

Patofizjologiczne podstawy immunoterapii swoistej

Pathophysiological basis of specific immunotherapy

MAREK JUTEL

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Abstract

Specific allergen immunotherapy restores normal peripheral tolerance, which appears in healthy individuals. The basic role in this process is played by allergen specific T cells. The shift of functional phenotype of specific T cells results from the suppression and following reactivation step. The suppression of specific T cells is due to the activation of allergen specific regulatory CD4+CD25+ T cells. Cytokines produced by particular population of lymphocytes play the basic role in the regulation of immunoglobuline synthesis and activation of effector cells. Thus SIT modulates both humoral and cellular component of allergic inflammation.

Key words: *specific immunotherapy, pathomechanism.*

Streszczenie

Swoista immunoterapia alergenowa przywraca prawidłowe funkcjonowanie mechanizmów obwodowej tolerancji, które występują u zdrowych osób. Podstawową rolę w tym procesie odgrywają alergenowo swoiste limfocyty T. Zmiana funkcjonalnego fenotypu swoistych limfocytów T z charakterystycznego dla alergii dominującego typu Th2 w kierunku Th1 następuje poprzez supresję tych komórek, z następną reaktywacją pod wpływem cytokin obecnych w mikrośrodkowisku komórkowym. Supresja swoistych limfocytów T pod wpływem SIT jest związana z aktywacją alergenowo swoistych limfocytów regulatorowych CD4+CD25+. Ponieważ wydzielane przez poszczególne populacje limfocytów cytokiny odgrywają podstawową rolę w regulacji syntezy immunoglobulin oraz aktywacji komórek efektorowych, immunoterapia może na tej drodze hamować zarówno humoralny, jak i komórkowy komponent zapalenia alergicznego.

Słowa kluczowe: *immunoterapia swoista, patomechanizm.*

(*PDiA 2003; XX, 3: 125–129*)

Skuteczność swoistej immunoterapii w leczeniu alergicznego nieżytu nosa, astmy oskrzelowej oraz alergii na jad owadów żądających została dobrze udokumentowana [1–10]. Poznanie mechanizmów swoistej immunoterapii alergenowej (SIT) przyczynia się w znacznym stopniu do poprawy skuteczności tej formy leczenia, dzięki lepszemu ustaleniu wskazań, udoskonaleniu schematów SIT oraz wprowadzeniu nowych szczepionek. Liczne badania ostatnich lat wskazują, że SIT wpływa na swoistą odpowiedź immunologiczną w sposób, który przywraca jej prawidłowe funkcjonowanie, a w konsekwencji homeostazę organizmu. Ostatnio lepiej poznano mechanizmy tolerancji alergenów występujące u osób zdrowych, które są związane z aktywacją regulatorowych limfocytów T, wydzielających IL-10 i TGF- β [11–16].

Stwierdzono, że swoista immunoterapia przywraca upośledzone działanie tych komórek, które leży u podstaw rozwoju alergii. Wiadomo jednak, że wytwarzanie tolerancji podczas SIT jest procesem złożonym, związanym z jednoczesnym lub sekwencyjnym uruchomieniem kilku mechanizmów, zarówno na poziomie regulacji funkcji limfocytów T i B, jak i aktywacji komórek efektorowych i reaktywności narządów efektorowych.

