

Allerjik İnflamasyonda Eozinofil Apoptozisi

EOSINOPHIL APOPTOSIS IN ALLERGIC INFLAMMATION

Öznur ABADOĞLU*, Dilşad MUNGAN**

* Yrd.Doç.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Allerjik Hastalıklar BD,

** Doç.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Allerjik Hastalıklar BD, ANKARA

Özet

Eozinofilik inflamasyon allerjik hastalıkların patogeneğinde çok önemli rol oynar. Astımlı olgulardan elde edilen bronşiyal biyopsi ve indüklenmiş balgam örneklerinde çok sayıda eozinofil bulunduğu gösterilmiştir. Apoptosis fizyolojik hücre ölümünün en sık şeklidir- Eozinofillerin hava yollarından nasıl uzaklaştırıldığı çok açık değildir. Eozinofil apoptozisi astım kliniğinin düzelmesiyle ilişkili olabilir. Eozinofil apoptozisi, ışık ve elektron mikroskobu kullanılarak gösterilebilir. Pek çok anti-inflamatuar ilaç eozinofil apoptozisini direk ya da dolaylı yoldan etkiler. Eozinofil apoptozisi ile ilgili yanıtlanması gereken pek çok soru ve öğrenilmesi gereken bilgi vardır.

Anahtar Kelimeler: Eozinofil, Apoptozis, Astım

T Klin Allerji Astım 2001, 3:77-85

Summary

Apoptosis is the most common form of physiologic cell death. Eosinophilic inflammation plays an important role in the pathogenesis of allergic diseases. Increased number of eosinophils can be detected in bronchial biopsy specimens and induced sputum samples from patients with asthma. However the way of eosinophil clearance from the airways is not clear. Apoptosis of eosinophils may be clinically relevant in asthma, by promoting the removal of airway eosinophils and contributing to clinical improvement. Assessment of apoptosis is performed using methods that evaluate the physical changes of the cell using light or electron microscopy. Many known anti-inflammatory drugs are demonstrated to have the potential, either directly or indirectly, to influence the regulation of eosinophil apoptosis. There are many urgent questions to be answered in the near future. There is still much more to learn about eosinophil apoptosis.

Key Words: Eosinophil, Apoptosis, Asthma

T Klin J Allergy-Asthma 2001, 3:77-85

Genel Bilgiler

Eozinofiller kemik iliğinde oluşan granülositlerdir. Sitoplazmalarındaki granüllerde allerjik inflammatuar yanıtı başlatan ve sürdüren sitotoksik granül proteinleri, sitokinler ve lipid mediatörler bulunur. Helmintik infeksiyonlara karşı gelişen kazanılmış immünyetede, astım ve allerjik hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynarlar (1).

Geliş Tarihi: 14.03.2001

Yazışma Adresi: Dr.Öznur ABADOĞLU
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları AD,
Allerjik Hastalıklar BD,
Cebeci, ANKARA

Astımda bronş mukozasındaki infiltrasyonun en belirgin özelliği yoğun eozinofil birikimidir. Pek çok çalışmada eozinofillerin ve ürünlerinin kan, indüklenmiş balgam, bronş mukoza biyopsisi ve bronş lavajındaki miktarlarıyla astım şiddeti arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (2).

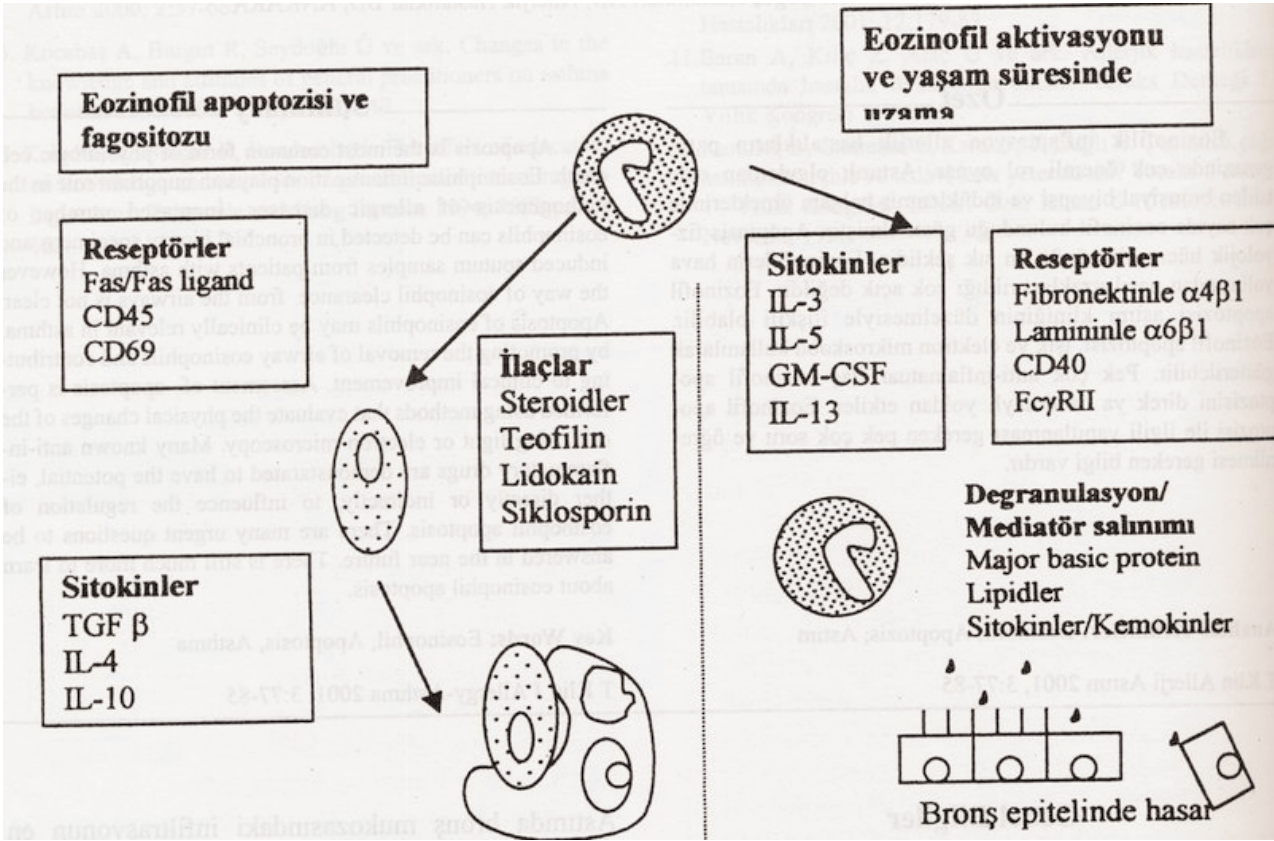
Eozinofiller bir kez dokulara yerleştikten sonra allerjik inflammatuar yanıt tamamlandığında dokulardan uzaklaştırılmalarını sağlayan bir mekanizma yoktur. Ancak programlanmış hücre ölümü yani apoptozise uğrayıp makrofajlar tarafından fagosite edilerek ortamdan uzaklaştırılırlar. "Apoptozis" kelimesi klasik olarak sonbaharda yaprakların dökülmesi veya düşmesini tanımlamak için kullanılan Yunanca apo, "apart=ayrı" ve ptosis

