

# ASTIM İMMÜNOPATOGENEZİNDE T<sub>h</sub>17 HÜCRELERİNİN ROLÜ

Ayşe Bilge Öztürk<sup>1</sup>, Leyla Pur Özyiğit<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medeniyet Üniversitesi, SB. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Erişkin Allerji Ünitesi, İstanbul

<sup>2</sup>Amerikan Hastanesi, Allerji ve İmmünoloji Bölümü, İstanbul

## ÖZET

Geçmişte astımdaki hava yolu enflamasyonunun Th1 ve Th2 hücreleri arasındaki paradigma sonucu geliştiğine inanılıyordu. İlerleyen yıllarda Th1 ve Th2 T hücre popülasyonlarından farklı Treg ve Th17 T hücre alt grupları belirlendi ve bu hücreler arasındaki dengeninde de astım gelişiminde önemli olabileceği düşünölmeye başlandı. Güncel pek çok literatür, Th17 hücreleri tarafından salınan IL-17A'nın astım patogeneğinde ve özellikle de ağır persistan astımda önemli bir rolü olabileceğine işaret etmektedir. Ağır şiddet astımlı ve kortikosteroid dirençli astımlıların balgamlarında ve BAL sıvılarında IL-17 ve nötrofil düzeyi artmış olarak gösterilmiştir. Serum IL-17 seviyesinin yüksekliği, ağır astım için bağımsız bir risk faktörüdür. Astımda kortikosteroid direnci ve Th17 hücreleri arasında da kuvvetli bir ilişki vardır. IL-17A ve IL-17F, GR-? reseptör ekspresyonunu artırarak, kortikosteroid etkisinin azalmasına sebep olmaktadır. Yakın gelecekte, Th17 ve IL-17'nin özellikle steroid dirençli astımlılarda tümüyle aydınlatılması, bu hastalarda IL-17'yi hedef alan yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesini de sağlayacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Astım, IL-17, Th17, T<sub>reg</sub>, steroid direnci

## GİRİŞ

Astım, çocukları ve değişik yaş gruplarından erişkinleri etkileyen havayolunun çeşitli yapısal değişiklikleri ile ilişkili kronik inflamatuvar bir hastalıktır. En sık rastlanan kronik hastalıklardan biri olup, dünya çapında 300 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir (1). Bu rakamın ülkemiz için yaklaşık 3.5 milyon kişi civarında olduğu düşünülmektedir (1). Astım prevalansı ülkeler arasında değişkenlik göstermekle birlikte, ortalama % 1-28 arasında değişmektedir (1).

Astım, yardımcı T (T<sub>h</sub>) 2 hücreleri ile tetiklenen, burun ve üst hava yollarını da içeren tüm hava yollarının tek tip hastalığı olarak düşünölmekle birlikte; günümüzde farklı patofizyolojik

yolakların sebep olduğu, değişken şiddette hırıltı, nefes darlığı ve öksürük atakları ile kendini gösteren heterojen bir kronik havayolu enflamasyonu olarak tanımlanmaktadır (2). Astım karmaşık bir sendromdur ve oluşumunda genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol aldıkları bilinmesine karşın etyopatogenezi henüz tam açıklığa kavuşmamıştır (3). Belirlenen demografik, klinik ve immünolojik özellikler doğrultusunda farklı 'astım fenotipleri' adı altında astım alt grupları belirlenmeye çalışılmaktadır (4).

T<sub>h</sub>2 hücrelerinin ve başlıca interlökin (IL)-4, IL-5 ve IL-13 gibi sitokinlerin baskın olduğu yol aracılığı ile immünoglobülin (Ig)-E sentezi, havayolu eozinofili, düz kas hipertrofisi, mukus oluşumu ve havayolu aşırı duyarlılığı allerjik astım fenotipini oluşturmaktadır. Th1 hücreler, interferon-gamma (IFN-γ) aracılığı

