

ارتباط سلول‌های ایمنی و سایتوکاین‌های کلیدی با پاتوژن آسم: یک مرور جامع

وحید محمدی شاهرخی^{*۱}

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۲/۱۰

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۷/۲۲

خلاصه

آسم یک بیماری مزمن تنفسی است که با التهاب پایدار و تغییرات ساختاری در مجاری هوایی مشخص می‌شود و بار قابل توجهی بر سلامت فردی و اجتماعی تحمیل می‌کند. طی دهه‌های اخیر، نقش سلول‌های ایمنی و سایتوکاین‌های مترشحه آن‌ها به‌عنوان محور اساسی در پاتوژن و ناهمگونی‌های بالینی آسم مورد توجه قرار گرفته است. سلول‌های T کمکی نوع ۲ (T-helper 2) و سایتوکاین‌های وابسته به آن‌ها همچون اینترلوکین ۴، اینترلوکین ۵ و اینترلوکین ۱۳، اساس التهاب آلرژیک و تشدید علائم بیماری را شکل می‌دهند. در کنار آن، سلول‌های TH17 و اینترلوکین ۱۷ در ایجاد آسم نوتروفیلیک که اغلب در برابر درمان‌های رایج مقاوم است، نقش برجسته‌ای دارند. از سوی دیگر، کاهش عملکرد سلول‌های T تنظیمی و افت تولید سایتوکاین‌های ضدالتهابی نظیر اینترلوکین ۱۰ و فاکتور رشد تغییردهنده بتا، به تداوم التهاب و تخریب بافتی کمک می‌کند. همچنین سلول‌های ایمنی ذاتی از جمله ماکروفاژها و سلول‌های لنفوئیدی ذاتی نوع ۲ (ILC2) با ترشح سایتوکاین‌های اولیه در شروع پاسخ‌های التهابی مؤثر هستند. پیشرفت‌های درمانی اخیر در مهار سایتوکاین‌های کلیدی، از جمله آنتی‌بادی‌های مونوکلونال ضد اینترلوکین ۵ و اینترلوکین ۱۳، اثربخشی این رویکردها را در کاهش التهاب و بهبود واپایش بیماری نشان داده‌اند. با این حال، ماهیت متنوع و چندبعدی نقش ایمنی در آسم، ضرورت انجام پژوهش‌های بیشتر برای توسعه درمان‌های شخصی‌سازی شده و کاهش بار جهانی این بیماری را برجسته می‌سازد. هدف از این مطالعه، بررسی و تحلیل نقش سلول‌های ایمنی و سایتوکاین‌های مترشحه آن‌ها در بروز و پاتوژن بیماری آسم، و ارزیابی تأثیر این عوامل بر شدت بیماری و کیفیت زندگی بیماران است.

۱- استادیار، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی، رفسنجان، ایران. (نویسنده مسئول) پست الکترونیکی:

vahid.mshahrokhi@gmail.com تلفن: ۰۹۱۳۱۹۱۱۳۰

مقدمه

آسم یک بیماری مزمن ریوی است که با التهاب مزمن، واکنش بیش از حد راه های هوایی به آلرژن ها و تغییرات ساختاری در مجاری تنفسی شناخته می شود. علائم بالینی این بیماری شامل تنگی نفس، خس خس سینه و سرفه های مکرر است. در حال حاضر، بیش از ۳۰۰ میلیون نفر در جهان به آسم مبتلا هستند و پیش بینی می شود تا پایان سال ۲۰۲۵ این تعداد به ۴۰۰ میلیون نفر افزایش یابد (۱). در ایران تقریباً ۱۰/۹٪ کودکان و نوجوانان و ۸/۹٪ بزرگسالان به آسم مبتلا هستند (۲).

همه گیرشناسی آسم و آلرژی به دلیل افزایش شیوع و تأثیرات قابل توجه اجتماعی و اقتصادی بر دستگاه های ارائه دهنده خدمات سلامت، اهمیت زیادی پیدا کرده است. عوامل متعددی از جمله جغرافیا، نژاد، جنسیت و سبک زندگی بر شیوع و شدت آسم تأثیرگذار هستند. اگرچه شیوع آسم در کشورهای توسعه یافته و پردرآمد بالاتر است، اما بیشتر موارد مرگ و میر ناشی از این بیماری در کشورهای کم درآمد و در حال توسعه رخ می دهد (۳). دلایل ابتلا به آسم متنوع و گاهی نامعلوم هستند. وراثت و سابقه خانوادگی یکی از عوامل کلیدی زمینه ساز ابتلا به آسم محسوب می شوند و بیش از ۳۵ درصد موارد ابتلا به این بیماری ناشی از وراثت و عوامل ژنتیکی است. همچنین، عوامل محیطی مانند آلودگی هوا و قرار گرفتن در معرض گازهایی مانند دی اکسید نیتروژن، اکسید نیتریک و اوزون می توانند احتمال ابتلا به آسم را به طور قابل توجهی افزایش دهند. این بیماری به ویژه در افرادی که در مناطق با آلودگی بالا زندگی می کنند، رایج تر است. شناسایی و واپایش این عوامل می تواند به کاهش شیوع آسم کمک کند (۴). در برخی از مطالعات، نشان داده شده که چاقی می تواند نقش مهمی در ابتلا به آسم ایفا کند (۵). دلایل بروز بیماری آسم در هر دوره ای از زندگی متفاوت است. در بزرگسالان، آسم به شدت با عواملی نظیر سیگار کشیدن، چاقی و قرار گرفتن در معرض محیط های مشاغل خاص مرتبط است (۶). معمولاً آسم در

دوران کودکی به دنبال ابتلا به اختلالات آلرژیک و عفونت های ویروسی در سال های اول زندگی رخ می دهد. به طوری که ابتلای فرد به عفونت های تنفسی ناشی از استرپتوکوک پنومونیه و یا هموفیلوس آنفلوانزا در دوره نوزادی می تواند منجر به تغییر شکل در راه های هوایی و بروز آسم در سنین کودکی شود (۷)؛ بنابراین، شناسایی و مدیریت این عوامل خطر می تواند در پیشگیری و کاهش شیوع آسم مؤثر باشد.

آسم آلرژیک شایع ترین بیماری مزمن دستگاه تنفس است که در اثر پاسخ دستگاه تنفسی به تعدادی از آلرژن ها ایجاد می شود (۸). شایع ترین این آلرژن ها شامل: مایت ها، سوسک، عوامل مرتبط با حیوانات خانگی (سگ و گربه)، کپک ها و گرده گیاهان هستند که به طور طبیعی در محیط وجود دارند و در افراد آتوپیک منجر به ایجاد پاسخ های آلرژیک می شوند. در افراد غیر آتوپیک نسبت به مواد حساسیت زا و آلرژن ها تحمل ایجاد می شود و فرد در برابر حساسیت به آلرژن ها و آسم محافظت شده و بروز آسم در آن ها کاهش می یابد؛ بنابراین، آلرژن ها نیز در ایجاد آسم و آلرژی در افراد آتوپیک و حساس نقش دارند (۹). علاوه بر موارد فوق، فاکتورهای ایمونولوژیک مانند سلول ها و سایتوکاین های التهابی و آنتی بادی ها به ویژه ایمونوگلوبولین E (IgE) نقش مهمی را در ایجاد التهاب آلرژیک در آسم ایفا می کنند و شدت عمل این عوامل در افراد آتوپیک بیشتر است (۱۰). هدف این مطالعه، بررسی و تحلیل نقش سلول های ایمنی و سایتوکاین های مترشحه آن ها در بروز و پاتوژن بیماری آسم، به ویژه در گروه های آتوپیک و غیر آتوپیک، و همچنین ارزیابی تأثیر این عوامل بر شدت بیماری و کیفیت زندگی بیماران است.

