



THYMIC STROMAL LYMPHOPOIETIN (TSLP) VÀ BỆNH PHỔI

TS. BS. NGUYỄN VĂN THÀNH

Cán bộ giảng ĐHYD Cần Thơ

Các chữ viết tắt có trong bài:

TSLP, TSLPR	Một loại cytokine của tế bào biểu mô (Thymic stromal lymphopoietin) và thụ thể (Thymic stromal lymphopoietin receptor)
Th2	T helper type 2
T NK	Natural killer T cell
DC	Tế bào đuôi gai (Dendritic cells)
IL	Interleukin
IFN- γ	Interferon gamma
TGF- β	Transforming growth factor beta
CD (CD 4, CD 8)	Cluster of differentiation (cụm biệt hóa hay còn được gọi là yếu tố quyết định phân loại, thường được viết tắt là CD) được sử dụng để xác định và khảo sát các phân tử bề mặt tế bào.
Fc (Ig antibody)	Fragment crystallizable (mảnh đuôi kháng thể Ig)

Tóm Tắt:

TSLP đóng một vai trò trung tâm trong quá trình viêm do biểu mô, bắt đầu bằng phản ứng với những kích thích từ môi trường dẫn đến nhiều con đường phản ứng viêm bẩm sinh và thu được. Mặc dù nhận định ban đầu TSLP thúc đẩy quá trình viêm Th2 sau khi được giải phóng khỏi biểu mô nhưng cũng đã có bằng chứng cho thấy TSLP cũng đóng một vai trò trong các quá trình viêm không phải Th2, liên quan đến cả tế bào miễn dịch và tế bào cấu trúc. Có rất nhiều tương tác giữa TSLP với các loại tế bào. Ở những bệnh nhân bị hen, việc tạo ra TSLP dường như bị rối loạn điều hòa, tạo ra quá mức so với những người khỏe mạnh và điều này có tương quan với mức độ nặng của bệnh cũng như với mức độ tắc nghẽn đường thở. Các yếu tố của sinh lý bệnh hen, bao gồm tăng phản ứng đường thở, sản xuất quá mức chất nhầy và tái tạo đường thở, ít nhất một phần là do TSLP thúc đẩy thông qua các tác động xuôi dòng, kích hoạt tiền viêm. Với vai trò như vậy TSLP trở thành một mục tiêu điều trị hấp dẫn. Điều trị sinh học là một khuynh hướng trong y học hiện đại và đang được áp dụng trong nhiều dạng bệnh lý. Trong chuyên khoa hô hấp, hen là lĩnh vực được áp dụng nhiều nhất trị liệu sinh học. Những hiểu biết cơ bản trong lĩnh vực này sẽ giúp cho thầy thuốc thực hành tiếp cận trị liệu này hợp lý. Bài viết tổng quan này đề cập tới những thông tin liên quan tới TSLP và triển vọng ứng dụng thực hành trong điều trị hen và các bệnh lý phổi.

Abstract: Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) and Lung Disease

TSLP plays a central role in epithelial inflammation, which begins with responses to environmental stimuli leading to multiple innate and acquired inflammatory response pathways. Although it was initially assumed that TSLP promotes Th2 inflammation after it is released from the epithelium, there is also evidence that TSLP also plays a role in non-Th2 inflammatory processes, involving both immune and structural cells. There are many interactions between TSLP and cell types. In asthmatic patients, TSLP production appears to be dysregulated, overproduced compared with healthy subjects, and this correlates with severity of disease as well as with degree of airway obstruction. Factors of asthma pathophysiology, including airway hyperreactivity, mucus overproduction, and airway remodeling, are at least in part driven by TSLPs promoted



through downstream effects that trigger proinflammatory. With such a role TSLP becomes an attractive therapeutic target. Biological treatment is a trend in modern medicine and is being applied in many forms of pathology. In respiratory medicine, asthma is the most applied area of biological therapy. Basic understandings in this area will help physicians practice this therapeutic approach. This review article deals with information related to TSLP and its prospective practical application in the treatment of asthma and lung diseases.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Lớp tế bào biểu mô là đại diện cho tuyến phòng thủ đầu tiên của cơ thể chống lại vi khuẩn và các kháng nguyên lạ xâm nhập khi tiếp xúc với các bề mặt cơ thể như da, ruột và đường hô hấp. Các nghiên cứu gần đây đã cho thấy cytokine (các peptid, được tiết ra từ một số loại tế bào miễn dịch, có chức năng như là tín hiệu tế bào, thí dụ như interferon, interleukin, yếu tố tăng trưởng) của các tế bào biểu mô đóng một vai trò quan trọng trong việc hình thành phản ứng miễn dịch và trong cơ chế bệnh sinh của các bệnh qua trung gian đáp ứng miễn dịch. Tổng quan ngắn này tập trung vào TSLP, một loại cytokine (*thymic stromal lymphopoietin*, chất lần đầu được phát hiện từ nuôi cấy tế bào mô đệm tuyến ức của chuột, tạm dịch là yếu tố tăng trưởng và biệt hóa lymphocyte T) có nguồn gốc từ tế bào biểu mô da, ruột, phổi và tuyến ức. TSLP đã tạo ra rất nhiều sự chú ý vì nó đóng vai trò chủ đạo trong điều hòa quá trình viêm thông qua Th2. Với chức năng như vậy, TSLP được xem là mắt xích chính trong sinh bệnh học nhiều bệnh dị ứng. Trên cơ sở này, bài viết cũng sẽ đề cập tới vai trò của TSLP trong sinh bệnh học một số bệnh phổi và ứng dụng thực hành.

THYMIC STROMAL LYMPHOPOIETIN (TSLP)