"fallen=düşme" kelimelerinden oluşturulmuştur ve bu terim ilk kez 1972'de Kerr ve ark. tarafından kullanılmıştır (3,4).

Allerjik hastalıklar ve astımda eozinofil apoptozisinin inhibisyonu ya da bu işlem sırasında oluşan bozukluk nedeniyle ortaya çıkan gecikmiş eozinofil apoptozisinin eozinofiliye yol açan önemli bir mekanizma olduğu kabul edilmektedir.

Hava yollarındaki eozinofil sayısı, ortamdaki IL-3, IL-5, GM-CSF ve IL-13'ün etkisiyle apoptozisten kurtulan hücrelerle apoptozise uğrayarak fagosite edilen hücreler arasındaki denge tarafından belirlenir. Bu denge Şekil 1'de özetlenmiştir.

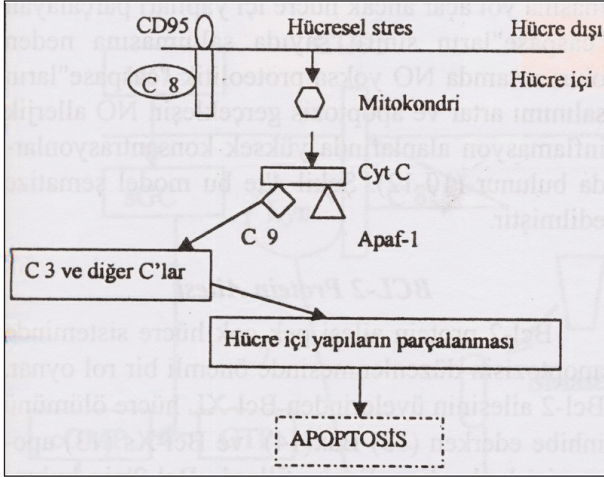
Apoptozis ve nekroz arasındaki farklılıklar Tablo 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Eozinofillerin aktivasyonu ya da apoptozisinde rol oynayan faktörler.

Tablo 1. Apoptozis ve nekroz arasındaki farklılıklar

Apoptozis	Nekroz
Organize hücre ölümü	İstenmeyen hücre ölümü
Genetik olarak düzenlenir	Metabolik olarak düzenlenir
Hücre küçülür	Hücre su alarak şişer
Plazma membranı bleb oluşturur	Plazma membranı patlar
Apoptotik cisimcikler oluşur ve salınır	Sitoplazmik içerik salınır
Caspase aktivasyonu ve protein yıkımı	Lizozomal enzim aktivasyonu
Kromatin yoğunlaşması, DNA fragmentasyonu ve sarmalın açılması	Nüklear yoğunlaşma olmaksızın hücresel komponentlerin ayrışması, DNA yıkımı



Şekil 2. Eozinofil apoptozisinde "caspase (C)"ların rolü.

Eozinofil Apoptozisine Yol Açan Ölüm Sinyalleri ve Bu Sinyallerin İletim Yolları

Apoptozis 3 evrede gerçekleşir:

1. Hücrenin uyarıcı sinyal ile karşılaşması
2. Ölüm sinyalinin biyokimyasal yolla iletimi
3. Apoptozisin gerçekleşmesi

Tumor necrosis factor (TNF)/Nerve growth factor (NGF) reseptör superaillesinin üyesi olan ölüm reseptörleri kendilerine ait ligandlarına bağlandıklarında ya da bir uyarıyla karşılaştıklarında apoptozis uyarılır ve sinyal iletimi başlatılır. Apoptotik uyarı mitokondriye ulaştığında sitoplazma içine "Cytochrome C (Cyt C)" salınır. Bu salınım geriye dönüşümü olmayan bir basamaktır ve "caspase (C)"lar olarak bilinen proteazların akti-

vasyonuna yol açar. Cyt C adapte edici bir molekül olan Apaf-1 ile bir arada bulunan caspase 9 (C 9)'un aktivasyonu için gereklidir. Caspase 9 caspase 3 (C 3) ve diğer "caspase"ları aktive eder. Bu proteazlar hücresel yapıların yıkımına ve dolayısıyla apoptozise neden olurlar. Şekil 2'de "caspase"ların eozinofil apoptozisindeki rolü gösterilmiştir (5).

