مجله دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرداد ۱۳۹۳، دوره ۷۲، شماره ۵، صفحه‌های ۲۷۳ تا ۲۸۵

مروری بر نقش سلول‌های ایمنی، مدیاتورها و سایتوکین‌ها در بیماری آسم: *مقاله مروری*

صدیقه بهرامی مهنه[۱]
سید علیرضا مهدویانی[۲]
نیما رضایی[۱و۳*]

۱- گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات ایمونولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۲- مرکز تحقیقات بیماری‌های مزمن تنفسی، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماری‌های ریوی، بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳- مرکز تحقیقات نقص ایمنی، بیمارستان مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

*نویسنده مسئول: تهران، بلوار کشاورز، خیابان دکتر قریب، بیمارستان مرکز طبی کودکان
تلفن: ۶۶۹۲۹۲۳۴-۰۲۱
E-mail: rezaei_nima@yahoo.com

دریافت: ۱۳۹۲/۱۱/۰۶ پذیرش: ۱۳۹۳/۰۲/۲۴ آنلاین: ۱۳۹۳/۰۴/۲۵

چکیده

آسم، بیماری التهابی مزمن مجرای هوایی، با تحریک‌پذیری بیش از حد و انسداد مجرای هوایی مرتبط است. آسم حدود ۳۰۰ میلیون نفر را تحت تاثیر قرار داده است، ارزیابی می‌شود تا سال ۲۰۲۵ به ۴۰۰ میلیون نفر برسد. شیوع در کودکان ۲۰-۱۵٪ و بزرگسالان ۱۰-۵٪ است، هنوز روندی افزایشی دارد. التهاب نقش اساسی در پاتوفیزیولوژی آسم ایفا می‌کند، با واکنش انواع سلول‌های ایمنی و مدیاتورهای مختلف منجر به التهاب برونش و انسداد مجرای هوایی و تظاهرات بالینی سرفه، خس‌خس سینه و کوتاهی تنفس می‌شود. در آسم به‌عنوان اختلالی هتروژن، سلول‌هایی همچون Th1, Th2, Th17، Treg، نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک، اپی‌تلیال و سلول‌های عضله صاف راه‌هوایی سایتوکین‌های مرتبط با بیماری را تولید می‌کنند که افزایش سطح‌شان در نمونه‌های بالینی و مدل‌های موشی آسم مشخص شده است.

سلول‌های التهابی با ترشح سایتوکین‌های التهابی و پیش‌التهابی مثل TNFα, IL-1, IL-6 و سایتوکین‌های تیپ دو از سلول‌های +TCD4 مثل IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 در آسم آلرژیک نقش دارند. فاکتورهای رشد مثل GM-CSF, PDGF در ترمیم بافتی ریه و کموکین‌هایی مثل MPC-1، RANTES و MIP-1 و ائوتاکسین و گیرنده‌های‌شان مثل CCR3, CCR4 در فراخوانی سلول‌های التهابی گردشی به مجرای هوایی بیماران آسماتیک نقش دارند.

از رویکردهای جدید درمانی، آنتی‌سایتوکین درمانی با آنتی‌بادی‌های بلوکه‌کننده مثل IL-4, IL-5, IL-9 می‌باشد که فراخوانی سلول‌های التهابی به مجرای هوایی و ترمیم مجرای هوایی را کاهش می‌دهد.

کلمات کلیدی: آسم، سلول‌های التهابی، سایتوکین‌ها، آنتی‌سایتوکین‌ها.

آسم بیماری التهابی مزمن مجرای هوایی با تغییر در ساختار و عملکرد منجر به تحریک‌پذیری غیراختصاصی برونش و انسداد مجرای هوایی باشد. آسم یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن در کشورهای غربی است که از هر هفت کودک یک نفر و مسئول از دست دادن ۲۰ میلیون روز کاری و در حدود ۱۴/۴ میلیون روز درسی می‌شود. هزینه خدمات درمانی سالیانه در انگلستان ۲/۵ میلیون پوند و در آمریکا در حدود ۲۰ میلیون دلار برآورد شده است.[۱] شیوع جهانی آسم از ۱۸-۱٪ جمعیت کشورهای مختلف است. تا سال ۲۰۰۹، آسم ۳۰۰ میلیون نفر از مردم جهان را تحت‌تأثیر قرار داده است و پیش‌بینی می‌شود که این جمعیت تا سال ۲۰۲۵ به ۴۰۰ میلیون نفر افزایش می‌یابد.[۲]

مطالعات مختلفی در مورد شیوع آسم در ایران انجام شده است ولی یکی از این مطالعات که در شهر تهران در میان کودکان در سن مدرسه ۱۸-۷ سال انجام شده است شیوع ۳۵٪ را گزارش کرده است که نشان‌دهنده اهمیت ویژه این بیماری در ایران می‌باشد.[۳] براساس این مطالعه، شایع‌ترین تظاهرات بالینی بیماری آسم عبارت بودند از:

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-25]

سرفه‌های طولانی‌مدت بیشتر از ۱۰ روز، خس‌خس سینه القا شده ورزشی و خس‌خس سینه تکراری.[۳]

فنوتیپ‌های آسم: برای آسم فنوتیپ‌های بالینی (شامل آسم بر اساس شدت بیماری، تشدیدشده، براساس میزان انسداد مجرای هوایی، مقاوم به درمان و براساس سن)، القاشده (شامل آسم آلرژیک، شغلی، القاشده با آسپرین، مرتبط با قاعدگی و القاشده ورزشی)، التهابی (شامل آسم ائوزینوفیلیک، نوتروفیلیک، میکس و پاسی‌گرانولوسیتیک) و آلرژیک (شامل آسم آلرژیک و غیرآلرژیک (آسم ذاتی)) در نظر می‌گیرند.[۴]

مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژی در آسم: التهاب نقش اساسی در پاتوفیزیولوژی آسم ایفا می‌کند. التهاب مجرای هوایی با واکنش انواع سلول‌های ایمنی و مدیاتورهای مختلف همراه است که در نهایت منجر به تغییرات پاتوفیزیولوژی بیماری آسم می‌شود. التهاب برونش و انسداد مجرای هوایی منجر به تظاهرات بالینی سرفه، خس‌خس سینه و کوتاهی تنفس می‌شود.[۵]

ریسک فاکتورها در آسم: ۱- فاکتورهای میزبان: که شامل ایمنی ذاتی، ژنتیک، جنس و الگوی سایتوکینی فرد است. ۲- فاکتورهای محیطی: دو فاکتور محیطی آلرژن‌های معلق در هوا و ویروس‌های عفونت‌زای تنفسی به‌عنوان مهم‌ترین فاکتورها در پیشرفت، مقاومت و شدت آسم در نظر گرفته می‌شوند.[۵] ۳- سن[۶]

فاکتورهای ایمونولوژیکی در آسم: ۱- سلول‌های التهابی: شامل لنفوسیت‌ها، ماست‌سل‌ها، ائوزینوفیل‌ها، نوتروفیل‌ها، سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها، سلول‌های مقیم در مجرای هوایی و سلول‌های اپی‌تلیال می‌باشند. ۲- مدیاتورهای التهابی، سایتوکین‌ها، کموکین‌ها، لکوترین‌ها و نیتریک آکساید می‌باشند.[۶] ۳- ایمونوگلوبولین E: IgE اختصاصی به‌عنوان یک مدیاتور در پاسخ‌های آلرژیک محسوب می‌شود.[۷]

نقش سایتوکین‌ها در آسم: انواع سایتوکین‌ها به‌صورت لنفوکین‌ها، سایتوکین‌های پیش‌التهابی، سایتوکین‌های مهاری، فاکتورهای رشد، کموکین‌ها در پاتوژنز آسم نقش ایفا می‌کنند.

لنفوکاین‌ها: انواع لنفوکین‌ها و نقش آن‌ها در پاتوژنز بیماری آسم در جدول ۱ آمده است.

IL-2: اینترلوکین دو، مونومر KD ۱۵/۵ متعلق به زیرخانواده IL-2، IFN و IL-10 است.[۸] سلول‌های بیان‌کننده mRNA IL-4 و IL-2 در مایع لاواژ برونش در بیماران با آسم مقاوم استرویدی در مقایسه با بیماران آسم حساس استرویدی سطح بالاتری دارند.[۹] همچنین تعداد سلول‌های با mRNA IL-2 مثبت در بیماران آسمی پس از تماس با آلرژن افزایش می‌یابد.[۸]

IL-3: مولکولی با وزن KD ۲۶-۲۰ که از سلول‌های T، سلول‌های Natural Killer (NK)، ماست‌سل‌ها تولید می‌شود و تشکیل کلنی‌های گرانولوسیت مونوسیتی، ماکروفاژ، مگاکاریوسیت و اریتروسیت را تحریک می‌کند. میزان سلول‌های بیان‌کننده mRNA IL-3 در مخاط و مایع لاواژ برونش افراد آسماتیک افزایش می‌یابد. IL-3، با اثر تحریکی بر روی بازوفیل، باعث تنظیم افزایش مارکرهای فعال‌سازی CD69 و CD203C و افزایش آزادسازی مدیاتورها در پاسخ به کراس‌لینک High Affinity IgE Receptor (FceRI) می‌شود.[۷] مارکر فعال‌سازی CD48 بر روی ائوزینوفیل توسط IL-3 و برخورد با آلرژن افزایش می‌یابد. کراس‌لینک CD48 در سطح ائوزینوفیل منجر به آزادسازی پروتیین‌های گرانولی و به‌دنبال آن التهاب آلرژیک می‌شود.[۱۰]

