

ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ АУТОИММУНО-АССОЦИИРОВАННОГО ПАТОГЕНЕЗА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ(ОБЗОР)

Набиева У.П.¹, Мухторов Ш.М.¹, Гамова И.В.², Курбанова Ш.Н.³, Камилова А.А.⁴

¹ Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,

² ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России,

³ ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет минздрава России,

⁴ ФГБОУ ВО Российский университет медицины минздрава России

XULOSA

Astma va autoimmun kasalliklar tartibga solinmay-digan immunitet tizimining natijasidir va an'anaviy ravishda o'zaro istisno qiluvchi patogenezlar hisoblanadi. Autoimmun reaksiya Th1 bo'rttirilgan reaksiya hisoblanadi, astma esa Th2 asosi bilan umumiy qabul qilin-gan Th1/Th2 paradigmasi mos keladi. So'nggi paytlarda astma rivojlanishida autoimmun ishtirok etish gipotezasi katta qiziqish uyg'otdi, ayniqsa, atopiyasiz davolanishning kech boshlanishi bilan og'rigan kattalar («ichki astma»). So'nggi o'n yilliklar mobaynida turli o'z-o'zidan paydo bo'lgan (beta-2-adrenoreseptorlar, epithelial antigenlar, yadroviy antigenlar va boshqalar) autoantitanalar aylanishi haqida xabar berilgan, keyinchalik ular surunkali yallig'lanish holati natijasida, birinchi navbatda, sababli-oqibatlari bog'liqlikning dalillari yo'qligi sababli paydo bo'ladigan epifenomenlar sifatida rad etilgan patomexanizm. Og'ir astmatiklarda o'pka biopsiyasidagi «granulemlar» haqidagi so'nggi ma'lumotlar, autologik eozinofil oqsillarga (masalan, eozinofil peroksidaza) balg'amning patogen autoantitanalarini aniqlash va nafas olish yo'llariga autoimmun antitanalar belgilari bilan avtoimmun mexanizmlarning rolini qayta ko'rib chiqish kerak deb taxmin qilish mumkin. Ushbu sharhda biz o'pkadagi autoimmun reaksiyalari haqida mayjud ma'lumotlarni to'pladik, immunogen to'qimalarga javob berish va xavfli molekulyar patternlar nuqtai nazaridan dalillarni ko'rib chiqdik, shuningdek, astma og'irligiga yordam berishi mumkin bo'lgan autoimmun-bog'langan patomexanizm ehtimolini ishlab chiqdik.

Kalit so'zlar: bronxial astma, kechish og'irligi, immune yallig'lanish, autoimmunitet.

ВВЕДЕНИЕ

Глобальный рост заболеваемости астмой и аутоиммунными заболеваниями, наряду с открытием новых патогенных эффекторных клеток, привел к появлению теорий об общих патофизиологических путях, лежащих в их основе [1,2,3] Обзор, посвященный двум таким типам заболеваний, которые обычно считаются исключающими друг друга, требует

SUMMARY

Asthma and autoimmune diseases are the result of an unregulated immune system and are traditionally considered mutually exclusive pathogeneses. The autoimmune response is thought to be an exaggerated Th1 response, while Th2-based asthma is consistent with the generally accepted Th1/Th2 paradigm. The hypothesis of autoimmune involvement in the development of asthma has recently aroused great interest, especially in adult patients with late-onset treatment without atopy («internal asthma»). Over the past decades, circulating autoantibodies have been reported against various self-targets (beta-2 adrenergic receptors, epithelial antigens, nuclear antigens, etc.), which were subsequently rejected as epiphénoménon resulting from a chronic inflammatory condition, primarily due to lack of evidence of causality/pathomechanism. Recent data on «granulomas» in lung biopsies of severe asthmatics, detection of pathogenic sputum autoantibodies to autologous eosinophilic proteins (eg, eosinophilic peroxidase), and inadequate response to monoclonal antibody therapy (eg, subcutaneous mepolizumab) in patients with evidence of airway autoantibodies suggest that the role of autoimmune mechanisms should be revised. In this review, we collected the available reports of autoimmune reactions in the lungs, considered the evidence in the context of immunogenic tissue response and hazard-related molecular patterns, and constructed the possibility of an autoimmune-associated pathomechanism that may contribute to asthma severity

Keywords: asthma, severity, immunoinflammation, autoimmunity.