TNF/NGF Reseptör Superaillesi

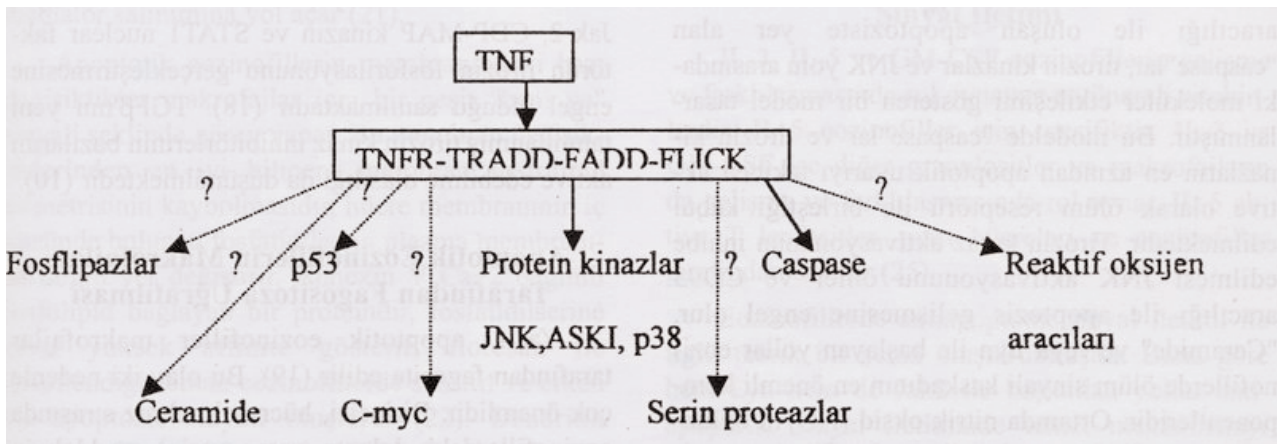
TNF reseptör superaillesinin 17 üyesi arasında; TNF memeli hücrelerinde apoptozisin en güçlü fizyolojik uyarıcısıdır. TNF hem hücrenin yaşamasına hem de ölümüne yol açan mekanizmaları aktive eder. TNF'nin uyardığı apoptozis tip I reseptörlerin aktivasyonu sonucunda gerçekleşir. TNF/NGF reseptör ailesinin apoptoziste rol oynayan diğer üyeleri:

- *LT (Lymphotoxin)
- *Fas-L (fibroblast-associated ligand)
- *TRAIL (TNF related apoptosis inducing ligand)
- *DR 3 L (death receptor 3 ligand) veya TWEAK (weak homologue of TNF) (6).

TNF aracılı apoptoziste rol oynayan çeşitli aracı maddeler Şekil 3'te gösterilmiştir.

Fas (APO-1/CD95) ve CD69

TNF/NGF superaillesinin bir üyesi olan Fas timositler, T hücreler, monositler, B hücreler, keratinositler, epitel hücreleri ve endotel hücrelerinde oluşturulur. Fas antijeni sitotoksik T hücreler



Şekil 3. TNF'nin uyardığı apoptoziste rol oynayan çeşitli aracı maddeler. (?): Varlığı kesin kanıtlanmamış yollar.

tarafından oluşturulan doğal ligandına (FasL) bağlandığında apoptozis başlatılır.

Eozinofillerde de düşük ama sabit düzeyde Fas antijeni bulunduğu gösterilmiştir. Fas antijeninin ligandına bağlanmasının IL-5 ile kültürü yapılmış eozinofillerin canlılıklarını kaybetmelerine yol açtığı gösterilmiştir. IL-5 konsantrasyonunun artması Fas ligasyonunun etkilerini ortadan kaldırmamıştır. Dolayısıyla Fas Ag'nin ligandına bağlanmasının IL-5'ten bağımsız olduğu sonucuna varılmıştır (7). Eozinofil ömrünü uzatan sitokinler olmaksızın yapılan hücre kültürlerinde Fas mRNA düzeyleri ve hücre membranında belirmeleri apoptozisin göstergesi olarak kabul edilmiştir. Fas antijeninin monoklonal antikolarla bağlanması apoptotik nükleus sayısını zaman ve doz bağımlı olarak arttırmıştır (8).

Bir tip II integral membran sinyal reseptörü olan CD69'un da GM-CSF ile kültürü yapılmış olan insan eozinofillerinde apoptozisi indüklediği gösterilmiştir (9).

CD95 Aracılı Sinyal İletiminde Tirozin Kinaz Aktivasyonunun Rolü

Pekçok hücre sisteminde tirozin fosforilasyonu CD95 transmembran sinyal iletiminde rol oynar. Tirozin kinazlardan Lyn ve Janus kinase 1 (Jak 1) ve Jak 2 IL-3/GM-CSF/IL-5'in ortak b (bc) reseptörleri ile fiziksel olarak birleşmiş halde bulunur. Bu kinazlar eozinofiller IL-5 ile uyarıldıktan sonra tirozin rezidülerini fosforile ederler. Bunu takiben Ras-Raf-1- mitogen-activated protein kinase (MAPK) ve Jak-STAT yolları ile iletilen sinyaller üretirler. Lyn eozinofillerde ölüm sinyali üreten en önemli tirozin kinazdır. Eozinofillerdeki CD95 aracılığı ile oluşan apoptoziste yer alan "caspase"lar, tirozin kinazlar ve JNK yolu arasındaki moleküler etkileşimi gösteren bir model tasarlanmıştır. Bu modelde "caspase"lar ve tirozin kinazların en azından apoptotik uyarıyı takiben aktive olarak ölüm reseptörü ile birleştiği kabul edilmektedir. Tirozin kinaz aktivasyonunun inhibe edilmesi JNK aktivasyonunu önler ve CD95 aracılığı ile apoptozis gelişmesine engel olur. "Ceramide" ve/veya Lyn ile başlayan yollar eozinofillerde ölüm sinyali kaskadının en önemli komponentleridir. Ortamda nitrik oksid (NO)'in bulunması önce CD95 aracılığı ile eozinofillerin uyarılmasına yol

açar ancak hücre içi yapıları parçalayan "caspase"ların sınırlı sayıda salınmasına neden olur; ortamda NO yoksa proteolitik "caspase"ların salınımı artar ve apoptozis gerçekleşir. NO allerjik inflamasyon alanlarında yüksek konsantrasyonlarda bulunur (10-12). Şekil 4'te bu model şematize edilmiştir.