ایمونوپاتوژن آسم

آسم یک اختلال مزمن ریوی است که با ترشح بیش از حد موکوس، واکنش بیش از حد راه های هوایی به آلرژن ها و نفوذ سلول های التهابی مانند لنفوسیت های T، ائوزینوفیل ها، ماست سل ها و نوتروفیل ها به مجاری هوایی مشخص می شود (۳). علائم بالینی آسم شامل

نقش سیستم ایمنی در پیشرفت و شکل‌گیری آسم پاسخ‌های دستگاه ایمنی به آنتی‌ژن‌های محیطی از دو بخش پاسخ‌های مرتبط با ایمنی ذاتی (ایمنی اولیه) و ایمنی تطبیقی (ایمنی ثانویه) تشکیل شده است که به اختصار نقش هر یک در بیماری آسم توضیح داده می‌شود.

ایمنی ذاتی

خط اول دفاع غیراختصاصی بدن یا ایمنی ذاتی در برابر تمام عوامل بیماری‌زا یکسان عمل می‌کند. در واقع این دستگاه، توانایی شناسایی و مقابله با عامل بیگانه را به طور اختصاصی ندارد. این دستگاه از سدهای فیزیکی، شیمیایی و سلول‌ها و مولکول‌های در گردش تشکیل شده است. نوتروفیل‌ها از جمله اولین سلول‌های دخیل و درگیر در دفاع غیراختصاصی هستند. اپیتلیوم‌های موجود در راه‌های هوایی ریه‌ها نیز سد دفاعی در برابر آلرژن‌ها محسوب می‌شوند. سلول‌های گابلت از اجزای اصلی اپی‌تلیال راه‌های هوایی هستند که در افزایش ترشح موکوس نقش بسزایی دارند. از طرفی، سلول‌های اپی‌تلیال با ترشح سایتوکاین‌های مختلف سبب فعال‌سازی ماست سل‌ها، دندریتیک سل‌ها و ائوزینوفیل‌ها شده و این سلول‌ها به نوبه خود پاسخ‌های سلول‌های TH2 را فعال می‌کنند (۱۸، ۱۹).

ریه‌ها به طور مداوم در معرض طیف وسیعی از میکروب‌ها و ذرات آلی و غیرآلی قرار دارند. دستگاه ایمنی ذاتی همیشه فعال است، بلافاصله پاسخ می‌دهد و آماده است تا محصولات میکروبی وارد شده به ریه‌ها و سایر بافت‌ها را شناسایی و غیرفعال کند. عملکرد آن نسبتاً گسترده است و موتیف‌های میکروبی متداول را شناسایی می‌کند. ذراتی که به داخل راه‌های هوایی هدایت می‌شوند، به سطح آلوئولی منتقل می‌شوند و در آنجا با اجزای محلول در مایعات آلوئولی مانند IgG، کمپلمان، سورفاکتانت، پروتئین‌های مرتبط با سورفاکتانت و ماکروفاژهای آلوئولی برهم‌کنش می‌کنند. ترکیبات محلول راه‌های هوایی و مایعات آلوئولی نقش مهمی در ایمنی ذاتی ریه‌ها دارند. ماکروفاژهای آلوئولی به شدت فاگوسیتیک هستند و انواع

نفس‌زندن، خس‌خس سینه، تنگی نفس و سرفه است که ممکن است چندین بار در روز یا در هفته در افراد مبتلا رخ دهد و شدت این علائم در طول فعالیت بدنی یا طی شبانه‌روز تشدید می‌شود. در این بیماری، به دنبال واکنش بیش از حد مجاری هوایی به عوامل محرک و حساسیت‌زا (آلرژیک)، مجاری هوایی متورم و ملتهب می‌گردند و تولید موکوس در این مجاری افزایش می‌یابد. همچنین انقباض مجاری هوایی رخ می‌دهد (۱۱).

آسم، اختلالی هتروژن است که سایتوکاین‌های مرتبط با بیماری توسط سلول‌های T یاریگر (T-helper) مانند TH1، TH2، TH17 و یا نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها، بازوفیل‌ها، ماست سل‌ها و دندریتیک سل‌ها توسعه می‌یابد و افزایش تعداد این سلول‌ها در مدل‌های حیوانی آسماتیک، تأیید شده است (۱۲). همچنین، B سل‌های خود ایمن با تولید ایمونوگلوبولین E نقش مهمی در فعال کردن سلول‌های دخیل در آسم و آلرژی و تشدید علائم این بیماری دارند (۱۳). التهاب نقش محوری در پاتوفیزیولوژی بیماری آسم ایفا می‌کند که این التهاب ناشی از نشت پلازما و ارتشاح افزایش‌یافته سلول‌های التهابی، به راه‌های هوایی است (۱۴).

این بیماری از نظر آسیب‌شناسی با تغییرات ساختاری غیرطبیعی در اپی‌تلیوم مجاری تنفسی و زیرمخاط شناخته می‌شود. تغییرات در اپی‌تلیوم شامل متاپلازی گابلت سل‌ها، هایپرپلازی و افزایش میزان ترشح موکوس است (۱۵). ممکن است راه‌های هوایی تغییر شکل یافته دچار ترمیم شوند که پیامدهای ترمیم راه‌های هوایی در آسم شامل تنگ‌شدن کامل راه‌های هوایی به صورت برگشت‌ناپذیر، واکنش‌های بیش از حد برونش‌ها، ادم راه‌های هوایی و افزایش نشت موکوس در مجاری هوایی است (۱۶)؛ بنابراین، تغییر شکل راه‌های هوایی در آسم ممکن است افراد مبتلا را مستعد تشدید آسم و در نهایت خفگی و مرگ کند (۱۷).

بنابراین، هنگامی که عوامل بیماری‌زا از این خط دفاعی اولیه عبور کنند پاسخ‌های التهابی مزمن شکل می‌گیرند. در واقع برای ایجاد پاسخ ایمنی اکتسابی و فعال شدن لنفوسیت‌ها لازم است. همچنین این دستگاه توانایی تمایز سلول‌های خودی از غیرخودی را دارا است. حساسیت یا آلرژی نوعی اختلال در دستگاه ایمنی بدن است که منجر به پاسخ بیش از حد بدن در برابر عوامل بیگانه می‌شود. هنگامی که آلرژن وارد بدن می‌شود، لنفوسیت‌های B آن را شناسایی و برداشت می‌کنند، این سلول‌ها، آنتی‌بادی ترشح می‌کنند و آنتی‌بادی، از طریق گیرنده اختصاصی خود بر سطح ماستوسیت‌ها متصل می‌شود. در مواجهه بعدی، هنگامی که همان آلرژن دوباره وارد بدن شود، آلرژن به آنتی‌بادی‌های سطح ماستوسیت‌ها متصل و با ایجاد پل بین آنتی‌بادی‌ها سیگنال فعال شدن را به داخل سلول ارسال می‌کند و باعث دگرانولاسیون آن سلول‌ها می‌شود که متعاقباً علائم بیمار مانند تنگی نفس، سرفه، عطسه و... بروز می‌کند؛ اما در صورتی که آلرژن از طریق مخاط وارد شود سلول‌های دندریتیک موجود در مخاط آن‌ها را برداشت کرده و این سلول‌ها منجر به تحریک لنفوسیت‌های T و NKT می‌شوند. این سلول‌ها میزان زیادی اینترلوکین ۴ ترشح می‌کنند و تمایز TH₂های بکر را به سمت فنوتایپ TH₂ می‌برند و منجر به القای آلرژی می‌شوند (۱۳، ۲۲، ۲۳).

