

Διαταραχές της ανοσορρύθμισης στο αλλεργικό βρογχικό άσθμα

Π.-Β. Μαργάρη

Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Θεσσαλονίκη

Περίληψη: Το αλλεργικής αιτιολογίας βρογχικό άσθμα αποτελεί χρόνια φλεγμονώδη νόσο, στην παθογένεση της οποίας εμπλέκονται κυρίως τα Th2 λεμφοκύτταρα, τα ηωσινόφιλα, τα σιτευτικά κύτταρα, τα βασεόφιλα και τα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών. Οι κυτταρικοί αυτοί πληθυσμοί αποτελούν πηγές μεσολαβητικών ουσιών και κυτταροκινών, που διαθέτουν συνεργική ή ανταγωνιστική μεταξύ τους δραστηριότητα και συμβάλλουν

τόσο στη γένεση, όσο και στην ύφεση της φλεγμονώδους αντίδρασης. Παρά την αναμφισβήτητη όμως πρόοδο των τελευταίων χρόνων όσον αφορά στη διαλεύκανση των επιμέρους μηχανισμών της πολύπλοκης αυτής διαδικασίας, η αναγνώριση της ειδοποιού ανοσολογικής διαταραχής, που ευθύνεται για την πυροδότηση και την εξέλιξη της αλλεργικής φλεγμονής, δεν έχει ακόμη επιτευχθεί. *Ιπποκράτεια 1997, 1: 15-23.*

Επί δεκαετίες ολόκληρες, οι επιστήμονες όλου του κόσμου μυήθηκαν στα μυστικά της Ανοσολογίας χρησιμοποιώντας ως βασικό διδακτικό τους εργαλείο για την κατανόηση των μηχανισμών έκφρασης του ανοσιακού συστήματος την κλασική ταξινόμηση που πρότειναν οι Coombs και Gell¹. Τα τελευταία όμως χρόνια, κάτω από το φως των νεότερων δεδομένων, έγινε φανερό από τη μια ότι τα όρια μεταξύ των διαφόρων ανοσοαντιδράσεων δεν είναι απόλυτα σαφή και από την άλλη ότι στην παθογένεση πολλών νοσημάτων με ανοσολογικό υπόβαθρο εμπλέκονται συχνά περισσότεροι του ενός μηχανισμοί. Ιδιαίτερα ενδιαφέρον μάλιστα είναι το γεγονός ότι στην κατηγορία των νοσημάτων με μικτό ανοσολογικό υπόβαθρο φαίνεται ότι υπάγεται και η αλλεργική φλεγμονή, η οποία και αποτελεί το κυρίως πρόβλημα των αλλεργικών ασθματικών ασθενών.

Σύμφωνα με την κλασική άποψη, την παθογενετική βάση των αλλεργικών συνδρόμων αποτελεί η ανοσοαντίδραση τύπου I κατά Coombs και Gell ή αντίδραση άμεσου τύπου υπερευαισθησίας. Η αντίδραση αυτή εκλύεται μετά τη σύνδεση του αλλεργιογόνου με τις ειδικές γιαυτό ανοσοσφαιρίνες E (IgE), που έχουν ήδη συνδεθεί με τον υψηλής συγγένειας υποδοχέα για την IgE (Fc_εRI) στην επιφάνεια των σιτευτικών κυττάρων και των βασεόφιλων λευκοκυττάρων, με αποτέλε-

σμα την απελευθέρωση δραστικών μεσολαβητικών ουσιών. Οι μεσολαβητικές αυτές ουσίες ευθύνονται τόσο για την οξεία φάση της αντίδρασης, όσο και για την αλλεργική φλεγμονή.

Η παραδοσιακή ερμηνεία της αλλεργικής φλεγμονής όμως, αδυνατεί να ερμηνεύσει πολλά από τα παθοφυσιολογικά, κλινικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά του βρογχικού άσθματος. Παράλληλα δεν επαρκεί να εξηγήσει τον ευεργετικό ρόλο αρκετών θεραπευτικών παρεμβάσεων. Οι διαπιστώσεις αυτές αποτέλεσαν το έναυσμα μακροχρόνιων ερευνών και συνέβαλαν στη σταδιακή διαφοροποίηση της κλασικής γνώσης.

Στη βραχεία αυτή ανασκόπηση θα επιχειρηθεί η επισήμανση των βασικότερων ανοσορρυθμιστικών διαταραχών που ενοχοποιούνται για την παθογένεση του αλλεργικής αιτιολογίας βρογχικού άσθματος.

Α. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ Τ-ΒΟΗΘΗΤΙΚΩΝ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

Είναι γνωστό ότι τα CD4+ λεμφοκύτταρα (βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα, T-helper lymphocytes, Th) θα μπορούσαν να ταξινομηθούν αδρά σε δύο τύπους ανάλογα με την παραγωγή κυτταροκινών: Σε Th2-λεμφοκύτταρα, που παράγουν κυρίως *ιντερλευκίνη-4* (IL-4) και IL-5 και σε Th1-λεμφοκύτταρα που παράγουν κυρίως IL-2 και

ιντερφερόνη- γ (IFN- γ)^{2,3}. Και οι δύο αυτοί κυτταρικοί πληθυσμοί διαθέτουν ασφαλώς την ικανότητα παραγωγής και άλλων κυτταροκινών, όπως IL-3, *διεγερτικού παράγοντα απόικιών κοκκιοκυτάρων-μακροφάγων* (Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor, GM-CSF) κ.ά. Οι παράγοντες που καθορίζουν την επαγωγή της μίας ή της άλλης T-λεμφοκυτταρικής μορφής είναι πολλοί. Ενδεικτικά, αναφέρεται ο ρόλος της γενετικής προδιάθεσης, των κυτταροκινών και των ορμονών του μικροπεριβάλλοντος, καθώς και αυτού καθαυτού του αντιγόνου και της παρουσίας του⁴. Σε αδρές γραμμές η Th1 τύπου λεμφοκυτταρική απάντηση προάγει την κυτταροεξαρτώμενη ανοσιακή απάντηση, ενώ η Th2 τύπου λεμφοκυτταρική απάντηση επάγει την αλλεργικού τύπου ανοσιακή απάντηση. Οι απελευθερούμενες από τον Th2 κυτταρικό τύπο κυτταροκίνες διευκολύνουν μια κυτταρική διήθηση πλούσια σε ηωσινόφιλα και σιτευτικά κύτταρα και προωθούν την τοπική παραγωγή IgE, γεγονός που αποτελούν τους ακρογωνιαίους λίθους της φλεγμονής, που χαρακτηρίζει το αλλεργικής αιτιολογίας βρογχικό άσθμα.

B. ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΤΗΣ IgE

Η απρόσφορη παραγωγή της IgE σε απάντηση προς ένα αλλεργιογόνο ορίζει ουσιαστικά και το νόημα της ατοπίας, ενώ η ρύθμιση αυτής της παραγωγής βρίσκεται κάτω από τον έλεγχο τριών κυρίως κυτταροκινών, των IL-4, IL-13 και IFN- γ .