BCL-2 Protein Ailesi

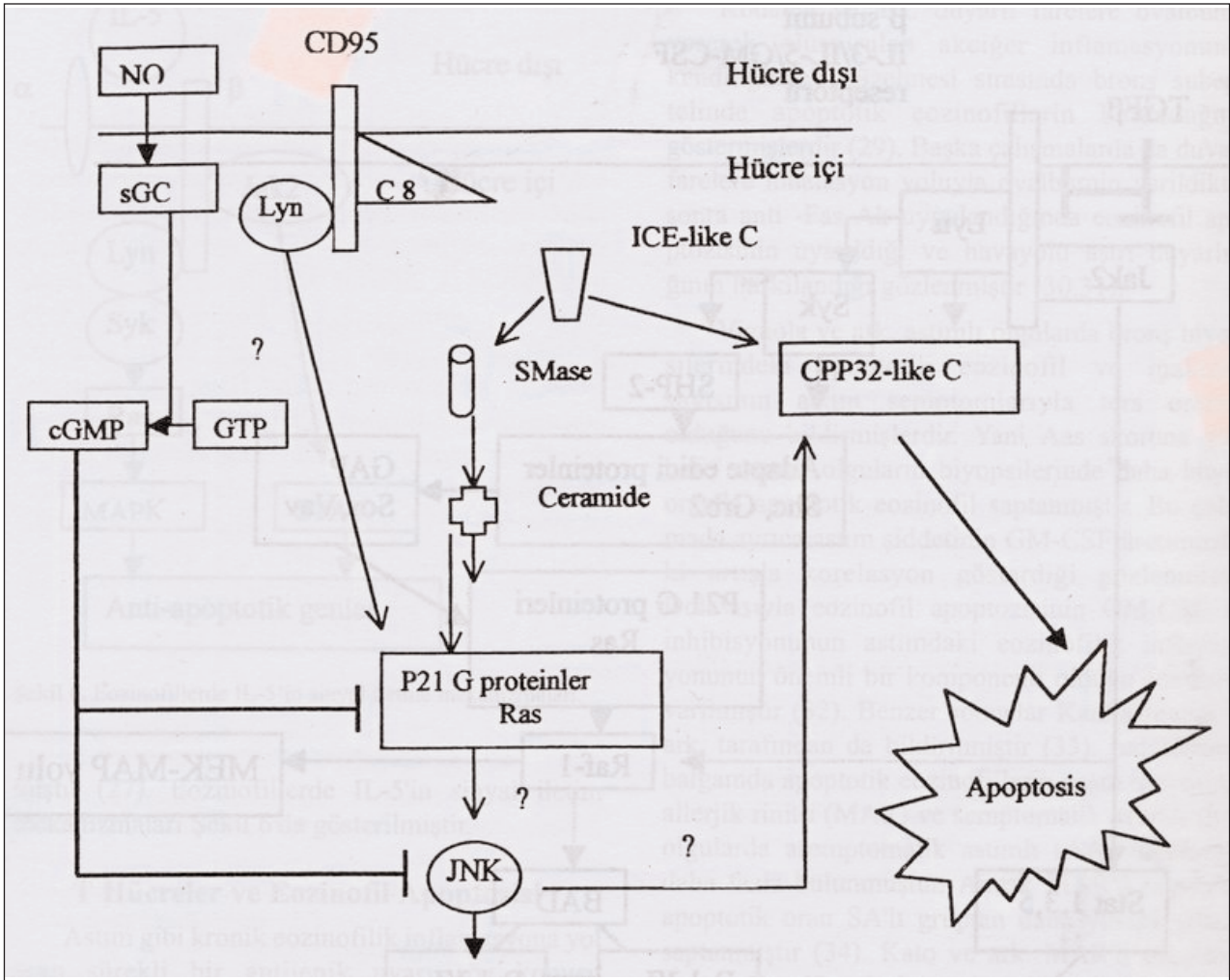
Bcl-2 protein ailesi pek çok hücre sisteminde apoptozisin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Bcl-2 ailesinin üyelerinden Bcl-XL hücre ölümünü inhibe ederken (13) Bax(14) ve Bcl-Xs (13) apoptozisi hızlandırır. Eozinofillerde Bcl-2'nin bulunduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte (14) bir başka çalışmada GM-CSF veya IL-5 ile kültürü yapılmış, uyarılmamış eozinofillerde Bcl-2 ekspresyonunun bulunduğu dair kanıt rastlanmamıştır. Aynı çalışmada eozinofil apoptozisinde Bcl-XL mRNA ve protein düzeylerinin azaldığı ancak IL-5 veya GM-CSF ile kültür yapıldığında Bcl-XL oluşumunun korunduğu ya da arttığı gösterilmiştir (15). Bcl-2 ailesine ait proteinlerin eozinofillerde ortaya çıkması değişkenlik gösterir ve incelenen eozinofilin maturasyon ve/veya aktivasyon düzeyine bağlıdır (16,17).

Transforming Growth Factor β (TGF β)

TGF β apoptozisi uyarır ve IL-3, IL-5 veya GM-CSF ile kültürü yapılan eozinofillerde hayatta kalabilme yeteneğinin kaybolmasına neden olur. Etkisi doza bağımlıdır ve anti-TGF β 1 antikor(Ak) ile bloke edilebilir. Eozinofillerde apoptozisi indüklemeye mekanizması tam olarak bilinmemektedir ancak IL-5 ile kültürü yapılmış eozinofillerde Lyn, Jak-2, CDP-MAP kinazın ve STAT1 nuclear faktörün tirozin fosforilasyonunu gerçekleştirmesine engel olduğu sanılmaktadır (18). TGF β 'nın yeni tanımlanmış tirozin kinaz inhibitörlerinin bazılarını aktive edebilme olasılığı da düşünülmektedir (10).

Apoptotik Eozinofillerin Makrofajlar Tarafından Fagositoza Uğratılması

Yaşlı, apoptotik eozinofiller makrofajlar tarafından fagosite edilir (19). Bu olay iki nedenle çok önemlidir. Birincisi, hücrenel nekroz sırasında eozinofillerdeki dokuya zarar verici maddelerin



Şekil 4. CD95 aracılı eozinofil apoptozisinde "caspase"lar ve tirozin kinazların rolü. C: caspase.

etrafa dağılmasını önler(20). İkincisi, apoptotik eozinofillerin fagositozu makrofajlardan interlökin 10 (IL-10), transforming growth factor β (TGF β) ve prostaglandin E2 gibi antiinflamatuvar sitokin ve mediatör salınımına yol açar (21).

