



Verschiedene immunologische Typen der CRSwNP im Kontext der neuen Europäischen EAACI-Nomenklatur

Teil 1: Hypersensitivitätsreaktionen vom Typ IVa–c als Korrelat zu T1-, T2- und T3-Endotypen

L. Klimek¹ · S. Becker² · B. Haxel³ · M. Cuevas⁴ · P. Huber⁵ · A. Chaker⁶ · O. Pfaar⁷ · M. Laudien⁸ · C. Beutner⁹ · J. Hagemann¹ · U. Förster-Ruhrmann¹⁰ · H. Olze¹⁰ · B. P. Ernst¹¹ · A. Beule¹² · C. Rudack¹² · A. S. Hoffmann¹³ · C. Betz¹³ · M. Gröber⁵

¹ Zentrum für Rhinologie und Allergologie, Wiesbaden, Deutschland; ² Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsmedizin Tübingen, Tübingen, Deutschland; ³ Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland; ⁴ Klinik und Poliklinik für HNO-Heilkunde, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden, Dresden, Deutschland; ⁵ Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland; ⁶ TUM School of Medicine and Health, Klinikum rechts der Isar, HNO-Klinik und Zentrum für Allergie und Umwelt, Technische Universität München, München, Deutschland; ⁷ Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg, Marburg, Deutschland; ⁸ Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Kiel, Kiel, Deutschland; ⁹ Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland; ¹⁰ Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Charité, Berlin, Deutschland; ¹¹ Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsmedizin Frankfurt/M, Frankfurt/M, Deutschland; ¹² Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland; ¹³ Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum UKE, Hamburg, Deutschland

Die chronische Rhinosinusitis (CRS) weist in Europa und den USA eine Prävalenz von bis zu 11 % auf und gehört somit zu den häufigsten chronischen Erkrankungen überhaupt [18]. Die Diagnose CRS beruht üblicherweise auf klinischen Parametern. Die klinische Charakterisierung der CRS basiert auf dem Bestehen von mindestens zwei der Hauptsymptome (Gesichts-/Kopfdruck, nasale Obstruktion, Hyposmie/Anosmie und/oder Nasensekretion), oder einem Hauptsymptom und mindestens 2 Nebensymptomen (Kopfschmerz, Fieber, Halitosis, Husten, Zahnschmerzen, Abgeschlagenheit und Ohrdruck) über einen Zeitraum von mehr als 12 Wochen. HNO-ärztliche Leitlinien fordern zudem einen endoskopischen und/oder radiologischen Nachweis entzündlichen Gewebes zusätzlich zu o.g. Kriterien. Die deutsche S2k-Leitlinie Rhinosinusitis (AWMF 017/049

[HNO] und AWMF 053-012 [DEGAM]) unterscheidet zwischen einer akuten, einer rezidivierenden akuten und einer chronischen Rhinosinusitis (RS).

Demnach ist eine CRS definiert durch ihren zeitlichen Verlauf von typischen Symptomen, die länger als 12 Wochen andauern und dem Vorliegen von typischen Entzündungszeichen, basierend auf endoskopischen Untersuchungen der Nasenhöhle oder bildgebenden Verfahren. Unterschieden wird zwischen einer CRS mit (CRSwNP) und ohne Polypen (CRSsNP). Die CRSwNP ist mit einer Prävalenz von bis zu 4 % deutlich seltener als die CRSsNP, weist jedoch meist einen schwereren Krankheitsverlauf auf [18]. CRSwNP und CRSsNP sind für sich gesehen jeweils keine einheitlichen Krankheitsbilder, da innerhalb dieser Phänotypen verschiedene Pathomechanismen existieren, die



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

zu unterschiedlichen inflammatorischen Reaktionen der Mukosa führen, welche als Endotypen bezeichnet werden [1]. Das Verständnis der hier dargelegten pathophysiologischen Grundlagen soll in der Zukunft eine präzise, individualisierte Therapie ermöglichen.

Bei der CRSwNP spielen Inhalationsallergien eher eine untergeordnete Rolle [2–5], wohingegen bei der CRSsNP Sensibilisierungen vor allem auf Milbenantigene ursächlich diskutiert werden und entsprechende Therapieoptionen bedacht und angewendet werden sollten [6–17]. Vielmehr sind bei der CRSwNP fehlgeleitete immunologische Hyperreaktivitätsreaktionen in der Mukosa der Nasennebenhöhlen entscheidend, die in diesem Beitrag näher beleuchtet werden [18–21].

Methodik

Der vorliegenden Publikation liegt ein Positionspapier der europäischen Akademie für Allergie und klinische Immunologie (EAACI) zugrunde, in dem eine modernisierte und erweiterte Klassifikation von Hypersensitivitätsreaktionen vorgestellt wird [22]. Diese wurde inzwischen auch an das deutsche Gesundheitssystem angepasst [23–25]. Die Bezeichnung „Überempfindlichkeit“ wurde erstmals 1963 von Robin Coombs und Philip George Houthem Gell eingeführt. Überempfindlichkeit bezieht sich auf eine unerwünschte, unangenehme oder schädliche Reaktion, die aus

Hintergrund: Die chronische Rhinosinusitis (CRS) betrifft bis zu 11 % der Bevölkerung in Europa und den USA und zählt zu den häufigsten chronischen Erkrankungen. Die Klassifizierung nach immunologischen Endotypen, insbesondere des T2-Endotyps, gewinnt zunehmend an Bedeutung. Diese basiert auf der Hypersensitivitätslehre nach Coombs und Gell, die zellvermittelte Typ-IV-Reaktionen als T1-, T2- und T3-Endotypen einteilt. Bei der chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) spielen genetische und epigenetische Veränderungen des mukosalen Immunsystems eine wesentliche Rolle. Die Identifizierung spezifischer Endotypen ermöglicht es, die Heterogenität der Erkrankung besser zu verstehen und maßgeschneiderte Therapieansätze zu entwickeln. Ziel dieser Arbeit ist es, die zugrunde liegenden immunologischen Mechanismen zu systematisieren und deren Relevanz für Diagnostik und Therapie darzustellen.

Methodik: Die Europäische Akademie für Allergie und klinische Immunologie (EAACI) veröffentlichte kürzlich eine aktualisierte Nomenklatur für immunologische Überempfindlichkeitsreaktionen. Die ursprünglich von Coombs und Gell klassifizierten Antikörper-vermittelten Reaktionen (Typ I–III) wurden erweitert. Die zellvermittelten Reaktionen umfassen nun: Typ IVa (T1) → Th1-dominierte Reaktionen; Typ IVb (T2) → Th2-dominierte Reaktionen; Typ IVc (T3) → Th17-dominierte Reaktionen. Diese neuen Erkenntnisse zu T1-, T2- und T3-Signalwegen bilden die Grundlage dieser Arbeit. Weitere Mechanismen wie epitheliale Barriere-defekte (Typ V), chemische Reaktionen (Typ VI) und stoffwechselbedingte Immundysregulationen (Typ VII) werden separat behandelt.

Ergebnisse: Die Endotypisierung zeigt deutliche regionale Unterschiede: Der T2-(Th2-hoch-) Endotyp, der in Europa, Nord- und Südamerika sowie Australien dominiert, zeichnet sich durch erhöhte Th2-Zytokine (IL-4, IL-5, IL-13) und eosinophile Entzündungen aus. Der T1-(Th1-hoch-) Endotyp zeigt eine dominante Interferon-Gamma-Aktivität und eine nichteosinophile, meist neutrophile Entzündung. Der T3-(Th17-hoch-) Endotyp ist durch eine erhöhte IL-17-Präsenz gekennzeichnet und tritt sowohl bei eosinophiler als auch nichteosinophiler CRSwNP auf.