سلول‌های دندریتیکی که در حضور IL-3 و IL-4 تمایز می‌یابند، تولید IL-12 را کاهش و پاسخ‌های Th2 را القا می‌کنند.[۱۱] از دیگر عملکردها، می‌توان به تمایز سلول T بکر به فنوتیپ Th2 یا Treg اشاره کرد.[۱۲]

IL-4: مولکولی با وزن KD ۱۸ است که مهمترین منابع سلولی آن سلول‌های T، ماست‌سل‌ها، سلول‌های Th2 است. IL-4 به‌عنوان یک سایتوکین بالادست در تنظیم التهاب از طریق پیش‌برد تمایز Th2 و سنتز IgE عمل می‌کند[۱۳] و با تحریک سلول‌های تولیدکننده موکوس و فیبروبلاست در پاتوژنز رمدلینگ مجرای هوایی نقش دارد.[۱۴] IL-4 توانایی القا بیان مولکول VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1) بر سطح سلول اندوتلیال را دارد که باعث افزایش چسبندگی سلول‌های T و ائوزینوفیل‌ها، بازوفیل‌ها، مونوسیت‌ها به اندوتلیوم می‌شود که ویژگی برهم‌کنش واکنش‌های آلرژیک است. افزایش بیان IL-4 در شش‌ها منجر به التهاب لنفوسیتی[۷] و ائوزینوفیلی می‌شود[۱۲] بدون اینکه باعث افزایش تحریک‌پذیری مجرای هوایی شود.[۱۵] اینترلوکین چهار را می‌توان به‌عنوان مهمترین سایتوکین در پاتوژنز بیماری‌های آلرژیک و تغییر ایزوتایپ از IgG به IgE[۱۶] و IgG4 انسانی (IgG1 موشی) و فراخوانی سلول Th2 به مجرای هوایی نام برد.[۱۷]

IL-4، بیان MHC II، B7، CD 40، IgM سطحی و رسپتور با گرایش کم در سطح سلول‌های B را تحریک می‌کند که منجر به افزایش توانایی

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-25]

جدول ۱: اثرات لنفوکین‌ها در پاتوژنز آسم

لنفوکین	عملکرد	نتیجه
اینترلوکین سه	افزایش بیان HLA-DR, CD48, CD69, CD203c، افزایش رهاسازی مدیاتورها، کاهش IL-12، القا پاسخ‌های Th2	پیش‌برد التهاب آلرژیک
اینترلوکین چهار	افزایش سلول‌های Th2، افزایش IgE افزایش Major Histocompatibility Complex (MHC class II) MHC II, VCAM-1 CD23, IL-4R، افزایش موکوس، افزایش ائوزینوفیل	رمدلینگ مجرای هوایی ائوزینوفیلیک التهاب
اینترلوکین پنج	ائوزینوفیلیا افزایش IgE, Th2	مرتبط با شدت بیماری
اینترلوکین ۹	فاکتور رشد Th2، افزایش تمایز Th17، مهار ترشح سایتوکین Th1، فاکتور رشد +B1CD11b افزایش IgE, IgG4، فاکتور رشد و تمایز، افزایش FceRIα, IL-6 IL-5Rα , CCL11, IL-8، MCP-1,2,4، القا hCLCA1 (mCLCA3)	افزایش ترشح موکوس رمدلینگ مجرای هوایی افزایش پاسخ پذیری برونش
اینترلوکین ۱۳	افزایش ائوتاکسین، VCAM-1، افزایش Total IgE هیپرپلازی سلول‌های گابلت، القا بیان کلاژن	افزایش موکوس ائوزینوفیلیا رمدلینگ مجرای هوایی
اینترلوکین ۱۵	رشد و تمایز Th2، القا تولید IL-5، ائوزینوفیلیا	
اینترلوکین ۱۶	افزایش Th1 با القا سنتز، TNF-α, IL-1ß, IL-15 کاهش Th2 با مهار IL-4, IL-5	کاهش پاسخ آلرژیک
IL-17A&F	فعال کردن اپیتلیال، اندوتلیوم ،فیبروبلاست افزایش ترشح CSF, PGE2 IL-6, IL-8, GM- هیپرپلازی سلول گابلت	رمدلینگ مجرای هوایی افزایش موکوس

عرضه آنتی‌ژن توسط این سلول‌ها می‌شود.[۱۸] مهار IL-4 در فاز حساس شدن آلرژیک منجر به کاهش سطح سرمی IgE، التهاب القا شده توسط آلرژن می‌شود در حالی که بلوکه کردن در فاز اجرایی، تاثیری بر روی سطح سرمی IgE و تحریک‌پذیری مجرای هوایی (AHR) ندارد. همچنین تنوع ژنی کدکننده این سایتوکین به‌خصوص IL-4TC (-590), IL-4TC (-33), IL-4 GT (-1098) با افزایش استعداد ابتلا به آسم همراه بوده است.[۱۹]

IL-5: مولکولی با وزن ۵۰-۴۵ KD است و مهمترین منبع تولید آن، جمعیت سلول‌های Th است.[۷] سطوح IL-5، سلول‌های Th2 و ائوزینوفیل در مایع لاواژ برونش و بیوپسی بیماران آسماتیک افزایش می‌یابد که با شدت بیماری ارتباط دارد.[۲۰] سلول‌های +CD34 که IL-5Rα را بیان می‌کنند، در نهایت منجر به افزایش تعداد ائوزینوفیل‌های بالغ می‌شود.[۲۱] IL-5 با ویژگی زیاد منجر به التهاب ائوزینوفیلیک می‌شود و در مدل‌های حیوانی آسم[۲۲] آنتی‌بادی‌های بلوکه‌کننده عملکردهای IL-5 در کاهش التهاب ائوزینوفیلیک و مهار AHR مؤثرهستند.[۲۳] در حالی‌که آنتی‌بادی‌های بلوکه‌کننده انسانی IL-5 فقط باعث کاهش تعداد ائوزینوفیل گردشی می‌شوند و هیچ اثری در پاسخ به آلرژن و یا AHR ندارند.[۲۲]

IL-7: به‌عنوان فاکتور رشد سلول Pre-B و لنفوپویتین-۱ از سلول استرومال مغزاستخوان تولید می‌شود و منجر به رشد پیش‌سازهای سلول B می‌شود. IL-7، سنتز مدیاتورهای التهابی توسط مونوسیت‌ها[۱۲]

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-25]

و التهاب ائوزینوفیلیک مجرای هوایی القا شده توسط آلرژن در آسم را القا می‌کند.[۲۴]

IL-9: در دسته ژنی 5q31–q33، یک ژن کاندید برای آسم می‌باشد.[۲۵] نقش اساسی در پیشرفت فنوتیپ‌های آسماتیک شامل التهاب ائوزینوفیلیک، افزایش تحریک‌پذیری برونش (BHR)، افزایش سطوح سرمی IgE و افزایش ترشح موکوس[۲۶] و رمدلینگ شدن مجرای هوایی دارد. IL-9 بیان القایی کانال کلرید فعال شده با کلسیم، (mCLCA3) در ریه مدل موشی آسم آلرژیک، (یا hCLCA1 انسانی)، AHR و افزایش تولید موکوس را موجب می‌شود.[۲۷]

افزایش بیان IL-9، باعث بقا و اینفلیتره شدن ائوزینوفیل و القا آزادسازی کموکین‌ها مثل CCL-11 و IL-8 از سلول‌های اپی‌تلیوم برونش از مسیر وابسته STAT3 و نه STAT6، منجر به التهاب می‌شوند.[۱۹و۲۸] همچنین رشد و عملکرد ماست‌سل‌ها را نیز پیش می‌برد[۲۸] و تعداد ماست‌سل‌های القا شده توسط آلرژن در ریه‌ها را کنترل می‌کند که در پاتولوژی آسم مزمن نقش دارند و کنترل این محور، عملکرد ریه در بیماران آسم را بهبود می‌دهد.[۲۹] بیان ترانس ژنیک IL-9، در موش xid، منجر به افزایش سلول‌های B + CD11B پریتنال می‌شود اما در تولید IgM طبیعی اثر ندارد.[۳۰]

IL-9، عنوان یک ریسک فاکتور در آسم مطرح می‌باشد[۳۱] زیرا در تمایز و عملکرد سلول‌های B،[۳۰] افزایش تولید IgE و IgG به‌واسطه IL-4 از سلول‌های B انسانی بدون اثری بر روی تولید IgM، نقش دارد و اثرات مشابهی بر روی سلول‌های B مرکز زایگر، به‌واسطه بیان بیشتر IL9Rα بر روی این سلول‌ها نسبت به دیگر سلول‌های B دارد[۲۸] و با اثر مستقیم بر روی سلول اپی‌تلیال برونش با آزادسازی فاکتورهای جاذب شیمیایی سلول T، شامل IL-16 و RANTES،[۲۴] و تحریک ترشح سایتوکین‌های IL-4، IL-5، IL-13 در ریه[۳۲] می‌تواند پاسخ ایمنی در التهاب آلرژیک مجرای هوایی را تنظیم کند.[۲۵]

IL-11: مولکولی با وزن KD ۲۳–۱۹ است.[۶] اینترلوکین ۱۱، تنظیم‌کننده التهاب و رمدلینگ بافتی مجرای هوایی در آسم هستند[۱۲] و به‌همراه IL-6، توسط سلول‌های اپی‌تلیال و سلول‌های عضلات صاف مجرای هوایی تحریک‌شده با IL-1 و TGF-β1 تولید می‌شود.[۳۳] در بیماران با آسم متوسط یا شدید بیان IL-11 توسط ائوزینوفیل و سلول‌های اپی‌تلیال ریه افزایش می‌یابد و میزان آن با شدت بیماری ارتباط مستقیم و با FEV1 ارتباط معکوس دارد.[۳۴]

IL-13: اینترلوکین ۱۳، مولکولی با وزن KD ۱۰ است که دو نوع رسپتور شامل IL-13 Rα1 و IL-13Rα2 دارد.

