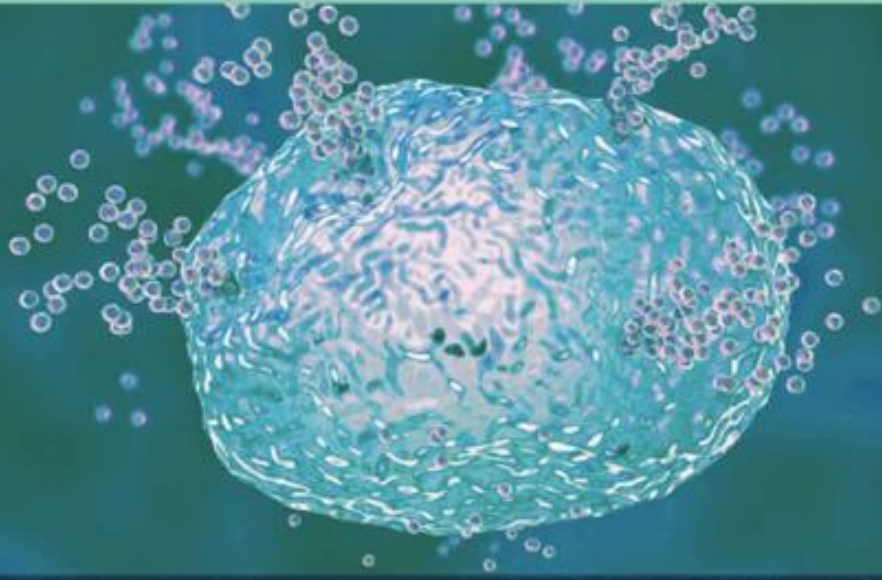


Ninth Edition



MIDDLETON'S

ALLERGY

Principles and Practice

EDITED BY A. Wesley Burks • Stephen T. Holgate • Robyn E. O'Hehir
David H. Broide • Leonard B. Bacharier
Gurjit K. Khurana Hershey • R. Stokes Peebles, Jr.

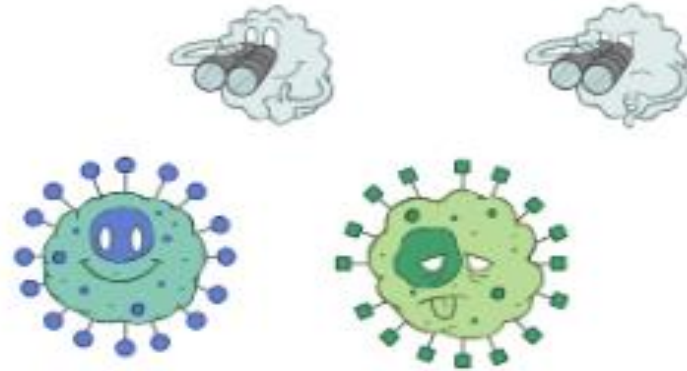


İnnate İmmünite (doğuştan gelen bağışıklık)

Dr. Nur Beyza EMİRALI

giriş

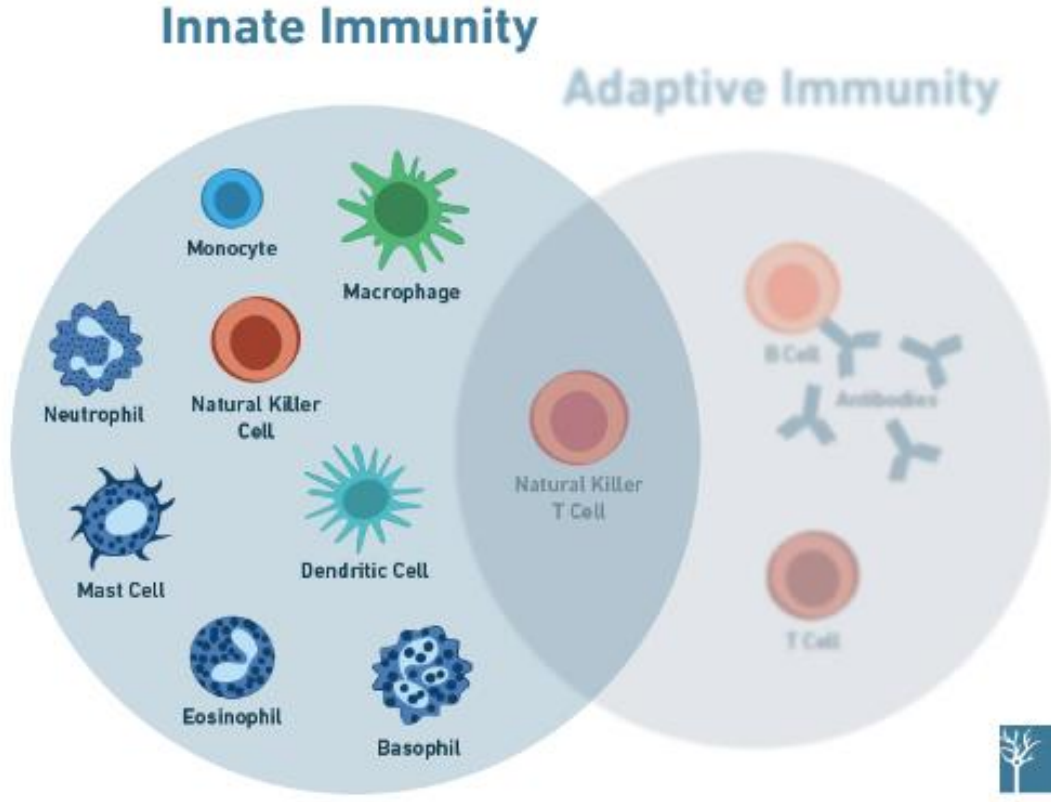
- **Doğuştan gelen bağışıklık sistemi (innate immünite)**, bariyer ve bağışıklık hücreleri, antimikrobiale moleküller ile potansiyel patojenlere anında koruma sağlar.
- Etkili bir doğal bağışıklık sistemi **“kendi”** ve **“kendinden olmayanı”** ayırt ederek patojenlerin tanınması, tutulması ve temizlenmesi için mekanizmaların hızla uyarılmasını, sonraki maruziyetlerde daha etkili şekilde yanıt verilip, uzun vadede adaptif bağışıklığın uyarılmasını ve bu süreçte hastalığa neden olan patojenlerin tepkilerin düzenlenmesini içerir.



giriş

- İnnate immünite, konakçıya yabancı mikroorganizmaların, '*patojen ilişkili moleküler patern (PAMP)*' ve hasarlı hücrelerde oluşan '*hasarlı hücre ilişkili moleküler paternler (DAMP)*' olarak adlandırılan moleküler modeller ile tanınmasıyla başlatılır. PAMP ve DAMP ile aktive olan reseptörlere patern tanıma reseptörleri (**PRR**) denir.
- Bu reseptörler germ hattında kodlanır ve doğumdan itibaren mevcuttur; antijene yanıt olarak klonal seçilimle üretilmezler.

giriş



- İnnate immünite, ilk müdahale rollerine ek olarak adaptif bağışıklığı aktive eder, inflamasyonu düzenler ve organizmanın gelişmesine, büyümesine izin vermek için homeostazı korur.
- **Ne yazık ki, alerjik duyarlılık, inflamasyon ve hastalıklar, doğuştan gelen bağışıklığın anormal gelişiminden kaynaklanabilir.** Alerjinin doğuştan gelen kökleri bu bölümde ele alınacaktır.



İnate immünite tarafından mikrobiyal tanıma

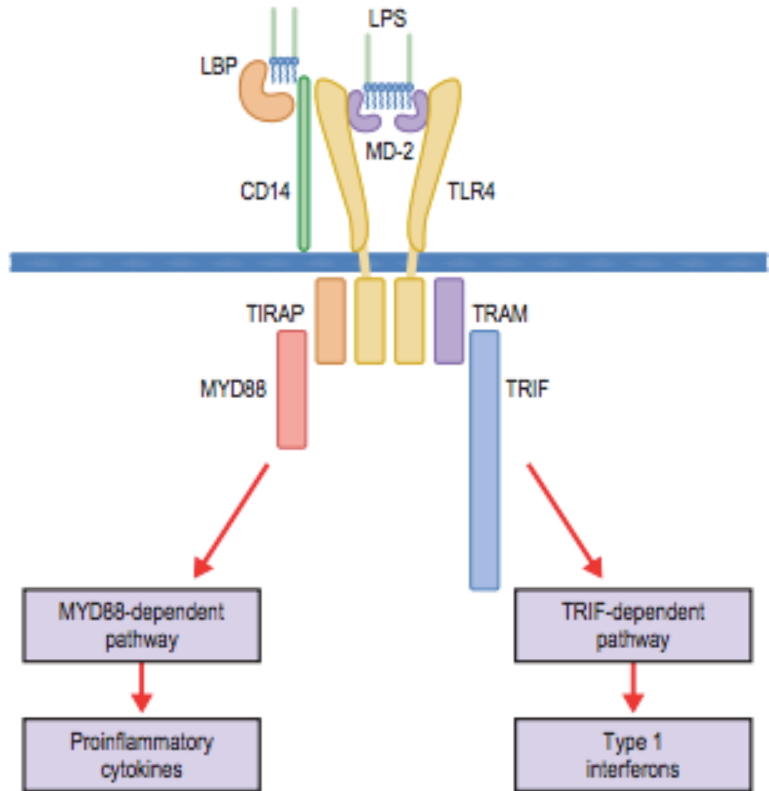
- İnate immünite sisteminin PRR'leri (Tablo 1.1), mikrobiyal bileşenlere karşı genetik olarak önceden belirlenmiş özgüllükte dirler.
- Doğal seçim, mikroplara özgü PAMP'leri tanımak için bu reseptörlerin repertuarını oluşturmuş ve rafine etmiştir. Farklı PAMP yapıları birbirlerinden biyokimyasal olarak farklı olsa da, ortak özelliklere sahiptirler:
 - PAMP'ler yalnızca mikroplar tarafından üretilir, konakçıları tarafından üretilmez.
 - PAMP'ler, genellikle tüm patojen sınıfları tarafından paylaşılan yaygın moleküler yapılardır.
 - PAMP'ler genellikle mikrobun bütünlüğü, hayatta kalması ve patojenitesi için temel öneme sahiptir.

