

NEURITIN ÉS ALLERGIA

DR. ENDRE LÁSZLÓ

VASÚTEGÉSZSÉGÜGYI KÖZPONT, BUDAPEST

Forradalmian új, nagy klinikai jelentőségű cikk jelent meg 2021 márciusában a *Cell* című folyóiratban. Ebben azt írják le, hogy a folliculáris eredetű regulatorikus T lymphocyták egy neuritin nevű fehérjét is kiválasztanak, ami kifejezetten erős hatást gyakorol a B lymphocytákra¹. Ahhoz, hogy megérthessük a cikk jelentőségét, először azt kell tisztázni, mi a neuritin és milyen sejt a folliculáris regulatorikus T sejt.

A NEURITIN

A neuritin génjét a Weizmann Intézetben dolgozó izraeli kutatók, *Nedivi és mtsai*, fedezték fel patkányban még 1993-ban, miközben az idegrendszer plaszticitásáért felelős géneket keresték². Az általuk feltételezetten szerepet játszó DNS régiókból 52 gént kódoltak, melyek közül 17 már korábban is ismert volt. Az újonnan felfedezettek között találtak egy olyant, amelyik az aminosav sorrendje alapján a neurotrophin géncsaládba kellett, hogy tartozzon. Ezt ők (átmenetileg) *cpg1*-nek nevezték el (*cpg* = candidate plasticity-related gene). Felfedezésük fontosságát az is jelzi, hogy kéziratukat a *Nature* közölte.

1996-ban ugyancsak *Nedivi és mtsai*, azt írták le³, hogy patkányok agykérgében fény hatására 6 új gén jelent meg, melyek közül az egyik a már 1993-ban *cpg1*-ként leírt gén volt, de most a *cpg15* nevet kapta.

Néhány évvel később ugyancsak a Weizmann Intézetben dolgozó izraeli kutatók (de

most már kaliforniai molekuláris biológusokkal közösen) ezt a gént emberben is megtalálták és a termékét neuritinnek nevezték el⁴. Leírták, hogy ez csupán 12 nukleotidban különbözik a patkány neuritin génjétől. A kész, érett, membránhoz kötődő fehérje molekulásúlya 12 kDa és 6 cisztein aminosavat tartalmaz, amelyek lehetővé teszik az inter- és intramolekuláris diszulfid hidak képződését. A neuritin két alakban választódik ki. Az egyik a membránhoz kötött forma, ez a neuronok növekedését és a szinapszisok képződését segíti elő, a másik a szolubilis forma, ez a kortikális progenitor sejteket szabályozza, az apoptózisuk gátlása révén.

Rekombináns módszerrel tisztítottan is előállították a neuritint, és azt tapasztalták, hogy patkány embriókban *in vivo*, embrionális hipocampusból és agykéregből származó szövetenyészetben pedig *in vitro* fokozza az idegszálak növekedését és arborizációját⁴.

A felfedezése óta eltelt csaknem 30 év alatt kiderült, hogy a neuritin nemcsak a hipocampusban választódik ki, hanem számos más emberi szövetben is. Többek között a placentában, a tüdőben, a vázizomzatban, a thymusban, a hasnyálmirigyben, a májban, a szívben, a vékonybelek alsó szakaszában, a petefészekben, a lépben, a zsírszövetben és a herékben, de eddig nem tudták kimutatni a vesékben, a vastagbélben, a prosztatában és a leukocytákban⁵.

Megállapítást nyert, hogy szabályozza a szinapszisok plaszticitását, az idegszálak növekedését, továbbá a neuronok migrációját és túlélését. Emellett részt vesz a memória és a

tanulási folyamatokban is. 2015-ben még nem tudhatták, hogy nem csak az idegrendszerre gyakorol hatást⁶.

