



آسم، چاقی و میکروبیوم: یک تداخل پیچیده ایمنولوژیک

دکتر فهیمه صفایی نژاد

مرکز تحقیقات طب سنتی و مفردات پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

یافته و ۱۸-۱ درصد از جمعیت جهان را تحت تاثیر قرار داده و مسؤول تقریباً نیم میلیون مرگ در سال ۲۰۱۹ بوده است، اگرچه اکثر بیماران علایم قابل کنترل دارند، همچنان این بیماری بار مالی و اجتماعی قابل توجهی را بر نظام سلامت وارد می‌کند (۱).

آسم اتوپیک شایع‌ترین شکل این بیماری است که دارای استعداد ژنتیکی قوی برای تولید مقادیر زیادی ایمنوگلوبولین E (IgE) در پاسخ به آلرژن‌ها است. هنگامی که در

آسم یک بیماری التهابی مزمن ریه است. تظاهرات بالینی آن شامل واکنش‌های بیش از حد راه هوایی (AHR^1)، با دوره‌های مکرر تنگی نفس، خس خس سینه، تنگی قفسه سینه و سرفه است که می‌تواند در طول زمان شدت آن متفاوت باشد. التهاب مزمن منجر به از دست دادن تدریجی عملکرد ریوی شده که تهدیدکننده زندگی می‌باشد و با شدت بیماری مرتبط است. شیوع آن در سال‌های اخیر به‌طور قابل توجهی افزایش

یک مطالعه *in vivo*، آسم تشدید شده با چاقی را در موش‌های BALB/c گزارش می‌کند که در آن سطوح کاهش IgE و افزایش IFN- γ مشاهده شده است. شایان ذکر می‌باشد، مطالعه دیگری نشان داده که کودکان چاق مبتلا به آسم الگوهای متیلاسیون DNA مرتبط با فعال شدن ماکروفاژها، التهاب غیرآتوپیک و پلازماسیون Th1 را به اشتراک می‌گذارند. بنابراین، دارای مشخصات هیپومتیله در ژن‌های IL2RA، CCL5 و TBX21 هستند (۳).

ژنتیک و عوامل محیطی وابسته به آسم و چاقی

اگرچه عوامل محیطی متعددی با ایجاد چاقی و آسم مرتبط هستند، عوامل ژنتیکی مهمی نیز برای این بیماری‌ها کشف شده‌اند. به‌عنوان مثال، پلی‌مورفیسم گیرنده $\beta 3$ -آدرنرژیک، که در بافت چربی قرار دارد، با چاقی و علایم شدید آسم مرتبط است که با پاسخ ضعیف به آگونیست بتا مشخص می‌شود. عامل دیگری که با بروز چاقی، AHR و آسم مرتبط است، هاپلوتیپ‌های TNF- α می‌باشند. علاوه بر این، لپتین می‌تواند مستقل از چاقی به‌عنوان یک عامل خطر برای آسم عمل کند، زیرا پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی در ژن لپتین (LEP) با این بیماری مرتبط هستند (۴، ۵).

عوامل مکانیکی

اگرچه چند مکانیسم مولکولی در تعامل

معرض آلرژن‌ها قرار می‌گیریم، فاکتورهایی مانند TSLP² و همچنین انترلوکین ۲۵ (IL-25) و IL-33، در افراد آسیب‌پذیر تولید می‌شوند. متعاقباً، این عوامل سلول‌های لنفوییدی ذاتی 2 (ILC2)، سلول‌های دندریتیک (DCs)، بازوفیل‌ها و ماست‌سل‌ها را فعال می‌کنند. سلول‌های دندریتیک حاوی آنتی‌ژن به غدد لنفاوی انتقال می‌یابند که سلول‌های کمکی T ساده را به لنفوسیت‌های Th2 تبدیل می‌کنند و سیتوکین‌هایی مانند IL-4، IL-5 و IL-13 و همچنین سلول‌های کمکی فولیکولی (Tfh) تولید می‌کنند. در نهایت، این فرآیندها IgM را توسط سلول‌های B به IgE تبدیل می‌کنند. ماست‌سل‌ها توسط IgE پوشانده می‌شوند که پس از مواجهه بعدی با آلرژن، دگرانوله می‌شوند (۲).