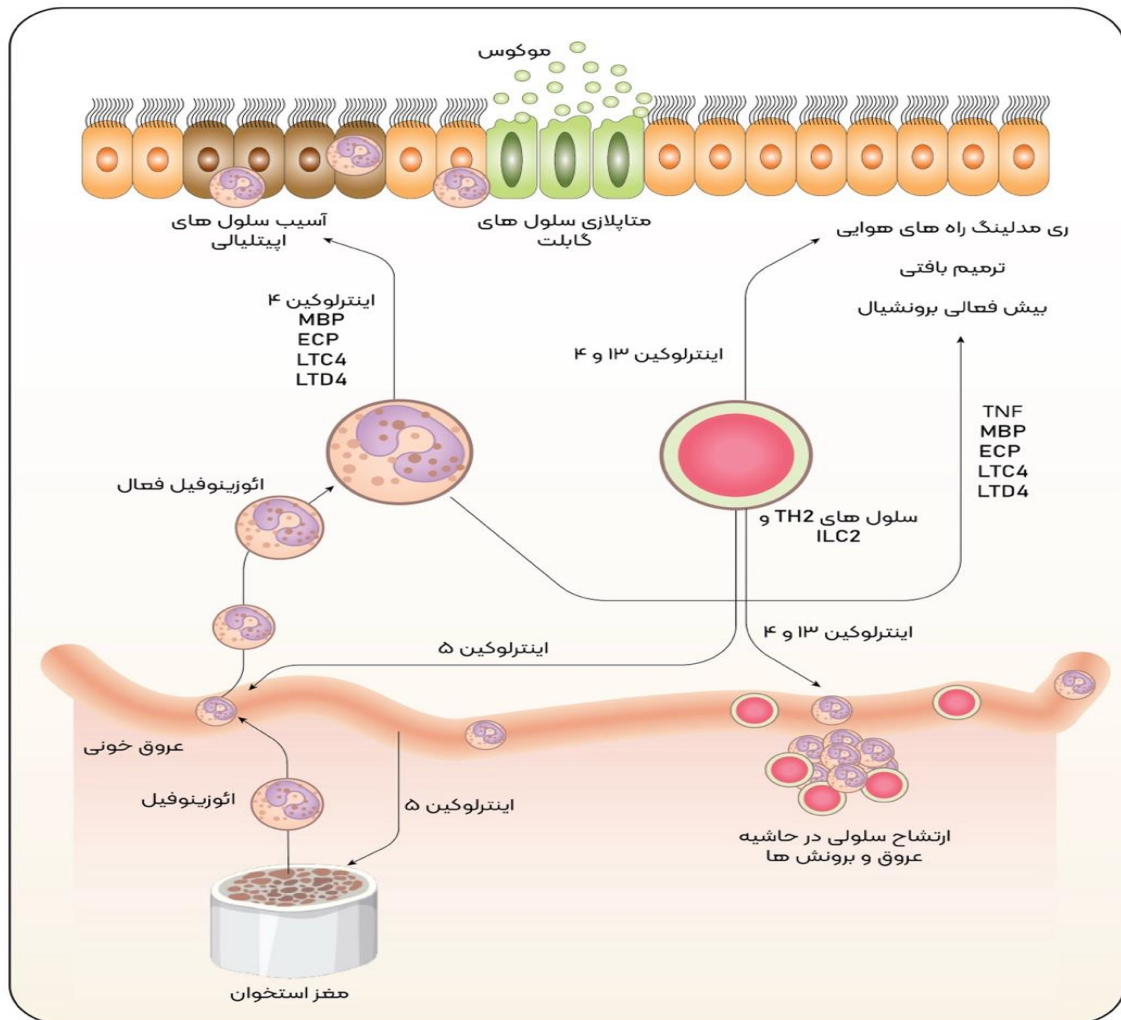
سلول‌های مهم دخیل در ایمونوپاتوزن آسم

بر پایه مطالعات متعدد، تعدادی از سلول‌های مهم دخیل در روند بیماری آسم و نقش آن‌ها در ذیل توضیح داده شده است (شکل ۱).

ذرات استنشاقی که به فضاهای آلوئولی می‌رسند را می‌بلعد. ماکروفاژهای آلوئولی خاصیت تعدیل‌کنندگی پاسخ‌های ایمنی را نیز برعهده دارند که می‌تواند التهاب افزایش یافته را مهار کند. سلول‌های اپی‌تلیالی مژه‌دار مایع، مخاط و ذرات به دام افتاده را به سمت بالا و خارج از ریه‌ها حرکت می‌دهند (۲۰). ریه، در هنگام تبادل گاز، با مجموعه وسیعی از عوامل محیطی مانند ذرات معلق، سموم، گونه‌های فعال اکسیژن، مواد شیمیایی، آلرژن‌ها، و میکروب‌های عفونی مواجه می‌شود. برای واکنش سریع و مقابله با این عوامل، تعدادی از سازوکارهای ایمنی ذاتی تکامل یافته‌اند که می‌تواند منجر به التهاب ریه و آسم شود. این سازوکارهای ذاتی شامل سلول‌های کشنده طبیعی T (iNKT: invariant natural killer T) و سلول‌های لنفوئیدی ذاتی نوع ۲ (Innate lymphocyte cell-2 [ILC2]) است که طیف وسیعی از سایتوکاین‌ها، مانند اینترلوکین ۴ (IL-4)، اینترلوکین ۵ (IL-5)، اینترلوکین ۹ (IL-9)، اینترلوکین ۱۳ (IL-13)، اینترفرون گاما، اینترلوکین ۱۷ (IL-17) و اینترلوکین ۲۲ (IL-22) را در مسیری مستقل از ایمنی اکتسابی تولید می‌کنند (۲۱).

ایمنی تطبیقی

پاسخ‌های ایمنی تطبیقی از دو نوع پاسخ‌های مبتنی بر سلول و پاسخ‌های هومورال تشکیل شده است که پاسخ‌های وابسته به سلول، به دفاع در برابر همه رده‌های پاتوزن‌های ریوی کمک می‌کنند. این پاسخ‌ها توسط عملکرد سلول‌های B و T به آلرژن‌ها به وجود می‌آیند. در پاسخ ایجاد شده به وسیله لنفوسیت T سایتوکاین ترشح می‌شود؛ اما در پاسخ‌های ایمنی هومورال لنفوسیت‌های B آنتی‌بادی ترشح می‌کنند. همچنین سلول‌های T یاریگر می‌توانند در تولید آنتی‌بادی به سلول‌های B کمک کنند.



شکل (۱) نقش مهم ترین سلول های ایمنی و سایتوکاین های در پاتوژن آسم

لنفوسیت های T

گاما و در نتیجه مهار تکثیر و تمایز ائوزینوفیل ها و سلول های TH2 است که نهایتاً منجر به مهار التهاب آلرژیک می شوند (۲۴، ۲۵). تمایز سلول های TH2 در پاسخ به کرم ها و آلرژن ها رخ می دهد. در تکامل این سلول ها فاکتورهای نسخه برداری GATA3 و STAT6 نقش دارند (۲۶). لنفوسیت های T یاریگر ۲ در تولید اینترلوکین ۴، ۵ و ۱۳ و سنتز IgE نقش دارند و به این ترتیب بروز آسم و آلرژی را افزایش می دهند. سلول های TH1، TH2 بر روی هم تأثیرات معکوس دارند (۱۳). سلول های TH2 با ترشح اینترلوکین ۴ مانع از تمایز سلول های TH به سمت T یاریگر ۱ می شوند و عدم

زیرمجموعه های سلول های T شامل سلول های T تنظیمی (Regulatory T cell [Treg])، TH1، TH2، TH9، TH17 و TH22 هستند که با تولید سایتوکاین در پیشرفت آسم نقش دارند. سلول های TH1 به طور عمده اینترلوکین-۲ (IL-2) و اینترفرون گاما (interferone gama [IFN γ]) و اینترلوکین ۱۲ را ترشح می کنند و با فعالیت فاگوسیتی برجسته مشخص می شوند. اینترلوکین ۱۲ تمایز TH1 را از طریق فعال سازی فاکتورهای نسخه برداری T-box protein STAT1 expressed in T cells (Tbet) و STAT4 تحریک می نماید. نقش TH1 در آسم ترشح اینترفرون

لنفوسیت های B

لنفوسیت های B با تولید آنتی بادی IgE در پاسخ های ایمنی هومورال در آسم درگیر هستند. این سلول ها فعالیت مؤثر و مهمی در واکنش های آلرژیک دارند (۳۳). در روند ایجاد آسم و آلرژی، سلول های مخاط مجاری تنفسی، مکرراً با آلرژن های استنشاقی روبه رو می شوند. سلول های دندریتیک و ماکروفاژها این آلرژن ها را پردازش می کنند، آن ها را به سلول های T عرضه نموده و منجر به تمایز سلول های TH2 می شوند. TH2ها با ترشح سایتوکاین های اینترلوکین ۴ و اینترلوکین ۵ منجر به تبدیل سلول های B به پلاسماسل های تولیدکننده IgE می گردند (۳۴). این آنتی بادی نقش مهمی در واکنش های آلرژیک و فعال کردن سلول های دخیل در آسم ایفا می کند (۳۵).