Είναι γνωστό ότι η IL-4 ενισχύει με ποικίλους τρόπους την αντιγονοπαρουσιαστική ικανότητα των B-λεμφοκυττάρων, ενώ παράλληλα επάγει την ανοσοσφαιρινική ισοτυπική μεταστροφή από IgM σε IgE, καθώς και την έκφραση του *χαμηλής συγγένειας υποδοχέα για την IgE* (Fc ϵ R2)^{5,6}. Κυτταροκίνες που ενεργοποιούν τα T-λεμφοκύτταρα, όπως οι IL-2, IL-5 και IL-6, δρουν συνεργικά με την IL-4 αυξάνοντας την έκκριση της IgE^{7,8}.

Μια ακόμη δυναμικά σημαντική δραστηριότητα της IL-4 στην αλλεργική φλεγμονή συνίσταται στην ικανότητά της να επάγει την έκφραση του *αγγειακού μορίου προσκόλλησης-1* (Vascular Cell Adhesion Molecule-1, VCAM-1) στα ενδοθηλιακά κύτταρα⁹, με αποτέλεσμα αυξημένη προσκόλληση T-λεμφοκυττάρων, ηωσινοφίλων και βασεοφίλων στα ενδοθηλιακά κύτταρα όχι όμως και ουδετεροφίλων, γεγονός χαρακτηριστικό της αλλεργικής φλεγμονής¹⁰.

Η IL-13 αποτελεί ουσία κατά 25-30% ομόλογη της IL-4 και μοιράζεται πολλές από τις βιολογικές της δράσεις¹¹. Η IL-13 επάγει, όπως και η IL-4, την ισοτυπική μεταστροφή σε IgE¹², φαίνεται μάλιστα ότι προς αυτήν την κατεύθυνση η IL-4 παρέχει ένα πρωϊότερο και παροδικότερο σήμα εκείνου της IL-13. Ένα ακόμη στοιχείο, που διακρίνει τις δύο κυτταροκίνες, είναι ότι η IL-13 δεν επιδρά πάνω στα T-λεμφοκύτταρα¹³. Η διαφορά αυτή είναι ειδοποιός, επειδή μια από τις πλέον σημαντικές ιδιότητες της IL-4, όσον αφορά στα αλλεργικά νοσήματα, θεωρείται η ικανότητά της να επάγει τη διαφοροποίηση των Th λεμφοκυττάρων που παράγουν IL-4. Η IL-13 αναστέλλει επίσης την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών και επάγει την έκφραση των τάξης II αντιγόνων του *Μείζονος Συμπλέγματος Ιστοσυμβατότητας* (Major Histocompatibility Complex, MHC), καθώς και των CD23 μορίων στα ανθρώπινα μονοκύτταρα¹⁴.

Η τρίτη κυτταροκίνη που είναι κριτικά σημαντική για τη ρύθμιση της IgE-σύνθεσης είναι η IFN- γ . Η IFN- γ λειτουργεί ως ανασταλτικός παράγοντας της αλλεργικού τύπου ανοσιακής απάντησης μέσω της ικανότητάς της να αναχαιτίζει τόσο την επαγόμενη από την IL-4 έκφραση του Fc ϵ R2, όσο και την ισοτυπική μεταστροφή σε IgE¹⁵. Με άλλα λόγια η ικανότητα των T-λεμφοκυττάρων να υποστηρίζουν την παραγωγή IgE είναι αντίστροφα ανάλογη προς την περιεκτικότητά τους σε IFN- γ . Στο σημείο αυτό θα πρέπει να τονιστεί ότι ανασταλτικά πάνω στην επαγόμενη από την IL-4 παραγωγή της IgE θεωρείται ότι δρουν ακόμη και οι κυτταροκίνες IL-8, IL-12¹⁶, ο *παράγοντας νέκρωσης των όγκων- β* (Tumor Necrosis factor- β , TNF- β) και ο *αυξητικός παράγοντας μεταμόρφωσης- β* (Transforming Growth Factor- β , TGF- β)¹⁷.

Δεδομένου λοιπόν ότι για την παραγωγή της IgE είναι αναγκαίος ο συνδυασμός υπερπαρουσίας IL-4 και IL-13 και σχετικής έλλειψης IFN- γ , πιστεύεται ότι μια από τις διαταραχές που παρατηρούνται στα ατοπικά άτομα γενικότερα και ειδικότερα στους ασθενείς που πάσχουν από αλλεργικής αιτιολογίας βρογχικό άσθμα είναι και η εκλεκτική ενεργοποίηση Th-λεμφοκυττάρων προς την κατεύθυνση της έκκρισης IL-4 και IL-13, άποψη που ενισχύεται από πολλά ερευνητικά δεδομένα. Σήμερα μάλιστα πιστεύεται ότι στους ασθματικούς αρρώστους η IL-4 συντίθεται και τοπικά στο βρογχικό δένδρο. Η άποψη αυτή υποστηρίζεται, μεταξύ των άλλων, από τη σημαντικά

μεγαλύτερη συγκέντρωση IL-4 στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα των ασθματικών ασθενών σε σχέση με εκείνη των φυσιολογικών ατόμων, καθώς και από τη σημαντικά μεγαλύτερη απελευθέρωση IL-4 σε καλλιέργειες λεμφοκυττάρων αυτού του εκπλύματος σε σχέση με εκείνη που παρατηρείται σε καλλιέργειες λεμφοκυττάρων φυσιολογικών μαρτύρων¹⁸.

Μια ακόμη διαταραχή, στην οποία αποδίδεται η υπερπαραγωγή IgE στους αλλεργικούς γενικότερα και στους ασθματικούς ειδικότερα ασθενείς, συνίσταται στην αυξημένη ευαισθησία των Β-λεμφοκυττάρων τους έναντι της βιολογικής δράσης της IL-4. Προς αυτήν μάλιστα την κατεύθυνση διαπιστώθηκε πρόσφατα ότι η αυτόματη και η επαγόμενη από την IL-4 έκφραση του CD23 είναι μεγαλύτερη στα Β-λεμφοκύτταρα των ασθματικών ασθενών¹⁹. Επιπλέον, το ποσοστό των μονοκυττάρων του περιφερικού αίματος που ανταποκρίνεται στη διέγερση με IL-4 προκειμένου να παράγει αυξημένες ποσότητες IgE είναι σημαντικά μεγαλύτερο στους αλλεργικούς ασθενείς²⁰. Θα μπορούσε κανείς κατά συνέπεια να υποστηρίξει ότι με βάση την τρέχουσα γνώση, στους ασθματικούς αρρώστους παρατηρούνται λειτουργικές μεταβολές τόσο των Τ-, όσο και των Β-λεμφοκυττάρων.

