

Immunologi vid astma

KOMPLEXT SAMSPEL MELLAN LUFTVÄGSEPILETELET OCH IMMUNFÖRSVARET

Även om vi i dag vet att det är en överförenkling så har astma historiskt delats in i två huvudendotyper: typ 2-hög och typ 2-låg astma. Begreppet »typ 2« refererar till ett inflammatoriskt program som evolutionärt utvecklats i syfte att skydda oss från intestinala parasiter [1]. Hos vissa personer med genetisk och mikrobiell predisposition och/eller exponering för miljöfaktorer, inklusive patogener, utvecklas dock en överdriven typ 2-reaktion i frånvaro av parasiter, vilket orsakar den inflammation som ses vid typ 2-hög astma och relaterade sjukdomar, såsom atopisk dermatit [1]. Den överdrivna typ 2-reaktionen kan orsakas av allergener och orsaka en allergisk typ 2-inflammation. Typ 2-hög astma kan också ses hos personer som inte är allergiska, och hos dessa personer kan inflammationen i stället orsakas av till exempel luftföroreningar eller luftvägspatogener [2].

T-hjälparceller typ 2 (Th2-celler) driver allergisk astma genom att i sensibiliseringsfasen reagera på allergener presenterade på konventionella dendritiska celler typ 2 (cDC2) [3] (Figur 1), som aktiveras av signalämnen som frisätts från luftvägsepitelet vid kontakt med allergener. Till dessa signalproteiner hör cytokinerna interleukin (IL)-33, IL-25 och TSLP (thymic stromal lymphopoietin) [4], som även benämns »alarminer«, eftersom de verkar som ett alarm för epitelcellsaktivering/-skada. Alarminfrisättningen ökar hos patienter med astma, och epitelceller är därför essentiella för att driva inflammationen vid astma [2]. Alarminerna IL-33 och TSLP är viktiga för att cDC2 ska migrera till lymfkörtlar och presentera allergener för naiva T-celler [3]. I denna cDC2-presentation är IL-4 viktigt, eftersom det driver differentieringen av Th2-celler. Ett kardinaltecken för allergisk astma är förhöjd förekomst av allergenspecifikt IgE. Induktionen av IgE kontrolleras av specialiserade IL-4- och IL-13-producerande follikulära T-hjälparceller (Tfh), som i lymfkörtlar in-

Jenny Mjösberg, professor i vävnadsimmunologi, Klinisk lung- och allergiforskning, institutionen för medicin Huddinge, Karolinska institutet; Karolinska universitetssjukhuset Huddinge
● jenny.mjosberg@ki.se

Johanna Emgård, postdoktoral forskare, Klinisk lung- och allergiforskning, institutionen för medicin Huddinge, Karolinska institutet

ducerar IgE-produktion från B-celler [5]. Receptorer för IgE uttrycks på ett flertal immunceller, såsom basofiler och mastceller, vilket leder till deras degranulering och frisättning av inflammatoriska mediatorer inklusive prostaglandiner, cytokiner och kemokiner [2]. IgE främjar också de dendritiska cellernas aktivering av Th2-celler, vilket utgör en positiv återkopplingsring i den allergiska inflammationen [2].

Differentierade Th2-celler kan också reagera på alarminer som frisätts från epitelceller som direkt respons på allergener, virus, svampar, cellulär skada eller luftburna irriteranter i till exempel avgaser eller rengöringsmedel [2]. Receptorer för alarminet IL-33 uttrycks på vävnadsresidenta Th2-celler, och de kan