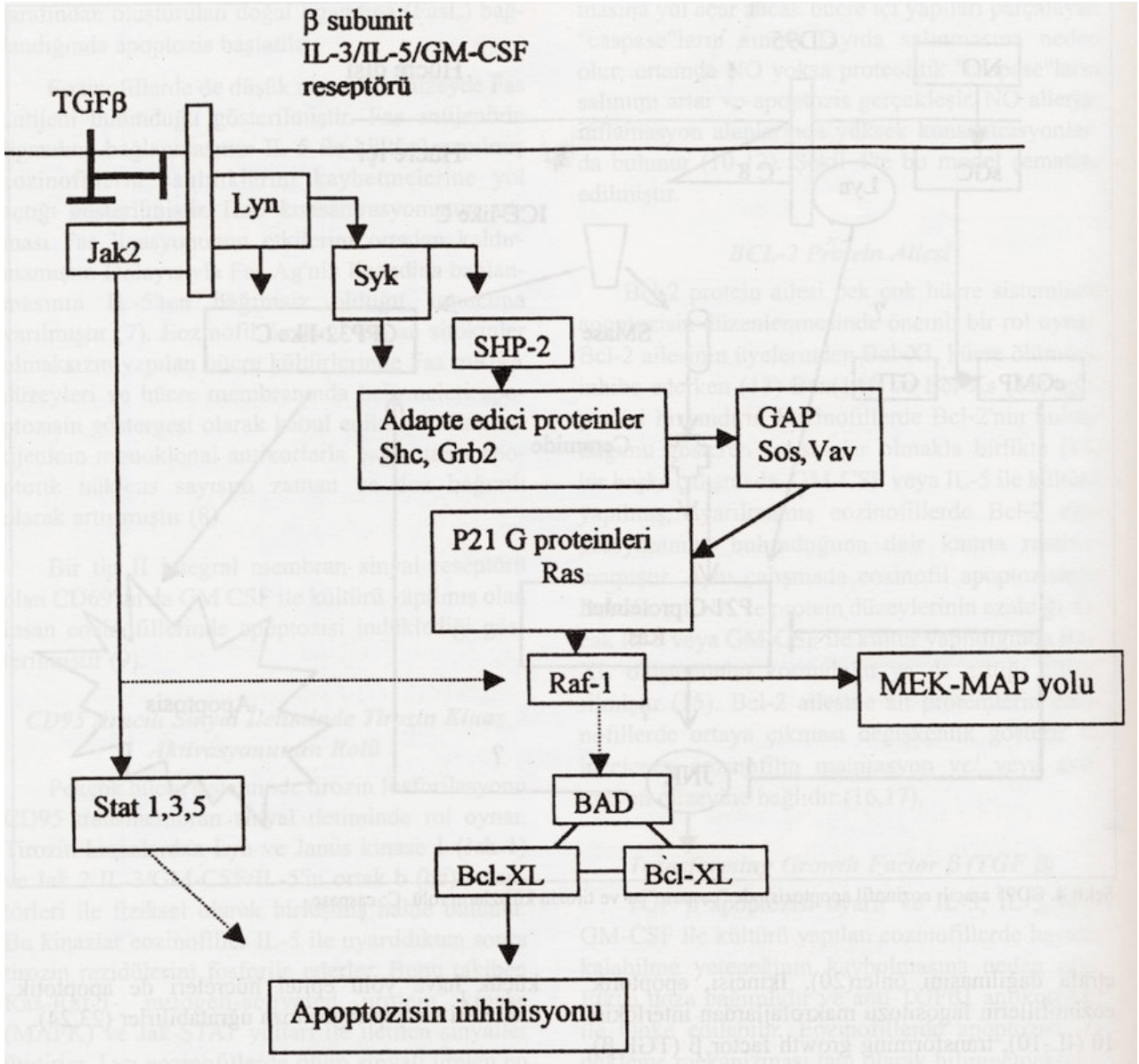
Apoptotik eozinofillerin membranındaki bazı değişiklikler makrofajlar için bir çeşit "beni ye" sinyali şeklinde görev yapar. Bu membran değişikliklerinden en iyi bilineni membran fosfolipid asimetrisinin kaybolmasıdır, hücre membranının iç yüzünde bulunan fosfatidilserin plazma membranına doğru yer değiştirir. Annexin V Ca^{+2} bağımlı fosfolipid bağlayan bir proteindir, fosfatidilserine karşı yüksek affinite gösterir, floresan ile işaretlendiği zaman eozinofillerde sensitif ve erken bir apoptozis sinyali oluşturur (22). Dendritik hücreler, düz kas hücreleri, akciğer fibroblastları ve

küçük hava yolu epitel hücreleri de apoptotik hücreleri tanıyıp fagositoza uğratabilirler (23,24).

Eozinofillerde Anti-Apoptotik Sinyal İletimi

IL-3, IL-5 ve GM-CSF eozinofillerin gelişme ve farklılaşmasında rol oynayan en önemli sitokinlerdir. IL-5 eozinofiller için spesifiktir, IL-3 ve GM-CSF ise diğer granulositler ve makrofajların da gelişme ve farklılaşmasında rol oynar. IL-5 aktive T lenfositler, mast hücreleri ve eozinofiller tarafından üretilir (25).

Eozinofillerde antiapoptotik sinyal iletimi ile ilgili teorik bir şema oluşturulmuştur. Buna göre hem Lyn hem de Jak2 ile başlatılan yollar antiapoptotik sinyal iletiminde temel mekanizmayı oluştururlar (10).

