

PRACA POGLĄDOWA

## Rola interleukiny-5 i eotaksyny-2 w powstawaniu nacieków eozynofilowych w tkance polipów nosa

The role of interleukin-5 and eotaxin -2 in the creation of  
eosinophilic infiltrations in nasal polyps tissue

Jadwiga Iwańska<sup>2</sup>, Eugeniusz Czećior<sup>1</sup>, Katarzyna Mrówka-Kata<sup>1</sup>,  
Agnieszka Wolny<sup>3</sup>

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono problem etiopatogenezy polipów błony śluzowej nosa. Przedstawiono rolę nacieków eozynofilowych w ich genezie oraz zaprezentowano obecnie obowiązujący ich podział. Omówiono znaczenie w powstawaniu polipów nosa czynnika wzmagającego proliferację komórek zapalnych – interleukiny-5 oraz pobudzającego ich chemotaksję – eotaksyny-2.

SŁOWA KLUCZOWE

polipy nosa, cytokiny, eotaksyna-2, interleukina-5, zapalenie eozynofilowe

ABSTRACT

The paper presents the problem of etiopathogenesis of nasal polyps, presentation the role of eosinophilic infiltration in nasal polyps genesis as well as description of the current partition of them. The paper also presents the discussion on the role of polyps' factor creation, which causes the increase of inflammatory cells proliferation – interleukin-5 as well as stimulation of their chemotaxis–eotaxin-2.

KEY WORDS

nasal polyps, cytokines, eotaxin-2, interleukin-5, eosinophilic inflammation

<sup>1</sup> Katedra i Kliniczny Oddział Laryngologii  
w Zabrze SUM w Katowicach

<sup>2</sup> Centrum Pediatrii im. Jana Pawła II  
w Sosnowcu

<sup>3</sup> SP Szpital Miejski, Oddział Otolaryngologii  
w Sosnowcu

ADRES

DO KORESPONDENCJI:

Jadwiga Iwańska  
Centrum Pediatrii im. Jana Pawła II  
41-200 Sosnowiec ul. G. Zapolskiej 3  
tel. (32) 720 77 00  
fax (32) 2663630  
e-mail: sekretariat.laryngologia@klinika-zabrze.med.pl

## WYKAZ ZASTOSOWANYCH SKRÓTÓW:

## LIST OF USED ABBREVIATIONS:

<b>GM-CSF</b>	-Granulocyte-macrophage colony stimulating factor Czynnik pobudzający tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów
<b>IFN</b>	- Interferon
<b>IL</b>	- Interleukin Interleukina
<b>RANTES</b>	- Regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted
<b>TGF</b>	- Transforming growth factor
<b>TNF</b>	- Tumor necrosis factor Czynnik martwicy nowotworów
<b>MCP</b>	- Monocyte chemotactic protein
<b>MIP</b>	- Macrophage inflammatory protein
<b>LT</b>	- Leukotrieny
<b>PGE</b>	- Prostaglandyna
<b>TXB</b>	- Tromboksan
<b>PAF</b>	- Platelet – activating factor Czynnik aktywujący płytki
<b>VCAM</b>	- Vascular cell adhesion molecule
<b>GTP</b>	- Guanozotrifosforan
<b>GDP</b>	- Guanozodifosforan
<b>EPOS</b>	- European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps

Polipy nosa to przewlekłe schorzenie na podłożu przewlekłego stanu zapalnego błony śluzowej nosa i zatok przynosowych. Według Europejskich Wytycznych Dotyczących Przewlekłego Zapalenia Zatok i Polipów Nosa 2008 (ang. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps – EPOS) są one podgrupą w zbiorze przewlekłych zapaleń zatok przynosowych [1]. Zgodnie z tą definicją nie traktujemy polipów nosa jako odrębnego schorzenia ale jako objaw przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok. Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych może występować z polipami nosa lub bez nich, a zatem należy przyjąć, że towarzyszą one jednej z postaci klinicznych przewlekłego zapalenia zatok przynosowych [1, 2]. W obrazie histopatologicznym obserwuje się obrzęk i włóknienie, redukcję unaczynienia, redukcję ilości gruczołów i zakończeń nerwowych oraz obecność uszkodzeń nabłonka [1, 3, 4, 5, 6, 7]. Zmiany zapalne zachodzą zarówno w podścielisku, jak i w nabłonku polipów. Jest to swoisty remodeling tych struktur [4, 5, 8, 16].