سیتوکین‌های تولید شده در اثر فعال شدن سلول‌های Th2 و ماست‌سل‌ها باعث انقباض برونش، ترشح بیش از حد موکوس و فراخوانی ائوزینوفیل‌ها می‌شوند. این فرآیندهای متوالی باعث آسیب بافتی و از دست دادن تدریجی عملکرد ریه می‌شود. چاقی تجمع غیرطبیعی چربی است که با شاخص توده بدنی (BMI) برابر یا بیشتر از 30kg/m^2 توصیف می‌شود. چند مطالعه متاآنالیز ارتباط مثبتی بین چاقی و شدت آسم نشان داده‌اند. چاقی نه تنها اپیزودهای مکرر آسم را تسریع می‌کند، بلکه پاسخ‌گویی به درمان‌های معمول این بیماری را نیز کاهش می‌دهد.

می‌کنند و می‌توانند توسط آن تعدیل شوند. جالب است که می‌توان لپتین را در ریه‌ها تشخیص داد که نشان دهنده انتشار آن از خون به این اندام در مدل تجربی است (۸). گسترش بیشتر بافت چربی منجر به انقباض مویرگ‌ها، القای مرگ سلولی هیپوکسیک و جذب ماکروفاژهای التهابی برای حذف باقی مانده‌ها شده که منجر به تولید بیش از حد $IL-1\beta$ ، $IL-6$ ، $TNF-\alpha$ می‌گردد. این سیتوکین‌ها واسطه‌های رایج آسم هستند. علاوه بر این، تجمع سلول‌های $CD8T$ و سلول‌های $CD4T$ در بافت چربی نقش مهمی در حفظ سطوح سیستمیک $IFN-\gamma$ دارند که در پاسخ ایمنی $Th1$ در اختلال عملکرد چاقی نقش دارند. گردش سیستمیک این عوامل نشانه بارز التهاب مزمن خفیف و یا چاقی تیپیک است که می‌تواند با وقفه در هموستاز ریوی و توسعه آسم همراه باشد (۹، ۱۰).

آسم و تداخل میکروبیوم

فرضیه اصلی بهداشت اولین تلاش برای توضیح ارتباط بین قرار گرفتن در معرض میکروارگانیسم‌ها و کاهش خطر آتوپی و بیماری‌های آلرژیک بود. این فرضیه از کاهش قرار گرفتن در معرض عوامل بیماری‌زا در دوران کودکی به دلیل سبک زندگی مدرن از جمله کاهش تعداد اعضای خانواده، بهبود مراقبت‌های بهداشتی، برنامه‌های واکسیناسیون، استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها و عادات بهداشتی که به نفع افزایش $Th2$ و به

چاقی و آسم شرکت می‌کنند، ویژگی‌های ساختاری یک بدن چاق بر فیزیولوژی دستگاه تنفسی نیز تأثیر می‌گذارد. تجمع چربی در شکم و قفسه سینه با مهار تحرک دیافراگم باعث کاهش عملکرد ریه می‌شود. همچنین فشار ریوی را افزایش داده و ظرفیت ریه را کاهش داده و باعث مقاومت راه هوایی شود. به‌طور معمول، افراد چاق عملکرد ضعیفی در آزمون‌های عملکرد ریوی (PFTs) مانند ظرفیت حیاتی اجباری (FVC)، حجم بازدم اجباری در یک ثانیه ($FEV1$) و ظرفیت کل ریه (TLC) نشان می‌دهند (۶).

التهاب خفیف

اثرات چاقی فراتر از عوامل مکانیکی می‌باشند، زیرا بافت چربی یک اندام غدد درون‌ریز فعال است که در تنظیم متابولیسم و هم التهاب عمل می‌کند.

اختلالات متابولیک، مانند دیس لیپیدمی و مقاومت به انسولین نیز با بروز آسم مرتبط هستند، اگرچه مشخص نیست که آیا این ارتباط به چاقی وابسته است یا خیر (۷). علاوه بر این، تجمع بیش از حد چربی منجر به کاهش آدیپوکین ضدالتهابی و آدیپونکتین می‌شود، در حالی که تولید لپتین را افزایش می‌دهد، که به‌عنوان یک واسطه پیش التهابی عمل می‌کند و با بروز آسم مرتبط است. در این راستا، سلول‌های ایمنی و ساختاری که در پاتوژنز آسم شرکت می‌کنند، گیرنده لپتین ($Ob-R$) را بیان