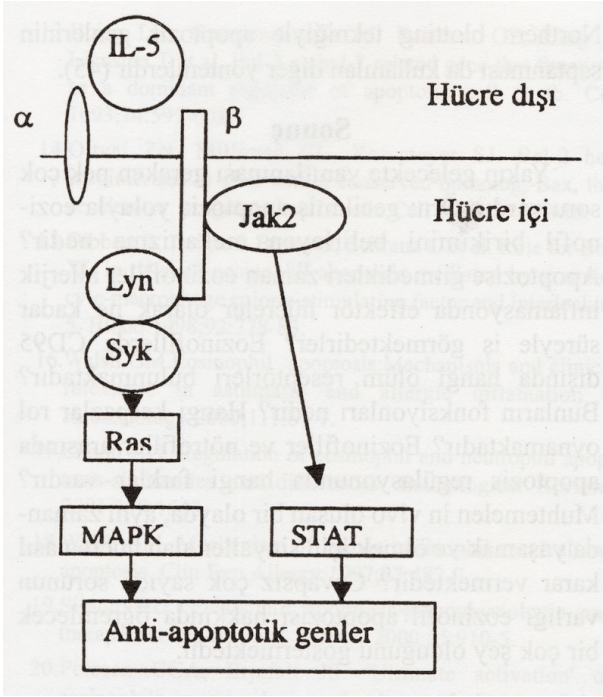


Şekil 5. Eozinofillerde sitokin aracılı antiapoptotik sinyal iletimi.

IL-5 ve Antiapoptotik Etki Mekanizması

IL-5'in antiapoptotik bir düzenleyici olarak iş gören Bcl-2 ve homologlarının ekspresyonunu değiştirerek etki gösterdiğini bildiren yayınlar olmakla birlikte bu konuda farklı görüşler de ileri sürülmüştür. Dibbert ve ark. tarafından yapılan çalışmada IL-5 ve GM-CSF ile kültürü yapılan matür eozinofillerde önemli miktarda Bcl-2 gen veya protein ekspresyonu gösterilemezken Ochiai ve ark. IL-5 ve Bcl-2 sentezi arasında doz-yanıt ilişkisi olduğunu ileri sürmüşlerdir (14,15).

Zangrilli ve ark. ise IL-5'in antiapoptotik ve proapoptotik Bcl-2 homologlarının dengesini değiştirmedikçe ancak "caspase" kaskadının aktivasyonunu düzenleyerek etki gösterebildiğini bildirmişlerdir (26). Çalışma sonuçlarındaki farklılıkların çalışma şekli ve kullanılan teknik yöntemlerdeki farklılığa bağlı olduğu düşünülmektedir. Gounni ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada IL-9'un in vivo eozinofil yaşam sürelerini uzatarak, IL-5 aracılığıyla farklılaşma ve olgunlaşmalarını artırarak fonksiyonlarını güçlendirdiği saptan-



Şekil 6. Eozinofillerde IL-5'in sinyal ileme mekanizmaları.

mıştır (27). Eozinofillerde IL-5'in sinyal ileme mekanizmaları Şekil 6'da gösterilmiştir.

T Hücreler ve Eozinofil Apoptozisi

Astım gibi kronik eozinofilik inflamasyona yol açan sürekli bir antijenik uyarı söz konusu olduğunda T hücre stimülasyonunun tetiklendiği düşünülmektedir. Ancak antijen tarafından reseptörü uyarılmış matür T hücrelerin apoptozisinin immün yanıtı sonlandırdığı kabul edilmektedir. Fas reseptörü T hücre apoptozisinde çok önemli rol oynar. Fas/Fas ligand etkileşiminde defekt olduğunda normal immün yanıtın sonundan sonra T hücre apoptozisi gerçekleşmemektedir. Aktive T hücrelerin ortamdaki yeterince uzaklaştırılmamaları salgıladıkları eozinofil yaşamını uzatan sitokinler yoluyla eozinofiliye neden olmaktadır (28).

Astım ve Allerjik İnflamasyonda Eozinofil Apoptozisi

Astım ve allerjik inflamasyonda kendiliğinden veya tedavi sonrası oluşan klinik düzelleme sırasında eozinofil apoptozisinin gerçekleştiğini ve bu eozinofillerin makrofajlar tarafından fagosite edildiğini gösteren birçok hayvan ve insan çalışması yapılmıştır.

Kodama ve ark. duyarlı farelere ovalbumin vererek oluşturulan akciğer inflamasyonunun kendiliğinden düzelmesi sırasında bronş subepitelinde apoptotik eozinofillerin bulunduğunu göstermişlerdir (29). Başka çalışmalarda da duyarlı farelere inhalasyon yoluyla ovalbumin verildikten sonra anti-Fas Ak uygulandığında eozinofil apoptozisinin uyarıldığı ve havayolu aşırı duyarlılığının baskılandığı gözlenmiştir (30,31).

Vignola ve ark. astımlı olgularda bronş biyopsilerindeki apoptotik eozinofil ve makrofaj sayısının astım semptomlarıyla ters orantılı olduğunu bildirmişlerdir. Yani Aas skoruna göre hafif astımlı olguların biyopsilerinde daha büyük oranda apoptotik eozinofil saptanmıştır. Bu çalışmada ayrıca astım şiddetinin GM-CSF üretimindeki artışla korelasyon gösterdiği gözlenmiştir. Dolayısıyla eozinofil apoptozisinin GM-CSF ile inhibisyonunun astımdaki eozinofilik inflamasyonunun önemli bir komponenti olduğu sonucuna varılmıştır (32). Benzer sonuçlar Kankaanranta ve ark. tarafından da bildirilmiştir (33). İndüklenmiş balgamda apoptotik eozinofillerin oranı mevsimsel allerjik rinitli (MAR) ve semptomatik astımlı (SA) olgularda asemptomatik astımlı (AA) olgulardan daha fazla bulunmuştur. Ancak MAR'li olgularda apoptotik oran SA'lı gruptan daha yüksek olarak saptanmıştır (34). Kato ve ark. MAR'li olgularda serum sFas düzeylerini sağlıklı bireylerden anlamlı olarak daha düşük, ataktaki astımlı olgularınkini ise daha yüksek bulmuşlardır. Bu sonuçlarla astım ve allerjik rinitte hücre apoptozisi aşamasında farklı patogenetik olayların gerçekleşmiş olabileceği ileri sürülmüştür (35). Bir başka çalışmada allerjik sinüzitli olgularda eozinofil apoptozisinin uyarılmasının doku eozinofilisinin gerilemesinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (36).

