

С. В. Зайков РОЛЬ ТИМІЧНОГО СТРОМАЛЬНОГО ЛІМФОПОЕТИНУ В РОЗВИТКУ ТЯЖКОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика, Київ, Україна
ДУ «Національний центр фізіотрії, пульмонології та алергології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», Київ, Україна

РОЛЬ ТИМІЧНОГО СТРОМАЛЬНОГО ЛІМФОПОЕТИНУ В РОЗВИТКУ ТЯЖКОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

С. В. Зайков

Резюме

Відомо, що від 3–5 % й до 10 % пацієнтів з астмою мають тяжкий перебіг захворювання, який нерідко продовжує залишатися неконтрольованим, незважаючи на максимальне використання інгаляційних кортикостероїдів та додаткових препаратів-контролерів. Тяжка астма створює велике фізичне, психічне, емоційне, соціальне та економічне навантаження на пацієнтів і часто асоціюється у них з мультиморбідністю, створює значні та різноманітні труднощі у веденні пацієнтів і характеризується переважно запаленням 2-го типу. Також у них часто реєструються не лише еозинофільна (алергічна або неалергічна), а також нееозинофільна астма. Біологічні механізми розвитку бронхіальної астми керуються в основному епітелієм дихальних шляхів, епітеліальними цитокинами та еозинофілами, хоча роль інших цитокинів та клітин також важлива. Важливим біомаркером запалення 2-го типу поряд з іншими інтерлейкінами є тимічний стромальний лімфопоетин (TSLP). TSLP прямим шляхом та опосередковано впливає на клітини запалення при еозинофільній/алергічній та нееозинофільній/неалергічній астмі. Структурні клітини дихальних шляхів також є мішенями TSLP, що свідчить про те, що TSLP може відігравати важливу роль у пов'язаному з астмою патологічному ремоделюванні дихальних шляхів. Анти-TSLP терапія тезепелумабом являє собою новий перспективний підхід до ведення пацієнтів з тяжкою астмою, оскільки на відміну від інших засобів біологічної терапії він схвалений для застосування при тяжкій астмі без утримування фенотипічних особливостей захворювання.

Ключові слова: бронхіальна астма, тяжка форма, біомаркери запалення, клітини запалення, епітеліальні цитокини, тимічний стромальний лімфопоетин, біологічна терапія, тезепелумаб.

Укр. пульмонол. журнал. 2025;33(1):15–22.

Зайков Сергій Вікторович

Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика

Професор кафедри фізіотрії і пульмонології

Доктор мед. наук, професор,

9, вул. Дорогожицька, м. Київ, 04112, Україна

Тел.: 38 04455711, zaikov1960@gmail.com

THE ROLE OF THYMIC STROMAL LYMPHOPOIETIN IN DEVELOPMENT OF SEVERE ASTHMA

S. V. Zaikov

Abstract

It is known that 3–5 % and up to 10 % of patients with asthma have a severe course of the disease, which often continues to be uncontrolled, despite the maximum use of inhaled corticosteroids and additional controller drugs. Severe asthma creates a large physical, mental, emotional, social and economic burden on patients and is often associated with multimorbidity. It creates significant and diverse difficulties in the management of patients and is characterized mainly by type 2 inflammation. Also, they often have not only eosinophilic (allergic or non-allergic) but non-eosinophilic asthma as well. The biological mechanisms of the development of asthma are controlled mainly by the epithelium of the respiratory tract, epithelial cytokines and eosinophils, although the role of other cytokines and cells is also important. An important biomarker of type 2 inflammation, along with other interleukins, is thymic stromal lymphopoietin (TSLP). TSLP directly and indirectly affects inflammatory cells in eosinophilic/allergic and non-eosinophilic/nonallergic asthma. Airway structural cells are also targets of TSLP, suggesting that TSLP may play an important role in asthma-related pathological airway remodeling. Anti-TSLP therapy with tezepelumab represents a promising new approach in management of patients with severe asthma because, unlike other biological therapies, it is approved for use in severe asthma regardless of the phenotypic features of the disease.

Key words: asthma, severe form, inflammatory biomarkers, inflammatory cells, epithelial cytokines, thymic stromal lymphopoietin, biological therapy, tezepelumab.

Ukr. Pulmonol. J. 2025;33(1):15–22.

Sergii V. Zaikov

Shupyk National university of healthcare of Ukraine

Professor of the department of phthisiology and pulmonology

Doctor of medicine, professor

9, Dorohozhytska st., Kyiv, 04112, Ukraine.

tel.: 38 044 2755711, zaikov1960@gmail.com

Актуальність проблеми

На сьогодні бронхіальна астма (БА) продовжує залишатися глобальною проблемою охорони здоров'я, оскільки на астму у світі страждає близько 380 мільйонів людей, і вона спричиняє близько 1 000 смертей на день, значну частину яких можна було б запобігти [30]. Особливо гострою стала проблема тяжкої БА, оскільки вона створює значне фізичне, психічне, емоційне, соціальне та економічне навантаження на пацієнтів і часто асоціюється з численними коморбідними захворюваннями [24]. За загальними оцінками, від 3–5 % й до 10 % пацієнтів з БА мають тяжкий перебіг захворювання, який продовжує залишатися неконтрольованим, незважаючи на максимальне використання інгаляційних кортикостероїдів (ІКС) та додаткових препаратів-контролерів [10,

20, 30]. Таким пацієнтам рекомендується додаткове лікування, зокрема біологічна терапія, щоб допомогти запобігти загостренням, поліпшити симптоми, зменшити дози ІКС та використання оральних кортикостероїдів (ОКС) у пацієнтів з кортикостероїд-залежною астмою [30, 36]. Таку таргетну терапію в сучасних умовах можна раціонально підібрати для пацієнтів враховуючи патогенетичні особливості перебігу БА.

Роль епітеліальних цитокинів (алармінів) в патогенезі тяжкої астми: акцент на тимічний стромальний лімфопоетин (TSLP)

Підвищена сприйнятливості епітелію дихальних шляхів до зовнішнього або фізичного ушкодження є ключом до ініціювання запалення дихальних шляхів при БА [5, 35]. Основними цитокинами при Т2-типу запалення у них, який переважає у більшості пацієнтів (80 % випадків) з БА, є IL-4, -5 та -13, IL-17, але не менш значну роль у цьому процесі також відіграють аларміни (медіа-

тори запалення, що продукується, зокрема клітинами бронхіального епітелію), до яких відносяться IL-33, IL-25 та (тимічний стромальний лімфопоетин, thymic stromal lymphopoietin (TSLP)) [28, 81]. При цьому якщо роль вказаних інтерлейкінів при астмі та інших алергічних захворювань почала вивчатися раніше, то роль TSLP, що вперше був описаний у 2001 році, вивчена менше [65]. Саме це й стало предметом даного аналітичного огляду літератури.

Дослідженнями останніх років доведено, що основним джерелом цього аларміну є епітеліальні клітини, але існують ще й інші джерела TSLP (тучні клітини, дендритні клітини, фібробласти та клітини гладкої мускулатури дихальних шляхів) [4, 43, 85]. Також показано, що TSLP ініціює численні вроджені та адаптивні імунні відповіді, що беруть участь у запаленні при БА [43, 75, 85]. На сьогодні у TSLP виявлено дві ізоформи мРНК — коротку та довгу. Точна функція першої невідома, а довга ізоформа відіграє важливу роль у розвитку БА [23, 78].

Як вказувалося вище, TSLP вивільняється епітеліальними клітинами дихальних шляхів у відповідь на різні зовнішні впливи, включаючи віруси, бактерії, алергени, хімічні подразники та фізичні фактори [23, 56]. Функціонально TSLP є ключовим подразником імунної системи на вплив численних факторів навколишнього середовища, ініціюючи внаслідок цього ряд різних шляхів запалення. Хоча TSLP викликає виражену запальну реакцію типу T2 [3, 44, 75], з'являються нові докази участі TSLP у процесах, не пов'язаних з T2, які включають взаємодію як з імунними, так й зі структурними типами клітин. Значний обсяг ефектів, опосередкованих TSLP, ілюструється широким спектром типів клітин, які експресують рецептор TSLP (TSLPR), включаючи гемопоетичні клітини-попередники, еозинофіли, базофіли, тучні клітини, гладком'язові клітини дихальних шляхів (ASMC), групу вроджених лімфоїдних клітин 2 типу (ILC2), лімфоцити, дендритні клітини та моноцити/макрофаги [92, 94]. На додаток до його дії на специфічні клітинні популяції, не виключена можливість того, що TSLP служить ключовим посередником між більшістю типів імунних клітин та структурними клітинами в дихальних шляхах.