توزیع شده‌اند. باکتریوبیدها و فیرمیکوت‌ها گروه‌های اصلی هستند که بیش از ۹۰ درصد از این جامعه را تشکیل می‌دهند و پس از آن پروتوباکتری‌ها، اکتینوباکتری‌ها، فوزوباکتری‌ها و وروکومیکروبیایها قرار دارند. باکتری‌های همزیست چند نقش از جمله متابولیسم تغذیه‌ای، تحریک بلوغ سیستم ایمنی و تعدیل ایمنی، دفاع در برابر عوامل بیماری‌زا ایفا می‌کنند. عدم تعادل در ترکیب گونه‌های میکروبی که دیس بیوز نامیده می‌شود، با تغییرات در عملکردهای متابولیک، شکست تحمل ایمنی، افزایش حساسیت به بیماری‌های التهابی، مانند چاقی و آسم همراه است (۱۵، ۱۴). این ارتباط بین میکروبیوم و آلرژی با آمادگی بالاتر پاسخ ایمنی Th2 در موش‌های بدون میکروب، که با ائوزینوفیلی و افزایش تیتراژ IGE مشخص می‌شود، پشتیبانی می‌شود (۸).

علاوه بر عوامل ژنتیکی و مکانیکی، سیگار کشیدن، آلودگی هوا، عفونت و ویروسی و عوامل میزبان از جمله سن، جنسیت و چاقی بر بروز آسم تأثیر می‌گذارند. بنابراین، چاقی را می‌توان به‌عنوان یک عامل خطر برای آسم در نظر گرفت.

تداخلات آسم، چاقی و میکروبیوم

مطالعات متعددی این فرضیه را مطرح کرده‌اند که قرار گرفتن در معرض میکروارگانیسم‌ها خطر ابتلا به بیماری‌های آلرژیک را کاهش می‌دهد. در واقع، در معرض

ضرر پروفایل Th1 است، حمایت می‌کند (۱۱). شواهد به یک اثر محافظتی مواجه اولیه با اندوتوکسین‌های باکتریایی در برابر ایجاد حساسیت و اتوپی اشاره می‌کنند، رویدادی که با واسطه افزایش سیگنال‌دهی TLR در سلول‌های دندریتیک، پلاریزاسیون اولیه سلول‌های T به سمت پروفایل‌های Th1 و TReg انجام می‌شود. با این حال، فرضیه بهداشت برای توضیح تعامل میکروارگانیسم میزبان در زمینه آسم ناکافی شد، زیرا عفونت‌های ویروسی تنفسی توسط راینوویروس (RV) و ویروس سنسیتیال تنفسی (RSV) عوامل خطر مهم و شایع‌ترین علت تشدید آسم هستند (۱۳، ۱۲). علاوه بر این، نقش میکروب‌های غیربیماری‌زا نیز در این نظریه قبلی نادیده گرفته شد. اخیراً، فرضیه بهداشت به «فرضیه دوستان قدیمی» تطبیق داده شده تا میکروارگانیسم‌های مشترک خاص را که پاسخ ایمنی را بلافاصله پس از تولد شکل می‌دهند و میزبان را از واکنش بیش از حد به آنتی‌ژن‌های بالقوه موجود در همه جا محافظت می‌کنند، شامل شود (۸). میکروبیوم به مجموعه‌ای از میکروارگانیسم‌ها از جمله باکتری‌ها، آرکتی‌ها، قارچ‌ها، ویروس‌ها و تک‌یاخته‌ها که در بافت‌های میزبان کلونیزه می‌شوند، اطلاق می‌شود. با این حال، اکثر ژن‌های تقویت شده (تا ۹۹ درصد) در دستگاه گوارش از جامعه باکتریایی هستند و به ۱۰۱۴ سلول در هر گرم بافت می‌رسند که در پنج گروه اصلی

