüme ayrılmasını önermiştir. Tip IVa (tüberkülin reaksiyonu) monositlerin (MO'lar) ve makrofajların (Mφ) özel olarak aktive olup harekete geçtiği (granülomatöz reaksiyonun bir alt grubunda); tip IVb, eozinofillerin ve tip 2 T yardımcı lenfositlerin (Th2) özel olarak aktive olup harekete geçtiği; tip IVc, CD8+ T-hücrelerinin sitotoksik fonksiyonlarının aracılık ettiği; ve tip IVd, nötrofillerin (NEU) özel olarak aktive olup harekete geçtiği tepkiler (30-32). Son yıllardaki anlayışa göre CD8+ T-hücreleri çok çeşitlidir ve CD4+ T-hücresi alt kümelerine benzer: CD8+ alt kümesi 1 (Tc1), CD8+ altkümesi 2 (Tc2), CD8+ altkümesi 17 (Tc17), CD8+ düzenleyici alt kümesi (-Treg), bu makalede kavramda daha fazla değişiklik yaptık - aşağıya bakınız.

1.2 | İmmünoloji ve Alerji Araştırmalarındaki Gelişmeler

Bağışıklık mekanizmalarının anlaşılmasındaki ilerlemeler ve yeni terapötik seçenekler göz önüne alındığında bu EAACI durum tespit yazısı önceki EAACI ve Dünya Alerji Örgütü'nün hazırladığı terimlerin gerekli olan güncellemesini sağlamıştır. Alerjik hastalıkların yeni terimleri Şekil 1'de tanımlanmıştır.

Kısaca, bu makalede açıklanan yeni kavram tip1, tip 2 ve tip 3 karmaşık bağışıklık yanıtlarının ve alerji veya otoimmünite gibi bağışıklıkla ilgili hastalıklarda önemli rol oynayan doku güdümlü yanıtların belirgin özelliklerinin ve işlevlerinin anlaşılmasına dayanır.

Tip 1 bağışıklık tepkileri (T1) Mycobacterium tuberculosis veya virüsler gibi hücre içi patojenlere yöneliktir. CD4+ T hücreleri (Th1), tip 1 doğal lenfoid hücreler (ILC1), doğal öldürücü hücreler (NK), doğal öldürücü T hücreleri (NK-T) ve tip 1 CD8+ sitotoksik lenfositler (Tc1) enfekte hücreleri ve içeriklerini tespit edip öldürür. İnterferon-gama (IFN-γ) ana efektör sitokindir, ve IgG1, IgG2 ve IgG3 ana antikorlardır.

Bu hücreler Mφ ve NEU'nun aktivasyonu yoluyla hücre içi patojenleri ortadan kaldırmak için birbirleri ve doku hücreleri ile etkileşime girer. **Tip 2 bağışıklık tepkileri (T2)** helmintlere (büyük protozoan enfeksiyonları), zehirler ve venomlara karşı koruma sağlar. Anahtar oyuncular Th2, ILC2 ve Tc2 hücreleri, IgE ve bazofiller, eozinofiller ve mast hücreleri (MCs) gibi efektör hücreler ve ana efektör sitokinler interlökin (IL)-4 ve IL-5, IL-9, IL-13'tür (33). **Tip 3 immün yanıtlar (T3)** ana efektör sitokin olarak IL-17 ve birincil efektör hücreler olarak NEU ile Th17 hücreleri, ILC3 ve Tc17 ile karakterize olup hücre dışı bakteri ve mantarlara karşıdır (34). İlgili genlerdeki mutasyonlar, bu bağışıklık yanıtlarında kusurlar ve sapma bağışıklık yetersizliklerine, otoimmünite, kanser, düşükler ve alerjilere yol açabilir.

Modern alerji tanımı, bu durumların patofizyolojik karmaşıklığını yansıtmalıdır. Bunlar bağışıklık sisteminin başka bakımlardan zararsız çevresel maddelere aşırı duyarlılığından kaynaklanır. Klasik olarak, alerji

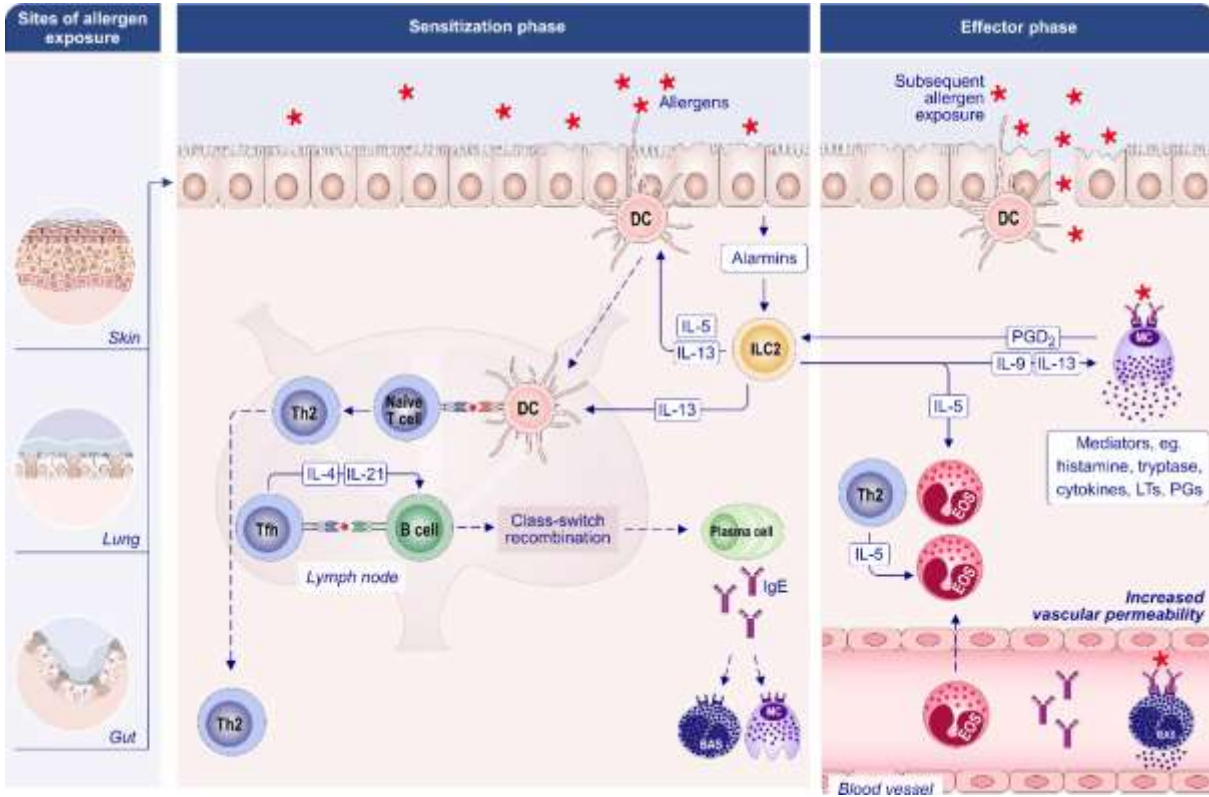
mekanizmaları T2 yanıtları ile ilişkili olduğu halde, son zamanlardaki keşifler T1 veya T3 güdümlü aktivasyon yolları ile ilgili olan alerjik hastalık endotiplerini gösterdi (34-36) ki bunlar aslında alerjilerden farklı mekanizmalarla karakterize olan otoimmünite de dahil olmak üzere çeşitli immün-aracılı hastalıklarda rol oynadığı varsayılan durumlardı (37). Alerji, dış kaynaklı uyaranlara karşı antikorlar, bağışıklık hücresi aracılı, doku güdümlü veya metabolic mekanizmaların birarada olduğu çeşitli tipte aşırı duyarlılık reaksiyonlarını içeren solunum, cilt, göz, gastrointestinal system ve anafilaksi de dahil olmak üzere diğer semptomların gelişmesine neden olan anormal veya abartılı bir tepkidir. Anafilaksi genellikle hızlı başlayan ve bazen ölümcül olan ciddi bir sistemik alerjik reaksiyondur (38,39). Atopi terimi, her ne kadar köklü bir geçmişe sahip olmakla birlikte, esas olarak hastalıkların semptomatik tanımıdır ve patofizyolojiye ilişkin mevcut anlayışı temsil etmeyip günümüzde daha sınırlı bir kullanıma sahiptir.

2 | EN ÖNEMLİ ALERJİK HASTALIKLARIN MEKANİZMALAR

2.1 | Tip I veya Hızlı gelişen Ani Yanıt

Tip I, IgE bağımlı reaksiyonlar AR, alerjik rinokonjonktivit (ARC), astım, AD, akut ürtiker/anjioödem, gıda, venom (zehir) ve ilaç alerjisi olan hastalarda oluşur (Şekil 2)(40). Tip I aşırı duyarlılığı başlatan klasik alerjenler polenler (ağaçlar, otlar ve yabancı otlar), ev tozu akarları (HDM), küf sporları, hamamböceği, hayvan tüyü, tükürük ve idrar (örn. kediler, köpekler, hamsterlar, kobaylar), böcek zehirleri (venom)(örn. arılar, eşek arıları, karıncalar), gıdalar (örn. yer fıstığı, ağaç fıstığı, süt, yumurta, balık, kabuklu deniz ürünleri, soya, buğday, meyve ve sebzeler), lateks (örn. eldivenler, balonlar ve prezervatifler) ve ilaçlardır (örn. Penisilin ve diğer beta-laktam antibiyotikleri, serumlar ve aşılar, insülin, monoklonal antikorlar ve diğer protein yapıdaki ilaçlar). Tip I yanıt iki aşamadan oluşmaktadır.

Duyarlanma aşaması alerjene özgü immünoglobulin E (IgE) üretimini düzenleyen T2 hücre sinyallerine (aşağıda tip IVb olarak tanımlanan aşırı duyarlılıkla ilgili) bağlıdır.



Şekil 2. Alerjik rinit, alerjik rinokonjonktivitis, astım, atopik dermatit, akut ürtiker/anjioödem, besin, venom ve ilaç alerjilerinde mekanizmalar.

Alerjen deri, bağırsak ve solunum yolları epitellerinde birikir. Duyarlanma aşaması alerjen ile ilk temas sonrası dendritik hücre (DCs) örneğindeki gibi antijen sunan hücre (APCs) ile antijenin naif yardımcı T hücreye (Th) sunulması ile oluşur. Epitelyal hücrelerden salınan IL-25, IL-33 ve TSLP gibi (alarminler olarak isimlendirilir) sitokinler aracılığıyla ILC2 aktif hale geçer. Aktivasyonu takiben IL-5, IL-9 ve IL-13 dahil büyük miktarda tip 2 sitokin üretirler ve T2 hücre yanıtını desteklerler. Tfh hücreler B hücrelerinin olgunlaşmasına ve yüksek afiniteli sIgE üretmelerine yardımcı olurlar. MC ve BAS sIgE'nin Fc parçası için yüksek afiniteli reseptöre (FcεRI) sahiptir ve sIgE ile kaplanır böylece duyarlanma aşaması sona erer. Tekrar aynı alerjen ile temasta efektör aşama görülür. Alerjen, MC ve BAS üzerindeki bağlı sIgE'ye çapraz bağlanır ve degranülasyonu tetikler. MC pek çok dokuda yer alırken BAS dolaşımda bulunurlar. MC ve BAS içerisinde mevcut olan histamin gibi medyatörler ortama salındığında vazodilatasyon, bronş kaslarında kasılma ve artmış mukus salgılanımı gibi klinik bulgulara yol açarlar. Eozinofiller gecikmiş alerjik yanıt ve yangının devamlılığında tip 4b aşırı duyarlılık mekanizmalarında önemli role sahiptir. Sonuç olarak tip 1 ve tip4b ilişkili süreçlerin karşılıklı etkileşimi hem duyarlanma hem kronik aşamalar için yaşamsaldır. Astım, AR, ARK ve AD endotiplerinde T2 tip sitokinlerde (IL-4, IL-5 ve IL-13) aşırı artış ve yüksek serum sIgE değerleri görülebilir. Besin/venom/ilaç alerjileri doğrudan bir tetikleyiciyle uyarılabilir ve yaşamı tehdit eden

anafilaktik reaksiyona yol açabilir. Akut ürtiker/anjioödem alerjenlerle ortaya çıkabilir (örneğin besinler, ilaçlar, böcek ısırıkları gibi).

B, B lenfosit; BAS, bazofil; DC, dendritik hücre; EOS, eozinofil; IL, interlökin; ILC2, tip 2 doğal lenfoid hücre; LT, lökotrienler; MC, mast hücresi; PG(D2), prostaglandin (D2); sIgE, alerjene özgü spesifik immünglobulin E; Tfh, foliküler yardımcı T hücre; Th naif/2, yardımcı naif/tip2 T hücre; TSLP, timik stromal lenfopoetin.

Buradaki mekanizma kazanılmış ve doğal immün sistemler arasındaki karmaşık bir etkileşimdir. Süreç bir bireyin ilk defa bir alerjene temas etmesiyle başlar. Dendritik hücreler (DC), B lenfositler (B) ve Mφ gibi antijen sunan hücreler (APC) tarafından antijen hücre içerisine alınır, alerjene ait peptidler major histokompatibilite kompleksi (MHC II) aracılığıyla hücre yüzeyinde naif T hücrelere sunulur. Naif T hücrelerini en güçlü active edenler DC'lerdir. Bununla beraber, B hücreleri ve Mφ de naif T hücre farklılaşmasına katkıda bulunur. APC tarafından üretilen özgün sitokinler antijen/alerjenin yapısı, yerel sitokin ortamı ve APC'lerin aktivasyon durumuna göre değişir⁴¹. DC yüzey molekülleri, salgılanan metabolitler ve sitokinler naif T hücrelerinin aktivasyon ve Th1, Th2, Th17, Tc1, Tc2, Tc17 ve regülatör T hücreleri gibi pek çok hücre alt tipine farklılaşmasını sağlar. DC'ler tip 2 immün yanıtı yönlendiren tipik sitokinleri salgılamazlar. Erken dönem IL-4 MC ve bazofiller tarafından üretilir, ILC2 hücreler ise yanıtın şiddetini arttırarak devamlılığını sağlarlar. Epitelyal hücrelerden salınan IL-15, IL-33 ve timik stromal lenfopoetin (TSLP) gibi sitokinler (alarminler) tarafından aktive olurlar⁴². ILC2 hücreler aynı zamanda çevresel toksinlerle de doğrudan aktive olabilirler⁴³. Aktivasyonu takiben, yoğun miktarda IL-5, IL-9 ve IL-13 dahil tip 2 sitokin salgırlar ve T2 hücre yanıtını, eozinofillerin toplanmasını ve mucus üretimini desteklerler. ILC2 hücrelerin IL-4 ürettiğine dair kısıtlı veri mevcuttur ancak tam olarak aydınlatılamamıştır^{44,45}. Sonuçta naif T hücrelerin Th2 ve Tc2 hücrelerine farklılaşmasına neden olur; IL-4 ve IL-13 immünglobulin sınıf değişimi ile B hücrelerinden sIgE üretimini sağlar ve Th2 hücrelerin doku göçünü arttırır. Buna ilaveten, ILC2 kaynaklı sitokinler local doku onarımını ve yeniden modellenmeyi arttırabilir, persistan alerjen maruziyeti durumunda kronik enflamasyon ve doku hasarına yol açabilir^{35,46}. Foliküler yardımcı T hücreler (Tfh) CD4+ Th hücrelerin bir alt tipidir, yüksek afiniteli antikörlerin üretimi de dahil B hücre yanıtının gelişimi ve olgunlaşmasında kritik role sahiptirler. Tfh hücreler germinal merkezlerde B hücrelere sitokinler ve kostimülatör moleküller (CD40L gibi) de dahil (IL-4 ve IL-21 gibi) gerekli sinyali sağlarlar. Bu sinyaller B hücrelerin sınıf değişimi düzenlemesine ve IgE üretimine yardımcı olurlar⁴⁷.

Pek çok duyarlanmış bireyde klinik yanıt görülmeyebilir. Tip 1 aşırı duyarlılık yanıtı, düzenleyici ILC hücreler (ILCreg), Breg, Treg ve foliküler düzenleyici T hücrelerindeki (Tfr) immün yanıt kontrolünün eksikliğinden meydana gelir⁴⁸⁻⁵³.