«определения». Номинальное определение «астмы» описывает ее как заболевание, характеризующееся аномальной функцией дыхательных путей с эпизодическим ограничением переменного воздушного потока. В настоящее время он единогласно считается генерогенным респираторным заболеванием, клинически характеризующимся воспалением дыхательных путей, обратимой обструкцией воздушного потока

и гиперреактивностью дыхательных путей [7,14]. Аутоиммунные заболевания являются следствием аутоантител против собственных структур, вырабатываемых самореактивными лимфоцитами в такой степени, что это вызывает устойчивую самореактивность и повреждение тканей [5,25]. Аутоиммунные заболевания включают в себя спектр заболеваний с различной заболеваемостью и смертностью, начиная от потенциально смертельной системной красной волчанки (СКВ), гранулематоза и полиангита (ГПА) до тканеспецифических заболеваний, таких как тиреоидит Хашимото, ревматоидный артрит (РА), болезнь Крона и т.д. По сути, клинические проявления астмы в основном являются результатом нерегулируемой иммунной системы, аналогичной аутоиммунным заболеваниям. До недавнего времени считалось, что оба имеют взаимоисключающий патогенез с контрастными и контррегуляторными эффекторными механизмами.

Изменение подходов

Общая теория подразумевает нарушение структуры Th1, которая способствует аутоиммунным заболеваниям, в то время как ось Th2 поддерживает аллергические респираторные заболевания, и что оба эффекторных патомеханизма являются контрактивными. Фактически, эпидемиологические исследования сообщили о более низкой заболеваемости астмой и аллергией у пациентов с тяжелыми аутоиммунными заболеваниями, такими как рассеянный склероз (РС) и РА [7, 21]. Первоначально была выдвинута гипотеза и принята гипотеза в пользу парадигмы Th1/Th2 на основе наблюдений на моделях болезней как у людей, так и на животных, согласно которым ассоциированные сигнатурные цитокины и факторы транскрипции взаимно регулируются и адекватны их соответствующей поляризации [8]. Например, интерлейкин (ИЛ)-12 и интерферон-гамма доминировали в ответе Th1, в то время как цитокины, такие как ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13, отвечали за эффекторные механизмы аллергии и астмы. В последнее время в этой школе мысли произошел сдвиг парадигмы. В шведском исследовании, проведенном в 2010 году, сообщалось об увеличении стандартизованных коэффициентов заболеваемости распространенными аутоиммунными заболеваниями (такими как РА, болезнь Крона и узелковый полиартрит), диагностированными по крайней мере через 5 лет после обострения астмы, потребовавшего госпитализации ($n = 4006$). Опять же, в крупном тайваньском когортном исследовании в течение 11 лет уровень заболеваемости астмой был в 2,61 раза выше в когорте пациентов с СКВ ($n = 13\ 072$) по сравнению с когортой без СКВ ($n=52\ 288$) (22,9 против 8,00/10 000 человеко-лет) [10]. Также сообщалось о возможном существовании патологии Th1/Th2 в педиатрических популяциях. Кумулятивная заболеваемость астмой в течение первых 7 лет жизни, согласно данным Финского медицинского регистра рождений за всю когорту 1987 года рождения ($n =$

60 254), была значительно выше у детей с РА и целиакией [11,32]. Недавно были рассмотрены данные эпидемиологических исследований, в которых сообщается об общих случаях различных аутоиммунных заболеваний и атопических проявлений, включая аллергическую астму [1,2,12]. Настоящий обзор будет сосредоточен на доказательствах иммунологических исследований и вернется к концепциям иммунологии и молекулярным прорывам в лечении астмы, чтобы установить достоинства (и предоставить рабочую гипотезу) для этой смены парадигмы.