Γ. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΣΙΤΕΥΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Παρά τις μακροχρόνιες ερευνητικές προσπάθειες, ο ακριβής ρόλος των σιτευτικών κυττάρων στην παθογένεση της αλλεργικής φλεγμονής δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί απόλυτα. Επί δεκαετίες, τα σιτευτικά κύτταρα ενοχοποιούνταν μόνον για την πρόκληση του αρχικού βρογχόσπασμου των ασθματικών ασθενών, λόγω της απελευθέρωσης βρογχοδραστικών μεσολαβητικών ουσιών (ισταμίνης, τρυπτάσης, *προσταγλανδίνης D2-PGD2*, *λευκοτριενίου C4-LTC4*) κατά την αποκοκκίωσή τους μετά τη σύνδεση του αλλεργιογόνου με τις ειδικές γι' αυτό IgE²¹. Τα τελευταία όμως χρόνια έγινε αντιληπτό ότι οι χαρακτηριστικές διαταραχές του άσματος δεν είναι δυνατόν να θεωρηθούν απλά και μόνον αποτέλεσμα της δράσης των μεσολαβητικών αυτών ουσιών. Σήμερα πλέον πιστεύεται ότι τα σιτευτικά κύτταρα συμβάλλουν στην παθογένεση της αλλεργικής φλεγμονής και με την παραγωγή πολυδύναμων κυτταροκινών. Οι κυτταροκίνες αυτές θεωρείται ότι αποτελούν έναν από τους σημαντικότερους συνδετικούς κρίκους μεταξύ της αποκοκκίωσης των σι-

τευτικών κυττάρων μετά την αντιγονική πρόκληση, της φλεγμονής που αναπτύσσεται κατά την όψιμη αντίδραση, που επακολουθεί, καθώς και της εμμονής της φλεγμονής με τις ιστικές μεταβολές, που χαρακτηρίζουν το χρόνιο αλλεργικής αιτιολογίας βρογχικό άσθμα²².

Το ερευνητικό ενδιαφέρον εστιάστηκε κυρίως στον TNF-α, που παράγεται και από τα σιτευτικά κύτταρα, δεδομένου ότι η κυτταροκίνη αυτή αυξάνει τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα των πειραματοζώων²³. Διαθέτει επίσης σημαντικές προφλεγμονώδεις δράσεις, όπως η αύξηση της κυτταροτοξικής λειτουργίας των ηωσινοφίλων και άλλων κυττάρων²⁴, η επαγωγή της παραγωγής κυτταροκινών από διάφορους κυτταρικούς τύπους²⁵, η αύξηση της μικροαγγειακής διαπερατότητας²⁶, κτλ. Επιπλέον ο TNF-α, συνεργάζεται με άλλες κυτταροκίνες (π.χ. IL-1) και συμβάλλει στην παθογένεση επιμέρους φάσεων της αλλεργικής φλεγμονής.

Σύμφωνα με την επικρατέστερη άποψη, στο αλλεργικής αιτιολογίας βρογχικό άσθμα, η ενεργοποίηση των σιτευτικών κυττάρων δίνει το έναυσμα, μερικά τουλάχιστον με τη βοήθεια του TNF-α και άλλων κυτταροκινών, σε μια αντίδραση που έχει ως αποτέλεσμα τη συνάθροιση και την ενεργοποίηση δραστικών κυττάρων. Τα κύτταρα που προσελκύστηκαν στον τόπο της αλλεργικής αντίδρασης επιτείνουν τη φλεγμονή, δεδομένου ότι αποτελούν νέες πηγές κυτταροκινών. Τα ενεργοποιημένα σιτευτικά κύτταρα, τέλος, ενδέχεται να προάγουν άμεσα ή έμμεσα την παραγωγή κυτταροκινών από μόνιμα κύτταρα της αναπνευστικής οδού, όπως από τα κυψελιδικά μακροφάγα και από τα βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα.

Τα πραγματικά ενδιαφέροντα ερευνητικά ευρήματα όμως, όσον αφορά στον TNF-α, δεν θα πρέπει σε καμία περίπτωση να οδηγήσουν στο συμπέρασμα ότι ο παράγοντας αυτός αποτελεί την μόνη κυτταροκίνη των σιτευτικών κυττάρων που συμβάλλει στη γένεση της αλλεργικής φλεγμονής. Ταυτόχρονα δεν θα πρέπει να υποτιμηθεί η σημασία των υπόλοιπων μεσολαβητικών ουσιών, που παράγονται από τα σιτευτικά κύτταρα.

Δ. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΩΝ

Ένα βασικό χαρακτηριστικό γνώρισμα των αλλεργικών νοσημάτων γενικότερα και του αλλεργικής αιτιολογίας βρογχικού άσματος ειδικότερα είναι η παρουσία αυξημένου αριθμού κυκλο-

φορούντων ηωσινοφίλων, τα οποία είναι υπόπυκνα και ενεργοποιημένα. Η ηωσινοφιλία γενικά αποτελεί μια T-λεμφοκυτταροεξαρτώμενη απάντηση, για την οποία ο ρόλος της IL-5 είναι καθοριστικός. Στην αλλεργική όμως φλεγμονή, ενδέχεται τα ηωσινόφιλα και τα σιτευτικά κύτταρα να αποτελούν σημαντικότερες πηγές IL-5 από τα Th-λεμφοκύτταρα²⁷.

Η μελέτη της IL-5 βοήθησε πολύ στην κατανόηση της αλλεργικής φλεγμονής, δεδομένου ότι η ιντερλευκίνη αυτή αποτελεί τη σημαντικότερη ηωσινοφιλοποιητίνη. Επιδρώντας πάνω στα ηωσινόφιλα επάγει την ωρίμανση πρόδρομων κυτταρικών μορφών σε ομοιογενή πληθυσμό²⁸, δρώντας παράλληλα χημειοτακτικά. Ενεργοποιεί επίσης την εκκριτική ικανότητα των ώριμων μορφών των κυττάρων αυτών, καθώς και την αντισωματοεξαρτώμενη κυτταροτοξικότητα. Η IL-5 ευθύνεται ακόμη για τη γένεση των υπόπυκνων ηωσινοφίλων, όπως και για την επιμήκυνση της ζωής τους και τον περιορισμό της απόπτωσης²⁹. Ο ρόλος της IL-5 καταδεικνύεται από πληθώρα ερευνητικών δεδομένων. Για παράδειγμα, όταν ενεθεί σε πειραματόζωα το παράσιτο *Nippostrongylus* ταυτόχρονα με αντισώματα έναντι της IL-5, τα πειραματόζωα αδυνατούν να εκδηλώσουν ηωσινοφιλία³⁰, ενώ σε πειραματικά μοντέλα άσθματος η θεραπευτική χορήγηση αντισώματος έναντι της IL-5 δεν επιτρέπει την εκδήλωση ηωσινοφιλικής βρογχίτιδας³¹.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει επίσης η διαπίστωση ότι αγγελιοφόρο RNA (m-RNA), που κωδικοποιεί την IL-5, ανιχνεύεται στο βρογχικό βλεννογόνο των ασθματικών μόνον ασθενών και όχι σ' εκείνον των φυσιολογικών ατόμων³². Θα πρέπει στο σημείο αυτό να σημειωθεί ότι ο ρόλος των T-λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών, οι οποίοι παράγουν IL-5, σε συνδυασμό με άλλες κυτταροκίνες θεωρείται ιδιαίτερα σημαντικός και στο μη αλλεργικής αιτιολογίας βρογχικό άσθμα.