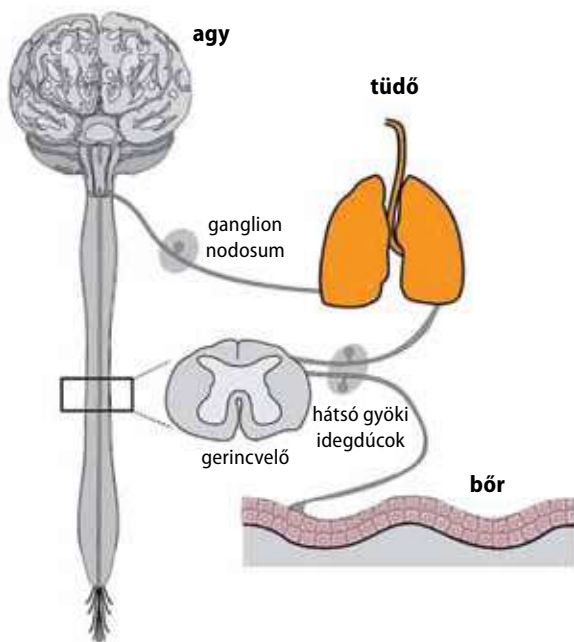
Az érzőidegek és az immunválasz közti kapcsolatról *Flayer és Sokol* 2022-ben írtak egy részletes ismertetést⁷. Ebben megállapítják, hogy az érzőidegek allergén hatására percekben belül neuropeptideket választanak ki, amelyek a dendritikus sejtek érését segítik elő és alkalmasabbá teszik azokat az allergénnel szembeni adaptív immunválaszra. A háti ganglionból származó idegek például calcitonin gen-related peptidet (CGRP) választanak ki, ami csökkenti az immunválaszt. A neuropeptidek teszik alkalmasabbá a dendritikus sejteket arra, hogy az allergénnel szemben az adaptív 2-es típusú immunválaszt beindítsák. A dendritikus sejteknek feltétlenül szükségük van az érzőidegekből származó neuropeptidekre, mert „ők” nem érzékelik az aller-

gén jelenlétét (1. ábra). 2022-ben már azt is tudhatták, hogy a folliculáris Treg sejtekből származó neuritin befolyásolja a B sejtek által közvetített IgE termelést, ezáltal központi szerepe van az allergiás betegségek kialakulásában és idültté válásában⁷.

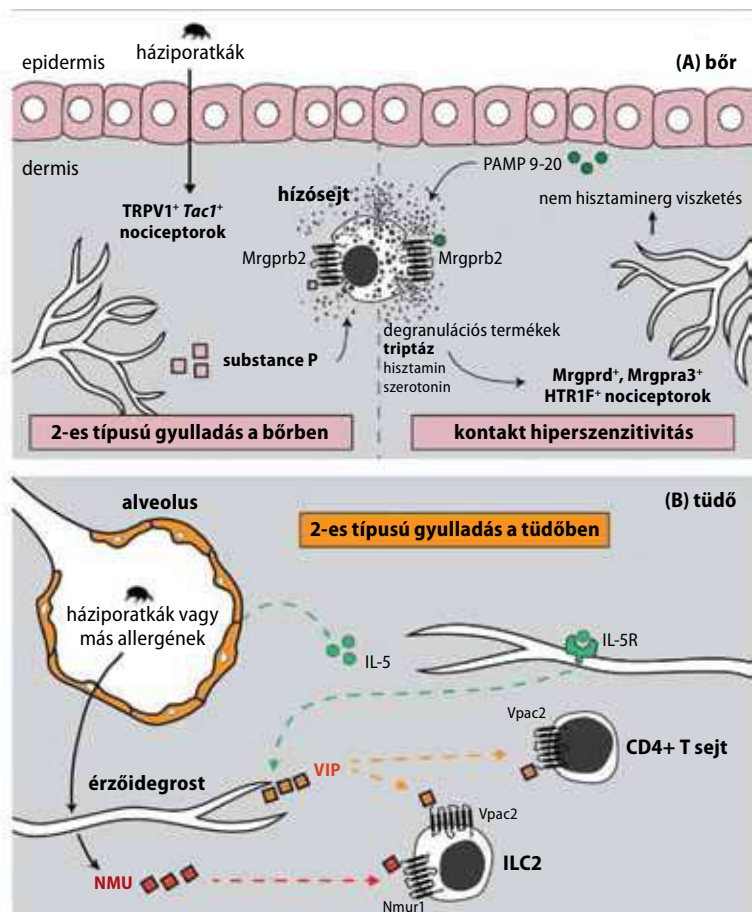
A neuritinről 2021-ig szerzett ismereteket röviden áttekintettük, lássuk mit kell tudni a regulatorikus T-sejtekről (a továbbiakban: Treg)?

