

Tip 2 Astım Endotipinin Belirlenmesinde Temel İki Belirteç; Alerjen Duyarlılığı ve Periferik Eozinofil Düzeyi

Doç. Dr. Emel Atayık
Alerji ve İmmünoloji
Göğüs Hastalıkları
Konya Şehir Hastanesi

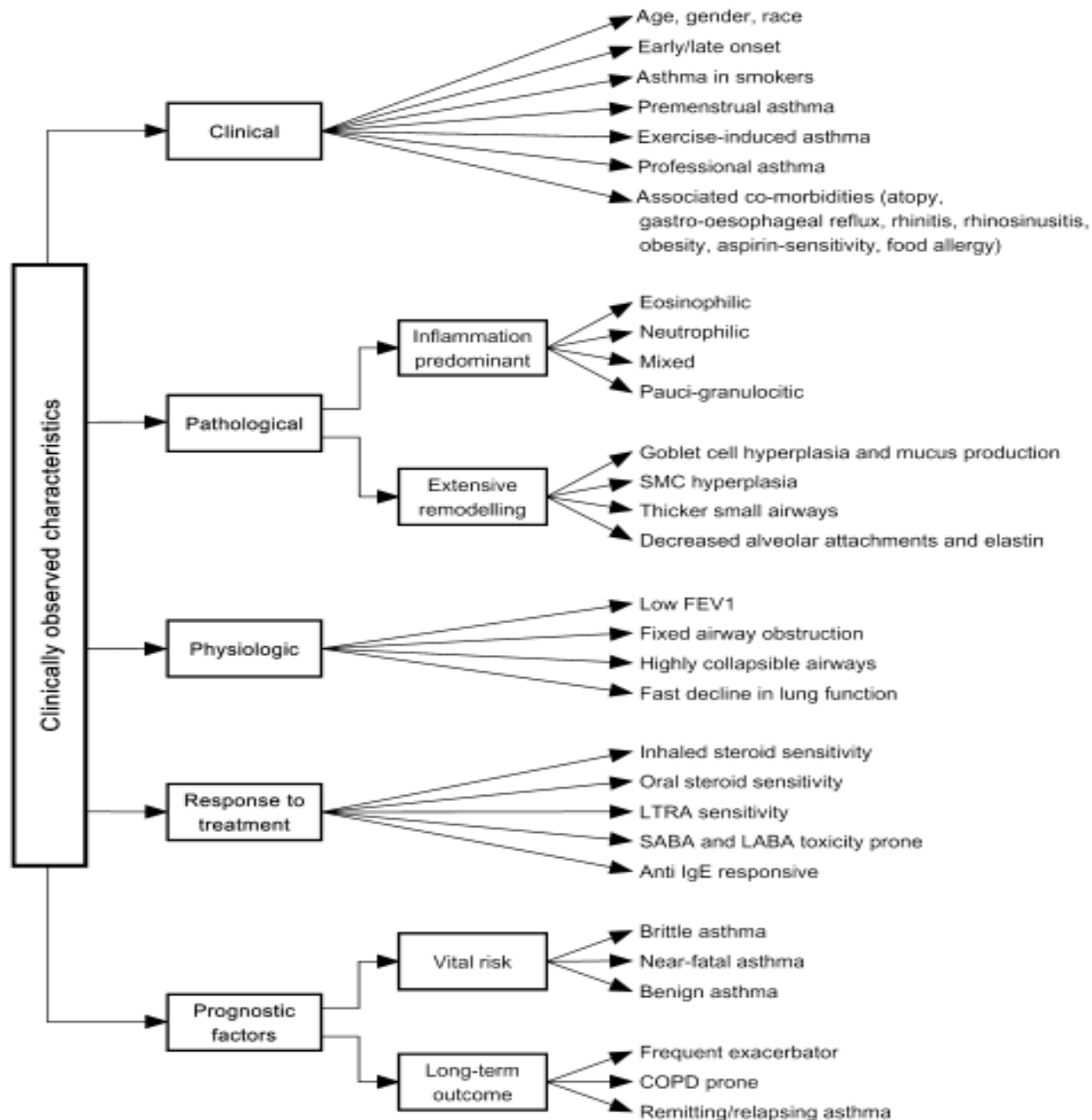
Sunum Planı

- Endotip nedir
- Tip2 endotip
- Alerjen duyarlılığı
- Eozinofil, Periferik Eozinofil Düzeyi

Astım

- Çeşitli çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan
- hava yollarında kronik farklı inflamasyon paternleri
- kompleks bir hastalık veya sendrom
- **Tedaviye beklenen yanıtı etkileyen faktörler (kontROLSÜzlük nedenleri);**
 - » Yanlış tanı
 - » Duyarlı olunan ajana maruziyetin sürmesi
 - » Komorbiditelere bağlı kontROLSÜzlük
 - » Tedaviye uyumda inhaler teknik veya uygun seçimin yapılmaması
 - » **Zor astım fenotipleri-endotipleri**

- **Fenotip:** Bir organizmanın genetik özelliklerinin çevre ile etkileşimi sonrasında dış görünümde ortaya çıkan gözlemlenebilir özellikler
- **Endotip:** Bir hastalığın farklı fonksiyonel veya patobiyolojik/patofizyolojik mekanizmalarla tanımlanmış alt grubudur (2008 yılında)



2 Clinically observed characteristics used to describe asthma phenotypes.

- ❖ fenotipin sadece klinik özellikler hakkında bilgi vermesi
- ❖ Hastalık etiyolojisi ve patofizyolojisi arasındaki ilgiyi göstermesindeki yetersizlikler nedeniyle
 - **Endotip** kavramı konuşulmaya başlanmıştır.
 - Endotipler yine fenotip kümeleri içerisinde yer alır.