В осіб з астмою, а також з іншими запальними захворюваннями, такими як atopічний дерматит, продукція TSLP, здається, не регулюється. Результати декількох досліджень показали, що експресія TSLP підвищена у пацієнтів з астмою порівняно із здоровими людьми у внутрішньому та зовнішньому епітеліальних шарах біоптатів дихальних шляхів [2, 9, 48] та у зразках сироватки [15, 16], мокротиння [6], конденсату видихуваного повітря [31], рідини бронхоальвеолярного лаважу [52]. Крім того, показано, що рівень експресії TSLP у пацієнтів з БА корелює з обструкцією дихальних шляхів та тяжкістю захворювання [6, 7, 52]. Вважається, що різні ланки патофізіології астми, включаючи гіперчутливість дихальних шляхів, надмірне утворення слизу та ремоделювання дихальних шляхів, принаймні частково обумовлюються TSLP через його прозапальну дію, пов'язану з його важливим впливом на продукцію таких цитокінів, як IL-4, IL-5 та IL-13 [85].

Роль TSLP в патогенезі БА додатково підкреслюють результати генетичних досліджень, які виявили зв'язок між ризиком розвитку астми та однонуклеотидними поліморфізмами (SNP) у гені TSLP [34, 58, 77]. До них зокрема відносяться варіації гена rs1837253 [32, 39], який регулює виробництво TSLP в епітеліальних клітинах слизової оболонки носа [38] та безпосередньо впливає на тяжкість клінічних проявів БА [60]. TSLP також виявився причетним до розвитку респіраторного захворювання (AERD), що індукується та прогресує під впливом ацетилсаліцилової кислоти та інших нестероїдних протизапальних препаратів, яке характеризується доволі тяжкими симптомами астми, хронічного риносинуситу з носовими поліпами та непереносимістю вищевказаних інгібіторів циклооксигенази-1 [12].

Вплив TSLP на клітини запалення при еозинофільній/алергічній астмі

Клітини, які експресують гетеродимерний рецептор TSLP, включають гемопоетичні клітини-попередники, еозинофіли, базофіли, тучні клітини, гладком'язові клітини дихальних шляхів, вроджені лімфоїдні клітини 2 типу (ILC2), лімфоцити, дендритні клітини та моноцити/макрофаги [66]. Існують численні докази того, що TSLP координує ефекторні функції цих різноманітних популяцій міелоїдних та лімфоїдних клітин, які беруть участь у запальних реакціях при БА [93]. Експресія TSLP підвищується в дихальних шляхах пацієнтів з астмою порівняно із здоровими особами групи контролю. При цьому рівні TSLP корелюють не тільки з експресією хемокінів, що відповідають за запалення T2, але також з тяжкістю захворювання та з ризиком загострення БА [46, 52, 89, 90].

Саме вроджені імунні механізми дії TSLP пов'язані насамперед з його впливом на T2-кероване (еозинофільне/алергічне) запалення при астмі. Відомо, що TSLP безпосередньо активує вроджені лімфоїдні клітини групи 2 (ILC2), які беруть активну участь у запальних процесах T2 при БА, але є також важливі докази ролі TSLP в адаптивних запальних процесах, опосередкованих імунними клітинами.

ILC2, активовані за участю TSLP, IL-25 та IL-33, продукують значну кількість цитокінів T2, включаючи IL-5, IL-13 та IL-9 [4, 45, 80]. Так, Chen et al. (2017) повідомили про те, що у хворих на легку астму спостерігалось швидке та значне збільшення ILC2 у мокротинні, що експресує високі рівні IL-5 та IL-13 протягом 24 годин після вдихання алергену [18]. При цьому їх число збільшується у пацієнтів з тяжкою БА та стійкою еозинофілією порівняно з пацієнтами з легкою астмою, а найбільша кількість IL-5+ IL-13+ ILC2 у дихальних шляхах спостерігається у пацієнтів з неконтрольованою еозинофілією, незважаючи на лікування високими дозами пероральних кортикостероїдів [19, 74, 91]. Також ці дослідження показали, що число ILC2 збільшується у пацієнтів з тяжкою БА та стійкою еозинофілією порівняно з пацієнтами з легкою астмою, причому найвища кількість IL-5+ IL-13+ ILC2 у дихальних шляхах має місце у пацієнтів з тяжкою БА та неконтрольованою еозинофілією, незважаючи на лікування їх високими дозами пероральних кортикостероїдів. Подібним чином було виявлено, що кількість ILC2 у

назальних біоптатах позитивно корелює з рівнями TSLP тканини носа у пацієнтів з тяжкою БА та хронічним риносинуситом [48].

Відомо, що еозинофільне запалення є головним фактором патофізіологічних змін та ремоделювання дихальних шляхів при астмі. Еозинофіли активуються локально в дихальних шляхах хворих на БА, а їх кількість суттєво збільшується у випадках, коли астма неконтрольована [50] або тяжка [79], тоді як їх кількість значно зменшується при контрольованій астмі [49]. Результати численних досліджень повідомляють про прямий та опосередкований вплив TSLP на число та функцію еозинофілів [21, 87]. Крім того, TSLP може індукувати утворення еозинофільних позаклітинних пасток, що складаються з мітохондріальної ДНК у поєднанні з еозинофільним катіонним білком, які відіграють важливу роль у формуванні вродженої імунної відповіді на інфекційні агенти, що згодом, на жаль, призводить до пошкодження дихальних шляхів при БА [61]. Ці дослідження вказують на роль TSLP у сприянні розвитку еозинофілії дихальних шляхів при астмі та підтверджуються результатами клінічних досліджень у пацієнтів з тяжкою БА, у яких анти-TSLP терапія значно знижувала кількість еозинофілів у крові, мокротинні та біоптатах бронхів у поєднанні із зменшенням виразності бронхоконстрикції після провокації причинно-значущим алергеном [2, 27].

Базофіли поряд з еозинофілами також відіграють важливу роль при астмі як значне джерело цитокінів T₂, включаючи IL-4, IL-13, а також таких прозапальних медіаторів, як гістамін та лейкотрієни. Вважається, що розвиток, гомеостаз функція базофілів значною мірою регулюються IL-3; однак накопичення доказів свідчить про те, що TSLP також впливає на вироблення та подальшу диференціацію базофілів [37]. При цьому існують як IgE-залежні, так IgE-незалежні механізми, які посилюють реакцію базофілів на TSLP. Доведено, що стимуляція TSLP периферичних базофілів посилює експресію маркера активації (CD203 c), продукцію цитокінів T₂, вивільнення гістаміну та індуковані еотаксином реакції клітинної міграції [71]. Отже, TSLP є медіатором вкрай важливого при БА запальної ролі як еозинофілів, так і базофілів.

Тучні клітини також відіграють важливу роль в ініціації еозинофільної та/або алергічної астми через перехресне зв'язування IgE-FcεR1, що призводить до дегрануляції цих клітин з викидом гістаміну, лейкотрієнів, цитокінів/хемокінів. Тучні клітини експресують TSLPR при стимуляції TSLP [3, 43, 62], але при цьому самі тучні клітини можуть виробляти значну кількість TSLP під дією IL-4 [59, 64]. В ряді досліджень продемонстровано, що TSLP може безпосередньо взаємодіяти з тучними клітинами для поширення еозинофільного та алергічного запалення в дихальних шляхах за допомогою виробництва прозапальних цитокінів типу T₂.

Слід також відзначити, що цитокіни T₂, в тому числі й TSLP можуть стимулювати диференціювання та активацію легеневих макрофагів шляхом посилення експресії маркера їх активації CD80 у CD14+ моноцитах/макрофагах крові [33]. Крім того, TSLP сприяє подальшій міграції активованих макрофагів до дихальних шляхів, що має

важливе значення при астмі [65]. Доведено також, що TSLP є важливим фактором, що сприяє диференціації T-клітин, яка в свою чергу опосередкована дендритними клітинами [83]. За відсутності IL-12 TSLP може індукувати експресію ліганду OX40 (OX40 L) [40], а останній, експресований TSLP-індукованими дендритними клітинами, призводить до диференціювання наївних CD4+ T-клітин у T-хелпери (Th) 2 типу, що було продемонстровано у пацієнтів з алергічним фенотипом БА [25, 40].