Modulacja funkcji limfocytów T

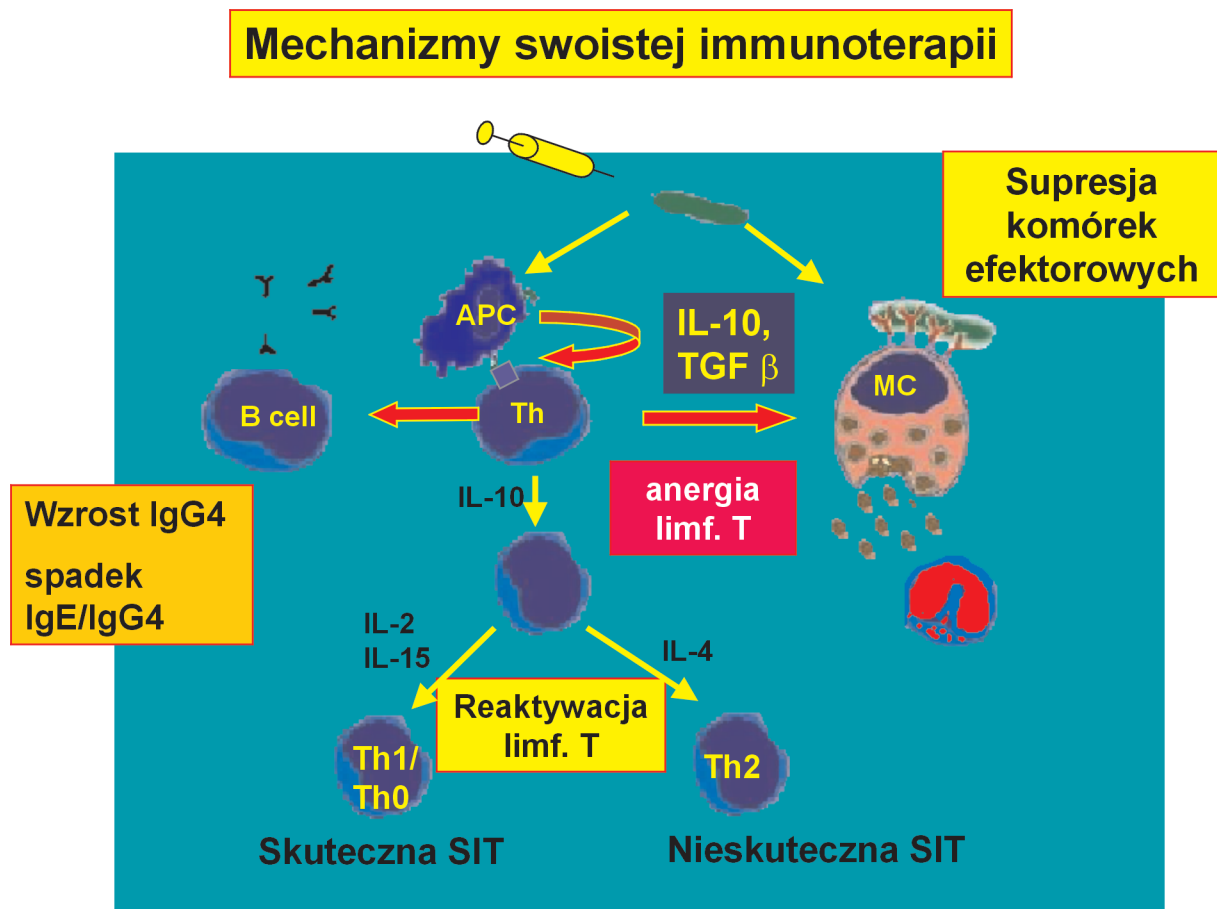
Synteza przeciwciał IgE oraz eozynofilia są uzależnione od czynników uwalnianych przez aktywowane limfocyty pomocnicze typu Th2. Komórki te wydzielają interleukinę IL-4, która jest głównym czynnikiem odpowiedzialnym za regulację

Adres do korespondencji: dr hab. Marek Jutel, prof. nadzw., Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii, Akademia Medyczna we Wrocławiu, ul. Traugutta 57, 50-417 Wrocław. Tel./faks 0 (prefiks) 71 37 00 129, e-mail: mjutel@dilnet.wroc.pl

syntezy przeciwciał IgE oraz IL-5, od której zależy dojrzewanie i aktywacja eozynofili [17, 18]. Znaczna liczba prac pokazuje, że podczas SIT dochodzi do reorientacji typu aktywności swoistych limfocytów T od dominacji Th2 w kierunku Th1 [19–32]. Limfocyty Th1 odróżniają się od komórek typu Th2 zdolnością do wydzielania dużych ilości interferonu IFN- γ . Ponieważ synteza przeciwciał IgG4 przez limfocyty B jest zależna od stężenia IFN- γ , który także hamuje syntezę przeciwciał IgE, modulacja funkcji limfocytów T jest podstawowym mechanizmem, który prowadzi do przywrócenia prawidłowej odpowiedzi na alergeny u osób uczulonych. Ostatnie badania wskazują wyraźnie na mechanizmy leżące u podstaw tego procesu [15, 16]. SIT wywołuje aktywację regulatorowych limfocytów T (Treg) CD4+CD25+, które uczestniczą także w decydującym stopniu w wywoływaniu tolerancji alergenów u osób zdrowych [11–14]. Limfocyty te wydzielają IL-10 i TGF- β , które współdziałają w wywoływaniu supresji swoistych alergenowo limfocytów T, zarówno podczas SIT, jak i podczas normalnej odpowiedzi na kontakt z alergenem osób zdrowych. W konsekwencji podczas SIT dochodzi do zmiany funkcjonalnego fenotypu limfocytów w dwóch etapach, które obejmują supresję swoistych limfocytów z następującą reaktywacją komórek o zmienionym funkcjonalnie fenotypie [15, 16].