Аутоиммунный патомеханизм при бронхиальной астме

Прежде чем строить рабочую гипотезу, уместно рассмотреть концепции иммунологии в контексте аутоиммунитета. Понятие ‘я/не-я’, введенное Макфарлин Бернет в 1949 году, не было ни теорией, ни метафорой, но аналогия описательной защиты хозяина, которая не смогла объяснить феномен аутоиммунитета. Это оставалось верным даже для модели Чарльза Джейнвея ‘Инфекционная несамостоятельная модель’ (1989), которая ввела концепцию антигенпрезентирующих клеток (АПК), распознающих эволюционно консервативные консенсусные паттерны в отношении инфекционных агентов, называемых патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (ПАМП) должны быть триггерами иммунного ответа. ‘Аутоиммунитет’ определяется как аномалия иммунного ответа организма, при которой иммунные клетки вырабатывают антитела, которые атакуют себя, что приводит к травмам, что выходит за рамки обеих теорий. Свежий взгляд был предложен моделью Матцингера ‘Danger’ примерно в начале 2000-х годов [19,30], на основе предусмотрительности Пауля Эрлиха об ‘ужасе аутотоксикса’ [31]. Было описано, что аутоиммунные реакции возникают из-за недостатков нормальных физиологических процессов и специфической реакции тканей на молекулярные паттерны, связанные с опасностью (DAMP), высвобождаемые в результате воспаления, постоянное повреждение тканей и нарушение восстановления.

Как обсуждалось в предыдущем разделе, несответствие в представленных исследованиях сомнительной причинно-следственной связью между обнаруженными циркулирующими аутоантителами и клиническими показателями тяжести астмы может быть устранено путем включения концепции тканеспецифической реакции на опасность сигналы [22]. Действительно, в интервью доктор. Мацингер [4,13] намекает на то, что иммунологию, лежащую в основе бронхиальной астмы и аллергии, можно объяснить моделью опасности, если учесть тканеспецифическую реакцию, разделенную на части в легких.

Данные о локализованном аутоиммунитете легких

Нарушение иммунной толерантности в легких не является редкостью. Хроническое ‘неразрешенное’ воспаление считается острым триггером образова-

ния индуцируемой бронхоассоциированной лимфоидной ткани (iBALT) [24], которые по сути представляют собой эктопические кластеры В-клеток на разных стадиях дифференцировки, разреженные Т-клетками, и АПК, такие как макрофаги/дendритные клетки (ДК), способные де novo выработки антител при местных стимулах и воздействии антигена [45]. Кроме того, было показано, что iBALT являются центрами локализованной продукции аутоантител при органоспецифических аутоиммунных заболеваниях, таких как болезнь Шегрена46 и РА47 [4, 18] с легочными осложнениями. Особый интерес представляет недавнее исследование, в котором антициклическое цитруллинированное пептидное антитело (анти-CCP3), диагностический маркер РА, было обнаружено в индуцированной мокроте серонегативных пациентов из группы риска, в дополнение к лицам с серопозитивным ‘ранним’ и ‘активным’ заболеванием [19]. Фактически, при РА растет интерес к предположению, что нарушение иммунологии слизистой оболочки легких является причиной аутоиммунного развития [10]. Что касается дыхательных путей, то в тканях полипов носа были обнаружены аутоантитела IgG против нескольких аутоантител (таких как дЦДНК и тиреоидной пероксидазы [ТПО]), определено у 44 пациентов с хроническим риносинуситом (ХРС), из которых у 24 была сопутствующая бронхиальная астма [5, 21]. В образцах легочной ткани пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОБЛ) наблюдались эктопические лимфоидные кластеры, вызванные сигаретным дымом и хроническим воспалением. АНА присутствовали в индуцированной мокроте пациентов с ХОБЛ, в остальном отсутствовали в сыворотке [5, 32]. Однако нам следует проявлять осторожность при интерпретации данных, полученных на людях, поскольку зарегистрированные АНА мокроты были обнаружены с помощью платформы ИФА на основе пероксидазы хрена, которые могут не идеально подходить для образцов мокроты [13]. Тем не менее, возможное наличие люминальных АНА у пациентов с ХОБЛ, рефрактерных к лечению стероидами, еще раз подчеркивает важность выявления тканеспецифических аутоиммунных механизмов, латентных в закупоренных дыхательных путях.