Хоча більшість досліджень [25, 40, 83], присвячених дії TSLP на лімфоцити, були зосереджені на його непрямому впливі на диференціювання T-клітин, опосередкованому дендритними клітинами, про що вказувалося вище, є докази того, що TSLP може безпосередньо модулювати T-лімфоцити [69]. Так, TSLP у присутності стимуляції T-клітинного рецептора (TCR) або IL-4 може сприяти проліферації та диференціації наївних CD4+ T-клітин у Th2-клітини або T-клітини пам'яті [68, 69]. Подібні ефекти спостерігаються й на CD8+ T-клітинах, оскільки TSLP може безпосередньо посилювати експансію CD8+ T-клітин, активованих за допомогою стимуляції TCR [1]. Результати вказаних досліджень демонструють, що взаємодія між дендритними клітинами та TSLP призводить до диференціації та поляризації T-клітин, що посилює запалення типу T₂, яке й так переважає у осіб з БА. Отже, у сукупності всі ці дані свідчать про те, що TSLP може безпосередньо модулювати T-лімфоцити, що призводить до формування запалення T₂ та еозинофілії дихальних шляхів.

Вплив TSLP на клітини запалення при нееозинофільній астмі/неалергічній астмі

Відомо, що БА — це гетерогенне захворювання з численними фенотипами. При цьому тяжкі фенотипи астми часто пов'язані саме з нееозинофільним запаленням, опосередкованим клітинами Th17 та нейтрофілами. Так, IL-17A, що продукується Th17 клітинами, виявляє різні ефекти при БА, включаючи стимуляцію епітеліальних клітин бронхів до синтезу таких нейтрофільних цитокінів, як IL-8 та гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор GM-CSF [41], який сприяє ремоделюванню дихальних шляхів, що особливо актуально для осіб з тяжкою БА [17]. Проте на сьогодні бракує досліджень, які вивчали б роль TSLP при нееозинофільній астмі. Результати одного дослідження показали, що TSLP підсилює індуковане лігандом Toll-подібного рецептора 3 (TLR3) продукцію IL-23 дендритними клітинами та індукує перехід наївних CD4+ T-клітин у клітини Th17 [76]. Результати іншого дослідження [53] свідчать про те, що ліганди TSLP TLR3 сприяють диференціюванню клітин Th17 під впливом поляризації Th 2 через активацію дендритних клітин, тому поки що неясно, чи має TSLP прямий вплив на активацію та диференціювання Th17.

В дослідженні Li et al. (2018) оцінені рівні епітеліальних цитокінів (алармінів) в рідині бронхоальвеолярного лаважу у пацієнтів з астмою різного ступеня тяжкості та у здорових осіб контрольної групи [52]. Концентрації IL-33 та TSLP, але не IL-25, були значно вищими в пацієнтів з БА порівняно з особами з контрольної групи, при-

чому рівні цих цитокінів корелювали обернено з показниками легеневої функції. Крім того, концентрація лише TSLP позитивно корелювала з кількістю нейтрофілів, а попередні дослідження показали, що нейтрофіли є джерелом TSLP у тканині бронхів [82, 89, 90]. Це в повній мірі може пояснити думку Corren et al. (2017) про те, що терапія моноклональними антитілами проти TSLP зменшує частоту та тяжкість загострень у пацієнтів з тяжкою нееозинофільною БА. Автори цього дослідження припустили, що TSLP може відігравати певну роль у пацієнтів з низьким або відсутнім запаленням типу T2 [22]. Також не виключено, що TSLP може приймати важливу участь у патогенезі інших захворювань органів дихання, асоційованих з T2-незалежними шляхами запалення, наприклад, хронічного обструктивного захворювання легень [22].

Структурні механізми дії TSLP при астмі

Структурні клітини дихальних шляхів також є мішенями TSLP, що свідчить про те, що TSLP може відігравати важливу роль у пов'язаному з БА патологічному ремоделюванні дихальних шляхів [66]. На сьогодні є вагомі докази того, що TSLP служить ключовим посередником між імунними клітинами та структурними клітинами в дихальних шляхах. Численні дані демонструють, що TSLP є важливим модулятором активності ASMC. Ці клітини експресують TSLPR [43], а стимуляція TSLP призводить до експресії IL-6, еутоксинів CCL11, CXCL8, а також до міграції запальних клітин за допомогою передачі відповідних сигналів через STAT3 (signal transducer and activator of transcription), який є одним з білків-посередників, що забезпечують відповідь клітини на сигнали, які потрапляють через рецептори інтерлейкінів та факторів росту [26, 63, 66, 67, 72]. А порушення регуляції структурних клітин при БА може призвести до ремоделювання дихальних шляхів, які включають потовщення ретикулярної базальної мембрани, келихоподібну гіперплазію, субепітеліальний фіброз гіперплазію та/або гіпертрофію ASMC [26]. Існують дані, які вказують на те, що TSLP, який вивільняється епітеліальними клітинами легень при БА, може сприяти їх ремоделюванню через активацію фібробластів, оскільки накопичення TSLP у бронхіальних біоптатах виявилося саме у фібробластах [26, 51, 82]. Зокрема, було показано, що TSLP збільшує виробництво TGF- β 1 аргінази 1 фібробластами на рівні мРНК білка [86], а також припущено, що стимуляція TSLP може індукувати клітинне старіння фібробластів під час ремоделювання дихальних шляхів при астмі та що інгібування сигнальних шляхів такого старіння здатне подолати TSLP-індуковане ремоделювання дихальних шляхів [88].

Незважаючи на те, що TSLP в основному експресується епітеліальними клітинами на бар'єрних поверхнях (легені, кишечник, шкіра), він також може вироблятися низкою імунних клітин, що може сприяти розвитку патології в місцях дистальніше дихальних шляхів, таких як, наприклад, кістковий мозок. Також TSLP може відігравати роль в розвитку інших захворювань дихальних шляхів, наприклад, при хронічному риносинуситі з назальними поліпами [52] та нереспіраторних захворювань,

зокрема при атопічному дерматиті та еозинофільному езофагіті [70, 75].

Але особливо важливою виглядає роль TSLP при алергічних захворюваннях. Слід ще раз підкреслити, що він вивільняється у відповідь на вплив алергену та ініціює шляхи запалення за участю лімфоцитів Th2, ILC2, базофілів і тучних клітин, щоб стимулювати еозинофілію дихальних шляхів [28]. Даний алармін безпосередньо взаємодіє з тучними клітинами, стимулюючи подальший розвиток та поширення еозинофільного та алергічного запалення за рахунок посилення виробництва цитокінів T2 (IL-5, IL-6, IL-13), а також є важливим медіатором активності базофілів. Також TSLP вивільняється у відповідь на вплив вірусів, забруднюючих середовище речовин та сигаретного диму, активує вроджені лімфоцити ILC2, які сприяють еозинофілії дихальних шляхів, а вони в свою чергу продукують IL-5 та IL-13, що призводить до виникнення еозинофілії, гіперсекреції слизу та гіперреактивності дихальних шляхів. TSLP може відігравати роль у диференціації макрофагів, а також існує гіпотеза, що він викликає активацію дендритних клітин, які сприяють диференціюванню клітин Th17 і вивільненню IL-17A. В свою чергу IL-17A може стимулювати епітеліальні клітини до вироблення цитокінів, що сприяють розвитку нейтрофілозу, а також ремоделюванню бронхів шляхом зміни функції гладком'язових клітин, що має особливе значення у патофізіології тяжкої астми [28].

Слід відзначити, що результати щонайменше 2 досліджень [52, 73] продемонстрували, що експресія TSLP була вищою в дихальних шляхах пацієнтів з БА порівняно зі здоровими особами, а концентрація цього аларміну корелювала з тяжкістю захворювання [73].

Таким чином, біологічні механізми розвитку БА керуються в основному епітелієм дихальних шляхів, епітеліальними цитокінами та еозинофілами, хоча роль інших цитокінів та клітин також важлива. На рис. наведена роль TSLP у патогенезі різних ендотипів астми. При алергічному еозинофільному запаленні TSLP ініціює шляхи запалення за участю Th2, лімфоцитів, базофілів та тучних клітин, що викликає еозинофілію дихальних шляхів. При неалергічному еозинофільному запаленні TSLP активує вроджені лімфоцити, такі як ILC2, які також сприяють еозинофілії дихальних шляхів. Механізми, що лежать в основі нееозинофільного запалення, потребують подальшого з'ясування, але вони пов'язані з TSLP за участю Th17 та, вірогідно, залученням лімфоцитів та нейтрофілів. TSLP також опосередковує структурні механізми, які сприяють ремоделюванню дихальних шляхів, залучаючи в патологічний процес гладком'язові клітини дихальних шляхів і фібробласти [11, 28].