Astımda endotip kavramı

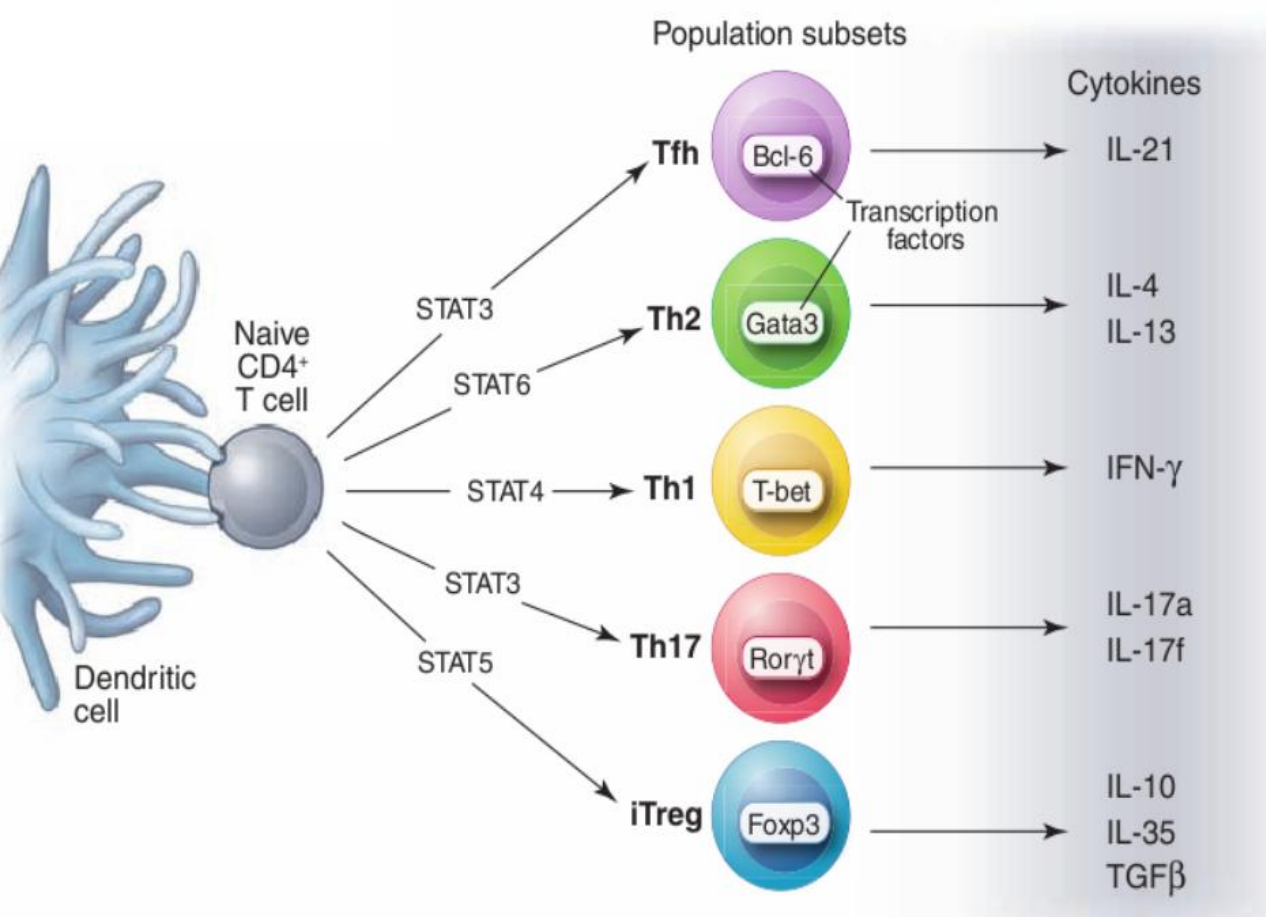
- Astımın endotiplere göre sınıflandırılmasının temel avantajı, her bir endotipin kendine özgü nedensel moleküler mekanizmayı **hedef alan tedavilere olanak sağlamasıdır.**
- İyi bilinen inflamatuvar süreç = yeni tedavi modalitelerinin geliştirilmesi
- Şu ana kadar iyi tanımlanmış yalnızca bir astım endotipi bulunmaktadır
- — ‘TH2-high’ astımdır.
- Bu endotip, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında hava yollarında tip 2 inflamasyonun belirgin şekilde artmış olması ile karakterizedir

Phenotypes of asthma and corresponding endotypes

Allergic asthma	Eosinophilic
	Th2 driven inflammation
	Steroid-responsive
	Responsive to allergen specific immunotherapy
	Anti IgE responsive
	Anti IL-5 responsive
	Anti IL-4/IL-13 responsive
Intrinsic asthma	Eosinophilic
	Neutrophilic
	Associated with autoantibodies/superantigens
	Steroid-responsive
	Steroid-resistant
Neutrophilic asthma	Activation of innate immune response
	HDAC2 abnormal recruitment
	Increased neutrophil survival
	Steroid-resistant
	Responsive to antioxidants/antibiotics
	Anti TNF- α responsive
	Responsive to HDAC regulators (theophylline)
Aspirin intolerant asthma	Eosinophilic
	Alteration in the eicosanoid metabolism/ sensitivity to leukotrienes C4, D4, and E4
	Steroid-responsive
	LTRA-responsive
Extensive remodeling asthma	Lack of inflammation/extensive remodeling
	Abnormal EMTU activation
	Abnormalities of ASM
	Defective repair mechanisms
	Steroid-resistant
	ASM-targeted treatment responsive
	MMP-targeted treatment responsive
	Antiangiogenic responsive

Allerjik astım

- Allerjik astımda ortaya çıkan inflamatuvar patoloji, **erken tip aşırı duyarlılık modeli** ile açıklanabilir.
- Allerjiye yatkın atopik kişiler de, bazı antijenlere duyarlı hale gelmek T hücrelerinin Th2 hücreleri yönünde farklılaşmasına ve IgE tipi antikor yapımına neden olmaktadır.
- Kişi duyarlı olduğu allerjenle tekrar karşılaştığında iki fazlı bir inflamatuvar yanıt geliştirir



- CD4 T hücreleri çeşitli hastalığa neden olan patojenlerle başa çıkmak için çeşitli immün yanıtları koordine eder.
- Naif CD4 T hücreleri, antijen sunan hücreler (APC'ler) tarafından ifade edilir ve aktivasyon gerçekleşir
- Aktive edilmiş CD4 T hücreleri, farklı işlevlere sahip birkaç efektör hücre alt kümesine farklılaşır.
- Bu hücre tipleri:
- T helper 1 (Th1), Th2, Th17, T foliküler yardımcı (Tfh) ve düzenleyici T (Treg) hücreleri bulunur.