IL-13 از طریق القا بیان کموکین CCL-11 توسط سلول‌های اپی‌تلیال مجرای هوایی، التهاب و از مسیر STST6، افزایش ترشح موکوس و AHR را در اپی‌تلیوم مجرای هوایی القا می‌کند[۳۵] پلی‌مورفیسم IL-13/IL-4، ریسک پیشرفت آسم را ۱۶/۸ بار افزایش می‌دهد.[۳۶] پلی‌مورفیسم‌های IL-13، فرکانس بالاتری از تشدید آسم کودکان و افزایش سطح توتال IgE و ائوزینوفیلی خون را ایجاد می‌کند.[۳۷] IL-13 و یا IL-4 اثرات سینرژی با TNFα یا IL-5 بروی ائوزینوفیل دارد.[۳۸] IL-13 در القا اپتیمال و حفظ تولید IgE و پاسخ‌های آلرژیک به‌واسطه IgE، زمانی که تولید IL-4 کم و یا هیچ است، نقش منحصر به فردی دارد.[۳۹]

IL-15: تمایز به Th2 و ائوزینوفیل را افزایش می‌دهد[۱۲] و با اثر سینرژی با IL-12 باعث تکثیر کلون‌ها Th1 موشی و القا تولید IL-5 توسط کلون‌های Th2 انسانی اختصاصی آلرژن می‌شود.[۷]

افزایش بیان IL-15 در (in vivo)، پاسخ‌های آلرژیک مجرای هوایی به‌واسطه Th2 را مهار می‌کند که این عملکرد از طریق القا پاسخ‌های سلول‌های TC1 به‌واسطه سلول TCD8 صورت می‌گیرد.[۴۰]

IL-16: در سلول‌های T، به‌صورت یک پیش‌ساز ۸۰ KD (pro-IL-16) سنتز می‌شود. پس از پردازش توسط کاسپاز سه، ۱۲۱ اسیدآمینه C ترمینال شکسته می‌شود و به‌عنوان یک سایتوکین با فعالیت بیولوژیکی ایمونومدولاتوری ترشح می‌شود که به CD4 متصل می‌گردد[۴۱] و به عنوان فاکتور رشد[۱۰] و کموتاکسی سلول‌های +TCD4 عمل می‌کند[۴۲] و به‌عنوان مدیاتور التهابی منجر به ترشح سایتوکین‌های پیش‌التهابی IL-1β، IL-6 و TNF-α و یا سایتوکین‌هایی که منجر به فعالیت‌های پیش‌التهابی مثل IL-15 و ساختن LTC4 جدید و آزادسازی کموکین‌ها، RANTES و ائوتاکسین می‌شود.[۴۱] IL-16، نقش منفی در آسم ندارد اما به‌نسبت پاسخ‌های آلرژی را از طریق تغییر در میزان Th1/Th2 تنظیم منفی می‌کند.[۴۳]

IL-17: سلول‌های اپی‌تلیال، اندوتلیال، فیبروبلاست را در ترشح IL-6، IL-8، GM-CSF و PGE2 تحریک می‌کند.[۷] IL-17A با القا بیان ژن‌های موسینی دو، MUC5A5 و MUC5B موجب افزایش ترشح موکوس[۴۴] و با القا تولید سایتوکین‌های پروفیبروتیک IL-6 و IL-11 موجب رمدلینگ شدن مجرای هوایی به‌ویژه در آسم شدید می‌شود.[۴۵]

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-25]

افزایش سطح IL-17A[۴۶] و یا هترودایمر IL-17A/IL-17F در فراخوانی نوتروفیل و ایجاد بیماری آلرژیک نقش دارند.[۴۷]

IL-17F، با هایپرپلازی سلول‌های گابلت و ترشح زیاد موکوس و القا تولید TGF-β توسط سلول‌های اندوتلیال در رمدلینگ شدن مجرای هوایی به‌ویژه در آسم شدید نقش دارد.[۱۲]

سایتوکین‌های پیش‌التهابی: انواع سایتوکین‌های پیش‌التهابی و نقش آنها در پاتوژنز بیماری آسم در جدول ۲ آمده است.

IL-1: دو ساب‌تایپ IL-1 (IL-1 α و IL-1β) از دو ژن متفاوت ساخته می‌شوند. IL-1β، التهاب نوتروفیلیک در مجرای هوایی و افزایش پاسخ‌پذیری انتخابی مجرای هوایی به برادی کینین در موش و تجمع ائوزینوفیلیک in vivo را القا می‌کند.[۱۲]

IL-1 در پاسخ‌های التهابی بیماری‌های آلرژیک و در تمایز سلول‌های Th17 نقش دارد که تعداد آنها در مجرای هوایی بیماران آسماتیک افزایش می‌یابد.[۷]

IL-6: در پیشرفت بیماری آلرژیک با افزایش تعداد سلول‌های اجرایی و تولید سایتوکین‌های Th2 از طریق رسپتور محلول sIL-6R و با مهار سلول‌های Treg از طریق رسپتور غشایی mIL-6R نقش دارد.[۴۸و۴۹] آلل IL-6-174/C، نقش محافظتی در آسم و آلل IL-6-174/G نقش مستعدکننده به آسم دارند.[۵۰]

TNF-α: فاکتور نکروزدهنده تومور- α به‌عنوان یک سایتوکین پیش‌التهابی در مجرای هوایی و مایع لاواژ برونش بیماران به‌میزان فراوان یافت می‌شود[۵۱] و در افزایش تحریک‌پذیری برونش و رمدلینگ شدن مجرای هوایی در آسم نقش دارد.[۱۲] تنوع ژنی کدکننده این سایتوکین به‌خصوص TNF- α AA (-238) TNF- α GA(-308)

جدول ۲: اثرات سایتوکین‌های پیش‌التهابی در پاتوژنز آسم

سایتوکین‌های پیش‌التهابی	عملکرد	نتیجه
اینترلوکین یک	تمایز Th17، فعال‌سازی اپی‌تلیوم	افزایش پاسخ‌پذیری مجرای هوایی
اینترلوکین شش	افزایش Th2، کاهش +Treg Foxp کوفاکتور IgE از طریق تقویت اثرات IL-4 بقای ماست‌سل‌ها	افزایش پاسخ‌پذیری مجرای هوایی
TNF-α	افزایش VCAM-1 ائوزینوفیلیا	رمدلینگ مجرای هوایی افزایش پاسخ‌پذیری مجرای هوایی
TSLP	افزایش کمک محرک MHC II، OXO40 کموکین‌ها کاهش IL-12/23p40	IgE ائوزینوفیلیا پاسخ رمدلینگ مجرای هوایی پاسخ بیش از حد مجرای هوایی
اینترلوکین ۲۵	افزایش IL4, 5, 13 کموکین‌ها	IgE ائوزینوفیلیا رمدلینگ مجرای هوایی پاسخ بیش از حد مجرای هوایی
اینترلوکین ۳۳	افزایش IL-4,5,13، CCL 1,17 سایتوکین IL-1β, IL-6، افزایش اینتگرین، دگرانولاسیون،، سوپراکسید	IgE ائوزینوفیلیا رمدلینگ مجرای هوایی پاسخ بیش از حد مجرای هوایی

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-25]

در بروز بیماری آسم نقش دارد.[۵۲]

IL-33: از خانواده سایتوکین‌های IL-1 است که هم در فرم سایتوکین ترشح شده و هم درون هسته با اتصال به کروماتین نقش ایفا می‌کند.[۱۹] برخلاف دیگر سایتوکین‌های خانواده IL-1، فرم بالغ محلول IL-33 ترشح سایتوکین‌ها با فعالیت‌های پیش‌التهابی از Th1 را تحریک نمی‌کند[۵۳] اما از طریق رسپتور ST2 نسخه‌برداری از سایتوکین‌های Th2 را فعال می‌کند و در تجمع ائوزینوفیلیک و مونوسیت به‌همراه هیپرتروفی و افزایش ترشح موکوس در برونش در آلرژی نقش دارد.[۵۴] ماست‌سل‌ها به‌دنبال فعال‌شدن از طریق رسپتورهای IgE، IL-33 را ترشح می‌کنند که چرخه فیدبکی مثبت در حفظ فعالیت ماست‌سل را برای یک دوره طولانی ایجاد می‌کند.[۱۹]