Клінічні особливості астми, що асоціюються з TSLP

На підставі вищенаведених даних можна визначити такі клінічні особливості астми, що асоціюються з TSLP: 1) ступінь тяжкості [52, 73]; 2) ризик та частота загострень [46, 77]; 3) ступінь порушень показників функції дихання [52]; 4) зниження реакції пацієнта на терапію ІКС [54]; 5) зниження імунної відповіді пацієнтів та схильність їх до

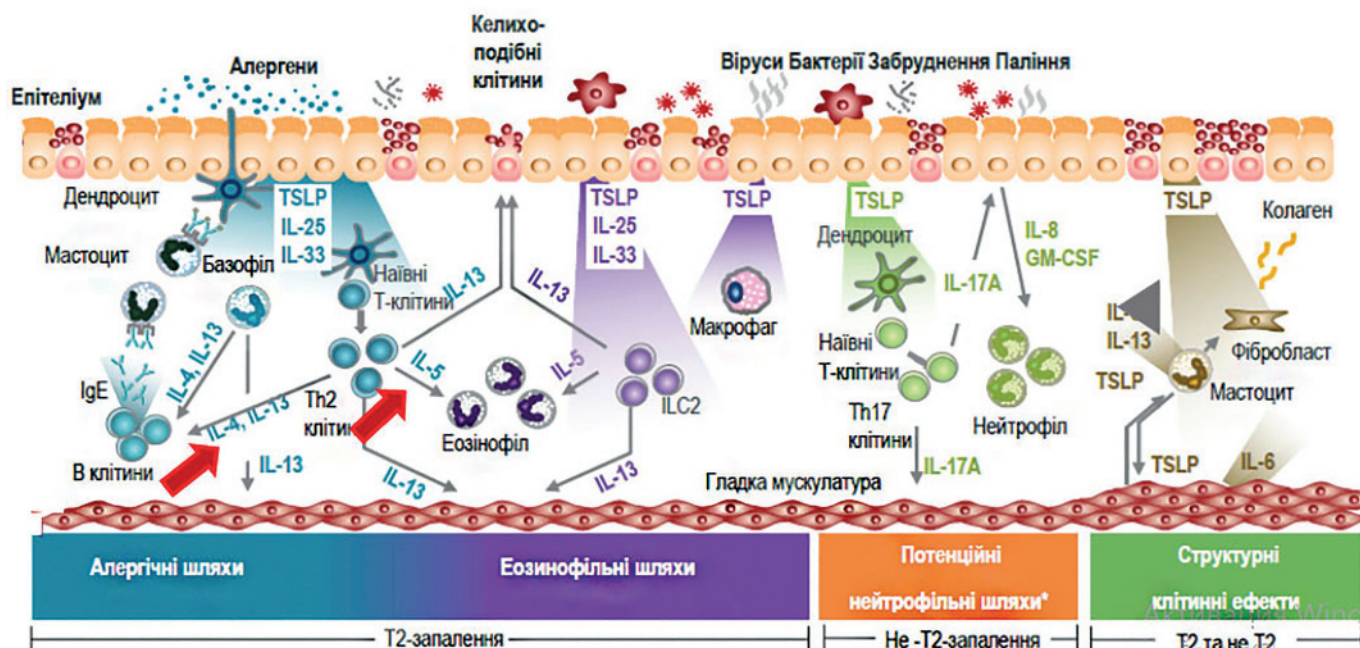


Рис. Роль TSLP у патогенезі різних ендотипів астми [11, 28]

частих гострих респіраторно-вірусних інфекцій [42]; 6) потенційне ремоделювання дихальних шляхів [14, 88]; 7) гіперреактивність бронхів та закупорка їх слизом [43]. Таким чином, роль TSLP у патогенезі тяжкої астми вельми значна, тому терапевтичний вплив на нього (анти-TSLP-терапія) слід вважати перспективним напрямком біологічної терапії пацієнтів з БА, особливо при тяжкій її формі.

Перспективи анти-TSLP терапії пацієнтів з тяжкою астмою

Анти-TSLP (тезепелумаб) являє собою новий перспективний підхід до ведення пацієнтів з тяжкою астмою. Механізм його дії полягає у зв'язуванні циркулюючого TSLP — аларміну, що продукується клітинами бронхіального епітелію, і який бере участь у численних запальних процесах при астмі. Критеріями для його призначення є насамперед тяжкі загострення БА протягом останнього року. Важливо, що анти-TSLP-терапію також можна розглядати у пацієнтів без підвищеного рівня маркерів запалення 2-го типу, але поки що недостатньо доказів його ефективності у пацієнтів, які приймають підтримувальну терапію ОКК [30]. У двох рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) серед пацієнтів з тяжкою астмою та з тяжкими загостреннями протягом останнього року анти-TSLP терапія тезепелумабом призвела до зменшення тяжких загострень астми на 30–70 %, покращення якості життя, показників функції легень та контролю симптомів, незалежно від алергічного статусу обстежених [22, 55]. Також при цьому виявлена чітка кореляція між вищими вихідними показниками еозинофілів крові або FeNO та кращими клінічними результатами лікування пацієнтів [55]. Але слід зазначити, що у пацієнтів, які приймали підтримуючі дози ІКС, анти-TSLP терапія не призвела до зниження дози ІКС порівняно з плацебо [84].

Таким чином, TSLP як цитокін з епітеліальних клітин реально залучений до ініціації та персистенції запального процесу в дихальних шляхах при астмі. При цьому він сприяє розвитку запальних реакцій як T2, так і не-T2 типу [30, 36]. Враховуючи його домінуюче положення у верхній частині запального каскаду, TSLP може здійснювати широкий вплив на запалення дихальних шляхів через його вплив на різні типи клітин. Саме тому терапія, націлена на TSLP, забезпечує новий підхід до лікування запалення у пацієнтів з астмою. Такий підхід обґрунтовує насамперед лікування тяжкої астми анти-TSLP терапевтичним засобом тезепелумабом — людським моноклональним антитілом (IgG2λ), яке зв'язує та пригнічує TSLP.

При цьому не слід забувати про особливе значення клінічної цінності безперервного фенотип-орієнтованого догляду за пацієнтами з тяжкою БА. Незважаючи на наявність анти-TSLP засобу нового покоління (тезепелумабу), застосування якого можливе при різних фенотипах астми, рутинне фенотипування пацієнтів з тяжкою астмою продовжує залишатися важливим для моніторингу відповіді на лікування та прийняття рішень щодо його корекції [30]. Лікаря завжди слід пам'ятати про те, що фенотип астми може змінюватися з часом. Зовсім недавно біомаркери запалення при БА почали використовувати для прогнозування клінічної ремісії або гарної відповіді на лікування пацієнтів з астмою [29, 57]. На сьогодні не існує стандартного визначення клінічної ремісії при астмі. Так, запропоновані визначення цього критерію від певних астматичних товариств та консенсусних груп, які, як правило, включають наявність у пацієнтів щонайменше 12-ти-місячного терміну відсутності суттєвих симптомів захворювання, без його загострень, зі стабільною та оптимізованою функцією легень та без застосування системних кортикостероїдів [8, 13, 47], але це потребує проведення в даному напрямку відповідних досліджень.

В даній публікації ми не проводимо аналіз існуючих даних у відношенні ефективності використання анти-TSLP засобу нового покоління (тезепелумабу) в лікуванні пацієнтів з тяжкою астмою, оскільки цьому слід було б приділити особливу увагу у майбутньому. Крім того, майбутні дослідження з оцінки ефектів блокади TSLP можуть допомогти нам ще більше зрозуміти внесок продукції TSLP епітеліальними клітинами дихальних шляхів у патогенезі тяжкої астми та інших захворювань.

Висновки

1. Тяжка астма створює значні та різноманітні труднощі у веденні пацієнтів і характеризується переважно запаленням 2-го типу.
2. Біологічні механізми розвитку бронхіальної астми керуються в основному епітелієм дихальних шляхів, епітеліальними цитокинами та еозинофілами, хоча роль інших цитокінів та клітин також важлива.