ile  $T_h2$ 'leri inhibe ederek, T regülatör ( $T_{reg}$ ) hücreler ile birlikte allerjik astımda düzenleyici rol üstlenmektedir (5).  $T_h1/T_h2$  paradigma kavramı astım patogenezinde molöküler ve hücresele mekanizmaların anlaşılmasında ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde esas alınmıştır. Ancak astım immünoopatogenezindeki gelişmelerle birlikte, allerjik olmayan astım, geç başlangıçlı astım, fiks hava yolu obstrüksiyonu olan astım ve obez astımı gibi ayrı immünolojik patolojiler sonucu oluşan farklı fenotiplerin de var olduğu, bu farklı fenotiplerin hastalık seyri ve tedavi yöntemleri ile de birbirinden ayrıldığı gösterilmiştir (4). Özellikle de astımda yeni tedavi arayışı ile gündeme gelen monoklonal antikorların ancak doğru alt grubun tedavisinde kullanıldığında başarılı sonuçlar elde edildiğinin gözlemlenmesi, farklı fenotiplerin klinikte kullanılması zorunluluğunu ortaya çıkarmıştır.

Astım çeşitli morbiditeler ve mortaliteye sebep olmakla birlikte; etkin bir şekilde tedavi edilebilmekte ve pek çok hastada tam kontrol sağlanabilmektedir. Astım kontrolü sağlanamadığında ciddi ataklara, kişinin fiziksel aktivitesinde, solunum fonksiyonlarında ve hayat kalitesinde azalmaya ve hatta ölüme sebep olabilmektedir (2). Genellikle hafif ya da orta şiddetteki astım ile karşılaşılsa da vakaların % 10'unda hastalık ağır şiddettedir (6). Ağır astımda hastanın şikâyetleri sürekli, sık ataklar ve hastane yatışları görülür. Bu hasta grubunda, diğer astımlı hastaların aksine klasik tedavilere ve kortikosteroidlere direnç mevcuttur (6). Kortikosteroid direnci bu açıdan astımda önemli bir araştırma konusudur. Alta yatan mekanizmalar için, eozinofili ile karakterize olan klasik allerjik astım hastalığından farklı olarak, nötrofillerin daha ön planda olduğu bir astım alt tipinin varlığı öne sürülmüş ve ağır astımlı hastaların bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvılarında anlamlı derecede artmış nötrofil hakimiyeti tespit edilmiştir (7-8). Bu veriler ağır astımlıların balgamında, daha hafif şiddet olanlara kıyasla, artmış olarak tespit edilen nötrofil, IL-8 ve nötrofil peroksidazın varlığıyla da desteklenmiştir (9). Fizyolojik olarak, akut enfeksiyon veya hasar alanına IL-17 ile çağrılan ve doğal immünitede rol alan nötrofiller, ağır astımda ön plandadır ve astım ataklarını kötüleştirmektedir.  $T_h17$  hücreleri,  $T_h1$  ve  $T_h2$  hücrelerinden farklı bir alt grup olarak tanımlanmış ve yapılan çalışmalarda mukozal savunmada, otoimmün hastalıkların patogenezinde önemli bir yere sahip olduğu anlaşılmıştır. Yakın tarihli araştırmalar, IL-17 salınımı ile tanımlanan  $T_h17$ 'lerin astımda da önemli bir yere sahip olduğunu göstermiştir (10-13).

Bu derlemenin amacı,  $T_h17$  hücrelerinin özellikleri hakkında kısaca bilgi vermek ve bu hücrelerin astım immünoopatogenezindeki rolünü güncel literatürler eşliğinde tartışmaktır.

### **$T_h17$ Hücrelerinin Efektör Fonksiyonları**

$T_h17$  hücreleri IL-17A, IL-17F ve IL-22 üretimi ile karakterizedir ve ekstrasellüler organizmaların temizlenmesinde rol oynadıkları düşünülmektedir. IL-17A'nın başlıca kaynağı  $T_h17$  hücreleri,  $CD8^+$  T hücreleri,  $\gamma\delta$  T hücreleri, nötrofiller, monositler ve eozinofillerdir. IL-17A, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  gibi proenflamatuvar sitokinlerin, CXCL1, GCP-2, CXCL8 gibi kemokinlerin salınımına sebep olur. Prostaglandin E2, nitrik oksit, matriks metalloproteinaz üretimini artırır ve nötrofillerin dokuda toplanmasına sebep olur, ayrıca nötrofil homeostazını düzenler (13).