IL-33، با تنظیم مثبت بیان ICAM-1، بر سطح سلول ائوزینوفیل و آزادسازی IL-6، CXCL8 (IL-8) و CCL-2[۵۵] و در سینرژی با IL-3 تولید IL-4, IL-5, IL-8, IL-13 را از سلول بازوفیل و ائوزینوفیل انسانی را القا و التهاب آلرژیک را پیش می‌برد.[۵۶] همچنین IL-33 با القا تولید IL-13، TGF-β، CCL-17، CCL-3 و CCL-24 توسط ائوزینوفیل در الگوی اتوکرین یا پاراکرین، التهاب مجرای هوایی را به‌واسطه ائوزینوفیل تشدید می‌کند.[۵۷]

IL-33 در نقش مشابه Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP)، به‌عنوان فاکتور بلوغ سلول (Dendritic Cell, DC) مشتق‌شده از مغز استخوان، از طریق تنظیم مثبت CD80، CD40، OX4OL به‌همراه ترشح سایتوکین‌های مثل IL-6، IL-1β, TNF-α و CCL-17 عمل می‌کند[۵۸] و با اتصال مستقیم به رسپتور ST2 در سطح سلول DC، تولید IL-5 و IL-13 را از این سلول‌ها که مسیر جدیدی در پاسخ ایمنی نوع Th2 است را تقویت می‌کند.[۵۹] IL-33 توسط سلول‌های اپی‌تلیال تنفسی در شش افراد آسماتیک با شدت متوسط تا شدید بیان می‌شود[۶۰] و سطح این سایتوکین با شدت بیماری ارتباط دارد.[۶۱]

TSLP: سایتوکینی مرتبط با IL-7 است که به‌طور نرمال گزینش مثبت تیموسی سلول‌های T تنظیمی و حفظ هموستاز سلول‌های TCD4 نایو محیطی را تنظیم می‌کند اما در بیماری‌های آلرژیک، تمایز و گسترش سلول‌های TCD4 نوع Th2 را نیز تحریک می‌کند.[۶۲]

در انسان، TSLP، سلول‌های myeloid Dendritic Cells (mDC) را تحریک می‌کند که منجر به افزایش بیان HLA-DR، CD40، CD80، CD86، OX40L و CD83 و تولید کموکین‌ها شامل (TARC) CCL-17 و CCL-22 می‌شود.[۶۳] که این دو کموکین از طریق CCR4 باعث جذب سلول‌های Th2 می‌شود.[۶۴] TSLP به‌همراه IL-1ß و TNF-α منجر به آزادسازی سایتوکین‌های Th2 از ماست‌سل مستقل از سلول T می‌شود.[۶۵] در بیماران آسمی، بیان TSLP به‌صورت غیرنرمال افزایش می‌یابد[۶۶] که با کموتاکسی Th2 و شدت بیماری ارتباط دارد.[۶۷]

IL-25: اینترلوکین ۲۵ (IL-17E) از سلول‌های Th2 مشتق می‌شوند.[۱۹] افزایش بیان IL-25 توسط اپی‌تلیوم ریه‌ها، در هیپرپلازی شدن سلول اپی‌تلیال، افزایش ترشح موکوس و اینفیلتره شدن ائوزینوفیل‌ها و ماکروفاژها را به مجرای هوایی و تنظیم مثبت ائوتاکسین یک (CCL-11)، ائوتاکسین دو (CCL-24) و CCL-22 نقش دارد که منجر به فراخوانی ائوزینوفیل و سلول‌های Th2 می‌شود.[۶۸] سلول‌های TH9، در پاسخ به IL-25، تولید IL-9 را افزایش می‌دهند.[۶۹] تزریق اگزوژنوس IL-25 یا افزایش بیان IL-25 منجر به بیان افزایش‌یافته IL-4، IL-5، IL-13 می‌شود که باعث افزایش در تغییر ایزوتایپ آنتی‌بادی و تعداد ائوزینوفیل گردشی می‌شود.[۶۲،۷۰،۷۱]

سایتوکین‌های مهاری در آسم: انواع سایتوکین‌های مهاری و نقش آنها در پاتوژنز بیماری آسم در جدول ۳ آمده است.

IL-10: سایتوکین پلئوتروپیک است که در تنظیم منفی فرآیند التهابی ناشی از Th1 و Th2 نقش دارد[۷] و در بیماری‌های آلرژیک نقش محافظتی ایفا می‌کند. IL-10، توسط APCها در مجرای هوایی افراد سالم پیوسته بیان می‌شود ولی بیانش در بیماران آسمی و رینیت آلرژیک همراه با کاهش[۱۲] و بی‌نظم است.[۶] IL-10 به‌عنوان سایتوکین ضد التهابی اثرات مفیدی در رمدلینگ شدن و کاهش سنتز کلاژن تیپ I و تکثیر عضلات صاف عروق دارد.[۶] IL-10 در سطح سرمی توتال IgE و ائوزینوفیل مجرای هوایی در مدل موشی افزایش می‌یابد.[۷] ماکروفاژهای آلوئولار در بیماران مقادیر بسیار کمتری از IL-10 را تولید می‌کنند[۷۲] که با کاهش مهار سنتز سایتوکین‌های پیش‌التهابی منجر به پیشرفت آسم پایدار می‌شود.[۷۳]

به‌طور ویژه، سلول‌های Tr1 تولیدکننده IL-10، نقش کلیدی در ایجاد تولرانس آلرژن دارند که از پاسخ‌های ایمنی ناخواسته به آنتی‌ژن‌های محیطی غیرپاتوژنیک جلوگیری می‌کنند.[۷۴،۷۵] IL-10، در مهار تولید IgE اختصاصی آلرژن و القا تولید IgG4 و یا IgA[۷۴] و مهار ماست‌سل‌ها، بازوفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها و برهم‌کنش با سلول‌های مقیم و رمدلینگ شدن نقش ایفا می‌کند.[۷۵]

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-25]

جدول ۳: اثرات سایتوکین‌های مهاری در پاتوژنز آسم

سایتوکین‌های مهاری	عملکرد	نتیجه
اینترلوکین ۱۰	افزایش IgE، کاهش IgG4، تولرانس آلرژن کاهش iN0S, COX2، RANTES, IL-5 ائوزینوفیل، ماست‌سل، بازوفیل	کاهش پاسخ‌پذیری بیش از حد مجرای هوایی (AHR)
اینترلوکین ۱۸	افزایش IFN-γ، مهار سنتز IgE سرکوب ائوزینوفیل	کاهش پاسخ‌پذیری بیش از حد مجرای هوایی
IL-1ra	مهار IL-1b کاهش اینفلاکس لکوسیت کاهش التهاب	کاهش پاسخ‌پذیری بیش از حد مجرای هوایی

IL-12: نقش مهمی در تمایز Th1/Th2 در طول اولین عرضه آلرژن دارد.[۱۲] بیان IL-12 در بیوپسی برونش بیماران مبتلا به آسم کاهش می‌یابد[۷۲] که نقش مهاری در سنتز IgE[۱۶] و ائوزینوفیلی القاشده توسط آلرژن AHR دارد.[۷۶]

IL-18: نقش بالقوه‌ای در راه‌اندازی پاسخ‌های ایمونولوژیک دارد که در فعالیت بیماری و تشدید آسم ملایم و متوسط منعکس می‌شود و فراخوانی ائوزینوفیل را در مدل موشی آسم مهار می‌کند. اگرچه شواهدی وجود دارد که IL-18 فراخوانی ائوزینوفیل را افزایش می‌دهد[۷] IL-18 به‌همراه IL-1 و TNF-α در آغاز پاسخ‌های التهابی آسم آلرژیک نقش دارد[۶] و به‌عنوان کمک القاکننده ترشح سایتوکین‌های Th2 شامل IL-4, IL-10, IL-13 از سلول T و آزادسازی هیستامین از بازوفیل عمل می‌کند.[۷۷،۷۸] تولید IgE وابسته به سلول T CD4+ و مستقل از IL-4 را باعث می‌شود.[۷۸]

سطوح سرمی IL-18 ارتباط معکوس با Peak Expiratory Flow (PEF) دارد بنابراین ارتباط آن با فعالیت بیماری، در تشدید آسم منعکس می‌شود.[۷۹] سطح بیان IL-18R، شدت پاسخ به IL-18 را تعیین می‌کنند[۸۰] که در میان زیرگروه‌های Th متفاوت است. سلول‌های Th1 بیان بالا و سلول‌های T CD4+ نایو و Th2 بیان کمی دارند. مقدار تولید IL-4 به‌وسیله سلول‌های Th2، به‌طور دایمی تحت تأثیر تحریک اضافی با IL-18 قرار نمی‌گیرد. در مقابل، سلول‌های Th1 در تحریک از طریق IL-18R، مقدار بیشتری از سایتوکین‌های Th1 شامل IFN- γ و IFN-α را تولید می‌کنند.[۸۱] IL-18 می‌تواند سلول‌های Th1 را برای تولید سایتوکین‌های Th2 تحریک کند.[۸۲] این سلول‌های Th1 تولیدکننده IL-9 و IL-3 به‌عنوان سلول‌های سوپر Th1 هستند.[۸۱] سطوح افزایش‌یافته ROS، با تنظیم بیان پروتیین و mRNA اینترلوکین ۱۸، التهاب مجرای هوایی و BHR را افزایش می‌دهد.[۸۳]