ЛІТЕРАТУРА

1. Akamatsu T, Watanabe N, Kido M, et al. Human TSLP directly enhances expansion of CD8+ T cells. *Clin Exp Immunol.* 2008;154(1):98–106.
2. Al-Sajee D, Sehmi R, Hawke TJ, et al. Expression of IL-33 and TSLP and their receptors in asthmatic airways after inhaled allergen challenge. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(6):805–807.
3. Allakhverdi Z, Comeau MR, Jessup HK, et al. Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potently activates mast cells. *J Exp Med.* 2007;204(2):253–258.
4. Bartemes KR, Kephart GM, Fox SJ, et al. Enhanced innate type 2 immune response in peripheral blood from patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(3):671–678. e674.
5. Bartemes KR, Kita H. Dynamic role of epithelium-derived cytokines in asthma. *Clin Immunol.* 2012;143(3):222–235. doi:10.1016/j.clim.2012.03.001
6. Berraies A, Hamdi B, Ammar J, et al. Increased expression of thymic stromal lymphopoietin in induced sputum from asthmatic children. *Immunol Lett.* 2016;178:85–91.
7. Bjerregaard A, Laing IA, Poulsen N, et al. Characteristics associated with clinical severity and inflammatory phenotype of naturally occurring virus-induced exacerbations of asthma in adults. *Respir Med.* 2017;123:34–41.
8. Blaiss M, Oppenheimer J, Corbett M, Bacharier L, et al. Consensus of an American College of Allergy, Asthma, and Immunology, American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, and American Thoracic Society workgroup on definition of clinical remission in asthma on treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023;131:782–5.
9. Bleck B, Kazeros A, Bakal K, et al. Coexpression of type 2 immune targets in sputum-derived epithelial and dendritic cells from asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(3):619–627 e615.
10. Bourdin A, Brusselle G, Couillard S, et al. Phenotyping of Severe Asthma in the Era of BroadActing Anti-Asthma Biologics. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024;12:809–823.
11. Brusselle G, Bracke K. Targeting immune pathways for therapy in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(Suppl 5):S322–328.
12. Buchheit KM, Cahill KN, Katz HR, et al. Thymic stromal lymphopoietin controls prostaglandin D2 generation in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(5):1566–1576 e1565.
13. Canonica GW, Blasi F, Carignano GE, et al. Severe Asthma Network Italy definition of clinical remission in severe asthma: a Delphi consensus. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11:3629–3637.
14. Cao L, Liu F, Liu Y, et al. TSLP promotes asthmatic airway remodeling via p38-STAT3 signaling pathway in human lung fibroblast. *Exp Lung Res.* 2018;44(6):288–301.
15. Chai R, Liu B, Qi F. The significance of the levels of IL-4, IL-31 and TSLP in patients with asthma and/or rhinitis. *Immunotherapy.* 2017;9(4):331–337.
16. Chauhan A, Singh M, Agarwal A, et al. Correlation of TSLP, IL-33, and CD4 + CD25 + FOXP3 + T regulatory (Treg) in pediatric asthma. *J Asthma.* 2015;52(9):868–872.
17. Chesne J, Braza F, Mahay G, et al. IL-17 in severe asthma. Where do we stand? *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(10):1094–1101.
18. Chen R, Smith SG, Salter B, et al. Allergen-induced increases in sputum levels of group 2 innate lymphoid cells in subjects with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(6):700–712.
19. Christianson CA, Goplen NP, Zafar I, et al. Persistence of asthma requires multiple feedback circuits involving type 2 innate lymphoid cells and IL-33. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(1):59–68 e14.
20. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43:343–373.
21. Cook EB, Stahl JL, Schwantes EA, et al. IL-3 and TNFalpha increase thymic stromal lymphopoietin receptor (TSLPR) expression on eosinophils and enhance TSLP-stimulated degranulation. *Clin Mol Allergy.* 2012;10(1):8.
22. Corren J, Parnes JR, Wang L, et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2017;377:936–946.
23. Corren J, Ziegler SF. TSLP: from allergy to cancer. *Nat Immunol.* 2019;20(12):1603–1609.
24. Foster JM, McDonald VM, Guo M, et al. "I have lost in every facet of my life": the hidden burden of severe asthma. *Eur Respir J.* 2017;50:1700765.

3. Важливим біомаркером запалення 2-го типу поряд з іншими інтерлейкінами є тимічний стромальний лімфоцитин (TSLP).
4. TSLP прямим шляхом та опосередковано впливає на клітини запалення при еозинофільній/алергічній та нееозинофільній/неалергічній астмі.
5. Структурні клітини дихальних шляхів також є мішенями TSLP, що свідчить про те, що TSLP може відігравати важливу роль у пов'язаному з астмою патологічному ремоделюванні дихальних шляхів.
6. Анти-TSLP препарат тезепелумаб являє собою новий перспективний підхід до ведення пацієнтів з тяжкою астмою, оскільки на відміну від інших засобів біологічної терапії він схвалений для застосування при тяжкій астмі без урахування фенотипічних особливостей захворювання.

REFERENCES

1. Akamatsu T, Watanabe N, Kido M, et al. Human TSLP directly enhances expansion of CD8+ T cells. *Clin Exp Immunol.* 2008;154(1):98–106.
2. Al-Sajee D, Sehmi R, Hawke TJ, et al. Expression of IL-33 and TSLP and their receptors in asthmatic airways after inhaled allergen challenge. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(6):805–807.
3. Allakhverdi Z, Comeau MR, Jessup HK, et al. Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potently activates mast cells. *J Exp Med.* 2007;204(2):253–258.
4. Bartemes KR, Kephart GM, Fox SJ, et al. Enhanced innate type 2 immune response in peripheral blood from patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(3):671–678. e674.
5. Bartemes KR, Kita H. Dynamic role of epithelium-derived cytokines in asthma. *Clin Immunol.* 2012;143(3):222–235. doi:10.1016/j.clim.2012.03.001
6. Berraies A, Hamdi B, Ammar J, et al. Increased expression of thymic stromal lymphopoietin in induced sputum from asthmatic children. *Immunol Lett.* 2016;178:85–91.
7. Bjerregaard A, Laing IA, Poulsen N, et al. Characteristics associated with clinical severity and inflammatory phenotype of naturally occurring virus-induced exacerbations of asthma in adults. *Respir Med.* 2017;123:34–41.
8. Blaiss M, Oppenheimer J, Corbett M, Bacharier L, et al. Consensus of an American College of Allergy, Asthma, and Immunology, American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, and American Thoracic Society workgroup on definition of clinical remission in asthma on treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023;131:782–5.
9. Bleck B, Kazeros A, Bakal K, et al. Coexpression of type 2 immune targets in sputum-derived epithelial and dendritic cells from asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(3):619–627 e615.
10. Bourdin A, Brusselle G, Couillard S, et al. Phenotyping of Severe Asthma in the Era of BroadActing Anti-Asthma Biologics. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024;12:809–823.
11. Brusselle G, Bracke K. Targeting immune pathways for therapy in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(Suppl 5):S322–328.
12. Buchheit KM, Cahill KN, Katz HR, et al. Thymic stromal lymphopoietin controls prostaglandin D2 generation in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(5):1566–1576 e1565.
13. Canonica GW, Blasi F, Carignano GE, et al. Severe Asthma Network Italy definition of clinical remission in severe asthma: a Delphi consensus. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11:3629–3637.
14. Cao L, Liu F, Liu Y, et al. TSLP promotes asthmatic airway remodeling via p38-STAT3 signaling pathway in human lung fibroblast. *Exp Lung Res.* 2018;44(6):288–301.
15. Chai R, Liu B, Qi F. The significance of the levels of IL-4, IL-31 and TSLP in patients with asthma and/or rhinitis. *Immunotherapy.* 2017;9(4):331–337.
16. Chauhan A, Singh M, Agarwal A, et al. Correlation of TSLP, IL-33, and CD4 + CD25 + FOXP3 + T regulatory (Treg) in pediatric asthma. *J Asthma.* 2015;52(9):868–872.
17. Chesne J, Braza F, Mahay G, et al. IL-17 in severe asthma. Where do we stand? *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(10):1094–1101.
18. Chen R, Smith SG, Salter B, et al. Allergen-induced increases in sputum levels of group 2 innate lymphoid cells in subjects with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(6):700–712.
19. Christianson CA, Goplen NP, Zafar I, et al. Persistence of asthma requires multiple feedback circuits involving type 2 innate lymphoid cells and IL-33. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(1):59–68 e14.
20. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43:343–373.
21. Cook EB, Stahl JL, Schwantes EA, et al. IL-3 and TNFalpha increase thymic stromal lymphopoietin receptor (TSLPR) expression on eosinophils and enhance TSLP-stimulated degranulation. *Clin Mol Allergy.* 2012;10(1):8.
22. Corren J, Parnes JR, Wang L, et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2017;377:936–946.
23. Corren J, Ziegler SF. TSLP: from allergy to cancer. *Nat Immunol.* 2019;20(12):1603–1609.
24. Foster JM, McDonald VM, Guo M, et al. "I have lost in every facet of my life": the hidden burden of severe asthma. *Eur Respir J.* 2017;50:1700765.