اؤزینوفیل ها

اؤزینوفیل ها به طور طبیعی ۲ درصد لکوسیت های خون را تشکیل می دهند. تعداد آن ها در بیماری های انگلی و آلرژی افزایش می یابد که به این حالت اؤزینوفیلی می گویند. اینترلوکین ۵ منجر به فراخوانی اؤزینوفیل ها به مناطق التهابی واکنش های آلرژیک می شود و محتویات گرانولی این سلول ها در این مناطق آزاد می شوند (۳۶). در گرانول های سیتوپلاسمی این سلول ها، پروتئین های اختصاصی و میانجی هایی وجود دارند که سمی بوده و قادر به تخریب بافت ها هستند. در آسم، التهاب اؤزینوفیلی و افزایش ارتشاح این سلول ها به مجاری هوایی منجر به آسیب راه های هوایی و شکل گیری آسم اؤزینوفیلی می شود (۳۷).

مست سل ها

مست سل ها در بافت های ریه و مجاری هوایی مستقر هستند و به عنوان حسگرهای اولیه برای شناسایی آلرژن ها عمل می کنند. این سلول ها، به محض تشخیص آلرژن، ترشح مواد شیمیایی مانند هیستامین، لوکوترین ها

تعادل در نسبت سلول های TH1/TH2 محرک اصلی شکل گیری بیماری آسم است (۲۷).

یک گروه جدید کشف شده از سلول های T، سلول های TH17 هستند که به طور ویژه ای با پاتوژن بیماری های خودایمن و التهابی در ارتباطند. دو سایتوکاین ضروری جهت تمایز آن ها اینترلوکین ۶ و فاکتور رشد تغییردهنده بتا هستند. Ror γ t فاکتور نسخه برداری اصلی برای توسعه رده سلولی TH17 است. در مطالعات آزمایشگاهی مشاهده شده است که در عدم حضور اینترلوکین ۴ و اینترفرون گاما سلول های T به سلول های TH17 تمایز می یابند. تحقیقات اخیر نشان داده اند که سلول TH17 و سایتوکاین های مترشحه از آن ها در پاتوژن آسم آلرژیک مؤثر هستند (۲۸). مهم ترین سایتوکاین تولید شده از این سلول ها اینترلوکین ۱۷ است که منجر به ارتشاح نوتروفیل ها به مجاری هوایی و تشدید التهاب ریوی می شود (۲۹).

دسته دیگر از سلول های T، سلول های T تنظیمی هستند که مارکرهای CD4 (cluster of differentiation) و CD25 و فاکتور نسخه برداری Foxp3 جهت تمایز این دسته از سلول ها ضروری است (۳۰). عملکرد آن ها شامل القای تحمل به آنتی ژن های خودی (تحمل محیطی) و جلوگیری از خودایمنی و واکنش های التهابی است. تولید سایتوکاین هایی مانند اینترلوکین ۱۰ و فاکتور رشد تغییردهنده بتا توسط سلول های T تنظیمی آن ها را قادر می سازد تا به طور مستقیم از التهاب مجاری هوایی و پاسخ بیش از حد برونش جلوگیری کنند؛ زیرا دو سایتوکاین مذکور قادر به مهار سلول ها و مدیاتورهای التهابی دخیل در آسم هستند (۳۱). کاهش تعداد و عملکرد سلول های T تنظیمی در ریه، موجب افزایش حساسیت مجاری تنفسی به محرک ها و آلرژن ها و برهم خوردن تعادل سلول های TH1/TH2 می گردد و شدت آسم افزایش می یابد (۳۲).

انقباض برونش ها را تشدید کرده و ترشح موکوس را افزایش دهند. این تغییرات فیزیولوژیکی منجر به بروز علائم آسم مانند تنگی نفس، خس خس سینه و سرفه می شود (۳۸).

سایتوکاین های مهم دخیل در ایمونوپاتوژن آسم

انواع سایتوکاین ها به صورت سایتوکاین های پیش التهابی و مهاری در پاتوژن آسم ایفای نقش می کنند. توضیحات تعدادی از سایتوکاین های مهم به شرح زیر است:

اینترلوکین ۴

اینترلوکین ۴ عمدتاً توسط مست سل ها، لنفوسیت های TH2 و ماکروفاژها تولید می شود. این سایتوکاین به تحریک تولید IgE از سلول های B کمک می کند. افزایش سطح IgE منجر به حساسیت به آلرژن ها می شود. اینترلوکین ۴ همچنین به جذب و فعال سازی سلول های ایمنی مانند بازوفیل ها و ائوزینوفیل ها کمک می کند که در ایجاد التهاب و پاسخ های آلرژیک نقش دارند. همچنین می تواند باعث افزایش تولید موکوس و انقباض عضلات صاف برونش ها شود (۴۲).

اینترلوکین ۵

اینترلوکین ۵ نقش کلیدی در آسم ائوزینوفیلیک دارد و توسط سلول های TH2 و ILC2 ترشح می شود. اینترلوکین ۵ با تحریک تکثیر، بقای ائوزینوفیل ها و تسهیل مهاجرت آن ها به بافت های ریوی، به التهاب مزمن و آسیب مجاری تنفسی کمک می کند. این فرایند با افزایش ترشح مخاط و انسداد مجاری هوا، علائم آسم را تشدید می کند (۴۳).

اینترلوکین ۱۰

اینترلوکین ۱۰، عملکرد مونوسیت ها/ ماکروفاژها و تولید سایتوکاین های پیش التهابی از جمله اینترلوکین ۱ و فاکتور نکروز توموری (TNF) را مهار می کند و دستگاه ایمنی را به تعادل می رساند (۴۴). این سایتوکاین به طور عمده توسط T سل های تنظیمی تولید می شود (۴۵) و

و سایتوکاین ها از جمله اینترلوکین ۴ و اینترلوکین ۱۳ را آغاز می کنند. هیستامین باعث گشاد شدن عروق و افزایش نفوذپذیری آن ها می شود که منجر به تورم و التهاب در مجاری هوایی می گردد. همچنین، لوکوترین ها می توانند

بازوفیل ها

بازوفیل ها نیز در واکنش های آلرژیک و التهاب نقش مهمی ایفا می کنند. این سلول ها معمولاً در خون یافت می شوند و به محض ورود به بافت های ملتهب، ترشح مواد شیمیایی مشابه مست سل ها را آغاز می کنند. بازوفیل ها با تولید IgE مرتبط هستند؛ این آنتی بادی ها به آلرژن ها متصل می شوند و به نوبه خود باعث فعال سازی مست سل ها و آزادسازی بیشتر هیستامین و سایر مواد شیمیایی می گردند. به این ترتیب، تعامل بین مست سل ها و بازوفیل ها به شدت بر تشدید التهاب و بروز نشانه های آسم تأثیر می گذارد. در نتیجه، فعالیت هم زمان این دو نوع سلول ایمنی می تواند منجر به تشدید علائم آسم و افزایش حساسیت به عوامل محرک گردد (۳۹).

نوتروفیل ها

نوتروفیل ها بیش از ۶۰ درصد گلبول های سفید خون را تشکیل می دهند. میزان آن ها در راه های هوایی در آسم، افزایش می یابد و منجر به ایجاد آسم نوتروفیلی می شوند. آنزیم های پروتئاز موجود در گرانول های سیتوپلاسمی این سلول ها و ترشح سایتوکاین های التهابی مانند اینترلوکین ۱، اینترلوکین ۳، اینترلوکین ۶ و اینترلوکین ۸ توسط نوتروفیل ها، التهاب مجاری هوایی را القا می کنند (۴۰). کاهش ارتشاح این سلول ها به مجاری هوایی باعث ممانعت از پاسخ های بیش از حد راه های هوایی و آسیب سلول های اپی تلیال ریوی می گردد. در نتیجه از التهاب مجاری هوایی جلوگیری می شود (۴۱).