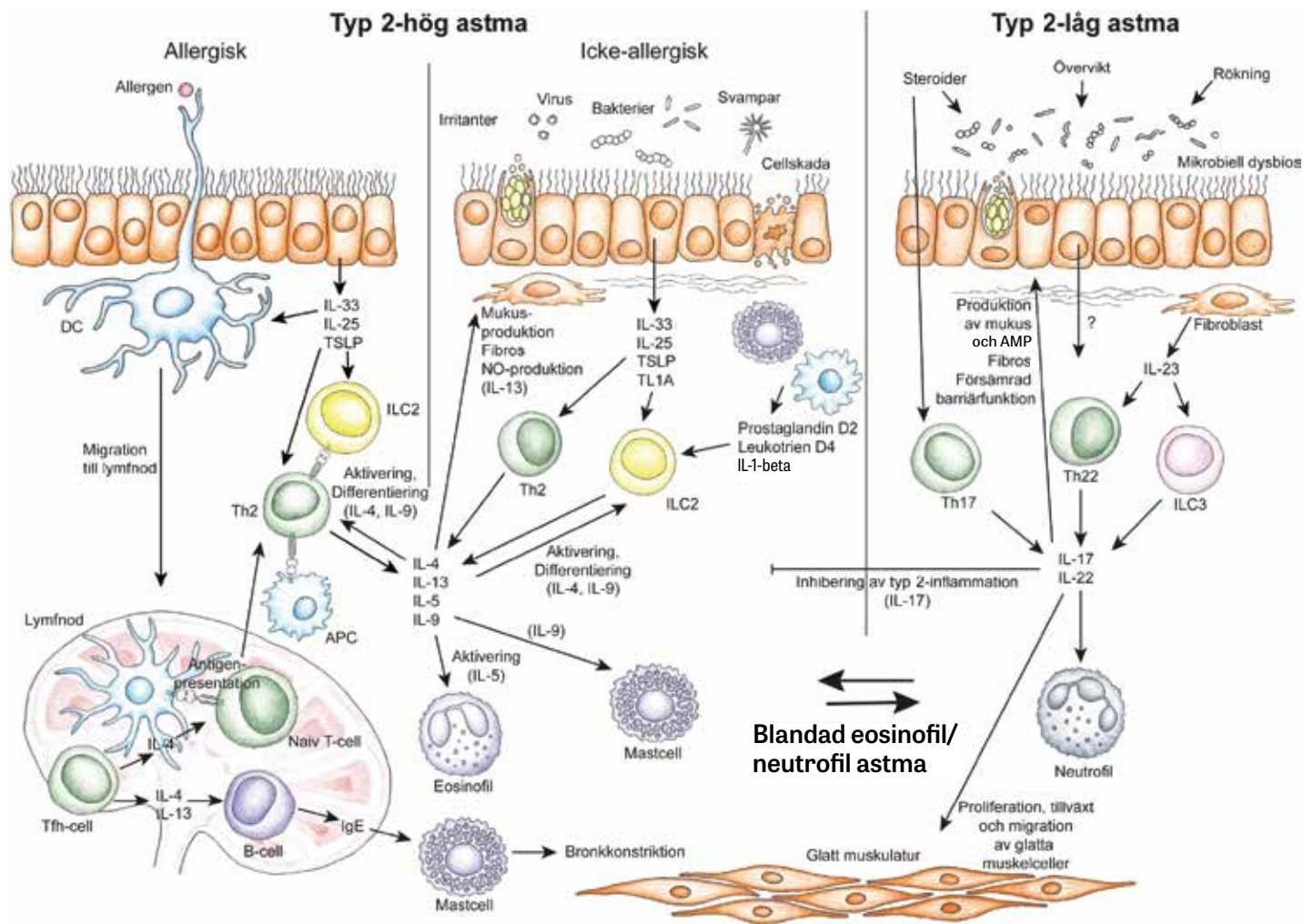
»Detta räknas därför som en medfödd icke-antigenberoende typ 2-respons som kan driva på typ 2-inflammation även i frånvaro av det initiala allergenet ...«

då reaktiveras vid återexponering för allergenet. Men alarminer kan aktivera Th2-celler även i frånvaro av allergener presenterade på de dendritiska cellerna [6]. Detta räknas därför som en medfödd icke-antigenberoende typ 2-respons som kan driva på typ 2-inflammation även i frånvaro av det initiala allergenet, förutsatt att det finns stimuli för alarminproduktion. Kliniskt kan det till exempel förklara varför personer med allergisk astma får förvärrade symtom vid luftvägsinfektioner orsakade av exempelvis rinovirus eller respiratoriskt syncytialvirus (RSV), vilka stimulerar alarminproduktion från epitelet [7] (Figur 1).