TABLE 1.1 Innate Pattern Recognition Receptors in Humans

Pattern Recognition Receptors	Pathogen-Associated Molecular Pattern Structures Recognized	Functions
Secreted		
Antimicrobial peptides α - and β -defensins Cathelicidin (LL-37) Dermcidin RegIII γ	Microbial membranes (negatively charged)	Opsonization, microbial cell lysis, immune cell chemoattractant
Collectins		
Mannose-binding lectin	Microbial mannan	Opsonization, complement activation, microbial cell lysis, chemoattraction, phagocytosis
Surfactant proteins A and D	Bacterial cell wall lipids; viral coat proteins	Opsonization, killing, phagocytosis, proinflammatory and antiinflammatory mediator release
Pentraxins		
C-reactive protein	Bacterial phospholipids (phosphorylcholine)	Opsonization, complement activation, microbial cell lysis, chemoattraction, phagocytosis
Secreted and Membrane Bound		
CD14	Endotoxin	TLR4 signaling
LPS binding protein	Endotoxin	TLR4 signaling
MD-2	Endotoxin	TLR4 coreceptor
Membrane Bound		
Toll-like receptors ^a	Microbial PAMPs	Immune cell activation
C-type lectin receptors		
Mannose receptor (CD206)	Microbial mannan	Cell activation, phagocytosis, proinflammatory mediator release
DECTIN-1	β -1,3-Glucan	Cell activation, phagocytosis, proinflammatory mediator release
DECTIN-2	Fungal mannose	Cell activation, phagocytosis, proinflammatory mediator release
DC-SIGN	Microbial mannose, fucose	Immunoregulation, IL-10 production
Siglecs	Sialic acid containing glycans	Cell inhibition, endocytosis
Cytosolic		
NOD-like Receptors		
NOD-1	Peptidoglycans from gram-negative bacteria	Cell activation
NOD-2	Bacterial muramyl dipeptides	Cell activation
NLRP1	Anthrax lethal toxin	PAMP recognition in inflammasome
NLRP3 (cryopyrin)	Microbial RNA	PAMP recognition in inflammasome
NLRC4	Bacterial flagellin	PAMP recognition in inflammasome
RIG-I and MDA5	Viral double-stranded RNA	Type 1 IFN responses
Cyclic GMP-AMP synthase (cGAS)	Cytosolic double-stranded DNA	Type 1 IFN responses

DC-SIGN, Dendritic cell-specific intracellular adhesion molecule 3 (ICAM-3)-grabbing nonintegrin; DECTIN, dendritic cell-specific receptor; IFN, interferon; IL, interleukin; LPS, lipopolysaccharide; MD-2, myeloid differentiation factor 2 (also called lymphocyte antigen 96 [LY96]); MDA5, melanoma differentiation-associated 5 (also called interferon induced with helicase domain 1 [IFIH1]); NLR, NOD-like receptor; NOD, nucleotide-binding oligomerization domain protein; PAMP, pathogen-associated molecular pattern; RegIII γ , regenerating islet-derived 3 γ (REG3G); RIG-I, retinoic acid-inducible 1 (also called DDX58); Siglecs, sialic acid-binding immunoglobulin-like lectins; TLR, toll-like receptor.

- Örneğin, bakteriyel endotoksin, tüm gram-negatif bakterilerin dış zar tabakasının çoğunu oluşturan lipopolisakkarit (LPS) bir PAMP'dir. (şekil-1.1). (1)

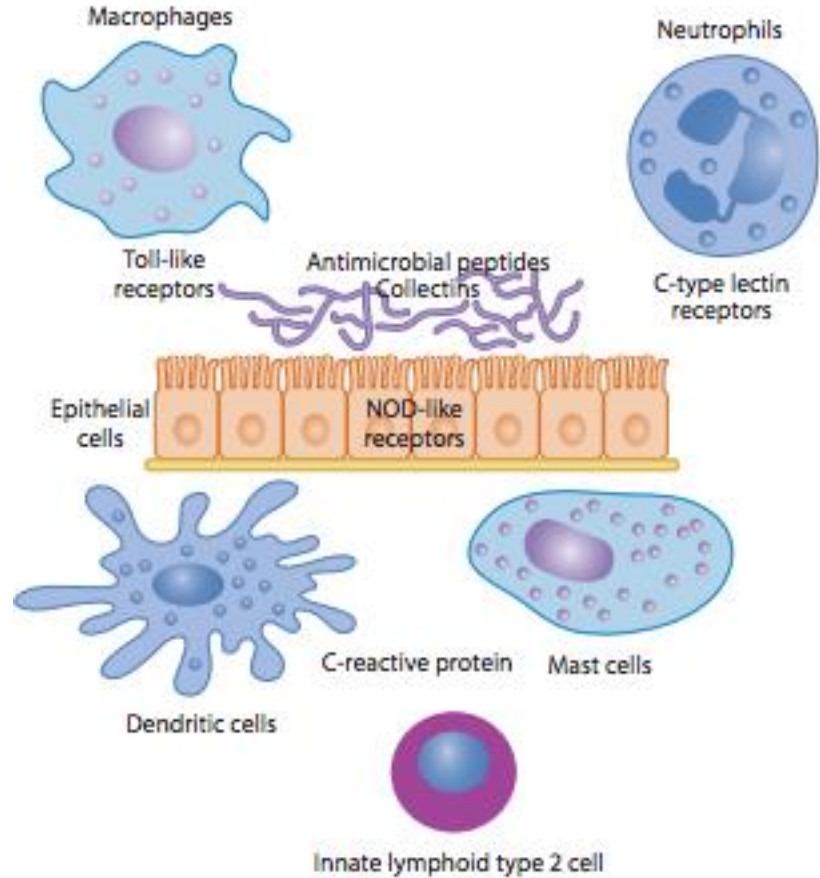


Şekil 1.1. TLR4 aracılığıyla endotoksin tanınması ve hücre aktivasyonu. Gram (-) bakterilerin dış duvarındaki lipopolisakkarit (LPS) (yani endotoksin), çözünür LPS bağlayıcı protein (LBP) ve CD14 tarafından bağlanan ve miyeloid farklılaşma faktörü 2'ye (MD-2) aktarılan prototipik bir mikrobiyal patojen ilişkili moleküler patterndir (PAMP). MD-2, LPS'ye spesifik olarak bağlanır ve TLR4 ile sinyal ileten multimerler oluşturur. MYD88'e bağlı yol, inflamatuvar sitokinlerin (örn. TNF- α , IL-1, IL 6, IL-8) ve kostimülatör moleküllerin (örn. CD80) ekspresyonunu indükler. TRIF'e bağlı yol, tip 1 interferonların ve interferon indüklenebilir genlerin uyarılmasını sağlar.

MD-2, miyeloid farklılaşma faktörü 2 (ayrıca lenfosit antijeni 96 [LY98] olarak da adlandırılır); **MYD88**, miyeloid farklılaşma birincil yanıt geni 88; **TIRAP**, toll-interlökin-1 reseptörü (**TIR**) alanı içeren adaptör proteini; **TRAM**, TRIF ile ilişkili adaptör molekülü; **TRIF**, TIR alanı içeren adaptör proteini indükleyen interferon β (ayrıca toll benzeri reseptör adaptör proteini 1 [TICAM1] olarak da adlandırılır).

- İnnate immünite, T ve B lenfositlerin rol aldığı adaptif bağışıklık sisteminden farklıdır.
- Her T ve B lenfosit, yapısal olarak benzersiz bir reseptör edinip, çeşitli ve neredeyse sınırsız bir antijen özgüllüğü repertuarı oluşturur. Bu sistem, bir organizmanın ömrü boyunca antikorların daha fazla çeşitlenmesine, özgüllüğüne izin verir **ancak kuşaklara aktarılamaz**.
- Buna karşılık, innate immünite, her konak için bireyselleştirilemez ancak evrimsel olarak korunarak **kuşaklara aktarılır**.⁽²⁾

Pattern tanıma reseptörleri (PRR)