Efektör aşama: MC'ler ve bazofiller yüksek afiniteli IgE'nin Fc bölgesi için IgE reseptörü (FcεRI) taşırlar. Antikorlar içerisinde düzeyi en düşük olan sIgE, MC'lerin ve bazofillerin yüzeyindeki FcεRI'ye geri dönüşümsüz olarak bağlanır ve bu hücreleri alerjene karşı duyarlaştırır. Sonuç olarak, mast hücreleri, hem mukozal hem bağ dokusu alt tipleri ve bazofiller sIgE ile kaplanır. Alerjene tekrar maruz kalındığında, alerjen hücre yüzeyindeki iki komşu IgE'ye çapraz bağlanır ve hücrenin degranülasyonuna yol açar. Degranülasyon sırasında önceden depolanmış histamin, heparin, proteazlar (triptaz gibi) ve bazı sitokinler yanında yeni üretilmiş prostaglandinler, lökotrienler ve adenozin nükleotidleri de ortama salınır. Aktivasyon ile mast hücresi enflamasyonu başlatmak için depo granüllerinden mediatörleri, sitokinleri ve kemokinleri ortama ya yavaş yavaş (aşamalı degranülasyon) veya hızlıca (anafilaktik degranülasyon) salar⁵⁴. Bu medyatörler alerjik reaksiyonun vazodilatasyon, artmış damar geçirgenliği, düz kas kontraksiyonu, duysal sinirlerin uyarımı ve mukus üretimi gibi tipik bulgularına yol açar⁵⁵. IgE daha sonra MC üzerindeki FcεRI'leri upregüle ederek, daha fazla IgE'nin reseptörlere bağlanmasına ve daha fazla medyatör salınmasına yol açarlar. Buna ek olarak, MC'ler diğer IgE aracılı olmayan uyarımlarla da aktive olabilirler (Bakınız Bölüm 7). Yüksek dozda alerjene tekrarlayıcı maruziyet sonrası adaptif immün sistemin alerjik reaksiyonlardan korunmak için gösterdiği bir yanıtın parçası olarak alerjen immünoterapide (AIT) olduğu gibi Ig E düzeylerinde azalma ve alerjene özgün IgG4 düzeylerinde artış görülebilir. AIT immün yanıtın T2 baskın durumdan T1 veya Treg yanıtına kayarak IgE yerine IgA ve IgG4 gibi diğer immünglobulinlerin üretimini sağlayabilir⁵⁶. Sınıf değişimi IFN- γ, IL-10 ve tümör büyüme faktörü beta (TGF-β) gibi farklı sitokinlerle ilişkilidir. IgA ve IgG4 alerjene bağlanmak (bloke eden aktivite) için IgE ile yarışır ancak MC veya bazofil aktivasyonuna yol açmazlar. IgG4 aynı zamanda ya doğrudan ya da Th2 hücrelerin aktivitesini azaltarak B hücrelerinden IgE yapımını baskılar. Mukozal salgılarda IgA alerjenlere bağlanabilir, immün kompleks oluşturarak alerjenlerin mukozal bariyerden geçişini ve dolaşıma girmesini engeller (immün dışlama). IgA alerjenlere bağlanarak onların biyolojik aktivitesini nötralize edebilir ve immün yanıt oluşturmalarını engelleyebilir^{57,58}. Eozinofiller aktivasyon, göç ve uzamış yaşam süreleriyle tip4b aşırı duyarlılık reaksiyonlarına müdahil olarak geç faz alerjik reaksiyon ve enflamasyonun uzamasına katkıda bulunurlar⁵⁹. Dolayısıyla tip 1 ve tip 4b ilişkili mekanizmaların karşılıklı düzenlemesi hem duyarlanma hem de kronik aşamada alerji gelişiminde elzemdir.

2.2 Tip 2 veya antikor aracılı hücresel sitotoksikite reaksiyonu

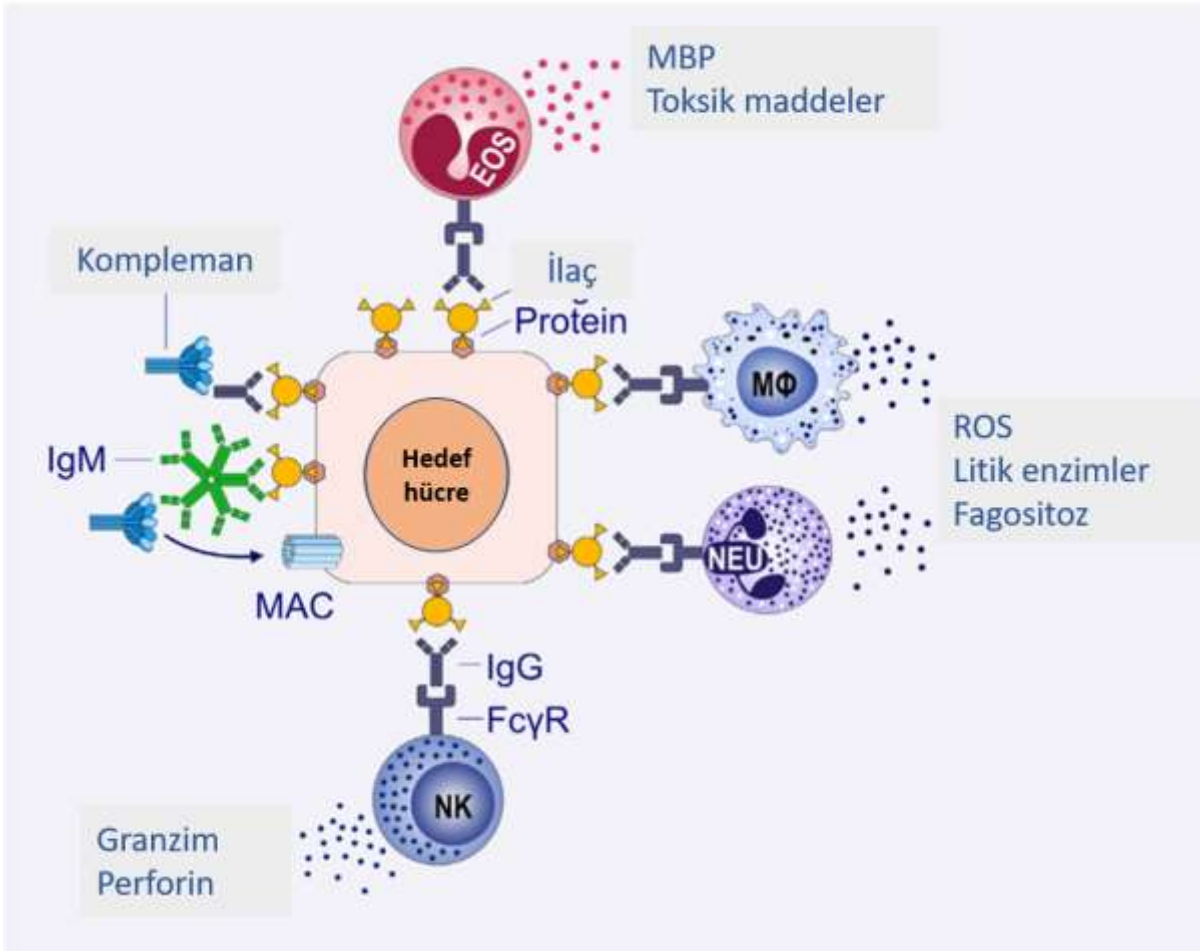
Tip 2 reaksiyonlar genellikle ilaç ilişkili reaksiyonlar olup alerjik sitopeni nedenleri arasında sayılırlar.

Bununla beraber, tip 2 reaksiyonlar immün trombositopeni, otoimmün hemolitik anemi (OİHA), otoimmün nötropeni, Biermer's hastalığı, Goodpasture sendromu, fetüsün ve yenidoğanın hemolitik hastalığı (eritroblastozis fetalis), miyastenia gravis, pemphigus ve uyumsuz kan gruplarının neden olduğu transfüzyon reaksiyonları gibi pek çok otoimmün hastalıkta da mekanizmada rol oynarlar⁶⁰⁻⁶³.

İlaç ilişkili tip 2 alerjik reaksiyonlarda, bir ilaç veya metaboliti öncelikle hücre yüzeyindeki proteinlere bağlanırlar. Ardından ilaca karşı oluşan antikorlar ve ilaç-hücre zarı protein kompleksi komplemana bağlanır ve aktive eder veya NK hücresi, eozinofil, Mφ veya nötrofil gibi efektör hücrelerde bulunan Fc parçası gamma reseptöre (FcγR) bağlanarak sitolizi uyarır (Şekil 3). IgG oluşumuna yol açan duyarlanma mekanizmaları açık değildir ancak moleküler yapıdaki benzerlikten kaynaklanıyor olabilir. Benzer şekilde tip 2 otoimmün reaksiyonlarda, ilaç/ilaca karşı oluşmuş antikor kompleksleri öz antijenlerindeki hücre zarına bağlanır ve kompleman sistemini veya efektör hücreyi Fc reseptör aracılığıyla aktive ederek sitolize yol açar.

Tip 2 alerjik reaksiyonlarda yer alan birincil antikorlar IgG ve IgM'dir. İmmünglobulinler pek çok mekanizmayla hücre hasarına yol açar: (1) Klasik kompleman yolağının aktivasyonu ve C5b-9 sitolitik membran atak kompleksinin oluşumu. (2) Ağırlıklı olarak NK hücreleri ve CD16 taşıyan CD8+ T hücreleri aracılı antikor bağımlı hücresel sitotoksikite (ADCC).⁶⁴ ADCC'de IgG hedef hücre yüzeyine ve ardından efektör hücrelere FcγR ile bağlı antijenleri (ilaçlar) tanır. Efektör hücre perforin ve granzimler gibi sitotoksik bileşenleri salar, apoptoz, nekroptoz ve piroptoz gibi hücre ölümü mekanizmalarını tetikler^{65,66}. (3) İlaç-hedef hücrenin C3b ve iC3b kompleman bileşenleri veya antikorlar ile opsonizasyonu, Mφ ve nötrofiller tarafından fagositozu. (4) FcγR üzerinden eozinofillerin aktivasyonu ile majör bazik protein (MBP) veya reaktif oksijen radikallerinin (ROS) salınımı^{59,67}.

Kompleman sisteminin aktivasyonu ve bağışıklık hücrelerinin toplanması mevcut ve yeni üretilmiş medyatörlerin ve proteolitik enzimlerin salınımına yol açarak doku hasarına katkıda bulunurlar.



Şekil 3. Tip II

aşırı duyarlılık mekanizmaları, alerjik sitopeniyi içerir. İlaç, hücre zarı proteinlerine bağlanır ve ardından bir anti-ilaç antikoru (IgM veya IgG), kompleks ilaç-hücre zarına bağlanır. Bu da kompleman aktivasyonuna ve hücre zarı lizisine yol açar. IgG, makrofaj ve nötrofil üzerindeki FcγR tarafından bağlanabilir ve bu da fagositoz, ROS ve enzim üretimini aktive eder. IgG, eozinofil üzerindeki FcγR tarafından da bağlanabilir ve MBP veya ROS salınımına neden olabilir. ADCC, NK veya CD8+ hücreleri tarafından gerçekleştirilebilir. Kompleman aktivasyonu ve bağışıklık hücrelerinin toplanması doku hasarına katkıda bulunur. ADCC, antikor bağımlı hücrel sitotoksosite; EOS, eozinofil; FcγR, Fc fragman gama reseptörü; IgG/M, immünglobulin sınıf G/M; MAC, membran saldırı kompleksi; MQ, makrofaj; MBP, majör bazik protein; NEU, nötrofil; NK, doğal öldürücü hücre; ROS, reaktif oksijen türleri.

2.3 Tip III veya İmmün Kompleks Aracılı Reaksiyonlar

Aşırı duyarlılık pnömonisinin (ekstrinsik alerjik alveolit olarak da adlandırılır) akut fazı, ilaca bağlı vaskülit, serum hastalığı ve Arthus reaksiyonu tip III alerjik reaksiyonlara örnektir. Tip III reaksiyonlar, sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit (RA) ve post-streptokokal glomerülonefrit dahil olmak üzere çeşitli otoimmün hastalıklarla ilişkilidir.⁶⁸

Tip III alerjik aşırı duyarlılık reaksiyonları, antijen-antikor kompleksleri oluşturmak üzere ilaçlar, zehirler veya diğer alerjenler gibi çözünür antijenleri bağlayan IgM ve IgG antikorları aracılığı ile oluşur. Makrofaj aktive edici sistem işlevinin azalması veya antijen-antikor komplekslerinin üretiminin artması (kronik enfeksiyonlar, otoimmün veya neoplastik hastalıklarda olduğu gibi) nedeniyle immün komplekslerin temizlenmesi azalır. Bunun sonucunda, immün kompleksler, gözenekli olan ve immün komplekslerin dokulara girmesine izin veren küçük kan damarları, kılcal damarlar, eklem sinoviyumu, böbrek glomerülleri ve akciğer alveolleri gibi vücuttaki çeşitli dokularda birikir ve inflamasyona neden olur. Bu durum, kompleman sisteminin ekstrasvasküler aktivasyonuna, kemotaktik ajanları salınmasına ve nötrofillerin toplanmasına ve sonuç olarak inflamasyona ve doku hasarına neden olur (Şekil 4).⁶⁸

Kompleman aktivasyonu, inflamatuvar yanıtı uyarak, semptomlara neden olur. Ayrıca, komplemandan bağımsız bir yol olarak immün kompleksler nötrofil gibi immün hücreler üzerinde bulunan FcγR ile patolojik olarak fagositoza uğrar. Bununla birlikte, bazı araştırmalar tip III alerjik reaksiyonların gerçek sürecinde, komplemanın minimal bir rol oynayabileceğini öne sürmektedir.⁶⁹ Kompleman azalmış, sağlam Fc sinyali olan farelerde, Arthus reaksiyonu sadece hafifçe azalır. Bu durumda, mast hücre degranülasyonunun tüm reaksiyonu yönlendirdiği görülmektedir.⁷⁰⁻⁷² Kompleman, özellikle de anafilatoksin C5a, efektör hücreler üzerindeki aktive edici ve inhibe edici Fc reseptörlerinin oranını değiştirerek reaksiyonu dolaylı olarak yönlendirebilir.⁷³ İmmün kompleksle ilişkili olayların daha sonra toplanması, doku damar duvarlarında iskemiye ağırlaştırılan tromboz ve lokal fibrinoid nekrozla sonuçlanabilir.

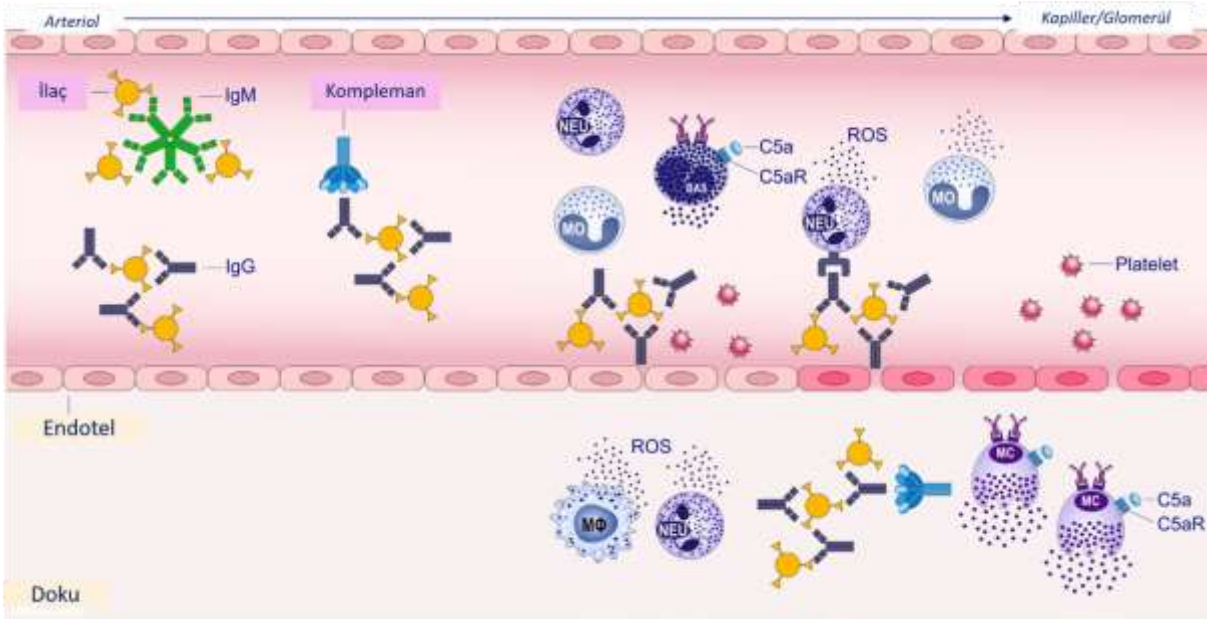
2.4 Tip IV veya Hücre Aracılı Reaksiyonlar

Tip IV reaksiyonları ILC'ler ile etkileşime giren hafıza T lenfositleri, NK-T hücreleri, NK hücreleri, nötrofiller, eozinofiller ve makrofajlar yönlendirir. Tarihsel olarak bu reaksiyonlar, semptomların maruz kalma sonrası birkaç saat ile birkaç gün içinde geliştiğinin gözlemlenmesi nedeniyle gecikmiş tip olarak adlandırılmıştır. Çeşitli T hücresi alt grupları, farklı spesifik yollar aracılığıyla Tip IV yanıtlara aracılık eder ve hafıza lenfositlerinin farklı fenotipik özelliklerini yansıtan yüksek derecede heterojenlik gösterirler. Bazı hastalık mekanizmaları ise tip IV aşırı duyarlılığın çeşitli alt tiplerinin birlikteliği ile açıklanabilir.