Schlussfolgerungen: Bei CRSwNP-Patienten können alle drei Hyperreaktivitäts-Endotypen (T1, T2, T3) isoliert oder kombiniert auftreten. Der T2-Endotyp ist in Europa am häufigsten. Eine gezielte Endotypisierung ermöglicht differenzierte Therapieansätze und neue Behandlungsoptionen.

Schlüsselwörter

Mukosale Immunantwort · Zytokinprofile · Entzündungsmechanismen · Hyperreaktivität · Personalisierte Therapie

Abkürzungen

APC	Antigenpräsentierende Zellen
CRS	Chronische Rhinosinusitis
CRSsNP	Chronische Rhinosinusitis ohne Nasenpolypen
CRSwNP	Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen
DC	Dendritische Zellen
EAACI	Europäische Akademie für Allergie und klinische Immunologie
ECP	Eosinophiles kationisches Protein
HLA	Humanes Leukozytenantigen
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
Th	T-Helfer-Lymphozyten
TNF	Tumornekrosefaktor
TSLP	Thymisches stromales Lymphopoietin

einer Überreaktion der adaptiven Immunantwort resultiert. Sie umfasst sowohl Allergien, die durch äußere Reize ausgelöst werden, als auch Autoimmunität, die auf intrinsische Reize zurückzuführen ist. Typischerweise setzen Überempfindlichkeitsreaktionen einen vorsensibilisierten (Immun-)Zustand des Organismus voraus (sekundäre Immunantwort). Nach Coombs und Gell wurden Überempfindlichkeitsreaktionen in vier Typen eingeteilt: Typ I: unmittelbar (IgE-vermittelt), Typ II: zytotoxisch (Antikörper- und Fc-Rezeptor-vermittelt, zellulär), Typ III: Immunkomplex-vermittelt, und Typ IV: verzögert (T-Zell-vermittelt) [22–26]. Diese T-Zell-vermittelten Typ-IV-Reaktionen und ihre Anwendung auf die Endotyp-Klassifizie-

rung der CRS sind Gegenstand dieser Übersichtsarbeit.

Ergebnisse

Historische Entwicklung

Die Bezeichnung „Überempfindlichkeitsreaktionen“ („hypersensitivity reactions“) wurde erstmals 1963 von Coombs und Gell eingeführt. Definiert wird hierdurch eine unerwünschte oder schädliche Reaktion des adaptiven Immunsystems [22–25]. Im Jahr 2001 veröffentlichte die Nomenklatur-Taskforce der EAACI unter der Leitung von S. Gunnar Johansson eine neue Nomenklatur für Allergien [22]. In diesem Dokument wurden Überempfindlichkeiten in die folgenden Kategorien eingeteilt: IgE-

vermittelte Reaktionen, zu denen atopische und nichtatopische Erkrankungen (Insektenstiche, Helminthen, Medikamente) gehören; nicht-IgE-vermittelte Störungen, bei denen es sich um zellvermittelte Reaktionen handelt, an denen T-Lymphozyten (Kontaktdermatitis), IgG-vermittelte (allergische Alveolitis) und andere Immunzellen, z. B. Eosinophile Granulozyten (Gastroenteropathie), beteiligt sind; und nichtallergische Reaktionen, an denen keine Immunmechanismen beteiligt sind [22].

Werner Pichler schlug eine weitere Unterteilung der Überempfindlichkeitsreaktionen vom Typ IV vor, die auf den Schlüsselzellen, Zytokinen und Chemokinen basiert [22]: Typ IVa (Tuberkulinreaktion), bei der Monozyten und Makrophagen (Mφ) bevorzugt aktiviert und rekrutiert werden (mit der Untervariante der granulomatösen Reaktion); Typ IVb, bei welcher Eosinophile und T2-Helferzellen bevorzugt aktiviert und rekrutiert werden; Typ IVc, die durch die zytotoxischen Funktionen von CD8⁺-T-Zellen vermittelt wird; Typ IVd, bei der Neutrophile bevorzugt aktiviert und rekrutiert werden. Aufgrund des aktuellen Verständnisses, dass CD8⁺-Zellen sehr vielfältig und analog zu CD4⁺-Zelluntergruppen sein können – CD8⁺-Untergruppe 1 (-Tc1), CD8⁺-Untergruppe 2 (-Tc2), CD8⁺-Untergruppe 17 (-Tc17), regulatorische CD8⁺-Untergruppe – (CD8⁺ Treg) –, wurde dieses Konzept im EAACI-Positionspapier geändert [22]. Somit wurden die ursprünglich von Coombs und Gell klassifizierten Hyperreaktivitäts-Reaktionen erweitert, und zellvermittelte Reaktionen werden als Typ IVa (T1), Typ IVb (T2) und Typ IVc (T3) klassifiziert, deren immunologische Grundlagen und Abläufe nachfolgend dargestellt werden sollen.

Immunologische Aspekte der CRS

T-Lymphozyten stehen im Mittelpunkt der Regulation dieser Immunreaktionen, die auch für die Immunpathogenese der CRS eine wesentliche Rolle spielen. CD4⁺-T-Zellen können sich u. a. in T-Helfer-, z. B. Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, und folliculäre T-Helfer (TFH)-Effektorzellen weiterentwickeln [27, 28]. Persistierende Entzündungsprozesse können die Balance zwischen diesen Th-Subtypen verändern. Bei der CRS können sowohl Cluster mit „rei-

nem“ Entzündungstyp als auch Mischformen gefunden werden [29]. Am häufigsten zeigt sich eine eosinophile, Th2-dominierte Zellinfiltration [18, 21]. Der Entzündungsprozess ist hier durch die Produktion von Interleukin (IL)-4 und IL-5 durch diese Th2-Zellen sowie durch hohe Spiegel an eosinophilem kationischem Protein (ECP) und Eotaxin-1/-2/-3 gekennzeichnet. IL-4 wird hauptsächlich von Th2-Zellen produziert und kann die Differenzierung von CD4⁺-T-Zellen in Th2-Zellen fördern und die IFN-γ-Produktion und Th1-Antwort inhibieren. IL-5 ist das wichtigste Eosinophilen-aktivierende Zytokin und fördert das Überleben von reifen Eosinophilen im Gewebe, ECP und Eotaxin begünstigen die Anlockung und Aktivierung von Eosinophilen.

Ablauf von Typ-IV- oder zellvermittelten Reaktionen

Gedächtnis-T-Lymphozyten, die mit ILC, NK-T-Zellen, NK-Zellen, neutrophilen Granulozyten, eosinophilen Granulozyten und M1-Makrophagen interagieren, lösen Typ-IV-Reaktionen aus. Verschiedene Untergruppen von T-Zellen vermitteln Typ-IV-Reaktionen über unterschiedliche spezifische Wege und weisen ein hohes Maß an Heterogenität auf, was die unterschiedlichen phänotypischen Merkmale von Gedächtnis-Lymphozyten widerspiegelt. Einige Krankheitsmechanismen lassen sich nur durch das Zusammenwirken mehrerer Subtypen der Typ-IV-Hypersensitivität erklären.

Typ-IVa-Hypersensitivitätsreaktionen

T1-Immunantwort und T1-Endotyp

Der T1-Endotyp wird bei der CRS von Th1- und Tc1-Gedächtniszellen vermittelt, die ihren Phänotyp durch die Exposition gegenüber IL-12, IL-23 und IFN-γ von Antigen-präsentierenden Zellen (APC) erhalten [22]. Th1-Zellen produzieren große Mengen an IFN-γ, Lymphotoxin und Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-α), die viele Krankheitsmechanismen vermitteln, darunter die Granulombildung, die Synthese von IgG 1 und IgG 3 durch B-Zellen und die Aktivierung der T-Zell-Zytotoxizität [30]. Die Immunantwort der Gedächtniszellen bei Typ-IVa-Reaktionen wird durch

angeborene Immunzellen verstärkt, zu denen unter anderem ILC1 und klassisch aktivierte Mφ gehören [31]. Aktivierte Mφ setzen verschiedene Entzündungsmediatoren wie reaktive Sauerstoffspezies (ROS), Proteasen und proinflammatorische Zytokine frei, die zur Gewebeschädigung am Ort der Antigenexposition beitragen.