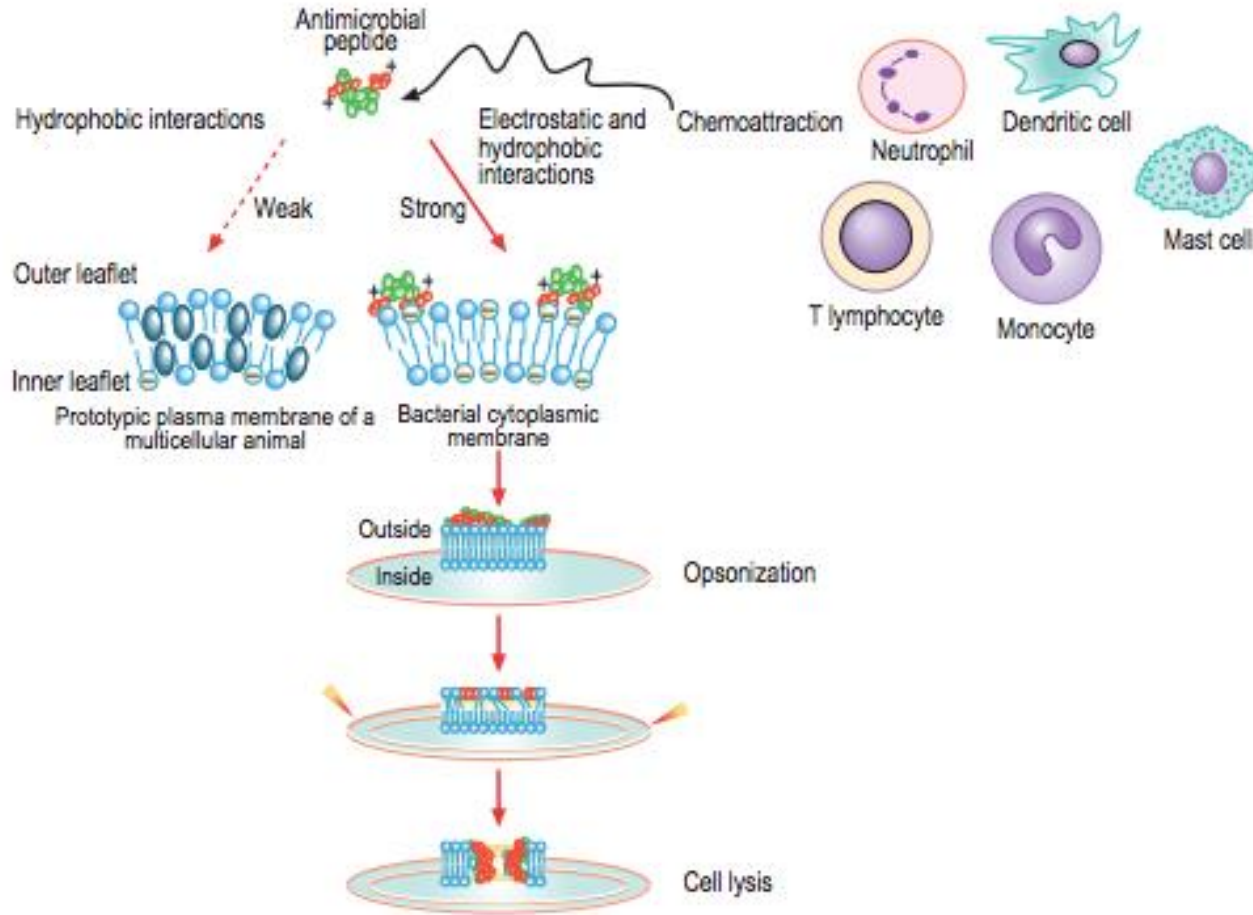
Şekil 1.2. pattern tanıma reseptörlerinin ana kategorileri ve bunları ifade eden doğuştan gelen bağışıklık hücre tipleri.

NOD, Nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı proteini.

- Doğal bağışıklık sisteminin PRR'leri salgılanan reseptörler ve transmembran sinyal ileten reseptörler olmak üzere iki gruba ayrılır (tablo-1).
- Salgılanan PRR'ler; doğrudan mikrobiyal öldürme, transmembran reseptörleri için yardımcı proteinler olarak görev alma, fagositoz için opsonizasyon, doğuştan ve adaptif bağışıklık efektör hücrelerinin kemoatraksiyonu gibi çoklu etkilere sahiptir (şekil-1.2).

Antimikrobiyal Peptitler(AMP)

- Antimikrobiyal peptitler (**AMP'ler**), aktive edilmiş doğuştan bağışıklık hücreleri tarafından salgılanan, geniş antimikrobiyal aktiviteye sahip, oldukça çeşitli küçük katyonik peptitlerdir. Tüm AMP'lerin temel ortak özelliği, amfipatik yapıda olmalarıdır (şekil-1.3).
- AMP'ler, hava yolu, cilt, bağırsak ve idrar yolundaki hematopoietik hücreler ve epitel hücreler tarafından üretilir.^(5,6) İnsanlarda, AMP'lerin iki ana kategorisi **defensinler** (α ve β sınıfları) ve **katelisidin LL-37**'dir.



Şekil 1.3. Antimikrobiyal peptit aracılı konak savunmasının mekanizması.

- Antimikrobiyal peptitler (AMP'ler) amfipatiktir ve molekülün ayrı bir kationik bölgesini içerir. Bakterilerin negatif yüklü fosfolipid baş gruplarıyla yoğun olan açığındaki dış zarını hedeflerler. AMP'ler bakteri zarlarına entegre olur ve zar bütünlüğünü fiziksel olarak bozan ve hedef hücreleri lizis eden delikler oluşturur.
- AMP'ler çeşitli bağışıklık hücreleri için kemoattractivedir
- Aynı zamanda AMP reseptörleri taşıyan fagositler tarafından tanınması ve alınması için bakteriyel hedefleri kaplar ve opsonize eder.

Antimikrobiyal Peptitler(AMP)

- İnsan katelisinidin LL-37, D vitamini tarafından indüklenir; LL-37'yi kodlayan gen, bir D vitamini reseptör bağlanma bölgesine sahiptir.
- Bu yolla, D vitamini cildin ve dolaşan fagositik hücrelerin mikrobisidal savunmalarını etkileyebilir. Mycobacterium tuberculosis gibi bazı insan enfeksiyonlarının, yetersiz plazma D vitamini seviyelerine sahip popülasyonlar arasında daha yaygın olabileceği öne sürülmüştür.^(5,7)

Antimikrobiyal Peptitler(AMP)

- AMP'ler doğrudan bakteri öldürücü aktivitelerine ek olarak, sitokin/kemokin üretimi, hücre göçü ve cilt bariyer fonksiyonunun sürdürülmesi yoluyla konak savunmasına da katkıda bulunurlar. AMP üretimi düzenlemesindeki başarısızlık, atopik dermatitli hastalarda artan S.aureus kolonizasyonu ve viral cilt enfeksiyonlarına duyarlılıkla ilişkilendirilmiştir.⁽⁵⁾
- Özetlemek gerekirse, AMP'ler bir yaralanma bölgesinde indüklendiğinde, mikrobiyal istilacıları yok etmek ve savunma hücrelerini çekmek için doğrudan hareket ederler. AMP tabanlı savunmalar yetersiz kaldığında inflamasyon meydana gelir.

Kollektinler

- Kollektinler, kollajen bir alan içeren salgılanan C tipi lektin reseptörleridir (CLR'ler).
- Kollektin olan mannoz bağlayıcı lektin (**MBL**), gram pozitif ve gram negatif bakteriler, mantarlar, maya ve bazı virüsler ve parazitler üzerindeki bir akut faz reaktanıdır.⁽⁸⁾ MBL, tamamlayıcı bileşen C1q'ya yapısal olarak benzerdir ve C1q gibi klasik kompleman kaskadını aktive eder.⁽⁹⁾

Kollektinler

- **Sürfaktan proteini** olan SP-A ve SP-D de innate bağışıklık işlevlerine sahip kollektinler olup, PAMP'ları tanıyarak, birden fazla antimikrobiyal işleve aracılık eder. ⁽⁹⁾
- Kollektinler, doğrudan bakterisidal ve fungisidal özelliklere sahiptirler ve makrofajlar tarafından, **proinflamatuar apoptotik hücrelerin temizlenmesini artırarak inflammatuar yanıtı azaltmaya yardımcı olurlar.**⁽¹⁰⁾

Pentraksinler

- Pentraksinler, TLR aktivasyonuna veya proinflamatuvar sitokinlere yanıt olarak salgılanan akut faz reaktan PRR'leridir.⁽¹¹⁾
- C-reaktif protein (**CRP**), tanımlanan ilk PRR ve ilk pentraksindir. CRP, bakteriyel fosfolipidlere (örn. fosforilkolin) ve C1q'ya özel olarak bağlanır, böylece bakterileri opsonize eder ve klasik kompleman kaskadını aktive eder.

Toll-Like reseptörler

- İnate immünite sisteminin acil hücresele yanıtlayıcıları (örn. epitel hücreleri, makrofajlar, DC'ler, mast hücreleri, nötrofiller) ve diğer hücre tipleri, toll reseptörü bulunan bir transmembran PRR ailesini ifade eder.⁽¹²⁾
- Toll benzeri reseptörler, patojenlerin tanınmasında rol oynarlar.
- TLR4, tanımlanan ilk insan TLR'siydi ve bakteriyel endotoksin için spesifiktir. Gram negatif bakterilerde bulunan endotoksin, diğer bakterilerin (örneğin, gram pozitif bakteriler, mikoplazma) hücre duvarları veya zarlarında bulunmaz.

Toll-Like reseptörler

- 10 insan TLR'si tanımlanmıştır (Tablo 1.2).

Toll-like Receptors	Cell Location	Ligands	Microbial Sources
TLR1	Surface	Lipoproteins, lipoteichoic acid	Gram-positive bacteria, mycoplasma
TLR2	Surface	Lipoproteins, alarmins Peptidoglycan, lipoteichoic acid Zymosan Lipoarabinomannan	Bacterial cell walls and membranes Gram-positive bacteria cell walls Fungi and mycobacteria cell walls
TLR3	Cytosol	Double-stranded RNA	Viral RNA
TLR4	Surface	Endotoxin, alarmins, viral coat proteins	Gram-negative bacteria cell walls Respiratory syncytial virus
TLR5	Surface	Flagellin	Bacteria
TLR6	Surface	Lipoproteins, lipoteichoic acid	Gram-positive bacteria cell walls and membranes
TLR7	Cytosol	Single-stranded RNA	Viral RNA
TLR8	Cytosol	Single-stranded RNA	Viral RNA
TLR9	Cytosol	Unmethylated CpG DNA	Bacterial and viral DNA
TLR10	Surface	Lipoproteins	Bacterial cell walls and membranes

CpG, Cytosine-phosphate-guanine oligonucleotide.

- IL-1 reseptörü ve TLR'ler, **MYD88** aracılığıyla NFκB aktivasyonuna yol açan bir sinyal yolunu paylaşırlar.
- Bu yol, kostimülatör moleküllerin (örn. CD80) ve inflamatuvar sitokinlerin (örn. TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8) ekspresyonunu başlatır.

C-tip lektin reseptörler (CLR)

- Transmembran C tipi lektin reseptörleri (**CLR'ler**), lektin yapılarıyla tanımlanır, çeşitli mikroplar için sensör görevi görürler, mantar tanıma ve bağışıklığında özellikle önemli bir rol oynar.
- Naif T hücrelerinin Th17'ye doğru eğilmesiyle sonraki adaptif bağışıklığı şekillendirir.
- CLR aktivasyonu aynı zamanda olgun IL-1 β üretimi için inflamazomun aktive edilmesinde de rol oynar.