Два недавних исследования предполагают возможность локализованного аутоиммунного явления в астматическом легком с персистирующими эозинофилами, несмотря на поддерживающую пероральную стероидную терапию. Во-первых, ‘астматический гранулематоз’, основанный на иммуногистологических данных о клеточных агрегатах или ‘гранулемах’ в паренхиме легких преднизолонзависимых тяжелых астматиков, был описан в 2012 году Венцелем и его коллегами [34]. Хотя исследование не включало обнаружение аутоантител, стероидсберегающая реакция на такие препараты, как метотрексат и азатиоприн, классически назначаемые при аутоиммунных

заболеваниях, предоставила доказательства возможной аномалии аутоиммунного типа [14]. Недавно были получены более прямые доказательства. IgG антиэозинофильной пероксидазы (EPX) были зарегистрированы в мокроте (а не в сыворотке) 24/65 эозинофильных астматиков (37%), уровни которых положительно коррелировали с АНА мокроты (обнаруживаются у 25/56 астматиков) [25]. Аналогично некоторым вышеупомянутым исследованиям в разделе 3 (рис.1) наблюдались различные паттерны ПФ: от пятнистых до однородных. Дополнительное сходство можно вывести из того факта, что только 4/15 больных тяжелой астмой имели циркулирующие АНА и были сопоставимы со здоровыми людьми из контрольной группы (3/15). Следует отметить, что эти данные были собраны у 15 тяжелых эозинофильных астматиков, у которых были высокие титры аутоантител мокроты (как АНА, так и анти-EPX IgG). В совокупности авторы предполагают наличие поликлонального аутоиммунного события, локализованного в дыхательных путях [5, 14]. Что еще более важно, аутоантитела дыхательных путей были патогенны для наивных эозинофилов, вызывая дегрануляцию *in vitro*, что в свою очередь достоверно коррелировало с клиническими показателями активности эозинофилов дыхательных путей (EPX и гранулы свободных эозинофилов) [12] документировано клинически. Как свободные гранулы эозинофилов, так и EPX значительно патогенны [7] и указывают на ‘активное’ заболевание [16]. Исследование было ограничено с точки зрения определения механизма/источника на месте генерации аутоантител в легких, хотя повышенная активность В-клеток была очевидна у пациентов с аутоантителами мокроты [25]. Интересно, что пациенты, у которых был выявлен ‘астматический гранулематоз’ (‘гранулемы’, состоящие из эозинофилов и плазмоцитоидных лимфоцитов в биоптатах легких), имели схожие клинические характеристики с аутоантителоположительной подгруппой, описанной Мукерджи и др. [25], с астмой у взрослых, стойкой эозинофилией, несмотря на применение преднизолона, ничем не примечательным общим сывороточным IgE и заболеванием носовых пазух [14]. Наличие таких ‘гранулем’ или даже эктопических лимфоидных структур с более высокой организацией iBALT, включающих фолликулярные Т-клетки, АПК и В-клетки на разных стадиях развития, у пациентов с аутоантителами к мокроте это оправдано. Наличие таких структурированных кластеров будет способствовать локальной выработке аутоантител, обнаруживаемых в индуцированной мокроте.