Darüber hinaus ändern die Th2-Zellen bei T2-abhängigen Atemwegserkrankungen nach ihrer Wanderung ins Gewebe ihren Phänotyp und produzieren und exprimieren T1-Effektorzytokine: IFN-γ, TNF-α sowie Fas-Ligand und andere Todessignale, die eine Apoptose der Epithelzellen mit anschließendem Remodelling auslösen [32, 33].

Zytotoxische CD8⁺-Tc1-Gedächtniszellen sind auch an Typ-IVa-Reaktionen beteiligt [34]. Zytotoxische T-Gedächtniszellen differenzieren sich in der Regel, wenn sie dem von APC und Th1-Zellen freigesetzten IFN-γ ausgesetzt sind [35]. Tc-Zellen produzieren große Mengen von IFN-γ und vermitteln viele Entzündungsmechanismen [36]. Die Aktivierung von Tc-Gedächtniszellen unterscheidet sich von derjenigen der Th-Gedächtniszellen. Während Th-Zellen nur am Ort der Entzündung durch APC reaktiviert werden können, die MHC-II-Moleküle exprimieren und exogene antigene Peptide präsentieren, können Tc-Zellen lokal durch jede Zelle reaktiviert werden, die MHC-I-Moleküle exprimiert und endogene antigene Peptide präsentiert, einschließlich Stromazellen [37]. Nach der Aktivierung erhöhen Tc1-Gedächtniszellen die Expression von Perforin und Granzym B und vermitteln so die Lyse der Zelle, die das Antigen im Zusammenhang mit MHC-I-Molekülen exprimiert [35, 38, 39]. Darüber hinaus spielen TNF-α, Fas-Ligand, Tumornekrosefaktor (TNF)-like Weak Inducer of Apoptosis (TWEAK) und „TNF-related apoptosis-inducing ligand“ (TRAIL) eine Rolle bei Gewebeschäden, insbesondere bei der Apoptose von Epithelzellen [40, 41]. Es hat sich gezeigt, dass CD8⁺-T-Zellen, die eine entscheidende Rolle bei der antiviralen Immunabwehr spielen, auch chronische Entzündungen und Umbauprozesse auslösen können. Rhinoviren, respiratorische Synzytialviren (RSV), Influenzaviren, Parainfluenzaviren, humane Metapneumoviren oder Coronaviren (SARS-CoV-2) aktivieren Tc1-Zellen, die IFN-γ, Granzym

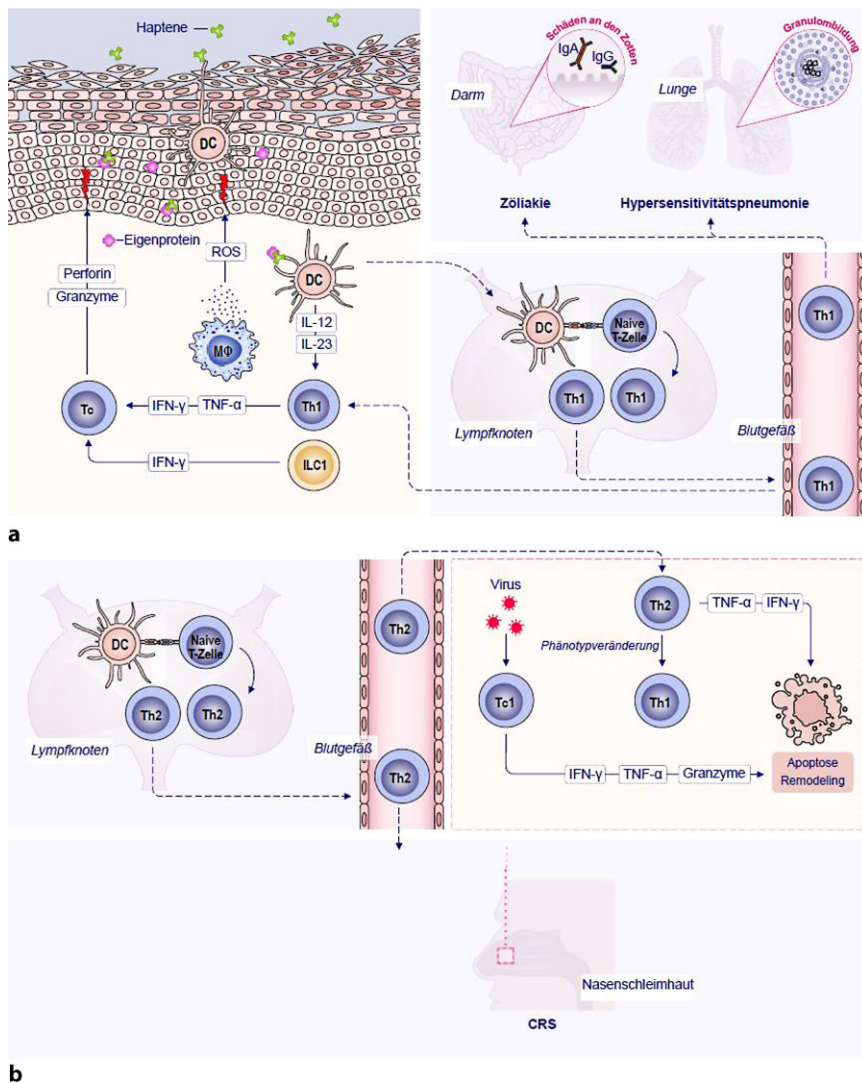


Abb. 1 ▲ Mechanismen der Typ-IVa-Hypersensitivität (a) beim T1-Endotyp der CRS (b): APC präsentieren Antigen/Hapten an Th1-Gedächtniszellen, die bei Zytokinexposition ihren Phänotyp annehmen, der zur Aktivierung, Proliferation und Produktion von IFN-γ und TNF-α führt. Diese Zytokine rekrutieren und aktivieren Immunzellen, was zu Entzündungen und Gewebeschäden führt. Mφ produzieren ROI; Tc und NK setzen Granzyme und Perforine frei. Angeborene Immunzellen, insbesondere ILC1, verstärken die Reaktion, indem sie eine große Menge IFN-γ produzieren. Die klinische Manifestation der Typ-IVa-Reaktion ist typisch für ACD, bei der das auslösende Hapten ein kleines Molekül ist, das sich mit einem Wirtsprotein (z. B. einem epidermalen Protein) verbinden muss, um in einem als Harmonisierung bezeichneten Prozess immunogen zu werden. Auf intestinaler Ebene wird die Zöliakie durch Gliadin-spezifische Th1-Zellen vermittelt, die nach dem Verzehr von Weizen und anderen Getreidesorten eine Darmentzündung auslösen. Die chronische Darmentzündung mit Schädigung der Darmzotten geht mit der Bildung von IgA- und IgG-Antikörpern gegen Gewebeproteine einher: Anti-Gewebe-Transglutaminase-AB (tTG-IgA), Anti-Endomysial-AB (EMA-IgA), Anti-deamidierte Gliadin-Peptide-AB (DGP-IgA und DGP-IgG), wodurch die Krankheit zu einer gemischten Allergie-Autoimmunerkrankung wird. Die chronische Phase der HP richtet sich gegen luftgetragene Allergene, die eine Entzündung im Lungenparenchym auslösen, was schließlich zur Bildung von Lungengranulomen und zur Vernarbung (Fibrose) des Lungengewebes führt. **b** Th2-Zellen, die in die Nasenschleimhaut einwandern, produzieren häufig T1-Effektorzytokine: IFN-γ, TNF-α und Fas-Ligand (Todessignale), die eine Apoptose des nasalen Schleimhautepithels auslösen können, gefolgt von einer Umstrukturierung. Die CD8⁺-T-Zellen (Tc1), die auf Virusinfektionen reagieren, können zur Gewebeerkrankung und -umgestaltung beitragen. Viren aktivieren Tc1-Zellen, die IFN-γ, Granzyme usw. produzieren und eine Hyperreaktivität der Atemwege auslösen. ACD allergische Kontaktdermatitis/allergisches Kontakt-Ekzem; AD atopische Dermatitis; AR allergische Rhinitis; CRS chronische Rhinosinusitis; DC dendritische Zelle; IFN-γ Interferon-gamma; IL Interleukin; ILC1 angeborene lymphoide Zelle vom Typ 1; HP Hypersensitivitätspneumonitis; Mφ Makrophage; ROI reaktive Sauerstoffspezies; Th naive/1/2 T-Helfer-Lymphozyten vom naive/1/2-Typ; Tc zytotoxische Lymphozyten; TNF-α Tumornekrosefaktor-alpha