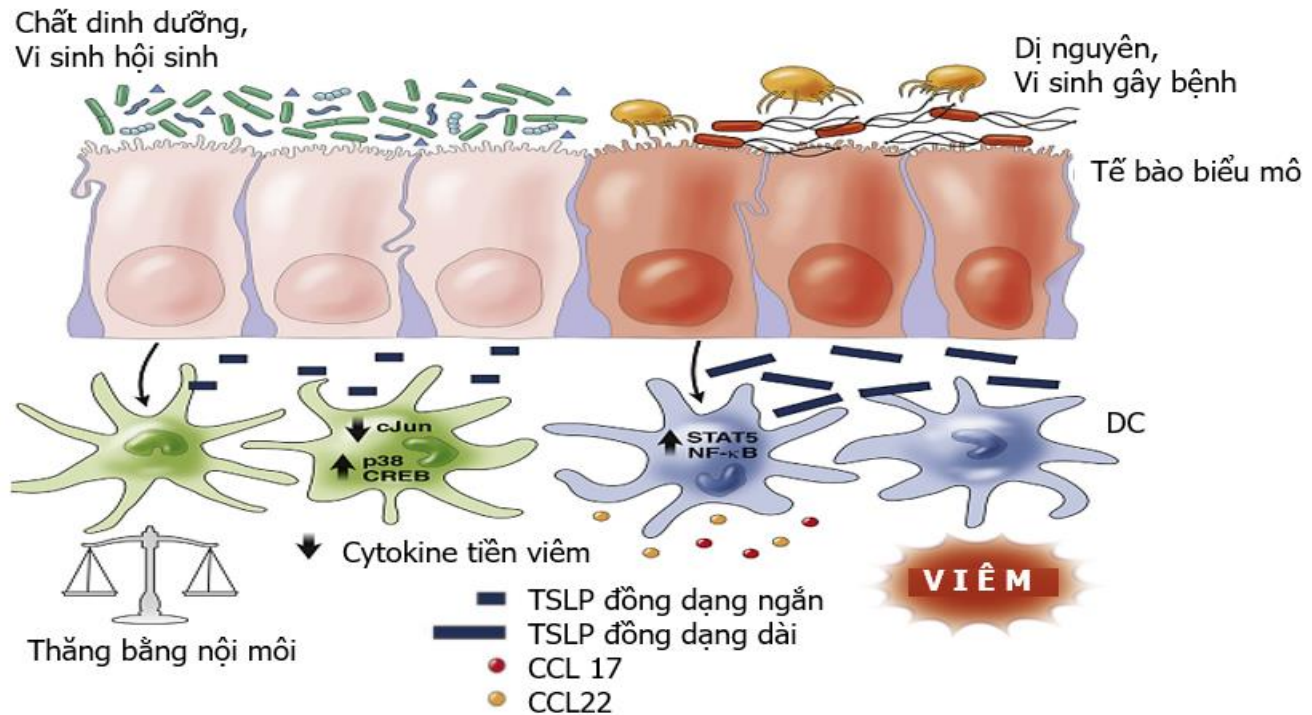
Trên người, con đường tín hiệu được kích hoạt bởi TSLP đã được nghiên cứu rộng rãi và việc điều chỉnh gia tăng loại cytokine này có liên quan đến nhiều bệnh qua trung gian Th2. Tuy nhiên, TSLP cũng tham gia làm trung gian cho một số chức năng cân bằng miễn dịch ở cả ruột và tuyến ức. Như vậy, dường như đã có một nghịch lý chức năng miễn dịch giữa đảm bảo thăng bằng và tham gia gây bệnh. Các nghiên cứu [1] đã xác định được TSLP có hai đồng dạng (*isoform*) và được điều khiển bởi các chất hoạt hóa (*promoter*) riêng biệt. Đồng dạng ngắn TSLP làm trung gian điều hòa thăng bằng miễn dịch trong khi đồng dạng dài TSLP bình thường chỉ được tạo ra ở mức thấp, không phát hiện được. Dạng đồng dạng dài chỉ thể hiện vai trò bệnh lý khi được tạo ra quá mức trong tình trạng viêm ở một số mô (**hình 1 và bảng 1**).

Thoạt đầu TSLP được cho rằng có khả năng thúc đẩy sự phát triển và hoạt hóa của tế bào B nhưng cho đến nay cytokine này được biết là có tác động trên phạm vi rộng, trên cả dòng tế bào tạo máu và không tạo máu, trong đó bao gồm cả tế bào đuôi gai (DC), basophils, bạch cầu ái toan, tế bào mast, CD4 +, CD8 +, tế bào T diệt tự nhiên (*natural killer T, T NK*), tế bào T điều hòa (*Treg*), tế bào B và tế bào biểu mô. Vai trò của TSLP trong việc thúc đẩy phản ứng Th2 đã được nghiên cứu rộng rãi trong các bệnh lý dị ứng ở phổi, da và hiện nay chúng ta

ngày càng có nhiều bằng chứng rõ ràng rằng TSLP có thể tác động đến nhiều trạng thái bệnh ở nhiều hệ thống cơ quan, bao gồm cả việc phong tỏa phản ứng Th1/Th17 và thúc đẩy ung thư hay các bệnh tự miễn dịch [2].

Tín hiệu TSLP được truyền thông qua thụ thể (TSLPR) có trên nhiều loại tế bào trong hệ thống miễn dịch bẩm sinh và thu được. TSLP có ảnh hưởng sâu sắc đến sự phân cực của tế bào đuôi gai để thúc đẩy sản xuất cytokine từ Th2. Nó cũng trực tiếp thúc đẩy sự phân chia tế bào T khi đáp ứng với việc kích hoạt thụ thể tế bào T (TCR) và sản xuất cytokine Th2. TSLP cũng hỗ trợ tăng

sinh và biệt hóa lymphocyte B. TSLP tiếp tục khuếch đại sản xuất cytokine Th2 bởi tế bào mast và tế bào T NK. Những đặc tính này đã tạo cho TSLP có một vai trò quan trọng trong việc thúc đẩy quá trình viêm qua trung gian Th2. Trong bệnh hen, TSLP được điều chỉnh tăng lên (*upregulation*) trong biểu mô phế quản [3]. Các yếu tố điều chỉnh làm giảm TSLP hiện nay còn chưa được biết rõ, có thể là IFN- γ , TGF- β và IL-17. Tuy nhiên, các yếu tố điều chỉnh quá trình viêm Th2, chẳng hạn như IL-10, TGF- β , hoặc IFN- γ , không cho thấy tác dụng ức chế giải phóng TSLP từ các mẫu da người được kích thích bởi các tế bào tiền viêm và Th2 [3].



Hình 1. Mô hình giới thiệu hiệu ứng và điều hòa TSLP của tế bào biểu mô với các kích thích và vai trò của DC. Trên các bề mặt có vai trò như hàng rào bảo vệ có sự tồn tại sinh sống của vi sinh vật hội sinh, vi khuẩn như *E. coli* và các chất dinh dưỡng như vitamin D, chúng tăng cường biểu hiện TSLP ngắn. Các tác nhân gây bệnh như *S. typhimurium* và các chất gây dị ứng như mật bụi nhà điều chỉnh các đồng dạng dài [1].



Bảng 1. Biểu hiện các đồng dạng TSLP trong các trạng thái bệnh lý [1]

Bệnh lý	Đồng dạng TSLP ngắn	Đồng dạng TSLP dài
Hen	-	↑↑
Crohn's	↓↓	-
Viêm đại tràng hoại tử	-	↑
Bệnh viêm ruột non dị ứng (celiac)	↓↓	↓↓
Viêm da dị ứng	↓↓	↑
Bệnh vẩy nến	-	↑↑
- Không tăng, ↑↑ Tăng, ↓↓ Giảm		

TLSP có chức năng như là các tín hiệu cảnh báo nguy hiểm do tế bào biểu mô tạo ra và truyền xuống lớp mô dưới niêm mạc từ đó kết nối thông tin đối với nhiều loại tế bào về sự hiện diện của tác nhân gây bệnh/dị ứng. Tế bào đuôi gai (DC) không phải là duy nhất trong các loại tế bào miễn dịch bẩm sinh đáp ứng với TSLP. Tế bào lymphoid bẩm sinh loại 2 (*innate lymphoid cells type 2, ILC2*) tăng tiết mạnh các cytokine Th2 IL4, IL5, và IL13 khi đáp ứng với TSLP một mình hoặc phối hợp với các cytokine khác để thúc đẩy quá trình viêm. Ở phổi, sự hợp lực (*synergy*) giữa TSLP, IL33 và IL25 thúc đẩy phản ứng của ILC2 đối với các chất gây dị ứng như trong quá trình giun sán di cư [4]. Hiện tượng tăng tiết TSLP trong mô viêm được quan sát thấy trong nhiều bệnh hoặc tình trạng dị ứng như viêm da, hen, viêm mũi, vẩy nến [5-9]. Các thụ thể của TLSP (TLSPR) trên các tế bào đích cũng được điều chỉnh tăng cường so với trạng thái ổn định [10,11]. Như vậy, ở người, sự thăng bằng giữa tăng tạo TSLP và mức độ trình diện TSLPR trên tế bào đích có vai trò then chốt trong sự hình thành bệnh. Lộ trình truyền dẫn thông tin TSLP/TSLPR đa dạng. Hiện nay các nghiên cứu còn đang làm sáng

tỏ lộ trình này cũng như xác định vai trò của sự điều hòa đáp ứng TSLP/TSLPR [12,13].