Η δραστηριότητα των ηωσινοφίλων στην αλλεργική φλεγμονή όμως, δεν εξαρτάται μόνον από την IL-5. Ενισχύεται επίσης από την IL-3³³ και τον GM-CSF³⁴, που δρουν σε συνδυασμό με την IL-5 και παρατείνουν την επιβίωση των κυττάρων αυτών, επάγοντας παράλληλα τη γένεση ενεργοποιημένων υπόπυκνων ηωσινοφίλων. Χημειοτακτική και ενεργοποιητική επίδραση επί των ηωσινοφίλων ασκείται ακόμη από ουσίες όπως είναι ο RANTES, η *φλεγμονώδης πρωτεΐνη των μακροφάγων-1α* (Macrophage Inflammatory Protein-1α, MIP-1α)³⁵, η *χημειοτακτική πρωτεΐνη*

των μονοκυττάρων-3 (Monocyte chemotactic protein-3, MCP-3)³⁶, καθώς και η ηωταξίνη-A.

Ιδιαίτερα θα πρέπει να συζητηθεί η χημοκίνη RANTES, που πρόσφατα προσελκύει σημαντικό ερευνητικό ενδιαφέρον. Ο ρόλος του RANTES στην αλλεργική φλεγμονή δεν είναι ιδιαίτερα σαφής, ορισμένα μάλιστα ερευνητικά δεδομένα είναι αντιφατικά. Για παράδειγμα, οι Sur και συνεργάτες³⁷ πολύ πρόσφατα διαπίστωσαν ότι αν και μετά τη βρογχική πρόκληση με αλλεργιογόνο αυξάνονται σημαντικά τόσο η IL-5, όσο και ο RANTES, μόνο τα επίπεδα της IL-5 σχετίζονται άμεσα με τη συνάθροιση των ηωσινοφίλων και την αποκοκκίωσή τους. Οι ερευνητές διατύπωσαν μάλιστα την άποψη ότι ο RANTES διαθέτει μεν την ικανότητα να περιορίζει τα ηωσινόφιλα στους αεραγωγούς, δεν ανήκει όμως στους παράγοντες που κυρίως ευθύνονται για την προσέλκυσή τους από το αίμα στους ιστούς. Αντίθετα, η ομάδα του P. Venge, η οποία διαθέτει μακρά παράδοση πάνω στη μελέτη του ηωσινοφίλου, υποστηρίζει ότι η IL-5 και ο RANTES αποτελούν ισχυρούς χημειοτακτικούς παράγοντες των ηωσινοφίλων στους πνεύμονες των ασθματικών ασθενών, ο ρόλος όμως που διαδραματίζει η IL-5 είναι πιθανότατα εκείνος του αναγκαίου συμπαραγόντα, ενώ ο RANTES αποτελεί τον αληθή χημειοτακτικό παράγοντα³⁸.

Οι μεταβολές της παραγωγής και της συγκέντρωσης των κυτταροκινών, που ελέγχουν τη συνάθροιση και την αποκοκκίωση των ηωσινοφίλων, συζητούνται με ιδιαίτερη έμφαση, γιατί υπάρχουν ήδη σημαντικά ερευνητικά δεδομένα, τα οποία υποστηρίζουν τον καθοριστικό προφλεγμονώδη ρόλο των κυττάρων αυτών στην παθογένεση όχι μόνο του αλλεργικής αιτιολογίας, αλλά και άλλων μορφών βρογχικού άσθματος, όπως του ενδογενούς και του επαγγελματικού. Τα ηωσινόφιλα αποτελούν τα κυρίως κύτταρα (μέχρι 70%) που διηθούν τους ιστούς επί αλλεργικής φλεγμονής³⁹ και δρουν ιδιαίτερα βλαπτικά επί του βρογχικού βλεννογόνου, απελευθερώνοντας τόσο τις τοξικές κατιονικές πρωτεΐνες των κοκκίων τους, όσο και λιπιδικούς μεσολαβητές⁴⁰. Θεωρείται επίσης ότι διαθέτουν την ικανότητα παρασκευής κυτταροκινών (IL-1α, IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, MIP-1α, GM-CSF, κ.ά.), γεγονός το οποίο θα μπορούσε να σημαίνει ότι τα κύτταρα αυτά συμβάλλουν και με άλλους τρόπους στη διαδικασία, που οδηγεί στις φλεγμονώδεις μεταβολές των αεραγωγών⁴¹. Σημαντικότερη μάλιστα υπήρξε η πρόσφατη διαπίστωση των Sullivan και

Broide⁴², σύμφωνα με την οποία GM-CSF και mRNA για τον GM-CSF εκφράζουν μόνο τα ηωσινόφιλα του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος και όχι του περιφερικού αίματος των ασθματικών ασθενών, γεγονός που σημαίνει ότι η έκφραση αυτή εντοπίζεται στον πνεύμονα.

Ο GM-CSF μελετάται ιδιαίτερα δεδομένου ότι διαθέτει την ικανότητα να ενεργοποιεί και να προάγει τόσο τη σύνθεση λευκοτριενίων από τα ηωσινόφιλα, όσο και την αποκοκκίωση αυτών των κυττάρων⁴³. Αναστέλλει επίσης την απόπτωση των ηωσινοφίλων και παρατείνει την επιβίωσή τους⁴⁴, ενώ παράλληλα τα ηωσινόφιλα που εκτίθενται στον GM-CSF παρουσιάζουν αυξημένη ανταπόκριση στη χημειοτακτική επίδραση πεπτιδίων και κυτταροκινών⁴⁵. Θα μπορούσε κατά συνέπεια κανείς να υποθέσει, με βάση τα ευρήματα των Sullivan και Broide, ότι όταν τα ηωσινόφιλα μεταναστεύσουν στον ασθματικό πνεύμονα παράγουν GM-CSF, ο οποίος με τη σειρά του προάγει τη συνάθροιση και άλλων ηωσινοφίλων στους ιστούς που φλεγμούνται, ενισχύοντας παράλληλα τη δράση τους.

Ε. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΒΑΣΕΟΦΙΛΩΝ

Τα βασεόφιλα λευκοκύτταρα χρησιμοποιήθηκαν για πολλά χρόνια ως υποκατάστατα των σιτευτικών κυττάρων κατά τη μελέτη των IgE-εξαρτώμενων αντιδράσεων. Αργότερα όμως διαπιστώθηκε ότι οι δύο αυτοί κυτταρικοί τύποι διαφέρουν λειτουργικά και ότι τα βασεόφιλα ενδέχεται να διαδραματίζουν αυτοδύναμο ρόλο στην παθογένεση των χρόνιων φλεγμονωδών νόσων, όπως το αλλεργικής αιτιολογίας βρογχικό άσθμα.