Nükleotid Bağlayıcı Oligomerizasyon Alan Benzeri Reseptörler(NLR)

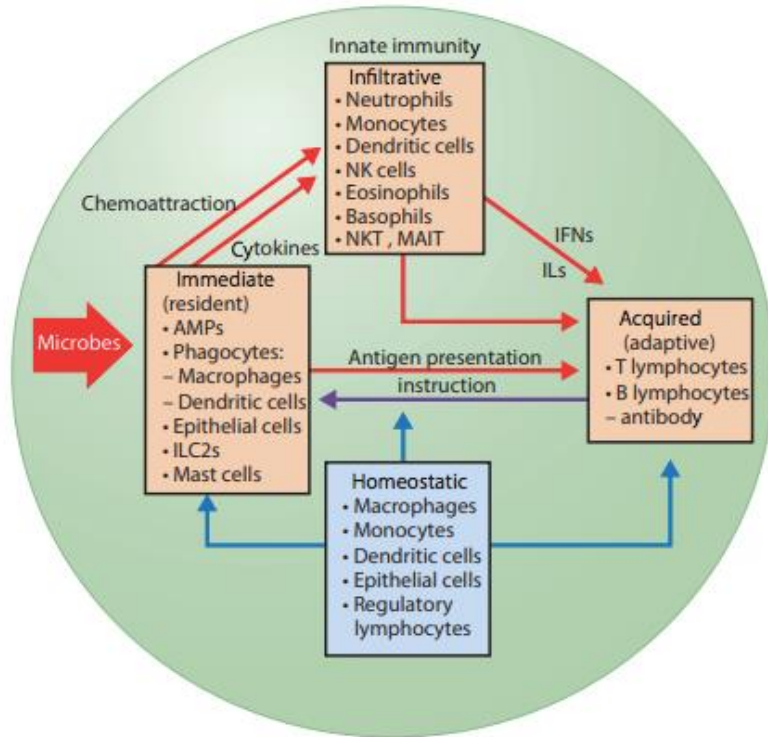
- Nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı (**NOD**) benzeri reseptörler(**NLR'ler**), yapısal olarak benzer olan ve sitoplazmaya giren mikrobiyal PAMP'leri tanıyan sitozolik PRR'lerdir.
- En iyi karakterize edilenler NOD1 ve NOD2 dir. NOD1, esas olarak gr(-)bakterilere özgüdür. NOD2, tüm gr(+) ve gr(-) bakterilerde bulunur.⁽²⁴⁾ İnsan NOD2 genindeki mutasyonların Crohn hastalığı riskinin artmasıyla ilişkili olması nedeniyle, NOD2 özellikle ilgi çekicidir.⁽²⁵⁾

Sialik Asit Bağlayıcı İmmünoglobulin Benzeri Lektinler

- Sialik asit bağlayıcı immünoglobulin benzeri lektinler (**Siglec'ler**), hücre yüzeylerinde siyalik asit içeren glikanları bağlayan bir reseptör ailesidir. *Siglec'ler hücre-hücre etkileşimlerini teşvik eder, hücre fonksiyonlarını düzenler ve mikrobiyal endositoza aracılık eder.*
- Farklı Siglec'ler farklı bağışıklık hücresi tipleri tarafından ifade edilir. Örneğin, Siglec-1 (CD169) makrofaj spesifiktir, **Siglec-2 (CD22)** B lenfosit spesifiktir.⁽²²⁾
- **Siglec'ler tipik olarak inhibitör reseptörlerdir.** Siyalik asit eksprese eden mikropları tanır, endositozlarını düzenler ve bu patojenlere karşı inflamatuvar ve immün tepkileri azaltır.

Doğuştan bağışıklığın yerleşik (varolan) hücresel yanıtları

- Dokuda yerleşik doğuştan bağışıklık hücreleri, konak savunmasında kritik ilk müdahaleciler olarak görev yapar. Bunlara epitel hücreleri, DC'ler, makrofajlar, mast hücreleri ve doğuştan lenfoid hücreler (ILC'ler) dahildir (Şekil 1.4).



Şekil 1.4. Mikroplara karşı doğuştan gelen bağışıklık tepkileri genel olarak **antimikrobiyal** veya **homeostatik** olarak tanımlanabilir. **Antimikrobiyal tepkiler**, antimikrobiyal peptitlerin koruyucu katmanları, epitelyal ara yüzde bulunan bağışıklık hücreleri, mukosilier aparatlar ve mün tarafından tespit edilmesiyle başlar. Genellikle, bu ilk tepkiler konağı yeterince korur. Konak savunmasının bu ilk katmanı yetersizse, ön saflardaki yanıt verenler, inflamasyon kaynağına yaklaştıkça aktive olan infiltratif doğuştan gelen bağışıklık hücrelerini çeker. Anında ve infiltratif bağışıklık hücreleri, adaptif bağışıklık tepkilerini uyarır ve antijen sunumu ve ko-stimülasyon yoluyla lenfositleri eğitir. **Homeostatik tepkiler ise**, kaynakların kullanımını ve konağın refahını optimize etmek için artık ihtiyaç duyulmadığında inflamatuvar ve antimikrobiyal bağışıklık tepkilerini azaltır.

- DC'ler, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin temel bekileridir. Naif T hücrelerini güçlü bir şekilde aktive ederler. DC'ler, kemik iliğindeki ortak bir DC öncüsünden kaynaklandığı düşünülen **klasik miyeloid (mDC)** ve **plazmasitoid (pDC)** tiplerine ayrılabilir.
- mDC'leri kemik iliğinden **periferik dokulara olgunlaşmamış bir biçimde göç ederler**. Olgunlaşmamış DC lerin, T lenfositlerini uyarma yetenekleri zayıftır.
- Gelen antijeni kolayca algılar, örnekler ve işlerler, çevresel mikrobiyal PAMP'leri veya inflamatuvar stresi algıladıktan sonra, mDC'ler antijenin aktif temizleyicileri haline gelir ve daha sonra IFN ve IL-12 gini proinflamatuvar sitokinleri salgılayarak, **lenf düğümlerine göç ederler. Bu g sırasında olgunlaşırlar**. Olgun mDC'ler olarak, antijen alımı ve işleme işlevleri kapanır ve T lenfosit uyarımı için hücre yüzeyi majör histokompatibilite kompleksi (**MHC**) molekülleri görüntülenir.⁽³⁶⁾

- **mDC'ler** aynı zamanda güçlü IL-12 üretimi sayesinde doğal öldürücü (NK) ve doğal öldürücü T (NKT) hücrelerinin üstün uyarıcıları da olabilir.
- **pDC'ler** sentinel antiviral yanıtlayıcılardır, viral enfeksiyonları tanımak ve viral replikasyonu sınırlamak için büyük miktarda interferon α (IFN- α) salgırlar. Ayrıca antijen sunan hücreler olarak hareket edebilir ve T lenfosit yanıtlarını kontrol edebilirler.^(38,39)
- **Makrofajlar**, yüksek antijen maruziyeti olan dokuda zenginleşmeleri, organizmaları fagosite etme ve sindirme kapasitesi ve antijenlerin lenfositlere sunulması dahil olmak üzere DC'lerle birçok özelliği ortak paylaşırlar.
- Makrofajlar ölü doku ve apoptotik hücrelerin uzaklaştırılmasında, metabolizmada, doku gelişiminde, yara iyileşmesinde ve homeostazda önemli roller oynarlar.

- **Mast hücreleri** evrimsel olarak eski bağışıklık hücreleridir ve öncelikli olarak periferik dokularda bulunan tek granülosittir.
- Mast hücreleri aktivasyonu için en iyi karakterize edilmiş yol, FcεR1'nin IgE'ye çapraz bağlanması olsa da; mast hücreleri TLR1, TLR2, TLR4 ve TLR6 dahil olmak üzere çok çeşitli klasik PRR'ler ve C3a ve C5a için tamamlayıcı reseptörler aracılığıyla da aktive edilir.⁽⁴⁶⁾
- Ayrıca, mast hücreleri, Mas ile ilişkili G proteinine bağlı reseptör **MRGPRX2** aracılığıyla bazı alerjenleri FcεR1'den bağımsız bir şekilde algılayabilir.⁽⁴⁷⁾
- Aktivasyon sırasında, mast hücreleri hızla degranüle olabilir, sisteinil lökotrienler ve PgD2 gibi lipit medyatörleri üretebilir ve çok sayıda proinflamatuvar sitokin sentezleyebilir.