قرار گرفتن اولیه با اندوتوکسین‌های باکتریایی منجر به ایجاد آتوپی می‌شود که از فرد در برابر واکنش‌های آلرژیک محافظت می‌کند. تعداد زیادی میکروب در بافت‌های مختلف بدن قرار دارند که رابطه همزیستی با میزبان دارند. باکتریویدها و فیرمیکوت‌ها گروه‌های اصلی باکتری‌هایی هستند که در سلول‌های میزبان قرار دارند و سایر گونه‌های باکتریایی از جمله فوزوباکتیریا، اکتینوباکتیریا، وروکومیکروبیا و پروتئوباکتیریا نیز یافت می‌شوند. این باکتری‌ها نقش کلیدی در متابولیسم تغذیه‌ای دارند که باعث بلوغ سیستم ایمنی، تعدیل ایمنی و محافظت از میزبان در برابر پاتوژن‌های مضر می‌شود. رژیم‌های غذایی سرشار از چربی‌های اشباع شده و کربوهیدرات‌ها و همچنین رژیم‌های کم فیبر باعث عدم تعادل میکروبی (دیس‌بیوز) می‌شوند که خطر ابتلا به بیماری‌های التهابی از جمله آسم و چاقی را افزایش می‌دهند. چنین رژیم‌هایی عمدتاً باکتریویدها را کاهش می‌دهند که منبع مهم اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه بوده و گونه‌های فیرمیکوت‌ها را افزایش می‌دهند و بر التهاب سیستمیک خفیف و اندوتوکسمی تأثیر می‌گذارند (۸).

میکروبیوم و محور روده - ریه

ترکیب میکروبیوم دستگاه گوارش بر پاسخ ایمنی اندام‌ها، به ویژه ریه‌ها تأثیر می‌گذارد. واکنش‌های متقابل بین روده و

ریه، که به‌عنوان محور روده-ریه نیز شناخته می‌شود، توسط متابولیت‌های فعال حاصل از تخمیر فیبر غذایی، که عمدتاً توسط اعضای گروه باکتریویدها در روده تولید می‌شوند، انجام می‌گردند (۱۶). اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFAs)، مانند بوتیرات، استات و پروپیونات، نمایندگان اصلی این متابولیت‌ها هستند. آن‌ها می‌توانند به‌صورت موضعی عمل کنند و همچنین وارد جریان خون شده و اثرات تنظیمی بر اندام‌های انتهایی و بافت‌ها، از جمله ریه‌ها داشته باشند. این عملکردها توسط گیرنده‌های جفت شونده با پروتئین G (GPCRs) که در سلول‌های اپیتلیال و ایمنی راه‌های هوایی سیگنال می‌دهند، تنظیم می‌شوند. به‌عنوان مثال، به نظر می‌رسد تداخل در استیلاسیون هیستون مکانیسمی است که اسیدهای چرب کوتاه زنجیر توسط آن پاسخ‌های ایمنی را تنظیم می‌کنند. در این راستا، بوتیرات، استات و پروپیونات منجر به مهار هیستون داستیلاز (HDAC) و استیلاسیون ناحیه پرموتر FOX3 می‌شوند، و بدین ترتیب از تولید سلول‌های ایمنی تنظیمی محیطی (Tregs) حمایت می‌کنند (۱۷، ۱۸). بوتیرات همچنین می‌تواند با کاهش فعال‌سازی سلول‌های دندریتیک و افزایش مهار هیستون داستیلاز در ILC2s به‌طور غیرمستقیم در تشکیل Tregs کمک کند (۱۹). بوتیرات همچنین با القای تغییرات اپی‌ژنتیکی در نواحی پرموتور تیروزین کینازهای مهم پایین دست سیگنالینگ FcεR1، از فعال شدن

گونه‌های Firmicutes به اندوتوکسمی و التهاب سیستمیک خفیف کمک می‌کند (۲۱). این نکته جالب است که التهاب سیستمیک/ راه هوایی شدیدتر و دیس بیوز روده در بیماران چاق مبتلا به آسم بر اثرات افزایشی هر دو بیماری تأکید دارد. از سوی دیگر، رژیم غذایی مبتنی بر پروتئین‌های گیاهی، جمعیت بیفیدوباکتریوم و لاکتوباسیلوس را افزایش می‌دهد، در حالی که باکتری‌های باکتریوید فراژیلیس و کلاستریدیوم پرفریژنس را کاهش می‌دهد. هم چنین سبب تقویت سد روده‌ای، افزایش جمعیت Tregs و کاهش التهاب از طریق افزایش سطوح اسیدهای چرب کوتاه زنجیر می‌شود. به این ترتیب، یک رژیم غذایی مدیترانه‌ای با افزایش جمعیت بیفیدوباکتریوم، لاکتوباسیل، یوباکتیریا، باکتریوید و پرووتلا و همچنین با کاهش خطر چاقی، دیابت ملیتوس ۲، التهاب و بیماری‌های قلبی عروقی همراه است (۲۲).