En ytterligare förklaring till detta är att icke-allergisk typ 2-inflammation också drivs av så kallade medfödda lymfoida celler typ 2 (ILC2), som inte aktiveras av allergener presenterade på dendritiska celler utan av epitelcellsderiverade alarminer (IL-33, TSLP och TL1A) på sättet som beskrivs ovan [8]. I fallet med virusexacerberad astma har studier visat att rinovirusinfektion hos personer med astma leder till högre ILC2-frekvenser i luftvägsbiopsier än i friska kontroller. Vidare visar nyfödda med svår RSV-infektion högre ILC2-frekvenser i nässlemhinna än barn med lindrig infektion. Mekanismerna för ökad typ 2-aktivitet vid virusinfektion hos personer vid astma är ofullständigt kartlagda, men indikerar defekt typ 1-interferonrespons [2]. Personer med astma har näm-

HUVUDBUDSKAP

- Inflammationen vid astma drivs av ett komplext och patologiskt samspel mellan luftvägsepitelet och immunförsvaret.
- Astma är en heterogen sjukdom med distinkta underliggande inflammatoriska mekanismer hos olika patienter, vilket illustreras väl av den variabla responsen på antiinflammatoriska behandlingar.
- Typ 2-hög astma karaktäriseras av eosinofil inflammation som är relativt väl immunologiskt karaktäriserad, medan de inflammatoriska mekanismerna bakom typ 2-låg astma är särskilt heterogena och odefinierade.
- Forskningsinsatser bör inriktas på translationella studier av luftvägsmaterial med särskilt fokus på samspel mellan olika cellulära aktörer i typ 2-hög, men även typ 2-låg astma.



Figur 1. Schematisk illustration av de immunologiska mekanismerna bakom allergisk och icke-allergisk typ 2-hög astma samt typ 2-låg astma.

ligen lägre nivåer av typ 1-interferoner vid virusinfektion, och dessa är inte bara kritiska för virusimmunitet, utan inhiberar också ILC2 [2]. ILC2 aktiveras också av faktorer producerade av makrofager, dendritiska celler och mastceller, till exempel prostaglandin D2, leukotrien D4 och IL-1-beta [8]. ILC2 har i experiment på möss och allergenprovokationsstudier av patienter med astma [9] visat sig vara viktiga även vid allergisk luftvägsinflammation. Detta indikerar en roll för både ILC2 och Th2-celler i att driva både allergisk och icke-allergisk typ 2-astma. Gemensamt för Th2- och ILC2-celler som driver astma är deras vävnadsresiden-ta beteende, men även deras produktion av typ 2-cytokiner IL-4, -5, -9 och -13, vilka ses vid både allergisk och icke-allergisk typ 2-astma [2] (Figur 1).

Betydelsen av typ 2-cytokiner

IL-4 driver differentiering av både ILC2- och Th2-celler och inducerar, tillsammans med IL-13, IgE-produktion från B-celler [4]. IL-13 har även effekter på epitelceller genom att stimulera produktion av mukos och driva fibros, funktioner som evolutionärt utvecklats för att kapsla in och stöta bort parasiter, men som vid astma driver bildning av mukos och mukosproppar samt

stela och förtjockade bronkvägg [10]. IL-13 inducerar också produktion av kväveoxid (NO) från epitelet [11], vilket kan mätas som fraktionen av utandad kväve-

»IL-13 har även effekter på epitelceller genom att stimulera produktion av mukos och driva fibros, funktioner som evolutionärt utvecklats för att kapsla in och stöta bort parasiter ...«

oxid (FeNO), en kliniskt användbar typ 2-markör.

IL-5 är ett viktigt cytokin vid typ 2-astma eftersom det tillsammans med kemokinet CCL26 [12] driver den eosinofili som är så karakteristisk för både allergisk och icke-allergisk typ 2-hög astma. Eosinofiler är viktiga effektorceller vid astma genom frisättning av cytotoxiska molekyler till exempel eosinofilt katjon-

protein och primärt basiskt protein samt galektin-10, som utgör de mukusproppar som framför allt ses hos patienter med svår astma [4].