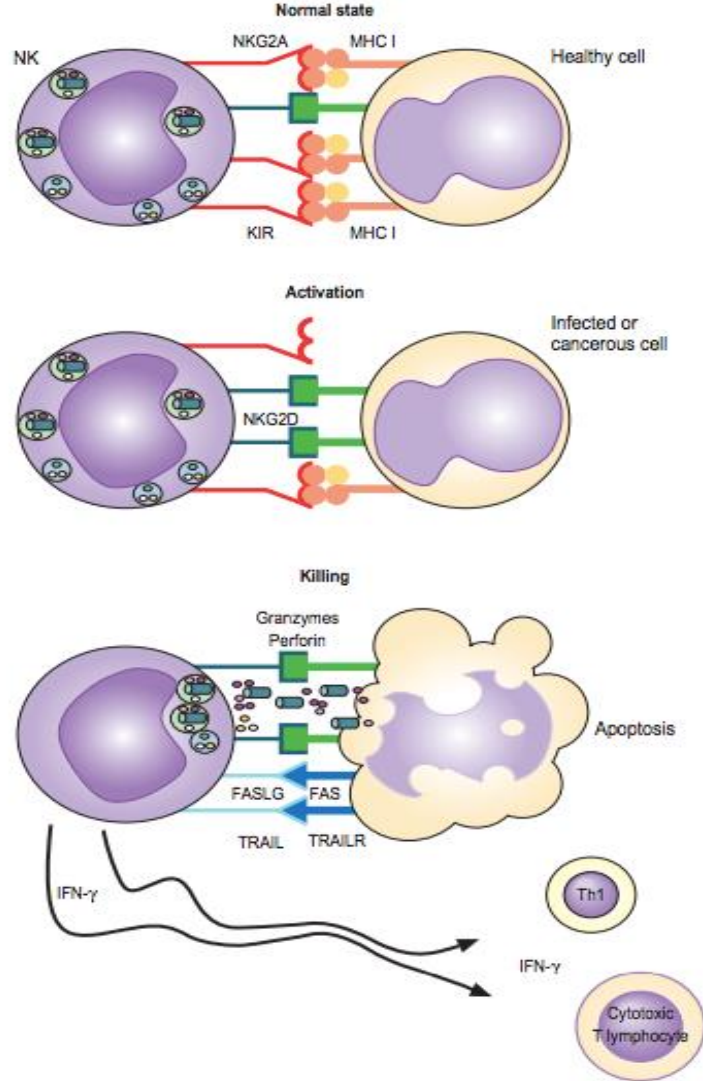
- **Doğal lenfoid hücreler (ILC'ler)**, ortak lenfoid progenit rden türetilen yakın zamanda tanımlanmış bir lenfoid hücre ailesidir. Antijenden bağımsız bir Şekilde dokudan türetilen medyatörler tarafından aktive edilirler. ⁽⁵¹⁾
- ILC'ler ILC1, 2 ve 3 Őeklinde  c alt kümeye ayrılmıŐtır.
- Grup 1 ILC'ler NK hücreleri ve ILC1'leri içerir. Hücre içi patojenlere yanıt olarak salgılanan IL-12, IL-15 ve IL-18 tarafından aktive edilirler ve yüksek miktarda interferon   (IFN- )  retirler.
- Öte yandan ILC2'lerin aktivasyonu yüksek miktarda IL-4, IL-5 ve IL-13 üretimine yol açar.
- Son olarak, ILC3'ler esas olarak bakteri ve mantar enfeksiyonuna yanıt olarak miyeloid hücreler tarafından üretilen IL-1  ve IL-23'e yanıt verir. ⁽⁵³⁾

Doğuştan bağışıklığın infiltratif hücresele yanıtları

- İnfiltratif hücresele tepkiler, innate immünlte aracısı tarafından devreye sokulan güçlü antimikrobiyal etkinliktedirler, ancak kendi yüzey ifadeli PRR'leri aracılığıyla mikrobiyal uyarılara doğrudan da yanıt verebilirler (Şekil 1.4).
- **Nötrofiller**, mikroorganizmaları öldürmek için granülasyonlarını gidermek, fagosite etmek ve nötrofil ekstraselüler tuzaklarını (NET'ler) serbest bırakmak üzere, aktive edildikleri enfeksiyon ve inflamasyon bölgelerine çekilirler. Dolaşan nötrofiller kısa ömürlüdür (yaklaşık 24 saat) ve her gün yaklaşık çok sayıda hücre ölür.⁽⁵⁷⁾

- Nötrofiller, enfekte bölgeye ulaştıklarında, kompleman C3 parçaları (örn. C3b, iC3b) ve IgG tarafından opsonize edilen istilacı mikroorganizmaları fagosite edebilirler.⁽⁶¹⁾ Fagositozdan sonra, birkaç mekanizma aracılığıyla hemen hemen öldürülürler.
- Son olarak, nötrofiller gram (+) ve gram (-) bakterilere yanıt olarak, LPS veya interlökin-8 ile uyarıldığında ekstraselüler tuzaklar (NET'ler(ekstrüde DNA, histonlar, AMP ler)) oluşturarak, doğrudan bakterisidal aktiviteye sahiptirler ve bakterileri ekstraselüler boşlukta yakalayarak yayılmalarını önlerler.⁽⁶⁶⁾
- **NK hücreleri ise**, önemli rollere sahip innate immünite hücreleridir.
- NK hücreleri, TLR ler gibi PRR'leri ifade edip ve ilgili TLR ligandlarını doğrudan tanıyıp yanıt verse de, **en çok antijenden bağımsız bir şekilde** yanıt vererek viral enfeksiyonları (özellikle herpes virüsü enfeksiyonlarını) ve malign tümörleri ortadan kaldırmak için, anormal konak hücrelerini tanıyarak kontrol altına almaya yardımcı olmalarıyla bilinirler.

Aktifleştirilmiş NK hücreleri özellikle IFN- γ salgılamalarıyla bilinse de, TNF- α , büyüme faktörleri, IL-5, IL-10, IL-13 ve kemokinler gibi sitokinleri de salgırlar. NK hücreleri, hücre-hücre temasıyla birlikte TNF- α ve IFN- γ üreterek olgunlaşmamış DC'leri aktive edebilir.



Şekil 1.5. NK hücreler, enfekte veya kötü huylu hücreleri antijenden bağımsız bir şekilde tanır ve hedefler. Sağlıklı konak hücrelerinde bulunan MHC sınıf I moleküllerini, bunlarla etkileşime girerek NK hücresi aktivasyonunu inhibe eden NK hücrelerindeki reseptörlerle (örn. **KIR**, NKG2A/CD94) ayırt ederler. **Patojenle enfekte veya kötü huylu hücreler, tipik olarak MHC sınıf I molekül ekspresyonunu kaybederken**, aynı anda NK hücrelerindeki aktive edici reseptörler (örn. NKG2D) tarafından tanınan stres ligandlarını aktive eder. NK hücreleri, hücre zarlarını bozan granzimler ve perforinler içeren toksik granüllerin salınmasıyla hedef hücre apoptozunu başlatır. Hücreler ayrıca hedef hücrelerdeki karşılıklarıyla (sırasıyla FAS ve TRAILR) etkileşime giren apoptoz indükleyen FAS ligandı (FASLG) ve TRAIL'i aktive eder.

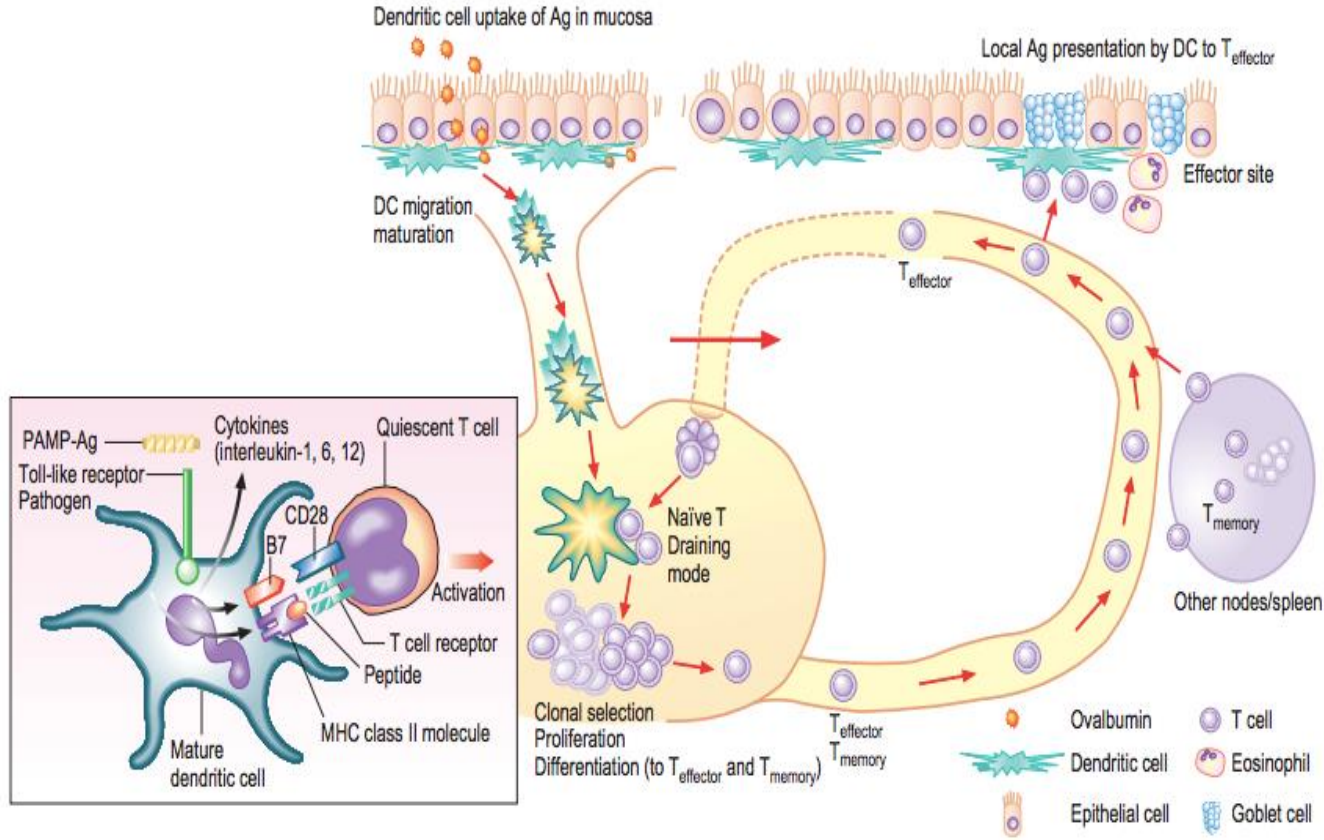
Aktifleştirilmiş NK hücreleri, adaptif sitotoksik T lenfosit ve tip 1 yardımcı T lenfosit (Th1) bağışıklık tepkilerini artıran zengin bir IFN γ kaynağıdır.