Wiele prac potwierdza, że SIT wywołuje supresję alergenowo swoistych limfocytów T poprzez wykazanie zmniejszenia proliferacji limfocytów pod wpływem stymulacji swoistym alergenem (tabela). Efekt ten nie jest związany z klonalną delecją swoistych limfocytów, ponieważ możliwe jest reaktywowanie limfocytów poprzez dodanie cytokin (IL-2, IL-15) [29]. Mechanizm tego zjawiska jest związany ze zwiększoną syntezą IL-10 i TGF- β przez swoiste limfocyty Treg [15, 30].

Możliwa jest także bezpośrednia zmiana funkcjonalnego fenotypu limfocytów lub klonalna delecja swoistych limfocytów typu Th2. W badaniach *in vitro* wykazano wzrost syntezy IFN- γ i supresję IL-4 przez swoiste alergenowo klony limfocytów T wraz ze wzrostem stężenia alergenu [33, 34]. Efekt ten ma związek z nasileniem sygnału zależnego od TCR wraz ze wzrostem stężenia alergenu w mikrośrodowisku komórkowym. Z eksperymentów *in vitro* wiadomo, że limfocyty CD4+ pod wpływem dużych dawek immunogennych peptydów, będących fragmentami cząstek alergenów tracą zdolność do proliferacji i stymulacji limfocytów B [35]. Komórki te pod wpływem stymulacji nie wydzielają IL-2, IL-4 i IL-5, natomiast zachowują zdolność do syntezy IFN- γ . Stwierdzono także, że immunoterapia z zastosowaniem peptydów, będących immunogennymi fragmentami fosfolipazy A2, głównego



Ryc. Mechanizmy swoistej immunoterapii

Tab. Wpływ immunoterapii na proliferację limfocytów

Alergen	Schemat SIT	Badane komórki	Proliferacja	Autor
jad pszczoły	rush	PBMC	↓	Jutel i wsp.
jad pszczoły	rush	PBMC	↓	Akoum i wsp..
jad pszczoły i osy	rush	PBMC	↓	Bellinghausen i wsp.
jad pszczoły	rush	linie limf. T	↓	Akdis i wsp.
jad pszczoły	standard	PBMC	↓	McHugh i wsp.
jad pszczoły	standard	linie limf. T	↓	Kammerer i wsp.
roztocze i pyłki traw	standard	linie limf. T	↓	Secrist i wsp.
pyłki traw	standard	PBMC	↓	Giannarini i wsp.
pyłki traw	standard	klony limf. T	↓	Ebner i wsp.
roztocze	clustered	linie limfocytów T	↓	Jutel i wsp.

alergenu jadu pszczoły powodowała supresję proliferacji limfocytów T oraz syntezy cytokin przez te komórki [34]. Ponadto potwierdzono skuteczność kliniczną tej formy leczenia. W drugim etapie, prowadzącym do zmiany funkcjonalnego fenotypu komórki zachodzi ich reaktywacja. W zależności od stężenia poszczególnych cytokin w mikrośrodkowisku, komórki uzyskują albo fenotyp Th1 albo Th2. Wykazano, że w obecności IL-2 i IL-15 komórki uzyskują fenotyp Th1, natomiast IL-4 promuje fenotyp Th2 [30]. Sukces

immunoterapii jest zatem uzależniony od syntezy IL-10 i indukcji przez nią anergii swoistych limfocytów T, a następnie stężenia poszczególnych cytokin w mikrośrodkowisku komórkowym, dlatego skuteczność immunoterapii u osób uczulonych na wiele alergenów jest bardzo mała.