Trên các tế bào đường thở, kích thích từ TSLP tạo ra yếu, không đủ gây ra các biểu hiện bệnh lý. Phản ứng miễn dịch đủ tạo ra tình trạng viêm bệnh lý đường thở cần có sự kích thích của cả TSLP và kháng nguyên [14]. TSLP không chỉ có khả năng kích thích các tế bào viêm mà còn có thể kích thích tế bào tiết nhầy, làm tăng tiết và dị sản các tế bào này. Nhìn một cách tổng hợp, TSLP có khả năng khuếch đại đáp ứng viêm - miễn dịch cả bẩm sinh và thu được theo hướng cấp tính hay mạn tính [14].

LIÊN QUAN CỦA TSLP TRONG BỆNH PHỔI

TSLP có vai trò trong sinh bệnh học hen và nhiều bệnh lý hô hấp khác mặc dù vai trò sinh lý thực sự của TSLP trong sự tương tác với các tế bào phổi vẫn chưa được làm sáng tỏ đầy đủ [15]. Hầu hết dữ liệu hiện chỉ ra vai trò chính của TSLP là ở giai đoạn gây nhạy cảm/mồi (*sensitization/priming stage*) của bệnh dị ứng đường thở [2]. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng sự hoạt hóa DC



qua trung gian TSLP là nguyên nhân tạo ra các dạng kiểu hình bệnh quan sát được trên các mô hình hen ở chuột [16-20]. Phân tích trên các mẫu phổi của người bị hen và COPD cho thấy TSLP được tạo ra nhiều hơn so với người khỏe mạnh. Tuy nhiên, để đạt được hiệu quả điều trị theo cách kiểm soát TSLP thì cần biết rõ hơn hoạt động của TSLP để biết tác động lúc nào và ở đâu là có lợi [2].

Bên cạnh sự chú ý vai trò của TSLP trong hen, gần đây cũng đã có nghiên cứu cho thấy TSLP cũng có vai trò trong viêm tiểu phế quản do virus trên trẻ sơ sinh [21]. Viêm tiểu phế quản nặng do hầu hết các loại virus đường hô hấp phổ biến có liên quan tới tăng nồng độ TSLP, IL-33 trong đường thở và periostin, những yếu tố được xem là quan trọng trong sự phát triển của đáp ứng miễn dịch Th2. Điều này cho thấy nhiễm virus hô hấp giai đoạn đầu đời có thể làm thay đổi phản ứng miễn dịch liên quan tới phát triển hen và bệnh dị ứng về sau [21].

Hen là bệnh viêm mạn tính. Hiểu một cách truyền thống thì hen là bệnh lý với sự hiện diện của nhiều triệu chứng đặc trưng bao gồm tăng phản ứng đường thở, thâm nhập bạch cầu vào đường thở và mô phổi, xơ hóa dưới biểu mô, tăng tiết chất nhầy và tăng mạnh IgE huyết thanh. Hơn nữa, trong vài thập kỷ qua, vai trò quan trọng của Th2 và các cytokine, chemokine liên quan cũng đã được chứng minh trong cơ chế bệnh sinh của bệnh này. Cho đến gần đây, người ta cho rằng các tế bào có nguồn gốc tạo máu (*hematopoietic origin*) là tác nhân gây viêm chính trong bệnh hen và bản thân các tế bào biểu mô có thể đóng vai trò trung tâm trong việc điều chỉnh sự phát triển của bệnh. Điều này phần lớn bắt nguồn từ việc sản xuất các

cytokine như TSLP, IL-25 và IL-33, chúng dường như đóng vai trò là một mạng lưới kết nối giữa biểu mô và các dòng tế bào tạo máu. Đặc biệt, TSLP hiện đã được chứng minh là yếu tố cần và đủ trong việc hình thành bệnh trong các mô hình hen trên chuột cũng như ở trên người [22,23]. Sự hiện diện TSLP được phát hiện gia tăng trong đường thở người bị hen và sự biểu hiện quá mức của nó tương quan với mức độ nặng của bệnh [22,23].

Rõ ràng là bằng việc tạo ra đáp ứng miễn dịch không thích hợp thông qua Th2, TSLP đã đóng một vai trò quan trọng trong sinh bệnh học hen. Bên cạnh đó, còn có nhiều bằng chứng cho thấy TSLP có thể cũng đóng một vai trò trong các cơ chế làm làm tăng tính nhạy cảm của đường thở. Tính đa hình di truyền (*genetic polymorphisms*) của TSLP và thụ thể của nó có liên quan đến sự phát triển của bệnh dị ứng đường thở, sự khác nhau trong cách thức phản ứng với các kích thích đường thở giữa cá thể này với cá thể khác [13, 24-26]. Trong một nghiên cứu cho thấy SNP (đa hình đơn nucleotide, là các hình thái gây ra bởi đột biến điểm làm phát sinh các alen khác nhau chứa các bazơ thay thế tại một vị trí nhất định trên nucleotide) là cơ sở di truyền cho các dạng đáp ứng khác nhau của tế bào biểu mô với các chất hoạt hóa (*promoter*). Trong sự biến đổi di truyền này, TSLP hình thành một vị trí có chức năng mới, có khả năng tiếp nhận và phản ứng với chất hoạt hóa từ virus. [27]. Nghiên cứu này nhấn mạnh nhiễm virus là yếu tố tác động mạnh đối với các tế bào biểu mô hô hấp trong việc tạo ra TSLP. Điều này cho thấy mối quan hệ nhân quả giữa nhiễm virus và hen thông qua vai trò của phản ứng tạo TSLP của tế bào biểu mô đường thở. Trong một nghiên cứu



năm 2012, Lee HC và cs. [14] còn cho thấy không chỉ tế bào biểu mô hô hấp tăng tạo TSLP mà tất cả các tế bào quan trọng thu được từ bệnh nhân hen đều tăng nhạy cảm với TSLP khi nhiễm virus hợp bào hô hấp so với nhóm chứng khỏe mạnh [14]. Điều này cho phép ngoại suy rằng nhiễm virus có thể làm trầm trọng thêm các khiếm khuyết cơ bản bên trong tế bào biểu mô, dẫn đến tăng cường sản xuất TSLP. Đến lượt nó, khi mức TSLP tăng lên, điều này có thể đủ để kích hoạt phản ứng Th2 gây viêm và bắt đầu một vòng xoắn để cuối cùng dẫn đến sự phát triển bệnh hen [14].