me usw. produzieren, was zu Gewebeschäden führt und auch eine Hyperreaktivität der Atemwege auslösen kann (Abb. 1).

Typ-IVb-Hypersensitivitätsreaktionen

T2-Immunantwort und T2-Endotyp
Der T2-Endotyp ist die charakteristischste Ausprägung der Immunreaktion bei der CRS (T2-Immunantwort). Th2-Zellen, ILC2, NK-T-Zellen, Eosinophile und eine Untergruppe von Mφ sind die Hauptakteure der Typ-IVb-T2-Immunantwort.

Typ-IVb-Reaktionen werden durch Th2-Zellen vermittelt, die ihren Phänotyp durch die Exposition gegenüber IL-4, Basophilen oder NK-T erwerben [42–45]. Th2-Zellen produzieren große Mengen an IL-4, IL-13, IL-5, IL-9, IL-31 und Eotaxine I–III. IL-4 und IL-13 sind die Schlüsselzytokine der Typ-IVb-Hypersensitivität und induzieren in B-Zellen durch direkte (von IgM) und indirekte (von IgG 1) Mechanismen einen Klassenwechsel zu IgE [46]. IL-13 ist für den mit der Chronifizierung einhergehenden Gewebeumbau beim T2-Endotyp verantwortlich, während IL-5 die Proliferation von Eosinophilen im Knochenmark, die zirkulierenden Eosinophilen und die Rekrutierung an den Entzündungsherden sowie ihr Überleben im Gewebe vermittelt, die durch Degranulation und Freisetzung von toxischen Eosinophilenprodukten chronische Gewebeschäden verursachen [47]. Th2-Immunantworten werden häufig von antigenspezifischen Th9-Zellen begleitet, die sich unter dem Einfluss von IL-4 und Tumornekrosefaktor-beta (TGF-β) differenzieren [48]. Th9-Zellen können als wesentliche Akteure bei der Typ-IVb-Hypersensibilität angesehen werden. Sie produzieren IL-9, das die IL-4-vermittelte Synthese von IgE durch B-Zellen verstärkt und ein Wachstumsfaktor für Mastzellvorläufer im Knochenmark ist. Die Gedächtnisimmunreaktion bei Typ-IVb-Reaktionen wird unter anderem durch die Aktivierung von angeborenen Immunzellen wie Mastzellen, Basophilen, ILC2, Eosinophilen oder alternativ-aktivierten Mφ, verstärkt (Abb. 2; [49]). Zudem verstärkt TSLP die T2-Atemwegs-Entzündung [50]. ILC2-Zellen können Typ-2-Zytokine, insbesondere IL-5, IL-13, IL-9 und Amphiregulin, produzieren und einen Typ-2-Immunschutz gegen Helmin-

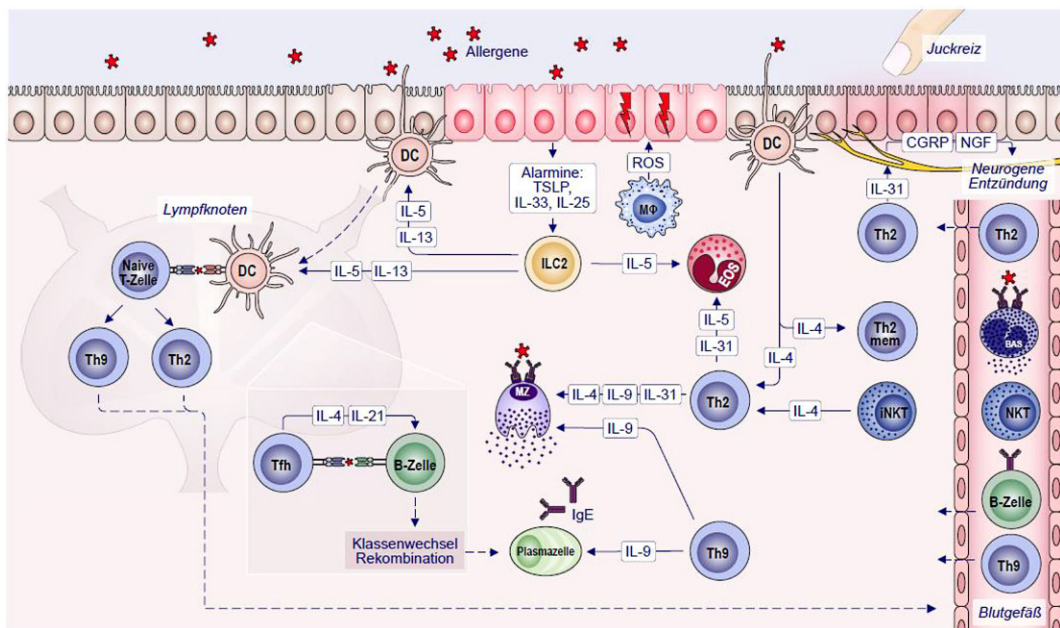


Abb. 2 ▲ Mechanismen der Typ-IVb-Überempfindlichkeit (T2-Endotyp) bei der CRSwNP: Bei Überempfindlichkeitsreaktionen vom Typ IVb spielen Th2-Zellen eine zentrale Rolle, die durch Zytokine wie IL-4, IL-13, IL-5, IL-9 und IL-31 angetrieben werden. Diese Zytokine stimulieren B-Zellen zum Klassenwechsel zu IgE (IL-4 und IL-13) und vermitteln Eosinophilie (IL-5), was zu Entzündungen und Gewebeschäden führt. Th9-Zellen, die sich durch IL-4 und TGF- β differenzieren, tragen erheblich zu dieser Reaktion bei, indem sie die IgE-Synthese erhöhen und das MC-Wachstum fördern. Die Reaktion wird durch ILC2-Zellen, MC und alternativ-aktivierte M ϕ weitererschwert. ILC2-Zellen, die durch IL-33 oder IL-25 aktiviert werden, arbeiten mit Th2-Zellen zusammen, produzieren Zytokine und beeinträchtigen die epithelialen Barrieren. Sie erleichtern die Rekrutierung von Eosinophilen und Basophilen und modulieren die APC-Funktion, was zur Chronifizierung von Typ-IVb-Reaktionen beiträgt. iNKT-Zellen tragen zu dieser Reaktion bei, indem sie IL-4 und IL-13 produzieren, die eine alternative Aktivierung in M ϕ auslösen und die Entzündung fördern. Eosinophile wandern zu Entzündungsherden, aktivieren verschiedene Zytokine und Chemokine und setzen zytotoxische Granula frei, die zu Gewebeschäden, Nekrose und chronischer Entzündung beitragen. AD atopische Dermatitis; AR allergische Rhinitis; B B-Lymphozyt; BAS basophiler Granulozyt; DC dendritische Zelle; EOS eosinophiler Granulozyt; EoE eosinophile Ösophagitis; sIgE allergenspezifische Immunglobuline Klasse E; ILC2 angeborene lymphatische Zellen vom Typ 2; IL Interleukin; MC Mastzellen; M ϕ Makrophagen; NKT natürliche Killer-T-Zellen; ROS reaktive Sauerstoffspezies; Th0/2/9 naive T-Helfer-Lymphozyten/Typ 2 oder 9; T2 Typ-2-Immunantwort