Αρκετά ερευνητικά δεδομένα, υποστηρίζουν πλέον την άποψη ότι η ικανότητα απελευθέρωσης δραστικών ουσιών από τα βασεόφιλα επηρεάζεται καθοριστικά από συνήθη προϊόντα των ανοσολογικών αντιδράσεων. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι η IgE-εξαρτώμενη απελευθέρωση μεσολαβητών από τα κύτταρα αυτά ενισχύεται σημαντικά από την IL-3⁴⁶, από μια σειρά χημοκινινών και ιδιαίτερα από την MCP-3³⁶ και τον παράγοντα χημειοταξίας και ενεργοποίησης των μονοκυττάρων (Monocyte Chemotactic and Activating Factor, MCAF), ενώ παρόμοια, αν και λιγότερη έντονη, είναι η δράση άλλων κυτταροκινών, όπως των IL-1⁴⁷, IL-5⁴⁸, GM-CSF⁴⁶, κ.ά. Επιπλέον, τα βασεόφιλα διαθέτουν την ικανότητα παραγωγής κυτταροκινών και ιδιαίτερα IL-4. Αρκετοί ερευνητές πιστεύουν ότι τα κύτταρα αυτά αποτελούν

την κύρια πηγή IL-4 στο περιφερικό αίμα⁴⁹.

Ενδιαφέρον είναι επίσης το γεγονός ότι σε ασθματικούς ασθενείς παρατηρείται αύξηση της αυτόματης απελευθέρωσης μεσολαβητικών ουσιών από τα βασεόφιλα⁵⁰, η απελευθέρωση δε αυτή παρουσιάζει άμεση συσχέτιση με το μέγιστο εκπνεόμενο όγκο σε 1" (FEV₁) των αρρώστων⁵¹. Σημαντική υπήρξε ακόμη η διαπίστωση ότι στους αεραγωγούς ασθενών που κατέληξαν κατά τη διάρκεια βαρύτατου ασθματικού παροξυσμού παρατηρείται δραματική αύξηση των βασεοφίλων⁵². Τα ευρήματα αυτά ενισχύουν την άποψη ότι τα βασεόφιλα εμπλέκονται άμεσα στην εξέλιξη της αλλεργικής φλεγμονώδους διαδικασίας, ο ακριβής όμως ρόλος τους δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί.

ΣΤ. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Το ερευνητικό ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια εστιάζεται και στα επιθηλιακά κύτταρα του βρογχικού βλεννογόνου, που, όπως είναι γνωστό, δε δρουν μόνον ως φραγμός, αλλά διαθέτουν επίσης μεταβολικές και ανοσολογικές ιδιότητες⁵³. Τα επιθηλιακά κύτταρα των ασθματικών ασθενών παράγουν αυξημένες ποσότητες GM-CSF, IL-6, IL-8, IL-1α και IL-1β, ενώ παράλληλα εκφράζουν Fc_εRII, γεγονός το οποίο υποδηλώνει τη συμμετοχή των κυττάρων αυτών και στην παρουσίαση του αντιγόνου⁵⁴. Ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα είναι ακόμη η διαπίστωση ότι η έκφραση των *μεσοκυττάρων μορίων προσκόλλησης-1* (Intercellular Adhesion molecule-1, ICAM-1) είναι σημαντικά αυξημένη στα βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα των ασθματικών ασθενών^{55,56}, ενώ ανάλογη είναι και η αύξηση της HLA-DR έκφρασης⁵⁷. Η βιολογική σημασία αυτού του γεγονότος δεν έχει διευκρινιστεί απόλυτα. Θα μπορούσε όμως να σημαίνει ότι η αντιγονοπαρουσιαστική ικανότητα των επιθηλιακών κυττάρων είναι αυξημένη στο άσθμα. Είναι επίσης πιθανόν η αλληλεπίδραση μεταξύ ICAM-1 θετικών επιθηλιακών κυττάρων και LFA-1 θετικών λευκοκυττάρων να οδηγεί σε λευκοκυτταρική διήθηση του βρογχικού επιθηλίου. Τέλος, δεδομένου ότι το ICAM-1 αποτελεί τον κυριότερο επιφανειακό υποδοχέα για το 90% των ρινοϊών⁵⁸, είναι πιθανόν ότι η επιρρέπεια σε λοιμώξεις και η βρογχική υπεραντιδραστικότητα των ασθματικών ασθενών σχετίζονται με την αυξημένη έκφραση του ICAM-1 στο επιθήλιο.

Ζ. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ «ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ» ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ

Οι ανοσορρυθμιστικές διαταραχές, οι οποίες παρατηρούνται στα αλλεργικά νοσήματα γενικότερα και στο αλλεργικής αιτιολογίας βρογχικό άσθμα ειδικότερα, δεν περιορίζονται μόνο στην υπερπαραγωγή κυτταροκινών που επάγουν τα επιμέρους φλεγμονώδη στοιχεία. Ορισμένες φορές συνίστανται και σε ελαττωμένη έκκριση ουσιών, οι οποίες έχουν ως κύρια αποστολή τους την καταστολή των φλεγμονωδών φαινομένων. Προς αυτήν την κατεύθυνση, εκτός του ρόλου της IFN- γ που έχει ήδη συζητηθεί, διερευνάται η σημασία δύο κυρίως κυτταροκινών: της IL-10 και του TGF- β .

Η IL-10 αποτελεί ενδογενές αντιφλεγμονώδες πεπτίδιο. Παράγεται τόσο από τα Th1, όσο και από τα Th2 λεμφοκύτταρα⁵⁹, την κυριότερη όμως πηγή της αποτελούν τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα των ιστών. Η έκφραση της IL-10 από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα πιστεύεται ότι διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην ύφεση της αλλεργικής φλεγμονής μέσω της ικανότητάς της να αναστέλλει τη σύνθεση μη ειδικών προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως η IL-1, IL-6, και TNF- α , καθώς και των κυτταροκινών που σχετίζονται άμεσα με την αλλεργική φλεγμονή, συμπεριλαμβανομένων των IL-4 και IL-5⁶⁰. Ο κατευναστικός επί της αλλεργικής φλεγμονής ρόλος της IL-10 υποστηρίζεται και από την ικανότητά της να επάγει την ανοχή των T-λεμφοκυττάρων προς το αντιγόνο⁶¹, να βραχύνει την επιβίωση των ηωσινοφίλων⁶² και να αναστέλλει τη σύνθεση της IgE⁶³. Η IL-10 διεγείρει παράλληλα τα B-λεμφοκύτταρα⁶⁴, καθώς και τα κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα⁶⁵. Με άλλα λόγια, η IL-10 αναστέλλει τις κυτταροκίνες, που συνδέονται με την κυτταρική ανοσιακή απάντηση και την αλλεργική φλεγμονή, ενώ ταυτόχρονα διεγείρει τη χυμική και την κυτταροτοξική ανοσιακή απάντηση. Ένα ερώτημα που έπρεπε κατά συνέπεια να απαντηθεί ήταν κατά πόσο στους ασθματικούς αρρώστους παρατηρείται ελαττωμένη σύνθεση IL-10, η οποία και θα μπορούσε να συμβάλει στην παθογένεση της φλεγμονής που χαρακτηρίζει τη νόσο. Πολύ πρόσφατα λοιπόν διαπιστώθηκε ότι στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα των ασθματικών ασθενών παρατηρείται σημαντική ελάττωση της συγκέντρωσης της IL-10, ενώ παράλληλα ανιχνεύεται IL-1 β ⁶⁶. Η ιντερλευκίνη αυτή όμως δεν ανιχνεύεται στο έκπλυμα των φυσιολογικών ατό-

μων, πιθανώς λόγω της δράσης της IL-10.