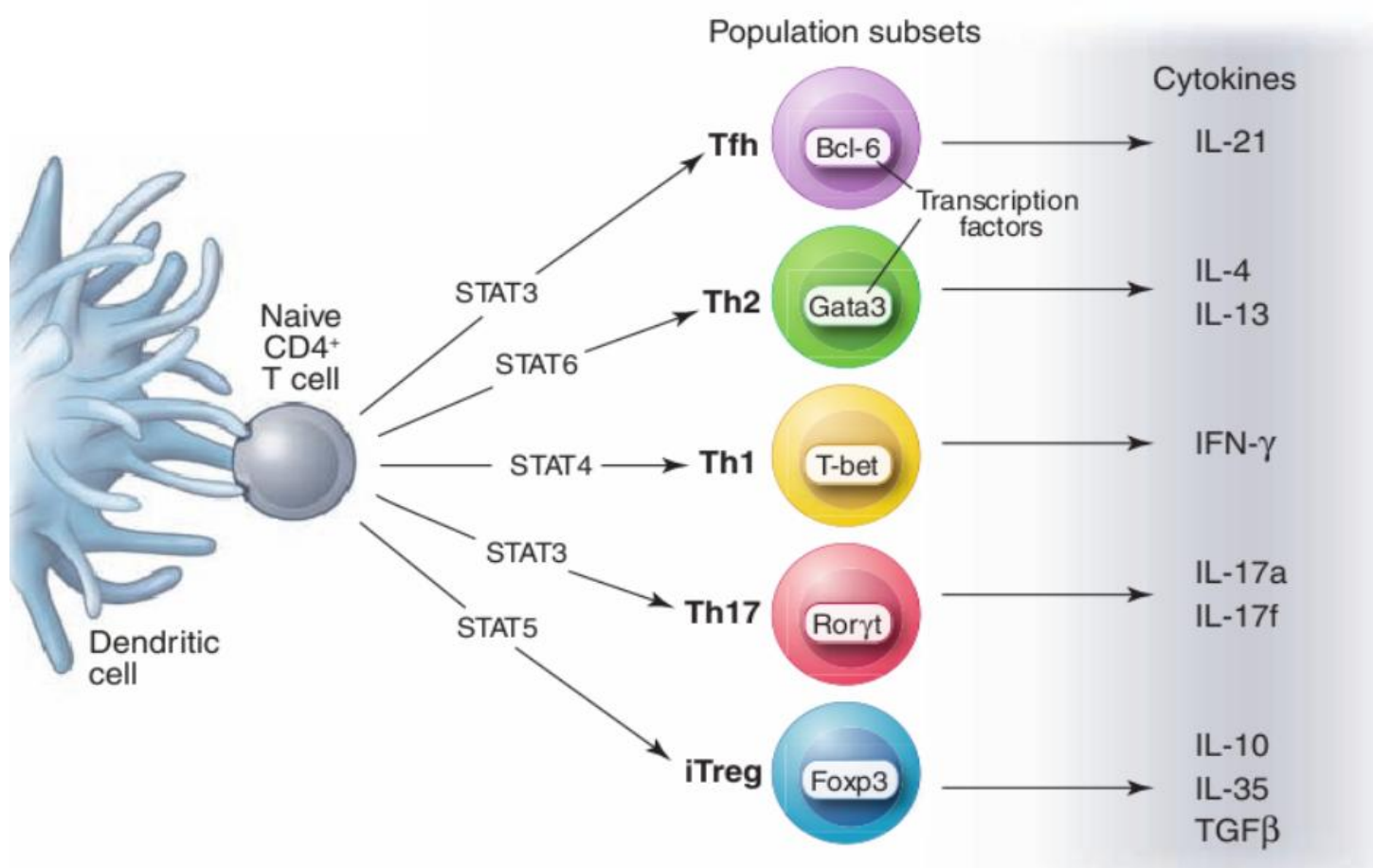
Th1 hücreleri klasik makrofajları uyarır ve hücre içi patojenlere karşı immün yanıtlara aracılık eder.

Th2 hücreleri mast hücrelerini, eozinofilleri ve bazofilleri uyarır ve helmintlere karşı immün yanıtları düzenler.

Th17 hücreleri enfeksiyon bölgelerine nötrofilleri çekmek için birçok hücre tipini uyarır ve hücre dışı bakterilere ve mantarlara karşı immün yanıtı düzenler.

Tfh hücreleri germinal merkezlerde B hücresi olgunlaşmasını uyarır.

Treg hücreleri bağışıklık homeostazını korumak için immünitinin aktivasyonunu engeller.



A. Alerjik Yanıtta TH1 ve TH2 Dengesizliği

Bağıışıklık sistemi iki ana T yardımcı hücre alt grubuna dayanır: **TH1** ve **TH2**.

TH1 hücreleri:

Normal bağışıklık yanıtında parazit, bakteri ve virüslere karşı etkilidir.
İnterferon- γ ve IL-2 gibi sitokinler salgılar.

TH2 hücreleri:

Alerjisi olan bireylerde baskındır.
IL-4, IL-5, IL-13 salgılayarak **alerjene özgü IgE üretimini** teşvik eder.
Genetik veya hücresel faktörler nedeniyle **antijen toleransı gelişmez** → vücut alerjeni istilacı gibi algılar.

1.1. Th2-Yüksek Astımın Mekanizmaları

◆ Epitel Hücre Başlangıçlı İmmün Aktivasyon

Epitel hücrelerinden salınan sitokinler:

IL-33 ve **TSLP**, dendritik hücrelerde **OX40 ligandı (OX40L / TNFSF4)** ekspresyonunu başlatır.

Dendritik hücrelerin aktivasyonu:

OX40L aracılığıyla aktive olan DC'ler → drenaj lenf nodlarına göç eder.

Burada **naif CD4⁺ T hücrelerini** → **IL-4 üreten hücreler** olarak aktive eder.

◆ T Hücrelerinin Diferansiyasyonu ve Fonksiyonları

Lenf nodlarında:

IL-4 üretici T hücreleri → **foliküler yardımcı T hücreleri (TFH)**'ye farklılaşır.

TFH hücreleri → B hücre bölgelerinde **IgE sınıf değişimini** yönlendirir.

TH2 hücrelerinin gelişimi:

TFH hücreleri dolaşıma katılarak **TH2 hücrelerine** dönüşür.

Bu hücreler → hava yolu epiteline ve subepitelyal mukozaya göç eder.

◆ Th2 Sitokinleri ve Fonksiyonları

IL-4 ve IL-13:

B hücrelerini aktive eder → IgE üretimi.

IgE → **mast hücrelerinin FcεR1 reseptörlerine** bağlanır.

IL-5:

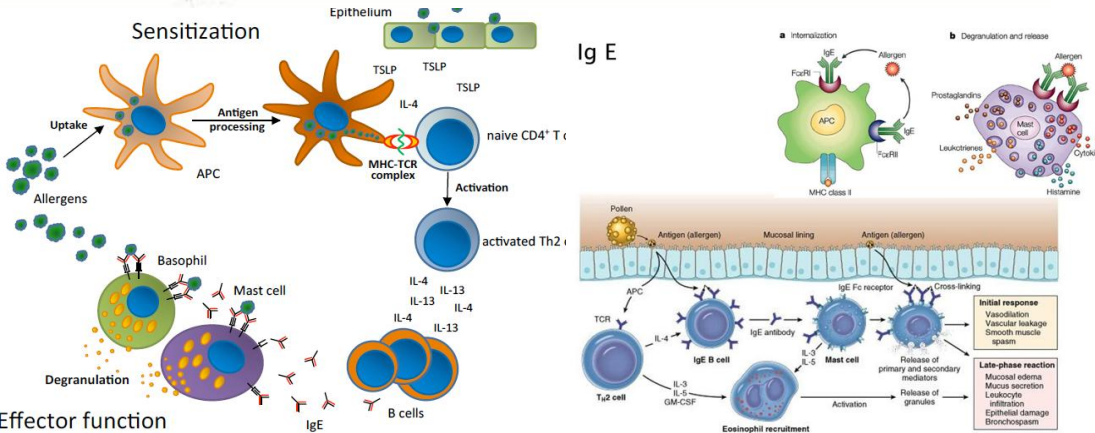
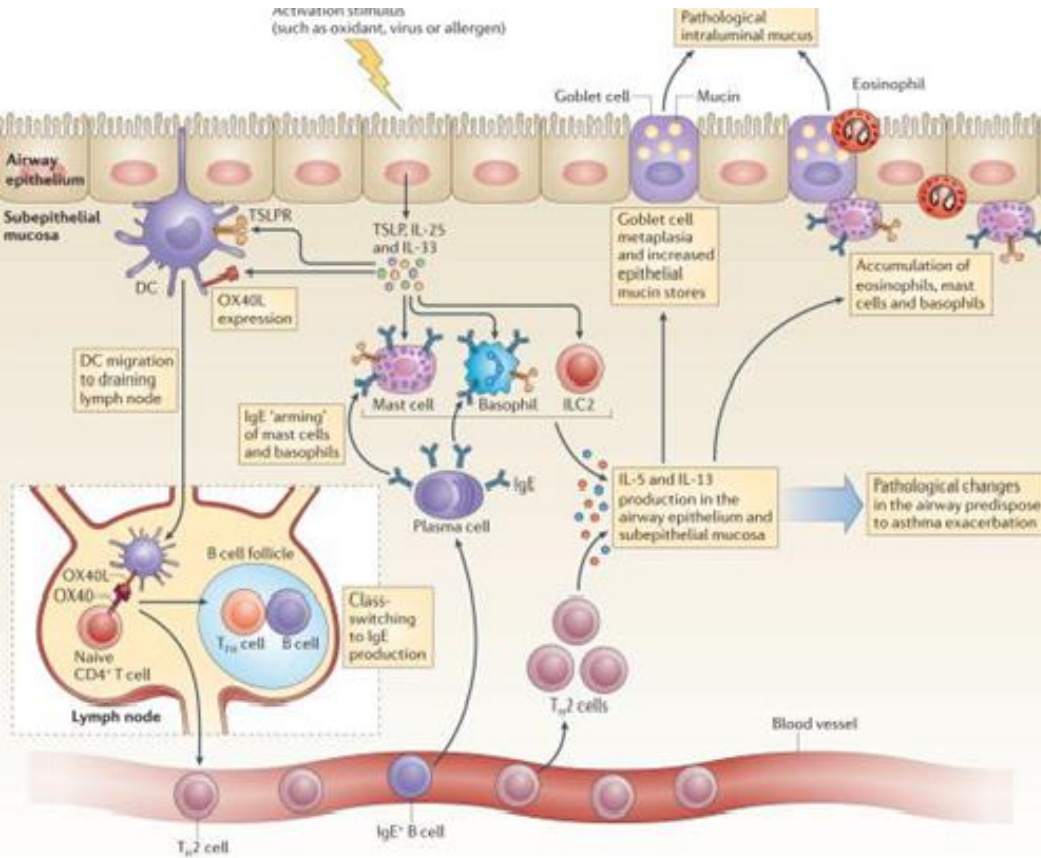
Eozinofil üretimi ve göçünü uyarır.

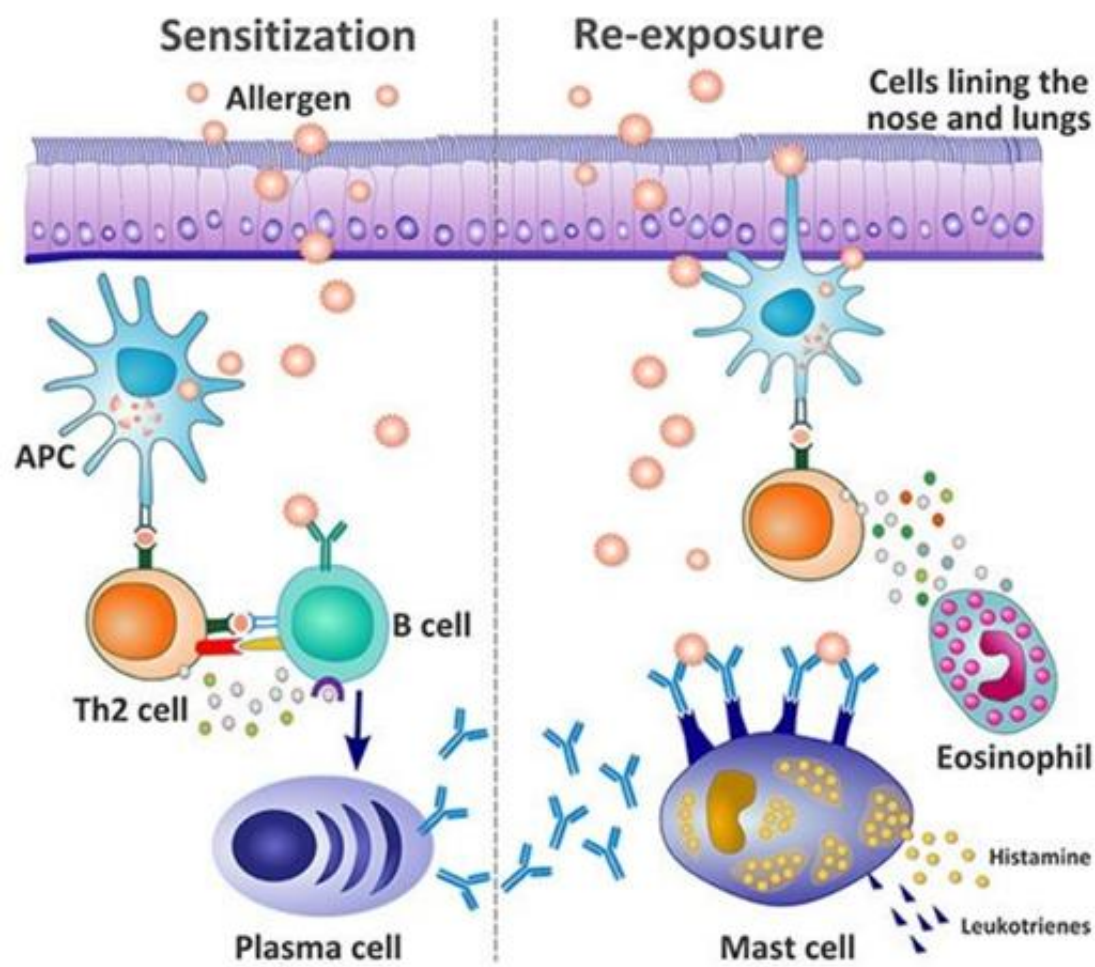
Eozinofiller → **MBP salgılayarak** mast hücre aktivasyonu ve bronkospazma yol açar.

IL-13:

Hava yolu düz kaslarını **hiperreaktif hale** getirir.

Mukus üretimini ve **fibrozisi** artırır.





Alerjik Yanıt

(Reekspozisyon Aşaması)

İkinci karşılaşma (reaksiyon başlar):

Alerjen, IgE ile kaplı mast hücrelerine tekrar bağlanır → **çapraz bağlanma** oluşur.

Bu bağlanma, mast bazofil gibi hücrelerin **degranülasyonuna** yol açar.

İnflamatuar mediatörler salınır:

Histamin

Lökotrienler

Prostaglandinler

Kininler

Kolinerjik sinirler → asetilkolin salarak bronkospazmı artırır.