then vermitteln. ILC2 reagieren auf IL-33 und/oder IL-25 aus Epithelzellen. Sie stehen in Wechselwirkung mit Th2-Zellen, spielen eine Rolle bei der Rekrutierung von Eosinophilen und Basophilen und aktivieren APC, die die T2-Reaktion unterstützen [51]. ILC2 öffnen zusammen mit Th2-Zellen die epithelialen Barrieren durch IL-13 [52, 53].

Es wird vermutet, dass Mastzellen, Basophile und Typ-2-ILC die ursprüngliche Quelle von IL-4 bei der Th2-Zelldifferenzierung darstellen. Darüber hinaus wird IL-4 von einer einzigartigen Untergruppe invarianter natürlicher Killer-T-Zellen (iNKT) (NK-T2) produziert, die über IL-4 zur Aktivierung von CD4⁺- und CD8⁺-T2-Zellen sowie zur Auslösung und Aufrechterhaltung von T2-Entzündungen beitragen. Des Weiteren wurden in der nicht-IFN- γ -sezernierenden Gruppe IL-13-produzierende T2-NK- und NK-T-Zellen nachgewiesen, auch

wenn es sich nur um eine kleine Fraktion handelt [54]. IL-4 und IL-13 induzieren ein alternatives Aktivierungsprogramm in M ϕ , das zu einem Suppressor für T1-verknüpfte zelluläre Aktivitäten wird. Eine Untergruppe von M ϕ steuert T2-Funktionen an der Schnittstelle von Immunität und Gewebesomöostase und kann IL-13 produzieren [55].

Eosinophile sind die Hauptakteure bei allen Typ-IVb-T2-Immunreaktionen und tragen zu chronischen allergischen Entzündungen bei. Ausgereifte Eosinophile zirkulieren im Blut und wandern zu Entzündungsherden in allen entzündlichen Geweben des T2-Endotyps und zu Infektionsherden mit Helminthen. Eosinophile werden durch verschiedene Zytokine (wie IL-5) aktiviert, die von Immunzellen wie Th2 und MC freigesetzt werden. Sie werden auch durch Chemokine wie Eotaxin-1 (CCL11), Eotaxin-2 (CCL24), C-C-Motiv-

Chemokin-Ligand 5 (CCL5 oder RANTES), 5-Hydroxy-Eicosatetraensäure und 5-Oxo-Eicosatetraensäure sowie durch bestimmte Leukotriene wie Leukotrien B4 (LTB4) und Monozyten-Chemoattraktives Protein (MCP) 1/4 aktiviert [22]. IL-13 stimuliert den Austritt von Eosinophilen aus dem Knochenmark. Aktivierte Eosinophile setzen zytotoxische Granula frei, die Proteine wie das Major Basic Protein (MBP), das eosinophile kationische Protein (ECP), das Eosinophilen-Neurotoxin (EDN) und die eosinophile Peroxidase (EPO) enthalten. Diese Proteine können Gewebeschäden verursachen. Aktivierte Eosinophile produzieren zudem extrazelluläre DNA-Fallen, die aufgrund ihres Gehalts an eosinophilem Toxin Zellschäden verursachen ([56];

■ Abb. 2).

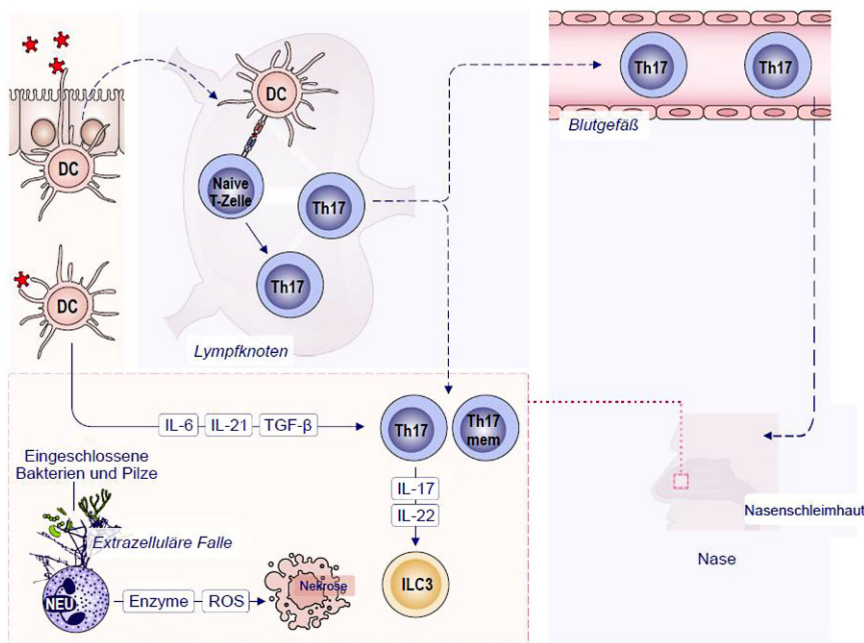


Abb. 3 ▲ Mechanismen der Typ-IVc-Überempfindlichkeit in der Pathogenese der CRS: Bei der Typ-IVc-Hypersensitivität spielen Th17-Zellen und ILC3 eine Schlüsselrolle, indem sie Zytokine der IL-17-Familie produzieren, die die Rekrutierung von Neutrophilen fördern und die Produktion von Th2-Zytokinen steigern. Diese Reaktionen können zu Gewebeschäden durch Freisetzung von Enzymen und „neutrophil extracellular traps“ (NET) führen. AD atopische Dermatitis; DC dendritische Zelle; IL Interleukin; ILC3 angeborene lymphoide Zelle vom Typ 3; NET neutrophile extrazelluläre Falle; NK natürliche Killerzelle; ROI reaktive Sauerstoffspezies; TGF- β Transforming Growth Factor beta; Th0/17 T-Helfer-Lymphozyten-naiver/17-Typ, Th17 mem Gedächtnis-Th17

Typ-IVc-Hypersensitivitätsreaktionen

T3-Immunantwort und T3-Endotyp
Th17, Tc17, ILC3 und andere IL-17A- und IL-17F-produzierende Zellen sind an der neutrophilen Entzündung bei der CRS beteiligt. Beim Hypersensitivitäts-Typ IVc produzieren Th17-Zellen, die zur Helfer-T-Zelllinie gehören, Zytokine der IL-17-Familie. Diese regulieren angeborene Effektoren und orchestrieren lokale Entzündungen, indem sie die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine und Chemokine induzieren, die sowohl Neutrophile rekrutieren als auch die Th2-Zytokinproduktion verstärken. Th17-Gedächtniszellen erwerben ihren Phänotyp durch die Exposition gegenüber IL-6, IL-21, IL-23 und TGF- β , die von APC bereitgestellt werden. Die wichtigsten von Th17-Zellen produzierten Effektorzytokine sind IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 und GM-CSF [57]. IL-17A und IL-17F werden von CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen, $\gamma\delta$ -T-Zellen und NK-Zellen als Reaktion auf IL-1 β und IL-23 produziert. Ihre Standardfunktion ist, eine schützende Immunität gegen

Pilze und Bakterien aufzubauen, indem sie die Produktion antimikrobieller Peptide, die Rekrutierung von Neutrophilen und eine verbesserte epitheliale Barrierefunktion fördern [58]. Neutrophile extrazelluläre Fallen (NET), Netzwerke extrazellulärer Fasern, die hauptsächlich aus DNA bestehen, schädigen zudem die sinusale Mukosa (Abb. 3; [59]). IL-17A und IL-17F aktivieren ILC3 und Stromazellen zur Produktion von IL-8, das Neutrophile an die Entzündungsherde lockt [60]. Die Infiltration des Gewebes durch neutrophile Granulozyten ist somit das Kennzeichen der T3-Immunantwort/des T3-Endotyps.