A REGULATORIKUS T-SEJTEK

Ezeket 1995-ben fedezte fel egy japán kutatócsoport⁸. Megállapították, hogy a CD4+ T (azaz a T helper) sejtek közé tartoznak, nagyon kifejezett suppressor aktivitásuk van és a felszínükre folyamatosan választják ki az IL-2 receptor alfa-láncát (ez a CD25). Utóbb kiderült, hogy valószínűleg ez az alfa-lánc segíti elő az autoimmun folyamatok elfojtását az IL-2-vel való vetélkedése (kompetíciója) révén. A Kyoto University nem túlságosan japán nevű kutatója, *Fehérvári Zoltán* és (valóban japán, korábban a Treg sejteket felfedező) munkatársa, *Shimon*



1. ábra: Neuroimmunológiai kölcsönhatások a bőr és a tüdő allergiás kórképeiben. (A) A lakásban lévő allergének a nociceptorokon keresztül közvetlenül aktiválják a hízósejteket és 2-es típusú gyulladást hoznak létre a bőrben¹⁹. Az ilyen módon történő hízósejt aktiváció hozzájárul a nem hisztaminerg viszketéshez²⁰. Az IgE-FcεRI szignálhoz képest az így aktivált hízósejtekből több triptáz, de kevesebb hisztamin és szerotonin szabadul fel, miközben ingerlik a különböző viszketésérzékelő idegrostokat. (B) A tüdőbe került allergének hatására IL-5 szekréció indul be, ami aktiválja a nociceptorokon található IL-5 receptort, és ennek hatására vasoactiv intestinalis peptid (VIP) szabadul fel²¹. Az allergének az érzőidegrostokat is stimulálják, és neuromedin U (NMU) szabadul fel. Ezek a neuropeptidek aktiválják a 2-es típusú veleszületett lymphoid sejteket (ILC2), ami kedvez a 2-es típusú gyulladás kialakulásának a tüdőben²². (*Tauber és mtsai* nyomán¹⁷)



Sakaguchi 2004-ben összefoglalták a Treg sejtekről addig szerzett ismereteket⁹. Itt többek között leírják, hogy a CD25 mellett a Foxp3-nak is fontos szerepe van a Treg sejtek kialakulásában és működésében.

A Foxp3 egy X kromoszómában kódolt transzkripciósi faktor, melynek funkcióvesztéssel járó mutációja súlyos betegséget vált ki egérben és emberben egyaránt. Az emberi betegség neve IPEX (immun dysregulatio, polyendocrinopathia, enteropathia, X-linked). Klinikailag diabetes, thyreoiditis, haemolyticus anaemia, hyper-IgE syndroma, exfoliativ dermatitis, splenomegalia, lymphadenopathia és citokin vihar jellemzi. A betegség a Foxp3 mutációs gént hordozó heterozygota nőket nem, csak a férfiakat érinti.

Nos, ez a Foxp3 gén nélkülözhetetlenül fontos a Treg sejtek thymusban történő differenciálódásához és a suppressor funkciójuk kialakulásához. A Foxp3 és a T sejt receptor signal együttes megléte mellett egyéb cytokinokra is szükség van a Treg sejtek kialakulásához. Ilyen az IL-2, kisebb mértékben az IL-7 és IL-15 is. Az addigi vizsgálati eredmények alapján *Fehérvári* azt írta 2004-ben, hogy lehetőség van a periférián is a CD4+ T-sejtekből Treg sejtek létrejöttére, emberben ezt a folyamatot a CD46 „nevű” complement receptor tudja elősegíteni⁹. Annak lehetőségét is felvetette, hogy az extracorporalisan előállított Treg sejteknek egyszer majd az emberi immunbetegségek gyógyításában nagy szerepe lehet.