IL-18 به‌همراه IL-2، تمایز سلول‌های Th2 و تولید سایتوکین‌های تیپ Th2 به‌وسیله سلول‌های TCD4 و سلول‌های NK پیش می‌برند.[۸۴] ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها با بیان IL-18R به IL-18 پاسخ می‌دهند که به‌همراه IL-3 باعث تولید و ترشح سطوح بالایی از سایتوکین‌های تیپ Th2 بدون نیاز به تحریک به‌واسطه FceRI می‌شوند.[۵۳]

IFN-γ: اینترفرون گاما توسط سلول Th1 و TC1 تولید می‌شود[۱۶] که در بیماران آسماتیک کاهش می‌یابد.[۸۵]

تزریق اگزوژنوس IFN-γ از التهاب ائوزینوفیلیک و پاسخ‌پذیری بیش از حد مجرای هوایی پس از تماس با آلرژن در موش جلوگیری می‌کند. تعداد ائوزینوفیل در مایع لاواژ برونش (BAL) در بیماران آسم کاهش می‌دهد که به‌عنوان یک هدف درمانی مطرح می‌شود.[۷]

IL-1ra: IL-1ra متعلق به خانواده IL-1 است که در پاسخ به محرک مشابه ترشح IL-1، آزاد می‌شود و با اتصال به IL-1RI باعث مهار سیگنالینگ IL-1 و مهار فعال‌سازی سلولی وابسته به IL-1 می‌شود. مهار IL-1β توسط IL-1ra باعث کاهش التهاب موضعی و AHR می‌شود.[۷]

فاکتورهای رشد در آسم: انواع فاکتورهای رشد و نقش آنها در پاتوژنز بیماری آسم در جدول ۴ آمده است.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-25]

TGF-β: در بیماران آسمی، بیان mRNA و پروتیین TGF-β توسط ائوزینوفیل‌ها[۸۶] به‌همراه platelet-derived growth factor (PDGF) و استرس اکسیداتیو[۸۷] و القا بیان ماتریکس خارج سلولی (ECM)[۸۸] به‌عنوان مهمترین مدیاتور در فرآیند رمدلینگ مجرای هوایی بیماران آسم[۸۹] و شدت آسم[۸۶] نقش دارد.

TGF-β1 از طریق مکانیسم‌های متفاوت باعث تنظیم منفی c-Myc و تنظیم مثبت مهارکننده‌های کینازهای مرتبط با سایکلین، P15INK4B و P21waf1 و p27KIP1 می‌شود.[۹۰] افزایش بیان P21waf1 توسط اپی‌تلیوم آسماتیک با استرس و توقف رشد سلولی همراه است.[۹۱] فیبروبلاست کشت داده شده با TGF-β، اثرات غیرمستقیم بر التهاب از طریق ترشح کموکین‌هایی مثل ائوتاکسین باعث جذب ائوزینوفیل و با القای بیان CCL-2، کموتاکسی مونوسیت (in vitro) و تحریک تکثیر فیبروبلاست می‌شود اما بیان موسین را القا نمی‌کند و از طریق مهار آپوپتوز القاشده توسط IL-1β، بقای میوفیبروبلاست را افزایش می‌دهد.[۹۰]

PDGF: محرک‌های مختلف برای فیبروبلاست‌ها مثل IFN-γ ماکروفاژهای آلوئولار، هیپوکسی، FGF و استرس مکانیکی برای سلول‌های اندوتلیال و IFN-α و IL-1 و TGF-β منجر به القا ترشح PDGF می‌شود.[۹۲] ائوزینوفیل برونش بیماران آسمی منبع ترشح زنجیره PDGFβ، است و توانایی بیان TGF-β آنها نیز افزایش می‌یابد که در رمدلینگ مجرای هوایی بیماران آسماتیک نقش دارد.[۷]

EGF: بیان EGF در زیر مخاط بیماران آسمی افزایش می‌یابد که تکثیر سلول‌های عضلات صاف مجرای هوایی را افزایش و آنژیوژنز را تحریک می‌کند.[۷] افزایش بیان EGFR توسط سلول‌های اپی‌تلیال مجرای هوایی افراد آسماتیک با بیان MUC5A/C نیز ارتباط دارد.[۹۳]

IGF: توسط سلول‌های اپی‌تلیال مجرای هوایی تولید می‌شود و به‌عنوان فاکتور میتوژن جهت تکثیر عضلات صاف مجرای هوایی عمل می‌کند.[۹۴]

کموکین‌ها در آسم: کموکین‌ها نقش مهمی در فراخوانی سلول‌های التهابی گردشی به مجرای هوایی در بیماران آسماتیک دارد.[۱۶] بیان CCR-3 در سطح ائوزینوفیل و کموکین‌های CCL-26, CCL-24, CCL-11 در مجرای هوایی افراد آسماتیک افزایش می‌یابد.[۹۵] CCL-22 و CCL-17 از سلول‌های اپی‌تلیال و سلول‌های دندریتیک مجرای هوایی بیماران ترشح می‌شود که به CCR-4 در سطح سلول‌های Th2 متصل می‌شود[۹۶] که با افزایش سایتوکین‌های Th2 بعد از استنشاق آلرژن ارتباط دارد.[۱۶] فراکتاکلین و CX(3)CR(1) به‌عنوان فاکتور کموتاکسی ماست‌سل‌ها،[۹۷] مونوسیت‌ها، سلول‌های T و در فرم غشایی به‌عنوان مولکول چسبندگی است که در مایع لاواژ افراد آسماتیک پس از تماس با آلرژن و بر سطح سلول‌های اپی‌تلیال و اندوتلیال افزایش می‌یابد.[۹۸] تجمع ائوزینوفیل‌ها توسط کموکین‌های پیش‌التهابی RANTES، ائوتاکسین،[۸۹] MCP-3 و MCP-2 تنظیم می‌شود که در بیماران آسم به‌میزان زیادی توسط اپی‌تلیوم

جدول ۴: اثرات فاکتورهای رشد در پاتوژنز آسم

فاکتور رشد	عملکرد	نتیجه
TGF-β	افزایش Fas receptor, p21، کاهش c-Myc کاهش سلول‌های اپی‌تلیال CCL-2، افزایش رهاسازی ائوتاکسین، القای بیان موسین افزایش A disintegrin and metalloprotease (ADAM) 33 protein (sADAM33)، فیبروبلاست	مرتبط با شدت بیماری رمدلینگ مجرای هوایی
PDGF	افزایش فیبروبلاست، کلاژن، عضلات صاف مجرای هوایی (ASM)	رمدلینگ مجرای هوایی
EGF	افزایش آنژیوژنز	رمدلینگ مجرای هوایی
IGF	افزایش LTD4، Airway Smooth Muscle (ASM)	رمدلینگ مجرای هوایی
VEGF	افزایش نفوذپذیری عروق، افزایش آنژیوژنیک	رمدلینگ مجرای هوایی

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-25]

مجرای هوایی تولید می‌شوند[۹۹] که این عملکرد کموتاکسی ائوزینوفیل‌ها با آنتی‌بادی‌های RANTES و MCP-3 بلوکه می‌شود.[۱۰۰]

IL-8 آزاد در سرم و بافت برونش افراد با آسم آتوپیک شدید قابل تشخیص است اما در نمونه‌های افراد نرمال و یا بیماران با آسم آتوپیک ملایم قابل تشخیص نیست که می‌تواند IL-8 را به‌عنوان یک مارکر آسم شدید مطرح کند. همچنین سطوح IL-8 به‌همراه IgE در بافت برونش آسمی‌ها افزایش می‌یابد.[۸] کموکین‌ها از طریق القای آزادسازی لیگاندهای EGFR مثل EGF متصل به هپارین، رویدادهایی مثل تسهیل اینفیلتره شدن لکوسیت‌ها، هیپرپلازی سلول گابلت و یا تولید موکوس را واسطه‌گری می‌کند.[۱۰۱]

درمان: دو کلاس اصلی درمانی به‌صورت درمان‌های کنترلی طولانی‌مدت (شامل کورتیکواستروییدها، بتا آگونیست‌های طولانی‌اثر (Long-Acting Beta-Agonists, LABA) و تغییردهنده‌های لکوترین‌ها (Leukotriene Receptor Antagonists, LTRA) و کرومولین و ندوکرومولین و متیل گزانتین) و درمان‌های بازگرداننده سریع (شامل برونکودیلاتورهای کوتاه‌اثر، کورتیکواستروییدهای سیستمیک، آنتی کولینرژیک) است.[۱۰۲]

درمان‌های جدید: سلول‌های Th2 و ملکول‌های اجرایی ترشح‌شده توسط آنها در پاسخ به آلرژن‌ها و ایجاد آسم آلرژیک نقش دارند. از این رو مهار یا حذف سلول‌های Th2، بهترین استراتژی درمانی آسم می‌باشد.