Eozinofil Apoptozisini İndükleyen İlaçlar

Glukokortikoidlerin eozinofil sayısını azalttıkları bilinmektedir. Bu etkilerini eozinofil apoptozisi ve makrofajlar tarafından fagositozlarını hızlandırarak yaparlar (36, 37). Ayrıca IL-5 ve diğer sitokin genlerinin transkripsiyonunu baskırlar. Transkripsiyonun inhibisyonu güçlü bir inflamatuvar transkripsiyon faktörü olan NF-kB'nin inhibisyonu yoluyla gerçekleşmektedir. Zhang ve ark. dexamethasone ile c-Jun NH2-terminal kinaz

(JNK), p38 MAP kinazın zamanla bağımlı olarak aktive olduğunu, ancak "extracellular signal-regulated kinase (ERK)"ı etkilemediğini göstermişlerdir (38). Saunders ve ark nazal polipoziste nazal steroid kullanımının eozinofil apoptozisine yol açtığını saptamışlardır (39). Astımda da inhale steroidlerin gecikmiş eozinofil apoptozisini arttırıcı etkileri bildirilmiştir. Aynı çalışmada β 2 agonistlerin in vitro eozinofil yaşam süresini uzattıkları ve astımdaki eozinofilinin artmasına katkıda bulunabilecekleri ileri sürülmüştür (33).

Teofilin astımda bronkodilatör etkisi nedeniyle kullanılan bir ilaçtır ve değişik çalışmalarda doza bağımlı olarak eozinofillerin hayatta kalabilmelerine apoptozis yoluyla engel olduğu bildirilmiştir. Ancak teofilinin hangi mekanizmayla eozinofil apoptozisine yol açtığı tam olarak anlaşılamamıştır (40,41).

Lökotrien antagonistleri kandaki eozinofilleri %50 oranında azaltmaktadır. Ancak antihistaminikler ve lökotrien antagonistlerinin eozinofil apoptozisi üzerine etkilerini araştıran bir klinik çalışma yoktur. LTD4 eozinofil yaşamını uzatmada GM-CSF kadar etkili bulunmuştur. LTB4 ve C4'ün de eozinofil yaşam süresini arttırdığı gösterilmiştir (42).

Adachi ve ark tarafından yapılan çalışmada Lyn bağlayan bir peptid inhibitörü kullanılarak in vitro Lyn bağımlı olan IL-5 fonksiyonlarının bloke edildiği gösterilmiştir. Böylece astımlı farelerde hava yollarına eozinofil toplanması engellenmiştir (43).

Broide ve ark CpG DNA motifi içeren immunostimulör (ISS) DNA dizilerinin hava yolu eozinofilisi ve aşırı duyarlılığını inhibe ettiğini göstermişlerdir (44).

Apoptozisin Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler

Apoptozisi göstermek için kullanılan yöntemlerin temeli hücredeki fiziksel değişikliklerin gösterilmesi esasına dayanır. Işık ya da elektron mikroskopuyla hücre içindeki DNA'nın klasik fragmentasyonunun görülmesi apoptozisin göstergesi olarak kabul edilir. Jel elektroforez yöntemi kullanıldığında DNA fragmanları merdiven basamağı ya da bantlar şeklinde izlenir. DNA'daki yıkımı göstermek için akım sitometrisi, in situ hibridizasyon veya

Northern blotting tekniğiyle apoptozis genlerinin saptanması da kullanılan diğer yöntemlerdir (45).

Sonuç

Yakın gelecekte yanıtlanması gereken pek çok soru vardır. Örn: gecikmiş apoptozis yoluyla eozinofil birikimini belirleyen mekanizma nedir? Apoptozise gitmedikleri zaman eozinofiller allerjik inflamasyonda efektör hücreler olarak ne kadar süreyle iş görmektedirler? Eozinofillerde CD95 dışında hangi ölüm reseptörleri bulunmaktadır? Bunların fonksiyonları nedir? Hangi kaspazlar rol oynamaktadır? Eozinofiller ve nötrofiller arasında apoptozis regülasyonunda hangi farklar vardır? Muhtemelen in vivo oluşan bir olayda, aynı zamanda yaşamak ve ölmek için sinyaller alan hücre nasıl karar vermektedir? Cevapsız çok sayıda sorunun varlığı eozinofil apoptozisi hakkında öğrenilecek bir çok şey olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Weller PF. The Immunobiology of eosinophils. *N Engl J Med* 1991;18:1108-17.
2. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barneon G et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990;323:1033-9.
3. Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972;26:239-57.
4. Wyllie AH; Kerr JFR, Currie AR. Cell death: The significance of apoptosis. *Int Rev Cytol* 1980;68:251-306.
5. Simon HU. Eosinophil apoptosis-pathophysiologic and therapeutic implications. *Allergy* 2000;55:910-5.
6. Rath PC, Aggarwal BB. TNF-induced signaling in apoptosis. *J Clin Immunol* 1999;19:350-64.
7. Matsumoto K, Schleimer RP, Saito H, Iikara Y et al. Induction of apoptosis in human eosinophils by antiFas antibody treatment in vitro. *Blood* 1995;86:1437-43.
8. Druilhe A, Coi Z, Huile S, Chouaib S et al. Fas mediated apoptosis in cultured human eosinophils. *Blood* 1996;87:2822-30.
9. Walsh GM. Mechanisms of human eosinophil survival and apoptosis. *Clin Exp Allergy* 1997;27:482-7.
10. Simon HU, Alam R. Regulation of eosinophil apoptosis: Transduction of survival and death signal. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;118:7-14.
11. Pazdrak K, Stafford S, Alam R. The activation of the Jak-STAT1 signaling pathway by IL-5 in eosinophils. *J Immunol* 1995;155:397-402.
12. van der Bruggen T, Caldenhoven E, Kanters D, Coffey P et al. Interleukin 5 signaling in human eosinophils involves JAK2 tyrosine kinase and STAT1a. *Blood* 1995;85:1442-8.