- **Eozinofiller**, terminal olarak farklılaşmış dolaşımdaki granülositlerdir. Eozinofil granülleri dört katyonik protein açısından zengindir: majör bazik protein 1 (**MBP1**; MBP ve PRG2 olarak da bilinir), eozinofil katyonik protein (**ECP**), eozinofil türevi nörotoksin (**EDN**) ve eozinofil peroksidaz (**EPX**; EPO olarak da bilinir).⁽⁸¹⁾
- Eozinofiller, atopik hastalığı veya helmint enfeksiyonu olan hastalarda, IL-5 ve GM-CSF/IL-3 seviyelerinin artması nedeniyle sayıca artarlar. Bu gözlem eozinofillerin in vitro helmintleri öldürerek antihelmint bağışıklığında önemli olduğu yönündeki görüşlere yol açtı. Fare modelleri bunu doğrulamamış olsa da, salgısal IgA üretiminin düzenlenmesi yoluyla mukozal bariyer bütünlüğünü ve bağırsak mikrobiyomunu düzenlemede rolleri olduğunu gösterdiler.⁽⁸³⁾
- **Bazofiller**, mast hücreleriyle ortak bir GMP'den türetilen dolaşımdaki granülositlerdir. Bazofil granülleri histamin, katepsin G, granzim B ve bazofil-spesifik bir aracı olan bazogranülin dahil olmak üzere serin proteazlar içerir. Aktivasyon üzerine bazofiller sisteinil lökotrienler ve yüksek seviyelerde IL-4 ve IL-13 üretir.

Adaptif bağışıklık tepkilerinin doğuştan öğretimi

- Doğuştan gelen bağışıklığın ani ve infiltratif tepkileri, adaptif bağışıklığın aktivitesi ve immünolojik hafızanın sürdürülmesi için ortamı hazırlar.
- Adaptif bağışıklık sistemi neredeyse sınırsız bir antijen reseptör repertuvarına sahip olduğundan, antimikrobiyal bağışıklık tepkilerini patojenlere yönlendirmek için talimat gereklidir.
- Doğuştan gelen bağışıklık hücreleri, mikrobiyal pattern tanıma, antijen sunumuna ve yardımcı uyarıcı moleküllerin (örn. CD80 ile CD86) ekspresyonuna yol açan hücresel süreçler yoluyla TLR'lere bağlı mikrobiyal antijenleri yönlendirerek adaptif bağışıklık tepkilerinin aktivasyonunu kontrol eder.

- Endotoksin, antijen-spesifik T hücresi belleğinin indüksiyonunda temel bir adjuvan olarak kullanılabilir. Endotoksin, hafıza Th1 tipi bağışıklık gelişiminin temel düzenleyicileri olan IL-12 ve IFN- γ salgılanmasını güçlü bir şekilde indükler.
- Antijen sunan hücreler arasında DC'ler T lenfositlerin en etkili eğitimcileridir.
- TGF- β ve IL-10, DC'leri Treg gelişimini talimatlandırmak için uyarır; ,
 - IL-12, Th1 bağışıklık gelişimini destekler;
 - timik stromal lenfopoietin (TSLP) ve IL-33, Th2 bağışıklık tepkilerini destekler;
 - IL-23, TGF- β , IL-6 ve IL-1 β , Th17 gelişimini tetikler.^(90,91)

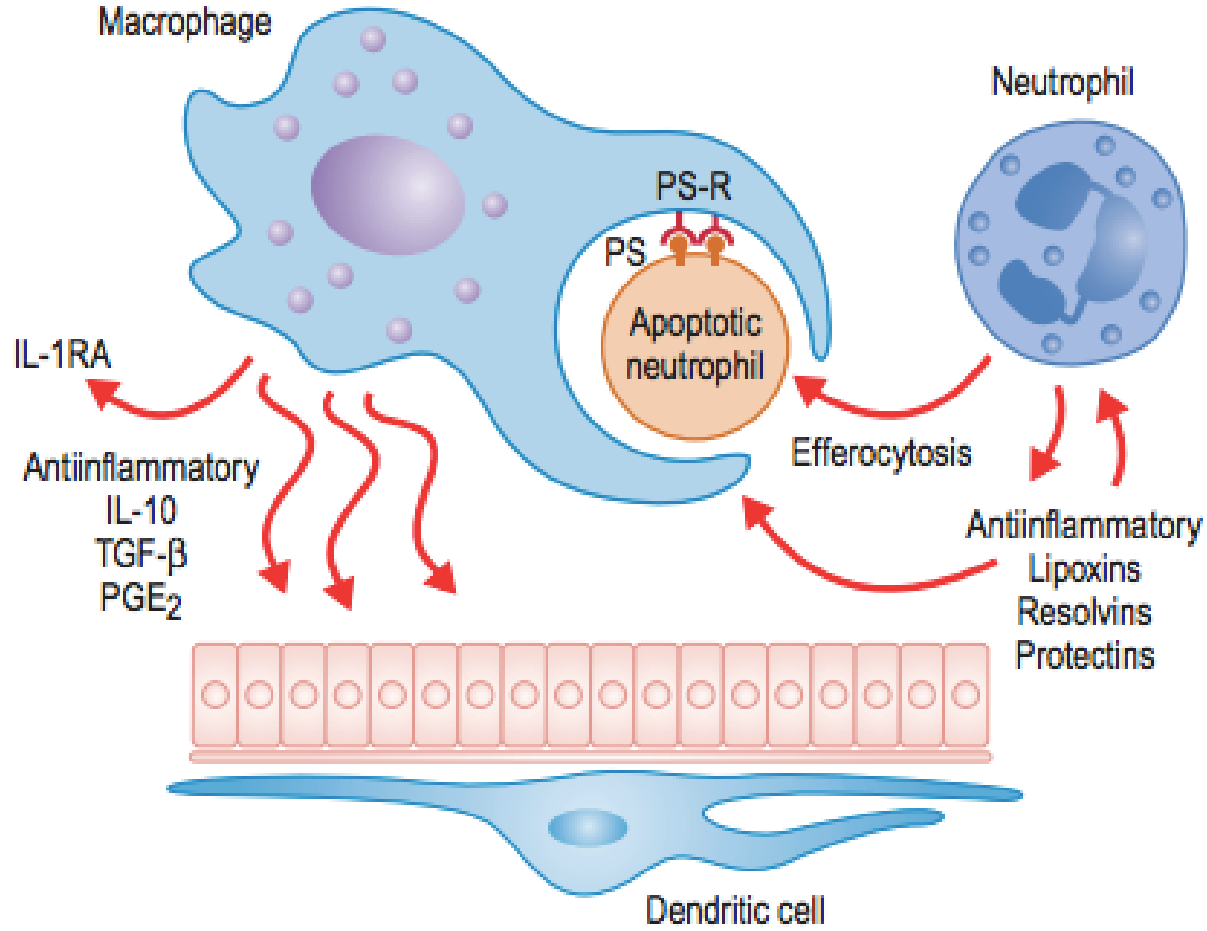


Şekil 1.6. Adaptif immünitinin, doğuştan gelen bağışıklık talimatı akciğerdeki DC ile örneklendirilebilir. Mikrobiyal uyarılar, antijeni alıp işlemek, lenf düğümlerine göç etmek ve göç sırasında olgunlaşmak için periferdeki **olgunlaşmamış DC'leri** aktive eder. Lenf düğümlerine ulaştığında, **olgunlaşan DC'ler** T lenfositlerini çeken kemokinler salgılar. Olgun DC'lerin aktiviteleri antijene özgü T lenfosit aktivasyonunu, çoğalmasını ve farklılaşmasını başlatır. DC'lerin göç ettiği periferik dokuların sitokin mikro ortamı, onları naif T hücrelerini farklı yönlere (örn. Th1, Th2, Th17, Treg) yönlendirir. **Hafıza T lenfositleri** diğer lenf düğümlerine göç eder ve **efektör T lenfositleri** periferik dokulara göç eder. Olgun DC'ler ayrıca periferik dokulara göç eder ve burada efektör T lenfositleriyle etkileşimlerinin, dokuya özgü bağışıklık hafızasının nedeni olduğu düşünülmektedir.

- İmmünolojik hafıza uzun ömürlü T ve B lenfositlerin bir fonksiyonu olarak kabul edilse de, doğuştan gelen bağışıklık hücreleri de belirli patojenlere veya sitokinlere maruz kaldıktan sonra **trained immünite (eğitilmiş bağışıklık)** olarak adlandırılan, değişmiş yanıt verme yeteneği gösterir. ⁽⁹²⁾
- Bu süreç antijene özgü değildir, yani bir patojene maruz kalma, ilgisiz bir patojene karşı sonraki yanıtı değiştirebilir. Bazı doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin yarı ömrü kısa olsa da, çevresel olarak yönlendirilen gen değişikliklerinin uzun ömürlü hematopoietik kök hücreleri veya hematopoietik popülasyonları etkilemesi muhtemeldir.

Doğuştan bağışıklık sisteminde homeostaz

- İyi savunulan konağın sağlıklı olması, innate immünite sistemi içindeki inflamatuvar tepkileri yakından düzenleyen, aktif homeostatik süreçlerle birleşen ilk savunmalarının kusursuz verimliliğinin kanıtıdır.
- Makrofajlar bağışıklık homeostazının korunmasında önemli bir role sahiptir. Makrofajların klasik aktivasyonu, hem proinflamatuvar (örn. TNF- α) hem de antiinflamatuvar mediatörleri (örn. IL-10, TGF- β ve prostaglandin E) indükler.(Şekil 1.7).



Şekil 1.7. Doğuştan gelen bağışıklıkta homeostaz.

Makrofajların aktivasyonu, interlökin-1 reseptör antagonisti (IL-1RA), interlökin-10 (IL-10), PGE₂, TGFβ gibi antiinflamatuvar medyatörleri indükler, DC olgunlaşmasını ve işlevini azaltır.

Makrofajlar ayrıca, efferositozis sürecini yani apoptotik hücreleri hızla yutarak inflamasyonu kontrol eder.