25. Froidure A, Shen C, Gras D, et al. Myeloid dendritic cells are primed in allergic asthma for thymic stromal lymphopoietin-mediated induction of Th2 and Th9 responses. *Allergy*. 2014;69(8):1068–1076.
26. Futamura K, Orihara K, Hashimoto N, et al. beta2-Adrenoceptor agonists enhance cytokine-induced release of thymic stromal lymphopoietin by lung tissue cells. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;152(4):353–361.
27. Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP, et al., Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2102–2110.
28. Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS, Griffiths JM. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2020;24:777–792.
29. Gerday S, Graff S, Moermans C, et al. Superresponders to anti-IL-5/anti-IL-5R are characterised by high sputum eosinophil counts at baseline. *Thorax*. 2023;78:1138–1141.
30. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2024. Updated May 2024. Available from: www.ginasthma.org
31. Gluck J, Rymarczyk B, Kasprzak M, et al. Increased levels of interleukin-33 and thymic stromal lymphopoietin in exhaled breath condensate in chronic bronchial asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;169(1):51–56.
32. He JQ, Hallstrand TS, Knight D, et al. A thymic stromal lymphopoietin gene variant is associated with asthma and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(2):222–229.
33. Hirano R, Hasegawa S, Hashimoto K, et al. Human thymic stromal lymphopoietin enhances expression of CD80 in human CD14+ monocytes/macrophages. *Inflamm Res*. 2011;60(6):605–610.
34. Hirota T, Takahashi A, Kubo M, et al. Genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for adult asthma in the Japanese population. *Nat Genet*. 2011;43(9):893–896.
35. Holgate ST. The airway epithelium is central to the pathogenesis of asthma. *Allergol Int*. 2008;57(1):1–10. doi:10.2332/allergolint.R-07-154
36. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2020;55:1900588.
37. Hui CC, Rosta-Sallehy S, Asher I, et al. The effects of thymic stromal lymphopoietin and IL-3 on human eosinophil-basophil lineage commitment: relevance to atopic sensitization. *Immun Inflamm Dis*. 2014;2(1):44–55.
38. Hui CC, Yu A, Heroux D, et al. Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) secretion from human nasal epithelium is a function of TSLP genotype. *Mucosal Immunol*. 2015;8(5):993–999.
39. Hunnigake GM, Soto-Quiros ME, Avila L, et al. TSLP polymorphisms are associated with asthma in a sex-specific fashion. *Allergy*. 2010;65(12):1566–1575.
40. Ito T, Wang YH, Duramad O, et al. TSLP-activated dendritic cells induce an inflammatory T helper type 2 cell response through OX40 ligand. *J Exp Med*. 2005;202(9):1213–1223.
41. Jones CE, Chan K. Interleukin-17 stimulates the expression of interleukin-8, growth-related oncogene-alpha, and granulocyte-colony-stimulating factor by human airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2002;26(6):748–753.
42. Kato A, Favoreto S Jr., Avila PC, et al. TLR3- and Th2 cytokine-dependent production of thymic stromal lymphopoietin in human airway epithelial cells. *J Immunol*. 2007;179(2):1080–1087.
43. Kaur D, Doe C, Woodman L, et al. Mast cell-airway smooth muscle crosstalk: the role of thymic stromal lymphopoietin. *Chest*. 2012;142(1):76–85.
44. Kitajima M, Lee HC, Nakayama T, et al. TSLP enhances the function of helper type 2 cells. *Eur J Immunol*. 2011;41(7):1862–1871.
45. Klose CS, Artis D. Innate lymphoid cells as regulators of immunity, inflammation and tissue homeostasis. *Nat Immunol*. 2016;17(7):765–774.
46. Ko H-K, Cheng S-L, Lin C-H, et al. Blood tryptase and thymic stromal lymphopoietin levels predict the risk of exacerbation in severe asthma. *Sci Rep*. 2021;11:8425.
47. Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:162–169. e162.
48. Lee TJ, Fu CH, Wang CH, et al. Impact of chronic rhinosinusitis on severe asthma patients. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171047.
49. Lemiere C, Ernst P, Olivenstein R, et al. Airway inflammation assessed by invasive and noninvasive means in severe asthma: eosinophilic and noneosinophilic phenotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(5):1033–1039.
50. Leuppi JD, Salome CM, Jenkins CR, et al. Predictive markers of asthma exacerbation during stepwise dose reduction of inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(2):406–412.
51. Li Y, Lund C, Nervik I, et al. Characterization of signaling pathways regulating the expression of pro-inflammatory long form thymic stromal lymphopoietin upon human metapneumovirus infection. *Sci Rep*. 2018;8(1):883.
52. Li Y, Wang W, Lv Z, et al. Elevated expression of IL-33 and TSLP in the airways of human asthmatics in vivo: A potential biomarker of severe refractory disease. *J Immunol*. 2018;200(7):2253–2262.
53. Liang Y, Yu B, Chen J, et al. Thymic stromal lymphopoietin epigenetically upregulates Fc receptor gamma subunit-related receptors on antigen-presenting cells and induces TH2/TH17 polarization through dectin-2. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(4):1025–1035 e1027.
54. Liu S, Verma M, Michalec L, et al., Steroid resistance of airway type 2 innate lymphoid cells from patients with severe asthma: the role of thymic stromal lymphopoietin. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):257–268.e256.
55. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2021;384:1800–1809.
56. Mitchell PD, O'Byrne PM. Epithelial-derived cytokines in asthma. *Chest*. 2017;151(6):1338–1344.
57. Moermans C, Brion C, Bock G, et al. Sputum type 2 markers could predict remission in severe asthma treated with anti-IL-5. *Chest*. 2023;163:1368–1379.
58. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med*. 2010;363(13):1211–1221.
59. Moon PD, Kim HM. Thymic stromal lymphopoietin is expressed and produced by caspase-1/NF-kappaB pathway in mast cells. *Cytokine*. 2011;54(3):239–243.
25. Froidure A, Shen C, Gras D, et al. Myeloid dendritic cells are primed in allergic asthma for thymic stromal lymphopoietin-mediated induction of Th2 and Th9 responses. *Allergy*. 2014;69(8):1068–1076.
26. Futamura K, Orihara K, Hashimoto N, et al. beta2-Adrenoceptor agonists enhance cytokine-induced release of thymic stromal lymphopoietin by lung tissue cells. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;152(4):353–361.
27. Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP, et al., Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2102–2110.
28. Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS, Griffiths JM. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2020;24:777–792.
29. Gerday S, Graff S, Moermans C, et al. Superresponders to anti-IL-5/anti-IL-5R are characterised by high sputum eosinophil counts at baseline. *Thorax*. 2023;78:1138–1141.
30. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2024. Updated May 2024. Available from: www.ginasthma.org
31. Gluck J, Rymarczyk B, Kasprzak M, et al. Increased levels of interleukin-33 and thymic stromal lymphopoietin in exhaled breath condensate in chronic bronchial asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;169(1):51–56.
32. He JQ, Hallstrand TS, Knight D, et al. A thymic stromal lymphopoietin gene variant is associated with asthma and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(2):222–229.
33. Hirano R, Hasegawa S, Hashimoto K, et al. Human thymic stromal lymphopoietin enhances expression of CD80 in human CD14+ monocytes/macrophages. *Inflamm Res*. 2011;60(6):605–610.
34. Hirota T, Takahashi A, Kubo M, et al. Genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for adult asthma in the Japanese population. *Nat Genet*. 2011;43(9):893–896.
35. Holgate ST. The airway epithelium is central to the pathogenesis of asthma. *Allergol Int*. 2008;57(1):1–10. doi:10.2332/allergolint.R-07-154
36. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2020;55:1900588.
37. Hui CC, Rosta-Sallehy S, Asher I, et al. The effects of thymic stromal lymphopoietin and IL-3 on human eosinophil-basophil lineage commitment: relevance to atopic sensitization. *Immun Inflamm Dis*. 2014;2(1):44–55.
38. Hui CC, Yu A, Heroux D, et al. Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) secretion from human nasal epithelium is a function of TSLP genotype. *Mucosal Immunol*. 2015;8(5):993–999.
39. Hunnigake GM, Soto-Quiros ME, Avila L, et al. TSLP polymorphisms are associated with asthma in a sex-specific fashion. *Allergy*. 2010;65(12):1566–1575.
40. Ito T, Wang YH, Duramad O, et al. TSLP-activated dendritic cells induce an inflammatory T helper type 2 cell response through OX40 ligand. *J Exp Med*. 2005;202(9):1213–1223.
41. Jones CE, Chan K. Interleukin-17 stimulates the expression of interleukin-8, growth-related oncogene-alpha, and granulocyte-colony-stimulating factor by human airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2002;26(6):748–753.
42. Kato A, Favoreto S Jr., Avila PC, et al. TLR3- and Th2 cytokine-dependent production of thymic stromal lymphopoietin in human airway epithelial cells. *J Immunol*. 2007;179(2):1080–1087.
43. Kaur D, Doe C, Woodman L, et al. Mast cell-airway smooth muscle crosstalk: the role of thymic stromal lymphopoietin. *Chest*. 2012;142(1):76–85.
44. Kitajima M, Lee HC, Nakayama T, et al. TSLP enhances the function of helper type 2 cells. *Eur J Immunol*. 2011;41(7):1862–1871.
45. Klose CS, Artis D. Innate lymphoid cells as regulators of immunity, inflammation and tissue homeostasis. *Nat Immunol*. 2016;17(7):765–774.
46. Ko H-K, Cheng S-L, Lin C-H, et al. Blood tryptase and thymic stromal lymphopoietin levels predict the risk of exacerbation in severe asthma. *Sci Rep*. 2021;11:8425.
47. Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:162–169. e162.
48. Lee TJ, Fu CH, Wang CH, et al. Impact of chronic rhinosinusitis on severe asthma patients. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171047.
49. Lemiere C, Ernst P, Olivenstein R, et al. Airway inflammation assessed by invasive and noninvasive means in severe asthma: eosinophilic and noneosinophilic phenotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(5):1033–1039.
50. Leuppi JD, Salome CM, Jenkins CR, et al. Predictive markers of asthma exacerbation during stepwise dose reduction of inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(2):406–412.
51. Li Y, Lund C, Nervik I, et al. Characterization of signaling pathways regulating the expression of pro-inflammatory long form thymic stromal lymphopoietin upon human metapneumovirus infection. *Sci Rep*. 2018;8(1):883.
52. Li Y, Wang W, Lv Z, et al. Elevated expression of IL-33 and TSLP in the airways of human asthmatics in vivo: A potential biomarker of severe refractory disease. *J Immunol*. 2018;200(7):2253–2262.
53. Liang Y, Yu B, Chen J, et al. Thymic stromal lymphopoietin epigenetically upregulates Fc receptor gamma subunit-related receptors on antigen-presenting cells and induces TH2/TH17 polarization through dectin-2. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(4):1025–1035 e1027.
54. Liu S, Verma M, Michalec L, et al., Steroid resistance of airway type 2 innate lymphoid cells from patients with severe asthma: the role of thymic stromal lymphopoietin. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):257–268.e256.
55. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2021;384:1800–1809.
56. Mitchell PD, O'Byrne PM. Epithelial-derived cytokines in asthma. *Chest*. 2017;151(6):1338–1344.
57. Moermans C, Brion C, Bock G, et al. Sputum type 2 markers could predict remission in severe asthma treated with anti-IL-5. *Chest*. 2023;163:1368–1379.
58. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med*. 2010;363(13):1211–1221.
59. Moon PD, Kim HM. Thymic stromal lymphopoietin is expressed and produced by caspase-1/NF-kappaB pathway in mast cells. *Cytokine*. 2011;54(3):239–243.