Wydzielana przez swoiste limfocyty T i B oraz monocyty IL-10 może także hamować syntezę IgE i nasilać syntezę IgG4 przez limfocyty B, a także hamować dojrzewanie i aktywność eozynofiliów, bazofiliów i komórek tucznych.

Reaktywność narządów efektorowych

Stwierdzono, że skuteczna immunoterapia powoduje zwiększoną tolerancję na naturalną ekspozycję na swoiste alergeny aeropochodne oraz zmniejsza odczyny skórne, skurcz oskrzeli, objawy za strony błony śluzowej nosa i oczu po prowokacji alergenowej [37–39]. Całoroczna immunoterapia powoduje złagodzenie zarówno wczesnych, jak i późnych reakcji alergicznych po ekspozycji na alergen. Obecnie wiadomo, że opisywane efekty SIT są związane z jej wpływem na poszczególne poziomy odpowiedzi immunologicznej, a w szczególności na funkcje limfocytów T, syntezę immunoglobulin i reaktywność komórek efektorowych, tj. bazofilów, komórek tucznych i eozynofiliów.

Synteza immunoglobulin

Obecność swoistych przeciwciał IgE w surowicy oraz na komórkach efektorowych w tkankach jest podstawową cechą atopii. Podczas SIT najczęściej obserwuje się w początkowej fazie przejściowy wzrost stężenia swoistych przeciwciał IgE w surowicy, a następnie stopniowe obniżenie ich poziomu na przestrzeni miesięcy i lat [40–50].

Ponadto u osób uczulonych na pyłki roślin wykazano, że SIT zapobiega wzrostowi poziomu przeciwciał IgE podczas sezonu pylenia [47, 49]. Należy jednak podkreślić, że supresja syntezy przeciwciał IgE nie jest głównym mechanizmem tolerancji wytwarzanej podczas SIT, ponieważ pojawia się ona stosunkowo późno, w wielu przypadkach jest nieznaczna, a ponadto słabo koreluje z efektem klinicznym SIT [51].

Obecnie wiadomo, że podczas SIT występuje zmiana w zakresie syntezy subclass przeciwciał IgG z IgG1 na IgG4. Jednak u większości osób poddanych SIT występuje słaba korelacja pomiędzy syntezą swoistych przeciwciał IgG a efektem klinicznym. Dotyczy to zwłaszcza SIT z alergenami aeropochodnymi. Nieco lepsze dane pochodzą od osób uczulonych na jad owadów, u których występuje dość dobra korelacja pomiędzy wzrostem syntezy przeciwciał IgG4 i tolerancją alergenu, zwłaszcza w początkowej fazie SIT [50–53].

Reaktywność komórek efektorowych

Wykazano, że SIT powoduje zmniejszenie aktywności komórek zapalnych oraz ich migracji do miejsc toczącego się zapalenia. Np. podczas SIT z alergenami pyłku brzozy stwierdzano obniżenie poziomów białka kationowego eozynofiliów (ECP) oraz czynników chemotaktycznych dla eozynofiliów i neutrofilów [54, 55]. Stwierdzono także, że immunoterapia zapobiega sezonowemu wzrostowi aktywności eozynofiliów i wykazano korelację pomiędzy tym zjawiskiem a kliniczną poprawą stanu pacjentów [56]. Podczas immunoterapii zmniejsza się także uwalnianie mediatorów anafilaksji, takich jak histamina i sulfidoleukotrieny [58]. U dzieci z astmą poddanych immunoterapii ekstraktem roztoczy obserwowano obniżenie stężenia endotheliny-1, czynnika o właściwościach prozapalnych i wywołującego skurcz oskrzeli [59]. W badaniach biopsyjnych obserwowano także zmniejszenie liczby komórek tucznych i bazofilów w błonie śluzowej nosa i oskrzeli [60].