Η εξέλιξη του βρογχικού άσθματος, είναι πλέον γνωστό ότι ακολουθεί την κλασική πορεία της φλεγμονής, ενώ η επολωτική προσπάθεια του αμυντικού συστήματος καταλήγει σε ένα ευρύ φάσμα καταστάσεων που κυμαίνεται μεταξύ πλήρους ή μερικής αποκατάστασης της λειτουργικότητας και της δομής των αεραγωγών μέχρι την εμφάνιση ίνωσης, στην οποία εμπλέκονται πολλαπλοί και περίπλοκοι ανοσολογικοί και μη μηχανισμοί. Στα πλαίσια αυτής της διαδικασίας διερευνάται ο ρόλος των μεταβολών της έκφρασης του TGF- β , που διαθέτει αντιφλεγμονώδη δράση⁶⁷. Ο TGF- β αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα τόσο των B-λεμφοκυττάρων, όσο και των κυτταροτοξικών και βοηθητικών T-λεμφοκυττάρων, ασκεί χημειοτακτική επίδραση επί των μακροφάγων, ενώ παράλληλα διεγείρει σημαντικά τη διαδικασία της ίνωσης, επάγοντας το σχηματισμό εξωκυτταρίου υποστρώματος (extracellular matrix)⁶⁸. Η υπερέκκρισή του στην αλλεργική φλεγμονή συνδέεται πιθανότατα με την ίνωση που παρατηρείται στο παρατεταμένο άσθμα. Παράλληλα πιθανολογείται ότι επιδρά κατασταλτικά, αναστέλλοντας, όπως έχει ήδη συζητηθεί, και τη σύνθεση της IgE, καθώς και τον πολλαπλασιασμό των σιτευτικών κυττάρων.

ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Η πρόσφατη, μερική τουλάχιστον, διευκρίνιση του ρόλου του CD40, ενός πλούσιου σε κυστεΐνη διαμεμβρανικού υποδοχέα, συνέβαλε σημαντικά στην κατανόηση της επαγωγής της IgE-σύνθεσης⁶⁹, ενώ η αναγνώριση ενός κυρίαρχου γονιδίου για την ατοπία στο χρωμόσωμα 11q⁷⁰ προκάλεσε έντονο ενδιαφέρον και αμφισβήτηση. Διερευνάται ακόμη η ύπαρξη ή μη γενετικού ελέγχου επί της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας, καθώς και η αλληλεπίδραση νευρικού και ανοσιακού συστήματος. Αναπάντητο παραμένει επίσης το ερώτημα κατά πόσο το άσθμα αποτελεί νόσο ή σύνδρομο⁷¹. Ιδιαίτερα σημαντική προς αυτήν την κατεύθυνση είναι η πολύ πρόσφατη διαπίστωση ότι στους ασθματικούς ασθενείς, ανεξάρτητα με το αν η νόσος τους είναι αλλεργικής ή μη αιτιολογίας αυξάνεται η εντερική διαπερατότητα⁷². Ο ακριβής μηχανισμός είναι άγνωστος, πιστεύεται όμως ότι δεν είναι IgE-εξαρτώμενος, σύμφωνα δε με τα μέχρι σήμερα δεδομένα ο εντερικός βλεννογόνος παρουσιάζει φλεγμονή αντίστοιχη με εκείνη των αεραγω-

γών⁷³. Τα ευρήματα αυτά ενισχύουν την υπόθεση ότι η Τ-λεμφοκυτταροεξαρτώμενη φλεγμονή του άσθματος, δεν περιορίζεται αποκλειστικά και μόνο στους βρόγχους, αλλά εμπλέκει πρακτικά όλους τους βλεννογόνους.

Παρά την αλματώδη όμως πρόοδο των τελευταίων χρόνων πάνω στη διερεύνηση και την κατανόηση των επιμέρους μηχανισμών που εμπλέκονται στην παθογένεση της φλεγμονής, που χαρακτηρίζει το αλλεργικής αιτιολογίας βρογχικό άσθμα, γεγονός αναμφισβήτητο παραμένει ότι η ειδοποιός ανοσολογική μεταβολή των αλλεργικών ασθενών δεν έχει ακόμη κατανοηθεί. Η αναγνώριση της στο μέλλον είναι βέβαιο ότι θα μεταβάλει ριζικά την αντιμετώπιση των αλλεργικών συνδρόμων και προς αυτή την κατεύθυνση εστιάζονται διεθνώς οι ερευνητικές προσπάθειες.

ABSTRACT

Margari P.V. Immune regulation in allergic asthma. Hippokratia 1997, 1: 15-23.

Several lines of evidence derived from animal and human models indicate that Th2-lymphocytes, mast cells, eosinophils, basophils and epithelial cells, importantly contribute to the pathogenesis of both acute and chronic components of allergic inflammation in asthma. Each of these cells represents a source of multiple cytokines and mediators that may have overlapping, synergistic, or even antagonistic effects. Some of the cells and mediators, that participate in the inflammatory process may help to downregulate the reaction, while cytokines that mediate certain proinflammatory effects may have other actions that are anti-inflammatory. Yet, despite these important changes in our thinking about the nature of allergic asthma, a complete understanding of the mechanisms that initiate and perpetuate the mucosal inflammation in this disease have proven to be quite elusive. The "riddle of the allergic reaction", remains to be completely solved.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Coombs RRA, Gell PGH.* Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell PGH, Coombs RRA and Lachman PJ eds. Clinical aspects of Immunology. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1975.
2. *Mosmann TR, Coffman RL.* TH1 and TH2 cells: Different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989,