Bằng chứng đầu tiên cho thấy vai trò quan trọng của TSLP đối với bệnh hen là từ sinh thiết phế quản lấy từ bệnh nhân hen và bệnh nhân khỏe mạnh không hen. Mô bệnh hen cho thấy sự biểu hiện của mRNA (mRNA thông tin, *messenger ribonucleic acid*) TSLP tăng lên đáng kể khi so sánh với mô đối chứng. Quan trọng nhất, Ying và cs. đã tìm thấy mối tương quan nghịch giữa biểu hiện mRNA TSLP và giá trị FEV₁ [22]. Với mối tương quan chặt chẽ giữa mức độ nặng của bệnh hen và giảm FEV₁ [28] đã cho thấy vai trò gây bệnh của TSLP trong sự phát triển và/hoặc tiến triển của bệnh hen. Nhiều nghiên cứu trên mô hình thực nghiệm trên động vật đã xác nhận giả thuyết này [16,17,29]. Tiếp tục xác minh rằng TSLP tăng lên trong phổi có thể thúc đẩy sự phát triển của bệnh hen, một số nghiên cứu cũng đã phát hiện ra rằng việc đưa trực tiếp TSLP qua đường mũi vào những con chuột có thể dẫn đến kiểu hình giống hen nếu chúng đã được gây nhạy cảm với kháng nguyên trước đó [17,29].

Nhiều nghiên cứu về sau đã cho thấy vai trò của TSLP trong các bệnh hô hấp khác ngoài

hen. Mou và cs. đã chứng minh rằng bệnh nhân viêm mũi dị ứng có tăng cao TSLP mRNA và protein trong niêm mạc mũi [7]. Một nghiên cứu năm 2007 của Zhang và cs. đã chứng minh rằng các tế bào cơ trơn đường thở của bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) có khả năng trình diện TSLP cao hơn để đáp ứng với các kích thích viêm IL-1 β và TNF- α [30]. Hút thuốc lá từ lâu đã được biết đến là một yếu tố nguy cơ đáng kể trong việc phát triển bệnh hen cũng như các đợt cấp của bệnh. Việc gây tiếp xúc với khói thuốc lá trên chuột dẫn đến sự gia tăng đáng kể biểu hiện TSLP và hơn nữa, việc gây nhiễm mũi chuột bằng khói thuốc lá cùng với chất gây dị ứng thực nghiệm OVA (albumin lòng trắng trứng) dẫn đến viêm phổi đặc trưng Th2 và hiện tượng này có thể bị chặn lại bằng cách sử dụng kháng thể trung hòa TSLP [31].

Có hai nghiên cứu năm 2005 đã chính thức xác định vai trò quan trọng của TSLP trong việc khởi phát bệnh hen *in vivo*. Zhou và cs. cho thấy có sự hiện diện đặc hiệu ở phổi của một gen chuyển (*transgene*) TSLP gây ra viêm đường thở dị ứng (hen), đặc trưng bởi sự xâm nhập một khối lượng lớn bạch cầu (bao gồm cả tế bào Th2), tăng sản tế bào hình cốc và xơ hóa dưới biểu mô, cũng như tăng nồng độ IgE trong huyết thanh [16]. Ngược lại, khi cho hít các kháng nguyên những con chuột thiếu TSLPR sẽ không phát triển bệnh hen [16,32]. Như vậy, các nghiên cứu này đã chứng minh TSLP là yếu tố cần thiết để khởi đầu viêm đường thở dị ứng trên chuột thực nghiệm.

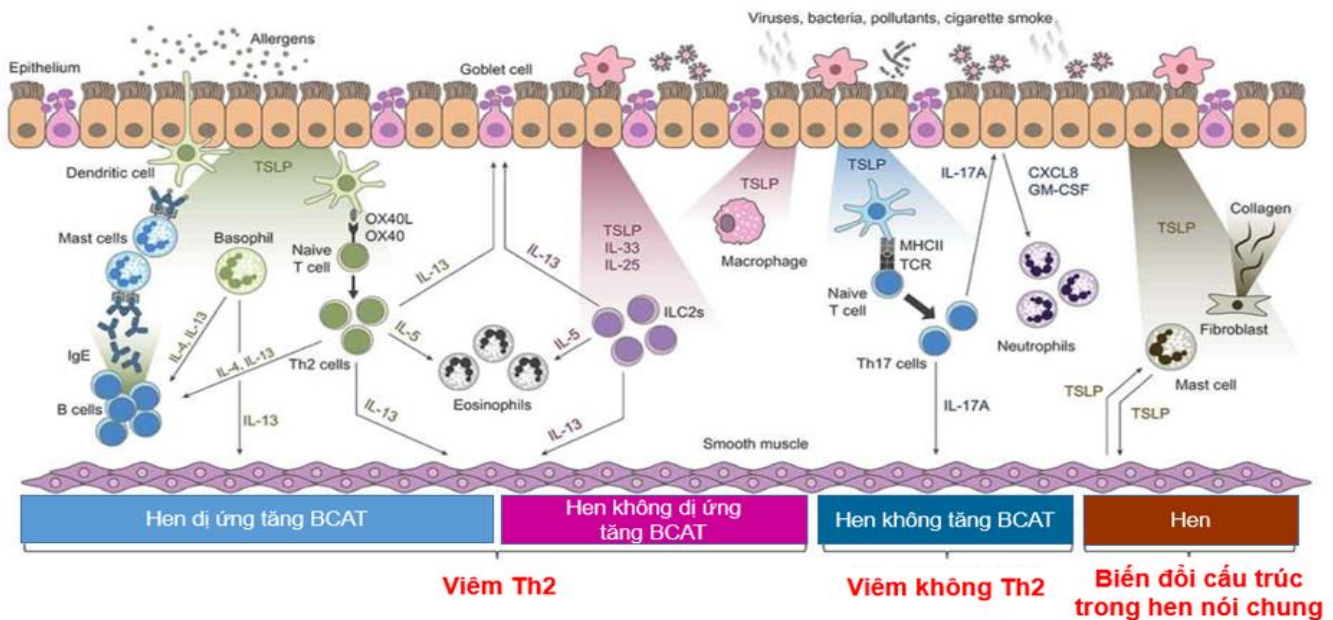
Cả TSLP và IL-13 đều là những cytokine cần thiết cho sự phát triển của chứng viêm dị ứng. Trên mô hình thực nghiệm viêm mũi dị ứng cho thấy TSLP là một chất trung gian