Polipy nosa ze względu na rodzaj nacieków komórkowych dzielimy na:

1 eozynofilowe 75% - 85% przypadków

2 nieeozynofilowe 15% - 25%

a) neutrofilowe

b) limfocytarno-plazmocytozowe [1, 2].

Ze względu na obraz histopatologiczny polipy nosa możemy podzielić (wg Hellquist) na:

1 typ eozynofilowy, występuje najczęściej (86%), charakteryzuje się obrzękiem podścieliska, obecnością nacieków zapalnych złożonych z eozynofilów i mastocytów, pogrubieniem podstawnej błony śluzowej, z obecnością w błonie śluzowej licznych komórek kubkowych;

2 typ włóknisto-zapalny, występuje rzadziej (<10%), charakteryzuje się brakiem obrzęku podścieliska, mniejszą liczbą komórek kubkowych, ale znaczną ilością fibroblastów i elementów włóknistych oraz masywnymi naciekami zapalnymi złożonymi głównie z limfocytów i mniej licznych eozynofilów, z metaplastją nabłonka;

3 typ gruczołowy surowiczo-śluzowy, występuje rzadko (<5%), charakteryzuje się znaczną ilością gruczołów surowiczo-śluzowych w obręzkowym podścielisku ubogim w inne komórki;

4 typ z atypią podścieliska, spotykany rzadko, charakteryzuje się obecnością nietypowych komórek w podścielisku, głównie pobudzonych fibroblastów; brak figur podziału odróżnia ten obraz od zmian nowotworowych [3, 8].

Równowaga pomiędzy procesami proliferacji i eliminacji komórek zapewnia zachowanie prawidłowej homeostazy ustrojowej. Zaburzenie równowagi tych procesów może być jedną z przyczyn tworzenia się polipów nosa [4]. Obecnie wiadomo, że każda komórka może być eliminowana na drodze martwicy nekrozy lub apoptozy. W przeciwieństwie do nekrozy apoptoza oznacza śmierć komórki kontrolowaną przez jej własne mechanizmy wewnątrzkomórkowe i związaną ze stopniowym samostrawieniem. Opóźnienie apoptozy zostało wskazane jako ważny mechanizm w procesie akumulacji eozynofili [1, 7].

Patomechanizm powstawania polipów nosa nie został dotychczas dokładnie wyjaśniony. Wiemy, że wyrastają one na podłożu przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych wraz z towarzyszącymi zaburzeniami układu immunologicznego [1, 2, 5]. W wyniku oddziaływania komórek nabłonkowych i komórek strukturalnych np. fibroblastów oraz napływowych komórek eozy-

nofilowych dochodzi do rozwoju zapalenia co w konsekwencji prowadzi do rozrostu polipów nosa. Wiele badań potwierdziło udział mastocytów, eozynofików i limfocytów Th2 w patomechanizmie zapalenia, jednak szczególną rolę przypisuje się eozynofilom, których nacieki dominują w tkance polipów nosa [1, 2, 5]. Ich obecność w tkance polipów jest wynikiem nadmiernej proliferacji oraz przedłużonego czasu przeżycia. W zmienionej zapalnej błonie śluzowej nosa i zatok stwierdza się obecność licznych komórek układu immunologicznego i wydzielanych przez nie cytokin [1, 2]. Badania nad cytokinami rozszerzyły zrozumienie procesów zapalnych jakie zachodzą w polipach nosa.