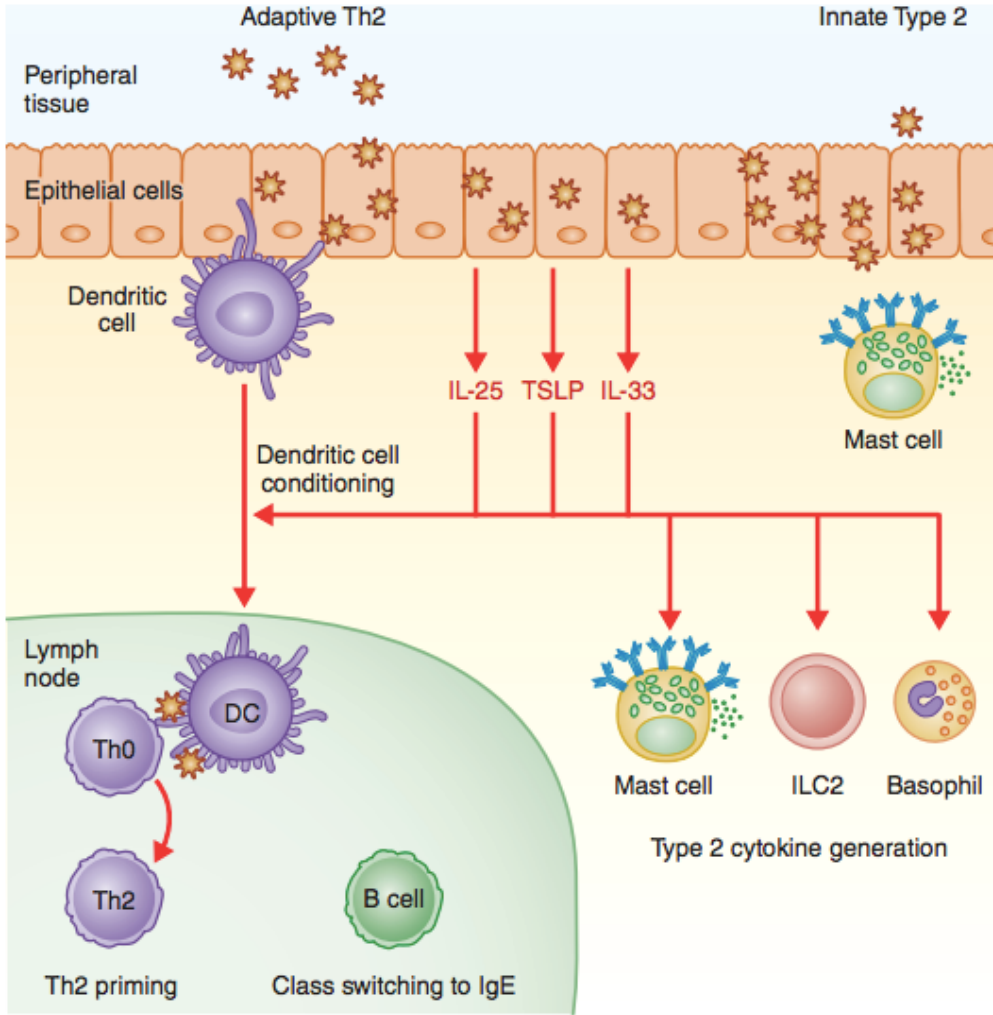
Canlı hücrelerin plazma zarındaki fosfatidilserinin membran çift tabakasının iç tarafında tutulup-korunur, ancak apoptoz bunu bozup hücre dışına çıkarır. Makrofajlar, apoptotik hücreleri, açığa çıkan fosfatidilserinleri ile tanıyan ve bunların yutulmasını ve antiinflamatuvar sitokinlerin salınımını tetikleyen PS reseptörlerine (PS-R) sahiptir.

İnflamasyonun çözülmesi sırasında, nötrofiller proinflamatuvar lipid mediatörlerinin üretimini antiinflamatuvar lipoksinlere, resolvinlere ve protektinlere çevirir. Eferositozu uyararak ve nötrofil infiltrasyonunu engelleyerek doku homeostazını geri kazanmaya yardımcı olurlar.

- Ayrıca epitel hücreleri de çeşitli savunma hatları aracılığıyla homeostazi korur. Örneğin, IL-33 aracılı ILC2'lerin aktivasyonu, epitel bütünlüğünün restorasyonunu destekleyen bir EGFR agonisti olan amfiregulin üretimine yol açar.^(104,105)
- Son olarak, klinik öncesi çalışmalardan ortaya çıkan bir tema, metabolik işlevlerin de doğuştan gelen bağışıklık kontrolünde olduğudur. Örneğin, farelerde bakılmış visseral yağ dokusundaki tip 2 bağışıklık çalışmasında; soğuk maruziyetine yanıt olarak, IL-33 aracılı ILC2'lerin, eozinofillerin ve makrofajların aktivasyonu, beyaz yağ dokusunun metabolik olarak aktif kahverengi yağ dokusuna dönüşmesini sağlar; bu soğuk adaptasyonu ve termojenez için gereklidir.^(54,106) Dolayısıyla, doğuştan gelen tip 2 bağışıklığın homeostazisi korumadaki işlevi, anladığımızdan çok daha karmaşık olabilir.

İNNATE İMMÜNİTE VE ALLERJİ

- Hava yolu, gastrointestinal sistem ve cildin doğuştan gelen bağışıklık sistemi sürekli olarak potansiyel alerjenlere maruz kalmaktadır.
- Mikrobiyal antijenler gibi, alerjenler de doğuştan gelen PRR'leri etkileyebilir ve innate immünite hücreleri tarafından işlenebilir. Alerjik hastalık durumunda, bu tanıma antijene özgü IgE oluşumuna; tip 2 sitokinlerin (IL-4, IL-5, IL-13) aşırı ekspresyonuna; ve doku hasarına, işlev bozukluğuna ve anormal yeniden şekillenmeye yol açar.
- İnsanlarda alerjik bağışıklığa yol açan koşullar net olmasa da, kanıtlar alerjik duyarlılıkların innate immünite sisteminden kaynaklanabileceğini göstermektedir.⁽¹¹¹⁻¹¹³⁾



Şekil 1.8. Tip 2 bağışıklığının epitel kontrolü. Alerjenlerle karşılaştıktan sonra, bariyer epitel hücreleri doğuştan tip 2 sitokinleri, IL-33, IL-25 ve timik stromal lenfopoietin (TSLP) üretir. Bu sitokinler dendritik hücreleri (DC'ler) aktive edip, T hücre aktivasyonunu indükler. Lenf düğümüne vardıklarında, bu DC'ler naif(Th0) hücrelerinin, T yardımcı tip 2 (Th2) hücrelere kaymasını ve tip 2 sitokinlerin oluşumunu teşvik eder. Ek olarak, B hücreleri (B) antikor class switching ve IgE üretimi için aktive edilir. Aynı doğuştan sitokinler, mast hücreleri (MC'ler), bazofiller (Ba) ve grup 2 doğuştan lenfoid hücreler (ILC2'ler) gibi dokuda yerleşik ve doğuştan efektör hücrelerini doğrudan aktive ederek tip 2 sitokinler üretebilir.

Özellikle, son araştırmalar bariyer epitel hücrelerinin, ILC2'ler ve mast hücreleri gibi doğuştan hücreleri tip 2 sitokin yapmak için aktive edebileceğini gösterdi. Bu durumda tip 2 inflamatuvar hastalıklarının, klasik hafıza Th2 hücrelerinin yokluğunda da üretilebileceği veya devam ettirilebileceği olasılığını gösteriyor. Bu yolların insanlardaki önemi henüz açıklığa kavuşturulmadı.

Doğuştan Bağışıklık Sistemi Tarafından Alerjen Tanıma

- Majör alerjenlerin alerjenitesi kısmen PRR'ler tarafından tanınmalarından kaynaklanır.
- Hava yolu epitel hücrelerinde alerjen kaynaklı TLR4 sinyalleme önemli bir rol oynar. Ev tozu akarı maruziyetinde, TLR4 aktivasyonu, GM-CSF ve IL-33 gibi epitel kaynaklı doğuştan tip 2 sitokinlerin üretimini tetikleyerek alerjik akciğer inflamasyonunu teşvik eder. ⁽¹¹⁹⁾
- Başlıca ev tozu alerjeni olan Der p 2, LPS'ye bağlanmaktan sorumlu TLR4 coreseptörü olan MD-2'nin yapısal ve işlevsel bir homologudur ve dolayısıyla TLR4 sinyallemesini artırır. ⁽¹²⁰⁾
- Son olarak, diğer alerjenler, ağaç, çimen (Bermuda, Timothy) ve yabancı ot (Ragweed) gibi çeşitli ailelerden gelen polen alerjenleri de MD-2'ye bağlanarak epitel hücre TLR4 aktivasyonunu kolaylaştırıyor gibi görünmektedir. ⁽¹²²⁾ Bu durum, TLR4'e bağlı alerjik hava yolu inflamasyonunu tetikleyebilir ve alerjik süreçte hava yolu epitel hücrelerinin TLR4 aktivasyonunun önemini vurgular.

- Akar, hamamböceği, mantar ve çimen ve yabancı ot poleni de dahil olmak üzere birçok alerjen, alerjeniteleriyle ilişkili proteaz aktivitesine sahiptir ve bazıları innate immünite hücreleri tarafından ifade edilen proteaz aktıveli reseptörleri (PAR'lar) kesebilir ve aktive edebilir.
- Ev tozu akarları proteazları Der p 1, Der p 3 ve Der p 9, PAR2 aracılığıyla hava yolu epitel hücreleri tarafından proinflamatuvar sitokin salınımını uyarır.
- Ev tozu akarları, hamamböceği ve Alternaria maruziyetinde PAR2, muhtemelen hava yolu epitel hücrelerinden proteaz aracılı IL-33 salınımı yoluyla alerjik hava yolu iltihabına aracılık eder.

Alerjenle Tetiklenen Doğuştan Gelen İnflamasyon

- Alerjenlere yanıt olarak aktive edilen bariyer epitel hücre programı "innate tip 2 sitokinler" olarak adlandırılan IL-33, IL-25 ve timik stromal lenfopoietin (TSLP) üretimini içerir.
- Bu sitokinler, membrana bağlı OX40L'yi upregüle edip ve alerjene özgü Th2 farklılaşmasını indüklemek için mDC'leri aktive eder.⁽¹³⁵⁻¹³⁷⁾
- Ayrıca sitokin üreten ILC2'lerin ve mast hücrelerinin de artmasını sağlarlar.
- Epitel hücre sitokinleri proteaz içeren alerjenlere, virüslere ve bozulmuş epitel hücre bütünlüğüne yanıt olarak tespit edilse de, bunların üretildiği, salındığı ve düzenlendiği mekanizmalar yeterince anlaşılmamıştır.