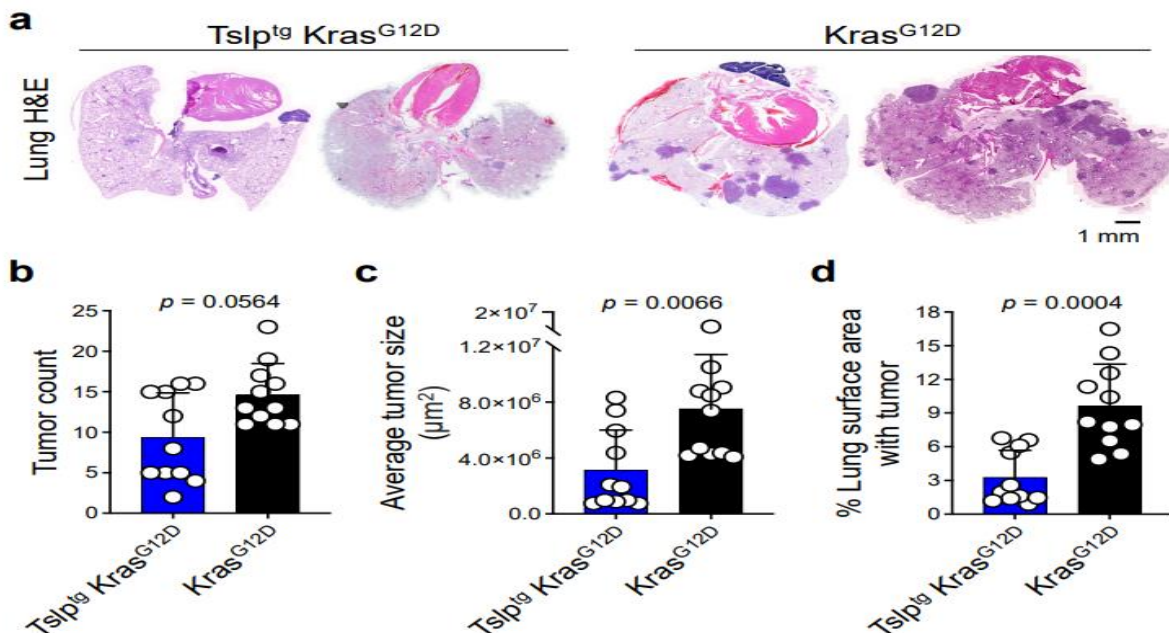
quan trọng gây ra tình trạng viêm dị ứng do IL-13 ở niêm mạc mũi. Kết hợp với những phát hiện gần đây xác định rằng IL-13 là một yếu tố quan trọng dẫn đến viêm dị ứng do TSLP, như vậy TSLP có thể hoạt động theo chiều xuôi (*downstream*) hay ngược dòng (*upstream*) với IL-13, do đó cung cấp thêm cơ sở giải thích lý do tại sao TSLP lại đóng vai trò trung tâm trong phát triển bệnh viêm dị ứng [33] (**hình 2**). Bên cạnh vai trò sớm và chính thống (*canonical effect*) trên các tế bào viêm kể trên, cũng đã có nghiên cứu cho thấy TSLP cũng có tác động không chính thống (*non-canonical effect*) lên các tế bào cơ trơn phế quản [34] và cơ trơn mạch máu phổi [35] làm thu hẹp đường thở và mạch máu. Cũng trên mô hình nghiên cứu từ súc vật thực nghiệm Ranya Guennoun và cs. (năm 2022) [36] đã nhận thấy trên chuột bị ung thư phế quản dạng adenocarcinoma TSLP có thể chặn được sự phát triển ung thư ở giai đoạn sớm thông qua sự thúc đẩy phản ứng của tế bào T CD4 + (**hình 3**).

Hen là một bệnh không đồng nhất với nhiều kiểu hình. Các kiểu hình hen vừa và nặng thường có liên quan đến tình trạng viêm

không tăng bạch cầu ái toan, qua trung gian tế bào Th17 và bạch cầu đa nhân trung tính (**Hình 2**). IL-17A được tạo ra bởi tế bào Th17 đã được chứng minh là có nhiều tác dụng khác nhau trong sinh lý bệnh hen, bao gồm kích thích tế bào biểu mô phế quản sản xuất các cytokine kích hoạt bạch cầu đa nhân trung tính như CXCL8 (IL-8) và GM-CSF [37], và thúc đẩy quá trình tái tạo đường thở bằng cách thay đổi chức năng tế bào cơ trơn đường thở [38]. Nhiều nghiên cứu đã ghi nhận được vai trò của TSLP trong bệnh hen không tăng bạch cầu ái toan. Một nghiên cứu cho thấy TSLP làm tăng cường sản xuất phối tử (*ligand*) thụ thể Toll-like 3 IL23 từ tế bào đuôi gai và gây ra sự lập trình tế bào T CD4 + ngây thơ thành tế bào Th17. Một nghiên cứu khác cho thấy các tế bào đuôi gai được kích thích bởi TSLP khi gây miễn cảm với ovalbumin dẫn đến phân cực Th2 và Th17, bằng chứng là có sự gia tăng IL-4+/IL17A+ [40]. Sự thường thấy tăng TSLP trong các bệnh đường thở khác, chẳng hạn như bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính [23], càng gợi ý rằng TSLP có thể tham gia vào các con đường viêm khác không phụ thuộc vào Th2.



Hình 2. Vai trò của TSLP trong việc thúc đẩy cơ chế gây bệnh ở các dạng hen khác nhau. Trong tình trạng viêm tăng bạch cầu ái toan dị ứng, TSLP bắt đầu các con đường liên quan đến Th2, basophils và tế bào mast để thúc đẩy tăng bạch cầu ái toan trong đường thở. Trong bệnh viêm bạch cầu ái toan không dị ứng, TSLP kích hoạt các tế bào lympho ILC2s góp phần làm tăng bạch cầu ái toan trong đường thở. Các cơ chế cơ bản của viêm không tăng bạch cầu ái toan cần được làm sáng tỏ thêm nhưng các quá trình liên quan đến TSLP liên quan đến Th17 tế bào lympho và bạch cầu trung tính dường như có liên quan. TSLP cũng làm trung gian cho các cơ chế cấu trúc góp phần vào việc tái tạo đường thở, liên quan đến tế bào cơ và nguyên bào sợi đường thở [48]



Hình 3. Cảm ứng TSLP làm giảm gánh nặng khối u trong phổi KrasG12D. (a) Hình ảnh đại diện phổi nhuộm H & E của chuột Tslptg KrasG12D và KrasG12D (vạch chia độ: 1 mm). (b) Số lượng khối u trong phổi Tslptg KrasG12D (n = 11) và KrasG12D (n = 11). (c) Kích thước trung bình của khối u ở Tslptg KrasG12D (n = 11) và KrasG12D (n = 11) phổi. (d) Phần trăm diện tích bề mặt phổi có khối u trên chuột Tslptg KrasG12D (n = 11) và KrasG12D (n = 11). Biểu đồ thanh hiển thị trung bình + SD. [36]



CÁC ỨNG DỤNG LÂM SÀNG

Các kháng thể đơn dòng được sử dụng để trung hòa TSLP đồng dạng dài lý tưởng không nên tương tác hoặc cản trở theo bất kỳ cách nào tác dụng cân bằng nội môi của TSLP đồng dạng ngắn. Trong khi đó việc sử dụng từ nguồn ngoại sinh TSLP đồng dạng ngắn có thể làm trung gian tạo ra các tác động điều hòa quan trọng, làm giảm hoạt động tiền viêm và dẫn đến cải thiện các bệnh lý [1,41]. Dựa trên các bằng chứng về vai trò của TSLP như là công tắc khởi động đáp ứng viêm thông qua Th2 hay không Th2, điều trị theo hướng đến phong tỏa tác dụng của cytokine này đang được theo đuổi tích cực.