Появляется все больше доказательств, которые в совокупности указывают на наличие аутоиммунных механизмов, лежащих в основе тяжести заболевания у подгруппы астматиков, в частности, у неатопических тяжелых астматиков с поздним началом. Фактически, базовый патомеханизм в этом подмножестве до настоящего времени остается неясным и

неопределенным. На основе имеющихся данных (обсуждаемых в следующих разделах) схематически представлена правдоподобная теория нарушения то-

лерантности и локализованной продукции аутоантител (рис. 1).

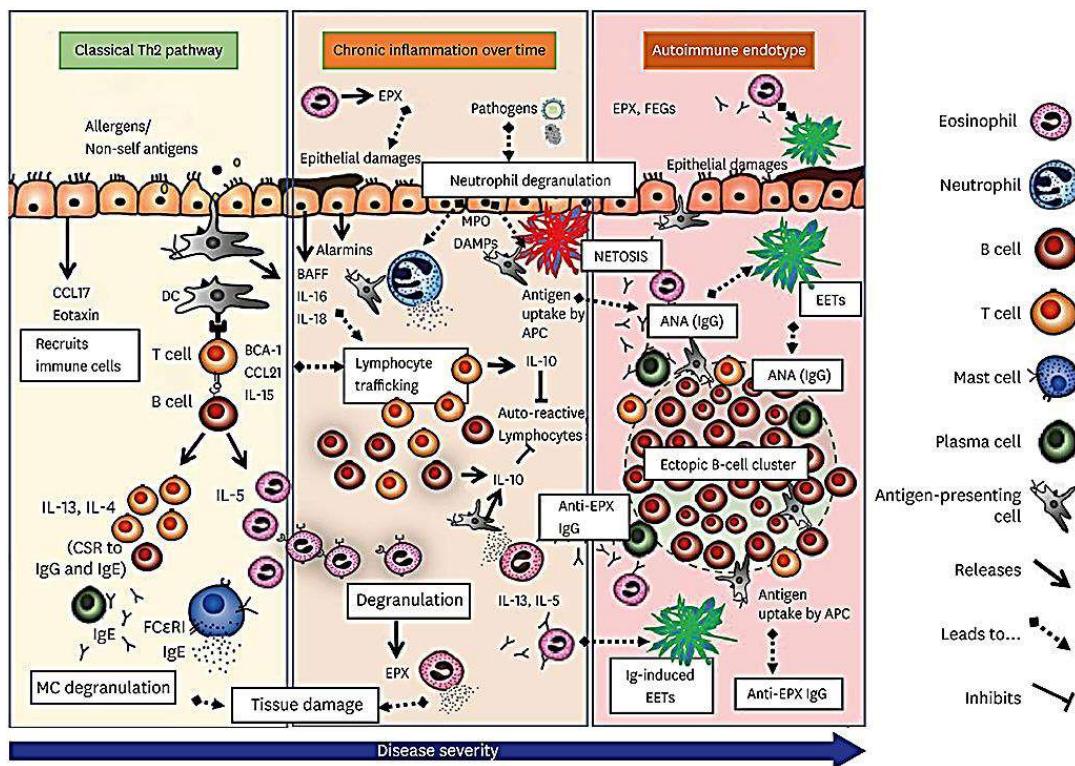


Рис. 1. Рабочая гипотеза локализованного аутоиммунного явления в легких при астме.