13. Boise LH, Gonzalez-Garcia M, Postema CE, Ding L, Lindsten T et al. Bcl-X, a bcl-2-related gene that functions as a dominant regulator of apoptotic cell death. *Cell* 1993;74:597-608.
14. Oltvai ZN, Milliman CL, Korsmeyer SJ. Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death. *Cell* 1993;74:609-19.
15. Dibbert B, Daigle I, Braun D, Schranz C et al. Role for Bcl-XL in delayed eosinophil apoptosis mediated by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and Interleukin-5. *Blood* 1998;92:778-83.
16. Walsh GM. Eosinophil apoptosis: Mechanisms and clinical relevance in asthmatic and allergic inflammation. *J Haematology* 2000;111:61-7.
17. Simon HU. Regulation of eosinophil and neutrophil apoptosis-similarities and differences. *Immunological Reviews* 2001;179:1562.
18. Walsh GM. Mechanism of human eosinophil survival and apoptosis. *Clin Exp Allergy* 1997;27:482-7.
19. Simon HU. Eosinophil apoptosis-pathophysiologic and therapeutic implications. *Allergy* 2000;55:910-5.
20. Perssen CGA, Erjefalt JS. 'Ultimate activation' of eosinophils in vivo: lysis and release of clusters of free eosinophil granules (Cfegs). *Thorax* 1997;52:569-74.
21. Stern M, Savill J, Haslett C. Human monocyte-derived macrophage phagocytosis of senescent eosinophils undergoing apoptosis: mediation and lack of phlogistic response. *American Journal of Pathology* 1996;149:911-21.
22. Walsh GM. Eosinophil apoptosis: Mechanisms and clinical relevance in asthmatic and allergic inflammation. *Br J Haematology* 2000;111:61-7.
23. Platt N, da Silva RP, Gordon S. Recognising death: the phagocytosis of apoptotic cells. *Trends in Cell Biology* 1998;3:356-72.
24. Walsh GM, Sexton DW, Blaylock MG, Convery CM. Resting and cytokine-stimulated human small airway epithelial cells recognise and ingest apoptotic eosinophils. *Blood* 1999;94:2827-35.
25. Abbas AK, Lichtman AH, Pober SJ. Cellular and molecular immunology-4th ed. USA. WB Saunders Company, 2000:424.
26. Zangrilli J, Robertson N, Shetty A, Wu J et al. Effect of IL-5, glucocorticoid, and Fas ligation on Bcl-2 omologue expression and caspase activation in circulating human eosinophils. *Clin Exp Immunol* 2000;20:12-21.
27. Gounni AS, Gregory B, Nutku E, Aris F et al. Interleukin-9 enhances interleukin-5 receptor expression, differentiation, and survival of human eosinophils. *Blood* 2000;96:2163-71.
28. Simon HU. Molecular Mechanisms of Defective Eosinophil apoptosis in diseases associated with eosinophilia. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;113:206-8.
29. Kodama T, Matsuyama T, Miyata S, Nishimura H et al. Kinetics of apoptosis in the lung of mice with allergic airway inflammation. *Clin Exp Allergy* 1998;28:1435-43.
30. Ohta K, Yamashita N, Tajima M, Miyasaka T et al. In vivo effects of apoptosis in asthma examined by a murine model. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;124:259-61.
31. Yamashita N; Tajima M, Nakano J, Arioka H et al. Induction of apoptosis in bronchial eosinophils: Beneficial or harmful? *Int Arch Allergy Immunol* 2000;122(suppl 1):40-3.
32. Vignola AM, Chanez P, Chiappara G, Siena L et al. Evaluation of apoptosis of eosinophils, macrophages, and T lymphocytes in mucosal biopsy specimens of patients with asthma and chronic bronchitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:563-73.
33. Kankaanranta H, Lindsay MA, Giembycz MA, Zhang X et al. Delayed eosinophil apoptosis in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:77-83.
34. Foresi A, Teodoro C, Leone C, Pelucchi A et al. Eosinophil apoptosis in induced sputum from patients with seasonal allergic rhinitis and with asymptomatic and symptomatic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:411-6.
35. Kato M, Nozaki Y, Yoshimoto T, Tamada Y et al. Different serum soluble Fas levels in patients with allergic rhinitis and bronchial asthma. *Allergy* 1999;54:1299-302.
36. Fan GK, Itoh T, Imanaka M, Fujieda S et al. Eosinophilic apoptosis in sinus mucosa: Relationship to tissue eosinophilia and its resolution in allergic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:551-8.
37. Wooley K, Gibson PC, Carty K, Wilson AJ et al. Eosinophil apoptosis and the resolution of airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:237-43.
38. Zhang JP, Wong CK, Lam WK. Role of caspases in dexamethasone-induced apoptosis and activation of c-Jun NH2-terminal kinase band p38 mitogen-activated protein kinase in human eosinophils. *Clin Exp Immunol* 2000;122:20-7.
39. Saunders MW, Wheatley AH, George SJ, Lai T et al. Do corticosteroids induce apoptosis in nasal polyp inflammatory cells? In vivo and in vitro studies. *Laryngoscope* 1999;109:785-90.
40. Simon HU. Eosinophil apoptosis-pathophysiologic and therapeutic implications. *Allergy* 2000;55:910-5.
41. Ohta K, Yamashita N. Apoptosis of eosinophils and lymphocytes in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:14-21.
42. Lee E, Robertson T, Smith J, Kilfeather S. Leukotriene receptor antagonists and synthesis inhibitors reverse survival in eosinophils of asthmatic individuals. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1881-6.
43. Adachi T, Stafford S, Sur S, Alam R. A novel Lyn-binding peptide inhibitor blocks eosinophil differentiation, survival, and airway eosinophilic inflammation. *J Immunol* 1999;163:939-46.
44. Broide D, Schwarze J, Tighe H, Gifford T et al. Immunostimulatory DNA sequences inhibit IL-5, eosinophilic inflammation, and airway hyperresponsiveness in mice. *J Immunol* 1998;161:7054-62.
45. Fleisher TA. Apoptosis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:245-50.