2.4.1 Tip IVa-T1 İmmün Cevap

Tip IVa reaksiyonunun tipik klinik belirtileri alerjik kontakt dermatit, aşırı duyarlılık pnömonisinin kronik fazı (ekstrinsik alerjik alveolit olarak da adlandırılır) ve çölyak hastalığıdır. Tip IVa reaksiyonları non-T2 astım, AR, CRS veya AD endotipleri için de geçerli olabilir. Bu mekanizmalar aynı zamanda ilacın bir taşıyıcı protein ile haptenize edilmesinden sonra ortaya çıkan, ilaçlara karşı oluşan ve hemen gerçekleşmeyen alerjik reaksiyonları da açıklamaktadır.⁷⁴

Tip IVa reaksiyonları, antijen sunucu hücreler tarafından salınan IL-12, IL-23 ve IFN- γ 'ya maruz kaldıktan sonra fenotiplerini kazanan bellek Th1 ve Tc1 hücrelerinin aracılık ettiği T1 yanıtları olarak kabul edilir.⁷⁵ Th1 hücreleri yüksek miktarda IFN- γ , lenfotoksin ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) üretir ve bunlar granülom oluşumu, B hücreleri tarafından IgG1 ve IgG3 sentezi ve T hücresi sitotoksitesinin aktivasyonu dahil olmak üzere birçok hastalık mekanizmasına katkıda bulunur.⁷⁶ Tip IVa reaksiyonlarında hafıza immün yanıtı, diğerlerinin yanı sıra ILC1 ve klasik olarak aktive olan MQ (M1 MQ) dahil olmak üzere innate immün hücreler tarafından güçlendirilir.⁷⁷ Aktive olmuş MQ'lar ROS, proteazlar ve pro-inflamatuar sitokinler gibi çeşitli inflammatuar mediatörleri salgılayarak, antijene maruz kalınan bölgede doku hasarına katkıda bulunur. Doku hasarı, spesifik antijene ve etkilenen dokuya bağlı olarak değişebilen tip IVa aşırı duyarlılığın klinik belirtilerine yol açar (Şekil 5A).



Şekil 4. Aşırı

duyarlılık pnömonisinin akut fazı, ilaca bağlı vaskülit, serum hastalığı ve Arthus reaksiyonu gibi tip III aşırı duyarlılık mekanizmaları. Bu reaksiyonlarda, IgM ve IgG antikorlarının çözünür antijenlerle (örneğin ilaçlar veya zehirler) etkileşimi yoluyla antijen-antikor komplekslerinin oluşumu görülür. Bu immün komplekslerin, MQ aktive edici sistem tarafından temizlenmemesi nedeniyle kan damarları, eklem sinoviyumu, böbrek glomerülleri ve akciğer alveolleri dahil olmak üzere çeşitli vücut dokularında birikir. Bu durum kompleman sistemini tetikler ve vasküler geçirgenliği artırarak hücre kemotaksisine yol açar. Toplanan nötrofil ve monositler, enzim ve ROS salınımı yoluyla inflamasyona neden olur. Bazofil ve mast hücreler, C5aR tarafından kompleman C5a fragmanının bağlanması yoluyla inflammatuar mediatörleri salgılar. Bir dizi olay sonucunda lokal fibrinoid nekroz, tromboz ve vaskülit oluşabilir. BAS, bazofil; C5a(R), kompleman bileşen

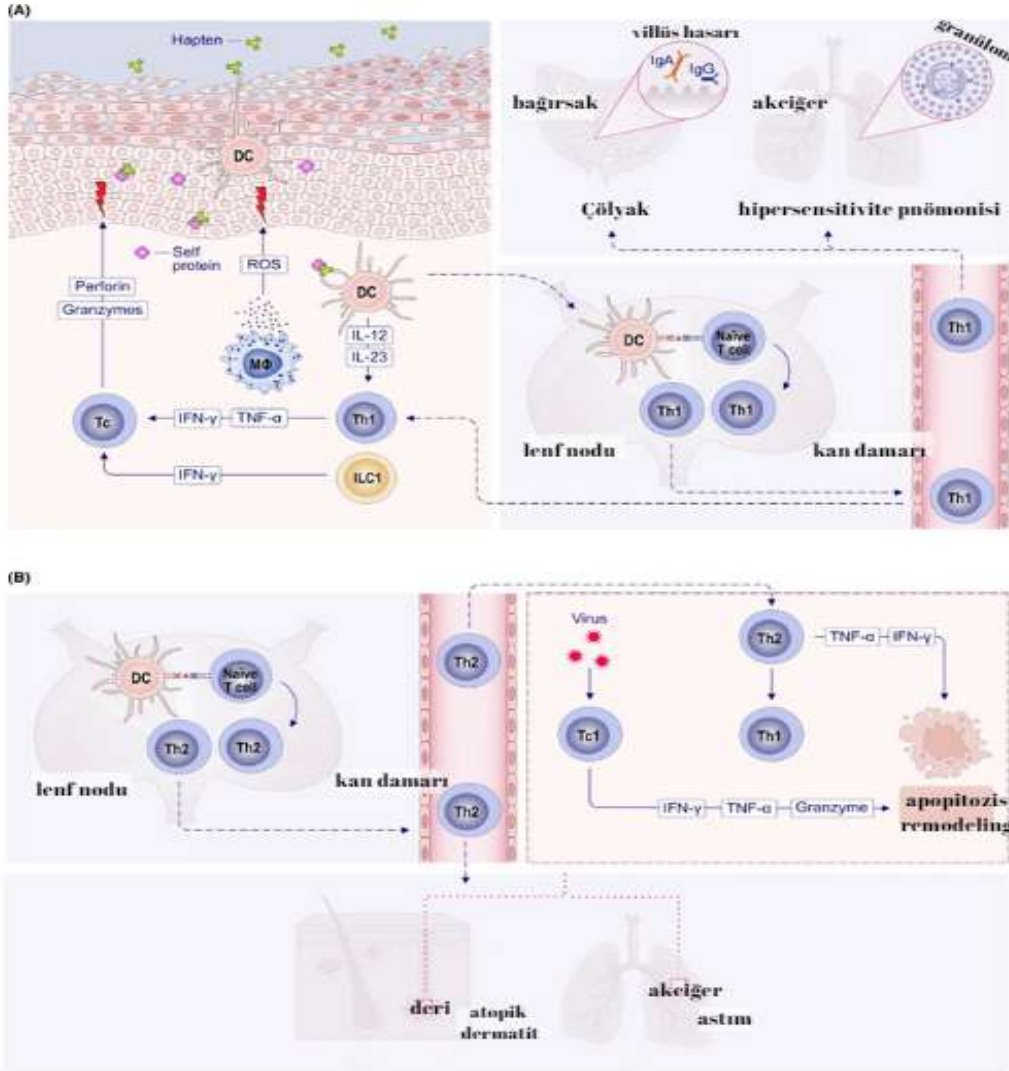
5a (reseptör); MO, monosit; MC, mast hücresi; MQ, makrofaj; NEU, nötrofil; IgG/M, immünoglobulin sınıf G/M; ROS, reaktif oksijen türleri.

Ayrıca, T2-bağımlı astım veya AD'de (aşırı duyarlılık tip VIb), Th2 hücreleri bronşlara veya cilde göç ettikten sonra fenotiplerini değiştirerek T1 efektör sitokinleri üretebilirler: IFN- γ , TNF- α ve Fas-ligand ve diğer apoptotik ölüm sinyallerini ifade ederek bronşiyal epitel veya keratinosit apoptozunu ve ardından *remodellingi* indükleyebilirler (Şekil 5B).^{78,79}

CD8+ sitotoksik hafıza Tc1 hücreleri de tip IVa reaksiyonlarında, özellikle de ilaçlara karşı oluşan acil olmayan alerjik reaksiyonlardan sorumludur.⁷⁴ Hafıza sitotoksik T hücreleri genellikle antijen sunucu hücre ve Th1 hücreleri tarafından salınan IFN- γ 'ya maruz kaldıktan sonra farklılaşır.⁸⁰ Tc hücreleri yüksek miktarda IFN- γ üreterek birçok inflamatuvar mekanizmaya aracılık eder.⁸¹ Hafıza Tc hücrelerinin aktivasyonu hafıza Th hücrelerinden farklıdır.

Şekil 5. Tip IVa aşırı duyarlılık reaksiyonlarının mekanizmaları (A) AKD, aşırı duyarlılık pnömonisinin kronik fazı ve çölyak hastalığı, (B) aynı zamanda non-T2 astım veya AD endotipleri. APC, sitokine maruz kaldıktan sonra fenotiplerini kazanan Th1 hafıza hücrelerine antijen/hapten sunarak IFN- γ ve TNF- α 'nın aktivasyonuna, çoğalmasına ve üretimine yol açar. Bu sitokinler immün hücreleri toplayıp aktive ederek inflamasyon ve doku hasarına yol açar. MQ'lar ROS üretir, Tc ve NK hücreleri granzim ve perforin salgılar. İnate immün hücreler, özellikle ILC1'ler, büyük miktarda IFN- γ üreterek yanıtı güçlendirir. Tip IVa reaksiyonunun klinik belirtisi, tetikleyici haptenin, *harmonizasyon* adı verilen bir süreçte immünojenik hale gelmek için bir konakçı proteini (örneğin bir epidermal protein) ile birleşmesi gereken küçük bir molekül olduğu AKD'de tipiktir. Barsakta çölyak hastalığı, buğday ve diğer tahılların alımıyla bağırsak iltihabına neden olan gliadin spesifik Th1 hücreleri aracılığı ile oluşur. Villusların hasar gördüğü kronik bağırsak iltihabı, anti-doku transglutaminaz Ab (tTG-IgA), anti-endomizyal Ab (EMA-IgA), anti-deamidated gliadin peptidleri Ab (DGP-IgA ve DGP-IgG) gibi doku proteinlerine karşı IgA ve IgG antikorlarının oluşumu ile ilişkilidir: bu da hastalığı mikst alerjik-otoimmün bir duruma dönüştürür. Aşırı duyarlılık pnömonisinin kronik fazı, havadaki alerjene karşı akciğer parankiminde oluşan inflamasyon aracılığı ile oluşur ve akciğer granülomu oluşumuna ve akciğer dokusunda skarlaşmaya (fibrozis) yol açar. (B) Astımlı bronşlara, burun mukozasına veya atopik cilde göç eden Th2 hücreleri genellikle ek olarak T1 efektör sitokinleri üretme eğilimindedir: IFN- γ , TNF- α ve Fas-ligand (ölüm sinyalleri), bronşiyal epitel veya keratinosit apoptozunu ve ardından *remodellingi* indükleyebilir. Viral enfeksiyonlara yanıt veren CD8+ T hücreleri (Tc1) doku inflamasyonuna ve *remodellinge* katkıda bulunabilir. Virüsler, IFN- γ , granzim vb. üreten ve hava yolu hiperreaktivitesini indükleyen Tc1 hücrelerini aktive eder. AD, atopik dermatit; AKD, alerjik kontakt

dermatit; DC, dendritik hücre; IFN- γ , interferon-gama; IgA/G, immüoglobulin A/G; IL, interlökin; ILC1, tip 1 doğal lenfoid hücre; M ϕ , makrofaj; ROS, reaktif oksijen türleri; Th naïve/1/2, T yardımcı lenfosit naïve/1/2 tipi; Tc, sitotoksik lenfosit; TNF- α , tümör nekroz faktörü-alfa.

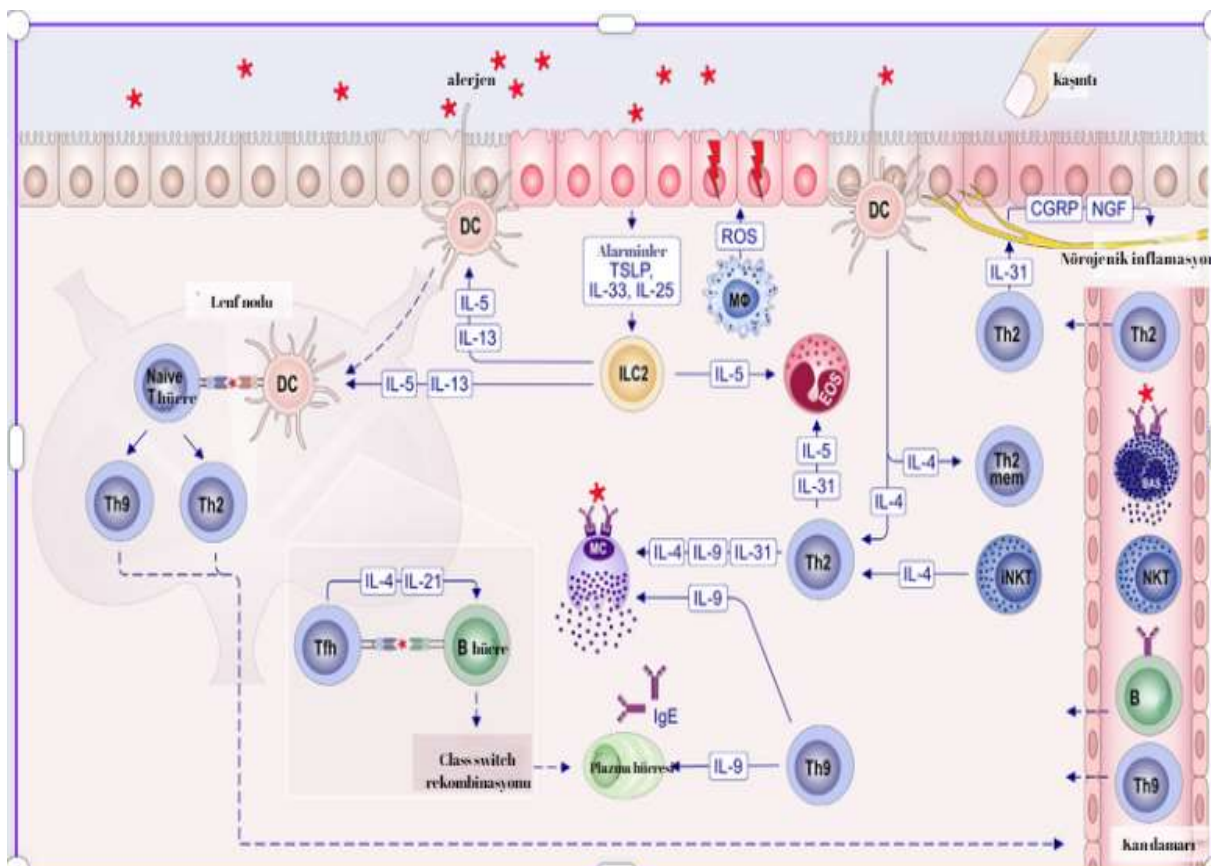


Th hücreleri inflamasyon bölgelerinde sadece MHC-II molekülleri sunan APC'ler tarafından eksojen antijenik peptitler sunularak reaktifte edilebilirken, Tc hücreleri, stromal hücreler de dahil olmak üzere, endojen antijenik peptitler sunan MHC-I molekülleri taşıyan herhangi bir hücre tarafından lokal olarak reaktifte edilebilir. Aktivasyon sonrasında bellek Tc1 hücreleri perforin ve granzim B ekspresyonunu artırır, böylece MHC-I molekülleri bağlamında antijen eksprese eden hücrenin lizisini sağlar. Ayrıca, TNF- α , Fas ligand, TNF benzeri zayıf apoptoz indükleyici (TWEAK) ve TNF ile ilişkili apoptoz indükleyici ligand (TRAIL) sinyali, özellikle epitel hücre apoptozunda rol oynar ve doku hasarına katkıda bulunur. Antiviral yanıtta kritik bir rol oynayan CD8+ T hücrelerinin aynı zamanda kronik alerjik inflamasyon ve remodellinge yol

açabileceği gösterilmiştir. Rinovirüs, RSV, influenza, parainfluenza virüsü, insan metapnevmonovirüs veya koronavirüsler (Sars-Cov-2), IFN- γ , granzim vb. üreten Tc1 hücrelerini aktive eder ve bunun sonucunda doku hasarına yol açar ve hava yolu hiperreaktivitesini indükleyebilir.