60. Moorehead A, Hanna R, Heroux D, et al. A thymic stromal lymphopoietin polymorphism may provide protection from asthma by altering gene expression. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(4):471–478.
61. Morshed M, Yousefi S, Stockle C, et al. Thymic stromal lymphopoietin stimulates the formation of eosinophil extracellular traps. *Allergy*. 2012;67(9):1127–1137.
62. Nagarkar DR, Poposki JA, Comeau MR, et al. Airway epithelial cells activate Th2 cytokine production in mast cells through IL-1 and thymic stromal lymphopoietin. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(1):225–232 e224.
63. Nino G, Huseni S, Perez GF, et al. Directional secretory response of double stranded RNA-induced thymic stromal lymphopoietin (TSLP) and CCL11/eotaxin-1 in human asthmatic airways. *PLoS One*. 2014;9(12):e115398.
64. Okayama Y, Okumura S, Sagara H, et al. FcεpsilonRI-mediated thymic stromal lymphopoietin production by interleukin-4-primed human mast cells. *Eur Respir J*. 2009;34(2):425–435.
65. Reche PA, Soumelis V, Gorman DM, et al. Human thymic stromal lymphopoietin preferentially stimulates myeloid cells. *J Immunol*. 2001;167(1):336–343.
66. Redhu NS, Gounni AS. Function and mechanisms of TSLP/TSLPR complex in asthma and COPD. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(7):994–1005.
67. Redhu NS, Shan L, Movassagh H, et al. Thymic stromal lymphopoietin induces migration in human airway smooth muscle cells. *Sci Rep*. 2013;3:2301.
68. Rochman Y, Dienger-Stambaugh K, Richgels PK, et al. TSLP signaling in CD4(+) T cells programs a pathogenic T helper 2 cell state. *Sci Signal*. 2018;11:521.
69. Rochman I, Watanabe N, Arima K, et al. Cutting edge: direct action of thymic stromal lymphopoietin on activated human CD4+ T cells. *J Immunol*. 2007;178(11):6720–6724.
70. Russell RJ, Boulet L-P, Brightling CE, et al. The airway epithelium: an orchestrator of inflammation, a key structural barrier and a therapeutic target in severe asthma *Eur Respir J*. 2024;63:2301397.
71. Salter BM, Oliveria JP, Nusca G, et al. Thymic stromal lymphopoietin activation of basophils in patients with allergic asthma is IL-3 dependent. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(6):1636–1644.
72. Shan L, Redhu NS, Saleh A, et al. Thymic stromal lymphopoietin receptor-mediated IL-6 and CC/CXC chemokines expression in human airway smooth muscle cells: role of MAPKs (ERK1/2, p38, and JNK) and STAT3 pathways. *J Immunol*. 2010;184(12):7134–7143.
73. Shikotra A, Choy DF, Ohri CM, et al. Increased expression of immunoreactive thymic stromal lymphopoietin in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(1):104–111.
74. Smith SG, Chen R, Kjarsgaard M, et al. Increased numbers of activated group 2 innate lymphoid cells in the airways of patients with severe asthma and persistent airway eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):75–86 e78.
75. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell-mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol*. 2002;3(7):673–680.
76. Tanaka J, Watanabe N, Kido M, et al. Human TSLP and TLR3 ligands promote differentiation of Th17 cells with a central memory phenotype under Th2-polarizing conditions. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(1):89–100.
77. Torgerson DG, Ampleford EJ, Chiu GY, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations. *Nat Genet*. 2011;43(9):887–892.
78. Tsilingiri K, Fornasa G, Rescigno M. Thymic stromal lymphopoietin: to cut a long story short. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017;3(2):174–182.
79. van Veen IH, Ten Brinke A, Gauw SA, et al. Consistency of sputum eosinophilia in difficult-to-treat asthma: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(3):615–617.
80. Walker JA, McKenzie AN. Development and function of group 2 innate lymphoid cells. *Curr Opin Immunol*. 2013;25(2):148–155.
81. Wang YH, Angkasekwinai P, Lu N, et al. IL-25 augments type 2 immune responses by enhancing the expansion and functions of TSLP-DC-activated Th2 memory cells. *J Exp Med*. 2007;204(8):1837–1847.
82. Wang W, Li Y, Lv Z, et al. Bronchial allergen challenge of patients with atopic asthma triggers an alarmin (IL-33, TSLP, and IL-25) response in the airways epithelium and submucosa. *J Immunol*. 2018;201(8):2221–2231.
83. Watanabe N, Hanabuchi S, Soumelis V, et al. Human thymic stromal lymphopoietin promotes dendritic cell-mediated CD4+ T cell homeostatic expansion. *Nat Immunol*. 2004;5(4):426–434.
84. Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE, et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir Med*. 2022;10:650–660.
85. West EE, Kashyap M, Leonard WJ. TSLP: a key regulator of asthma pathogenesis. *Drug Discov Today Dis Mech*. 2012;9:3–4.
86. Wiczfinska J, Pawliczak R. Thymic stromal lymphopoietin and apocynin alter the expression of airway remodeling factors in human rhinovirus-infected cells. *Immunobiology*. 2017;222(8–9):892–899.
87. Wong CK, Hu S, Cheung PF, et al. Thymic stromal lymphopoietin induces chemotactic and pro-survival effects in eosinophils: implications in allergic inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2010;43(3):305–315.
88. Wu J, Dong F, Wang RA, et al. Central role of cellular senescence in TSLP-induced airway remodeling in asthma. *PLoS One*. 2013;8(10):e77795.
89. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, et al. Expression and cellular provenance of thymic stromal lymphopoietin and chemokines in patients with severe asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Immunol*. 2008;181(4):2790–2798.
90. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, et al. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in asthmatic airways and correlates with expression of Th2-attracting chemokines and disease severity. *J Immunol*. 2005;174(12):8183–8190.
91. Yu QN, Guo YB, Li X, et al. ILC2 frequency and activity are inhibited by glucocorticoid treatment via STAT pathway in patients with asthma. *Allergy*. 2018;73(9):1860–1870.
92. Zhang Y, Zhou B. Functions of thymic stromal lymphopoietin in immunity and disease. *Immunol Res*. 2012;52(3):211–223.
93. Ziegler SF, Artis D. Sensing the outside world: TSLP regulates barrier immunity. *Nat Immunol*. 2010;11(4):289–293. doi:10.1038/ni.1852
94. Ziegler SF, Roan F, Bell BD, et al. The biology of thymic stromal lymphopoietin (TSLP). *Adv Pharmacol*. 2013;66:129–155.