Der T3-Endotyp kann durch angeborene Immunzellen, insbesondere ILC3, verstärkt werden [61]. Entzündungen vom T3-Endotyp gehen häufig mit Reaktionen vom T1-Endotyp einher. Bei einigen Pathologien überwiegt jedoch die Aktivierung von Th17-Gedächtniszellen (Abb. 3).

Andere mögliche Arten von Typ-IVb-Hypersensitivitätsreaktionen

Das p-i-Konzept (pharmakologische Interaktion mit Immunrezeptoren) postuliert, dass einige Arzneimittel direkt und reversibel (nicht kovalent) an Immunrezeptoren binden können und dadurch die Zellen stimulieren. Ein bestimmtes Medikament kann an einen bestimmten T-Zell-Rezeptor (TCR) oder direkt an ein bestimmtes HLA-Molekül binden, was die auffälligen HLA-Assoziationen bei einigen Überempfindlichkeitsreaktionen auf Medikamente erklären würde.

Th9-Zellen können in einigen Modellen die Immuntoleranz fördern [62] und vor parasitären Infektionen schützen [63], sie lösen aber auch allergische Entzündungen und Asthma aus [64], was ihre pleiotrope Rolle im Immunsystem unterstreicht. CD4⁺-T-Zell-Untergruppen (Th17, Th9), Mastzellen und ILC2 können IL-9 produzieren. Neben anderen Effekten ist IL-9 ein Schlüsselzytokin für die Th17- und Treg-Differenzierung [65], steigert die IL-4-vermittelte Produktion von IgE und IgG durch B-Zellen [66] und fördert zusammen mit dem Stammzellfaktor das Wachstum von Mastzellen und Mastzellvorläufern im Knochenmark [67]. Th22 ist in der chronischen Phase am Gewebeumbau in den Atemwegen beteiligt [68–70]. Das prototypische Zytokin IL-22 zielt in erster Linie auf nichthämatopoetische Epithel- und Stromazellen ab, fördert deren Proliferation und spielt eine Rolle bei der Geweberegeneration. Darüber hinaus reguliert IL-22 die Abwehr an Barriereoberflächen.

Diskussion und Schlussfolgerung

Die CRS weist in Europa und den USA eine Prävalenz von bis zu 11 % auf und gehört somit zu den häufigsten chronischen Erkrankungen überhaupt. Die Klassifizierung nach immunologischen Endotypen findet immer mehr Eingang in spezifische Krankheitsdefinitionen, wobei vor allem der T2-Endotyp häufig zitiert wird.

Die hier vorgestellte Nomenklatur ist für die Entwicklung des Fachgebiets von entscheidender Bedeutung. Der Ansatz basiert auf Krankheitsmechanismen und Endotypen statt auf Phänotypen und kann zur Entwicklung neuer Diagnosein-

strumente, verbesserter therapeutischer Strategien und einem besseren Krankheitsmanagement führen.

Unseres Erachtens liegt der Hauptvorteil dieser auf der Immunreaktion basierenden Nomenklatur in einem nuancierten Konzept, das Behandlungen in Richtung Präzisionsmedizin und personalisierte Medizin fördert. Das endgültige Ziel besteht darin, die Behandlung auf den einzelnen Patienten zuzuschneiden, und zwar auf der Grundlage spezifischer Immunreaktionen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr.med. M. Gröger

Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Deutschland
Moritz.Groeger@med.uni-muenchen.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Cuevas erhielt Honorare von AstraZeneca, GSK, Sanofi und Novartis, außerhalb der eingereichten Arbeit. L. Klimek erhielt Forschungsstipendien und/oder Vortragshonorare von Allergy Therapeutics/Bencard, Großbritannien/Deutschland; ALK-Abelló, Dänemark; Allergopharma, Deutschland; ASIT Biotech, Belgien; AstraZeneca, Schweden, Bionorica, Deutschland; Biomay, Österreich; Boehringer Ingelheim, Deutschland, Circassia, USA; Stallergene, Frankreich; Cytos, Schweiz; Curalogic, Dänemark; HAL, Niederlande; Hartington, Spanien; Lofarma, Italien; MEDA/Myan, Schweden/USA; Novartis, Schweiz, Leti, Spanien; ROXALL, Deutschland; GlaxoSmithKline (GSK), Großbritannien; Sanofi, Frankreich und/oder war beratend für die oben genannten pharmazeutischen Unternehmen tätig. LK ist Herausgeber des Allergo Journal und des Allergo Journal International und er ist der derzeitige Präsident des AEDA (Ärzteverbandes Deutscher Allergologen) und Chair der ENT Section im ROC der EAACI. M. Gröger erhielt Studien-gelder und/oder Honorare und/oder Reisekostenunterstützung von ALK-Abelló Arzneimittel GmbH, Allergopharma GmbH & Co. KG, AstraZeneca GmbH, Bencard Allergie GmbH, Glaxo Smith Kline GmbH & Co. KG, HAL Allergie GmbH, LETI Pharma GmbH, Mylan Germany GmbH, Novartis Pharma GmbH, Phadia – Thermo Fisher Scientific Inc., Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Shire Deutschland GmbH, und Stallergenes GmbH. B.P. Ernst erhielt Honorare von GSK und Sanofi, außerhalb der eingereichten Arbeit. C. Beutner war Referent/Beraterin für ALK-Abelló, GlaxoSmithKline, Novartis, Sanofi-Genzyme und Astrazeneca. O. Pfaar gibt Studiengelder und/oder Honorare und/oder Reisekostenunterstützung von ALK-Abelló, Allergopharma, Stallergenes Greer, HAL Allergy Holding B.V./HAL Allergie GmbH, Bencard Allergie GmbH/Allergy Therapeutics, Laboratorios LETI/LETI Pharma, GlaxoSmithKline, ROXALL Medi-