Type IVb – T2 immün yanıt

Tip IVb hipersensitivite reaksiyonunun en karakteristik ifadesi, alerjik rinit, kronik rinosinüzit, astımdaki kronik hava yolu inflamasyonu ile birlikte olan klasik alerjik reaksiyon ve atopik dermatit (T2 endotip), besin alerjisi, eozinofilik özefajit veya protein-kontakt dermatittir. Th2 hücreleri, ILC2, NK-T hücreleri, eozinofiller ve bir Mφ alt kümesi Tip IVb- T2 immün yanıtında baş rol oynar.



Figür 6. Alerjik rinit, atopik dermatit, nazal poliple birlikte olan kronik rinosinüzit, astım (T2 endotip), eozinofilik özefajit ve besin alerjisini içeren tip IVb hipersensitivitenin mekanizması. Tip IVb hipersensitivite reaksiyonlarında IL-4, IL-13, IL-5, IL-9 ve IL-31 gibi sitokinler tarafından yönlendirilen Th2 hücreleri önemli rol oynar. Bu sitokinler, B hücrelerini IgE'ye (IL-4 ve IL-13) sınıf değişimi için uyarır ve eozinofiliye (IL-5)

aracılık ederek inflamasyona ve doku hasarına neden olur. Esas olarak Th2 hücreleri tarafından üretilen IL-31, duyuşal nöronlar üzerindeki IL-31 reseptörlerini aktive ederek CGRP ve NGF salgılar ve nörojenik enflamasyon ve kaşıntıya neden olur. IL-4 ve TGF- β ile farklılaşan Th9 hücreleri bu yanıtta önemli ölçüde katkıda bulunur, sIgE sentezini artırır ve mast hücre büyümesini artırır. Yanıt, ILC2 hücreleri, MC ve alternatif olarak aktive edilen M ϕ tarafından daha da karmaşık hale getirilir. IL-25, IL-33 veya TSLP tarafından aktive edilen ILC2, DC ve Th2 hücreleri işbirliği yaparak sitokin üretir ve epitelyal bariyeri etkiler. Eozinofil ve bazofil toplanmasını kolaylaştırır ve APC fonksiyonunu modüle ederek Tip IVb reaksiyonlarının kronikliğine katkıda bulunurlar. iNK-T hücreleri, M ϕ 'lerde alternatif aktivasyonu indükleyen ve inflamasyonu teşvik eden IL-4 ve IL-13 üreterek bu yanıtta katkıda bulunur. Eozinofiller, inflamatuvar bölgelere göç eder, çeşitli sitokinleri ve kemokinleri aktive eder ve sitotoksik granüller salgılayarak doku hasarına, hücre ölümüne ve kronik inflamasyona katkıda bulunur. Final basamağında IgE sentezi tetiklendiğinde Tip IVb ve Tip I overlap gözlenir. T2 – astım eozinofilik hava yolu infiltrasyonları ile karakterize olup Th2 bağımlı sitokinlerin aşırı ekspresyonunu (IL-4, IL-5 ve IL-13) içerir. AD'de en yaygın endotip, yüksek serum IgE seviyeleri ve astım, alerjik rinit gibi diğer alerjik hastalıklarla güçlü bir ilişki ile karakterizedir. Hem IgE'ye bağımlı hem de IgE'den bağımsız yollar mix gıda alerjisini karakterize eder. IgE'den bağımsız faktörlerden kaynaklanan atopik belirtiler arasında T2 hücrelerinin (Tip IVb hipersensitivite) neden olduğu gecikmiş gıda alerjisi ile ilişkili atopik dermatit (maruziyetten 6-48 saat sonra) ve eozinofilik özefajit gibi eozinofilik gastrointestinal bozukluklar yer alır. Özefagus epiteli, IL-1 sitokin ailesi üyelerinin (IL-33, IL-36) ve TSLP'nin kaynağı olup pro ve anti-inflamatuvar yanıtların dengelenmesinde rol oynar. AD atopik dermatit; AR, alerjik rinit; APC, antijen sunan hücre; B, B lenfosit; BAS, bazofil; CGRP, kalsitonin gen ilişkili peptid; DC, dendritik hücre; EOS, eozinofil ; EoE, eozinofilik özefajit ILC2, tip 2 innate lenfoid hücre; IL, interlökin, M ϕ , makrofaj, MC, mast hücresi; Mf, makrofaj; NGF, sinir büyüme faktörü ; ROS, reaktif oksijen ürünleri; Th0/2/9, T helper lenfosit naıve/tip 2 veya 9; T2, tip 2 immün yanıt; Tfh, T foliküler yardımcı hücreler; TGF- β , tümör nekroz faktör beta; Th mem, Th memory hücreleri; TSLP, timik stromal lenfopoietin.

2.4.2 | Tip IVb – T2 immün yanıt

Tip IVb aşırı duyarlılık reaksiyonunun en belirgin ifadesi, AR, KRS, astım ve AD (T2 endotipi), besin alerjisi, eozinofilik özofajit (EoE) veya protein-kontak dermatiti gibi klasik alerjik reaksiyonlarda kronik hava yolu iltihabı ile gözlemlenebilir. Th2 hücreleri, ILC2, NK-T hücreleri, eozinofiller ve M ϕ 'nin bir alt kümesi, Tip IVb – T2 immün yanıtında ana aktörlerdir.

Tip IVb reaksiyonlarına, fenotiplerini IL-4, bazofiller veya NK-T hücrelerine maruz kaldıklarında kazanan Th2 hücreleri aracılık eder.⁸⁵ Th2 hücreleri yüksek miktarda IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-31 ve eotaksin üretir. IL-4 ve IL-13, Tip IVb aşırı duyarlılığının ana sitokinleri olup direkt (IgM'den) veya indirekt (IgG1'den) mekanizmalarla B hücrelerinde IgE'ye sınıf değişimini tetiklerler.⁸⁶ IL-13, tip IVb aşırı duyarlılığında kronikliğe eşlik eden doku yeniden yapılanmasından (remodelingden) sorumludur; IL-5 ise eozinofillerin kemik iliği genişlemesine, dolaşımdaki eozinofiliye ve eozinofillerin inflamasyon bölgelerine toplanmasına ve dokularda hayatta kalmalarına aracılık eder; eozinofiller endojen proteazlarını mikroçevreye sağlayarak degranüle olurlar ve daha fazla doku hasarına, kronik doku hasarına ve bariyer bozulmasına neden olurlar.⁸⁷ IL-31, kaşıntıda rol oynayan başlıca sitokindir. Esas olarak Th2 hücreleri tarafından üretilir, aynı zamanda Mφ ve DH tarafından da üretilir. Reseptörleri duyuşal nöronlarda, epitelyal hücrelerde veya keratinositlerde eksprese edilir.^{88,89} Th2 immün yanıtlarına sıklıkla, IL-4 ve TGF-β'ya maruz kaldıklarında farklılaşan alerjene özgü Th9 hücreleri eşlik eder.⁹⁰

Th9 hücreleri, tip IVb aşırı duyarlılığında önemli aktörler olarak kabul edilebilir. B hücreleri tarafından IL-4 aracılı IgE sentezini artıran ve kemik iliği, eozinofiller ve bazofildeki MC öncülleri için önemli bir büyüme faktörü olan IL-9 üretirler.⁹¹ Tip IVb reaksiyonlarında hafıza immün yanıt, MC'ler, bazofiller, ILC2, eozinofiller veya alternatif olarak aktive Mφ gibi doğal bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu ile artırılır (Şekil 6).⁹²

ILC2 hücreleri, helminthlere karşı T2 immün yanıtına aracılık etmek için IL-5, IL-13, IL-9 ve amfiregulin gibi tip 2 sitokinler üretebilir, bu da doku inflamasyonuna ve doku homeostazına neden olur. ILC2, epitelyal hücrelerden IL-33 ve/veya IL-25'e yanıt olarak aktive edilir. T2 yollarıyla çapraz bağlantı kurarlar, eozinofillerin ve bazofillerin toplanmasında rol oynarlar ve T2 yanıtlarını destekleyen APC'leri aktive ederler.⁹³ ILC2'ler, Th2 hücreleri ile birlikte, IL-13 aracılığıyla epitel bariyerlerini açar ve doku enflamasyonunun çözümünde rol oynarlar.^{94,95}

MC'ler ve bazofiller ve muhtemelen ILC-2, Th2 hücre farklılaşmasında rol oynayan IL-4'ün erken kaynağını sağlarlar.^{96,97} Ayrıca, IL-4, CD4+ ve CD8+ T2 hücrelerinin aktivasyonuna ve IL-4 aracılığıyla T2 inflamasyonunun başlatılmasına ve devam etmesine katkıda bulunan invariant doğal öldürücü (natural killer) T (iNK-T) hücrelerinin benzersiz bir alt kümesi (NK-T2) tarafından üretilir.

Ek olarak IL-13 üreten T2 NK ve NK-T hücrelerinin küçük bir kısmının IFN-γ salgılamayan grupta olduğu gösterilmiştir.⁹⁸ IL-4 ve IL-13, Mφ'de T1 ile ilişkili hücresel aktiviteleri suprese eden alternatif bir aktivasyon programını indükler. Mφ'nin bir alt kümesi, bağışıklık arayüzündeki T2 fonksiyonlarını ve doku homeostazisini yönetir ve IL-13 üretebilir.⁹⁹

Eozinofiller, tüm tip IVb-T2 immün yanıtlarda başlıca rol oynayan ve kronik alerjik inflamasyona katkıda bulunan hücrelerdir. Olgun eozinofiller kanda dolaşır ve tip IVb inflamasyonu ve helmint enfeksiyonunun olduğu doku bölgelerine göç eder. Eozinofiller, Th2 ve MC gibi bağışıklık hücreleri tarafından salınan çeşitli sitokinler (IL-5 gibi) tarafından aktive edilirler.¹⁰⁰ Eozinofiller ayrıca eotaksin-1 (CCL11), eotaksin-2 (CCL24), C-C motif kemokin ligand 5

(CCL5 veya RANTES), 5-hidroksi eikosatetraenoik asit ve 5-oks-eikosatetraenoik asit gibi kemokinlere ve lökotrien B4 ve MO kemotaktik proteinler gibi belirli lökotrienlere yanıt olarak aktive olurlar. IL-13, eozinofillerin kemik iliğinden çıkışını uyarır. Aktive olan eozinofiller, majör bazik protein (MBP), eozinofil katyonik protein, eozinofil kökenli nörotoksin ve eozinofil peroksidaz gibi proteinler içeren sitotoksik granüller salgırlarlar.⁵⁹ Eozinofiller sitolize uğrayabilir, burada granüller doğrudan ekstraselüler ortama maruz kalır, bu da çevredeki dokular üzerinde belirgin olan direkt etkiler oluşturmaya olanak tanır.¹⁰¹ Bu proteinler, doku hasarına neden olabilir ve alerjik reaksiyonlarla ilişkilendirilen inflamasyon ve semptomlara katkıda bulunabilirler. Aktive olan eozinofiller, eosinofilik toksin içeriği nedeniyle hücresel hasara neden olan ekstraselüler tuzaklar (EET) üretirler.¹⁰²

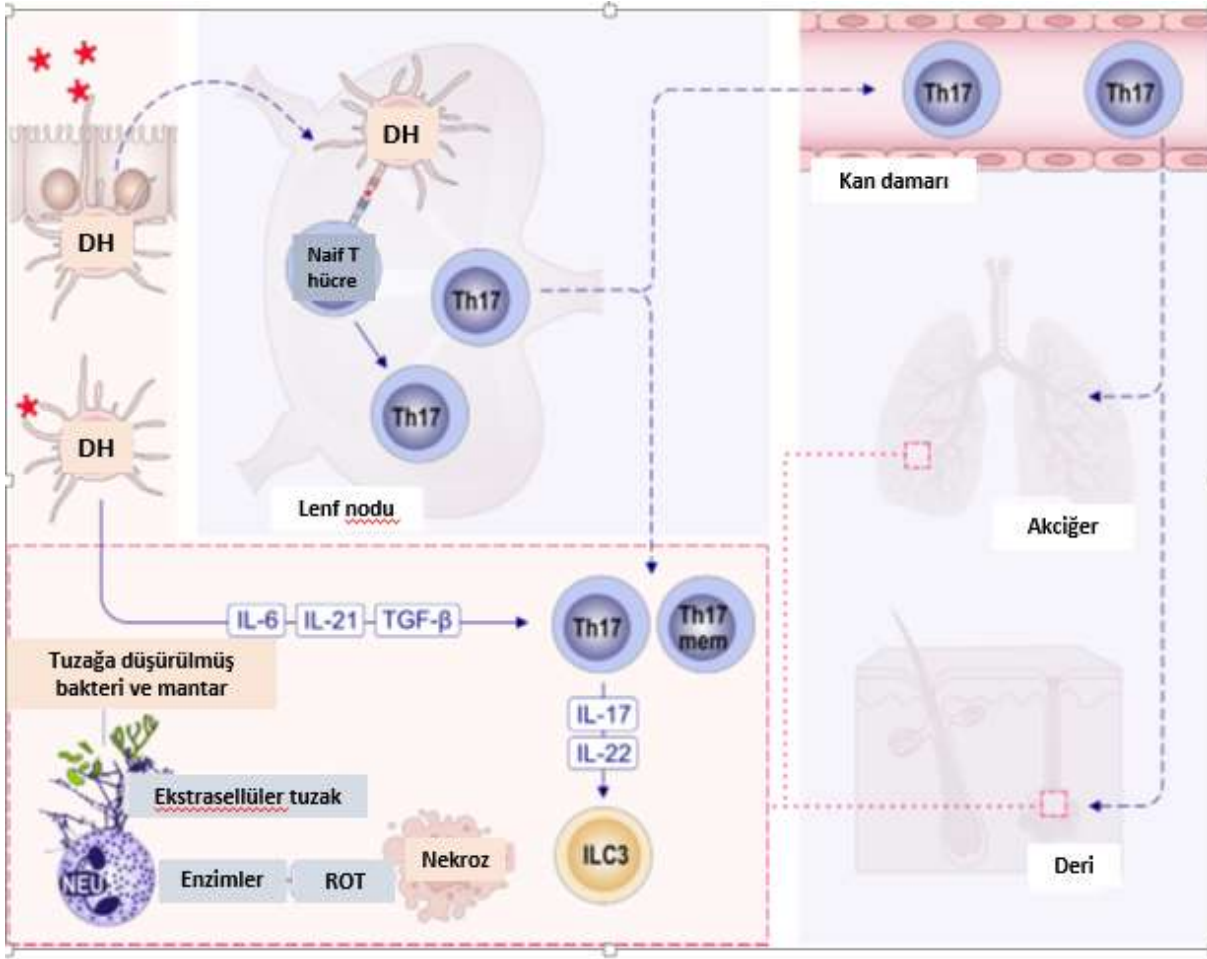
Tip IVb ve tip I aşırı duyarlılık, IgE sentezinin tetiklendiği son aşamada bir biri ile örtüşmektedir. T2 hücreleri, salınan sitokinler (IL-4, IL-13) aracılığıyla IgE sentezini indükler. Bununla birlikte, tip IVb ile ilişkili başlıca efektör mekanizma, IL-5 yoluyla eozinofil aktivasyonunu içerir. Ayrıca, tip IVb ve tip V aşırı duyarlılık, epitel hücre aktivasyonu ve epitel bariyerlerinin açılması ve inflamasyonun bronşiyal lümen yönüne drenajı açısından bir biri ile örtüşmektedir.⁹⁵

2.4.3 | Tip IVc – T3 immün yanıt

Th17, Tc17, ILC3 ve diğer IL-17A ve IL-17F üreten hücrelerin, nötrofilik inflamasyonda ve AD ve nötrofilik astımın patogeneğinde rol oynadığı gösterilmiştir.

Tip IVc yanıtlarında, yardımcı T hücre ailesine ait olan Th17 hücreleri, nötrofilleri harekete geçirebilen ve Th2 sitokin üretimini artırabilen proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salınımını indükleyerek, doğuştan gelen (innate) efektörleri ve lokal enflamasyonu düzenleyen IL-17 ailesi sitokinlerini üretir. Hafıza Th17 hücreleri, APC'ler tarafından sağlanan IL-6, IL-21, IL-23 ve TGF- β 'ye maruz kaldıklarında fenotiplerini alırlar. Th17 hücreleri tarafından üretilen ana efektör sitokinler, IL17A, IL-17F, IL-21, IL22 ve granülosit-M ϕ koloni uyarıcı faktördür.¹⁰³ IL-17A ve IL-17F, IL-1 β ve IL-23'e yanıt olarak CD4+ ve CD8+ T hücreleri, gama delta T hücreleri ve NK hücreleri tarafından üretilirler. Varsayılan rolleri, antimikrobiyal peptit üretimini, nötrofil hareketini ve gelişmiş epitelyal bariyer fonksiyonunu arttırarak mantarlara ve bakterilere karşı koruyucu bağışıklıktır.¹⁰⁴ IL-17A ve IL-17F, nötrofilleri inflamasyon bölgelerine toplayan IL-8'i üretmek için ILC3'ü ve stromal hücreleri aktive eder.¹⁰⁵ Bu nedenle, nötrofiller tarafından doku infiltrasyonu, tip IVc aşırı duyarlılığın belirleyici özelliğidir. Nekroza neden olan 'solunum patlaması' ve enzim salınımının yanı sıra, nötrofil ekstrasellüler tuzaklar (neutrophil extracellular traps-NET'ler) ana konakçı hasarıyla ilişkilendirilebilir. NET'ler, esas olarak DNA'dan oluşan ekstrasellüler lifler ağlarıdır (Şekil 7)¹⁰⁶. Benzer bir mekanizma, ekstrasellüler tuzaklar - EET, eozinofillerde bulunur (yukarıya bakınız - tip IVb).