2012-ben amerikai immunológusok már jóval bővebb összefoglalót tudtak írni a Treg sejtekről¹⁰. A thymusban keletkezőket tTreg-nek, a periférián létrejövőket iTreg-nek nevezték el. A tTreg sejtek főként a saját fehérjék és az MHC komplexek közti kölcsönhatás révén jönnek létre és az ezek elleni autoimmunitás ellen védenek, míg az iTreg sejtek a nem saját antigének ellen (pl. allergének, ételek, baktériumok) védenek. Az iTreg sejt kialakulása a periférián a belek Peyer plakjaiban és a belekkel összefüggő lymphoid szövetben (gut-associated lymphoid tissue = GALT) történik. A GALT-ban jelen vannak a CD103+ dendritikus sejtek, amelyek a perifériás CD4+ T-sejtekben Foxp3 expressziót tudnak kiváltani, ami nélkülözhetetlen a Treg sejtek kialakulásához. Az itt (vagyis a belek falában) létrejövő iTreg sejtek meg tudnak védeni az allergiás típusú gyulladások kialakulásától. A Treg sejtek különböző gátló hatású cytokinokat (IL-9, IL-10, IL-35, TGF- β) választanak ki¹⁰.

Szervezetünk egészsége szempontjából kedvező, hogy a Treg sejtek visszaszorítják az autoimmun és az allergiás folyamatok kialakulását, de sajnos kedvezőtlen hatásuk is van. Időskorban a baktériumok és vírusok elleni védekezést is rontják, mert a nem saját antigének elleni immunválaszt is akadályoz-

zák. Ez nehezíti a védőoltásokkal történő aktív immunizációt is. Idős emberek könnyebben kapnak el fertőzéseket, gyakrabban alakulnak ki náluk malignus kórképek és fogékonyabbak az autoimmun betegségekre is, mindez talán a Treg sejteik diszfunkciójával függhet össze. Egérkísérletben anti-CD25 ellenanyag injekciójával vissza lehetett szorítani a Treg sejteket, ezáltal javultak az immunizációs eredmények¹¹.

E viszonylag hosszú bevezető után visszajutunk az érdeklődésemet felkeltő cikk címében szereplő follikuláris regulatorikus T-sejtekhez.

FOLLIKULÁRIS REGULATORIKUS T-SEJTEK

A follikuláris T helper sejtcsoportot 4 csoport alkotja. Az első az 1 T_{FH}, ez főként IL-21-et és IFN-gammát termel, fő hatása a vírusokkal és intracelluláris baktériumokkal szembeni védelem (Th1). A következő a 2 T_{FH}, ennek fő termékei az IL-4, IL-13 és IL-21. Szerepe van az allergiás betegségek kialakulásában, valamint a férgek és rovarcsípések elleni védelemben (Th2). A harmadik a 3 T_{FH}, melynek termékei az IL-17 és IL-21, a bakteriális és gombás fertőzések ellen nyújt védelmet, de szerepe van az autoimmun betegségek létrejöttében is (Th17). Végezetül következik a negyedik csoport (aminek a kedvéért ezt a hosszú bevezetést végig kellett olvasniuk), a T_{FR} sejtek, vagyis a follikuláris regulatorikus sejtek, melyek specifikus markere a Foxp3 és a CD25, fő termékük pedig az IL-10 és a neuritin¹².

Az IL-10 gátló szerepéről már volt szó. A cikk hátralévő része a neuritinnek az allergia és az autoimmun betegségek kialakulását megelőző szerepét taglalja majd.

A follikuláris regulatorikus T-sejtek (T_{FR}) első leírása 2011-ből származik. *Wollenberg és mtsai.* egérben (és emberben is) a másodlagos lymphoid szervek B sejtek számára fenntartott follikulusaiban CXCR5+ és Foxp3-at kiválasztó Treg sejteket mutattak ki, ezek a T_{FR} sejtek¹³.