zin, Novartis, Sanofi-Aventis und Sanofi-Genzyme, Med Update Europe GmbH, streamedup! GmbH, Pohl-Boskamp, John Wiley and Sons/AS, Paul-Martini-Stiftung (PMS), Regeneron Pharmaceuticals Inc., RG Aertzeftorbildung, Institut für Disease Management, Springer GmbH, AstraZeneca, IQVIA Commercial, Immunotek S.L., Ingress Health, Wort&Bild Verlag, Verlag ME, Procter&Gamble, ALTAMIRA, Meinhardt Congress GmbH, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Thieme, Deutsche AllergieLiga e. V., AeDA, Alfried-Krupp Krankenhaus, Red Maple Trials Inc., Königlich Dänisches Generalkonsulat, Medizinische Hochschule Hannover, ECM Expro&Conference Management, Technical University Dresden, Lilly, Japanese Society of Allergy, Forum für Medizinische Fortbildung, Dustri-Verlag, Pneumolive, ASIT Biotech, LOFARMA, Almirall, Paul-Ehrlich-Institut an, alle außerhalb der vorliegenden Übersichtsarbeit; und er ist Vizepräsident/Vice President der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) und Mitglied des Vorstandes/ExCom der EAACI, Mitglied des erweiterten Vorstandes der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI); Koordinator, Haupt-oder Ko-Autor von verschiedenen Leitlinien und Positionspapieren in der Rhinologie und Allergologie; und er ist Associate Editor der Zeitschriften Allergy und Clinical Translational Allergy (CTA). S. Becker, B. Haxel, P. Huber, A. Chaker, M. Laudien, J. Hagemann, U. Förster-Ruhrmann, H. Olze, A. Beule, C. Rudack, A.S. Hoffmann und C. Betz geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen. Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Rothe T (2018) A century of “intrinsic asthma”—a view on the development of phenotyping in asthma in the last 100 years. *Allergo J Int* 27(7):215–219
2. Ciprandi G, Schiavetti I, Ricciardolo FLM (2023) Patients with asthma consulting an allergist differ from those consulting a pulmonologist. *Allergo J Int*
3. Grosse-Kathoefer S et al (2023) What inhalant allergens can do and not do?—The cooperation of allergens and their source in Th2 polarization and allergic sensitization. *Allergo J Int* 32(7):258–268

4. Klimek L et al (2022) Indicating biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP). *Allergo J Int* 31(6):149–160
5. Yazici D et al (2022) Epithelial barrier hypothesis and the development of allergic and autoimmune diseases. *Allergo J Int* 31(4):91–102
6. Bergmann K-C (2022) Biology of house dust mites and storage mites. *Allergo J Int* 31(8):272–278
7. Bergmann K-C (2022) Frequency of sensitizations and allergies to house dust mites. *Allergo J Int* 31(8):279–283
8. Brehler R (2023) Clinic and diagnostics of house dust mite allergy. *Allergo J Int* 32(1):1–4
9. Brehler R, Klimek L (2023) Allergen characteristics, quality, major allergen content and galenics for mite allergen-specific immunotherapy preparations. *Allergo J Int* 32(1):5–9
10. Cuevas M et al (2022) Rhinitis allergica in storage mite allergy. *Allergo J Int* 31(3):59–68
11. Klimek L et al (2023) Avoidance measures for mite allergy—an update. *Allergo J Int* 32(1):18–27
12. Klimek L et al (2023) Allergen immunotherapy in house dust mite-associated allergic rhinitis: efficacy of the 300 IR mite tablet. *Allergo J Int* 32(1):10–17
13. Luperto P et al (2022) Nasal cytology identifies allergic rhinitis phenotypes for managing allergen immunotherapy in clinical practice. *Allergo J Int* 31(2):51–55
14. Mülleneisen N et al (2022) The long road from the first symptoms of mite allergy to mite-specific immunotherapy. *Allergo J Int* 31(8):284–287
15. Shamizadeh S, Brockow K, Ring Rupatadine J (2014) efficacy and safety of a non-sedating antihistamine with PAF-antagonist effects. *Allergo J Int* 23(3):87–95
16. Uzbekov R, Bouakaz A, Postema M (2023) Closeups of a not-so-domestic mite tritonymph. *Allergo J Int* 32(8):337–339
17. Vrtala S (2022) Allergens from house dust and storage mites. *Allergo J Int* 31(8):267–271
18. Akdis CA et al (2013) Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 131(6):1479–1490
19. Papadopoulos NG et al (2015) Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy* 70(5):474–494
20. Papadopoulos NG, Guibas GV (2016) Rhinitis Subtypes, Endotypes, and Definitions. *Immunol Allergy Clin North Am* 36(2):215–233
21. Segboer CL et al (2018) Endotyping of non-allergic, allergic and mixed rhinitis patients using a broad panel of biomarkers in nasal secretions. *PLoS ONE* 13(7):e200366
22. Jutel M et al (2024) Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy* 78(11):2851–2874
23. Jutel M (2024) Neue Nomenklatur allergischer Erkrankungen nach EAACI-Standard: Teil 3: Nomenklatur von Allergien vom Typ 4—Executive Summary eines EAACI-Positionspapiers. *Allergo J*
24. Jutel M et al (2024) Neue Nomenklatur allergischer Erkrankungen nach EAACI-Standard: Teil 1: Grundlagen und Nomenklatur von Soforttyp-Allergien (Typ 1)—Executive Summary eines EAACI-Positionspapiers. *Allergo J*
25. Jutel MAI, Ollert M, Vieths S, Schwarze J, Akdis CA, Klimek L (2024) Neue Nomenklatur allergischer Erkrankungen nach EAACI-Standard: Teil 2:

Nomenklatur von Allergien vom Typ 2 und 3—Executive Summary eines EAACI-Positionspapiers. Allergo J

26. Coombs PRGP (1968) Classification of Allergic Reactions Responsible for Clinical Hypersensitivity and Disease. In: Gell RR (Hrsg) Clinical Aspects of Immunology. Oxford University Press, Oxford, S575–596
27. Eyerich K, Eyerich S (2015) Th22 cells in allergic disease. *Allergo J Int* 24(1):1–7
28. Huber M, Lohoff M (2015) Change of paradigm: CD8+ T cells as important helper for CD4+ T cells during asthma and autoimmune encephalomyelitis. *Allergo J Int* 24(1):8–15
29. Forster-Ruhrmann U et al (2022) Chemokine Expression-Based Endotype Clustering of Chronic Rhinosinusitis. *J Pers Med* 12(4)
30. McLaughlin TA et al (2020) CD4 T Cells in Mycobacterium tuberculosis and Schistosoma mansoni Co-infected Individuals Maintain Functional TH1 Responses. *Front Immunol* 11:127
31. Trautmann A et al (2000) T cell-mediated Fas-induced keratinocyte apoptosis plays a key pathogenetic role in eczematous dermatitis. *J Clin Invest* 106(1):25–35
32. Preglej T et al (2020) Histone deacetylases 1 and 2 restrain CD4+ cytotoxic T lymphocyte differentiation. *JCI Insight* 5(4)
33. Trautmann A et al (2002) T cells and eosinophils cooperate in the induction of bronchial epithelial cell apoptosis in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 109(2):329–337
34. Pan J et al (2004) Interferon-gamma is an autocrine mediator for dendritic cell maturation. *Immunol Lett* 94(1–2):141–151
35. Bhat P et al (2017) Interferon-γ derived from cytotoxic lymphocytes directly enhances their motility and cytotoxicity. *Cell Death Dis* 8(6):e2836
36. Valkenburg SA et al (2010) Protective efficacy of cross-reactive CD8+ T cells recognising mutant viral epitopes depends on peptide-MHC-I structural interactions and T cell activation threshold. *PLoS Pathog* 6(8):e1001039
37. Zimmermann M et al (2011) TNF-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) and TNF-α cooperate in the induction of keratinocyte apoptosis. *J Allergy Clin Immunol* 127(1):200–7–207 e1–10
38. Gschwend A et al (2022) Treatment with IL5-/IL-5 receptor antagonists in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Allergo J Int*: 1–8
39. Martin SF, Rühl-Muth A-C, Esser PR (2024) Orchestration of inflammation in contact allergy by innate immune and cellular stress responses. *Allergo J Int* 33(2):41–48
40. Rebane A et al (2012) Mechanisms of IFN-γ-induced apoptosis of human skin keratinocytes in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 129(5):1297–1306
41. Valente M et al (2019) Cross-talk between iNKT cells and CD8 T cells in the spleen requires the IL-4/CCL17 axis for the generation of short-lived effector cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 116(51):25816–25827
42. Eguiluz-Gracia I et al (2019) Mucosal IgE immune responses in respiratory diseases. *Curr Opin Pharmacol* 46:100–107
43. Ohnmacht C (2016) Microbiota, regulatory T cell subsets, and allergic disorders. *Allergo J Int* 25(5):114–123
44. Ono S, Kabashima K (2015) Novel insights into the role of immune cells in skin and inducible skin-associated lymphoid tissue (iSALT). *Allergo J Int* 24:170–179