مهار تمایز و فاکتورهای فعال شدن Th2 از طریق مهار فاکتورهای نسخه‌برداری STAT5، STAT3 و STAT6 و miRNA126 و miRNA16 صورت می‌گیرد. مهار سایتوکین‌ها مثل IL-4، IL-9، IL-33، IL-31، TSLP، IL-13 و مهار سلولهایی مانند بازوفیل و ماست‌سل و ائوزینوفیل و مهار مولکول‌های چسبندگی و کموکین‌های فراخوانی Th2 مثل CCR4 و CCR8 و CXCR4 و فعال‌سازی Fasl، FOXP3 و T-bet از اهداف درمانی می‌باشند.[۱۰۳] مهمترین مکانیسم مولکولی در سرکوب ژن سایتوکین‌های موثر در آسم، مهار ژن‌های التهابی هیپراستیله شده از طریق داستیلاسیون می‌باشد.[۱۰۴]

داروی استاتین از طریق تنظیم پروتیین‌های GTpase کوچک (مثل Rac، Ras، Rho) و MAP کیناز، NF-Kβ در سلول‌های التهابی مجرای هوایی و بافت ریه در موش تماس یافته با آلرژن کاهش می‌دهد. سطح سرمی IgE و تعداد سلول‌های التهابی در مجرای هوایی بیان سایتوکین و ملکول‌های چسبندگی (CD40، CD40L، VCAM-1، IL-4، IL-13، TNF-α) را کاهش می‌دهد.[۱۰۵]

آنتی‌سایتوکین درمانی: سایتوکین‌های IL-4، IL-5 و IL-β نقش مهمی در پاتوبیولوژی آسم حاد و مزمن و رمدلینگ شدن مجرای هوایی ایفا می‌کنند. آنتی‌بادی بلوکه‌کننده IL-4، HAR القا شده توسط آلرژن و متاپلازی سلول گابلت و ائوزینوفیلی ریوی در مدل موشی را مهار می‌کند.[۱۰۶] IL-5 نقش مهمی در التهاب ائوزینوفیلیک آسم ایفا می‌کند. آنتی‌بادی‌های بلوکه‌کننده انسانی IL-5 فقط باعث کاهش تعداد ائوزینوفیل گردشی می‌شوند[۲۲] در حالیکه آنتی‌بادی بلوکه‌کننده IL-5 التهاب ائوزینوفیلیک و AHR را در مدل موشی آسم مهار می‌کند.[۲۳] IL-9 مشتق از سلول TH9، در توسعه التهاب آلرژیک نقش دارد و مهار تولید IL-9 توسط سیالواستاتین Sialostatins L می‌تواند جایگزین مونوکلونال آنتی‌بادی IL-9 انسانی برای درمان آسم آلرژیک باشد.[۱۰۷] آنتی‌سایتوکین درمانی، سلول‌های التهابی در مجرای هوایی و رمدلینگ شدن مجرای هوایی را کاهش می‌دهد.[۱۰۸و۱۰۹]

References

1. Holgate ST, Arshad HS, Roberts GC, Howarth PH, Thurner P, Davies DE. A new look at the pathogenesis of asthma. *Clin Sci (Lond)* 2009;118(7):439-50.
2. Ober C, Yao TC. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunol Rev* 2011;242(1):10-30.
3. Mirsaeid Ghazi B, Sharifi SH, Goodarzipoor K, Aghamohammadi A, Atarod L, Rezaei N, et al. The Prevalence of Asthma among the Students (7-18 Years Old) in Tehran during 2002-2003. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2004;3(2):89-92.
4. King CS, Moores LK. Clinical asthma syndromes and important asthma mimics. *Respir Care* 2008;53(5):568-80; discussion 580-2.
5. Salehi M, Moradi S, Chavoshzadeh Z, Gorji FA, Khoramrooz Z, Rezaei N. A study of home characteristics in children with allergic rhinitis and asthma. *Acta Clin Croat* 2011;50(2):225-7.
6. Levy ML, Hardwell A, McKnight E, Holmes J. Asthma patients' inability to use a pressurised metered-dose inhaler (pMDI) correctly correlates with poor asthma control as defined by the Global Initiative for Asthma (GINA) strategy: a retrospective analysis. *Prim Care Respir J* 2013;22(4):406-11.
7. Wong CK, Ho CY, Ko FWS, Chan CHS, Ho ASS, Hui DSC, et al. Proinflammatory cytokines (IL-17, IL-6, IL-18 and IL-12) and Th cytokines (IFN-g, IL-4, IL-10 and IL-13) in patients with allergic asthma. *Clin Exp Immunol* 2001;125(2):177-83.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-25]

8. Mahajan S, Mehta AA. Role of cytokines in pathophysiology of asthma. *Iran J Pharmacol Therap* 2006;5(1):1-14.
9. Leung DYM, Martin RJ, Szefler SJ, Sher ER, Ying S, Kay AB, et al. Dysregulation of Interleukin-4, Interleukin-5 and Interferon-γ gene expression in steroid resistant asthma. J Exp Med 1995;181 (1):33-40.
10. Munitz A, Bachelet I, Eliashar R, Khodoun M, Finkelman FD, Rothenberg ME, et al. CD48 is an allergen and IL-3-induced activation molecule on eosinophils. *J Immunol* 2006;177(1):77-83.
11. Ebner S, Hofer S, Nguyen VA, Fürhapter C, Herold M, Fritsch P, et al. A novel role for IL-3: human monocytes cultured in the presence of IL-3 and IL-4 differentiate into dendritic cells that produce less IL-12 and shift Th cell responses toward a Th2 cytokine pattern. *J Immunol* 2002;168(12):6199-207.
12. Akdis M, Burgler S, Crameri R, Eiwegger T, Fujita H, Gomez E, et al. Interleukins, from 1 to 37, and interferon-γ: receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3): 701-21.
13. Borish LC, Nelson HS, Lanz MJ, Claussen L, Whitmore JB, Agosti JM, et al. Interleukin-4 receptor in moderate atopic asthma. A phase I/II randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(6):1816-23.
14. Dabbagh K, Takeyama K, Lee HM, Ueki IF, Lausier JA, Nadel JA. IL-4 induces mucin gene expression and goblet cell metaplasia in vitro and in vivo. *J Immunol* 1999;162(10):6233-7.
15. Rankin JA, Picarella DE, Geba GP, Temann UA, Prasad B, DiCosmo B, et al. Phenotypic and physiologic characterization of transgenic mice expressing interleukin 4 in the lung: lymphocytic and eosinophilic inflammation without airway hyperreactivity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93(15):7821-5.
16. Barnes PJ. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest* 2008;118(11):3546-56.
17. Paul WE, Zhu J. How are T(H)2-type immune responses initiated and amplified? *Nat Rev Immunol* 2010;10(4):225-35.
18. Seder RA, Paul WE. Acquisition of lymphokine-producing phenotype by CD4+ T cells. *Annu Rev Immunol* 1994;12:635-73.
19. Amirzargar AA, Movahedi M, Rezaei N, Moradi B, Dorkhosh S, Mahloji M, Mahdaviani SA. Polymorphisms in IL4 and iLARA confer susceptibility to asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19(6):433-8.
20. Hamid Q, Azzawi M, Ying S, Moqbel R, Wardlaw AJ, Corrigan CJ, et al. Expression of mRNA for interleukin-5 in mucosal bronchial biopsies from asthma. *J Clin Invest* 1991;87(5):1541-6.
21. Sehmi R, Wood LJ, Watson R, Foley R, Hamid Q, O'Byrne PM, et al. Allergen-induced increases in IL-5 receptor alpha-subunit expression on bone marrow-derived CD34+ cells from asthmatic subjects. A novel marker of progenitor cell commitment towards eosinophilic differentiation. *J Clin Invest* 1997;100(10):2466-75.
22. Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, Robinson DS. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(2):199-204.
23. Mauser PJ1, Pitman AM, Fernandez X, Foran SK, Adams GK 3rd, Kreutner W, et al. Effects of an antibody to interleukin-5 in a monkey model of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152 (2):467-72.
24. Kelly EA, Koziol-White CJ, Clay KJ, Liu LY, Bates ME, Bertics PJ, et al. Potential contribution of IL-7 to allergen-induced eosinophilic airway inflammation in asthma. *J Immunol* 2009 Feb 1;182 (3):1404-10.
25. Little FF, Cruikshank WW, Center DM. Il-9 stimulates release of chemotactic factors from human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;25(3):347-52.
26. Temann UA, Ray P, Flavell RA. Pulmonary overexpression of IL-9 induces Th2 cytokine expression, leading to immune pathology. *J Clin Invest* 2002;109(1):29-39.
27. Zhou Y, Dong Q, Louahed J, Dragwa C, Savio D, Huang M, et al. Characterization of a calcium-activated chloride channel as a shared target of Th2 cytokine pathways and its potential involvement in asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;25(4):486-91.
28. Goswami R, Kaplan MH. A brief history of IL-9. *J Immunol* 2011;186(6):3283-8
29. Kearley J, Erjefalt JS, Andersson C, Benjamin E, Jones CP, Robichaud A, et al. IL-9 governs allergen-induced mast cell numbers in the lung and chronic remodeling of the airways. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(7):865-75
30. Knoops L, Louahed J, Renauld JC. IL-9-induced expansion of B-1b cells restores numbers but not function of B-1 lymphocytes in xid mice. *J Immunol* 2004;172(10):6101-6.
31. Nicolaides NC, Holroyd KJ, Ewart SL, Eleff SM, Kiser MB, Dragwa CR, et al. Interleukin 9: a candidate gene for asthma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94(24):13175-80.
32. Temann UA, Ray P, Flavell RA. Pulmonary overexpression of IL-9 induces Th2 cytokine expression, leading to immune pathology. *J Clin Invest* 2002;109(1):29-39.
33. Leng SX, Elias JA. Interleukin-11 inhibits macrophage interleukin-12 production. *J Immunol* 1997;159(5):2161-8.
34. Zheng T, Zhu Z, Wang J, Homer RJ, Elias JA. IL-11: insights in asthma from overexpression transgenic modeling. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(4):489-96.
35. Kuperman DA, Huang X, Koth LL, Chang GH, Dolganov GM, Zhu Z, et al. Direct effects of interleukin-13 on epithelial cells cause airway hyperreactivity and mucus overproduction in asthma. *Nat Med* 2002;8(8):885-9.
36. Kabesch M, Schedel M, Carr D, Woitsch B, Fritzsch C, Weiland SK, et al. IL-4/IL-13 pathway genetics strongly influence serum IgE levels and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(2):269-74.
37. Tsai CH, Tung KY, Su MW, Chiang BL, Chew FT, Kuo NW, et al. Interleukin-13 genetic variants, household carpet use and childhood asthma. *PLoS One* 2013;8(1):e51970.
38. Luttmann W, Matthiesen T, Matthys H, Virchow JC Jr. Synergistic effects of interleukin-4 or interleukin-13 and tumor necrosis factor-alpha on eosinophil activation in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;20(3):474-80.
39. Wills-Karp M, Luyimbazi J, Xu X, Schofield B, Neben TY, Karp CL, et al. Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. *Science* 1998;282(5397):2258-61.
40. Ishimitsu R, Nishimura H, Yajima T, Watase T, Kawauchi H, Yoshikai Y. Overexpression of IL-15 in vivo enhances Tc1 response, which inhibits allergic inflammation in a murine model of asthma. *J Immunol* 2001;166(3):1991-2001.
41. Jing-min D, Huan-zhong S. Interleukin-16 in asthma. *Chinese Med J* 2006;119(12):1017-25.
42. Afifi SS, ElArab AE, Mostafa SY. Interleukin 16 (IL-16) in asthma and allergic rhinitis. A comparison between upper and lower airways. *Egypt J Immunol* 2004;11(2):31-6.
43. De Bie JJ, Jonker EH, Henricks PA, Hoevenaars J, Little FF, Cruikshank WW, et al. Exogenous interleukin-16 inhibits antigen-induced airway hyper-reactivity, eosinophilia and Th2-type cytokine production in mice. *Clin Exp Allergy* 2002;32(11):1651-8.
44. Chen Y, Thai P, Zhao YH, Ho YS, DeSouza MM, Wu R. Stimulation of airway mucin gene expression by interleukin (IL)-17 through IL-6 paracrine/autocrine loop. *J Biol Chem* 2003;278(19): 17036-43.
45. Molet SM, Hamid QA, Hamilos DL. IL-11 and IL-17 expression in nasal polyps: relationship to collagen deposition and suppression by intranasal fluticasone propionate. *Laryngoscope* 2003;113 (10):1803-12.
46. Lindén A, Laan M, Anderson GP. Neutrophils, interleukin-17A and lung disease. *Eur Respir J* 2005;25(1):159-72.
47. Liang SC1, Long AJ, Bennett F, Whitters MJ, Karim R, Collins M, et al. An IL-17F/A heterodimer protein is produced by mouse Th17 cells and induces airway neutrophil recruitment. *J Immunol* 2007;179(11):7791-9.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-25]