میکروبیوتای ریه

فراتر از تأثیر محور روده - ریه، دستگاه تنفسی تحتانی انسان (LRT) دارای یک میکروبیوم ساکن با جمعیتی بسیار متنوع است. در مقایسه با روده، جامعه باکتریایی ریه دارای تراکم کمتری در محدوده ۱۰۵-۱۰۳ میکروارگانیزم در هر گرم بافت است که با تعادل ثابت بین مهاجرت از دستگاه تنفسی فوقانی و دهان و دفع در ریه‌ها ایجاد می‌شود. این میکروبیوم با ویژگی‌های

ماستسل و همچنین تولید IL-4 بازوفیل جلوگیری می‌کند. علاوه بر این، بوتیرات روی اتوزینوفیل‌های بیماران آلرژیک نیز اثر می‌گذارد و باعث آپوپتوز، کاهش مهاجرت و چسبندگی اندوتلیال می‌شود (۱۹، ۸). تجویز پروبیونات و استات بر سلول‌های DC و پیش سازهای ماکروفاژها در مغز استخوان تأثیر می‌گذارد و توانایی آن‌ها را برای القای پاسخ Th2 در ریه‌ها کاهش می‌دهد و در عین حال، ظرفیت فاگوسیتی آن‌ها را حفظ می‌کند. علاوه بر این، وجود سطوح بالاتر بوتیرات و پروبیونات در مدفوع کودکان با کاهش آتوپی همراه بوده است (۱۹). از سوی دیگر، کاهش سطح استات، همراه با کاهش فراوانی جنس‌هایی مانند *Lachnospira*، *Rothia*، *Faecalibacterium* و *Veillonella*، با افزایش خطر ابتلا به آسم در دوران کودکی و در مدل تجربی مرتبط است (۸).

شواهد بسیاری نشان می‌دهند که دیس‌بیوز روده با چاقی و پاتوفیزیولوژی آسم مرتبط است، به این معنا که تغییرات در میکروبیوم به شدت به رژیم غذایی وابسته است. قبل از ایجاد چاقی، رژیم‌های غذایی غربی، غنی از کربوهیدرات، چربی اشباع شده، و کم فیبر، می‌تواند باعث عدم تعادل در جامعه باکتریایی دستگاه گوارش شود. این رژیم غذایی چاق‌کننده جمعیت باکتریایی را کاهش می‌دهد و از این رو، منبع مهمی از اسیدهای چرب کوتاه زنجیر را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۲۰). در عین حال، افزایش

شدید مرتبط هستند (۲۳). علاوه بر این، در کودکان، اختلال در میکروبیوتای بینی و تداوم موراکسلا کاتارالیس باعث آسیب اپیتلیال با تولید IL-33 و IL-8 می‌شود که با فعال شدن ائوزینوفیل و دوره‌های شدید آسم مرتبط است. باکتری‌های بیماری‌زا احتمالاً در شکل دادن به پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی ریه از طریق تعامل با گیرنده‌های ذاتی مهم هستند. محصولات باکتریایی مانند RNA، اجزای دیواره سلولی، مانند LPS از باکتری‌های گرم منفی و لیپوتیکویک اسید (LTA) از باکتری‌های گرم مثبت، محرک‌های قوی برای گیرنده‌های التهابی TLRs/NLRP3 هستند که منجر به تولید IL-1 β ، IL-8، TNF- α می‌شوند که وابسته به مسیر Th17-نوتروفیل هستند. جالب توجه است که هموفیلوس و موراکسلا بر تولید سیتوکین‌های پیش التهابی توسط سلول‌های DC متفاوت از باکتری‌های هم زیست مانند *Prevotella* spp که باعث تولید بیشتر IL-23 و IL-12p70 در ریه‌ها می‌شوند، تأثیر می‌گذارند (۲۴، ۸). یک مطالعه تجربی اولیه نشان داد که چاقی با افزایش پروتئوباکتری‌ها بر میکروبیوم ریه تأثیر می‌گذارد، در حالی که پس از القای آسم در موش‌های چاق، افزایش *Firmicutes* و *Actinobacteria* و کاهش پروتئوباکتری‌ها اما با غلبه *Moraxella catarrhalis* وجود دارد. جالب توجه است که این گونه باکتریایی با پاسخ ایمنی Th17 راه‌هایی و آسم نوتروفیلیک مرتبط است. مطالعه دیگری غلبه