IL-9 är ett intressant men svårstuderat cytokin, eftersom det produceras i höga nivåer under de första timmarna efter aktivering av ILC2- och Th2-celler [4, 13]. Receptorer för IL-9 uttrycks på både ILC2- och Th2-celler, och rollen för IL-9 verkar främst vara att verka som en positiv återkopplingsslinga på aktiveringen och stabiliseringen av ILC2- och Th2-celler [13]. Rollen för stabilt IL-9-producerande Th (Th9)-celler vid astma är mer oklar [4]. IL-9 har också viktiga effekter på mastceller [2].

Betydelsen av typ 2-cytokiner vid typ 2-hög astma demonstreras väl av de biologiska behandlingar som finns tillgängliga för patienter med svår astma. Dessa utgörs av monoklonala antikroppar riktade mot alfa-subenheten av receptorn för IL-4 och IL-13 (IL-4R-alfa; dupilumab), IL-5 (mepolizumab/reslizumab) och alfa-subenheten av IL-5-receptorn (IL-5R-alfa; benralizumab). Under 2023 godkändes också en monoklonal antikropp mot TSLP (tezepelumab) för behandling av svår astma. Biologisk behandling av TSLP är särskilt intressant, då detta cytokin är kopplat till steroidresistens hos ILC2-celler [14], det vill säga att tezepelumab eventuellt verkar genom att öka steroidkänsligheten hos typ 2-lymfocyter. Detta återstår dock att undersöka. Ingen av de befintliga biologiska behandlingarna leder dock till optimal astmakontroll hos alla patienter, vilket indikerar att inflammationen hos vissa patienter drivs av icke-typ 2-relaterade mekanismer.

Typ 2-låg astma

Denna form av astma definieras av avsaknad av typ 2-markörer såsom eosinofili, FeNO och allergenspecifikt IgE, men det saknas fortfarande specifika biomarkörer och biologisk behandling specifikt indikerad för icke-typ 2-astma. Tezepelumab är visserligen

»Liksom typ 2-hög astma är också detta en heterogen patientgrupp där inflammationen sannolikt drivs av olika faktorer i olika patienter.«

godkänt för behandling av typ 2-låg astma (lågt FeNO, låga blodeosinofiler). Dess verkan kan eventuellt förklaras av blockeringen av TSLP:s effekt på mastceller i luftvägarna [15], men effekten i denna patientgrupp är lägre än hos patienter med höga typ 2-biomarkörer [16]. Även om typ 2-låg astma är ovanligare så är den oftare svårare och mer steroidresistent än typ 2-hög astma [17], vilket gör att mer forskning krävs för att hitta effektiva behandlingar för denna typ av inflammation. Liksom typ 2-hög astma är också detta en heterogen patientgrupp där inflammationen sannolikt drivs av olika faktorer i olika patienter. Konsortiet U-Biopred (Unbiased biomarkers for the prediction of respiratory disease outcomes) har identifierat ett pa-