$T_h17$  hücreleri, IL-17A ile birlikte IL-17F de üretir. IL-17A ve IL-17F benzer fonksiyonlara sahiptir.  $T_h17$  hücreleri IL-17A ve IL-17F dışında IL-21 ve IL-22 de üretebilir. IL-21,  $T_h17$  hücrelerinin farklılaşmasına katkı, IL-7 veya IL-15 ile birlikte  $CD8^+$  T hücrelerinin farklılaşmasını ve çoğalmasını uyarır. Ayrıca, B hücre farklılaşmasını da düzenler, IgG<sub>1</sub> ve IgG<sub>3</sub> antikor üreten B hücrelerinin oranlarının artışına sebep olur. Makrofajlarda CXCL8'i, doğal öldürücü (Natural Killer - NK) hücrelerde sitotoksik aktiviteyi uyarır. IL-22 ise, hepatositlerde akut faz reaktanlarını artırır ve akut karaciğer enflamasyonunda koruyucu rol oynar. Epitel hücrelerinde  $\beta$ -defensin ekspresyonunu artırır ve epitel hiperplazisine sebep olur (13).

Hangi tip patojenlerin özellikle  $T_h17$  hücrelerini uyardıkları henüz netlik kazanmamıştır. Çünkü *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida albicans* gibi mantarlar, *Propionibacterium acne* gibi Gram (+) organizmalar, *Citrobacter rodentium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacteroides* ve *Borrelia* türleri gibi Gram (-) organizmalar gibi çok çeşitli patojenler  $T_h17$  hücrelerini uyarabilmektedir.  $T_h17$  hücrelerinin bu patojenlere karşı erken immün yanıtta rol aldıkları düşünülmektedir. Enfeksiyon veya lokal enflamasyon fazla miktarda IL-6 salınımına neden olur. TGF- $\beta$  ise anti-enflamatuvar sitokin olarak görev yapar. IL-6 ve TGF- $\beta$  varlığında retinoik asit reseptör ilişkili orphan reseptör (ROR)- $\gamma$ t ekspresyonu  $T_h17$  hücrelerinin gelişimini sağlar (13).  $T_h17$  hücrelerince üretilen IL-21, bu hücrelerin değişimi için pozitif feedback döngü görevi görür. IL-23,  $T_h17$  hücrelerini IL-17A, IL-17F, IL-21 ve IL-22 üretimi için stabilize eder. Ayrıca, signal transducer and activator of transcription (STAT)-

3 sinyali de  $T_h17$ 'lerin değişimi için gerekli görünmektedir. IL- $1\beta$ 'nın IL-23 ve IL-6 ile sinerjisi,  $T_h17$  hücrelerinin değişimini düzenler.  $T_h17$  hücreleri, CCR4 ve CCR6 ekspresyonu ile karakterizedir (13).