- 7: 145-73.
3. *Romagnani S.* Lymphokine production by human T cells in disease states. *Annu Rev Immunol* 1994, 12: 227-57.
4. *Romagnani S.* TH1 and TH2 cells: role in human disorders. In: Basomba A, Sastre J eds. XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology, ECACI '95. Proceedings I. Bologna: Monduzzi Editore, 1995, 5-9.
5. *Del Prete GF, Maggi E, Parronchi P, et al.* IL-4 is an essential factor for the IgE synthesis induced in vitro by human T-cell clones and their supernatants. *J Immunol* 1988, 140: 4193-8.
6. *Defrance T, Aubry JP, Rousset F, et al.* Human recombinant IL-4 induced FcE receptors (CD23) on normal human lymphocytes. *J Exp Med* 1987, 165: 1459-67.
7. *Knoller I, Bujanowski-Weber J, Brings B, König W.* Influence of IL-2 and IL-4 on the IgE-synthesis and the IgE-binding factor (sCD23) production by human lymphocytes in vitro. *Immunology* 1989, 66: 368-75.
8. *De Vries JE, Aversa GG, Punnonen J, Bennett B, Gauchat JF.* Regulation of immunoglobulin E synthesis by cytokines. In: Godard PH, Bousquet J, Michel FB eds. Advances in Allergology and Clinical Immunology. Lancs: The Parthenon Publishing Group, 1992, 59-66.
9. *Holgate ST.* The process of airway inflammation and its relationship to clinical symptoms. In: Johansson SGO ed. Progress in Allergy and Clinical Immunology. Vol 3. Göttingen: Hogrefe and Huber Publishers, 1995, 50-4.
10. *Moser R, Fehr J, Bruijnzeel PLB.* IL-4 controls the selective endothelium-driven transmigration of eosinophils from allergic individuals. *J Immunol* 1992, 149: 1432-8.
11. *Minty A, Chalon P, Derocq JM, et al.* Interleukin-13 is a new human lymphokine regulating inflammatory and immune response. *Nature* 1993, 362: 248-52.
12. *McKenzie ANJ, Culpeper JA, de Walla Malefyt R, et al.* Interleukin-13, a novel T-cell derived cytokine that regulates human monocyte and B cell function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993, 90: 3735-9.
13. *Zurawski G, de Vries JE.* Interleukin-13, an interleukin 4-like cytokine that acts on monocytes and B cells, but not on T cells. *Immunol Today* 1994, 15: 19-26.
14. *De Waal Malefyt R, Figdor CG, Huibens R, et al.* Effects of IL-13 on phenotype, cytokine production and cytotoxic function of human monocytes. *J Immunol* 1993, 151: 6370-81.
15. *Pene J, Rousset F, Briere F, Chretien I, et al.* IgE production by human B-cells is induced by IL-4 and suppressed by interferon γ , α and prostaglandin E2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988, 85: 8166-70.
16. *Kiniwa M, Gately M, Gubler U, Chizzonite R, Fargeas C, Delespesse G.* Recombinant interleukin-12 suppresses the synthesis of immunoglobulin E by interleukin-4 stimulated human lymphocytes. *J Clin Invest* 1992, 20: 262-6.

17. *Bellanti JA, Pung YH.* Use of interferon in allergic disease and its possible use in food allergy. In: Johansson SGO ed. *Progress in Allergy and Clinical Immunology*. Vol 3. Göttingen: Hogrefe and Huber Publishers, 1995, 275-82.
18. *Walker C, Bode E, Boer L, Hansel TT, Blaser K, Virchow JC.* Allergic and non-allergic asthmatics have distinct patterns of T-cell activation and cytokine production in peripheral blood and bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1992, 146: 109-15.
19. *Park CS, Ra DJ, Lee SM, et al.* Interleukin-4 and low affinity receptor for IgE on B cells in peripheral blood of patients with atopic bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996, 97: 1121-8.
20. *Sarfati M, Delespesse G.* Possible role of human lymphocytes receptor for IgE (CD23) or its soluble fragments in the in vitro synthesis of human IgE. *J Immunol* 1988, 141: 2195-9.
21. *Broide DH, Gleich GJ, Guomo AJ, et al.* Evidence of ongoing mast cell and eosinophil degranulation in symptomatic asthma airway. *J Allergy Clin Immunol* 1991, 88: 637-48.
22. *Galli SJ, Costa JJ.* Mast-cell-leukocyte cytokine cascades in allergic inflammation. *Allergy* 1995, 50: 851-62.
23. *Kips JC, Tavernier J, Pauwels RA.* Tumor necrosis factor causes bronchial hyperresponsiveness in rats. *Am Rev Respir Dis* 1992, 145: 332-6.
24. *Vassalli P.* The pathophysiology of tumor necrosis factors. *Annu Rev Immunol* 1992, 10: 411-52.
25. *Beutler B, Cerami A.* The biology of cachectin/TNF- α , a primary mediator of the host response. *Annu Rev Immunol* 1989, 7: 625-55.
26. *Abe Y, Sekiya S, Yamasita T, Sendo D.* Vascular hyperpermeability induced by tumor necrosis factor and its augmentation by IL-1 and IFN-gamma is inhibited by selective depletion of neutrophils with a monoclonal antibody. *J Immunol* 1990, 145: 2902-7.
27. *Borish L, Rosenwasser LJ.* Update on cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 1996, 97: 719-33.
28. *Clutterbuck EJ, Hirst EMA, Sanderson CJ.* Human interleukin 5 (IL-5) regulates the production of eosinophils in human bone marrow cultures: comparison and interaction with IL-1, IL-3, IL-6 and GM-CSF. *Blood* 1989, 73: 1504-12.
29. *Rothenberg ME, Petersen J, Stevens RL, et al.* IL-5 dependent conversion of normodense human eosinophils to the hypodense phenotype uses 3T3 fibroblasts for enhanced viability, accelerated hypodensity and sustained antibody-dependent cytotoxicity. *J Immunol* 1989, 143: 2311-6.
30. *Coffman RL, Seymour BWP, Hudak S, Jackson J, Renick D.* Antibody to interleukin-5 inhibits helminth-induced eosinophilia in mice. *Science* 1989, 245: 308-10.
31. *Van Oosterhout AJM, Rudolph A, Ladenius C, et al.* Effect of anti-IL-5 and IL-5 on airway hyperreactivity and eosinophils in guinea pigs. *Am Rev Respir Dis* 1993, 147: 548-52.
32. *Hamid Q, Azzawi M, Ying S, et al.* Expression of mRNA for interleukin-5 in mucosal bronchial biopsies from asthma. *J Clin Invest* 1991, 87: 1541-6.
33. *Rothenberg ME, Owen WF, Silberstein DS, Soberman RJ, Austen KF, Stevens RL.* Human eosinophils have prolonged survival, enhanced functional properties, and become hypodense when exposed to human interleukin 3. *J Clin Invest* 1988, 81: 1986-92.
34. *Owen WF, Rothenberg ME, Silberstein DS, et al.* Regulation of human eosinophil viability, density and function by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor in the presence of 3T3 fibroblasts. *J Exp Med* 1987, 166: 129-41.
35. *Kaplan AP, Kuna P, Reddigari SR.* Chemokines: Chemotactic factors that activate basophils (Histamine-Releasing Factors) and eosinophils. In: Johansson SGO ed. *Progress in Allergy and Clinical Immunology*. Vol 3. Göttingen: Hogrefe and Huber Publishers, 1995, 30-7.
36. *Dahinden CA, Gaiser T, Brunner T, et al.* Monocyte chemoattractant protein 1 is a most selective basophil and eosinophil chemokine. *J Exp Med* 1994, 179: 751-6.
37. *Sur S, Kita H, Gleich G, Chenier TC, Hunt LW.* Eosinophil recruitment is associated with IL-5, but not with RANTES, twenty-four hours after allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1996, 97: 1272-8.
38. *Venge J, Lampinen M, Hakansson L, Rak S, Venge P.* Identification of IL-5 and RANTES as the major eosinophil chemoattractants in the asthmatic lung. *J Allergy Clin Immunol* 1996, 97: 1110-5.
39. *Sedgwick JB, Calhoun WJ, Vrtis RF, Bates ME, McAllister PK, Busse WW.* Comparison of airway and blood eosinophil function after in vivo antigen challenge. *Immunol* 1992, 149: 3710-8.
40. *Kita G.* The eosinophil: A cytokine-producing cell? *J Allergy Clin Immunol* 1996, 97: 889-92.
41. *Gleich GJ, Kita H, Adolphson CR.* Eosinophils. In: Frank MM, Austen AF, Claman HN, Unanue ER, eds. *Samter's immunological disease*. 5th ed. Boston: Little, Brown and Company, 1994, 204-45.
42. *Sullivan S, Broide DH.* Compartmentalization of eosinophil granulocyte-macrophage colony-stimulating factor expression in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996, 97: 966-76.
43. *Silberstein DS, Owen WF, Gasson JC, et al.* Enhancement of human eosinophil cytotoxicity and leukotriene synthesis by biosynthetic (recombinant) granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Immunol* 1986, 137: 3290-4.
44. *Lopez AF, Williamson DJ, Gamble IR, et al.* Recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor stimulates in vitro mature human neutrophil and eosinophil function, surface receptor expression and survival. *J Clin Invest* 1986, 78: 1220-8.
45. *Bruijnzeel PL, Kuijper PH, Rihs S, Betz S, Warringa RA, Koenderman L.* Eosinophil migration in atopic dermatitis. I: Increased migratory responses to N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine, neutro-