T3 yanıtı, doğuştan gelen (innate) bağışıklık hücreleri, özellikle ILC3 tarafından güçlendirilebilir. Tip IVc inflamasyonu sıklıkla tip IVa reaksiyonlarına eşlik eder. Bununla birlikte, bazı patolojilerde, hafıza Th17 hücrelerinin aktivasyonu hakimdir.¹⁰⁷



Şekil 7. AD, nazal polipozun eşlik ettiği kronik rinosinüzit ve nötrofilik astım patogeneğinde Tip IVc aşırı duyarlılığın mekanizmaları

Tip IVc aşırı duyarlılıkta, Th17 hücreleri ve ILC3, nötrofil hareketini indükleyen, Th2 sitokin üretimini artıran ve enflamasyona neden olan IL-17 ailesi sitokinlerini üreterek önemli bir rol oynar.

Belirli bazı bakteriyel ve fungal bileşenler, Th17 yanıtlarını kolaylaştırabilir. Bu yanıtlar 'solunum patlaması', enzim salınımı veya NET'ler yoluyla doku hasarına neden olabilir. NETozis, çeşitli patojenleri tuzaklayarak ve öldürerek anti-bakteriyel ve anti-fungal yanıtın önemli bir parçasıdır. Bu mekanizma özellikle AD ve nötrofilik astım gibi durumlarla ilgilidir. Normal serum IgE seviyeleri, Th1, Th17 ve Th22 hücrelerini içeren daha çeşitli bir immün profil ile karakterize olan AD endotipini tanımlayabilir. AD'de deri bariyer disfonksiyonu daha şiddetlidir ve bu hastalar, iritan kontak dermatite daha duyarlıdır.

AD, atopik dermatit; DH, dendritik hücre; IgE, immünoglobulin E; IL, interlökin; ILC3, tip 3 doğal (innate) lenfoid hücre; NET, nötrofil ekstrasellüler tuzak (trap); NK, doğal öldürücü hücre; ROT, reaktif oksijen türleri; TGF-β, tümör nekroz faktörü-beta; Th naif/2/17/22, Th lenfosit naif/2/17/22 tip; Th17 mem, hafıza Th17.

2.4.4 | Tip IV aşırı duyarlılığın diğer olası tipleri

P-i kavramı (=immün reseptörler ile farmakolojik etkileşim), bazı ilaçların doğrudan ve geri dönüşümlü olarak (kovalent olmayan şekilde) immün reseptörlere bağlanabileceğini ve böylece hücreleri uyurabileceğini öne sürer. Belirli bir ilaç, belirli bir T-hücre reseptörüne (TCR) veya doğrudan belirli bir HLA-molekülüne bağlanabilir, bu da bazı ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının dikkate değer HLA ilişkilerini açıklayabilir. Bu ilaç bağlanması, TCR'lerin HLA ile etkileşimleriyle birlikte T-hücrelerini sitokin salgılamaya, artırmaya ve sitotoksiste uygulamaya teşvik etmek için yeterlidir.¹⁰⁸

[İlk çevrimiçi yayının ardından 3 Kasım 2023'te eklenen düzeltme: Bölüm 2.4.4 Tip IV aşırı duyarlılığın diğer olası tipleri bölümünde, önceki paragraf ve 108 numaralı referans bu versiyona eklenmiştir]

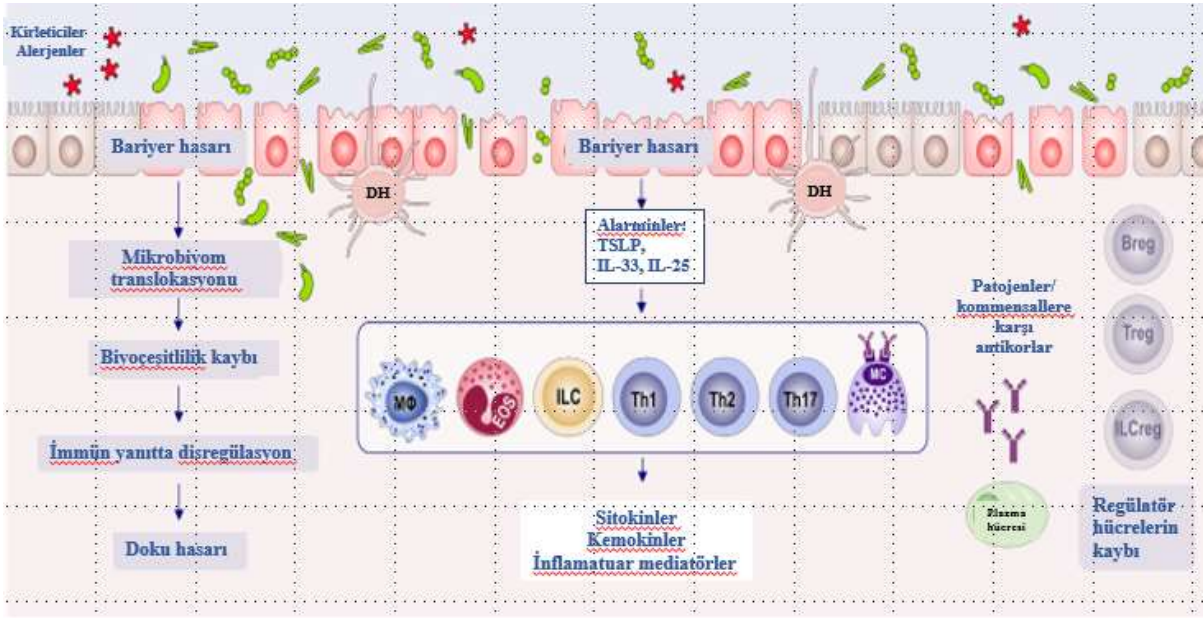
Tip IV reaksiyonlarının daha fazla alt tipi, sürücü (driver) efektör T hücrelerine dayalı olarak tanımlanabilir. Bunlar, örneğin Th9 veya Th22 hücreleri içerebilir.^{109,110} IL-9, sinyal transdüktörü ve transkripsiyon aktivatörü (STAT) proteinleri 1, STAT3 ve STAT5'in üyelerini aktive ederek T hücreleri, B hücreleri, MC'ler ve hava yolu epitel hücreleri gibi çeşitli hedef hücreleri etkileyen prototipik bir sitokindir. Th9 hücreleri bazı modellerde¹¹¹ bağışıklık toleransını kolaylaştırabilir ve paraziter enfeksiyonlara¹¹² karşı korunma sağlayabilirken, alerjik inflamasyon ve astımı¹¹³ da tetikleyebilir, bu da bağışıklık sistemindeki pleyiotropik rollerini vurgular. CD4+ T hücresi alt kümeleri (Th17, Th9), MC'ler ve ILC2'ler, IL-9 üretebilir. Diğer etkilerin yanı sıra IL-9, Th17 ve Treg farklılaşması¹¹⁴ için anahtar bir sitokindir, B hücreleri tarafından IL-4 aracılı IgE ve IgG üretimini artırır¹¹⁵ ve kök hücre faktörü ile birlikte kemik iliği MC'leri ve MC progenitörlerinin büyümesini artırır.¹¹⁶ Th22 hücreleri astım ve AD'nin erken evrelerinde doku koruyucu bir rol oynar ve kronik fazda dokunun yeniden şekillenmesinde (remodeling) yer alır.¹¹⁷⁻¹¹⁹ Prototipik sitokin IL-22'dir. IL-22, öncelikle hematopoetik olmayan epitel ve stromal hücreleri hedef alarak proliferasyonu teşvik eder ve doku yenilenmesinde (rejenerasyonunda) rol oynar. Ayrıca, IL-22 bariyer yüzeylerindeki konak savunmasını düzenler. Buna karşılık, AD şiddeti CD8+ IL-22 salgılayan hücrelerin artan seviyeleri ile ilişkili olduğundan, IL-22'nin deride proinflamatuvar bir rolü olduğu da öne sürülmüştür.¹²⁰

2.5.Tip 5- Epitelyal Bariyer defekti

Son yıllarda, kronik AR/ARK, KRS, AD, astım veya besin proteini ilişkili enterokolit sendromu, EoÖ ve çölyak hastalığı gibi mukozal/kutanöz inflamatuvar hastalıkların farklı fenotip ve endotiplerini anlamada belirgin ilerleme sağlanmıştır. İlerlemeler, bu durumların homojen hastalıklar olmadığını ortaya koymuştur, aksine bu durumlar farklı patolojik mekanizmalar sonucunda ortaya çıkabilen semptomlar kümesince tanımlanmaktadır.¹²¹ Bazı olgularda, inflamatuvar süreç, primer immün disregülasyondan ziyade cilt veya mukozanın bozulmuş bariyer fonksiyonu yansıtır görünmektedir.¹²² Epitelyal bariyer fonksiyonunun azalması altta yatan immün sistem aktivasyonunu kolaylaştırır ve takiben kronik inflamasyona yol açar. Bariyer kaybı; ciltteki stratum corneum yapısal elementleri, cilt ve mukozadaki sıkı bağlantı proteinleri, koruyucu antiproteazlar, antimikrobial ürünlerin ekspresyonu; iyonlar, protonlar, su veya antimikrobiyal materyallerin transportu ve diğer mekanizmaları içeren pek çok temel bileşendeki defektlerden

kaynaklanabilir. Alerjik semptomların gelişmesine katkıda bulunan duyuşal sinirlerin aktivasyonu ayrıca bariyer kaybıyla ilişkilidir (Şekil 8).¹²³ İntestinal bariyer disfonksiyonu ayrıca düşük lif içeren beslenme/diyet sonucu mukus erozyonu ile de ortaya çıkabilir.^{124,125} Bu; patolojik süreçlerin özelliklerini işaret etmek, kişiselleştirilmiş ve hassas yaklaşımlar ışığında endotip ve biyobelirteç tanımlamak ve özellikle anti-alarminlerle hızla biyolojik tedavi geliştirmekte önemlerinden dolayı tip 5 hipersensitiviteyi tanıtmak gerekçesini açıklamaktadır.

Filagrin, epidermal homeostasis için esansiyel bir keratin bağlayan protein, mutasyonları alerjenlere karşı Ig E duyarlılığı olan-olmayan bireylerde atopik dermatite belirgin yatkınlığa neden olur.¹²⁶ Flagrin mutasyonlarının mukozada benzer bir etki ortaya koyabildiğı ve astım gibi hastalıklara yatkınlık oluşturabildiğı önerilmektedir.^{127,128} Epitelyal bariyerin bozulması ayrıca inflamatuvar fenomenden kaynaklanabilir.⁹⁵ Th2 hücrelerden kaynaklanan IL13 ve ILC2 lerin, epitelyal sıkı bağlantıları belirgin parçaladığı gösterilmiştir.^{94, 129} ILC2 ve Th2 hücrelerin doku göçü ve aktivasyonu kuvvetle epitelyal kökenli alarminler, özellikle IL33, IL25 ve TLPS e bağlıdır.¹³⁰ İlginç olarak HDM gibi bazı aeroalerjenlerin proteaz aktivitesi; hava yolu epitel hücrelerinin aktive olması, IL-33 salınımı, ILC2 uyarımı, IL-13 üretimi ve epitelyal sıkı bağlantıların nihai parçalanması nedeni olabilir.¹³¹ Bu ilintili fenomen lenfosit veya adaptif immünite aktivasyonu olmaksızın ortaya çıkabilir.⁹⁵ Alerjik rinit ve astımlı hastaların hava yolları mukozasındaki sıkı bağlantıların da bozulduğu gösterilmiştir. Bu ayrıca klasik Tip 4b hipersensitivitede bariyer defektinin nasıl ortaya çıkabileceğini örneklemektedir.¹³² Bu veriler cilt ve mukozada farklı hipersensitivite reaksiyonları mekanizmaları arasındaki karışık ilişkiyi ortaya koymaktadır: epitelyal bütünlük intrinsik defektlerce azaltılabilir, ancak ileride immün sistemi aktive eden inflamatuvar fenomen ayrıca bariyer fonksiyonunun bozulmasının bir nedeni olabilir.



Şekil 8. Tip 5 hipersensitivite mekanizmaları, astım, kronik AR/ARK, KRS, AD, BPİES, EoÖ ve çölyak hastalığını kapsamaktadır. Epitelyal bariyer defekti ve mikrobiyal disbiyozis ; Treg, Breg ve ILCreg kaybıyla birlikte; T1, T2, T17 yanıtlarında geniş aktivasyonu içeren immün yanıtta disregülasyona yol açmaktadır. Ek olarak inhale/sindirilmiş alerjenlere karşı spesifik Ig E oluşumuna; makrofaj, mast hücresi, bazofil aktivasyonuna; proinflamatuvar sitokinler, kemokinler, ve inflamatuvar mediatörler (histamin, lökotrienler, ROT) salınımına yol açmaktadır. Olaylar silsilesi sonunda astım, kronik AR/ARK, KRS, AD, BPİES, EoÖ ve çölyak hastalığında görülen doku hasarına yol açar. Fırsatçı patojen ve kommensallere karşı [örneğin *Staphylococcus aureus* (mikrobiyom translokasyonu)] immün yanıt bunlara karşı Ig E antikoruna üretimine yol açar. AD, atopik dermatit; AR/ARK, alerjik rinit, rinokonjonktivit; BPİES, besin protein ilişkili enterokolit sendromu; Breg, regülâtör B hücresi; DH, dendritik hücre; EoÖ, eozinofilik özefajit; EOS, Eozinofil; IL, interlökin; ILC, innate(doğal) lenfoid hücre, ILCreg, innate(doğal) lenfoid regülâtör hücre; KRS, kronik rinosinüzit; MC, mast hücresi; Mφ, makrofaj; ROT, reaktif oksijen türleri; Th1/2/17, T helper(yardımcı) lenfosit tip 1/2/17; Treg, regülâtör T hücresi; TSLP, timik stromal lenfopoetin.