#### CY TOKINY I ICH ROLA

Cytokiny są glikoproteinami, rozpuszczalnymi mediatorami, których masa cząsteczkowa waha się między kilkoma a kilkudziesięcioma kDa [5, 8, 9]. Należą do nich interferony, interleukiny, czynniki martwicy nowotworów, czynniki wzrostu oraz czynniki chemotaktyczne (chemokiny) [2, 9, 10].

Oprócz cytokin aktywowane eozynofile wydzielają również inne mediatory stanu zapalnego jak transformujący czynnik wzrostu (transforming growth factor TGF), mediatory lipidowe (leukotrieny cysteinylowe Cys-Let, prostaglandyna PGE1, tromboksan TXB2, czynnik aktywujący płytki krwi PAF, a także aktywne rodniki tlenowe. Silnymi chemoatraktantami dla samych eozynofików są leukotrieny cysteinylowe [2, 9, 10]. Cytokiny wpływają na odpowiedź naturalną i na wszystkie formy swoistej odpowiedzi zarówno humoralnej jak i komórkowej poprzez regulację proliferacji, różnicowania oraz aktywacji limfocytów T, B, NKT, komórek NK, makrofagów, leukocytów wielojądrowych. Główną rolą wydzielanych cytokin jest podtrzymywanie stanu zapalnego poprzez działanie na eozynofile oraz inne komórki efektorowe, polegające na stymulacji ich uwalniania ze szpiku kostnego oraz nasilenie ekspresji cząsteczek adhezyjnych zlokalizowanych na powierzchni komórek śródbłonna naczyń (VCAM-1 – vascular cell adhesion molecule-1) i chemotaksji do ogniska zapalnego [2, 9, 10]. Działają one na wrażliwe komórki poprzez swoiste receptory powierzchniowe, które zalicza się do pięciu grup:

- nadrodzina immunoglobulin (wiąże interleukinę1, GM-CSF-czynnik pobudzający

tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów)

- rodzina receptorów cytokin typu I (wiążą cytokiny IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-7, IL-9, IL-12, IL-13, IL-15, IL-21)
- rodzina receptorów cytokin typu II (wiążą cytokiny IL-10, interferon-alfa, beta, gamma)
- rodzina receptorów TNF (czynnik martwicy nowotworów),
- rodzina receptorów chemokin [9, 10, 11].

Ważną funkcją cytokin jest pobudzanie czynności makrofagów oraz ułatwianie aktywacji, proliferacji oraz różnicowania limfocytów Th, Tc oraz limfocytów B. Na podstawie profilu cytokinowego wyróżnia się trzy subpopulacje limfocytów Th tj. limfocyty Tho stanowiące formę pierwotną, limfocyty Th1 i Th2. W wyniku działania antygeny oraz licznych czynników głównie cytokin dochodzi do różnicowania limfocytów Tho w jeden z podtypów [2]. Zjawisko to nosi nazwę polaryzacji immunologicznej istotnej dla regulacji odpowiedzi immunologicznej. Kierunek różnicowania się limfocytów zależy też od czynników genetycznych i mikrośrodowiskowych .

Związkami wytwarzanymi przez limfocyty Th1 są cytokiny: IL-2, IL-12, IL-18, IFN-gamma, TNF-alfa. Limfocyty Th2 wytwarzają IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 IL-13. Substancje należące do profilu Th1 sprzyjają powstawaniu odpowiedzi typu komórkowego, w którym elementami efektorowymi są limfocyty cytotoksyczne i makrofagi, hamują natomiast odpowiedzi typu humoralnego, szczególnie z udziałem IgE. Cytokiny należące do profilu Th2 nasilają produkcję przeciwciał oraz proliferację i aktywację komórek tucznych i eozynofików, a wywołują efekt hamujący na rozwój odpowiedzi cytotoksycznych z udziałem limfocytów i makrofagów [2]. Eozynofilia związana jest z nadmierną aktywacją limfocytów subpopulacji Th2 i wydzielania przez nie cytokin. Zwiększają one nie tylko migrację eozynofików do miejsca zapalenia, ale także wydłużają okres ich przeżycia [7].