- phil-activating factor, platelet activating factor and platelet factor 4. *J Invest Dermatol* 1993, 100: 137-42.
46. Bischoff SC, De Weck AL, Dahinden CA. Interleukin-3 and granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor render human basophils responsive to low concentrations of complement component C3a. *Pro Natl Acad Sci USA* 1990, 87: 6813-7.
 47. Massey WA, Randall TC, Kagey-Sobotka A, et al. Recombinant human IL-1-alpha and -1-beta potentiate IgE-mediated histamine release from human basophils. *J Immunol* 1989, 142: 1875-80.
 48. Bischoff SC, Brunner T, De Weck AL, Dahinden CA. Interleukin-5 modifies histamine release and leukotriene generation by human basophils in response to diverse agonists. *J Exp Med* 1990, 172: 1577-82.
 49. Schroeder JT, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. The role of the basophil in allergic inflammation. *Allergy* 1995, 50: 463-72.
 50. Findlay SR, Lichtenstein LM. Basophil "releasability" in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1980, 122: 53-9.
 51. Guydon LD, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM, et al. Relationships between peripheral blood basophil releasability and lung physiology following antigen challenge in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 149: A962.
 52. Koshino T, Teshima S, Fukushima N, et al. Identification of basophils by immunohistochemistry in the airways of postmortem cases of fatal asthma. *Clin Exp Allergy* 1993, 23: 919-25.
 53. Salari H, Chen-Yeung M. Arachidonic acid biosynthesis in human bronchial epithelial cells. *Am Rev Resp Dis* 1989, 19: 635-43.
 54. Sousa AR, Poston RN, Lane SJ, Lee TH. Properties and characteristics of inflammatory and resident cells in asthmatic airways. In: Johansson SGO ed. *Progress in Allergy and Clinical Immunology*. Vol 3. Göttingen: Hogrefe and Huber Publishers, 1995, 55-62.
 55. Vignola AM, Chanez P, Campbell AM, et al. Expression and role of adhesion molecules in bronchial epithelial cells in asthma. In: Basomba A, Sastre J eds. *XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology, ECACI '95*. Proceedings I. Bologna: Monduzzi Editore, 1995, 143-50.
 56. Manolitsas ND, Trigg C, Mcaulay AE, et al. The expression of intercellular adhesion molecule-1 and the β 1-integrins in asthma. *Eur Respir J* 1994, 7: 1439-44.
 57. Vachier I, Godard OH, Michel FB, et al. Expression aberrante des antigenes HLA-DR du CMH classe II dans les cellules epitheliales bronchiques de l'asthmatique. *Comptes-rendus de l'Academie Des Science Serie III-Science* 1990, 311: 341-6.
 58. Staunton DE, Merluzzi VJ, Rothlein R, et al. A cell adhesion molecule, ICAM-1, is the major surface receptor for rhinoviruses. *Cell* 1989, 56: 849-53.
 59. Yssel H, De Waal Malefyt R, Roncarolo MG, et al. IL-10 is produced by subsets of human CD4+ T cell clones and peripheral blood T cells. *J Immunol* 1992, 149: 2378-84.
 60. Del Prete G, DeCarli M, Almerigogna F, Giudizi MG, Biagiotti R, Romagnani S. Human IL-10 is produced by both type 1 helper (Th1) and type 2 helper (Th2) T cell clones and inhibits their antigen specific proliferation and cytokine production. *J Immunol* 1993, 150: 353-60.
 61. Enk AH, Angeloni VL, Udey MC, Katz SI. Inhibition of Langerhans cell antigen presenting function by IL-10: a role for IL-10 in induction of tolerance. *J Immunol* 1993, 151: 2390-8.
 62. Takanashi S, Nonaka R, Xing Z, O'Byrne P, Dolovich J, Jordana M. Interleukin 10 inhibits lipopolysaccharide-induced survival and cytokine production by human peripheral blood eosinophils. *J Exp Med* 1994, 180: 711-5.
 63. Punnonen J, De Waal Malefyt R, van Vlasselaer P, Gauthat J-F, de Vries JE. IL-10 and viral IL-10 prevent IL-4 induced IgE synthesis by inhibiting the accessory cell function of monocytes. *J Immunol* 1993, 151: 1280-9.
 64. Rousset F, Garcia E, DeFrance T, et al. Human and viral IL-10 are potent growth and differentiation factors for activated human B lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, 89: 1890-3.
 65. Chen WF, Zlotnik A. IL-10: a novel cytotoxic T-cell differentiation factor. *J Immunol* 1991, 147: 528-34.
 66. 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: 1288-96.
 67. Shull MM, Ormsby I, Kier AB, et al. Targeted disruption of the mouse transforming growth factor- β 1 gene results in multifocal inflammatory disease. *Nature* 1992, 359: 693-9.
 68. Kovacs EJ. Fibrinogenic cytokines: the role of immune mediators in the development of scar tissue. *Immunol Today* 1991, 12: 17-23.
 69. Vercelli D. Immunoglobulin E regulation in humans, 1989-1994. *Allergy* 1995, 50 (suppl 25): 5-8.
 70. Cookson WOCM, Sharp PA, Faux JA, Hopkin JM. Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. *Lancet* 1989, 1: 1292-5.
 71. Bonini S. Bronchial asthma-no more doubts? *Allergy* 1996, 51: 203-5.
 72. Benard A, Desreumeaux P, Huglo D, Hoorelbeke A, Tonnel AB, Wallaert B. Increased intestinal permeability in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1173-8.
 73. Wallaert B, Desreumeaux P, Coppin MC, et al. Subclinical airway-like inflammation of intestinal mucosa in bronchial asthma. *Am J Crit Care Respir Med* 1995; 151: A776.