48. Rincon M, Irvin CG. Role of IL-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases. *Int J Biol Sci* 2012;8(9):1281-90.
49. Finotto S, Eigenbrod T, Karwot R, Boross I, Doganci A, Ito H, et al. Local blockade of IL-6R signaling induces lung CD4+ T cell apoptosis in a murine model of asthma via regulatory T cells. *Int Immunol* 2007;19(6):685-93.
50. Trajkov D, Mirkovska-Stojkovikj J, Arsov T, Petlichkovski A, Strezova A, Efinska-Mladenovska O, et al. Association of cytokine gene polymorphisms with bronchial asthma in Macedonians. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2008;7(3):143-56
51. Vercelli D, Jabara HH, Arai K, Yokota T, Geha RS. Endogenous interleukin 6 plays an obligatory role in interleukin 4-dependent human IgE synthesis. *Eur J Immunol* 1989;19(8):1419-24.
52. Movahedi M, Mahdaviani SA, Rezaei N, Moradi B, Dorkhosh S, Amirzargar A. IL-10, TGF-beta, IL-2, IL-12, and IFN-gamma cytokine gene polymorphisms in asthma. *J Asthma* 2008;45(9):790-4.
53. Goetzl EJ. Changing paradigms in the immunological science of allergy: 2008. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008;8(1):28-31.
54. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity* 2005;23(5):479-90.
55. Chow JY, Wong CK, Cheung PF, Lam CW. Intracellular signaling mechanisms regulating the activation of human eosinophils by the novel Th2 cytokine IL-33: implications for allergic inflammation. *Cell Mol Immunol* 2010;7(1):26-34.
56. Pecaric-Petkovic T, Didichenko SA, Kaempfer S, Spiegl N, Dahinden CA. Human basophils and eosinophils are the direct target leukocytes of the novel IL-1 family member IL-33. *Blood* 2009;113(7):1526-34.
57. Stolarski B, Kurowska-Stolarska M, Kewin P, Xu D, Liew FY. IL-33 exacerbates eosinophil-mediated airway inflammation. *J Immunol* 2010;185(6):3472-80.
58. Besnard AG, Togbe D, Guillou N, Erard F, Quesniaux V, Ryffel B. IL-33-activated dendritic cells are critical for allergic airway inflammation. *Eur J Immunol* 2011;41(6):1675-86.
59. Rank MA, Kobayashi T, Kozaki H, Bartemes KR, Squillace DL, Kita H. IL-33-activated dendritic cells induce an atypical TH2-type response. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(5):1047-54.
60. Préfontaine D, Nadigel J, Chouiali F, Audusseau S, Semlali A, Chakir J, et al. Increased IL-33 expression by epithelial cells in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(3):752-4.
61. Glück J, Rymarczyk B, Rogala B. Serum IL-33 but not ST2 level is elevated in intermittent allergic rhinitis and is a marker of the disease severity. *Inflamm Res* 2012;61(6):547-50.
62. Saenz SA, Taylor BC, Artis D. Welcome to the neighborhood: epithelial cell-derived cytokines license innate and adaptive immune responses at mucosal sites. *Immunol Rev* 2008;226:172-90.
63. Ziegler SF, Artis D. Sensing the outside world: TSLP regulates barrier immunity. *Nat Immunol* 2010;11(4):289-93.
64. Rimoldi M, Chieppa M, Larghi P, Vulcano M, Allavena P, Rescigno M. Monocyte-derived dendritic cells activated by bacteria or by bacteria-stimulated epithelial cells are functionally different. *Blood* 2005;106(8):2818-26.
65. Allakhverdi Z, Comeau MR, Jessup HK, Yoon BR, Brewer A, Chartier S, et al. Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potently activates mast cells. *J Exp Med* 2007;204(2):253-8.
66. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, Yuan W, Edward G, Homey B, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol* 2002;3(7):673-80.
67. He R1, Geha RS. Thymic stromal lymphopoietin. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1183:13-24.
68. Angkasekwinai P, Park H, Wang YH, Wang YH, Chang SH, Corry DB, et al. Interleukin 25 promotes the initiation of proallergic type 2 responses. *J Exp Med* 2007;204(7):1509-17.
69. Neill DR, McKenzie AN. TH9 cell generation. TH9: the latest addition to the expanding repertoire of IL-25 targets. *Immunol Cell Biol* 2010;88(5):502-4.
70. Saenz SA, Siracusa MC, Perrigoue JG, Spencer SP, Urban JF Jr, Tocker JE, et al. IL25 elicits a multipotent progenitor cell population that promotes T(H)2 cytokine responses. *Nature* 2010;464(7293):1362-6.
71. Sharkhuu T, Matthaei KI, Forbes E, Mahalingam S, Hogan SP, Hansbro PM, et al. Mechanism of interleukin-25 (IL-17E)-induced pulmonary inflammation and airways hyper-reactivity. *Clin Exp Allergy* 2006;36(12):1575-83.
72. Magnan A, van Pee D, Bongrand P, Vervloet D. Alveolar macrophage interleukin (IL)-10 and IL-12 production in atopic asthma. *Allergy* 1998;53(11):1092-5.
73. Borish L, Aarons A, Rumbyrt J, Cvietusa P, Negri J, Wenzel S. Interleukin-10 regulation in normal subjects and patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97(6):1288-96.
74. Meiler F, Klunker S, Zimmermann M, Akdis CA, Akdis M. Distinct regulation of IgE, IgG4 and IgA by T regulatory cells and toll-like receptors. *Allergy* 2008;63(11):1455-63.
75. Gri G, Piconese S, Frossi B, Manfroi V, Merluzzi S, Tripodo C, et al. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress mast cell degranulation and allergic responses through OX40-OX40L interaction. *Immunity* 2008;29(5):771-81.
76. Bruselle GG, Kips JC, Peleman RA, Joos GF, Devos RR, Tavernier JH, et al. Role of IFN-gamma in the inhibition of the allergic airway inflammation caused by IL-12. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;17(6):767-71.
77. Yoshimoto T, Mizutani H, Tsutsui H, Noben-Trauth N, Yamanaka K, Tanaka M, et al. IL-18 induction of IgE: dependence on CD4+ T cells, IL-4 and STAT6. *Nat Immunol* 2000;1(2):132-7.
78. Yoshimoto T, Tsutsui H, Tominaga K, Hoshino K, Okamura H, Akira S, et al. IL-18, although antiallergic when administered with IL-12, stimulates IL-4 and histamine release by basophils. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96(24):13962-6.
79. Tanaka H, Miyazaki N, Oashi K, Teramoto S, Shiratori M, Hashimoto M, et al. IL-18 might reflect disease activity in mild and moderate asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(2):331-6.
80. Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H. Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses. *Annu Rev Immunol* 2001;19:423-74.
81. Nakanishi K, Tsutsui H, Yoshimoto T. Importance of IL-18-induced super Th1 cells for the development of allergic inflammation. *Allergol Int* 2010;59(2):137-41.
82. Sugimoto T, Ishikawa Y, Yoshimoto T, Hayashi N, Fujimoto J, Nakanishi K. Interleukin 18 acts on memory T helper cells type 1 to induce airway inflammation and hyperresponsiveness in a naive host mouse. *J Exp Med* 2004;199(4):535-45.
83. Lee KS, Kim SR, Park SJ, Min KH, Lee KY, Jin SM, et al. Antioxidant down-regulates interleukin-18 expression in asthma. *Mol Pharmacol* 2006;70(4):1184-93.
84. Hoshino T, Yagita H, Ortaldo JR, Wiltrout RH, Young HA. In vivo administration of IL-18 can induce IgE production through Th2 cytokine induction and up-regulation of CD40 ligand (CD154) expression on CD4+ T cells. *Eur J Immunol* 2000;30(7):1998-2006.
85. Kumar RK, Webb DC, Herbert C, Foster PS. Interferon-gamma as a possible target in chronic asthma. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2006;5(4):253-6.
86. Minshall EM, Leung DY, Martin RJ, Song YL, Cameron L, Ernst P, et al. Eosinophil-associated TGF-beta1 mRNA expression and airways fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;17(3):326-33.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-25]