### Hayvan Modellerinde $T_h17$ ve Astım

$T_h17$  hücrelerinin astımdaki rolünün belirlenmesi allerjik astım hayvan modelleri aracılığı ile gerçekleşmiştir. Astım ile IL-17 ilişkisini kuran ilk çalışmalarda IL-17RA knockout farelerde ovaalbümin (OVA) ile indüklenen havayolu eozinofilisinin, OVA'ya özgün IgE değerinin ve  $T_h2$  hücre sitokinlerinin azaldığı bulunmuştur (14). Bu veriler IL-17'nin allerjik  $T_h2$  cevabına yol açtığını göstermiştir. Ayrıca OVA ile uzun süre provokasyon yapılarak geri dönüşümsüz hava yolu remodellingi oluşturulan bir hayvan modelinde artmış IL-17'nin, kollajen depolanması ve havayolu düz kas hipertrofisine sebep olduğu saptanmıştır (15). İlerleyen çalışmalarda,  $T_h17$  hücrelerinin nötrofilik enflamasyona sebep olduğu ve  $T_h2$ 'ler ile birlikte havayolu aşırı duyarlılığına yol açtığı ve nötrofilik astım olarak düşünülen bir fenotip ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (16). Bazı çalışmalarda, IL-17A'nın OVA duyarlanması öncesi nötralize edilmesi ile nötrofil göçünün azalmasının yanısıra,  $T_h2$  sitokinlerinin üretimini ve havayolundaki eozinofilinin de azaldığı gösterilmiştir (17). Allerjik havayollarında  $T_h17$  hücrelerinin gösterilmesinde farklı hayvan modelleri de kullanılmıştır. Keyhole limpet hemosiyinin (KLH) antijen ile duyarlanma ve provokasyon modelinde, araştırmacılar IL-17A ve IL-17F knockout farelerde farklı fenotipik özellikler göstermişlerdir (18). IL-17A knockout farelerde azalmış havayolu eozinofilisi ve azalmış nötrofil saptanırken, IL-17F knockout farelerde nötrofil azalsa da eozinofili artmıştır. Genetik olarak astıma yatkınlığı farklı farelerde, ev tozu akaları ile allerjik hava yolu duyarlılığı oluşturulmuştur (19). Ciddi havayolu aşırı duyarlılığı elde edilen ağır astıma yatkınlığı olanlarda, daha hafif formlarla kıyaslandığında,  $T_h2$  sitokinlerinin yanında IL-17A sitokinlerinin de üretilmekte olduğu saptanmıştır. Böylelikle IL-17'nin astımın ağırlığı ile ilişkisi gösterilmiştir. Ağır astıma yatkınlığı olan bu fare grubunda IL-17A'nın blokajı ile havayolu duyarlılığında azalma da gözlenmiştir. Bu yöntem aracılığı ile ayrıca anaflatoksinlerin kompleman aktivasyonu aracılığı ile  $T_h17$  cevabını yönlendirdiği de tespit edilmiştir.

### Astımda $T_h17$ Hücrelerinin Rolü

$T_h17$  hücrelerinin ve IL-17'nin astımdaki rolü tüm ayrıntıları ile aydınlatılmamış olsa da, bu hücrelerin astımdaki önemini destekleyen pek çok güçlü kanıt vardır. Geçmişte astımdaki

hava yolu enflamasyonunun  $T_h1$  ve  $T_h2$  hücreleri arasındaki dengenin bozulması sonucu gelişine inanılıyordu. İlerleyen yıllarda  $T_h1$  ve  $T_h2$  hücre popülasyonlarından farklı olarak Treg ve  $T_h17$  hücre alt gruplarının belirlenmesiyle birlikte, bu hücreler arasındaki dengende de astım gelişiminde önemli olabileceği düşünülmeye başlandı. Pekçok çalışma ile allerjik astımlı hastaların BAL sıvılarında Treg hücre sayısının azaldığı ve bu hücrelerin kontrol grubunda olduğu gibi allerjen tarafından uyarılmış  $CD4^+$  T hücrelerinin proliferasyonunu ve sitokin salınımını inhibe etmediği gösterildi (20-22). Benzer başka bir çalışmada ise, allerjik astımlı hastaların periferik kan örneklerinde  $T_h17$  hücrelerinin sayısının kontrol grubuna kıyasla belirgin olarak arttığı ve Treg hücrelerinin ise anlamlı düzeyde azaldığı saptandı (23). Zhao Y. ve ark, allerjik astımlı ve kontrol grubu periferik kan örneklerinde flow sitometri ile  $T_h1$ ,  $T_h2$  ve  $T_h17$  T hücre alt gruplarını inceledikleri çalışmada,  $T_h17$  hücrelerinin astımlı hastalarda belirgin olarak arttığını ve bu artışında astım şiddeti ile orantılı olarak yükseldiğini saptamış, ayrıca, IL-17'nin benzer şekilde astımlı hastalardan elde edilmiş hücre kültür süpernatantlarında daha yüksek miktarda olduğunu gözlemlemişlerdir. Ağır astımlılarda ise IL-17 düzeyi hafif veya orta şiddet astımlılara göre daha yüksek saptanmıştır (24). Benzer iki çalışmada da, astımlı hastaların periferik kanlarında CCR6 $^+$ CD4 $^+$  hücre sayısının arttığı ve bu hücrelerin IL-17A, IL-21 ve IL-22 sitokinlerini ürettiği gösterilmiştir (25, 26). Astımlı hastaların bronş biyopsilerinde IL-17A mRNA ve protein ekspresyonunun arttığı ve bu sitokinin fibroblastlarda enflamatuvar mediatörlerin salınımına sebep olduğu tespit edilmiştir (27-29). Bullen DM ve ark. tarafından astımlı hastalar ve kontrol grubu indükte balgam örneklerinde IL-17A mRNA ekspresyonunu saptamışlardır (27). IL-17A ekspresyonu astımlı hastaların balgamlarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek, balgam nötrofilleri, hafif şiddet astımlılara kıyasla orta ve ağır şiddet astımlı hastalarda daha yüksek tespit edilmiştir. Tüm orta ve ağır astımlı hastaların balgamlarında IL-17A yüksek saptanırken, hafif astımlıların sadece yarısında bu yükseklik gözlenmiştir. Artmış balgam IL-17A düzeyi ayrıca bronş duyarlılığı ile de ilişkili görülmektedir (28). Mevcut çalışmalar,  $T_h17$  hücreleri tarafından salınan IL-17A'nın astım patogenezinde ve özellikle de ağır şiddet astımda önemli bir rolü olabileceğini düşündürmektedir.