TH2 hücreleri ve eozinofillerin etkisiyle **hava yolu inflamasyonu** ve **remodelling** başlar.

Th2 Astımın Mekanizmaları

- **Erken faz yanıtta**; mast hücrelerine bağlanmış IgE antikorlarının antijenle birleşmeleri sonucu mast hücreleri degranule olarak
 - vazodilatasyon,
 - mukus hipersekresyonu,
 - ödem,
 - bronkokonstruksiyon gibi akut değişiklikler
- Erken fazda ortaya çıkan çeşitli mediatörler, hücreden zengin **geç faz yanıtlarına** zemin hazırlar.

Th2 Astımın Mekanizmaları

- İnflamasyon bölgesinde bu hücrelerden açığa çıkan sitokin ve toksik ürünler
 - mukus bezi hiperplazisi,
 - bronş düz kas hipertrofisi,
 - subepitelyal fibrozis
 - revaskularizasyon
 - geri dönüşümsüz değişiklikler

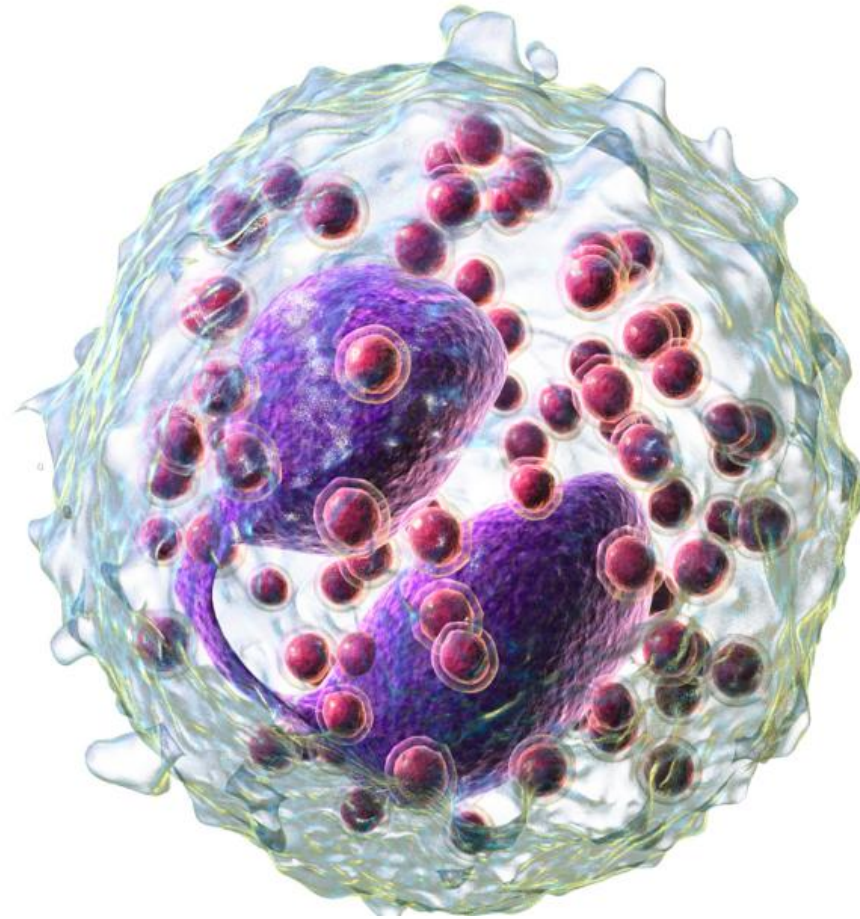
Th2 Astımın Mekanizmaları

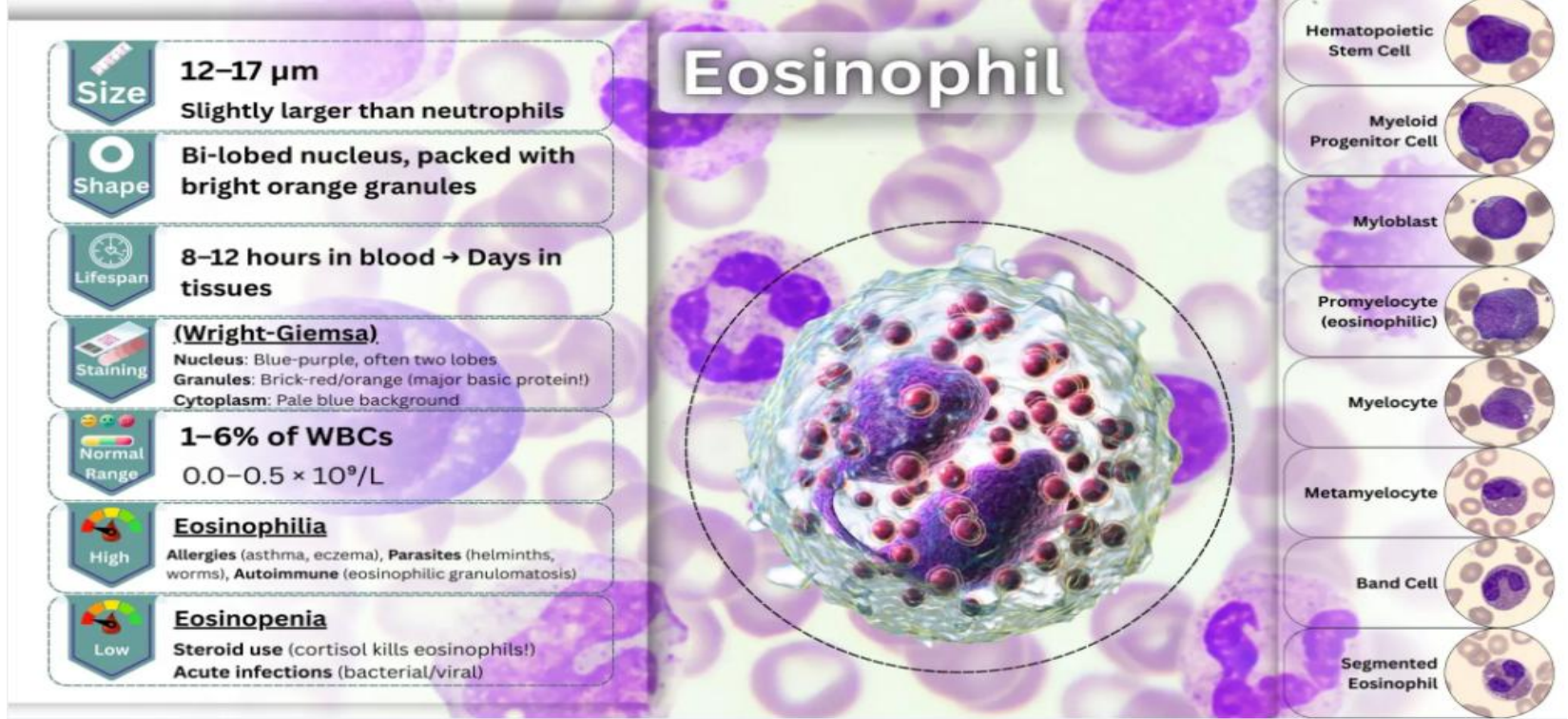
- Histolojik;
 - Mukozanın eozinofiller, CD4+ T hücreleri, mast hücreleri tarafından infiltrasyonu
 - İnflamasyon bölgesindeki hücrelerde yüksek afiniteli IgE reseptörlerinin ekspresyonu
 - solunum yollarında ise
 - Epitel hasarı,
 - goblet hücre hiperplazisi,
 - retiküler bazal membran kalınlaşması ve
 - düz kas hipertrofisi tabloya eklenir.