tientkluster med höga neutrofiler i sputum samt hög kortikosteroidanvändning som också uppvisade högt inflammationsuttryck i sputum, framför allt relaterat till IL-1-beta [18]. En annan form av typ 2-låg astma, som observerades i samma U-Biopred-kohort, karaktäriseras av aktivering av ett inflammatoriskt program som definieras av IL-17- och IL-22-produktion [17, 19, 20] (Figur 1). Detta så kallade typ 3-program har vävnadsmodulerande effekter i luftvägarna [21] och verkar i vårt försvar mot extracellulära bakterier och svampar framför allt genom rekrytering av neutrofiler och produktion av antimikrobiella peptider från epitelet [21]. Detta stämmer väl överens med observationen att många patienter med typ 2-låg astma uppvisar mikrobiell dysbios och hög frekvens av neutrofiler i sputum [17]. Rökning, övervikt och användning av kortikosteroider är också kopplade till högre förekomst av neutrofiler i sputum [17]. Eftersom rökning, övervikt och användning av inhaled kortikosteroider ökar risken för vissa luftvägsinfektioner [22-24] är det möjligt att dessa faktorer kan orsaka mikrobiell dysbios, vilket driver typ 3-inflammation och neutrofil astma. Det finns också data som tyder på att kortikosteroider direkt kan stimulera IL-17-produktion [25] och därmed driva neutrofilastma samtidigt som typ 2-inflammationen hämmas [25], vilket ytterligare bidrar till typ 2-låg-endotypen. Detta betyder inte nödvändigtvis att kortikosteroider har en drivande roll i typ 2-låg astma, och kortikosteroider utgör tveklöst en hörnsten i behandlingen av typ 2-hög astma. Rollen för IL-17 i astma har även ifrågasatts eftersom biologisk behandling med en anti-IL-17-antikropp inte visade sig effektiv mot astma [2]. Studiekohorten var dock inte selekterad på neutrofil astma, vilket eventuellt förklarar avsaknaden av behandlingseffekt. En annan öppen fråga är vilken neutrofilers roll vid typ 2-låg astma är. Till skillnad från eosinofiler, vars effekter är väldokumenterade och kan blockeras via biologiska läkemedel mot IL-5/IL-5-receptorn, så är neutrofilers roll mindre tydlig och har diskuterats som ett accidentellt fynd vid typ 2-låg astma. Neutrofiler frisätter dock mer granulaproteiner (till exempel myeloperoxidas och elastas) vid astma och skulle därför kunna bidra till vävnadsskada i luftvägarna [2].

Blandad eosinofil/neutrofil astma

Hos vissa patienter förekommer höga nivåer av eosinofiler parallellt med höga nivåer av neutrofiler i sputum. Personer med så kallad blandad eosinofil/neutrofil astma uppvisar lägre lungfunktion och mer frekventa exacerbationer än patienter med enbart höga eosinofiler eller enbart höga neutrofiler [26]. I en longitudinell studie hade dessa patienter dessutom stadigt sjunkande lungfunktion, vilket visar på behovet av fungerande behandling för denna patientgrupp. För detta krävs ökad förståelse av de underliggande sjukdomsmekanismerna, vilket har varit en utmaning då tillförlitliga djurmodeller av denna endotyp saknas. Intressant nog har djurförsök visat att upprepad exponering för kvalsterallergen ger en blandad eosinofil/neutrofil luftvägsinflammation, medan den mer konventionella metoden för att framkalla eosinofil luftvägsinflammation involverar sensibilisering följt av en allergenexponering [27]. För personer med allergisk eosinofil/neutrofil astma verkar därför det

»Möjligheten att undersöka samspelet mellan immunceller, epitel, stromaceller och andra aktörer i den astmatiska inflammationen ... kommer sannolikt att vidare öka vår kunskapsbas och förståelsen av astma.«

allergena exponeringsmönstret ha en viktig roll för den inflammatoriska karaktären.

Regulatoriska mekanismer

I tillägg till de inflammatoriska mekanismerna vid astma karaktäriseras sjukdomen också av en avsaknad av dämpande immunmekanismer, till exempel T-hjälparceller som producerar IL-10 som verkar immunhämmande [28]. Även ILC2 kan producera IL-10, till exempel vid allergen immunterapi [29], men huruvida dessa celler är felreglerade vid astma återstår att undersöka.

Kunskapsluckor – hur kan vi fylla dem?

De underliggande immunologiska mekanismerna vid astma har till stor del utretts i olika djurmodeller av luftvägsinflammation som i varierande grad reflekterar den inflammation som ses hos personer med astma. Dock bygger till exempel användningen av biologiska behandlingar på basala upptäckter som gjorts i in vitro-kulturer av humana lymfocyter samt djurmodeller av luftvägsinflammation redan under 1980/1990-talen [30, 31], vilket är ett bevis för användbarheten av sådana modeller för att förstå och behandla astma hos patienter. Men modellerna har trots allt sina begränsningar, som till viss del övervunnits genom den explosionsartade teknologiska utvecklingen inom cellbiologi/immunologi under 2010-talet, framför allt genom så kallade omiker, som nu möjliggör djuplodande immunologiska och patofysiologiska undersökningar av små vävnadsprov från patienter

med astma [32]. Longitudinella studier av sådant material från patienter med/utan behandling kommer att krävas för att verkligen öka vår förståelse för sjukdomen, inte minst den enigmatiska typ 2-låga inflammationen. Möjligheten att undersöka samspelet mellan immunceller, epitel, stromaceller och andra aktörer i den astmatiska inflammationen i olika modellsystem, till exempel multicellulära komplexa organoider samt primära lungmaterial, kommer sannolikt att vidare öka vår kunskapsbas och förståelsen av astma.