### $T_h17$ Hücreleri ve Astım Şiddeti

Artmış IL-17 ve nötrofil düzeyi ağır şiddet astımlı ve kortikosteroid dirençli astımlıların balgamlarında ve BAL sıvılarında bulunmuştur (26, 30). IL-17, nötrofillerin dokuya

toplanmasını ve havayolu düz kas ve epitel hücrelerini aktive ederek bu hücrelerden proenflamatuvar sitokinlerin salınımını sağlamaktadır (31). Çocuk astımlılarda yapılan bir çalışmada, serum IL-17 ve FeNO düzeyleri ağır astımlılarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (32). CD4<sup>+</sup>IL-17A<sup>+</sup> T hücre yüzdesi orta ve ağır persistan astımlılarda, hafif astımlılara göre daha yüksek bulunmuştur. Serum IL-17 düzeyi ile FeNO düzeyi arasında kuvvetli bir pozitif korelasyon, serum IL-17 düzeyi ile astım kontrol testi skorları arasında da negatif korelasyon gösterilmiştir (32).

Serum IL-17 seviyesinin 20 pg/mL üzerinde yüksekliği ağır astım için bağımsız bir risk faktörüdür (33). Pekçok ağır astımlı hasta, standart steroid tedavisine dirençlidir. Steroid direnci bu hastaların havayollarında nötrofilik enflamasyonun ve T<sub>h</sub>17 hücrelerinin varlığı ile ilişkilendirilmiştir (26, 30). Artmış IL-17A orta ve ağır persistan astımlıların submukozalarında tespit edilmiş ve nötrofilik enflamasyonun, havayolu submukozal bezlerindeki hipersekresyona ve remodellinge katkıda bulunduğu düşünülmüştür (30). T<sub>h</sub>17 hücreleri ayrıca ağır astımda önemli bir mediyatör olan TNF- $\alpha$  üretimine sebep olur. T<sub>h</sub>17 hücrelerinin uyarılması IL-6 ve TGF- $\alpha$  gibi sitokinlerin salınımını da artırır ve tüm bu sitokinler astım şiddetinin artışına katkıda bulunur. IL-23, T<sub>h</sub>17 hücrelerinin düzenlenmesinde önemli bir mediyatördür ve bu fenotipik değişikliklerin devam etmesinde etkin bir rolü vardır (24). Vazquez-Tello A. ve ark. kortikosteroid direnci ve Th17 hücreleri arasındaki ilişkiyi göstermiştir (34). Bu çalışmada, IL-17A ve IL-17F hafif astımlıların bronş epitel hücrelerinde glukokortikoid reseptör-beta (GR- $\beta$ ) mRNA ekspresyonunu arttırmıştır. GR- $\beta$  reseptörü inhibitör reseptör olarak görev yapıp, kortikosteroid etkisinin azalmasına yol açmaktadır. Aynı çalışmada, bronş epitel hücrelerinden IL-17A ile indüklenen IL-6 salınımının deksametazon ile baskılanmadığı da saptanmıştır. Tüm bu araştırmalar, IL-17A'nın astımlı hastalarda steroid direncinde de kritik bir rol oynadığını desteklemektedir.