ALLERJİK ASTIMda özetle

- Altta yatan anahtar patofizyolojik mekanizma, **Th2 tarafından indüklenen inflamasyondur.**
- Ancak bu, allerjen maruziyeti esnasında ya da sonrasında görülür.
- **Muhtemelen T regülatuar hücrelerin yetersiz bir yanıtı da söz konusudur.**

Eozinofil





- Eozinofiller, çeşitli inflamatuvar yanıtlarla ilişkili bir granülosit türüdür.
- Doğuştan immün sistemin parçasıdır
- Eozinofiller, en çok parazitik enfeksiyonlarla mücadele potansiyelleri ve tip 2 inflamasyondaki rolleriyle bilinirler

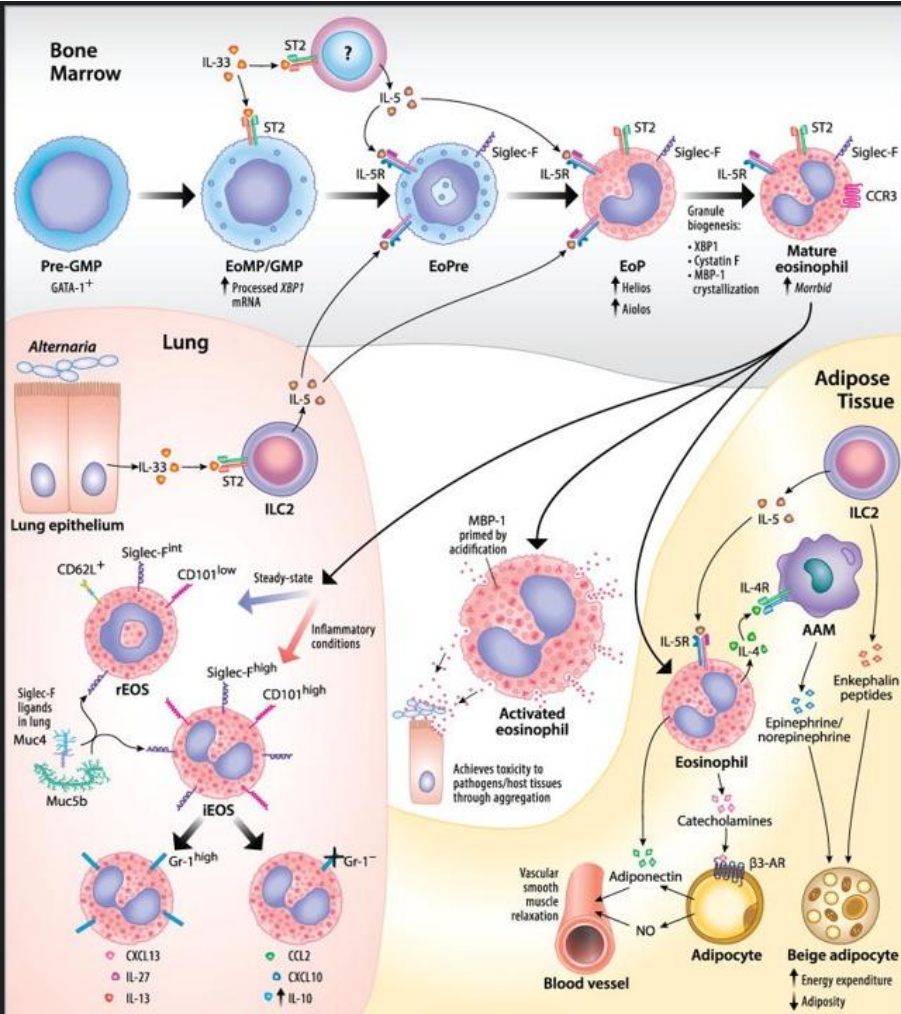
Eozinofil Gelişimi ve Doku Spesifik Fonksiyonları

2. Akciğer Dokusundaki Fonksiyonlar

IL-33 :IL-1 ailesi sitokini olup reseptörü ST2 aracılığıyla inflamatuvar yanıtları başlatmak için sinyal verir. Özellikle yaygın bir fungal aeroalerjen olan **Alternaria alternata**'ya maruz kalması ile akciğerlere eozinofil toplanması + kemik iliğinde eozinofilopoiezi hızlandırmaktadır)

IL-33:epitelde salınımınıyla birlikte **ILC2** (Tip 2 doğal lenfoid)hücreleri uyarılır ve **IL-5** üretir. IL-5, eozinofillerin akciğere göçünü ve aktivasyonunu destekler.

- Akciğerde iki ana eozinofil alt grubu bulunur:
- **rEos (rezidan eozinofil)** ;DC maturasyonunu inhibe edebilir.
- **iEos (inflamatuvar eozinofil)** : dominanttır. Farklı kemokin ve sitokinler(örneğin CCL2, IL-13) üretirler. apoptozu indükler.