عجیب و غریب ذاتی مانند pH، در دسترس بودن اکسیژن، دما، پروتئین‌های سورفکتانت و حرکت مخاطی شکل می‌گیرد. علاوه بر این، تنوع میکروبیوتای ریه می‌تواند به دلیل غلظت سیتوکین‌های التهابی موضعی مانند IL-1 α و IL-4 متفاوت باشد. ترکیب باکتریایی ریه سالم با ثبات با میزان بالای پروتئوباکتری *Corynebacterium* spp (Bacteroidetes)، *Streptococcus* spp، (اکتینوباکتری) و *Veillonella* spp (Firmicutes) و *Acinetobacter* (Proteobacteria) مشخص می‌شود. دیس‌بیوز ریوی در بیماران مبتلا به آسم مشاهده می‌شود، زیرا محیط التهابی محل‌های مناسبی را برای باکتری‌های خاص در ریه فراهم می‌کند. از این نظر، مطالعات نشان دادند که گاماپروتئوباکتری‌ها، یک گروه تقویت شده در ریه‌های مبتلا به آسم، از گونه‌های واکنش‌پذیر نیتروژن در محیط التهابی، برای بقا بهره می‌برند. علاوه بر این، ریه‌های مبتلا به آسم با پروتئوباکتری‌های بیماری‌زا غنی می‌شوند تا به گروه *Firmicutes* و *Bacteroidetes* آسیب برسانند، این تغییر با کاهش تنوع و مقاومت به کورتیکواستروئیدها همراه است (۸). در واقع، پروفایل‌های میکروبی متمایز با الگوهای ایمونولوژیک متنوعی از آسم خفیف تا متوسط تا شدید مرتبط است. اعضای پروتئوباکتری فیلا مانند موراکسلا و هموفیلوس با بیان اپیتلیال ژن‌های مرتبط با Th17، تعداد نوتروفیل‌های بالاتر و خس خس

تأثیر بگذارد. از این رو، شرایطی که می‌توانند کلونیزاسیون سالم روده و ریه‌ها را مختل کنند، هم به مستعدکردن شرایط آسم و هم در شدت آن کمک می‌کنند. اثر شناخته شده چاقی بر اختلال در میکروبیوم روده و اثر کمتر شناخته شده بر میکروبیوم ریه می‌تواند در خطر و تشدید آسم دخالت کند. با این حال، جداسازی مولفه‌های التهابی و دیس‌بیوتیک چاقی چالش برانگیز است و به احتمال زیاد، آن‌ها به‌صورت هم‌افزایی عمل می‌کنند. درک سطوح مختلف تأثیر چاقی بر آسم برای ایجاد مداخلات جدید، برای درمان بهتر یا پیشگیری از بیماری بسیار مهم است.

مشخصی از Firmicutes را در ریه موش‌های چاق شناسایی کرد. یک توضیح احتمالی برای باکتری‌های بیماری‌زای خاص ناگهانی در ریه می‌تواند فاگوسیتوز معیوب توسط ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها باشد که در فرم شدید آسم مشاهده می‌شود که می‌تواند توسط چاقی ایجاد گردد (۲۶، ۲۵).

نتیجه

آسم یک سندروم چند عاملی است و با وجود مؤلفه ارثی قوی، محیط نقش مهمی را نشان داده، به‌طوری که میکروبیوم می‌تواند عمیقاً بر پاسخ‌های ایمنی در ریه

زیرنویس

1. Airway hyper responsiveness
2. Thymic Stromal Lymphoietin

منابع

1. Vos T.Lim SS. Abbafati C. Abbas KM. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396(10258):1204-22.
2. Kuruvilla ME. Lee FE-H. Lee GB. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019;56:219-233.
3. Rastogi D. Suzuki M. Greally JM. Differential epigenome-wide DNA methylation patterns in childhood obesity-associated asthma. *Sci Reports* 2013;3(1):1-11.
4. Coelho RS. Melo APC. dos Santos Silva H. Silva RDCR. ADIPOQ and LEP variants on asthma and atopy: Genetic association modified by overweight. *Gene* 2021;781:145540.
5. Szczepankiewicz D. Sobkowiak P. Naro-na B. Wojsyk-Banaszak I. Br-borowicz A. Szczepankiewicz A. Leptin gene polymorphism affects leptin level in childhood asthma. *World J Pediatr* 2018;14:601-606.
6. Peters U. Suratt BT. Bates JH. Dixon AE. Beyond BMI: obesity and lung disease. *Chest*. 2018;153(3):702-709.