Different immunological types of CRSwNP in the context of the new European EAACI nomenclature. Part 1: Hypersensitivity reactions of type IVa–c as a correlate to T1, T2, and T3 endotypes

Background: Chronic rhinosinusitis (CRS) affects up to 11% of the population in Europe and the USA, making it one of the most common chronic diseases. The classification of immunological endotypes, particularly the T2 endotype, is gaining increasing importance. This classification is based on the Coombs and Gell hypersensitivity model, which categorizes cell-mediated type IV reactions into T1, T2, and T3 endotypes. In chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP), genetic and epigenetic alterations in the mucosal immune system play a key role. Identifying specific endotypes helps to better understand the heterogeneity of the disease and develop tailored treatment approaches. This paper aims to systematize the underlying immunological mechanisms and highlight their relevance for diagnosis and therapy.

Methods: The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) recently published an updated nomenclature for immunological hypersensitivity reactions. The original Coombs and Gell classification of antibody-mediated reactions (type I–III) has been expanded. Cell-mediated reactions now include: type IVa (T1) → Th1-dominated reactions; type IVb (T2) → Th2-dominated reactions; type IVc (T3) → Th17-dominated reactions. These new insights into T1, T2, and T3 signaling pathways form the basis of this study. Additional mechanisms such as epithelial barrier defects (type V), chemical reactions (type VI), and metabolism-related immune dysregulations (type VII) are addressed separately.

Results: Endotyping reveals distinct regional differences: The T2 (Th2-high) endotype, predominant in Europe, North and South America, and Australia, is characterized by elevated Th2 cytokines (IL-4, IL-5, IL-13) and eosinophilic inflammation. The T1 (Th1-high) endotype shows dominant interferon-γ activity and non-eosinophilic, mainly neutrophilic inflammation. The T3 (Th17-high) endotype is defined by increased IL-17 presence and can occur in both eosinophilic and non-eosinophilic CRSwNP.

Conclusion: In CRSwNP patients, all three hyperreactivity endotypes (T1, T2, T3) can occur individually or in combination. The T2 endotype is the most common in Europe. Targeted endotyping enables differentiated treatment approaches and novel therapeutic options.

Keywords

Mucosal immune response · Cytokine profiles · Inflammatory mechanisms · Hyperreactivity · Personalized therapy

45. Raap U, Sumbayev VV, Gibbs BF (2015) The role of basophils in allergic inflammation. *Allergo-Journal* 24(5):28
46. Fahy JV (2015) Type 2 inflammation in asthma—present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol* 15(1):57–65
47. Datsi A et al (2021) Interleukin-31: The “itchy” cytokine in inflammation and therapy. *Allergy* 76(10):2982–2997
48. Kaplan MH, Hufford MM, Olson MR (2015) The development and in vivo function of T helper 9 cells. *Nat Rev Immunol* 15(5):295–307
49. Orimo K et al (2021) Characteristics of tissue-resident ILCs and their potential as therapeutic targets in mucosal and skin inflammatory diseases. *Allergy* 76(11):3332–3348
50. Kabata H et al (2020) Targeted deletion of the TSLP receptor reveals cellular mechanisms that promote type 2 airway inflammation. *Mucosal Immunol* 13(4):626–636
51. Wawrzyniak P et al (2017) Regulation of bronchial epithelial barrier integrity by type 2 cytokines and histone deacetylases in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 139(1):93–103
52. Sugita K et al (2018) Type 2 innate lymphoid cells disrupt bronchial epithelial barrier integrity by targeting tight junctions through IL-13 in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 141(1):300–310.e11
53. Zhu J (2015) T helper 2 (Th2) cell differentiation, type 2 innate lymphoid cell (ILC2) development and regulation of interleukin-4 (IL-4) and IL-13 production. *Cytokine* 75(1):14–24
54. Hancock A et al (1998) Production of interleukin 13 by alveolar macrophages from normal and fibrotic lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 18(1):60–65
55. Bochner BS (2000) Systemic activation of basophils and eosinophils: markers and consequences. *J Allergy Clin Immunol* 106(5):S292–S302
56. Johnson MO et al (2018) Distinct Regulation of Th17 and Th1 Cell Differentiation by Glutaminase-Dependent Metabolism. *Cell* 175(7):1780–1795 e19
57. Mills KHG (2023) IL-17 and IL-17-producing cells in protection versus pathology. *Nat Rev Immunol* 23(1):38–54

58. Tamassia N et al (2019) Human neutrophils activated via TLR8 promote Th17 polarization through IL-23. *J Leukoc Biol* 105(6):1155–1165
59. Croxatto D et al (2016) Group 3 innate lymphoid cells regulate neutrophil migration and function in human decidua. *Mucosal Immunol* 9(6):1372–1383
60. Keir HR, Chalmers JD (2022) Neutrophil extracellular traps in chronic lung disease: implications for pathogenesis and therapy. *Eur Respir Rev* 31(163)
61. Czarnewicki T et al (2015) Severe atopic dermatitis is characterized by selective expansion of circulating TH2/TC2 and TH22/TC22, but not TH17/TC17, cells within the skin-homing T-cell population. *J Allergy Clin Immunol* 136(1):104–115.e7
62. Licona-Limon P et al (2013) Th9 Cells Drive Host Immunity against Gastrointestinal Worm Infection. *Immunity* 39(4):744–757
63. Xiao X et al (2012) OX40 signaling favors the induction of T(H)9 cells and airway inflammation. *Nat Immunol* 13(10):981–990
64. Elyaman W et al (2009) IL-9 induces differentiation of TH17 cells and enhances function of FoxP3+ natural regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106(31):12885–12890
65. Dugas B et al (1993) Interleukin-9 potentiates the interleukin-4-induced immunoglobulin (IgG, IgM and IgE) production by normal human B lymphocytes. *Eur J Immunol* 23(7):1687–1692
66. Matsuzawa S et al (2003) IL-9 enhances the growth of human mast cell progenitors under stimulation with stem cell factor. *J Immunol* 170(7):3461–3467
67. Nakagome K et al (2011) High expression of IL-22 suppresses antigen-induced immune responses and eosinophilic airway inflammation via an IL-10-associated mechanism. *J Immunol* 187(10):5077–5089
68. Dudakov JA, Hanash AM, van den Brink MR (2015) Interleukin-22: immunobiology and pathology. *Annu Rev Immunol* 33:747–785
69. Johnson JR et al (2013) IL-22 contributes to TGF-beta1-mediated epithelial-mesenchymal transition in asthmatic bronchial epithelial cells. *Respir Res* 14(1):118
70. Pennino D et al (2013) IL-22 suppresses IFN-gamma-mediated lung inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 131(2):562–570

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.



Hier weiterlesen: Referate und Abstracts zur DGHNO-KHC-Jahresversammlung 2025

Die **96. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie** stand unter dem Motto „**Individualisierung vs. Standardisierung**“. Aktuelle **Referate und Abstracts** zu zentralen Entwicklungen und Herausforderungen der HNO-Heilkunde finden Sie **auf Springer Link**.

Stöbern Sie durch die Referate unter:

<https://link.springer.com/collections/hdaadbgegb>



Stöbern Sie durch die Abstracts unter:

<https://link.springer.com/journal/106/volumes-and-issues/73-2/supplement>