1. Kemik İliği Aşaması

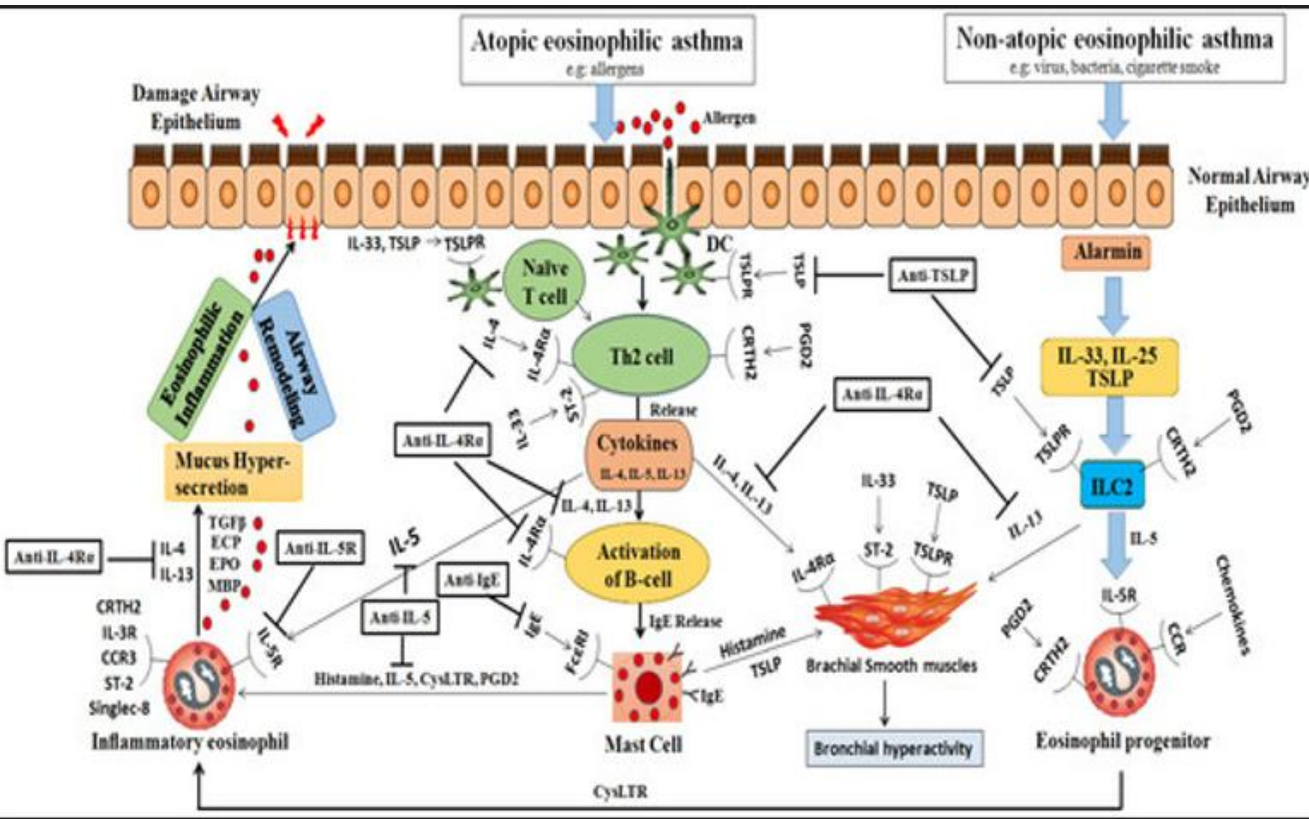
Pre-GMP (GATA-1⁺) hücrelerinden başlayan eozinofil gelişimi, IL-33 aracılığıyla ST2 reseptörü üzerinden etkilenecek EoMP/GMP hücrelerine yönelir. EoMP/GMP hücrelerinde işlemiş XBP1 mRNA ekspresyonu gelişimin sonraki aşamaları için kritiktir. Bu hücreler daha sonra Siglec-F⁺ IL-5Rα⁺ EoPre hücrelerine farklılaşır. Ardından EoP (eozinofil progenitör) hücrelerine geçilir; burada Helios, Aiolos gibi transkripsiyon faktörleri devreye girer. Granül biyogenezi aşamasında XBP1, cystatin F ve MBP-1 kristalizasyonu önemlidir. Morbid adlı uzun zincirli kodlamayan RNA, olgun eozinofillerde apoptozu baskılar.

4. Adipoz Doku Etkileşimi

IL-5 ile aktive olmuş eozinofiller, IL-4 salgılayarak alternatif olarak aktive makrofajlar (AAM) üzerinden epinefrin/norepinefrin salınımını tetikler.

Bu katekolaminler β3-adrenerjik reseptörler üzerinden etki göstererek adipositlerde nitrik oksit (NO) ve adiponektin üretimini artırır. Bu da damar gevşemesi sağlar.

Ayrıca, enkefalin peptidleri aracılığıyla ILC2'ler doğrudan beige adipositleri etkiler ve enerji harcamasını artırır.



Atopik Eozinofilik Astım

İlk basamak: Alerjenler, maruziyet sonrası hava yolu epitelinde geçer.

Dendritik hücreler (DC'ler): Alerjenleri yakalayıp **Th2 hücre farklılaşmasını** başlatırlar.

Th2 hücrelerinin farklılaşması: Başta **IL-4** olmak üzere çeşitli sitokinlerin salınımına yol açar.

IL-4'ün rolü: B hücrelerini aktive ederek **IgE** üretimini tetikler.

Mast hücreleri: Degranülasyona uğrayarak **histamin**, **IL-5**, **sisteinil lökotrienler (CysLTRs)** ve **prostaglandin D₂ (PGD₂)** salgılar.

Eozinofil degranülasyonu: Mast hücrelerinden salınan faktörlerle uyarılır, Th2 hücrelerinden gelen **IL-4 ve IL-13** ile daha da şiddetlenir.

Nonatopik Eozinofilik Astım

"Alarminler":

- hücre hasarlanması veya ölümü sonucu ortama salınan endojen, kemotaktik, bağışıklık sistemini aktive eden proteinler/ peptidlerdir.

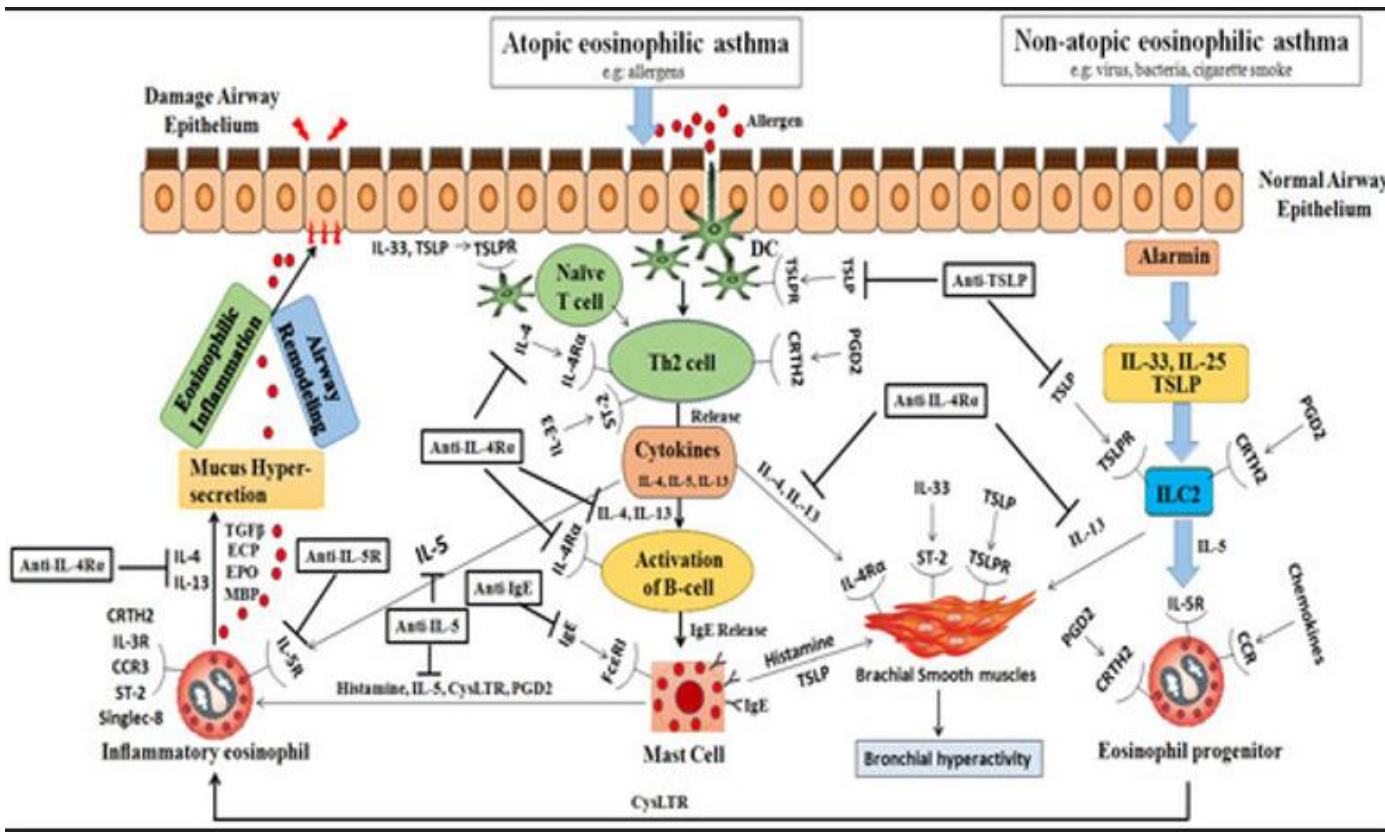
- Hava yolu epitelinde üretilen alarminler; **IL-25, IL-33 ve TSLP** dir. IL-25, IL-33 ve TSLP, CRTH2 reseptörü aracılığıyla Tip 2 doğal lenfoid hücreler (ILC2) ile etkileşir.