Son zamanlarda çeşitli modeller ve insan dokularında, epitelyal bariyerleri doğrudan bozan çevresel faktörlerin direkt etkisi Tip 5 hipersensitivitede önemli bir faktör olarak gösterilmiştir. ⁴³ Hava kirlenimleri, kimyasallar ve ekspozomdaki diğer çevresel faktörlere doğrudan maruziyet epitelyal bariyerleri parçalayabilir ve mikrobiyom ve immün sistemi etkileyebilir. Ana tüketim ürünlerinde (diş macunu, şampuan, deterjanlar ve işlenmiş gıdaları içeren) bulunan pek çok kimyasal ajanın bu kritik bariyerlere hasar verdiği; bakteriler, toksinler, kirlenimler ve alerjenlere karşı permeabilitede artışa yol açtıkları

bilinmektedir. ¹³³ Epitelyal bariyerler parçalandığında (veya sızıntılı olduğunda), maddeler ve mikroplar normalde ait olmadıkları daha derin dokulara dokulara geçebilirler ve inflamazom yollarıyla pek çok kronik inflamatuvar hastalığı alevlendirebilir veya bir immün/inflamatuvar yanıtı tetikleyebilirler. ¹³⁴ Epitelyal bariyer defektleri sadece T2 yanıtlarında değil ayrıca nazal polipli kronik rinosinüzitteki (NPKRS) non-T2 yanıtlarında ve non-T2 astımda da gösterilmiştir. Astımdaki eozinofilik akciğer inflamasyonu ile loril sülfat ve deterjanlara yanıt olarak eozinofilik özefajit gelişiminin gösterildiği güncel fare modelleri, astım ve EoÖ-benzeri inflamasyonun sadece epitelyal hücre aktivasyonu ve bariyer sızıntısının indüklediği toksik maddelerle başladığını göstermektedir. ^{43,135}

Kimyasal sitotoksitenin doğrudan bir örneği olarak, sızıntılı epitelyal bariyeri olan bireyler, epitel hücrelerinde “epitelit” olarak tanımlanan lokal inflamasyon gösterirler. Epitelit, proinflamatuvar hücreleri hasarlı epitelyal bariyer alanına çeken ilk olaydır. Çevresel hasarlar (kirleticiler ve toksik madde maruziyeti), viral enfeksiyonlar ve alerjenlerdeki enzimlerle başlar. Epitelyal hücrelerce başlıca alarminler, IL-25, IL33 ve TSLP ve sayısız proinflamatuvar sitokinler salınır ve immün sistemi özellikle tip 4b ve T2 aktörlerinin reaksiyon verdiği alana yönlendirir. ¹²²

Mikrobial disbiyozis epitelyal bariyerdeki sızıntılı inflamatuvar alanlarda meydana gelir. Mukozal bariyer yüzeyindeki sağlıklı mikrobiyota bariyer homeostazisini sayısız yönden düzenler. Ancak azalmış biyo-çeşitlilik, bağırsak ve cilt mikrobiyota metabolizma ve kompozisyonundaki değişiklikler; astım, alerjik hastalıklar, inflamatuvar bağırsak hastalığı, Tip1 DM ve obeziteyi içeren çeşitli inflamatuvar durumlarla ilişkilidir. ¹³⁶ Disbiyozis dokularımızda var olan mikroorganizmalarda dengesizliği tanımlar, mikrobiyal disbiyozis ve bakteriyel translokasyon alerjik ve otoimmün hastalıkların gelişimi ve alevlenmesi ile ilişkilidir. ¹³⁷

2.6. Tip 6- Metabolik uyarılmış immün disregülasyon

Obezite oranlarındaki genel artışa ez zamanlı olarak, astımlı obez hastaların sayısı da son birkaç yıldır dramatik artmıştır. ¹³⁸ Obezite astım alt tiplerini sınıflama ve gruplaştırmada ayırt edici bir değişkendir. Astımlı obezler daha çok erişkin başlangıçlı astımı olan kadın olma, daha çok kortikosteroit dirençli olma eğilimindedir, hastane yatış riskleri daha yüksektir ve daha sıklıkla ciddi hastalıkla bulgu verirler. ¹³⁹ Obezite göğüs duvarı dinamiklerini değiştirerek astımı etkileyebilir. Obezite inflamatuvar yanıtları doğrudan (örneğin adipöz dokudan inflamatuvar mediatörler salarak) veya dolaylı olarak (örneğin yüksek işlenmiş yağ ve düşük lif düzeyleri gibi obeziteyle ilişkili tipik diyet değişikliklerine bağlı) etkileyebilir. ¹⁴⁰ Artmış vücut kitle indeksi (VKİ) dolaşımda artmış inflamatuvar mediatörler ve artmış kan nötrofil ve eozinofil sayısı ile ilişkilidir. ¹⁴¹ Obezite dolaşımda artmış serum akut faz reaktanları, ROT, kemokinler ve adipöz dokudan doğrudan elde

edilen (örneğin leptin) doğal proinflamatuvar sitokinler ile ilişkiliyken, Th2 sitokinleri gibi T-hücre polarizasyonu ile ilişkili serum sitokinlerinin artışıyla genellikle ilişkili değildir. Strese maruz kalmış ve hipoksik adipositler serumda gözlenen inflamatuvar mediatör havuzuna katkıda bulunurken, aktive doku makrofajları obezite ilişkili metabolik disfonksiyon ve inflamatuvar yanıtlar için özellikle önemlidir. ¹⁴³

Obez astımlılarda, astım ve obezitenin, artmış proinflamatuvar mediatör salınımına ve havayolu (alerjik) inflamasyonuna, ilaveten inflamatuvar yanıtlarla yakın bağlantılı bağırsak, nazal, oral ve akciğer mikrobiyomunun değişimine ek katkısı mevcuttur. ¹⁴⁴ Obez ve obez olmayan astımlıların bronkoalveolar lavajlarında (BAL) IL-5 düzeyleri artmışken, sadece obez astımlı BAL ve akciğer doku biyopsileri, obez olmayan astımlı akciğerde görünmeyen, doğal inflamatuvar yolaklarda artmış aktivasyon ve havayolu yeniden şekillenmesi ile ilişkili yolların artan aktivasyonunu sergilerler. Obez astımlılar hem astım hem obezite ilişkili immün ve inflamatuvar özellikleri sergilerler. Diyabet ve obezitedeki metabolik disregülasyon epitelyal bariyer sızıntısı ile bağlantılıdır. Özellikle bağırsaktaki sızıntılı bariyer alanlarında aktive olan immün hücreler uzak organlara göç ederek, bu bölgelerde inflamasyona neden olabilir. Ayrıca, “dolaşan mikroi inflamasyon” olarak adlandırılan; akut faz reaktanları, kemokinler ve sitokinlerden oluşan inflamatuvar mediatörler dolaşımda artmış saptanabilir ve metabolik bir yüke neden olabilir. ¹⁴⁵ Metabolik değişikliklere paralel olarak, bağırsak ve yağ dokusunda persistan düşük düzey inflamatuvar yanıtla birlikte, intestinal mikrobiyotanın düzeninin bozulması, obezitede görülebilir. ¹⁴⁶

Mikrobiyom ve histamin gibi bakteriyel kökenli araçların metabolik uyarılmış immün disregülasyonda rolü kabul edilmiştir. Disbiyozis olarak bilinen bağırsak mikrobiyomunda dengesizlik, sapmış bir immün yanıt ve alerjiler veya otoimmüniteyi içeren kronik hastalık riskinde artışa yol açabilir. İnflamasyonun bir aracı olan histaminin immün yanıtı düzenlediği gösterilmiştir ve histamin bağırsak mikrobiyomunda Lactobacillus ve Escherichia gibi belli bakterilerce sentezlenir. ^{147,148} Histamin tip 2 reseptörü Th2 ve Treg hücre aktivitesini düzenlemede kritik bir rol oynar. ¹⁴⁹ Pek çok yeni immün modülatör metabolitler (örneğin triptofan metabolitleri, kısa zincirli yağ asitleri) son zamanlarda tanımlanmıştır ve bu immün modülatörlerin düzensiz sekresyonları da alerjilerin gelişimine katkıda bulunabilir. ¹⁵⁰

2.7. Tip 7 – Kimyasal Maddelere Karşı Doğrudan Hücresel ve İnflamatuvar Cevap

Tip 7 reaksiyonlar AR, ARK, astım, AD, akut ürtiker/anjioödem ve ilaç alerjisi olan hastalarda görülür İdiyosenkratik reaksiyonlar, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) karşı çapraz reaktif aşırı duyarlılığı içerir. Bu reaksiyonlar, altta yatan solunum veya deri hastalığının varlığına veya yokluğuna bağlı olarak en

az üç farklı fenotipi içerir: Nazal polipozisi olan veya olmayan rinit ve/veya astımı olan hastalarda NSAİİ'ler ile alevlenen solunum yolu hastalığı; altta yatan kronik spontan ürtikeri olan hastalarda NSAİİ'ler ile şiddetlenen kutanöz hastalık; ve sağlıklı bireylerde NSAİİ'ler ile gelişen akut ürtiker/anjioödem.¹⁵¹ Son zamanlarda, NSAİİ alımından sonra kutanöz ve solunum semptomlarının eşzamanlı varlığından oluşan diğer fenotipler kapsamlı bir şekilde tanımlanmıştır.¹⁵² Bu reaksiyonların altında yatan mekanizma siklooksijenaz(COX)-1'in inhibisyonu ve duyarlı bireylerde eikosanoid mediyatörlerin salınımı ile ilişkilendirilmiştir ve NSAİİ kaynaklı akut ürtiker/anjioödem için de önerilmiştir.¹⁵³

NSAİİ ile alevlenen solunum hastalığı (N-ERD) olarak da adlandırılan ve daha önceleri Samter hastalığı olarak bilinen aspirin ile alevlenen solunum hastalığı (AERD), astım, tekrarlayan nazal polipler ve aspirin ve diğer NSAİİ'lere karşı aşırı duyarlılık üçlüsü ile karakterize enflamatuvar bir durumdur.¹⁵⁴ Araşidonik asit, prostaglandinler (PG) ve lökotrienler dahil olmak üzere çeşitli eikosanoidlerin sentezi için öncü görevi gören bir yağ asididir.¹⁵⁵ AERD'de, arşidonik asit metabolizmasında bir dengesizlik vardır, bu da sisteinil lökotrienlerin aşırı üretimine ve anti-inflamatuvar PG'de bir azalmaya yol açar.¹⁵⁶ Aspirin ve diğer NSAİİ'ler PG ve lökotrienlerin sentezlenmesinden sorumlu COX-1 ve COX-2 enzimlerini inhibe eder. Bu inhibisyon dengesizliği daha da kötüleştirerek daha belirgin bir enflamatuvar yanıtla sonuçlanır. Sisteinil lökotrienler (LTC₄, LTD₄ ve LTE₄) AERD patogeneğinde çok önemli olan güçlü enflamatuvar araçlardır.¹⁵⁷

Bronkokonstriksiyona, vasküler geçirgenliğin artmasına, mukus üretimine ve enflamatuvar hücrelerin toplanmasına neden olurlar. AERD hastalarında trombositler daha kolay aktive olur ve tromboksan A₂ ve trombosit aktive edici faktör gibi çeşitli enflamatuvar araçlar salgılar. Th2 hücreleri ve düzenleyici Treg hücreleri arasındaki dengesizlik, TH2 hücrelerinin eozinofilik enflamasyonu destekleyen sitokinler salgılamasına neden olurken, Treg'ler aşırı bağışıklık tepkilerini bastırmaya yardımcı olur.¹⁵⁸ AERD'de havayolu epitelinin yeniden şekillenmesi, goblet hücre metaplazisinden daha fazlasıdır ve T2 enflamasyonunu sürdüren düzensiz enflamatuvar yollar ve epitelyal MH değişiklikleri ağıyla sonuçlanır.¹⁵⁹ Farmakolojik etkileşim örnekleri, MH'lerde ifade edilen G proteinine bağlı reseptörlerin (GPCR) aracılık ettiği yeniden eylemlerle temsil edilir. Mas-ilişkili GPCR X2 (MRGPRX2) olarak bilinen ve bir dizi katyonik ligand (sekretagog) tarafından antikordan bağımsız bir şekilde aktive edilen ve anafilaktoid reaksiyonlardan sorumlu olduğu düşünülen yeni bir GPCR yakın zamanda tanımlanmıştır. Bu ligandlar arasında enflamatuvar peptidler ve alerjik tip reaksiyonlarla ilişkili ilaçlar, örneğin non-depolarizan nöromusküler blokerler (atrakuryum, mivakuryum, tubokürarin ve roküronyum) ve florokinolonlar (siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin ve ofloksasin) yer almaktadır. Antifungal antibiyotikler, aminoglikozidler ve sülfonamidler bu reseptör aracılığı ile MH degranilasyonunu indükler.¹⁶⁰ Ayrıca, şiddetli kronik ürtikeri olan hastaların

derisinde MRGPRX2 ekspresyonu artmıştır.¹⁶¹ Değerlendirilen her ilaç grubunun temsili üyeleri, lökosit adezyon eksikliği tip 2 deneklerinde MH'lerden histamin, TNF, PGD2 ve b-hekzosaminidaz salınımına yol açmıştır.¹⁶²

Ayrıca, MH'ler ilişkili G-protein bağlı reseptörleri (örn. morfin, radyokontrast madde) aracılığıyla iyon kanalları veya mukozal MH'ler söz konusu olduğunda hiperosmolar uyaranlar (egzersiz ile indüklenen astımda olduğu gibi) ya da hasarla ilişkili moleküler patern(model) tarafından tetiklenen patern tanıma reseptörleri (PRR) aracılığıyla fiziksel yaralanma, patojenle ilişkili moleküler paternler için PRR'ler aracılığıyla mikrobiyal patojenler tarafından çeşitli bileşikler tarafından aktive edilebilir. Ayrıca, kompleman bileşenleri ve MH'ler üzerindeki membran reseptörlerini aktive ederek çeşitli işlevler yerine getirebilir.^{163,164}

3. SONUÇLAR

Burada önerilen yeni alerjik hastalık isimlendirmesinin yaygınlaştırılması ve kabul edilmesi, tüm alandaki ilerleme için önemlidir. Bu yaklaşım, fenotiplerden ziyade hastalık mekanizmalarına ve endotiplere dayanmakta ve bir bireyde aynı anda veya bir insanın yaşamı boyunca farklı zaman noktalarında bir arada bulunabilen farklı alerjik hastalıklar arasındaki bağlantıya ilişkin iç görüşü artırmaktadır. Endotip odaklı düşünce, yeni tanı araçlarının, iyileştirilmiş tedavi stratejilerinin ve daha iyi hastalık yönetiminin geliştirilmesine yol açabilir ve gelecekteki translasyonel ve klinik araştırmaları daha yenilikçi stratejilere yönlendirebilir. Bunlar arasında yeni biyolojik ilaçlar, daha etkili AİT formları ve hatta alerji riskini azaltmak için mikrobiyomu ve çevresel maruziyetleri değiştirmeye yönelik stratejiler yer alacaktır. Bu yeni sistematojide göz önünde bulundurululan temel hastalıklar arasında T hücreli alt gruplarının rolü, doku yeniden şekillenmesi ve kronikleşmesinde T2 dışı yanıtların doğuştan gelen mekanizmaların keşfi, virüs kaynaklı alevlenmelerin rolü, epitelyal bariyer işlev bozukluğu, immün metabolizmadaki gelişmeler ve bunun alerjik yanıtlara katkıda bulunan immün polarizasyon üzerindeki sonuçları yer almaktadır. Yukarıda kısaca bahsedildiği gibi, farklı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının bir kombinasyonu meydana gelir ve aynı anda Tip 1, Tip4b, Tip5 ve Tip6 kombinasyonu gibi karışık bir tip gelişir. Buna ek olarak, deri, akciğer ve üst solunum yolunda T2 enflamasyonu üzerinde bakteriyel, fungal veya viral enfeksiyonlar olduğunda farklı tip4 aşırı duyarlılık reaksiyonları arasında koşullu bir çarpıklık meydana gelir.

Bu bağışıklık yanıtı ve doku bazlı alerji isimlendirme yaklaşımının en büyük avantajı, alanın hassas ve kişiselleştirilmiş tıbbı doğru ilerlemesine yardımcı olmasıdır. Nihai hedef, bireysel hastaların yönetimini, spesifik immün tepkilere, alerjen duyarlanmasına ve bireyin maruziyeti ve aşırı maruziyeti de dahil olmak üzere diğer faktörlere göre uyarlamaktır.¹⁶⁵

Bu çalışma klinik uygulamalar için tavsiyeler sunmaya devam edecek ve bu tavsiyeler takip eden makalelerde sunulacaktır. Bu makalede gösterilen basit modele ek olarak, karışık endotipler sunulacak ve eleştirel bir şekilde tartışılacaktır çünkü birçok birey, yaşamları boyunca dinamik bir süreç olabilen birden fazla örtüşen endotip ortaya çıkarabilir.

KAYNAKLAR

KAYNAKLAR

1. Lötval J, Akdis CA, Bacharier LB, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(2):355-360. doi:10.1016/j.jaci.2010.11.037
2. Ozdemir C, Kucuksezer UC, Akdis M, Akdis CA. The concepts of asthma endotypes and phenotypes to guide current and novel treatment strategies. *Expert Rev Respir Med.* 2018;12(9):733-743. doi:10.1080/17476348.2018.1505507
3. Agache I, Akdis CA. Endotypes of allergic diseases and asthma: an important step in building blocks for the future of precision medicine. *Allergol Int.* 2016;65(3):243-252. doi:10.1016/j.alit.2016.04.011
4. Agache I, Eguiluz-Gracia I, Cojanu C, et al. Advances and highlights in asthma in 2021. *Allergy.* 2021;76(11):3390-3407. doi:10.1111/all.15054
5. Papadopoulos NG, Bernstein JA, Demoly P, et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy.* 2015;70(5):474-494. doi:10.1111/all.12573
6. Papadopoulos NG, Guibas GV. Rhinitis subtypes, endotypes, and definitions. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(2):215-233. doi:10.1016/j.iac.2015.12.001
7. Segboer CL, Fokkens WJ, Terreehorst I, van Drunen CM. Endotyping of non-allergic, allergic and mixed rhinitis patients using a broad panel of biomarkers in nasal secretions. *PloS One.* 2018;13(7):e0200366. doi:10.1371/journal.pone.0200366
8. Akdis CA, Bachert C, Cingi C, et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European academy of allergy and clinical immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(6):1479-1490. doi:10.1016/j.jaci.2013.02.036
9. Kato A, Peters AT, Stevens WW, Schleimer RP, Tan BK, Kern RC. Endotypes of chronic rhinosinusitis: relationships to disease phenotypes, pathogenesis, clinical findings, and treatment approaches.