A T_{FR} sejtek tulajdonságainak vizsgálatához a Harvard Medical School munkatársai 2019-ben létrehozta egy T_{FR} hiányos egértörzset¹⁴. Megállapították, hogy a T_{FR} hiányos

egerekben autoreaktív IgE és IgG jelenik meg. Ovalbuminnal történt immunizáció után 3,3× annyi allergén specifikus IgE ellenanyag volt kimutatható a T_{FR} hiányos egerekben, mint a kontrollokban. Ha háziporatka allergénnel immunizálták, majd ugyanezzel provokálták az egereket, azt találták, hogy a T_{FR} hiányosok sokkal több allergén specifikus IgE-t termeltek, mint a kontrollok, és az össz-IgE szintjük is sokkal magasabb lett. A tüdejükben szövettanilag eosinophil sejtes infiltráció és gyulladással járó jelek voltak. *In vitro* szövettenyésztésben azt észlelték, hogy a T_{FR} sejtek el tudják nyomni a T_{FH} sejtek által létrehozott IL-13 és IgE választ¹⁴.

A másodlagos immunszervekben (például a lépben) a centrum germinatívumban történik az antigén specifikus B sejtek érése, itt alakul ki a kórokozókkal szembeni hosszú távú védekezéshez szükséges memória B és T-sejtek alcsoportja, valamint a hosszú életű, ellenanyagot termelő plazmasejtek (LLPCs) populációja. Ugyancsak itt jön létre a centrum germinativum B sejtjei és a T_{FH} sejtek közti interakció, de ezt a kapcsolatot a T_{FR} lymphocyták korlátozzák, hogy megakadályozzák az autoellenanyagok termelését.

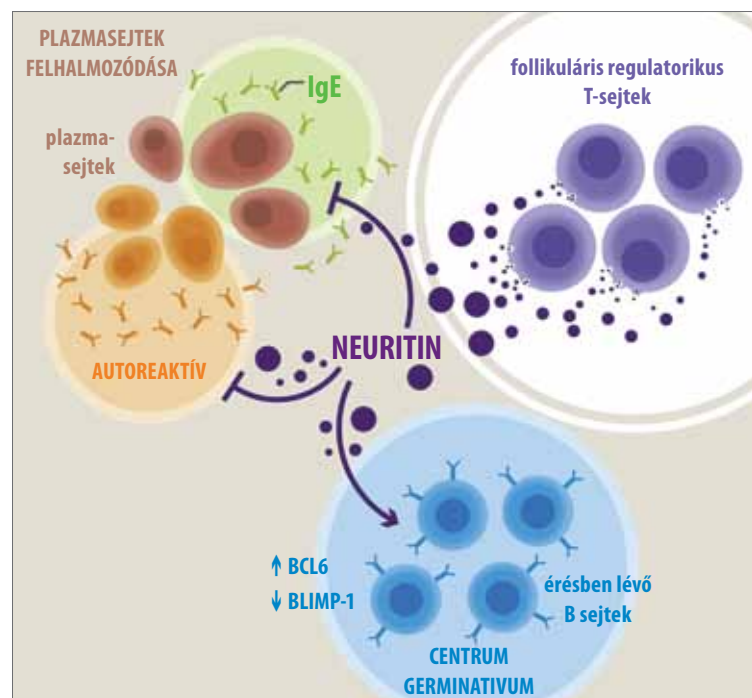
A naiv $CD4^+$ T-sejtek T_{FH} sejtekké történő átalakulását a dendritikus sejtek kezdeményezik a T sejt zónában. Ezt a folyamatot részben a T_{FR} sejtek szabályozzák, amelyek viszont a természetes regulatorikus T-sejtekből (nTreg) alakulnak ki. Emberből származó torokmandulában a T_{FR} sejtek elsősorban a centrum germinativumon kívül helyezkednek el. 2022-ben *Bastow és mtsai.* már azt is tudták, hogy a T_{FR} sejtek neuritint választanak ki, és ezzel szorítják vissza a nem specifikus ellenanyagok és az autoellenanyagok termelését¹⁵.