تولید IgE را مهار می‌کند (۴۶). لانه‌گزینی ائوزینوفیل‌ها را در راه‌های هوایی کاهش می‌دهد و آسم ائوزینوفیلیک را مهار می‌کند (۴۷). اینترلوکین ۱۰ با جلوگیری از فعال شدن سلول‌های TH2 تولید اینترلوکین‌های ۴، ۵ و ۱۳ را که در واکنش‌های آلرژیک ضروری هستند، کاهش می‌دهد (۴۸).

اینترلوکین ۱۳

اینترلوکین ۱۳ عمدتاً توسط ماکروفاژها و سلول‌های TH2 تولید می‌شود و تأثیرات مشابهی با اینترلوکین ۴ دارد. این سایتوکاین به ویژه در افزایش ترشح موکوس و تغییرات ساختاری در مجاری هوایی (مانند هیپرپلازی غدد موکوسی) نقش دارد. اینترلوکین ۱۳ می‌تواند موجب افزایش نفوذپذیری عروق و فعال‌سازی ائوزینوفیل‌ها گردد که در نهایت به تشدید التهاب و ایجاد علائم آسم کمک می‌کند (۴۹).

اینترلوکین ۱۲

اینترلوکین ۱۲ توسط ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک فعال شده تولید می‌شود. آزاد شدن این سایتوکاین از سلول‌های مذکور منجر به تمایز T سل بکر به سمت TH1 می‌شود و تمایز سلول‌های TH2 را مهار می‌کند (۵۰). اینترلوکین ۱۲ شامل دو زیر واحد p35 و p40 است (۵۱). زیر واحد p35 منحصراً در این سایتوکاین وجود دارد و زیر واحد اختصاصی اینترلوکین ۱۲ است؛ ولی زیر واحد p40 هم در اینترلوکین ۱۲ و هم در اینترلوکین ۲۳ یافت می‌شود (۱۱، ۵۲). این سایتوکاین جهت تحریک تولید اینترفرون گاما توسط سلول‌های TH1 ضروری است (۵۳). نقص در این سایتوکاین می‌تواند منجر به تمایز سلول‌های TH2 شود همچنین بیان این سایتوکاین در بیوپسی برونش بیماران مبتلا به آسم کاهش می‌یابد (۵۴). در حضور اینترلوکین ۱۲ سلول‌های B به طور قابل توجهی تولید آنتی بادی IgE را کاهش می‌دهند (۵۵).

اینترلوکین ۱۷

اینترلوکین ۱۷ یک سایتوکاین التهابی مترشح از سلول‌های TH17 است (۳۷). تولید این سایتوکاین در ریه و خلط بیماران مبتلا به آسم افزایش می‌یابد و منجر به ترشح بیش از حد موکوس و جذب نوتروفیل‌ها به راه‌های هوایی می‌شود (۵۶) که نوتروفیل‌ها با ترشح آنزیم‌های الاستاز و میلوپراکسیداز خود منجر به التهاب و آسیب مجاری هوایی می‌شوند (۵۷). این سایتوکاین مسئول ایجاد آسم نوتروفیلیک است (۵۸). مدل‌های حیوانی آسم نشان داده‌اند که سلول‌های TH17 با تولید اینترلوکین ۱۷، در افزایش حساسیت مجاری هوایی در آسم نقش دارند (۵۹).

اینترفرون گاما

اینترفرون گاما توسط سلول‌های T سایتوتوکسیک، TH1 و سلول‌های کشنده طبیعی تولید می‌شود و سطح سرمی آن در بیماران آسمی کاهش می‌یابد (۶۰). این سایتوکاین باعث ایزوتایپ سوئیچینگ لنفوسیت‌های B به سمت آنتی‌بادی IgG می‌شود و تولید IgE را مهار می‌کند (۶۱). اینترفرون گاما تمایز T سل‌ها را به سمت TH2 و TH17 متوقف می‌کند (۶۲). سایتوکاین اصلی تولید شده توسط سلول‌های TH1 بوده که نقش اصلی را در بالانس سلول‌های TH1/TH2 داشته و از تمایز سلول‌های TH2 ممانعت می‌کند (۶۳). اینترلوکین ۱۲ منجر به افزایش تولید این سایتوکاین توسط سلول‌های TH1 می‌شود. تولید اینترفرون گاما توسط سلول‌های TH1 در بیماران مبتلا به آسم کاهش می‌یابد و با شدت این بیماری ارتباط مستقیم دارد (۶۴).

اینترلوکین ۳۳

اینترلوکین ۵ و اینترلوکین ۱۳ می شود که به جذب و فعال سازی ائوزینوفیل ها و هیپرپلازی سلول های گابلت (افزایش تولید مخاط) کمک می کنند. اینترلوکین ۳۳ همچنین باعث افزایش حساسیت بیش فعالی مجاری تنفسی می شود و نقش کلیدی در پیشرفت التهاب مزمن ایفا می کند (۶۵).

اینترلوکین ۳۳ که از سلول های اپیتلیالی مجاری تنفسی در پاسخ به آسیب یا تحریک آزاد می شود، از طریق اتصال به گیرنده Interleukin 1 receptor-like 1 (IL-1RL1)، سلول های ILC2 و TH2 را فعال می کند. این فرایند باعث افزایش تولید سایتوکاین هایی نظیر

لنفوپویتین استرومایی تیموس (TSLP)

فعال سازی سلول های TH2 را تقویت می کند. این سایتوکاین با افزایش تولید اینترلوکین های ۴، ۵ و ۱۳، به التهاب نوع ۲ و بازسازی آسیب زای مجاری تنفسی کمک می کند (۶۶).

Thymic stromal lymphopietin (TSLP) که از سلول های اپیتلیالی تحت تأثیر عوامل محرک مانند آلرژن ها، آلودگی یا عفونت تولید می شود، با اتصال به گیرنده خاص خود بر روی سلول های دندریتیک،

نقش مهم ترین سلول های ایمنی و سایتوکاین های در پاتوژن آسم. شکل (۱) نشان می دهد که چگونه

سایتوکاین های ترشح شده از سلول های TH2 و ILC2 مانند اینترلوکین ۴، اینترلوکین ۵، و اینترلوکین ۱۳ به تنظیم پاسخ ایمنی نوع ۲ کمک می کنند. اینترلوکین ۴ باعث تولید Ige توسط سلول های B و فعال سازی ماست سل ها می شود، در حالی که اینترلوکین ۵ موجب جذب و فعال سازی ائوزینوفیل ها از مغز استخوان می گردد. ائوزینوفیل ها با آزادسازی عوامل تخریبی مانند major basic protein (MBP) و eosinophil cationic protein (ECP) به آسیب سلول های اپیتلیال کمک می کنند. اینترلوکین ۱۳ نیز باعث افزایش ترشح ماکوس و تغییرات ساختاری در مجاری هوایی می شود. در مجموع، این فرایندها باعث التهاب مزمن، بازسازی بافت، و تنگی راه های هوایی در آسم می شوند.

رویکردهای درمانی مبتنی بر هدف قرار دادن سایتوکاین ها در آسم

آسم به عنوان یک بیماری مزمن التهابی مجاری تنفسی، با فعالیت غیرطبیعی دستگاه ایمنی و افزایش سایتوکاین های التهابی مانند اینترلوکین ۴، اینترلوکین ۵، و اینترلوکین ۱۳ شناخته می شود که در نوع ائوزینوفیلیک