#### INTERLEUKINA-5

Interleukina-5 jest wytwarzana głównie przez pobudzone antygenem limfocyty Th2, a także przez komórki tuczne, bazofile, eozynofile oraz komórki podścieliska szpiku kostnego [8, 11]. Największe stężenie interleukiny-5 zostało stwierdzone u pacjentów z polipami nosa

i niealergiczną astmą oraz nadwrażliwością na aspirynę z towarzyszącą eozynofilią. Produkcja interleukiny-5 może również być stymulowana obecnością superantygenów, np. superantygenów gronkowcowych. Stwierdzono, że stymulacja limfocytów T przez enterotoksyny gronkowcowe a także grzybicze może powodować produkcję cytokin, w tym interleukiny-5 najsilniejszej cytokiny indukującej rozwój zapalenia eozynofilowego [11, 12, 13]. Receptor interleukiny-5 należy do rodziny receptorów cytokin typu I i jest heterodimerem złożonym z dwóch polipeptydowych łańcuchów  $\alpha$  i  $\beta$ . Podjednostka  $\alpha$  wiąże IL-5 i wpływa na swoistość receptora cytokinowego, natomiast podjednostka  $\beta$  jest odpowiedzialna za przetwarzanie sygnału i zawiera kilka obszarów sygnalizacji wewnątrzkomórkowej [11, 12, 13]. Interleukina-5 działając synergistycznie z IL-3 i GM-CSF wpływa na różnicowanie się i dojrzewanie komórek prekursorowych w szpiku w kierunku granulocytów kwasochłonnych [10, 11]. Zapobiega także apoptozie tych komórek i tym samym przedłuża przeżycie eozynofików, co ma istotne znaczenie w rozwoju zapalenia. Interleukina-5 może również wpływać na limfocyty B, wspomagając produkcję przeciwciał IgM i IgA [10, 11, 13].

Wiele badań dowodzi, że rekrutacja eozynofików w naciekach zapalnych jest regulowana przez prozapalne cytokiny Th2, wśród których najsilniejsze działanie wykazuje interleukina-5 [10]. Limfocyt Th2 wytwarza IL-5, która odpowiedzialna jest za uwalnianie eozynofików ze szpiku do krwi obwodowej oraz IL-4 i IL-13 odpowiedzialne za indukowanie syntezy eotaksyny. Eotaksyna z kolei ukierunkowuje taksję eozynofików z krwi do tkanek oraz w mniejszym stopniu wpływa na dojrzewanie i uwalnianie eozynofików ze szpiku [10, 13, 14].

#### EOTAKSYNA

Eotaksyna należy do grupy chemokin, które są bardziej specyficznymi aktywatorami selektywnej migracji komórek zapalnych w stosunku do pozostałych cytokin. Pełnią one funkcje chemoatraktantów (cytokiny chemowabiące). Są one niskocząsteczkowymi białkami, których aktywność jest związana z pobudzeniem specyficznych dla nich receptorów błonowych [12, 14]. Profil ekspresji tych receptorów decyduje o wrażliwości komórek na bodziec chemotaktyczny. Wytwarzane są one przez liczne komórki w narządach limfatycznych, a jako formy indukowane cytokinami TNF, IL-1 są

wytwarzane w ogniskach zapalnych przez leukocyty, fibroblasty, monocyty, limfocyty T, komórki endotelialne i nabłonkowe. Regulują one ruchliwość leukocytów w ustroju, w tym krążenie limfocytów oraz migrację neutrofilów i makrofagów do ognisk zapalenia [9].