Piśmiennictwo

1. Bousquet J, Michel EB: Specific immunotherapy in asthma: is it effective? *J Allergy Clin Immunol*, 1994, 94, 1-11.
2. Malling HJ: Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment. *Allergy*, 1998, 53, 461-72.
3. Bonifazi F, Bilo MB: Efficacy of specific immunotherapy in allergic asthma: myth or reality. *Allergy*, 1997, 52, 698-710.
4. Bousquet J, Demoly P: Specific immunotherapy for allergic rhinitis in children. *Allergy Clin Immunol Inter*, 1996, 8, 145-50.
5. Abramson MJ, Puv RM, Weiner JM: Allergen immunotherapy effective in asthma? A meta analysis of randomised control trials. *Am J Respir Crit Care Med.*, 1995, 151, 969-74.
6. Pienkowski MM, Norman PS, Lichtenstein LM: Suppression of late phase skin reactions by immunotherapy with ragweed extract. *J Allergy Clin Immunol*, 1985, 76, 729-34.
7. Parker WA, Whisman BA, Apaliski SJ, Reid MJ: The relationship between cutaneous responses and specific antibody responses with outcome of immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*, 1989, 84, 667-77.
8. Van Bever HP, Stevens WJ: Suppression of the late asthmatic reaction by hyposensitization in asthmatic children allergic to house dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*). *Clin Exp Allergy*, 1989, 19, 399-404.
9. Nish WA, Charelesworth EN, Dawis TL, Whisman BA, Valtier S, Charlesworth MG, et al.: The effect of immunotherapy on the cutaneous late phase response to antigen. *J Allergy Clin Immunol*, 1994, 52, 472-82.
10. Dokic A, Nethe A, Kleine Tebbe J, Kunkel G, Baumgarten CR: Mediator release is altered in immunotherapy treated patients: a 4 year study. *Allergy*, 1996, 51, 796-803.
11. Jonuleit H, Schmitt E, Stassen M, Tuettenberg A, Knop J, Enk AH: Identification and functional characterization of human CD4+CD25+ T cells with regulatory properties isolated from peripheral blood. *J Exp Med*, 2001, 193, 1285-94.
12. Read S, Powrie F: CD4(+) regulatory T cells. *Curr Opin Immunol*, 2001, 13, 644-9.
13. Shevach EM: Regulatory T cells in autoimmunity. *Annu Rev Immunol*, 2000, 18, 423-49.
14. Suri Payer E, Amar AZ, Thornton AM, Shevach EM: CD4+CD25+ T cells inhibit both the induction and effector function of autoreactive T cells and represent a unique lineage of immunoregulatory cells. *J Immunol*, 1998, 160, 1212-8.
15. Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebischer Casaulta C, Wrzyszc M, Blaser K: Akdis CA IL 10 and TGF b cooperate in regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol*, 2003, 33, 1205-14.
16. Akdis CA, Blaser K: IL 10 induced peripheral T cell anergy and reactivation by microenvironmental cytokines: two key steps in specific immunotherapy. *FASEB J*, 1999, 13, 603-9.
17. Kapsenberg ML, Wierenga EA, Bos JD, Jansen HM: Functional subsets of allergen reactive human CD4+ T cells. *Immunol Today*, 1991, 12, 392-5.
18. Romagnani S: Human Th1 and Th2: doubt no more. *Immunol Today*, 1991, 12: 256-7.
19. Jutel M, Skrbic D, Urwyler A, et al.: Bee venom immunotherapy results in decrease of IL 4 and IL 5 and increase of IFN g secretion in specific allergen stimulated T cell cultures. *Immunol*, 1995, 154, 4187-94.
20. Kammerer R, Chvatchko Y, Kettner A, Dufour N, Corradin G, Spertini F: Modulation of T cell responses to phospholipase A2 and phospholipase A2 derived peptides by conventional be venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*, 1997, 100, 96-103.
21. Secrist H, DeKruyff RH, Umetsu DT: Interleukin 4 production by CD4+ T cells from allergic individuals is modulated by antigen concentration and antigen presenting cell type. *J Exp Med*, 1995, 181, 1081-9.
22. Lack G, Nelson HS, Amran D, Oshiba A, Jung T, Bradley KL, Giclas PC, Gelfand EW: Rush immunotherapy results in allergen specific alternation in lymphocyte function and interferon gamma production in CD4+ T cells. *J Allergy Clin Immunol*, 1997 April, 99: 4: 530-8.