بیماری نقش کلیدی ایفا می کنند. این سایتوکاین ها که عمدتاً توسط سلول های TH2 و ILC2 ترشح می شوند، با ایجاد التهاب مزمن، بازسازی آسیب زای مجاری تنفسی و بروز علائم بالینی مرتبط هستند. درمان های نوین مبتنی بر هدف قرار دادن این سایتوکاین ها پیشرفت های قابل توجهی در مدیریت آسم، به ویژه در بیماران مبتلا به آسم شدید و مقاوم به درمان های مرسوم، ایجاد کرده اند. اینترلوکین ۵ به عنوان تنظیم کننده اصلی ائوزینوفیل ها، در تکثیر، بقای سلولی و جذب این سلول ها به بافت های ریوی نقش اساسی دارد و به همین دلیل مهار آن یکی از مهم ترین اهداف درمانی در آسم ائوزینوفیلیک است. داروهایی مانند مپولیزوماب و رسلیزوماب که آنتی بادی های مونوکلونال ضد اینترلوکین ۵ هستند، با کاهش تعداد ائوزینوفیل ها التهاب را مهار کرده و عملکرد ریوی را بهبود می بخشند (۶۷). همچنین بنرالیزوماب، یک آنتی بادی ضد گیرنده اینترلوکین ۵، با مهار سیگنال دهی اینترلوکین ۵ و القای حذف ائوزینوفیل ها از طریق سلول های کشنده طبیعی، اثرگذاری قابل توجهی در کاهش التهاب ائوزینوفیلیک دارد. علاوه بر اینترلوکین ۵، اینترلوکین ۴ و اینترلوکین ۱۳ نیز در التهاب آلرژیک و افزایش تولید Ige نقش کلیدی ایفا می کنند و منجر به

کارآزمایی های بالینی قرار دارند، توانسته اند شدت التهاب اولیه آسم را کاهش دهند و پیشرفت بیماری را مهار کنند (۷۰). این درمان ها با تمرکز بر مهار التهاب و بازسازی آسیب زای مجاری تنفسی، باعث بهبود علائم بیماری و کیفیت زندگی بیماران می شوند. توسعه بیشتر این درمان ها و ترکیب آن ها با دیگر رویکردهای درمانی، همراه با درک بهتر از سازوکارهای زیربنایی آسم، می تواند به ارائه روش های شخصی سازی شده و مؤثرتر در مدیریت این بیماری مزمن کمک کند و افق های جدیدی را در درمان آسم باز کند.

تولید سایتوکاین های ضدالتهابی نظیر اینترفرون گاما می تواند به تشدید التهاب کمک کند. یکی دیگر از نکات برجسته این مطالعه، نقش سلول های TH17 و اینترلوکین ۱۷ در ایجاد آسم نوتروفیلی است. این نوع آسم که اغلب مقاوم به درمان های رایج است، با ارتشاح نوتروفیل ها به مجاری هوایی و آسیب اپیتلیوم همراه است. همچنین، سلول های T تنظیمی که نقش سرکوبگرانه ای در تنظیم التهاب دارند، در بیماران مبتلا به آسم دچار کاهش تعداد یا اختلال عملکرد می شوند که این امر می تواند به تشدید علائم بیماری منجر شود.

از منظر ایمنی ذاتی، سلول های ایپی تلیالی، ماکروفاژها، و سلول های ILC2 با تولید سایتوکاین هایی مانند اینترلوکین ۲۲، اینترلوکین ۳۳، و TSLP، نقش حیاتی در آغاز و تقویت التهاب آلرژیک ایفا می کنند. این سلول ها با تشخیص آلرژن ها و ارسال سیگنال های فعال سازی به دستگاه ایمنی تطبیقی، مسیرهای پیچیده ای را فعال می سازند که به التهاب مزمن و بازسازی آسیب زای مجاری هوایی منجر می شود. بر اساس یافته های مقاله، مداخلات درمانی نوین می توانند با هدف قرار دادن سایتوکاین های کلیدی و مسیرهای سلولی، اثربخشی بالاتری در مدیریت بیماری آسم داشته باشند. مهارکننده های سایتوکاین هایی نظیر اینترلوکین ۴، ۵ و ۱۳ و همچنین آنتی بادی های مونوکلونال ضد TSLP و اینترلوکین ۳۳ نشان داده اند که

ترشح بیش از حد مخاط، بازسازی آسیب زای حساسیت بیش فعالی مجاری تنفسی می شوند (۶۸). دوپلوماب، آنتی بادی مونوکلونال علیه گیرنده های مشترک اینترلوکین ۴ و اینترلوکین ۱۳، با مهار این مسیرها، التهاب آلرژیک را کاهش داده و عملکرد ریوی را بهبود می بخشد و وابستگی به کورتیکواستروئیدهای خوراکی را در بیماران مبتلا به آسم شدید کاهش می دهد (۶۹). در کنار این درمان ها، سایتوکاین های دیگری مانند اینترلوکین ۳۳ و TSLP که در آغاز پاسخ ایمنی نوع ۲ نقش دارند، اهداف درمانی نوینی هستند. آنتی بادی های مونوکلونال ضد TSLP مانند تزریقی و ضد اینترلوکین ۳۳ که در مراحل پیشرفته

بحث

آسم نه تنها تأثیر عمیقی بر کیفیت زندگی بیماران دارد، بلکه بار اجتماعی و اقتصادی قابل توجهی را بر جوامع تحمیل می کند. از نظر ایمونوپاتوفیزیولوژی، آسم نتیجه تعامل پیچیده بین دستگاه ایمنی ذاتی و تطبیقی است که در مواجهه با آلرژن ها، میکروب ها، و عوامل محیطی مختلف به التهاب مزمن مجاری هوایی و تغییرات ساختاری در آن ها منجر می شود. شناخت دقیق این مسیرها می تواند در درک بهتر بیماری و توسعه رویکردهای درمانی مؤثر نقش اساسی ایفا کند.

در این مطالعه، نقش سلول های ایمنی مختلف شامل لنفوسیت های T و B، ائوزینوفیل ها، ماست سل ها، نوتروفیل ها، و سایتوکاین های کلیدی آن ها در توسعه و پیشرفت آسم بررسی شده است. یکی از یافته های کلیدی، اهمیت تعادل بین سلول های TH1 و TH2 در حفظ پاسخ ایمنی طبیعی و واپایش التهاب آلرژیک است. سلول های TH2 با ترشح سایتوکاین هایی مانند اینترلوکین ۴، اینترلوکین ۵، و اینترلوکین ۱۳، التهاب آلرژیک را تقویت کرده و از طریق جذب ائوزینوفیل ها و افزایش تولید IgE توسط سلول های B، علائم آسم را تشدید می کنند. از سوی دیگر، کاهش فعالیت TH1 و

نتیجه گیری: در پایان، با توجه به گسترش آسم در سراسر جهان و افزایش شیوع آن به ویژه در مناطق شهری و آلوده، اهمیت پیشگیری و مدیریت عوامل محیطی مانند کاهش آلودگی هوا، جلوگیری از مواجهه با آلرژن ها، و اصلاح سبک زندگی غیرقابل انکار است. این اقدامات، در کنار پیشرفت های علمی و درمانی، می توانند به کاهش بار جهانی آسم و بهبود کیفیت زندگی بیماران کمک کنند.

بنابراین، مطالعات بیشتر با هدف درک دقیق تر سازوکارهای ایمونولوژیک بیماری آسم، توسعه داروهای نوین، و شناسایی نشانگرهای زیستی برای تشخیص و پیش بینی پاسخ به درمان، ضروری است. این تلاش ها می تواند مسیر را برای دستیابی به درمان های پایدارتر و مؤثرتر در واپایش این بیماری مزمن و پیچیده هموار کند.

تقدیر و تشکر

نویسنده بدین وسیله از حمایت دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان قدردانی می نماید.

قادرند التهاب ائوزینوفیلی را کاهش دهند، از بازسازی آسیب زا جلوگیری کنند و علائم بالینی بیماران را بهبود بخشند. داروهای مانند مپولیزوماب و بنرالیزوماب که هدف آن ها مهار اینترلوکین ۵ است، نشان دهنده پیشرفت های بزرگی در درمان آسم ائوزینوفیلیک بوده اند. به همین ترتیب، داروی دوپیلوماب با مهار مسیرهای مشترک اینترلوکین ۴ و اینترلوکین ۱۳، تأثیرات مثبتی در کاهش التهاب آلرژیک و وابستگی به کورتیکواستروئیدها داشته است. نکته قابل توجه دیگر، پیچیدگی و تنوع اندوتایپ های آسم است که تأکید بر نیاز به درمان های شخصی سازی شده دارد. با توجه به اینکه بیماران مبتلا به آسم ممکن است پاسخ های متفاوتی به درمان های موجود نشان دهند، شناسایی اندوتایپ ها و مسیرهای ایمونولوژیک غالب در هر بیمار، کلید ارائه رویکردهای درمانی مؤثرتر است.