Atopinin Çevresel Belirleyicileri: Hijyen Hipotezi ve Mikrobiyom

- Hijyen hipotezi, gelişmiş ülkelerde kaydedilen atopik hastalık salgınlarının çocukluk enfeksiyonlarının azalmış insidansı ile ilişkili olabileceğini öne sürdü.
- Daha ileri epidemiyolojik çalışmalar, çiftlik ortamına, köpeklere, endotoksine ve pestisitlere maruz kalan çocuklarda atopik hastalık insidansının azaldığını belirttikçe, hijyen hipotezi, yenidoğan yaşamında çeşitli bir mikrobiyoma maruz kalmanın koruyucu bir etkiyi aracılık edebileceğini öne sürmek üzere revize edildi.
- İlk olarak, atopik ve atopik hastalıkların gelişimine karşı koruma sağlayan epidemiyolojik faktörler, ev tozunun mikrobiyal bileşimini derinden değiştirir.

- Çalışmalarda ev tozunun çevresel örneklerdeki artan mikrobiyal çeşitliliğin atopi ve astım gelişimiyle ters orantılı olduğu görülmüştür.
- Astım ve alerji gelişimi açısından yüksek risk taşıyan şehir merkezindeki çocuklardan oluşan bir Amerikan doğum kohortunda, 1 yaşında bakteri çeşitliliğinin azalmasının, 3 yaşına gelindiğinde atopik nefes darlığı ve tekrarlayan hırıltı ile 7 yaşına gelindiğinde ise astım tanısıyla ilişkili olduğu bulundu.
- Bazı çalışmalar, atopik hastalığın gelişimi için risk veya koruma sağlayan belirli mikroplara işaret etmiştir. Alerji geliştiren bebeklerin gastrointestinal mikrobiyotası daha fazla Clostridia ve S.aerius'a sahip olabilir. Alerjik olmayan bebeklerde ise daha fazla enterokok, bifidobakteri, laktobasil ve bakteroid bulunabilir.

- Benzer şekilde, Askaris ve kancalı kurt gibi parazit istilası olanlarda atopik hastalık riski azalır. ⁽¹⁷⁰⁾
- Diğer taraftan, bir doğum kohort çalışmasında, yaygın bakteriyel patojenlerle (*Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*) nazofaringeal kolonizasyona sahip yenidoğan bebeklerin ileriki yaşamlarında (yani 5 yaşında) tekrarlayan hırıltı geliştirme riskinin daha yüksek olduğu görüldü. ⁽¹⁷¹⁾

Atopinin Çevresel Belirleyicileri: Endotoksin, PAMP'ler ve Ek Ürünler

- Küresel olarak bozulmuş TLR tepkilerine sahip fareler (yani, MYD88 eksikliği olan fareler) IgE/Th2 bağışıklık tepkilerine eğilimli olduğundan, TLR ligand maruziyetinin alerjilere karşı koruma sağladığını düşünülüyor.⁽¹⁷²⁾ Ancak TLR ligand maruziyeti ile alerji arasındaki ilişki tek modlu koruyucu etkiden daha karmaşıktır.
- Eş zamanlı TLR uyarımı olmayan (yani endotoksinden arındırılmış ovalbümin) deneysel allerjenlerde kalıcı bir bağışıklık tepkisi oluşturmaz, ancak düşük seviyeli endotoksin içeren ovalbümin, IgE aracılı alerjik duyarlılık ve Th2 tipi alerjik inflamatuvar yanıt oluşturur.
- Buna karşılık, allerjenle birlikte daha yüksek endotoksin seviyeleri, IL-12'nin DC üretimini tetikler ve allerjene özgü patojenik olmayan IgG ve Th1 tipi bağışıklık tepkilerine yol açar.

- Alerji üzerine yapılan insan epidemiyolojik çalışmaları, genellikle daha yüksek ev endotoksin düzeylerinin atopik koruyucu etkisini daha az atopik dermatit, daha az inhalen alerjen duyarlılığı, daha az alerjik rinit, bebeklik ve çocukluk döneminde daha az atopi ilişkili astım ile ortaya koymaktadır.
- Diğer doğal olarak oluşan mikrobiyal PAMP'ler, alerjinin gelişimine karşı koruma sağlayabilir. Hindistan'da (alerjinin daha az görüldüğü) çiftlik evleri ve kırsal evlerden alınan toz örneklerinde bakılan DNA'nın daha yüksek oranda mikrobiyal DNA içerdiği bulundu.

- Son olarak, sağlıkla ilişkili mikrobiyal topluluklar bu faydayı metabolik ürünleri aracılığıyla sağlayabilir. Bütirat, propionat ve asetat gibi kısa zincirli yağ asitleri (SCFA'lar), diyet lifinin mikrobiyal parçalanmasıyla üretilir ve antiinflamatuvar özelliklere sahiptir.
- Son zamanlarda yapılan çalışma, yüksek lifli bir diyetle beslenen farelerin, ev tozu akarı astım modelinde tip 2 inflamasyonun baskılandığını göstermiştir.
- Bu sonuç, bağırsak Bacteroidaceae ve Bifidobacteriaceae türlerinin göreceli bolluğunda bir artış, SCFA'larda bir artış ve burada serbest yağ asidi reseptörü 3 aracılığıyla hem dolaşımdaki DC öncüllerinin hem de kolon Treg'lerinin indüksiyonuyla ilişkilendirilmiştir. (182)

Allerji Tarafından Doğuştan Antimikrobiyal Tepkilerin Bozulması

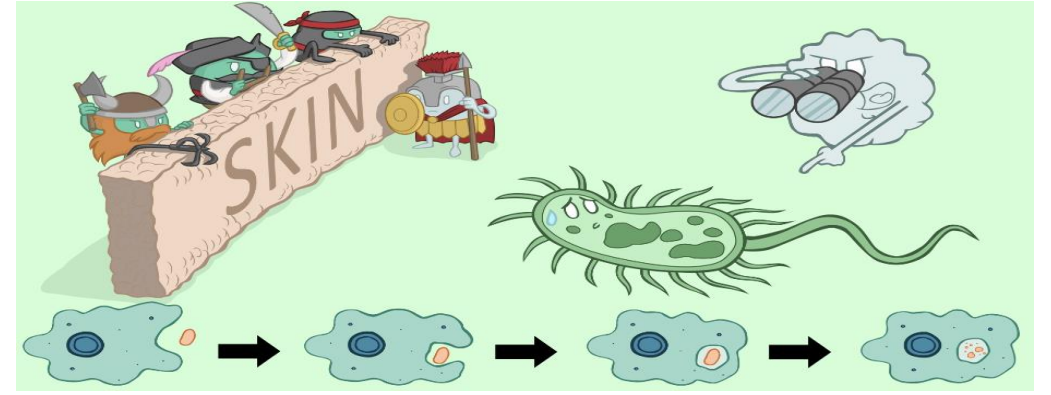
- Alerjik bağışıklık tepkileri doğuştan gelen antimikrobiyal bağışıklığı bozabilir. Örneğin, atopik dermatit, IL-4 ve IL-13'ün aşırı ekspresyonu ile karakterize bir Th2 tipi hastalıktır. Atopik dermatit lezyonları, innate immünite sinyallemede azalma, azalmış AMP üretimi ve bariyer protein eksiklikleri ile ayırt edilir.
- Atopik dermatitli cildin, S.Aureus ve herpesvirüs enfeksiyonlarının kolonizasyonuna duyarlılığı kısmen bu mikroplara karşı innate immünite tepkilerindeki bozulmadan kaynaklanır.
- Alerjik astımlılarda, pDC FcεR1'e bağlı IgE'nin bozulmuş çapraz bağlanmasıyla ilişkili, pDC antiviral IFN-α yanıtları azalır. İnsanlarda solunum yolu virüsüyle ilişkili şiddetli astım alevlenmelerinin sıklığını azaltan anti-IgE tedavisi (omalizumab), hava yolu mDC'lerini azaltırken hava yolu antiviral pDC'lerini artırır ve mDC'lerdeki FcεR1'i azaltır. (189,190)

Alerjik Hastalılara Dirençte Doğuştan Gelen Homeostaz

- Çalışmalar alerjik duyarlılığa karşı koruma sağlayan homeostatik mekanizmaları ortaya çıkarmaya başladı.
- Lipoksinler, resolvinler, protektinler, pentraksinler, ficolinler ve kollektinler dahil olmak üzere konak protein aileleri, homeostazı korumak için inflamatuvar yanıtları azaltırken büyük mikrobiyal molekül gruplarını tanıır ve ortadan kaldırır. Aynısını alerjenler için de yapabilirler.

- Çalışmalar gösterdiği, pDC'lerin tükenmesi, toleransın olağan sonuç olacağı bir alerjik astım fenotipine yol açar; tersine, alerjen-darbeleri pDC'lerin adaptif transferi astımın alevlenmesini önler.
- Bu nedenle pDC'ler ve mDC'ler akciğerlerde alerjik yanıtların gelişiminde rekabet eden rollere sahip olabilir.

Özet



- Doğuştan gelen bağışıklık sistemi alerjen tanıma ve bağışıklık tepkilerine açılan kapıdır.
- Bariyer epitel hücreleri, tip 2 bağışıklığı başlatma, güçlendirme ve koordine etmede merkezi bir rol oynuyor gibi görünmektedir.
- Alerjik hastalığın gelişimine neden olan veya buna karşı koruyan çevresel koşullar ve mikrobiyomların araştırılması, innate immünite sistemi aracılığıyla alerjik hastalığı önlemek ve tersine çevirmek için yeni yaklaşımlar sağlamaya hazırdır.

TEŞEKKÜR EDERİM