Có hai loại thuốc nghiên cứu được phát triển để điều trị bệnh hen thông qua cơ chế liên kết trực tiếp với TSLP. Loại thuốc đầu tiên được thử nghiệm lâm sàng trong hen là tezepelumab, một kháng thể đơn dòng của người có ái lực cao với TSLP và ngăn chặn sự hình thành phức hợp TSLPR/TSLP/IL-7R α trên tế bào hiệu ứng. Tezepelumab ban đầu được thử nghiệm dưới dạng tiêm tĩnh mạch và gần đây đang được thử nghiệm với dạng tiêm dưới da. Thuốc kháng TSLP thứ hai được thử nghiệm trong hen là CSJ117, một đoạn liên kết kháng nguyên kháng thể trung hòa hoàn toàn ở người (*antigen-binding fragment Fab*) thuộc phân lớp IgG1/ λ isotype. CSJ117 đã được phát triển dưới dạng hít để đưa trực tiếp tới phổi nhằm liên kết với TSLP từ các tế bào biểu mô đường thở giải phóng ra khi phản ứng lại với các tác nhân gây bệnh (*trigger*) đường hít thông thường [42,43]. Dạng thuốc này có khả năng tiện lợi hơn so với việc sử dụng tezepelumab toàn thân. Trong khi nhắm mục tiêu trực tiếp vào biểu mô phổi thông qua hít

cách này có thể làm giảm nguy cơ ảnh hưởng toàn thân do tác động đến tín hiệu TSLP bên ngoài phổi.

Phức hợp TSLPR có liên quan đến một số bệnh viêm dị ứng ngoài bệnh hen [44]. GSK2618960 là một kháng thể đơn dòng IgG1 vô hiệu hóa Fc được nhân hóa trực tiếp chống lại thành phần alpha (IL-7R α ; CD127) của TSLPR [45] và hiện đang được phát triển để điều trị các bệnh tự miễn dịch bao gồm bệnh đa xơ cứng (*multiple sclerosis*) [46]. Cùng với bằng chứng về các tự kháng thể trong đường thở của bệnh nhân hen tăng bạch cầu ái toan nặng [47], việc ngăn chặn IL-7R α có thể có tác dụng điều trị hen. Dùng qua đường tĩnh mạch, qua nghiên cứu, thuốc này tỏ ra được dung nạp tốt. GSK2618960 đã chứng minh khả năng chiếm giữ thụ thể hơn 95% trên tế bào T CD3+ và ngăn chặn hiệu quả tín hiệu của thụ thể IL-7 [46].

Hai thử nghiệm lâm sàng về phong tỏa TSLP ở bệnh nhân hen đã được công bố, báo cáo kết quả thuận lợi của việc điều trị bằng tezepelumab. Kết quả từ việc thử nghiệm CSJ117 đang chờ xử lý [48]. Thử nghiệm đầu tiên được hoàn thành ở bệnh nhân hen là nghiên cứu lâm sàng pha 1b thực hiện đánh giá hiệu quả tezepelumab trong hen dị ứng. Nghiên cứu thiết kế ngẫu nhiên, nhóm song song, mù đôi, có đối chứng giả dược, được thực hiện bởi Clinical Investigators Collaboration trên một nhóm người lớn mắc bệnh hen dị ứng nhẹ ở Canada [49]. Tezepelumab được tiêm tĩnh mạch với liều 700mg, 4 tuần một lần trong 3 tháng. Nhóm tiêm tezepelumab có số lượng bạch cầu ái toan máu bắt đầu giảm ở tuần thứ 2 sau khi dùng thuốc và đạt đến mức bình thường sau 4 tuần. Bạch cầu ái toan



trong đàm cho thấy cải thiện đáng kể, về mức bình thường (<2%) vào thời điểm đầu tiên được đo sau 6 tuần. Đáng chú ý, mức độ FeNO được cải thiện đáng kể ngay trong 1 tuần sau liều đầu tiên. Thử nghiệm kích thích bằng hít chất gây dị ứng được tiến hành vào ngày 42 và 84 để gây ra tình trạng viêm bạch cầu ái toan trong đường thở. Tezepelumab ức chế một cách đáng kể các phản ứng sớm và muộn do dị ứng gây ra. Các chỉ số đánh giá sau thử nghiệm kích thích phế quản như FeNO, bạch cầu ái toan trong máu và đàm cũng đều cải thiện. Điều này cho thấy phương pháp sử dụng thuốc toàn thân làm giảm đáp ứng viêm toàn thân và tại chỗ. Thử nghiệm thứ 2 hoàn thành pha 2 trong điều trị hen (nghiên cứu PATHWAY) là nghiên cứu lớn, đa trung tâm, ngẫu nhiên mù đôi có đối chứng với giả dược [50]. Trong nghiên cứu này, tezepelumab được chỉ định như là liệu pháp bổ sung (*add-on therapy*) cho bệnh nhân hen từ trung bình tới nặng và có nhiều đợt cấp. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ đợt cấp hàng năm giảm đáng kể so với giả dược lần lượt là 62%, 71% và 66% ở các nhóm tezepelumab liều thấp, trung bình và cao, cùng với sự cải thiện đáng kể trong chức năng phổi và các marker viêm (FeNO và bạch cầu ái toan trong máu) ở tất cả các nhóm điều trị bằng thuốc. Đáng chú ý là những kết quả tích cực thu được không phụ thuộc vào kiểu hình của bệnh nhân và không phụ thuộc vào số lượng bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi ban đầu, mức IgE và mức FeNO. Điều này cho thấy tezepelumab mang lại hiệu quả tương tự ở những bệnh nhân hen Th2 hoặc không Th2. Thêm vào đó, các đánh giá sau 1 năm điều trị 210 mg mỗi 4 tuần (liều được chọn cho nghiên cứu pha 3) cho thấy trị liệu có khả

năng ức chế hiện tượng tái cấu trúc đường thở (*remodeling*) [51]. Điều này cho thấy vai trò kháng TSLP của tezepelumab được thể hiện không chỉ ở pha sớm mà còn ở cả pha muộn của tình trạng viêm.