23. McHugh SM, Deighton J, Steward AG, Lachman PJ, Ewan PW: Bee venom immunotherapy induces a shift in cytokine responses from Th2 to Th1 dominant pattern: comparison of rush and conventional immunotherapy. *Clin Exp Allergy*, 1995, 25, 828-38.
24. O'Brien RM, Byron KA, Varigos GA, Thomas WR: House dust mite immunotherapy results in decrease in Der p 2 specific IFN gamma and IL 4 expression by circulating T lymphocytes. *Clin Exp Allergy*, 1997, 27, 46-51.
25. Soderlund A, Gabriellsson S, Paulie S, Hammarstrom M L, Rak S, Troye Blomberg M: Allergen induced cytokine profiles in type I allergic individuals before and after immunotherapy. *Immunol Let*, 1997, 57, 177-81.
26. Akoum H, Tsicopoulos A, Vorng H, et al.: Venom immunotherapy modulated interleukin 4 and interferon gamma messenger RNA expression of peripheral T lymphocytes. *Immunology*, 1996, 87, 593-8.
27. Durham SR, Sun Ying, Varney VA, Jacobson MR, Sudderic RM, Mackay IS, et al.: Grass pollen immunotherapy inhibits allergen – induced infiltration of CD4+T lymphocytes and eosinophils in the nasal mucosa and increases the number of cells expressing messenger RNA for interferon g. *J Allergy Clin Immunol*, 1996, 97, 1356-65.
28. Varney VA, Hamid QA, Gaga M, Sun Ying, Jacobson M, Frew AJ, et al.: Influence of grass pollen immunotherapy on cellular infiltration and cytokine mRNA expression during allergen – induced late phase cutaneous responses. *J Clin Invest*, 1993, 92, 644-51.
29. Akdis CA, Akdis M, Blesken T, Wymann D, Alkan SS, Miller UR, Blaser K: Epitope specific T cell tolerance to phospholipase A2 in bee venom immunotherapy and recovery by IL 2 and IL 15 in vitro. *J Clin Invest*, 1996, 98, 1676-83.
30. Akdis CA, Blesken T, Akdis M, Wuetrich B, Blaser K: Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. *J Clin Invest*, 1998, 102, 98-106.
31. Ebner C, Siemann U, Bohle B, Willheim M, Wiedermann U, Schenk S: Immunological changes during specific immunotherapy of grass pollen allergy: reduced lymphoproliferative responses to allergen and shift from TH2 to TH1 in T cell clones specific for Phl p 1, a major grass pollen allergen. *Clin Exp Allergy*, 1997 Sep, 27 (9): 981-5.
32. Benjaponpitak S, Oro A, Maguire P, Marinkovich V, DeKruyff RH Umetsu DT: The kinetics of change in cytokine production by CD4 T cells during conventional allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*, 1999 Mar, 103, 468-75.
33. Carballido JM, Faith A, Carballido Perring, Blaser K: The intensity of T cell receptor engagement determines the cytokine pattern of human T helper cell. *Eur J Immunol*, 1997, 27, 515-21.
34. Secrist H, DeKruyff RH, Umetsu DT: Interleukin 4 production by CD4+ T cells from allergic individuals is modulated by antigen concentration and antigen presenting cell type. *J Exp Med*, 1995, 181, 1081-9.
35. Hoyne G, Bourne T, Kirstensen N, et al.: From epitopes to peptides to immunotherapy. *Clin Immunol Immunopathol*, 1996, 80, 23-30.
36. Muller UR, Akdis CA, Fricker M, Akdis M, Blesken T, Betens F, Blaser K: Successful immunotherapy with T cell epitope peptides of bee venom phospholipase A2 induces specific T cell anergy in patients allergic to bee venom. *J All Clin Immunol*, 1998, 101, 747-54.
37. Iliopoulos O, Proud D, Adkinson N, et al. Effects of immunotherapy on early, late and rechallange of nasal reaction to provocation with allergen. *J All Clin Immunol*, 1991, 87, 855-66.
38. Malling HJ, Weeke B: Immunotherapy. Position papers. *Allergy*, 1993, 48 (suppl), 22-4.
39. Ortolani C, Paterello EA, Incorvaia C, et al.: A double blind placebo controlled study of immunotherapy with an alginate conjugated extract of *Parietaria judaica* in patients with *Parietaria* hay fever. *Allergy*, 1994, 49, 13-21.
40. Skrbic D, Jutel M, Fishler H, Pitarch D, Müller UR: Ultrarush immunotherapy with hymenoptera venoms. *Allergologie*, 1996, 19, 123-9.