### **Tedavi hedefi olarak T<sub>h</sub>17'ler**

Hayvan çalışmalarında, IL-17 aktivitesinin anti-IL-17 antikorları ile blokajı antijen ile indüksiyon sonrası BAL sıvısında artmış lenfosit, nötrofil ve eozinofil hücre sayısında, IL-4, IL-5 ve IL-13 seviyesinde ve bronş duyarlılığında azalmaya sebep olmaktadır (29). Hayvan çalışmaları, IL-17 blokan antikorlarının astım hastalarında bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir. Bu antikorların, Chron hastalığı, romatoid artrit ve psöriazis gibi hastalıklarda klinik kullanımına

dair çalışmalar sürmektedir (35). Kuestner RE ve ark, IL-17F ve IL-17'ye yüksek afinite ile bağlanan soluble bir IL-RC reseptör üretmiştir (36). Hayvan çalışmaları, IL-17A antikorları IL-25 stimülasyonu sonrası gelişen IL-4 ve IL-13 üretimi ile ilişkili pulmoner enflamasyonu ve bronş duyarlılığını inhibe ettiğini göstermektedir (35). Bu nedenle, T<sub>h</sub>17 hücrelerinin fonksiyonlarını düzenleyen IL-23'ün blokajı da diğer bir tedavi seçeneği olarak düşünülmektedir. Makrofaj ve dendritik hücreler gibi antijen sunan hücrelerden salınan IL-23, IL-17 üretimini düzenlemektedir. Farelerde yapılmış çalışmalarda, artmış IL-23 düzeyi, artmış T<sub>h</sub>2 sitokin salınımı, havayollarına eozinofil birikimi, goblet hücre hiperplazisi ve bronş duyarlılığı ile ilişkili bulunmuştur (35). IL-23 aktivitesinin inhibisyonu, nötrofil, eozinofil ve lenfositlerin hava yollarında toplanmasını ve Th2 sitokinlerinin üretimini azaltmaktadır. IL-6'nın T<sub>h</sub>17'ler için kuvvetli bir uyarıcı olduğu bilinmektedir. IL-6, Treg ve T<sub>h</sub>17 hücreleri arasındaki dengede önemlidir (35). IL-6'nın blokajı astımda T<sub>h</sub>17 ilişkili enflamasyonun inhibisyonunda etkili olabilir. IL-1, T<sub>h</sub>17'lerin gelişiminde önemli bir role sahiptir. Hayvan çalışmalarında rekombinan IL-1 reseptör antagonistleri astım semptomlarında gerileme sağlamıştır (29). IL-4 ve IFN- $\gamma$  ise IL-17 üreten T hücre popülasyonunda azalmaya sebep olmaktadır. Hayvan astım çalışmalarında, IFN- $\gamma$ 'nın havayolu eozinofilisini, IL-4 ve IL-13 üretimini, mukus üretimini IL-17 düzeyini azaltarak gerçekleştirdiği gösterilmiştir (35). Bunlarla birlikte transkripsiyon faktör inhibitörleri, kinaz inhibitörleri ve fosfodiesteraz 4 inhibitörleri IL-17 ekspresyonunu azaltarak enflamasyonu kontrol altına alabilmeyi hedeflemektedir (35). IL-7 konak savunmasında etkili bir sitokindir. Bu sitokinin blokajı antitümör aktivitesinin azalması ve oportunistik enfeksiyonların artışı gibi olumsuz etkilere yola açabilir (35). Ancak, yapılacak yeni çalışmalar ışığında yakın gelecekte, özellikle steroid dirençli astımlılarda IL-17 blokajını hedefleyen tedavilerin bu hastalar için umut ışığı olup olmayacağı sorusu aydınlanacaktır.