Lợi ích ban đầu của trị liệu kháng TSLP, ức chế con đường dẫn truyền xuôi dòng (*downstream*), đã được xác nhận trên cả hen Th2 và không Th2. Tuy nhiên, việc áp dụng thực tế vẫn còn có nhiều câu hỏi chưa trả lời được. Cũng như với các trị liệu sinh học khác, điều quan trọng là phải xét nghiệm các dấu ấn sinh học để xác định những bệnh nhân có khả năng đáp ứng tốt nhất với liệu pháp chống TSLP. Bạch cầu ái toan trong máu, IgE huyết thanh và FeNO đã được sử dụng làm dấu ấn sinh học để hướng dẫn điều trị bằng kháng thể đơn dòng kháng IL-5/IL-5R α , anti-IgE và kháng IL-4/IL-13 trong bệnh hen nặng. Mặc dù bản thân TSLP về lý thuyết có thể được sử dụng như một dấu ấn sinh học nhưng điều này gặp khó khăn thực tế trong việc định lượng được chính xác cytokine vốn có nồng độ thấp này. Hơn nữa, trong các mô polyp mũi, người ta đã thấy TSLP có thể bị phân cắt bởi các protease nội sinh để tạo ra các peptit hoạt tính sinh học [52,53], điều này có thể làm đánh giá thấp TSLP thực tế được tạo ra. Mối liên quan của TSLP toàn thân với lâm sàng cũng không rõ. Mức TSLP trong tuần hoàn có thể không phản ánh đầy đủ tình trạng viêm trên đường thở trong hen [48]. Các nỗ lực định lượng TSLP trong các mẫu bệnh phẩm cũng phức tạp do sự tồn tại của hai dạng đồng dạng protein ngắn và dài như đã trình bày ở trên. Hiện nay chúng ta cũng chưa biết liệu pháp kháng TSLP trong quá trình phát triển và thử nghiệm lâm sàng có liên kết với TSLP dài, TSLP ngắn hay cả hai hay không [48]. Mặc dù TSLP chủ yếu



được tạo ra bởi các tế bào biểu mô ở bề mặt (phổi, ruột, da), nhưng TSLP cũng có thể được sản xuất bởi một loạt các tế bào miễn dịch và do đó có thể góp phần gây ra bệnh lý hen ở các vị trí xa đường hô hấp. Do đó, dùng liệu kháng TSLP toàn thân, ngăn chặn tín hiệu TSLP khắp cơ thể, có thể là một cách tiếp cận hiệu quả nhưng nó cũng có khả năng phá vỡ cân bằng nội môi các hàng rào bảo vệ khác của TSLP [54,55]. Do đó, cần phải đánh giá tính an toàn và hiệu quả lâu dài khi điều trị kháng TSLP.

KẾT LUẬN

Có bằng chứng rõ ràng cho thấy TSLP đóng một vai trò trung tâm trong quá trình viêm do biểu mô, bắt đầu bằng phản ứng với những kích thích từ môi trường dẫn đến nhiều con đường phản ứng viêm bẩm sinh và thu được. Mặc dù nhận định ban đầu TSLP thúc đẩy quá trình viêm Th2 sau khi được giải phóng khỏi biểu mô nhưng cũng đã có bằng chứng cho thấy TSLP cũng đóng một vai trò trong các quá trình viêm không phải Th2, liên quan đến cả tế bào miễn dịch và tế bào

cấu trúc. Có rất nhiều tương tác giữa TSLP với các loại tế bào. Ở những bệnh nhân bị hen, việc tạo ra TSLP dường như bị rối loạn điều hòa, tạo ra quá mức so với những người khỏe mạnh và điều này có tương quan với mức độ nặng của bệnh và mức độ tắc nghẽn đường thở. Các yếu tố của sinh lý bệnh hen, bao gồm tăng phản ứng đường thở, sản xuất quá mức chất nhầy và tái tạo đường thở, ít nhất một phần là do TSLP thúc đẩy thông qua các tác động xuôi dòng, kích hoạt tiền viêm. Với vai trò như vậy TSLP trở thành một mục tiêu điều trị hấp dẫn. Các thử nghiệm lâm sàng về phong tỏa TSLP toàn thân với tezepelumab ở bệnh nhân hen đã mang lại kết quả đầy hứa hẹn, bao gồm giảm đáng kể tỷ lệ đợt cấp, cải thiện chức năng phổi và giảm nhiều dấu hiệu sinh học của viêm.

Tác giả bài viết không có mâu thuẫn lợi ích liên quan cần khai báo.



Tài liệu tham khảo

1. Katerina Tsilingiri, Giulia Fornasa, Maria Rescigno. Thymic Stromal Lymphopoietin: To Cut a Long Story Short. (*Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2017;3:174–182;
2. Steven F. Ziegler, Florence Roan, Bryan D. Bell et al. Adv The biology of thymic stromal lymphopoietin (TSLP). *Pharmacol.* 2013 ; 66: 129–155.
3. Rui He, Raif S. Geha. Thymic stromal lymphopoietin *Ann N Y Acad Sci.* 2010 January ; 1183: 13–24.
4. Mohapatra A, Van Dyken SJ, Schneider C, et al. Group 2 innate lymphoid cells utilize the IRF4-IL-9 module to coordinate epithelial cell maintenance of lung homeostasis. *Mucosal Immunol* 2016;9:275–286
5. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol* 2002;3:673–680.
6. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, et al. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in asthmatic airways and correlates with expression of Th2-attracting chemokines and disease severity. *J Immunol* 2005; 174:8183–8190.
7. Mou Z, Xia J, Tan Y, et al. Overexpression of thymic stromal lymphopoietin in allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol* 2009;129:297–301.
8. Nagarkar DR, Poposki JA, Tan BK, et al. Thymic stromal lymphopoietin activity is increased in nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:593–600 e12
9. Volpe E, Pattarini L, Martinez-Cingolani C, et al. Thymic stromal lymphopoietin links keratinocytes and dendritic cell-derived IL-23 in patients with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:373–381.
10. Froidure A, Shen C, Gras D, et al. Myeloid dendritic cells are primed in allergic asthma for thymic stromal lymphopoietin-mediated induction of Th2 and Th9 responses. *Allergy* 2014;69:1068–1076.
11. Lin SC, Huang JJ, Wang JY, et al. Upregulated thymic stromal lymphopoietin receptor expression in children with asthma. *Eur J Clin Invest* 2016;46:511–519.
12. Zhong,J., Sharma,J., Raju, R., et al. TSLP signaling pathway map: a platform for analysis of TSLP mediated signaling. *Database* (2014) Vol. 2014: article ID bau007;
13. Michael Miles Miazgowicz. The Regulation and Function of Thymic Stromal Lymphopoietin Receptor (TSLPR) in the Airway Epithelium. Doctor of Philosophy University of Washington 2013. © Copyright 2013 Michael Miles Miazgowicz.
14. Hai-Chon Lee, Mark B. Headley, Yueh-Ming Loo et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 November ; 130(5): 1187–1196.e5.
15. Michael M Miazgowicz et al. Thymic stromal lymphopoietin and the pathophysiology of atopic disease. *Expert Rev Clin Immunol.* 2009 September 1; 5(5): 547–556
16. Zhou B, Comeau MR, De Smedt T, Liggitt HD, Dahl ME, Lewis DB, et al. Thymic stromal lymphopoietin as a key initiator of allergic airway inflammation in mice. *Nat.Immunol.* 2005; 6:1047–1053
17. Seshasayee D, Lee WP, Zhou M, Shu J, Suto E, Zhang J, et al. In vivo blockade of OX40 ligand inhibits thymic stromal lymphopoietin driven atopic inflammation. *J.Clin.Invest.* 2007; 117:3868–3878
18. Shi L, Leu SW, Xu F, Zhou X, Yin H, Cai L, et al. Local blockade of TSLP receptor alleviated allergic disease by regulating airway dendritic cells. *Clin.Immunol.* 2008; 129:202–210.
19. Li Y, Li HJ, Ji F, Zhang X, Wang R, Hao JQ, et al. Thymic stromal lymphopoietin promotes lung inflammation through activation dendritic cells. *J Asthma.* 2010; 47:117–123.
20. Zhang F, Huang G, Hu B, Song Y, Shi Y. A soluble thymic stromal lymphopoietin (TSLP) antagonist, TSLPR-immunoglobulin, reduces the severity of allergic disease by regulating pulmonary dendritic cells. *Clin Exp Immunol.* 2011; 164:256–264.
21. María Luz García-García, et al. Thymic stromal lymphopoietin, IL-33, and periostin in hospitalized infants with viral bronchiolitis. *Medicine* (2017) 96:18(e6787)
22. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, et al. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in asthmatic airways and correlates with expression of