41. Lichtenstein LM, Ishizaka K, Norman PS, Kagey Sobotka A, Hill BM: IgE antibody measurements in ragweed hay fever Relationship to clinical severity and the results of immunotherapy. *J Clin Invest*, 1973, 52: 472-82.
42. Gleich GJ, Zimmerman BS, Henderson LL, Yunginger JW: Effects of immunotherapy on immunoglobulin E and immunoglobulin G antibodies to ragweed antigens: a six year prospective study. *J Allergy Clin Immunol*, 1982, 70, 261-71.
43. Djurup R: The subclass nature and clinical significance of the IgG antibody response in patients undergoing allergen specific immunotherapy. *Allergy*, 1985, 40: 469-86.
44. Oehling A, Sanz ML, Garcia BE: Immunological Parameters in the Immunotherapy Follow Up. *Int Arch Allergy Immunol*, 1992, 99, 474-7.
45. Urbanek R, Kemeny DM, Richards D: Sub class of IgE anti bee venom antibody produced during bee venom immunotherapy and its relationship to long term protection from bee stings and following termination of venom immunotherapy. *Clin Allergy*, 1986, 16, 317-22.
46. Lofkvist T, Agrell B, Dreborg S, Svensson G: Effects of immunotherapy with a purified standardized allergen preparation of *Dermatophagoides farinae* in adults with perennial allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*, 1994, 49, 100-7.
47. Devey ME, Wilson DV, Wheeler AW: The IgG subclass of antibodies to grass pollen allergen produced in hay fever patients during hyposensitization. *Clin Allergy*, 1976, 6, 227-36.
48. Aalberse RC, van der Gaag R, van Leeuwen: Serologic aspects of IgG4 antibodies 1. Prolonged immunisation results in an IgG 4 restricted responses. *J Immunol*, 1983, 130, 722-6.
49. Visco V, Dolecek C, Denepoux S, et al.: Human IgG monoclonal antibodies that modulate the binding of specific IgE to birch pollen Bet v 1. *J Immunol*, 1996, 157, 956-2.
50. Golden DB, Meyers DA, Kagey Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein L: Clinical relevance of the venom specific immunoglobulin G antibody level during immunotherapy. *J Allergy Clin Immunology*, 1982, 69, 489-93.
51. Lichtenstein LM, Sobotka AK: Immunotherapy for insect sting allergy. *ACI News*, 1989, 1/2: 39-42.
52. Thurnheer U, Müller U, Stoller R, Lanner A, Hoigne R: Venom immunotherapy in Hymenoptera sting allergy. *Allergy*, 1983, 38, 465-75.
53. Müller U, Helbling A, Bischof M: Predictive value of venom specific IgE, IgG and IgG subclass antibodies in patients on immunotherapy with honey bee venom. *Allergy*, 1989, 44, 412-8.
54. Rak S, Lowhagen O, Venge P: The effect of immunotherapy on bronchial hyperresponsiveness and eosinophil cationic protein in pollen allergic patients. *J Allergy Clin Immunol*, 1988, 82, 470-80.
55. Rak S Lowhagen O, Venge P: Immunotherapy abrogates the generation of eosinophil and neutrophil chemotactic activity during pollen season. *J Allergy Clin Immunol*, 1990, 86, 706-13.
56. Hakansson L, Heinrich C, Rak S, Venge P: Priming of eosinophil adhesion in patients with birch pollen allergy during pollen season: effect of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*, 1997 Apr, 99: 4: 551-2.
57. Chen WY, Yu J, Wang JY: Decreased production of endothelin in asthmatic children after immunotherapy. *J Asthma*, 1995, 32, 29-35.
58. Furin MJ, Norman PS, Creticos PS, et al.: Immunotherapy decreases antigen induced eosinophil cell migration into the nasal cavity. *J All Clin Immunol*, 1991, 88, 27-32.
59. Iliopoulos O, Proud D, Adkinson N, et al.: Effects of immunotherapy on early, late and rechallange of nasal reaction to provocation with allergen. *J All Clin Immunol*, 1991, 87, 855-66.
60. Creticos PS, Adkinson NF Jr, Kagey Sobotka A, Proud D, Meier HL, Naclerio RM, et al.: Nasal challenge with ragweed in hay fever patients: effects of immunotherapy. *J Clin Invest*, 1985, 76, 2247-53.