A NEURITIN SZEREPE ALLERGIA ÉS AUTOIMMUNITÁS ESETÉN

Gonzales-Figueroa és mtsai. a világon elsőként, már 2021-ben publikálták, hogy a T_{FR} sejtek gátolják az autoreaktív B sejteket és a B sejtek plazmasejtekké történő átalakulását, a szisztémás

autoimmun betegségekben gátolni tudják az autoantitestek létrejöttét, emellett gátolják az allergén specifikus IgE termelést is (2. ábra)¹. A T_{FR} sejtek a B lymphocytákra gyakorolt gátló hatásukat nagyrészt a cytotoxicus T lymphocytákkal asszociált antigén-4 (CTLA-4), egy Treg sejtekhez kötött klasszikus felületi marker kiválasztásával érik el. Nagyrészt, de nem kizárólagosan, ugyanis a szelektív CTLA-4 hiányban szenvedő embereknél is kialakulhatnak szövet specifikus autoantitestek és magas IgE szint. Ennek alapján gondoltak arra, hogy kell lennie még valamilyen más, a T_{FR} sejtéből származó anyagnak is, ami szerepet játszik az „elnyomó” funkcióban.

Ehhez először mesterségesen létrehozott T_{FR} hiányos egereket vizsgáltak. Amikor ovalbuminnal túlérzékenyítették ezeket az egereket, akkor nemcsak az össz-IgE szintjük, hanem az ovalbumin specifikus IgE szintjük is 4-9× nagyobb lett, mint az ún. „vad” típusúak IgE szintje, ugyanakkor az IgG és az antigén specifikus IgG szintjük nem különbözött a „vad” törzsetől. Ovalbumin intravénás beadását követően valamennyi T_{FR} hiányos egér 10 percen belül elpusztult, IgE típusú anaphylaxiás reakcióban (erre utalt a megemelkedett szérumban a hisztamin koncentrációjuk). Egy másik kísérletben T_{FR} hiányos egerekben autoantitesteket tudtak kimutatni a hasnyálmirigy külső elválasztású mirigyei, a nyálmirigy és a gyomorfallal szembe, de lupus asszociált autoellenanyagok is észlelhetőek voltak¹.



2. ábra: A folliculáris regulatorikus T-sejtek sok neuritint termelnek, ami közvetlenül a B sejtekre hatva elnyomja az általuk vezérelt autoimmunitást és az IgE-közvetített allergiákat (BCL6: B-cell lymphoma 6; BLIMP-1: B lymphocyte-induced maturation protein-1). (*Gonzales-Figueroa és mtsai.* nyomán¹)

A neuritin úgy került képbe, hogy 2011-ben *Linterman és mtsai*. (ugyanaz a *Linterman* a T_{FR} sejtek és a neuritin közti kapcsolat 2021-ben történt felfedezésében is szerepet játszott) különböző sejtvonalak (T_{reg} , T_{FR} , T_{FH} és naiv T sejt) genetikáját vizsgálták, hogy kiderítsék, melyik termékük lehet a felelős a hatásukért. Ennek során azt észlelték, hogy a neuritint kódoló *Nrn1* gén sokkal gyakrabban fordult elő a T_{FR} sejtekben, mint a többiben, beleértve a T_{FH} sejtvonalat is¹⁶. Ezt megerősítette a 2021-es cikkben közölt (emberi mandulából származó sejteken, immunfluorescens módszerrel tett) azon megfigyelés is, hogy a T_{FR} sejteknek van a legmagasabb neuritin expressziója¹. Azt is megfigyelték, hogy a neuritin+ sejtek a T : B határon helyezkednek el (vagyis ott, ahol a CD25+ sejteknek lenniük kell).

Emberi mandulából és perifériás vérből származó sejteket használva (flow cytometriával és immunfluorescenciával) kimutatták, hogy a kiválasztott neuritin elsősorban a B sejtekre kötődik és meggátolja azok átalakulását plazmasejteké. Mindez úgy történik, hogy a neuritin foszforilálja a B sejtek „szignál” molekuláit.