Th2-attracting chemokines and disease severity. *J Immunol* 2005;174:8183–8190.

23. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, et al. Expression and cellular provenance of thymic stromal lymphopoietin and chemokines in patients with severe asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Immunol* 2008;181:2790–2798.

24. Hunninghake GM, Soto-Quiros ME, Avila L et al. TSLP polymorphisms are associated with asthma in a sex-specific fashion. *Allergy* 2010.

25. Gudbjartsson DF, Bjornsdottir US, Halapi E et al. Sequence variants affecting eosinophil numbers associate with asthma and myocardial infarction. *Nat Genet* 2009;41:342–347

26. Shamim Z, Muller K, Svejgaard A, Poulsen LK, Bodtger U, Ryder LP. Association between genetic polymorphisms in the human interleukin-7 receptor alpha-chain and inhalation allergy. *Int J Immunogenet* 2007;34:149–151.

27. Harada M, Hirota T, Jodo AI et al. Functional analysis of the thymic stromal lymphopoietin variants in human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009;40:368–374

28. Enright PL, Lebowitz MD, Cockcroft DW. Physiologic measures: pulmonary function tests. Asthma outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:S9–S18

29. Headley MB, Zhou B, Shih WX, Aye T, Comeau MR, Ziegler SF. TSLP conditions the lung immune environment for the generation of pathogenic innate

30. Zhang K, Shan L, Rahman MS, Unruh H, Halayko AJ, Gounni AS. Constitutive and inducible thymic stromal lymphopoietin expression in human airway smooth muscle cells: role in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;293:L375–L382

31. Nakamura Y, Miyata M, Ohba T, et al. Cigarette smoke extract induces thymic stromal lymphopoietin expression, leading to T(h)2-type immune responses and airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1208–1214

32. Al-Shami, A., R. Spolski, J. Kelly, A. KeaneMyers, and W.J. Leonard. 2005. A role for TSLP in the development of inflammation in an asthma model. *J. Exp. Med.* 202:829–839.

33. Masanori Miyata et al. Thymic stromal lymphopoietin is a critical mediator of IL-13-driven allergic inflammation. *Eur. J. Immunol.* 2009. 39: 3078–3083

34. Keqin Zhang et al. Constitutive and Inducible Thymic Stromal Lymphopoietin Expression in Human Airway Smooth Muscle cells: Role in COPD. *Am J physiol Lung Cell Mol Physiol* May 18, 2007.

35. Michael Thompson et al. Thymic Stromal Lymphopoietin Promotes Proliferation and Contractility of Human Pulmonary Artery Smooth Muscle. *bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/441188>; this version posted October 11, 2018.*

36. Ranya Guennoun et al. Thymic Stromal Lymphopoietin Induction Suppresses Lung Cancer Development. *Cancers* 2022, 14, 2173

37. Jones CE, Chan K. Interleukin-17 stimulates the expression of interleukin-8, growth-related oncogene-alpha, and granulocyte-colony-stimulating factor by human airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2002;26(6):748–753.

38. Chesne J, Braza F, Mahay G, et al. IL-17 in severe asthma. Where do we stand? *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(10):1094–1101.

39. Tanaka J, Watanabe N, Kido M, et al. Human TSLP and TLR3 ligands promote differentiation of Th17 cells with a central memory phenotype under Th2-polarizing conditions. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(1):89–100

40. Liang Y, Yu B, Chen J, et al. Thymic stromal lymphopoietin epigenetically upregulates Fc receptor gamma subunit-related receptors on antigen-presenting cells and induces TH2/TH17 polarization through dectin-2. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(4):1025–1035 e1027.

41. Changhui Yu et al. Short isoform thymic stromal lymphopoietin reduces inflammation and aerobic glycolysis of asthmatic airway epithelium by antagonizing long isoform thymic stromal lymphopoietin. *Respiratory Research* (2022) 23:75

42. Mitchell PD, O'Byrne PM. Epithelial-derived cytokines in asthma. *CHEST.* 2017;151(6):1338–1344

43. Corren J, Ziegler SF. TSLP: from allergy to cancer. *Nat Immunol.* 2019;20(12):1603–1609.



44. Birben E, Sahiner UM, Karaaslan C, et al. The genetic variants of thymic stromal lymphopoietin protein in children with asthma and allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014;163(3):185–192.
45. ClinicalTrials.gov. Single ascending doses study of anti-interleukin-7 receptor α monoclonal antibody (GSK2618960) in healthy volunteers [cited 2020 Jan 27]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02293161>
46. Ellis J, van Maurik A, Fortunato L, et al. Anti-IL-7 receptor alpha monoclonal antibody (GSK2618960) in healthy subjects - a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(2):304–315
47. Mukherjee M, Bulir DC, Radford K, et al. Sputum autoantibodies in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(4):1269–1279.
48. Gail M, Gauvreau et al. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. *Expert opinion on therapeutic targets* 2020, vol. 24, NO. 8, 777–792
49. Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP, et al., Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2102–2110.
50. Corren J, Parnes J, Wang L, et al., Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2017;377(10):936–946.
51. Sridhar S, Zhao W, Pham T-H, et al. Tezepelumab decreases matrix remodelling and inflammatory pathways in patients with asthma. *Eur Respir J.* 2019;54(suppl63):RCT3785.
52. Nagarkar DR, Poposki JA, Tan BK, et al. Thymic stromal lymphopoietin activity is increased in nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(3):593–600 e512.
53. Poposki JA, Klingler AI, Stevens WW, et al. Proprotein convertases generate a highly functional heterodimeric form of thymic stromal lymphopoietin in humans. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139 (5):1559–1567-1558.
54. Fornasa G, Tsilingiri K, Caprioli F, et al. Dichotomy of short and long thymic stromal lymphopoietin isoforms in inflammatory disorders of the bowel and skin. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(2):413–422.
55. Demehri S, Turkoz A, Manivasagam S, et al. Elevated epidermal thymic stromal lymphopoietin levels establish an antitumor environment in the skin. *Cancer Cell.* 2012;22(4):494–505.