Tip 2 doğal lenfoid hücrelerden IL-5 üretimi ile progenitor eozinofillerde IL-5R etkileşir

IL-5'in önemi: Bu etkileşim, özellikle IL-5 varlığında eozinofil aktivasyonu ve degranülasyonu için kritik önemdedir.

Alarmin sitokinleri, astım patogeneğinde önemli oyuncular olarak ortaya çıkmışlardır

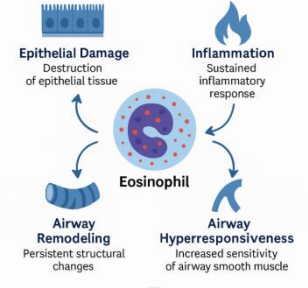
IL-4, IL-5 ve IL-13 olmak üzere T2 sitokinlerini çoklu efektör hücrelerden yönlendirmektedirler.



EOS: Eozinofil
 DC: Dendritik hücre
 TSLP: Timik stromal lenfopoietin
 CysLTR: Sisteinil lökötrien reseptörü
 PGD₂: Prostaglandin D₂
 ILC2: Tip 2 doğal lenfoid hücresi
 ECP: Eozinofil katyonik protein
 EPO: Eozinofil peroksidaz
 MBP: Major basic protein
 CRTH2: Th2 hücrelerinde ekspresye edilen kemotaktik reseptör
 TSLPR: TSLP reseptörü

- **Her iki Varyanta Ortak Sonuçlar**
- **Mukus hipersekresyonu:** Alerjik yanıtın birçok bileşeninin ortak etkisiyle artar.
- **Hava yolu yeniden yapılanması (remodelling) ve eozinofilik inflamasyon:** Süreçlerin sinerjik etkileri sonucu gelişir.
- **Epitel hasarı:** Salınan **IL-4**, **IL-13**, **eozinofil katyonik protein (ECP)**, **eozinofil peroksidaz (EPO)** ve **major basic protein (MBP)** gibi toksik mediyatörlerle gerçekleşir.
- Periferde aktive olan eozinofillerde granül asidifikasyonu olur ve bu durum **MBP-1**'in yapısını değiştirerek onu toksik hale getirir.
- Salındığında MBP-1, hem patojenler hem de konak dokular üzerinde **agregasyon yoluyla toksisite** oluşturur.

Eozinofil ve Geç astım yanıtı



- Eozinofiller
- **Solunum yollarının yeniden şekillenmesi ve hava yolu aşırı duyarlılığı gibi kronik değişikliklere katkıda bulunurlar.**
- Kronik alerjik astımlılarda tam olarak matüre olamayan bronşiyal epitelinde mukozada inflamatuvar hücreler ve eozinofiller birikir.
- Doku maturasyonunun olmaması nedeni ile bronşiyal epitelin kronik alerjen maruziyeti sırasında etkisiz bir onarım mekanizmasına yol açar
- Bu durumda alerjen kaynaklı yaralanmaya bağlı duyarlılığını artırır
- **Sonuçta Epitelizasyon eksik kalır ve epitel bütünlüğü geri kazanılamaz**
- Hücre dışı matris birikimi ve normal dokunun deformasyonu ile doku yeniden şekillenmesine yol açarak **geri dönüşümsüz hava akımı tıkanıklığına ve bozulmuş akciğer fonksiyonuna neden olur.**

Eozinofili

- **Periferik Kan Eozinofili Sınıflaması**
- Eozinofili, diferansiyel beyaz kan hücresi sayımıyla (differential count) belirlenen **mutlak eozinofil sayısı** veya **mutlak ve göreceli eozinofili** (mutlak $> 0.5 \times 10^9/L$ ve $> \%6$) birlikte değerlendirilebilir.
- **Mutlak periferik kan eozinofili** şu şekilde sınıflandırılır:
- **Hafif eozinofili:** $0.5-1.49 \times 10^9/L$
- **Orta derecede hipereozinofili:** $1.5-5.0 \times 10^9/L$
- **Şiddetli hipereozinofili:** $> 5.0 \times 10^9/L$
- Hipereozinofili (HE) kavramının ilk tanımında, “persistan” yani kalıcı eozinofili, **mutlak eozinofil sayısının (AEC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$ düzeyinde en az 4 hafta boyunca devam etmesi** olarak tanımlanmıştır (5).

Kan eozinofil düzeyi özetle

- Eozinofiller, astıma özgü inflamasyonun uzun süredir bilinen önemli bileşenlerindendir.
- Özellikle **ağır eozinofilik astım** vakalarında gözlenen **persistan hava yolu inflamasyonu**, sık alevlenmelere zemin hazırlar.
- **kan ve doku eozinofilisi ile bronşiyal astım** arasında güçlü bir ilişki vardır
- **Yüksek kan eozinofil düzeylerinin hastalık şiddetiyle** bağlantılı olduğunu ortaya koymuştur
- **Kan eozinofil düzeyi**, daha sonra **tedavi edilebilir bir özellik (treatable trait)** olarak tanımlanmış ve özellikle **mepolizumab** ve **benralizumab** gibi biyolojik ajanlara yanıtı öngörmede **farmakodinamik ve prediktif bir biyobelirteç** olarak doğrulanmıştır.

- Teşekkür ederim