تعارض منافع

این پژوهش برای نویسنده هیچ گونه تعارض منافع نداشته است.

سهم نویسندگان

تمامی مراحل طراحی، جستجو، تحلیل منابع و نگارش مقاله توسط نویسنده انجام شده است.

References

1. Daneshvar-ghahfarokhi S, Rahnama A, Mohammadi-Shahrokhi V. Teucrium polium Extract Attenuates Inflammation in Asthma by Reducing ROR γ t Transcription and Increasing IL-10 Secretion in an Ovalbumin-induced Murine Asthma Model. *Iranian Journal of Immunology*. 2023;20(2):159-66.
2. Jasemi SV, Janatolmakan M, Mohammadi M, Khatony A. Prevalence of asthma in iranian children: a meta-analysis and meta-regression %J Tehran University Medical Journal. 2021;79(6):442-50.
3. Choy DF, Hart KM, Borthwick LA, Shikotra A, Nagarkar DR, Siddiqui S, et al. TH2 and TH17 inflammatory pathways are reciprocally regulated in asthma. *Science translational medicine*. 2015;7(301):301ra129-301ra129.
4. Bowatte G, Lodge C, Lowe AJ, Erbas B, Perret J, Abramson MJ, et al. The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization: a systematic review and a meta-analysis of birth cohort studies. *Allergy*. 2015;70(3):245-56.
5. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. *JAMA*. 2006;296(2):112-9.
6. Kiboneka A, Levin M, Mosalakatane T, Makone I, Wobudeya E, Makubate B, et al. Prevalence of asthma among school children in Gaborone, Botswana. *African health sciences*. 2016;16(3):809-16.
7. Peat JK. The epidemiology of asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 1996;2(1):7-15.
8. Chabra R, Gupta M. Allergic and environmental induced asthma. 2018.
9. Umetsu DT, DeKruyff RH Jr. The regulation of allergy and asthma. 2006;212(1):238-55.
10. Wong C, Ho C, Ko F, Chan C, Ho A, Hui D, et al. Proinflammatory cytokines (IL-17, IL-6, IL-18 and IL-12) and Th cytokines (IFN- γ , IL-4, IL-10 and IL-13) in patients with allergic asthma. 2001;125(2):177-83.
11. Daneshvar-Ghahfarokhi S, Mohammadi-Shahrokhi V, Rahnama A, Nosratabadi R. Teucrium polium Extract Alleviates Pathological Features of Asthma via IL-12 and IFN- γ Modulation in Murine OVA-induced Allergic Asthma. *Iranian journal of allergy, asthma, and immunology*. 2023;22(4):327-36.
12. Hamid Q, Tulic MJ. *Asthma*. 2009;71:489-507.
13. Holgate ST. Innate and adaptive immune responses in asthma. *Nature Medicine*. 2012;18(5):673-83.
14. Dunn R, Busse P, Wechsler MJA. Asthma in the elderly and late-onset adult asthma. 2018;73(2):284-94.
15. Karjalainen EM, Lindqvist A, Laitinen LA, Kava T, Altraja A, Halme M, et al. Airway inflammation and basement membrane tenascin in newly diagnosed atopic and nonatopic asthma. *Respiratory medicine*. 2003;97(9):1045-51.
16. Mohammadi Shahrokhi V, Rezaei A, Andalib A, Rahnama A, Jafarzadeh A, Eskandari N. Improvement of Th1/Th2 and Th1/Treg imbalances by adjuvants CPG, MPLA and BCG in a model of acute asthma induced by allergen Derp2 in BALB/c Mice. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2016;In Press.
17. Fahy JV, Corry DB, Boushey HAJ. *COPD*. 2000;6(1):15-20.
18. Pivniouk V, Gimenes Junior JA, Honeker LK, Vercelli D. The role of innate immunity in asthma development and protection: Lessons from the environment. *Clinical & Experimental Allergy*. 2020;50(3):282-90.
19. Simpson JL, Brooks C, Douwes J. Innate immunity in asthma. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2008;9(4):263-70.
20. Martin TR, Frevert CW. Innate immunity in the lungs. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(5):403-11.
21. DeKruyff RH, Yu S, Kim HY, Umetsu DT. Innate immunity in the lung regulates the development of asthma. *Immunol Rev*. 2014;260(1):235-48.
22. Wypych TP, Marzi R, Wu GF, Lanzavecchia A, Sallusto F. Role of B cells in TH cell responses in a mouse model of asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;141(4):1395-410.
23. Lloyd CM, Saglani S. T cells in asthma: influences of genetics, environment, and T-cell plasticity. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;131(5):1267-74.
24. Anatriello E, Cunha M, Nogueira J, Carvalho JL, Sá AK, Miranda M, et al. Oral feeding of *Lactobacillus bulgaricus* N45.10 inhibits the lung inflammation and airway remodeling in murine allergic asthma: Relevance to the Th1/Th2 cytokines and STAT6/T-bet. *Cellular Immunology*. 2019;341:103928.
25. Rostamabadi F, Nosratabadi R, Rahnama A, Mohammadi-Shahrokhi V. **Hypericum perforatum** Alleviates Ovalbumin-Induced Asthma through Downregulating TH2 and Upregulating TH1 Related Parameters in BALB/C Mice. *Pharm Sci*. 2024;30(4):486-95.

26. Fernando V, Omura S, Sato F, Kawai E, Martinez NE, Elliott SF, et al. Regulation of an autoimmune model for multiple sclerosis in Th2-biased GATA3 transgenic mice. 2014;15(2):1700-18.
27. Mohammadi-Shahrokhi V, Rezaei A, Andalib A, Rahnama A, Jafarzadeh A, Eskandari N. Immunomodulatory Effects of Adjuvants CPG, MPLA, and BCG on the Derp2-Induced Acute Asthma at Early Life in an Animal Model of BALB/c Mice. *Inflammation*. 2017;40(1):259-74.
28. Daneshvar-Ghahfarokhi S, Rahnama A, Mohammadi-Shahrokhi V. Teucrium polium Extract Attenuates Inflammation in Asthma by Reducing ROR γ t Transcription and Increasing IL-10 Secretion in an Ovalbumin-induced Murine Asthma Model. *Iranian journal of immunology : IJI*. 2023;20(2):159-66.
29. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annual review of immunology*. 2009;27:485-517.
30. Lloyd CM, Hawrylowicz CM. Regulatory T cells in asthma. *Immunity*. 2009;31(3):438-49.
31. Zhao ST, Wang CZ. Regulatory T cells and asthma. *Journal of Zhejiang University Science B*. 2018;19(9):663-73.
32. Habibian R, Delirezh N, Farshid AA. Effect of mesenchymal stem cells on allergic asthma in mouse model %J Tehran University Medical Journal. 2015;73(5):345-53.
33. Lambrecht BN, Hammad H, Fahy JV. The Cytokines of Asthma. *Immunity*. 2019;50(4):975-91.
34. Wypych TP, Marzi R, Wu GF, Lanzavecchia A, Sallusto F. Role of B cells in T(H) cell responses in a mouse model of asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2018;141(4):1395-410.
35. Oliveria JP, Agayby R, Gauvreau GM. Regulatory and IgE(+) B Cells in Allergic Asthma. *Methods in molecular biology (Clifton, NJ)*. 2021;2270:375-418.
36. Boonpiyathad T, Sözen ZC, Satitsuksanoa P, Akdis CA. Immunologic mechanisms in asthma. *Seminars in Immunology*. 2019;46:101333.
37. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Basic immunology e-book: functions and disorders of the immune system*: Elsevier Health Sciences; 2019.
38. Banafea GH, Bakhashab S, Alshaibi HF, Natesan Pushparaj P, Rasool M. The role of human mast cells in allergy and asthma. *Bioengineered*. 2022;13(3):7049-64.
39. Miyake K, Shibata S, Yoshikawa S, Karasuyama H. Basophils and their effector molecules in allergic disorders. *Allergy*. 2021;76(6):1693-706.
40. Ray A, Kolls JK. Neutrophilic Inflammation in Asthma and Association with Disease Severity. *Trends Immunol*. 2017;38(12):942-54.
41. Seys SF, Lokwani R, Simpson JL, Bullens DMJCoipm. New insights in neutrophilic asthma. 2019;25(1):113-20.
42. Husna SMN, Shukri NM, Ashari NSM, Wong KK. IL-4/IL-13 axis as therapeutic targets in allergic rhinitis and asthma. *PeerJ*. 2022;10:e13444.
43. Principe S, Porsbjerg C, Bolm Ditlev S, Kjærsgaard Klein D, Golebski K, Dyhre-Petersen N, et al. Treating severe asthma: targeting the IL-5 pathway. *Clinical & Experimental Allergy*. 2021;51(8):992-1005.
44. Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR, Howard M, O'Garra A. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 1991;147(11):3815-22.
45. Boonpiyathad T, Satitsuksanoa P, Akdis M, Akdis CA. IL-10 producing T and B cells in allergy. *Seminars in Immunology*. 2019;44:101326.
46. John M, Lim S, Seybold J, Jose P, Robichaud A, O'Connor B, et al. Inhaled corticosteroids increase interleukin-10 but reduce macrophage inflammatory protein-1 α , granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and interferon-gamma release from alveolar macrophages in asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;157(1):256-62.
47. Ogawa Y, Duru EA, Ameredes BT. Role of IL-10 in the resolution of airway inflammation. *Current molecular medicine*. 2008;8(5):437-45.
48. Castro M, Azpiroz M, Molina M, Mourelle A, Alaniz F, Maldonado A, et al. Preliminary studies on the prevention of the ovalbumin-induced allergic response by *Enterococcus faecalis* CECT7121 in mice. 2012;157(1):11-20.
49. Matera MG, Ora J, Calzetta L, Rogliani P, Cazzola M. Investigational anti IL-13 asthma treatments: a 2023 update. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2023;32(5):373-86.
50. Tomita K, Lim S, Hanazawa T, Usmani O, Stirling R, Chung KF, et al. Attenuated production of intracellular IL-10 and IL-12 in monocytes from patients with severe asthma. 2002;102(3):258-66.
51. Detry S, Składanowska K, Vuylsteke M, Savvides SN, Bloch Y. Revisiting the combinatorial potential of cytokine subunits in the IL-12 family. *Biochemical pharmacology*. 2019;165:240-8.
52. Chen L, Lei L, Zhou Z, He J, Xu S, Lu C, et al. Contribution of interleukin-12 p35 (IL-12p35) and IL-12p40 to protective immunity and pathology in mice infected with *Chlamydia muridarum*. *Infection and immunity*. 2013;81(8):2962-71.