Sonuç olarak, astım patogenezi astım fenotipine göre farklılık göstermektedir. Güncel pek çok literatür, T<sub>h</sub>17 hücreleri tarafından salınan IL-17A'nın astım patogenezinde ve özellikle de ağır persistan astımda önemli bir rolü olabileceğine işaret etmektedir. Astımda kortikosteroid direnci ve T<sub>h</sub>17 hücreleri arasında da kuvvetli bir ilişki vardır. T<sub>h</sub>17 ve IL-17'nin özellikle steroid dirençli astımlılarda tümüyle aydınlatılması, bu hastalarda IL-17'yi hedef alan yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesini de sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR:

1. Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2014. Türk Toraks Dergisi 2014;15(1): 1-80.
2. Global Initiative for Asthma (GINA) Pocket Guide for Asthma Management and Prevention 2009. [www.ginasthma.org/](http://www.ginasthma.org/)
3. D.A. Schwartz. Gene-environment interactions and airway disease in children. *Pediatrics* 2009; Suppl 3: S151-S159.
4. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012;18(5):716-725.
5. Afshar R, Medoff BD, Luster AD. Allergic asthma: a tale of many T cells. *Clin Exp Allergy* 2008;38:847-1857.
6. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Ameredes BT, Bacharier L, et al; National Heart, Lung, Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(2):405-413.
7. Leung DY, Bloom JW. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(1):3-22.
8. Wenzel SE, Szeffler SJ, Leung DJ, Sloan SI, Rex MD, Martin RJ. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:737-743.
9. Jatakanon A, Uasuf C, Maziak W, Lim S, Chung KF, Barnes PJ. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1532-1539.
10. Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Dong C, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol* 2005;6(11):1133-1141.
11. Molet S, Hamid Q, Davoine F, Olivenstein R, Elias J, Chakir J, et al. IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(3):430-438.
12. Wakashin H, Hirose K, Maezawa Y, Kagami S, Suto A, Watanabe N, et al. IL-23 and Th17 cells enhance Th2-cell-mediated eosinophilic airway inflammation in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(10):1023-1032.
13. Bettelli E, Korn T, Oukka M, Kuchroo VK. Induction and effector functions of TH17 cells. *Nature* 2008;453:1051-1057.
14. Cohn L, Homer RJ, Marinov A, Rankin J, Bottomly K. Induction of airway mucus production by T helper 2 (Th2) cells: a critical role for interleukin 4 in cell recruitment but not mucus production. *J Exp Med* 1997;186:1737-1747.
15. Schnyder-Candrian S, Togbe D, Couillin I, Mercier I, Brombacher F, Quesniaux V, et al. Interleukin-17 is a negative regulator of established allergic asthma. *J. Exp. Med* 2006;205:2715-2725.
16. Wang Q, Li H, Yao Y, Xia D, Zhou J, The overexpression of heparin-binding epidermal growth factor is responsible for Th17-induced airway remodeling in an experimental asthma model. *J. Immunol* 2010;185:834-841.
17. Wang YH, Voo KS, Liu B, Chen CY, Uygungil B, Spoede W et al. A novel subset of CD4(+) T(H)2 memory/effector cells that produce inflammatory IL-17 cytokine and promote the exacerbation of chronic allergic asthma. *J Exp Med.* 2010;207:2479-2491.
18. Yang XO, Chang SH, Park H, Nurieva R, Shah B, Acero L, Wang YH, Schluns KS, Broaddus RR, Zhu Z, Dong C. Regulation of inflammatory responses by IL-17F. *J Exp Med.* 2008;205:1063-1075.
19. Hellings PW, Kasran A, Liu Z, Vandekerckhove P, Wuyts A, Overbergh L, Mathieu C, Ceuppens JL. Interleukin-17 orchestrates the granulocyte influx into airways after allergen inhalation in a mouse model of allergic asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2003;28:42-50.
20. Hartl D, Koller B, Mehlhorn AT, Reinhardt D, Nicolai T, Schendel DJ, et al. Quantitative and functional impairment of pulmonary CD4+CD25hi regulatory T cells in pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1258-1266.
21. Grindebacke H, Wing K, Andersson AC, Suri-Payer E, Rak S, Rudin A. Defective suppression of Th2 cytokines by CD4+CD25+ regulatory T cells in birch allergics during birch

pollen season. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1364-1372.