Allergy. 2022;77(3):812-826. doi:10.1111/all.15074

10. Thijs JL, Strickland I, Bruijnzeel-Koomen CAFM, et al. Moving toward endotypes in atopic dermatitis: identification of patient clusters based on serum biomarker analysis. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(3):730-737. doi:10.1016/j.jaci.2017.03.023

13989995, 2023, 11, Downloaded from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.15889> by Cochrane Poland, Wiley Online Library on [14/02/2024]. See the Terms and Conditions (<https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions>) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License 2870 | JUTEL et al.

11. Czarnewicki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. J Allergy Clin Immunol. 2019;143(1):1-11. doi:10.1016/j.jaci.2018.10.032

12. Hui-Beckman JW, Goleva E, Berdyshev E, Leung DYM. Endotypes of atopic dermatitis and food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2023;151(1):26-28. doi:10.1016/j.jaci.2022.07.021

13. Blank S, Grosch J, Ollert M, Bilò MB. Precision medicine in hymenoptera venom allergy: diagnostics, biomarkers, and therapy of different Endotypes and phenotypes. Front Immunol. 2020;22(11):579409. doi:10.3389/fimmu.2020.579409

14. Muraro A, Lemanske RF Jr, Castells M, et al. Precision medicine in allergic disease-food allergy, drug allergy, and anaphylaxis-PRACTALL document of the European academy of allergy and clinical immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Allergy. 2017;72(7):1006-1021. doi:10.1111/all.13132

15. Agache I, Shamji MH, Kermani NZ, et al. Multidimensional endotyping using nasal proteomics predicts molecular phenotypes in the asthmatic airways. J Allergy Clin Immunol. 2023;151(1):128-137. doi:10.1016/j.jaci.2022.06.028

16. Agache I, Akdis CA. Precision medicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes, and theratypes of allergic diseases. J Clin Invest. 2019;129(4):1493-1503. doi:10.1172/JCI124611

17. Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. Allergy. 2012;67(7):835-846. doi:10.1111/j.1398-9995.2012.02832.x

18. Dyjack N, Goleva E, Rios C, et al. Minimally invasive skin tape strip RNA sequencing identifies novel characteristics of the type 2-high atopic dermatitis disease endotype. J Allergy Clin Immunol. 2018;141(4):1298-1309. doi:10.1016/j.jaci.2017.10.046

19. Shamji MH, Ollert M, Adcock IM, et al. EAACI guidelines on environmental science in allergic diseases and asthma—leveraging artificial intelligence and machine learning to develop a causality model in exposomics. Allergy. 2023;78:1742-1757. doi:10.1111/all.15667

20. Bendiner E. Baron von Pirquet: the aristocrat who discovered and

defined allergy. *Hosp Pract (off Ed)*. 1981;16(10):137-141.

21. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001;56(9):813-824. doi:10.1034/j.1398-9995.2001.t01-1-00001.x

22. Gell PG. Studies of undernutrition Wuppertal 1946-9. XI. Serological responses to antigenic stimuli. *Spec Rep Ser Med Res Counc (G B)*. 1951;275:193-203.

23. Gell PG, Hinde IT. The histology of the tuberculin reaction and its modification by cortisone. *Br J Exp Pathol*. 1951;32(6):516-529.

24. Gell PG, Hinde IT. The effect of cortisone on the histology of the tuberculin reaction. *Bull Schweiz Akad Med Wiss*. 1952;8(1-2):200-202.

25. Coombs PR, Gell PG. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell RR, ed. *Clinical Aspects of Immunology*. Oxford University Press; 1968:575-596.

26. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the nomenclature review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):832-836. doi:10.1016/j.jaci.2003.12.591

27. Del Prete GF, De Carli M, Mastromauro C, et al. Purified protein derivative of *Mycobacterium tuberculosis* and excretory-secretory antigen(s) of *Toxocara canis* expand in vitro human T cells with stable and opposite (type 1 T helper or type 2 T helper) profile of cytokine production. *J Clin Invest*. 1991;88(1):346-350. doi:10.1172/JCI115300

28. Wierenga EA, Snoek M, Jansen HM, Bos JD, van Lier RA, Kapsenberg ML. Human atopen-specific types 1 and 2 T helper cell clones. *J Immunol*. 1991;147(9):2942-2949.

29. Robinson DS, Hamid Q, Ying S, et al. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N Engl J Med*. 1992;326(5):298-304. doi:10.1056/NEJM199201303260504

30. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med*. 2003;139(8):683-693. doi:10.7326/0003-4819-139-8-200310210-00012

31. Posadas SJ, Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions—new concepts. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(7):989-999. doi:10.1111/j.1365-2222.2007.02742.x

32. Hausmann O, Schnyder B, Pichler WJ. Drug hypersensitivity reactions involving skin. *Handb Exp Pharmacol*. 2010;196:29-55. doi:10.1007/978-3-642-00663-0_2

33. Akdis CA, Arkwright PD, Brüggen MC, et al. Type 2 immunity in the skin and lungs. *Allergy*. 2020;75(7):1582-1605. doi:10.1111/all.14318

34. Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of

- innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(3):626-635. doi:10.1016/j.jaci.2014.11.001
35. Han X, Krempski JW, Nadeau K. Advances and novel developments in mechanisms of allergic inflammation. *Allergy.* 2020;75(12):3100-3111. doi:10.1111/all.14632
36. Zheng H, Zhang Y, Pan J, et al. The role of type 2 innate lymphoid cells in allergic diseases. *Front Immunol.* 2021;12:586078. doi:10.3389/fimmu.2021.586078
37. Agache I, Zemelka-Wiącek M, Shamji MH, Jutel M. Immunotherapy: state-of-the-art review of therapies and theratypes. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;150(6):1279-1288. doi:10.1016/j.jaci.2022.10.007
38. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2011;4(2):13-37. doi:10.1097/WOX.0b013e318211496c
39. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13(10):100472. doi:10.1016/j.waojou.2020.100472
40. Justiz Vaillant AA, Vashisht R, Zito PM. Immediate hypersensitivity reactions. *StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2022.*
41. Balan S, Saxena M, Bhardwaj N. Dendritic cell subsets and locations. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2019;348:1-68. doi:10.1016/bs.ircmb.2019.07.004
42. Gauvreau GM, Bergeron C, Boulet LP, et al. Sounding the alarmins-the role of alarmin cytokines in asthma. *Allergy.* 2023;78(2):402-417. doi:10.1111/all.15609
43. Saito K, Orimo K, Kubo T, et al. Laundry detergents and surfactants induced eosinophilic airway inflammation by increasing IL-33 expression and activating ILC2s. *Allergy.* 2023;78:1878-1892. doi:10.1111/all.15762
44. Möller KJ, Wegner L, Malsy J, et al. Expanded ILC2s in human infant intestines promote tissue-growth. *Mucosal Immunol.* 2023;16(4):408-421. doi:10.1016/j.mucimm.2023.04.004
45. Pelly VS, Kannan Y, Coomes SM, et al. IL-4-producing ILC2s are required for the differentiation of TH2 cells following *Heligmosomoides polygyrus* infection. *Mucosal Immunol.* 2016;9(6):1407-1417. doi:10.1038/mi.2016.4
46. Jin J, Sunusi S, Lu H. Group 2 innate lymphoid cells (ILC2s) are important in typical type 2 immune-mediated diseases and an essential therapeutic target. *J Int Med Res.* 2022;50(1):3000605211053156. doi:10.1177/03000605211053156
47. Varricchi G, Bencivenga L, Poto R, Pecoraro A, Shamji MH, Rengo G. The emerging role of T follicular helper (TFH) cells in aging: influence on the immune frailty. *Ageing Res Rev.* 2020;61:101071. doi:10.1016/j.arr.2020.101071

13989995, 2023, 11, Downloaded from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.15889> by Cochrane Poland, Wiley Online Library on [14/02/2024]. See the Terms and Conditions (<https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions>) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

JUTEL et al. | 2871

48. Akdis CA, Blesken T, Akdis M, Wüthrich B, Blaser K. Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. *J Clin Invest.* 1998;102(1):98-106. doi:10.1172/JCI2250

49. Jutel M, Akdis M, Budak F, et al. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol.* 2003;33(5):1205-1214. doi:10.1002/eji.200322919

50. Nouri-Aria KT, Wachholz PA, Francis JN, et al. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. *J Immunol.* 2004;172(5):3252-3259. doi:10.4049/jimmunol.172.5.3252

51. van de Veen W, Stanic B, Yaman G, et al. IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(4):1204-1212. doi:10.1016/j.jaci.2013.01.014

52. Morita H, Kubo T, Rückert B, et al. Induction of human regulatory innate lymphoid cells from group 2 innate lymphoid cells by retinoic acid. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(6):2190-2201.e9. doi:10.1016/j.jaci.2018.12.1018

53. 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(8):1086-1094. doi:10.1111/all.12878

54. Moon TC, Befus AD, Kulka M. Mast cell mediators: their differential release and the secretory pathways involved. *Front Immunol.* 2014;5:569. doi:10.3389/fimmu.2014.00569

55. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S73-S80. doi:10.1016/j.jaci.2009.11.017

56. Bellinghausen I, Khatri R, Saloga J. Current strategies to modulate regulatory T cell activity in allergic inflammation. *Front Immunol.* 2022;13:912529. doi:10.3389/fimmu.2022.912529

57. Qin L, Tang LF, Cheng L, Wang HY. The clinical significance of allergen-specific IgG4 in allergic diseases. *Front Immunol.* 2022;13:1032909. doi:10.3389/fimmu.2022.1032909

58. Pilette C, Nouri-Aria KT, Jacobson MR, et al. Grass pollen immunotherapy induces an allergen-specific IgA2 antibody response associated with mucosal TGF-beta expression. *J Immunol.* 2007;178(7):4658-4666. doi:10.4049/jimmunol.178.7.4658

59. Gigon L, Fettelet T, Yousefi S, Simon D, Simon HU. Eosinophils from a to Z. *Allergy.* 2023;78(7):1810-1846. doi:10.1111/all.15751

60. Lee E, Kim M, Jeon K, et al. Mean platelet volume, platelet distribution width, and platelet count, in connection with immune thrombocytopenic purpura and essential thrombocytopenia. *Lab Med*. 2019;50(3):279-285. doi:10.1093/labmed/lmy082
61. Li TX, Sun FT, Ji BJ. Correlation of IgG subclass with blood cell parameters in patients with autoimmune hemolytic anemia. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2019;27(1):197-201. doi:10.7534/j.issn.1009-2137.2019.01.032
62. Leonard A, Hittson Boal L, Pary P, et al. Identification of red blood cell antibodies in maternal breast milk implicated in prolonged hemolytic disease of the fetus and newborn. *Transfusion*. 2019;59(4):1183-1189. doi:10.1111/trf.15154
63. Vries TB, Boerma S, Doornebal J, Dikkeschei B, Stegeman C, Veneman TF. Goodpasture's syndrome with negative anti-glomerular basement membrane antibodies. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2017;4(8):000687. doi:10.12890/2017_000687
64. Wang W, Erbe AK, Hank JA, Morris ZS, Sondel PM. NK cell-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity in cancer immunotherapy. *Front Immunol*. 2015;6:368. doi:10.3389/fimmu.2015.00368
65. Sauler M, Bazan IS, Lee PJ. Cell death in the lung: the apoptosis-necroptosis Axis. *Annu Rev Physiol*. 2019;81:375-402. doi:10.1146/annurev-physiol-020518-114320
66. Dai W, Cheng J, Leng X, Hu X, Ao Y. The potential role of necroptosis in clinical diseases (review). *Int J Mol Med*. 2021;47(5):89. doi:10.3892/ijmm.2021.4922
67. Bajwa SF, Mohammed RH. Type II hypersensitivity reaction. *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing; 2023.
68. Usman N, Annamaraju P. Type III hypersensitivity reaction. *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing; 2022.
69. Ramos BF, Zhang Y, Jakschik BA. Neutrophil elicitation in the reverse passive Arthus reaction. Complement-dependent and -independent mast cell involvement. *J Immunol*. 1994;152(3):1380-1384.
70. Sylvestre DL, Ravetch JV. A dominant role for mast cell fc receptors in the Arthus reaction. *Immunity*. 1996;5(4):387-390. doi:10.1016/s1074-7613(00)80264-2
71. Sylvestre DL, Ravetch JV. Fc receptors initiate the Arthus reaction: redefining the inflammatory cascade. *Science*. 1994;265(5175):1095-1098. doi:10.1126/science.8066448
72. Krystel-Whittemore M, Dileepan KN, Wood JG. Mast cell: a multi-functional master cell. *Front Immunol*. 2016;6:620. doi:10.3389/fimmu.2015.00620
73. Shushakova N, Skokowa J, Schulman J, et al. C5a anaphylatoxin

is a major regulator of activating versus inhibitory FcγR in immune complex-induced lung disease. *J Clin Invest.* 2002;110(12):1823-1830. doi:10.1172/JCI16577

74. Romano A, Valluzzi RL, Caruso C, Maggioletti M, Gaeta F. Nonimmediate cutaneous reactions to Beta-lactams: approach to diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(4):23. doi:10.1007/s11882-017-0691-4

75. Pan J, Zhang M, Wang J, et al. Interferon-gamma is an autocrine mediator for dendritic cell maturation. *Immunol Lett.* 2004;94(1-2):141-151. doi:10.1016/j.imlet.2004.05.003

76. McLaughlin TA, Khayumbi J, Ongalo J, et al. CD4 T cells in *Mycobacterium tuberculosis* and *Schistosoma mansoni* Co-infected individuals maintain functional TH1 responses. *Front Immunol.* 2020;11:127. doi:10.3389/fimmu.2020.00127

77. Seillet C, Belz GT, Huntington ND. Development, homeostasis, and heterogeneity of NK cells and ILC1. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2016;395:37-61. doi:10.1007/82_2015_474

78. Trautmann A, Akdis M, Kleemann D, et al. T cell-mediated Fas-induced keratinocyte apoptosis plays a key pathogenetic role in eczematous dermatitis. *J Clin Invest.* 2000;106(1):25-35. doi:10.1172/JCI9199

79. Trautmann A, Schmid-Grendelmeier P, Krüger K, et al. T cells and eosinophils cooperate in the induction of bronchial epithelial cell apoptosis in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(2):329-337. doi:10.1067/mai.2002.121460

80. Preglej T, Hamminger P, Luu M, et al. Histone deacetylases 1 and 2 restrain CD4⁺ cytotoxic T lymphocyte differentiation. *JCI Insight.* 2020;5(4):e133393. doi:10.1172/jci.insight.133393

81. Bhat P, Leggatt G, Waterhouse N, Frazer IH. Interferon-γ derived from cytotoxic lymphocytes directly enhances their motility and cytotoxicity. *Cell Death Dis.* 2017;8(6):e2836. doi:10.1038/cddis.2017.67

82. Valkenburg SA, Gras S, Guillonneau C, et al. Protective efficacy of cross-reactive CD8⁺ T cells recognising mutant viral epitopes depends on peptide-MHC-I structural interactions and T cell activation threshold. *PLoS Pathog.* 2010;6(8):e1001039. doi:10.1371/journal.ppat.1001039

83. Zimmermann M, Koreck A, Meyer N, et al. TNF-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) and TNF-α cooperate in the induction of keratinocyte apoptosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(1):200-207. doi:10.1016/j.jaci.2010.11.005

84. Rebane A, Zimmermann M, Aab A, et al. Mechanisms of IFN-γ-induced apoptosis of human skin keratinocytes in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(5):1297-1306. doi:10.1016/j.jaci.2012.02.020

13989995, 2023, 11, Downloaded from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.15889> by Cochrane Poland, Wiley Online Library on [14/02/2024]. See the Terms and Conditions

(<https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions>) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

2872 | JUTEL et al.