7. Su X. Ren Y. Li M. Zhao X. Kong L. Kang J. Association between lipid profile and the prevalence of asthma: a meta-analysis and systemic review. *Current Med Res Opinion* 2018;34(3):423-433.
8. Menegati LM. de Oliveira EE. de Castro Oliveira B. Macedo GC. Asthma, Obesity, and Microbiota: A complex immunological interaction. *Immunol Lett* 2023.
9. Kiran S. Kumar V. Murphy EA. Enos RT. Singh UP. High fat diet-induced CD8+ T cells in adipose tissue mediate macrophages to sustain low-grade chronic inflammation. *Front Immunol* 2021;12:680944.
10. Mahmutovic Persson I. Menzel M. Ramu S. Cerps S. Akbarshahi H. Uller L. IL-1- mediates lung neutrophilia and IL-33 expression in a mouse model of viral-induced asthma exacerbation. *Respir Res* 2018;19:1-10.
11. Haspeslagh E. Heyndrickx I. Hammad H. Lambrecht BN. The hygiene hypothesis: immunological mechanisms of airway tolerance. *Curr Opin Immunol* 2018;54:102-108.
12. Schuijjs MJ. Willart MA. Vergote K. Gras D, Deswarte K. Ege MJ. Farm dust and endotoxin protect against allergy through A20 induction in lung epithelial cells. *Science* 2015;349(6252):1106-1110.
13. Zhou Y. Tong L. Li M. Wang Y. Li L. Yang D. Recurrent wheezing and asthma after respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Front Pediatr* 2021;9:649003.
14. Rinninella E. Raoul P. Cintoni M. Franceschi F. microorganisms What is the Healthy Gut Microbiota Composition. *A Changing Ecosystem across Age, Environment Diet Dis* 2019;7:14.
15. Brown RL. Sequeira RP. Clarke TB. The microbiota protects against respiratory infection via GM-CSF signaling. *Nature communications* 2017;8(1):1512.
16. Enaud R. Prevel R. Ciarlo E. Beauflis F. Wieërs G. Guery B. The gut-lung axis in health and respiratory diseases: a place for inter-organ and inter-kingdom crosstalks. *Front Cellular Infect Microbiol* 2020;10:9.
17. Arpaia N. Campbell C. Fan X. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature* 2013;504(7480):451-455.
18. Thorburn AN. McKenzie CI. Shen S. Evidence that asthma is a developmental origin disease influenced by maternal diet and bacterial metabolites. *Nature communications* 2015;6(1):7320.
19. Lewis G. Wang B. Shafie Jahani P. Dietary fiber-induced microbial short chain fatty acids suppress ILC2-dependent airway inflammation. *Front Immunol* 2019;10:2051.
20. Rinninella E. Cintoni M. Raoul P. Food components and dietary habits: keys for a healthy gut microbiota composition. *Nutrients* 2019;11(10):2393.
21. Kyung-Ah K. Gu W. In-Ah L. Eun-Ha J. Dong-Hyun K. Mathias C. High fat diet-induced gut microbiota exacerbates inflammation and obesity in mice via the TLR4 signaling pathway. *PLoS One* 2012;7:47713-74424.
22. Edwards DK. Jasny E. Yoon H. Adjuvant effects of a sequence-engineered mRNA vaccine: translational profiling demonstrates similar human and murine innate response. *J Translational Med* 2017;15(1):1-18.
23. Huang YJ. Nariya S. Harris JM. The airway microbiome in patients with severe asthma: associations with disease features and severity. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(4):874-884.
24. McCauley K. Durack J. Valladares R. Distinct nasal airway bacterial microbiotas differentially relate to exacerbation in pediatric patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144(5):1187-1197.
25. Ayupe MC. Silva FMdCE. de Oliveira EE. Obesity causes pulmonary dysbiosis affecting innate immune response in murine asthma model. *Allergy* 2019;74(11):2230-2233.
26. Shen Q. Tang J. Wang X. Fate of antibiotic resistance genes and metal resistance genes during the thermophilic fermentation of solid and liquid swine manures in an ectopic fermentation system. *Ecotoxicol Environ Safety* 2021;213:111981.