22. Ling EM, Smith T, Nguyen XD, Pridgeon C, Dallman M, Arbery J, et al. Relation of CD4+CD25+ regulatory T-cell suppression of allergen-driven T-cell activation to atopic status and expression of allergic disease. *Lancet* 2004; 363:608-615.

23. Wei B, Zhang I, Li L, Li M, Shang Y. T helper 17 cells and regulatory T-cell imbalance in paediatric patients with asthma. *J Int Med Res* 2011;39(4):1293-305.

24. Zhao Y, Yang J, Gao YD, Guo W. Th17 immunity in patients with allergic asthma. *Int. Arch Allergy Immunol* 2010;151: 297-307.

25. Cosmi L, Maggi L, Santarlasci V, Capone M, Cardilicchia E, Frosali F, et al. Identification of a novel subset of human circulating memory CD4(+) T cells that produce both IL-17A and IL-4. *J. Allergy Clin. Immunol* 2010;125:222-230.

26. Wong CK, Lun SW, Ko FW, Wong PT, Hu SQ, Chan IH, et al. Activation of peripheral Th17 lymphocytes in patients with asthma. *Immunol. Invest* 2009;38:652-664.

27. Bullens DM, Truyen E, Coteur T, Dilissen E, Hellings PW, Dupont LJ, et al. IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients: linking T cell driven inflammation and granulocytic influx? *Respir Res* 2006;7:135.

28. Matsunaga K, Yanagisawa S, Ichikawa T, Ueshima K, Akamatsu K, Hirano T, et al. Airway cytokine expression measured by means of protein array in exhaled breath condensate: correlation with physiologic properties in asthmatic patients. *J Allergy Clin. Immunol* 2006;118: 84-90.

29. Wong CK, Ho CY, Ko FW, Chan CH, Ho AS, Hui DS, et al. Proinflammatory cytokines (IL-17, IL-6, IL-18 and IL-12) and Th cytokines (IFN-gamma, IL-4, IL-10 and IL and IL-13) in patients with allergic asthma. *Clin. Exp. Immunol* 2001;125:177-183.

30. Aujla SJ, Alcorn JF. T(H)17 cells in asthma and inflammation. *Biochim Biophys Acta* 2011;1810(11):1066-79.

31. Zijlstra GJ, Ten Hacken NH, Hoffmann RF, van Oosterhout AJ, Heijink IH. Interleukin-17A induces glucocorticoid insensitivity in human bronchial epithelial cells. *Eur Respir J* 2012; 39:439-45.

32. Chien JW, Lin CY, Yang KD, Lin CH, Kao JK, Tsai YG. Increased IL-17A secreting CD4+ T cells, serum IL-17 levels and exhaled nitric oxide are correlated with childhood asthma severity. *Clin Exp Allergy* 2013;43(9):1018-26.

33. Agache I, Ciobanu C, Agache C, Anghel M. Increased serum IL-17 is an independent risk factor for severe asthma. *Respir Med* 2010;104:1131-7.

34. Vazquez-Tello A, Semlali A, Chakir J, Martin JG, Leung DJ, Eidelman DH, et al. Induction of glucocorticoid receptor-beta expression in epithelial cells of asthmatic airways by T-helper type 17 cytokines. *Clin Exp Allergy* 2010;40:1312-1322.

35. Park SJ, Lee YC. Interleukin-17 regulation: an attractive therapeutic approach for asthma. *Respiratory Research* 2010, 11:78.

36. Kuestner RE, Taft DW, Haran A, Brandt CS, Brender T, Lum K, et al. Identification of the IL-17 receptor related molecule IL-17RC as the receptor for IL-17F. *J Immunol* 2007;179:5462-5473.