Ha human B sejteket tenyésztettek olyan interleukinek (IL-4 és IL-13) jelenlétében, amelyekről köztudott, hogy beindítják a B sejtekben az IgE termelést, és ehhez a sejtenyészethez neuritint is adtak, akkor az szignifikánsan csökkentette a B sejtek IgE szekrécióját, és ez a hatás dóziszfüggő volt. Ugyanebben a kísérletben a B sejtek IgG termelése nem csökkent.

Előállítottak egy olyan egértörzset is, amelyeknek a Foxp3+ T sejtjeiből hiányzott a neuritin. Látszatra ezeknek is normális volt a centrum germinativumuk, a thymus képük, sőt, az immunglobulin koncentrációjuk is, de magas volt a plazma IFN-gamma szintjük.

Vizsgálták, hogy a neuritin képes-e csökkenteni az autoellenanyag képződést. Azt találták, hogy a neuritin deficiens egerekben spontán autoellenanyag képződés indult meg a hasnyálmirigy, a vastagbél és a gyomorfall ellen, továbbá a keringő anti-nucleosom ellenanyagok szintje is emelkedett volt.

Ezt követően a T_{FR} hiányos egereket 4 héten át heti $2 \times 200 \mu\text{g}$ neuritin i.v. injekcióval kezelték. Ez (amellett, hogy az egerek egészségesek lettek) csökkentette a plazmasejtek számát, főként a centrum germinativumból származókat. Ebből arra következtettek, hogy az i.v. adott neuritin erősen gátolja a B sejtek plazmasejteké történő átalakulását.

Összefoglalva megállapítható, hogy a T_{FR} sejtekből származó neuritin visszaszorítja a centrum germinativumból származó B sejtek átalakulását plazmasejteké, meggátolja a self-reaktív plazmasejtek kialakulását, csökkenti a szövet specifikus autoantitestek létrejöttét, és csökkenti az IgE „átkapcsoláshoz” szükséges éta-GLT termelését is, ezáltal megelőzi az IgE által kiváltott anaphylaxist¹. Ennek alapján a neuritin jó célpont lehet az autoimmun és az allergiás betegségek megelőzése és/vagy kezelése szempontjából.

Még ugyanabban az évben *Tauber és mtsai*. megerősítették a felfedezésüket¹⁷, vagyis azt, hogy a folliculáris Treg sejtek termelik a neuritint, ami gátolja a B sejtek átalakulását allergén specifikus IgE-t termelő sejteké.

Gowthaman és mtsai. 2022-ben publikált összefoglalójukban¹⁸ a T_{FH} sejtek allergiában játszott szerepét ismertették, és ennek során nem feledkeztek meg a T_{FR} sejtek által termelt neuritintről sem. Leírják, hogy a T_{FH} sejtek a centrum germinativumban helyezkednek el és a felületükön CXCR5 marker mutatható ki. Jelenlétük alapvetően szükséges az allergén specifikus IgE termeléshez, ugyanis a belőlük származó IL-4 az IgE termelés kritikus faktora. Allergén hatására a klasszikus IL-4+ $T_{FH}2$ sejtek mellett IL-13-at termelő T_{FH} sejtek is keletkeznek. Ezek a $T_{FH}13$ -as sejtek földimogyoróra vagy légúti allergénre túlérzékeny emberekben kimutathatóak. A $T_{FH}13$ -as sejtek természetes szerepe valószínűleg az, hogy a szervezet toxinokkal szembeni védelméhez hívják elő az IgE-t.

A T_{FR} sejtek a Treg sejtek alosztálya, amelyek be tudnak jutni a B sejtek lakhelyéül szolgáló folliculusokba. A T_{FR} sejtek visszaszorítják a T_{FH} sejtekből származó IL-4, IL-13 és IgE produkci-

ót. Ételallergia létrehozása során a T_{FR} nélküli egerek IgE termelése emelkedett. A T_{FR} sejtekből származó neuritin gátolja az IgE termelést. *Gonzalez-Figueroa* véleményével¹ egyetértve kijelenthető, hogy a T_{FH} sejtek és az IgE termelés T_{FR} sejtek általi szabályozása a jövőbeli kutatás fontos irányvonala lehet¹⁸. ■