Wyróżniamy cztery klasy chemokin: CXC, CC, C, CXXXC. Jedną z grup chemokin CC to rodzina eotaksyn. Oprócz eotaksyny do grupy CC- chemokin zaliczamy również RANTES (CCL5), MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, MIP-1alfa, MIP-1beta [9, 12].

Najsilniejszym i najbardziej specyficznym chemoatraktantem jest eotaksyna. Produkowana jest ona przez komórki nabłonka dróg oddechowych, grasicy, limfocyty, makrofagi, eozynofile, fibroblasty oraz mięśnie gładkie dróg oddechowych [14, 15]. Dotychczas opisano trzy ludzkie eotaksyny nazwane kolejno 1, 2 i 3. Ludzka eotaksyna-1 (CCL11) jest białkiem o masie 8,4 kDa, składającym się z 74 aminokwasów. W jej cząsteczce nie ma miejsc N-glikozylacji, znajdują się natomiast obszary mogące podlegać O-glikozylacji. Proteina ta ma cechy odmienne w stosunku do innych chemokin. Wykazuje delecję aminokwasów w 5 i 6 pozycji, posiada triplet lizyn w pobliżu C-końca oraz nie ma N-terminalnie umiejscowionej glutaminy. W 1997 roku zostały odkryte kolejne dwie ludzkie CC-chemokiny. Pomimo wyraźnych różnic strukturalnych ze względu na analogiczne do eotaksyny-1 działanie zostały nazwane kolejno eotaksyną-2 (CCL24) i eotaksyną-3 (CCL26). Eotaksyna-2 wykazuje podobieństwo do eotaksyny-1 jedynie w 39% swojej struktury pierwszorzędowej i różni się niemal całkowicie sekwencją N-końca cząsteczki. Eotaksyna-3 wykazuje jedynie w 36% i 32% zgodności strukturalnej odpowiednio z eotaksyną-1 i eotaksyną-2 [14, 15, 16, 17]. W tkance polipów nosa najwyższa jest koncentracja eotaksyny-2, następnie eotaksyny-3 a najniższa eotaksyny-1 [9]. Badania wykazują, że tkankowa eozynofilia nie jest zdeterminowana przez indywidualne chemokiny, ale jest raczej efektem kompleksowego oddziaływania licznych chemokin oraz ich receptorów i komórek. Eotaksyna-1 jest najsilniejszym czynnikiem chemotaktycznym dla granulocytów kwasochłonnych. Eotaksyna-2 oprócz działania na eozynofile wpływa też na bazofile – jest substancją chemotaktyczną i indukuje uwalnianie histaminy i leukotrienu C4 z pobudzonych przez interleukinę-3 bazofików. Wpływ eotaksyny-3 na eozynofile jest analo-

giczny do poprzednich białek, jest to jednak białko o dziesięciokrotnie mniejszej sile działania. Ze względu na swój wielopostaciowy wpływ na eozynofile eotaksyny uznaje się za jeden z głównych mediatorów powstawania nacieków eozynofilowych i rozwoju zapalenia alergicznego [14, 15, 16, 17].

Eotaksyna współdziałając z interleukiną-5 zwiększa liczebność dojrzałych eozynofilów we krwi, czym przyczynia się do powstania obwodowej i tkankowej eozynofilii [5, 10]. Dodatkowo wydaje się ona być odpowiedzialna za opóźnienie apoptozy granulocytów kwasochłonnych poza naczyniami krwionośnymi. Jednocześnie połączenie chemokiny z receptorem zapoczątkowuje szereg przemian wewnątrzkomórkowych prowadzących do aktywacji i degranulacji eozynofila [14, 15, 16].