Классический путь Th2 приводит к высвобождению IL-5, IL-4, IL-13, привлечению эозинофилов (эотаксина) и лимфоцитов (CCL17) и способствует переключению класса на IgE. Активация и дегрануляция эозинофилов высвобождает EPX и медиаторы повреждения тканей. При прогрессировании заболевания и хроническом воспалении с течением времени повышенная локализованная экспрессия BCA-1, BAFF, IL-15, IL-16 и CCL17 позволит лимфоцитам перемещаться в подслизистую оболочку. Уменьшение количества регуляторных лимфоцитов с возможной более низкой продукцией ИЛ-10 позволяет активировать аутоактивные лимфоциты (присутствующие в небольшом проценте от общего пула лимфоцитов) вблизи их родственных антигенов (продукты дегрануляции и повреждения тканей). Со временем образуются кластеры В-клеток с перемежающимися АПК и Т-клетками, находящимися в непосредственной близости. BAFF, CXCL13, CCL21, IL-15 и IL-16, высвобождаемые различными источниками, включая сами В-клетки, поддерживают эктопические кластеры В-клеток, их организацию и образование аутоантител. Низкие уровни анти-EPX IgG и ANA (поликлональных аутоантител IgG), первоначально образовавшихся во время более ранних эпизодов дегрануляции, запускают Ig-индукрованный цитолиз (ЕЕТ) на рекрутированных эозинофилах (повышение уровня эотаксина), тем самым увеличивая воздействие собственных антигенов. Внеклеточные

ловушки обеспечивают эффективное праймирование антигена АПК и В-клетками, что в дальнейшем приводит к увеличению на месте Продукция ANA и анти-EPX IgG. У некоторых пациентов легочная инфекция вызывает высвобождение провоспалительных медиаторов, таких как ИЛ-18, которые вместе с дегрануляцией нейтрофилов 'НЕТОЗ' (с возможным образованием НЭТ) способствуют дальнейшему повреждению тканей, накопление аутоантигенов и выработка аутоантител (рис.1).

Хроническое воспаление и повреждение тканей астматических дыхательных путей

Стойкое воспаление дыхательных путей имеет решающее значение для патофизиологии астмы. Повреждение эпителия в результате воспаления дыхательных путей может привести к воздействию аутоантигенов или их детерминант, что приведет к иммунному ответу, который может способствовать патологии заболевания. Имеются данные об аутоантителях против эпителиальных антигенов, таких как цитокератин и PPL, которые дополнительно оборудованы для повреждения клеток [19]. Повреждение эпителия и паренхимы может быть вызвано непосредственно воздействием окружающей среды/посторонних веществ, инфекцией или цитотоксичностью, вызванной гранулярными белками, высвобождаемыми при дегрануляции врожденных клеток, таких как эозинофилы, тучные клетки, нейтрофилы, и т.д., (рекрутируется в легкие в ответ на воспалительные