Den kliniska vinsten med att förstå astmans immunologi

Ökad kunskap om de underliggande immunologiska processerna och samspelet med luftvägsepitelet är essentiell för att förstå inflammationen vid astma och att i förlängningen diagnostisera och behandla den. Det är uppenbart att inflammationen ser olika ut hos olika patienter, eftersom patienter svarar olika bra på de immunmodulerande behandlingarna som finns tillgängliga. Det finns därför ett stort behov av individanpassad behandling. För att sådana precisionsmedicinska strategier ska bli verklighet krävs biomarkörer som kan definiera den individuella patientens inflammation, vilket sedan kan vägleda valet av behandling. Detta gäller både befintliga behandlingar och framtida sådana som kan utvecklas baserat på nyupptäckta immunologiska mål. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2025;122:24151*

REFERENSER

- Pulendran B, Artis D. New paradigms in type 2 immunity. *Science*. 2012;337(6093):431-5.
- Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma. *Cell*. 2021;184(6):1469-85.
- Leon B. Understanding the development of Th2 cell-driven allergic airway disease in early life. *Front Allergy*. 2022;3:1080153.
- Hammad H, Debeuf N, Aegerter H, et al. Emerging paradigms in type 2 immunity. *Annu Rev Immunol*. 2022;40:443-67.
- Gowthaman U, Chen JS, Zhang B, et al. Identification of a T follicular helper cell subset that drives anaphylactic IgE. *Science*. 2019;365(6456):eaaw6433.
- Guo L, Huang Y, Chen X et al. Innate immunological function of TH2 cells in vivo. *Nat Immunol*. 2015;16(10):1051-9.
- Hansel TT, Tunstall T, Trujillo-Torralbo MB, et al. A comprehensive evaluation of nasal and bronchial cytokines and chemokines following experimental rhinovirus infection in allergic asthma: increased interferons (IFN- γ and IFN- λ) and type 2 inflammation (IL-5 and IL-13). *EBioMedicine*. 2017;19:128-38.
- Spits H, Mjösberg J. Heterogeneity of type 2 innate lymphoid cells. *Nat Rev Immunol*. 2022;22:701-12.
- Winkler C, Hochdörfer T, Israelsson E, et al. Activation of group 2 innate lymphoid cells after allergen challenge in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(1):61-9.e7.
- Zhu Z, Homer RJ, Wang Z, et al. Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eosinophil production. *J Clin Invest*. 1999;103(6):779-88.
- Suresh V, Mih JD, George SC. Measurement of IL-13-induced iNOS-derived gas phase nitric oxide in human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007;37(1):97-104.
- Provost V, Larose MC, Langlois A, et al. CCL26/eotaxin-3 is more effective to induce the migration of eosinophils of asthmatics than CCL11/eotaxin-1 and CCL24/eotaxin-2. *J Leukoc Biol*. 2013;94(2):213-22.
- Turner JE, Morrison PJ, Wilhelm C, et al. IL-9-mediated survival of type 2 innate lymphoid cells promotes damage control in helminth-induced lung inflammation. *J Exp Med*. 2013;210(13):2951-65.
- Liu S, Verma M, Michalec L, et al. Steroid resistance of airway type 2 innate lymphoid cells from patients with severe asthma: The role of thymic stromal lymphopoietin. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):257-68.e6.
- Sverrild A, Hansen S, Hvidtfeldt M, et al. The effect of tezepelumab on airway hyperresponsiveness to mannitol in asthma (UPSTREAM). *Eur Respir J*. 2021;59(1):2101296.
- Corren J, Menzies-Gow A, Chupp G, et al. Efficacy of tezepelumab in severe, uncontrolled asthma: pooled analysis of the PATHWAY and NAVIGATOR clinical trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208(1):13-24.
- Kermani NZ, Li CX, Versi A, et al; U-BIOPRED Project Team. Endotypes of severe neutrophilic and eosinophilic asthma from multi-omics integration of U-BIOPRED sputum samples. *Clin Transl Med*. 2024;14(7):e1771.