IRODALOM

- Gonzalez-Figueroa P, Roco JA, Papa I, et al. Follicular regulatory T cells produce neuritin to regulate B cells. *Cell* 2021; 184: 175-1789.
- Nedivi E, Hevroni D, Naot D, et al. Numerous candidate plasticity-related genes revealed by differential cDNA cloning. *Nature* 1993; 263: 718-722.
- Nedivi E, Fieldust S, Theill LE, et al. A set of genes expresses in response to light in the adult cerebral cortex and regulated during development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 2048-2053.
- Naeve GS, Ramakrishnan M, Kramer R, et al. Neuritin: A gene induced by neural activity and neurotrophins that promotes neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 2648-2653.
- Lucas M, Lucas A. Neuritin, unmasked as a checkpoint for the pathogenesis of allergy and autoimmunity. *Clin Translat Immunol* 2021; 10/e1290:1-4.
- Zhao QR, Lu JM, Yao JJ, et al. Neuritin reverses deficits in murine novel object associative recognition memory caused by exposure to extremely low-frequency (50Hz) electromagnetic fields. *Sci Rep* 2015; 5: 11768.
- Flayer CH, Sokol CL. Sensory neurons control the functions of dendritic cells to guide allergic immunity. *Current Opin Immunol* 2022; 74: 85-91.
- Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor α -chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol* 1995; 155: 1151-1164.
- Fehérvári Z, Sakaguchi S. Development and function of CD 25+CD4+ regulatory T cells. *Curr Opin Immunol* 2004; 16: 203-208.
- Josefowicz SZ, Lu LF, Rudensky AZ. Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function. *Ann Rev Immunol* 2012; 30: 531-564.
- Palatella M, Guillaume SM, Linterman MA, et al. The dark side of T regs during aging. *Frontiers Immunol* 2022; doi 10.3389/fimmu.2022.940705
- Grydziusko E, Phelps A, Bruton K, et al. Heterogeneity, subsets and plasticity of T follicular helper cells in allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2022; PMID: 36070826 DOI: 10.1016/j.jaci.2022.08.023
- Wollenberg I, Agua-Doce A, Hernandez A, et al. Regulation of the germinal center reaction by Foxp3+ follicular regulatory T cells. *J Immunol* 2011; 187(9): 4553-4560.
- Clement RL, Daccache J, Mohammed MT, et al. Follicular regulatory T cells control humoral and allergic immunity by restraining early B cell responses. *Nat Immunol* 2019; 20: 1360-1371.
- Bastow CR, Kara EE, Tyllis TS, et al. TFR cells express functional CCR6 but it is dispensable for their development and localization during splenic humoral immune responses. *Frontiers Immunol* 2022; 13: doi 10.3389/fimmu.2022.873586.
- Linterman LA, Pierson W, Lee SK, et al. Foxp3+ follicular regulatory T cells control the germinal center response. *Nat Med* 2011; 17: 975-982.
- Tauber M, Wang F, Kim B, et al. Bidirectional sensory neuro-immune interactions: a new vision in the understanding of allergic inflammation. *Curr Opin Immunol* 2021; 72: 79-86.
- Gowthaman U, Sikder S, Lee D, et al. T follicular helper cells in IgE-mediated pathologies. *Curr Opin Immunol* 2022; 74:133-139.
- Serhan N, Basso L, Sibilano R, et al. House dust mites activate nociceptor-mast cell clusters to drive type 2 skin inflammation. *Nat Immunol* 2019; 20: 1435-1443.
- Meixiong J, Anderson M, Limjunyawong N, et al. Activation of mast-cell-expressed mas-related G protein-coupled receptors drives non-histaminergic itch. *Immunity* 2019; 50: 1163-1171.e5.
- Talbot S, Burkett PR, et al. Silencing nociceptor neurons reduces allergic airway inflammation. *Neuron* 2015; 87: 341-354.
- Wallrapp A, Riesenfeld SJ, Burkett PR, et al. The neuropeptide NMU amplifies ILC2-driven allergic lung inflammation. *Nature* 2017; 549: 351-356.