стимулы). Увеличение частоты дегрануляции иммунных клеток с течением времени приводит к высвобождению пероксидазы, обладающей известными иммуногенными свойствами [8,15]. Миелопероксидаза и ТПО являются известными аутоантителами, антителами (IgG), против которых установлен патомеханизм при аутоиммунных заболеваниях, таких как эозинофильный гранулематоз и полиангит (eGPA) [9] и тиреоидит Хашимото [6,20] соответственно. Интраназальные IgG против ТПО были обнаружены в экстрактах полипов носа у пациентов с ХРС [31]. Патогенные антитела против EPX недавно были описаны у небольшой подгруппы эозинофильных астматиков с повышенной частотой эозинофильной дегрануляции и EPX [25]. Поэтому при прогрессировании заболевания и сохранении воспаления дыхательные пути постоянно подвергаются воздействию иммуногенных объектов, таких как EPX, и последующих маркеров повреждения тканей (DAMP), способен вызывать адаптивный иммунный ответ (рис.1). Мы предполагаем, что при рекрутировании различных подгрупп лимфоцитов из-за продолжающегося воспаления (аллерген/инфекция/повреждение), микросреда хозяина начинает накапливать коктейль хемокинов, таких как фактор активации В-клеток (BAFF), хемоаттрактант В-клеток (BCA-1/CXCL13), которые будут поддерживать эктопический лимфоидный неонгенез (или начальные кластеры В-клеток), на месте генерации аутоантител [11,30] цитокины, которые индуцируют/способствуют рекомбинации переключения классов в IgG, и т.д., события, критические для локализованного аутоиммунного ответа (рис.1). Действительно, BAFF и CXCL13 [22, 23] было высказано предположение, что он играет важную роль в патогенезе астмы, и сообщалось о повышении его уровня в дыхательных путях детей-астматиков64 и взрослые с аутоантителами к мокроте [25,34]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие аутоантител (автовоспаление) и развитие аутоиммунитета (клинические проявления, вызванные аутоантителами) входят в спектр иммунологических заболеваний, точно так же, как врожденные и адаптивные иммунные реакции составляют иммунологический континуум. Вполне вероятно, что определение и значение аутоиммунитета в контексте тяжести астмы и реакций на лечение будут меняться в течение следующего десятилетия, поскольку мы продолжаем исследовать иммунные пути при астме с использованием “омики” платформы. Они могут иметь особое значение для использования биологических препаратов при лечении пациентов с тяжелой астмой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Виткина Т.И., Новгородцева Т.П., Калинина Е.П., Лобанова Е.Г., Антонюк М.В. Иммунные механизмы формирования бронхиальной астмы контролируемого и частично контролируемого тече-
- ния. Медицинская иммунология. 2019;21(3):495–502.
2. Okada H, Kuhn C, Feillet H, Bach JF. The ‘hygiene hypothesis’ for autoimmune and allergic diseases: an update. Clin Exp Immunol 2010;160:1–9.
3. Rabin RL, Levinson AI. The nexus between atopic disease and autoimmunity: a review of the epidemiological and mechanistic literature. Clin Exp Immunol 2008;153:19–30.
4. Rottem M, Shoenfeld Y. Asthma as a paradigm for autoimmune disease. Int Arch Allergy Immunol 2003;132:210–214.
5. Davidson A, Diamond B. General features of autoimmune disease. In: Rose NR, Mackay IR, editors. The autoimmune diseases. 5th ed. San Diego (CA): Elsevier; 2014. pp. 25–36.
6. Shen TC, Tu CY, Lin CL, Wei CC, Li YF. Increased risk of asthma in patients with systemic lupus erythematosus. Am J Respir Crit Care Med 2014;189:496–499.
7. Liu M, Subramanian V, Christie C, Castro M, Mohanakumar T. Immune responses to self-antigens in asthma patients: clinical and immunopathological implications. Hum Immunol 2012;73:511–516.
8. Taillé C, Grootenboer-Mignot S, Estellat C, Roy C, Ly Ka So S, Pretolani M, et al. Periplakin is a target for autoimmunity in asthma. Respir Res 2016;17:126.
9. Tamai K, Yoshimatsu H, Saito T, Matsuoka H, Okada N, Koma Y, et al. Autoantibody profiles and their association with blood eosinophils in asthma and COPD. Allergol Int 2017;66:332–337.
10. Wan YI, Shrine NR, Soler Artigas M, Wain LV, Blakey JD, Moffatt MF, et al. Genome-wide association study to identify genetic determinants of severe asthma. Thorax 2012;67:762–768.
11. Pochini L, Scalise M, Galluccio M, Indiveri C. OCTN cation transporters in health and disease: role as drug targets and assay development. J Biomol Screen 2013;18:851–867.
12. Kreiner E, Waage J, Standl M, Brix S, Pers TH, Couto Alves A, et al. Shared genetic variants suggest common pathways in allergy and autoimmune diseases. J Allergy Clin Immunol 2017;140:771–781.
13. Nair P, Dasgupta A, Brightling CE, Chung KF. How to diagnose and phenotype asthma. Clin Chest Med 2012;33:445–457.
14. Svenningsen S, Nair P. Asthma endotypes and an overview of targeted therapy for asthma. Front Med (Lausanne) 2017;4:158.
15. Choy DF, Hart KM, Borthwick LA, Shikotra A, Nagarkar DR, Siddiqui S, et al. TH2 and TH17 inflammatory pathways are reciprocally regulated in asthma. Sci Transl Med 2015;7:301ra129
16. Diny NL, Rose NR, Čiháková D. Eosinophils in autoimmune diseases. Front Immunol 2017;8:484.
17. Mikuls TR, Payne JB, Deane KD, Thiele GM. Autoimmunity of the lung and oral mucosa in a