- Rossios C, Pavlidis S, Hoda U, et al; Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Diseases Outcomes (U-BIOPRED) Consortium Project Team. Sputum transcriptomics reveal upregulation of IL-1 receptor family members in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):560-70.
- Östling J, van Geest M, Schofield JPR, et al; U-BIOPRED Study Group. IL-17-high asthma with features of a psoriasis immunophenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(5):1198-213.
- Irvin C, Zafar I, Good J, et al. Increased frequency of dual-positive TH2/TH17 cells in bronchoalveolar lavage fluid characterizes a population of patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1175-86.e7.
- Margelidon-Cozzolino V, Tsicopoulos A, Chenivesse C, et al. Role of Th17 cytokines in airway remodeling in asthma and therapy perspectives. *Front Allergy*. 2022;3:806391.
- Jiang C, Chen Q, Xie M. Smoking increases the risk of infectious diseases: a narrative review. *Tob Induc Dis*. 2020;18:60.
- Yang W, Yang Y, Guo Y, et al. Obesity and risk for respiratory diseases: a Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1197730.
- Yang M, Zhang Y, Chen H, et al. Inhaled corticosteroids and risk of upper respiratory tract infection in patients with asthma: a meta-analysis. *Infection*. 2019;47(3):377-85.
- Gupta A, Dimeloe S, Richards DF, et al. Defective IL-10 expression and in vitro steroid-induced IL-17A in paediatric severe therapy-resistant asthma. *Thorax*. 2014;69(6):508-15.
- Hastie AT, Mauger DT, Denlinger LC, et al; NHLBI SARP 3 Investigators. Baseline sputum eosinophil + neutrophil subgroups' clinical characteristics and longitudinal trajectories for NHLBI Severe Asthma Research Program (SARP 3) cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):222-6.
- Branchett WJ, Stölting H, Oliver RA, et al. A T cell-myeloid IL-10 axis regulates pathogenic IFN- γ -dependent immunity in a mouse model of type 2-low asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(2):666-78.e9.
- Hartl D, Koller B, Mehlhorn AT, et al. Quantitative and functional impairment of pulmonary CD4⁺CD-25hi regulatory T cells in pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(5):1258-66.
- Golebski K, Layhadi JA, Sahiner U, et al. Induction of IL-10-producing type 2 innate lymphoid cells by allergen immunotherapy is associated with clinical response. *Immunity*. 2021;54(2):291-307.e7.
- Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, et al. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol*. 1986;136(7):2348-57.
- Woodrow JS, Sheats MK, Cooper B et al. Asthma: the use of animal models and their translational utility. *Cells*. 2023;12(7):1091.
- Sikkema L, Ramírez-Suástegui C, Strobl DC, et al; Lung Biological Network Consortium. An integrated cell atlas of the lung in health and disease. *Nat Med*. 2023;29(6):1563-77.

SUMMARY

The immunopathology of asthma

Type 2 (T2) high asthma, characterized by T2 markers such as eosinophilia, is driven by type 2 innate lymphoid cells (ILC2) and allergen-activated T helper (Th2) cells. Epithelial-derived cytokines called alarmins, IL-33, TSLP, IL-25 and TL1A, acting on dendritic cells and ILC2, are key in driving both allergic and non-allergic T2 high asthma. Alarmins are produced in response to allergens, pathogens, pollutants etc. Cytokines produced by Th2 cells and ILC2 cause the immunopathology of asthma including eosinophilia, mast cell activation, goblet cell hyperplasia and fibrosis, which in turn causes airway hyperresponsiveness, bronchoconstriction, tissue remodeling and mucus hypersecretion. However, asthma also occurs in patients devoid of T2 markers. The immunological mechanisms of so called T2 low asthma seems to be related to IL-22/IL-17 cytokines and/or inflammasome activation, but much research remains to unravel the etiology and mechanisms to identify ways of effectively treating T2 low asthma.