53. Wills-Karp M. IL-12/IL-13 axis in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(1):9-18.
54. Van der Pouw Kraan T, Boeijs L, de Groot ER, Stapel SO, Snijders A, Kapsenberg ML, et al. Reduced production of IL-12 and IL-12-dependent IFN-gamma release in patients with allergic asthma. 1997;158(11):5560-5.
55. Yoshimoto T, Okamura H, Tagawa Y-I, Iwakura Y, Nakanishi KJPotNAoS. Interleukin 18 together with interleukin 12 inhibits IgE production by induction of interferon- γ production from activated B cells. 1997;94(8):3948-53.
56. Ramakrishnan RK, Al Heialy S, Hamid Q. Role of IL-17 in asthma pathogenesis and its implications for the clinic. *Expert review of respiratory medicine*. 2019;13(11):1057-68.
57. Song C, Luo L, Lei Z, Li B, Liang Z, Liu G, et al. IL-17-producing alveolar macrophages mediate allergic lung inflammation related to asthma. 2008;181(9):6117-24.
58. Jovanovic DV, Di Battista JA, Martel-Pelletier J, Jolicoeur FC, He Y, Zhang M, et al. IL-17 stimulates the production and expression of proinflammatory cytokines, IL-beta and TNF-alpha, by human macrophages. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 1998;160(7):3513-21.
59. Cosmi L, Liotta F, Maggi E, Romagnani S, Annunziato FJA. Th17 cells: new players in asthma pathogenesis. 2011;66(8):989-98.
60. Torres B, Farrar W, Johnson HJTJoI. Interleukin 2 regulates immune interferon (IFN gamma) production by normal and suppressor cell cultures. 1982;128(5):2217-9.
61. Mitchell I, Govias G. *Lung Structure and Function*. Asthma Education: Springer; 2021. p. 39-54.
62. Schmitz S, Garden OA, Werling D, Allenspach KJVi, immunopathology. Gene expression of selected signature cytokines of T cell subsets in duodenal tissues of dogs with and without inflammatory bowel disease. 2012;146(1):87-91.
63. Miossec PJTCiA. The Th1/Th2 cytokine balance in arthritis. 1998:93-109.
64. Lack G, Bradley KL, Hamelmann E, Renz H, Loader J, Leung DY, et al. Nebulized IFN-gamma inhibits the development of secondary allergic responses in mice. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 1996;157(4):1432-9.
65. Guo Z, Wu J, Zhao J, Liu F, Chen Y, Bi L, et al. IL-33 promotes airway remodeling and is a marker of asthma disease severity. *Journal of Asthma*. 2014;51(8):863-9.
66. Parnes JR, Molino NA, Colice G, Martin U, Corren J, Menzies-Gow A. Targeting TSLP in asthma. *Journal of asthma and allergy*. 2022:749-65.
67. Henriksen DP, Bodtger U, Sidenius K, Maltbaek N, Pedersen L, Madsen H, et al. Efficacy, adverse events, and inter-drug comparison of mepolizumab and reslizumab anti-IL-5 treatments of severe asthma—a systematic review and meta-analysis. *European Clinical Respiratory Journal*. 2018;5(1):1536097.
68. Saco TV, Pepper AN, Lockey RF. Benralizumab for the treatment of asthma. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2017;13(5):405-13.
69. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *New England journal of medicine*. 2018;378(26):2486-96.
70. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(10):936-46.

The Association of Immune Cells and Key Cytokines with the Pathogenesis of Asthma: A Comprehensive Review

Mohammadi Shahrokhi V^{1*}

- 1- Assistant Prof., Dept. of Immunology, School of Medicine, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran
*(Corresponding Author) E-mail: vahid.mshahrokhi@gmail.com, Tel: 09131911130

Received: 13 October 2024

Accepted: 30 April 2025

Abstract

Asthma is a chronic respiratory disease characterized by persistent inflammation and structural remodeling of the airways, imposing a substantial burden on both individual and public health. Over recent decades, the role of immune cells and their secreted cytokines has been increasingly recognized as a central axis in the pathogenesis and clinical heterogeneity of asthma. Type 2 helper T cells (Th2) and their associated cytokines, including interleukin-4 (IL-4), interleukin-5 (IL-5), and interleukin-13 (IL-13) form the foundation of allergic inflammation and symptom exacerbation. In parallel, T helper 17 cells (Th17) and interleukin-17 (IL-17) play a pivotal role in neutrophilic asthma, which is frequently resistant to conventional therapies. Moreover, impaired function of regulatory T cells (Tregs) and reduced production of anti-inflammatory cytokines such as interleukin-10 (IL-10) and transforming growth factor-beta (TGF- β) contribute to persistent inflammation and tissue damage. Innate immune cells, including macrophages and type 2 innate lymphoid cells (ILC2s), further contribute by secreting early cytokines that initiate inflammatory responses. Recent therapeutic advances targeting key cytokines, particularly monoclonal antibodies against IL-5 and IL-13, have demonstrated efficacy in reducing inflammation and improving disease control. Nevertheless, the diverse and multidimensional role of immunity in asthma underscores the need for further research to develop personalized therapeutic strategies and reduce the global burden of this disease. The aim of the present study is to investigate and analyze the role of immune cells and their cytokines in the onset and pathogenesis of asthma, as well as to evaluate their impact on disease severity and patients' quality of life.

Please cite this article as follows:

Mohammadi Shahrokhi V. The Association of Immune Cells and Key Cytokines with the Pathogenesis of Asthma: A Comprehensive Review. *Community Health Journal* 2025;18(4): 89-103.

Funding: No funding was received for this study.

Conflict of interest: None declared.

Ethical approval: Not applicable.