85. Valente M, Dölen Y, van Dinther E, et al. Cross-talk between iNKT cells and CD8 T cells in the spleen requires the IL-4/CCL17 axis for the generation of short-lived effector cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(51):25816-25827. doi:10.1073/pnas.1913491116
86. Eguiluz-Gracia I, Layhadi JA, Rondon C, Shamji MH. Mucosal IgE immune responses in respiratory diseases. *A-Curr Opin Pharmacol*. 2019;46:100-107. doi:10.1016/j.coph.2019.05.009
87. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma—Present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(1):57-65. doi:10.1038/nri3786
88. Datsi A, Steinhoff M, Ahmad F, Alam M, Buddenkotte J. Interleukin-31: the “itchy” cytokine in inflammation and therapy. *Allergy*. 2021;76(10):2982-2997. doi:10.1111/all.14791
89. Garcovich S, Maurelli M, Gisondi P, Peris K, Yosipovitch G, Girolomoni G. Pruritus as a distinctive feature of type 2 inflammation. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(3):303. doi:10.3390/vaccines9030303
90. Abdelaziz MH, Wang H, Cheng J, Xu H. Th2 cells as an intermediate for the differentiation of naïve T cells into Th9 cells, associated with the Smad3/Smad4 and IRF4 pathway. *Exp Ther Med*. 2020;19(3):1947-1954. doi:10.3892/etm.2020.8420
91. Kaplan MH, Hufford MM, Olson MR. The development and in vivo function of T helper 9 cells. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(5):295-307. doi:10.1038/nri3824
92. Starkey MR, McKenzie AN, Belz GT, Hansbro PM. Pulmonary group 2 innate lymphoid cells: surprises and challenges. *Mucosal Immunol*. 2019;12(2):299-311. doi:10.1038/s41385-018-0130-4
93. Orimo K, Tamari M, Saito H, Matsumoto K, Nakae S, Morita H. Characteristics of tissue-resident ILCs and their potential as therapeutic targets in mucosal and skin inflammatory diseases. *Allergy*. 2021;76(11):3332-3348. doi:10.1111/all.14863
94. Wawrzyniak P, Wawrzyniak M, Wanke K, et al. Regulation of bronchial epithelial barrier integrity by type 2 cytokines and histone deacetylases in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(1):93-103. doi:10.1016/j.jaci.2016.03.050
95. Sugita K, Steer CA, Martinez-Gonzalez I, et al. Type 2 innate lymphoid cells disrupt bronchial epithelial barrier integrity by targeting tight junctions through IL-13 in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):300-310.e11. doi:10.1016/j.jaci.2017.02.038
96. Zhu J. T helper 2 (Th2) cell differentiation, type 2 innate lymphoid cell (ILC2) development and regulation of interleukin-4 (IL-4) and IL-13 production. *Cytokine*. 2015;75(1):14-24. doi:10.1016/j.cyto.2015.05.010

97. Miyake K, Shibata S, Yoshikawa S, Karasuyama H. Basophils and their effector molecules in allergic disorders. *Allergy*. 2021;76(6):1693-1706. doi:10.1111/all.14662
98. Akdis M, Aab A, Altunbulakli C, et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(4):984-1010. doi:10.1016/j.jaci.2016.06.033
99. Hancock A, Armstrong L, Gama R, Millar A. Production of interleukin 13 by alveolar macrophages from normal and fibrotic lung. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1998;18(1):60-65. doi:10.1165/ajrcmb.18.1.2627
100. Bochner BS. Systemic activation of basophils and eosinophils: markers and consequences. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(5 Suppl):S292-S302. doi:10.1067/mai.2000.110164
101. Valent P, Klion AD, Roufosse F, et al. Proposed refined diagnostic criteria and classification of eosinophil disorders and related syndromes. *Allergy*. 2023;78(1):47-59. doi:10.1111/all.15544
102. Thompson-Souza GA, Vasconcelos CRI, Neves JS. Eosinophils: focus on DNA extracellular traps. *Life Sci*. 2022;311(Pt B):121191. doi:10.1016/j.lfs.2022.121191
103. Johnson MO, Wolf MM, Madden MZ, et al. Distinct regulation of Th17 and Th1 cell differentiation by Glutaminase-dependent metabolism. *Cell*. 2018;175(7):1780-1795.e19. doi:10.1016/j.cell.2018.10.001
104. Mills KHG. IL-17 and IL-17-producing cells in protection versus pathology. *Nat Rev Immunol*. 2023;23(1):38-54. doi:10.1038/s41577-022-00746-9
105. Tamassia N, Arruda-Silva F, Wright HL, et al. Human neutrophils activated via TLR8 promote Th17 polarization through IL-23. *J Leukoc Biol*. 2019;105(6):1155-1165. doi:10.1002/JLB.MA0818-308R
106. Keir HR, Chalmers JD. Neutrophil extracellular traps in chronic lung disease: implications for pathogenesis and therapy. *Eur Respir Rev*. 2022;31(163):210241. doi:10.1183/16000617.0241-2021
107. Croxatto D, Micheletti A, Montaldo E, et al. Group 3 innate lymphoid cells regulate neutrophil migration and function in human decidua. *Mucosal Immunol*. 2016;9(6):1372-1383. doi:10.1038/mi.2016.10
108. Pichler WJ, Hausmann O. Classification of Drug Hypersensitivity into Allergic, p-i, and Pseudo-Allergic Forms. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;171(3-4):166-179. doi:10.1159/000453265
109. Czarnowicki T, Gonzalez J, Shemer A, et al. Severe atopic dermatitis is characterized by selective expansion of circulating TH2/TC2 and TH22/TC22, but not TH17/TC17, cells within the skin-homing T-cell population. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(1):104-115.e7. doi:10.1016/j.jaci.2015.01.020
110. Jones CP, Gregory LG, Causton B, Campbell GA, Lloyd CM. Activin a and TGF- β promote T (H)9 cell-mediated pulmonary allergic pathology. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):1000-10.e3.

doi:10.1016/j.jaci.2011.12.965

111. Lu LF, Lind EF, Gondek DC, et al. Mast cells are essential intermediaries in regulatory T-cell tolerance. *Nature*. 2006;442(7106):997-

1002. doi:10.1038/nature05010

112. Licona-Limón P, Henao-Mejia J, Temann AU, et al. Th9 cells drive host immunity against gastrointestinal Worm infection. *Immunity*. 2013;39(4):744-757. doi:10.1016/j.immuni.2013.07.020

113. Xiao X, Balasubramanian S, Liu W, et al. OX40 signaling favors the induction of T(H)9 cells and airway inflammation. *Nat Immunol*. 2012;13(10):981-990. doi:10.1038/ni.2390

114. Elyaman W, Bradshaw EM, Uyttenhove C, et al. IL-9 induces differentiation of TH17 cells and enhances function of FoxP3+ natural regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(31):12885-12890. doi:10.1073/pnas.0812530106

115. Dugas B, Renauld JC, Pène 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(7):1687-1692. doi:10.1002/eji.1830230743

116. Matsuzawa S, Sakashita K, Kinoshita T, Ito S, Yamashita T, Koike K. IL-9 enhances the growth of human mast cell progenitors under stimulation with stem cell factor. *J Immunol*. 2003;170(7):3461-3467. doi:10.4049/jimmunol.170.7.3461

117. Nakagome K, Imamura M, Kawahata K, et al. High expression of IL-22 suppresses antigen-induced immune responses and eosinophilic airway inflammation via an IL-10-associated mechanism. *J Immunol*. 2011;187(10):5077-5089. doi:10.4049/jimmunol.1001560

118. Johnson JR, Nishioka M, Chakir J, et al. IL-22 contributes to TGF- β 1-mediated epithelial-mesenchymal transition in asthmatic bronchial epithelial cells. *Respir Res*. 2013;14(1):118. doi:10.1186/1465-9921-14-118

119. Pennino D, Bhavsar PK, Effner R, et al. IL-22 suppresses IFN- γ -mediated lung inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):562-570. doi:10.1016/j.jaci.2012.09.036

120. Dudakov JA, Hanash AM, van den Brink MR. Interleukin-22: immunobiology and pathology. *Annu Rev Immunol*. 2015;33:747-785. doi:10.1146/annurev-immunol-032414-112123

121. Eguiluz-Gracia I, Tay TR, Hew M, et al. Recent developments and highlights in biomarkers in allergic diseases and asthma. *Allergy*. 2018;73(12):2290-2305. doi:10.1111/all.13628

13989995, 2023, 11, Downloaded from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.15889> by Cochrane Poland, Wiley Online Library on [14/02/2024]. See the Terms and Conditions (<https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions>) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

JUTEL et al. | 2873

122. Akdis CA. Does the epithelial barrier hypothesis explain the

increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions?

Nat Rev Immunol. 2021;21(11):739-751. doi:10.1038/

s41577-021-00538-7

123. Schleimer RP, Berdnikovs S. Etiology of epithelial barrier dysfunction in patients with type 2 inflammatory diseases. J

Allergy Clin Immunol. 2017;139(6):1752-1761. doi:10.1016/j.

jaci.2017.04.010

124. Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, et al. A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility. Cell. 2016;167(5):1339-1353.e21.

doi:10.1016/j.cell.2016.10.043

125. Parrish A , Boudaud M, Kuehn A , Ollert M, Desai MS. Intestinal mucus barrier: a missing piece of the puzzle in food allergy.

Trends Mol Med. 2022;28(1):36-50. doi:10.1016/j.molmed.

2021.10.004

126. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. Nat Genet. 2006;38(4):441-446. doi:10.1038/ng1767

127. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. N Engl J Med. 2011;365(14):1315-1327. doi:10.1056/NEJMra1011040

128. Nakamura M, Kamiya K, Furuhashi A, Ikeda K, Niyonsaba F. S100A7 Co-localization and up-regulation of Filaggrin in human Sinonasal epithelial cells. Curr Med Sci. 2021;41(5):863-868. doi:10.1007/

s11596-021-2431-1

129. Soyka MB, Wawrzyniak P, Eiwegger T, et al. Defective epithelial barrier in chronic rhinosinusitis: the regulation of tight junctions by IFN- γ and IL-4. J Allergy Clin Immunol. 2012;130(5):1087-1096.e10. doi:10.1016/j.jaci.2012.05.052

130. de Kleer IM, Kool M, de Bruijn MJ, et al. Perinatal activation of the Interleukin-33 pathway promotes type 2 immunity in the developing lung. Immunity. 2016;45(6):1285-1298. doi:10.1016/j.

immuni.2016.10.031

131. Hiraishi Y, Yamaguchi S, Yoshizaki T, et al. IL-33, IL-25 and TSLP contribute to development of fungal-associated protease-induced innate-type airway inflammation. Sci Rep. 2018;8(1):18052. doi:10.1038/s41598-018-36440-x

doi:10.1038/s41598-018-36440-x

132. Steelant B, Farré R, Wawrzyniak P, et al. Impaired barrier function in patients with house dust mite-induced allergic rhinitis is accompanied by decreased occludin and zonula occludens-1 expression.

J Allergy Clin Immunol. 2016;137(4):1043-1053.e5. doi:10.1016/j.

jaci.2015.10.050

133. Celebi Sozener Z, Ozdel Ozturk B, Cerci P, et al. Epithelial barrier hypothesis: effect of the external exposome on the microbiome and epithelial barriers in allergic disease. Allergy. 2022;77(5):1418-1449. doi:10.1111/all.15240

134. Moloudizargari M, Moradkhani F, Asghari N, et al. NLRP inflammasome as a key role player in the pathogenesis of environmental toxicants. *Life Sci.* 2019 Aug;15(231):116585. doi:10.1016/j.lfs.2019.116585
135. Doyle AD, Masuda MY, Pyon GC, et al. Detergent exposure induces epithelial barrier dysfunction and eosinophilic inflammation in the esophagus. *Allergy.* 2023;78(1):192-201. doi:10.1111/all.15457
136. Haahtela T, Holgate S, Pawankar R, et al. WAO special committee on climate change and biodiversity. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement. *World Allergy Organ J.* 2013;6(1):3. doi:10.1186/1939-4551-6-3
137. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaïss CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(4):219-232. doi:10.1038/nri.2017.7
138. Wood LG. Asthma in the obese: a big and growing problem. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(1):4-5. doi:10.1164/rccm.201608-1582ED
139. Forno E, Han YY, Mullen J, Celedón JC. Overweight, obesity, and lung function in children and adults-a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(2):570-581.e10. doi:10.1016/j.jaip.2017.07.010
140. Sharma V, Cowan DC. Obesity, inflammation, and severe asthma: an update. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2021;21(12):46. doi:10.1007/s11882-021-01024-9
141. Sunadome H, Matsumoto H, Izuhara Y, et al. Correlation between eosinophil count, its genetic background and body mass index: the Nagahama study. *Allergol Int.* 2020;69(1):46-52. doi:10.1016/j.alit.2019.05.012
142. Zheng H, Wu D, Wu X, et al. Leptin promotes allergic airway inflammation through targeting the unfolded protein response pathway. *Sci Rep.* 2018;8(1):8905. doi:10.1038/s41598-018-27278-4
143. Russo S, Kwiatkowski M, Govorukhina N, Bischoff R, Melgert BN. Meta-inflammation and metabolic reprogramming of macrophages in diabetes and obesity: the importance of metabolites. *Front Immunol.* 2021;5(12):746151. doi:10.3389/fimmu.2021.746151
144. Michalovich D, Rodriguez-Perez N, Smolinska S, et al. Obesity and disease severity magnify disturbed microbiome-immune interactions in asthma patients. *Nat Commun.* 2019;10(1):5711. doi:10.1038/s41467-019-13751-9
145. Raybould HE. Gut microbiota, epithelial function and derangements in obesity. *J Physiol.* 2012;590(3):441-446. doi:10.1113/jphysiol.2011.222133
146. Cox AJ, West NP, Cripps AW. Obesity, inflammation, and the gut microbiota. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(3):207-215. doi:10.1016/S2213-8587(14)70134-2
147. Smolinska S, Jutel M, Crameri R, O'Mahony L. Histamine and

gut mucosal immune regulation. *Allergy*. 2014;69(3):273-281.
doi:10.1111/all.12330

148. Barcik W, Pugin B, Brescò MS, et al. Bacterial secretion of histamine within the gut influences immune responses within the lung.

Allergy. 2019;74(5):899-909. doi:10.1111/all.13709

149. Jutel M, Watanabe T, Klunker S, et al. Histamine regulates T-cell and antibody responses by differential expression of H1 and H2 receptors. *Nature*. 2001;413(6854):420-425.

doi:10.1038/35096564

150. Forde B, Yao L, Shaha R, Murphy S, Lunjani N, O'Mahony L. Immunomodulation by foods and microbes: unravelling the molecular tango. *Allergy*. 2022;77(12):3513-3526. doi:10.1111/all.15455

151. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2013;68(10):1219-1232. doi:10.1111/all.12260

152. Doña I, Barrionuevo E, Salas M, et al. NSAIDs-hypersensitivity often induces a blended reaction pattern involving multiple organs. *Sci Rep*. 2018;8(1):16710. doi:10.1038/s41598-018-34668-1

153. Doña I, Jurado-Escobar R, Perkins JR, et al. Eicosanoid mediator profiles in different phenotypes of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria. *Allergy*. 2019;74(6):1135-1144. doi:10.1111/all.13725

154. Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, et al. Diagnosis and management of NSAID-exacerbated respiratory disease (N-ERD)-a EAACI position paper. *Allergy*. 2019;74(1):28-39. doi:10.1111/all.13599

155. Taniguchi M, Mitsui C, Hayashi H, et al. Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD): current understanding of AERD. *Allergol Int*. 2019;68(3):289-295. doi:10.1016/j.alit.2019.05.001

156. White AA, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1060-1070. doi:10.1056/NEJMr1712125

157. Hybar H, Saki N, Maleknia M, Moghaddasi M, Bordbar A, Naghavi M. Aspirin exacerbated respiratory disease (AERD): molecular and cellular diagnostic & prognostic approaches. *Mol Biol Rep*. 2021;48(3):2703-2711. doi:10.1007/s11033-021-06240-0

13989995, 2023, 11, Downloaded from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.15889> by Cochrane Poland, Wiley Online Library on [14/02/2024]. See the Terms and Conditions (<https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions>) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License
2874 | JUTEL et al.

158. Lyly A, Laidlaw TM, Lundberg M. Pathomechanisms of AERD recent advances. *Front Allergy*. 2021;2:734733. doi:10.3389/falgy.2021.734733

159. Kohanski MA, Cohen NA, Barrett NA. Epithelial dysregulation in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis (CRSwNP) and aspirin-

- exacerbated respiratory disease (AERD). *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(5):1161-1164. doi:10.1016/j.jaci.2021.07.034
160. Zhang T, Che D, Liu R, et al. Typical antimicrobials induce mast cell degranulation and anaphylactoid reactions via MRGPRX2 and its murine homologue MRGPRB2. *Eur J Immunol.* 2017;47(11):1949-1958. doi:10.1002/eji.201746951
161. Fujisawa D, Kashiwakura J, Kita H, et al. Expression of mas-related gene X2 on mast cells is upregulated in the skin of patients with severe chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(3):622-633.e9. doi:10.1016/j.jaci.2014.05.004
162. McNeil BD, Pundir P, Meeker S, et al. Identification of a mastcell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature.* 2015;519(7542):237-241. doi:10.1038/nature14022
163. da Silva EZ, Jamur MC, Oliver C. Mast cell function: a new vision of an old cell. *J Histochem Cytochem.* 2014;62(10):698-738. doi:10.1369/0022155414545334
164. Prussin C, Metcalfe DD. 4. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(2 Suppl):S486-S494. doi:10.1067/mai.2003.120
165. Jutel M, Mosnaim GS, Bernstein JA, et al. The one health approach for allergic diseases and asthma. *Allergy.* 2023;78(7):1777-1793. doi:10.1111/all.15755