60. Moorehead A, Hanna R, Heroux D, et al. A thymic stromal lymphopoietin polymorphism may provide protection from asthma by altering gene expression. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(4):471–478.
61. Morshed M, Yousefi S, Stockle C, et al. Thymic stromal lymphopoietin stimulates the formation of eosinophil extracellular traps. *Allergy*. 2012;67(9):1127–1137.
62. Nagarkar DR, Poposki JA, Comeau MR, et al. Airway epithelial cells activate Th2 cytokine production in mast cells through IL-1 and thymic stromal lymphopoietin. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(1):225–232 e224.
63. Nino G, Huseni S, Perez GF, et al. Directional secretory response of double stranded RNA-induced thymic stromal lymphopoietin (TSLP) and CCL11/eotaxin-1 in human asthmatic airways. *PLoS One*. 2014;9(12):e115398.
64. Okayama Y, Okumura S, Sagara H, et al. FcεpsilonRI-mediated thymic stromal lymphopoietin production by interleukin-4-primed human mast cells. *Eur Respir J*. 2009;34(2):425–435.
65. Reche PA, Soumelis V, Gorman DM, et al. Human thymic stromal lymphopoietin preferentially stimulates myeloid cells. *J Immunol*. 2001;167(1):336–343.
66. Redhu NS, Gounni AS. Function and mechanisms of TSLP/TSLPR complex in asthma and COPD. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(7):994–1005.
67. Redhu NS, Shan L, Movassagh H, et al. Thymic stromal lymphopoietin induces migration in human airway smooth muscle cells. *Sci Rep*. 2013;3:2301.
68. Rochman Y, Dienger-Stambaugh K, Richgels PK, et al. TSLP signaling in CD4(+) T cells programs a pathogenic T helper 2 cell state. *Sci Signal*. 2018;11:521.
69. Rochman I, Watanabe N, Arima K, et al. Cutting edge: direct action of thymic stromal lymphopoietin on activated human CD4+ T cells. *J Immunol*. 2007;178(11):6720–6724.
70. Russell RJ, Boulet L-P, Brightling CE, et al. The airway epithelium: an orchestrator of inflammation, a key structural barrier and a therapeutic target in severe asthma *Eur Respir J*. 2024;63:2301397.
71. Salter BM, Oliveria JP, Nusca G, et al. Thymic stromal lymphopoietin activation of basophils in patients with allergic asthma is IL-3 dependent. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(6):1636–1644.
72. Shan L, Redhu NS, Saleh A, et al. Thymic stromal lymphopoietin receptor-mediated IL-6 and CC/CXC chemokines expression in human airway smooth muscle cells: role of MAPKs (ERK1/2, p38, and JNK) and STAT3 pathways. *J Immunol*. 2010;184(12):7134–7143.
73. Shikotra A, Choy DF, Ohri CM, et al. Increased expression of immunoreactive thymic stromal lymphopoietin in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(1):104–111.
74. Smith SG, Chen R, Kjarsgaard M, et al. Increased numbers of activated group 2 innate lymphoid cells in the airways of patients with severe asthma and persistent airway eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):75–86 e78.
75. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell-mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol*. 2002;3(7):673–680.
76. Tanaka J, Watanabe N, Kido M, et al. Human TSLP and TLR3 ligands promote differentiation of Th17 cells with a central memory phenotype under Th2-polarizing conditions. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(1):89–100.
77. Torgerson DG, Ampleford EJ, Chiu GY, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations. *Nat Genet*. 2011;43(9):887–892.
78. Tsilingiri K, Fornasa G, Rescigno M. Thymic stromal lymphopoietin: to cut a long story short. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017;3(2):174–182.
79. van Veen IH, Ten Brinke A, Gauw SA, et al. Consistency of sputum eosinophilia in difficult-to-treat asthma: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(3):615–617.
80. Walker JA, McKenzie AN. Development and function of group 2 innate lymphoid cells. *Curr Opin Immunol*. 2013;25(2):148–155.
81. Wang YH, Angkasekwinai P, Lu N, et al. IL-25 augments type 2 immune responses by enhancing the expansion and functions of TSLP-DC-activated Th2 memory cells. *J Exp Med*. 2007;204(8):1837–1847.
82. Wang W, Li Y, Lv Z, et al. Bronchial allergen challenge of patients with atopic asthma triggers an alarmin (IL-33, TSLP, and IL-25) response in the airways epithelium and submucosa. *J Immunol*. 2018;201(8):2221–2231.
83. Watanabe N, Hanabuchi S, Soumelis V, et al. Human thymic stromal lymphopoietin promotes dendritic cell-mediated CD4+ T cell homeostatic expansion. *Nat Immunol*. 2004;5(4):426–434.
84. Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE, et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir Med*. 2022;10:650–660.
85. West EE, Kashyap M, Leonard WJ. TSLP: a key regulator of asthma pathogenesis. *Drug Discov Today Dis Mech*. 2012;9:3–4.
86. Wiczfinska J, Pawliczak R. Thymic stromal lymphopoietin and apocynin alter the expression of airway remodeling factors in human rhinovirus-infected cells. *Immunobiology*. 2017;222(8–9):892–899.
87. Wong CK, Hu S, Cheung PF, et al. Thymic stromal lymphopoietin induces chemotactic and pro-survival effects in eosinophils: implications in allergic inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2010;43(3):305–315.
88. Wu J, Dong F, Wang RA, et al. Central role of cellular senescence in TSLP-induced airway remodeling in asthma. *PLoS One*. 2013;8(10):e77795.
89. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, et al. Expression and cellular provenance of thymic stromal lymphopoietin and chemokines in patients with severe asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Immunol*. 2008;181(4):2790–2798.
90. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, et al. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in asthmatic airways and correlates with expression of Th2-attracting chemokines and disease severity. *J Immunol*. 2005;174(12):8183–8190.
91. Yu QN, Guo YB, Li X, et al. ILC2 frequency and activity are inhibited by glucocorticoid treatment via STAT pathway in patients with asthma. *Allergy*. 2018;73(9):1860–1870.
92. Zhang Y, Zhou B. Functions of thymic stromal lymphopoietin in immunity and disease. *Immunol Res*. 2012;52(3):211–223.
93. Ziegler SF, Artis D. Sensing the outside world: TSLP regulates barrier immunity. *Nat Immunol*. 2010;11(4):289–293. doi:10.1038/ni.1852
94. Ziegler SF, Roan F, Bell BD, et al. The biology of thymic stromal lymphopoietin (TSLP). *Adv Pharmacol*. 2013;66:129–155.