- multisystem inflammatory disease: the spark that lights the fire in rheumatoid arthritis? *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:28–34.
18. Kim LH, Plaza K, Thomas SR, Draijer C, Radford K, Peters-Golden M, et al. Endogenous peroxidases in sputum interfere with horse-radish peroxidase-based ELISAs. *J Immunol Methods* 2018;454:76–79.
 19. Persson C, Uller L. Theirs but to die and do: primary lysis of eosinophils and free eosinophil granules in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:628–633.
 20. Ueki S, Konno Y, Takeda M, Moritoki Y, Hirokawa M, Matsuwaki Y, et al. Eosinophil extracellular trap cell death-derived DNA traps: their presence in secretions and functional attributes. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:258–267.
 21. Chu DK, Al-Garawi A, Llop-Guevara A, Pillai RA, Radford K, Shen P, et al. Therapeutic potential of anti-IL-6 therapies for granulocytic airway inflammation in asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2015;11:14.
 22. Panda R, Krieger T, Hopf L, Renné T, Haag F, Röber N, et al. Neutrophil extracellular traps contain selected antigens of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *Front Immunol* 2017;8:439.
 23. Choi Y, Pham LD, Lee DH, Ban GY, Lee JH, Kim SH, et al. Neutrophil extracellular DNA traps induce autoantigen production by airway epithelial cells. *Mediators Inflamm* 2017;2017:5675029
 24. Pham DL, Ban GY, Kim SH, Shin YS, Ye YM, Chwae YJ, et al. Neutrophil autophagy and extracellular DNA traps contribute to airway inflammation in severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2017;47:57–70.
 25. Busse WW. A role for neutrophils in asthma exacerbations. *Nat Med* 2017;23:658.
 26. Toussaint M, Jackson DJ, Swieboda D, Guedán A, Tsourouktsoglou TD, Ching YM, et al. Host DNA released by NETosis promotes rhinovirus-induced type-2 allergic asthma exacerbation. *Nat Med* 2017;23:681.
 27. Mauri C, Blair PA. The incognito journey of a regulatory B cell. *Immunity* 2014;41:878–880.
 28. Eusebio M, Kuna P, Kraszula L, Kupczyk M, Pietruczuk M. The relative values of CD8+CD25+Foxp3bright Treg cells correlate with selected lung function parameters in asthma. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2015;28:218–226.
 29. Merayo-Chalico J, Rajme-Lopez S, Barrera-Vargas A, Alcocer-Varela J, Diaz-Zamudio M, Gomez-Martin D. Lymphopenia and autoimmunity: a double-edged sword. *Hum Immunol* 2016;77:921–929.
 30. Mukherjee M, Svensson S, Nair P. Glucocorticosteroid subsensitivity and asthma severity. *Curr Opin Pulm Med* 2017;23:78–88.
 31. Mukherjee M, Lim HF, Thomas S, Miller D, Kjarsgaard M, Tan B, et al. Airway autoimmune responses in severe eosinophilic asthma following low-dose Mepolizumab therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2017;13:2.
 32. Mukherjee M, Aleman Paramo F, Kjarsgaard M, Salter B, Nair G, LaVigne N, et al. Weight-adjusted intravenous reslizumab in severe asthma with inadequate response to fixed-dose subcutaneous mepolizumab. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:38–46.
 33. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017;376:2448–2458.
 34. Pouliquen IJ, Howarth P, Austin D, Gunn G, Meyer E, Price RG, et al. Response to case report: Airway autoimmune responses in severe eosinophilic asthma following low-dose Mepolizumab therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2017;13:45.