87. Brown SD, Baxter KM, Stephenson ST, Esper AM, Brown LA, Fitzpatrick AM. Airway TGF-β1 and oxidant stress in children with severe asthma: association with airflow limitation. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(2):388-96, 396.e1-8.
88. Boxall C, Holgate ST, Davies DE. The contribution of transforming growth factor-beta and epidermal growth factor signalling to airway remodelling in chronic asthma. *Eur Respir J* 2006;27(1): 208-29.
89. Halwani R, Al-Muhsen S, Al-Jahdali H, Hamid Q. Role of transforming growth factor-β in airway remodeling in asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011;44(2):127-33.
90. Davies DE. The role of the epithelium in airway remodeling in asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6(8):678-82.
91. Puddicombe SM, Torres-Lozano C, Richter A, Bucchieri F, Lordan JL, Howarth PH, et al. Increased expression of p21(waf) cyclin-dependent kinase inhibitor in asthmatic bronchial epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;28(1):61-8.
92. Clark RA, Folkvord JM, Hart CE, Murray MJ, McPherson JM. Platelet isoforms of platelet-derived growth factor stimulate fibroblasts to contract collagen matrices. *J Clin Invest* 1989;84(3): 1036-40.
93. Takeyama K, Fahy JV, Nadel JA. Relationship of epidermal growth factor receptors to goblet cell production in human bronchi. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(2):511-6.
94. Li X, Wilson JW. Increased vascularity of the bronchial mucosa in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(1):229-33.
95. Ying S, Meng Q, Zeibecoglou K, Robinson DS, Macfarlane A, Humbert M, et al. Eosinophil chemotactic chemokines (eotaxin, eotaxin-2, RANTES, monocyte chemoattractant protein-3 (MCP-3), and MCP-4), and C-C chemokine receptor 3 expression in bronchial biopsies from atopic and nonatopic (Intrinsic) asthmatics. *J Immunol* 1999;163(11):6321-9.
96. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, Meng Q, Mallett K, Cousins D, et al. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in asthmatic airways and correlates with expression of Th2-attracting chemokines and disease severity. *J Immunol* 2005;174(12):8183-90.
97. El-Shazly A, Berger P, Girodet PO, Ousova O, Fayon M, Vernejoux JM, et al. Fraktalkine produced by airway smooth muscle cells contributes to mast cell recruitment in asthma. *J Immunol* 2006;176(3):1860-8.
98. Rimaniol AC, Till SJ, Garcia G, Capel F, Godot V, Balabanian K, et al. The CX3C chemokine fractalkine in allergic asthma and rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(6):1139-46.
99. Corrigan CJ. Eotaxin and asthma: some answers, more questions. *Clin Exp Immunol* 1999;116(1):1-3.
100. Jose PJ, Adcock IM, Griffiths-Johnson DA, Berkman N, Wells TN, Williams TJ, et al. Eotaxin: cloning of an eosinophil chemoattractant cytokine and increased mRNA expression in allergen-challenged guinea-pig lungs. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;205(1):788-94.
101. Lukacs NW, Miller AL, Hogaboam CM. Chemokine receptors in asthma: searching for the correct immune targets. *J Immunol* 2003;171(1):11-5.
102. Ahmadiafshar A, Mogimi Hadji M, Rezaei N. Comparison of Effectiveness between Beclomethasone Dipropionate and Fluticasone Propionate in Treatment of Children with Moderate Asthma. *World Allergy Organ J* 2010;3(10):250-2.
103. Bosnjak B, Stelzmueller B, Erb KJ, Epstein MM. Treatment of allergic asthma: modulation of Th2 cells and their responses. *Respir Res* 2011;12:114.
104. Barnes PJ. The cytokine network in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009;41(6):631-8.
105. Sharma P, Halayko AJ. Emerging molecular targets for the treatment of asthma. *Indian J Biochem Biophys* 2009;46(6):447-60.
106. Omori M, Ziegler S. Induction of IL-4 expression in CD4(+) T cells by thymic stromal lymphopoietin. *J Immunol* 2007;178(3):1396-404.
107. Horka H, Staudt V, Klein M, Taube C, Reuter S, Dehzad N, et al. The tick salivary protein sialostatin L inhibits the Th9-derived production of the asthma-promoting cytokine IL-9 and is effective in the prevention of experimental asthma. *J Immunol* 2012;188(6): 2669-76.
108. Desai D, Brightling C. Cytokine and anti-cytokine therapy in asthma: ready for the clinic? *Clin Exp Immunol* 2009;158(1):10-9.
109. Hansbro PM, Kaiko GE, Foster PS. Cytokine/anti-cytokine therapy- novel treatments for asthma? *Br J Pharmacol* 2011;163(1): 81-95.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-25]

TUMJ Tehran University Medical Journal, August 2014; Vol. 72, No. 5: 273-285 Review Article

Role of the immune cells, mediators and cytokines in pathogenesis of asthma: *a review article*

Sedigheh Bahrami Mahne M.Sc.[1]
Seyed Alireza Mahdaviani M.D.[2]
Nima Rezaei M.D., Ph.D.[1,3*]

1- Department of Immunology, School of Medicine, Molecular Immunology Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2- Pediatric Respiratory Diseases Research Center, National Research Institute of Tuberculosis and Lung Diseases (NRITLD), Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3- Research Center for Immunodeficiencies, Children's Medical Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Research Center for Immunodeficiencies, Children's Medical Center, Dr Qarib St., Keshavarz Blvd., Tehran, Iran.
Tel: +98-21-66929234
E-mail: Rezaei_nima@tums.ac.ir

Abstract

Received: 26 Jan. 2014 Accepted: 14 May. 2014 Available online: 16 Jul. 2014

Asthma is a chronic inflammatory disorder of the airways, associated with airway remodeling and hyperresponsiveness. It is expressed that asthma influences about 300 million people around the world, which is estimated to increase to about 400 million by 2025. The prevalence rate is 15 to 20 percent in children and 5 to 10 percent in adults, while its trend is still increasing. Inflammation plays an important role in the pathophysiology of asthma, which involves an interaction of different types of the immune cells and mediators. It leads to a number of pathophysiology changes, including bronchial inflammation, airway obstruction, and clinical episodes such as cough, wheeze and shortness of breath. Asthma is now greatly being introduced as a heterogeneous disorder and it is pointed out to the role of T cells, including Th1, Th2, Th17, and regulatory T cells. Other immune cells, especially neutrophils, macrophages and dendritic cells, as well structural cells such as epithelial and airway smooth muscle cells also produce disease-associated cytokines in asthma. Increased levels of these immune cells and cytokines have been recognized in clinical samples and mouse models of asthma. Different cytokines, including pro-inflammatory cytokines (such as TNFα, IL-1, and IL-6), T helper 2 cytokines (such as IL-4, IL-5, IL-9, IL-13), and growth factors (such as GM-CSF, PDGF) play a role in the pathogenesis of asthma. Indeed chemokines (such as MPC-1, RANTES , MIP-1) and the chemokine receptors (such as CCR3, CCR4, CCL11, CCL24, and CCL26) play an important role in the recruitment of circulating inflammatory cells into the airways in asthmatic patients and also is related with increased T helper 2 cytokines after inhaled allergens. Among new approaches, treatment of asthma with anti-cytokine drugs such as antibodies blocking IL-4, IL-5, IL-9 could reduce recruitment inflammatory cells into the airways and remodeling. The final perspective of asthma treatments would be to alter from the symptomatic treatments to disease modifying.

Keywords: asthma, cytokines, dendritic cells, interleukins.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-25]