Rodzina ta ma szczególne właściwości w aktywacji drogi eozynofilowej poprzez pojedynczy CC receptor chemokinowy – CCR3, który jest prawdopodobnie jedynym receptorem wiążącym wszystkie trzy eotaksyny pomimo ich strukturalnych różnic [9]. Początkowo uważano, że CCR3 jest receptorem tylko i wyłącznie dla eotaksyny, jednak nowsze badania wykazują, że ligandem dla tego receptora są też eotaksyna-2, eotaksyna-3, RANTES, MCP-3, MCP-4 [12, 14]. Sam receptor obecny jest na różnych typach komórek, jednak największą ekspresję obserwuje się na eozynofilach, gdzie występuje on z bardzo dużą gęstością ok. 30 000 receptorów/komórkę. Jest to białko składające się z 355 aminokwasów. Zbudowany jest z siedmiu domen transmembranowych funkcjonalnie połączonych białkiem G. Po połączeniu eotaksyny z receptorem CCR3 kompleks eotaksyna-receptor indukuje uwolnienie przez podjednostkę alfa białka G związanego z nią GDP i tym samym umożliwia przyłączenie przez nią wysokoenergetycznego GTP. Następnie podjednostka alfa-GTP odłącza się od podjednostek beta i gamma białka G i bierze udział w aktywacji fosfolipazy C. Związanie eotaksyny z receptorem powoduje także aktywację białka Rho, prawdopodobnie przez zwiększenie stężenia jonów wapnia. Białko Rho należy do rodziny białek G i aktywuje kinazę białkową zależną od Rho, która jest odpowiedzialna za fosforylację łańcuchów lekich miozyny. Aktywacja kinazy białkowej zależnej od białka Rho zapoczątkowuje cały szereg przemian biochemicznych, co prowadzi do zmiany organizacji włókien aktyny i miozyny, a w konsekwencji umożliwia kontrolowa-

ną migrację komórek i przypuszczalnie przyspiesza degranulację eozynofilów [14]. Funkcja receptora CCR3 nie jest dokładnie jeszcze znana i nadal jest przedmiotem wnikliwych badań. Dzięki poznaniu budowy eotaksyny i jej receptora możliwe wydaje się zastosowanie przeciwciała monoklonalnego przeciwko receptorowi CCR3 lub neutralizacji eotaksyny przez zastosowanie krążącej rozpuszczalnej formy CCR3 [12]. W Japonii opatentowano związek o roboczym kodzie UCB35625, który skutecznie wiąże się z CCR3 i CCR1, równocześnie blokując te receptory [14, 17]. Możliwość zablokowania eotaksyny lub jej receptora może stać się nową drogą do terapii schorzeń przebiegających z eozynofilią tkankową. Prowadzone są również badania nad wykorzystaniem antagonisty interleukiny-5 w leczeniu polipów nosa [11]. Pacjenci z obustronnymi polipami nosa poddani badaniu przez miesiąc przed leczeniem nie przyjmowali żadnych leków (kortykosteroidów, antyhistaminików, antybiotyków czy kromoglikanów). Pacjenci ci otrzymali pojedynczą dożylną dawkę humanizowanego monoklonalnego przeciwciała – antyinterleukiny-5 (Reslizumab) [11, 13]. Lek był dobrze tolerowany przez pacjentów. Oceniano wielkość polipów nosa przy pomocy endoskopii, obwodową i miejscową eozynofilię, poziom interleukiny-5 i eotaksyny. Po czterech tygodniach u połowy pacjentów stwierdzono znaczący spadek eozynofilii we krwi obwodowej oraz w wydzielinie z nosa, obniżenie poziomu interleukiny-5, a ponadto nastąpiła redukcja rozmiarów polipów nosa. Rozmiar polipów był oceniany przy pomocy endoskopii. Badanie to dowodzi, że zwiększenie liczby eozynofili w przebiegu polipów nosa u połowy chorych zależy od stężenia IL-5, natomiast u pozostałych chorych eozynofilia jest związana z działaniem innych czynników, np. eotaksyny [13]. Wyniki tego badania są zachęcające i dają nadzieję na wykorzystanie antyinterleukiny-5 w potencjalnej farmakoterapii polipów nosa, gdyż obecnie podstawową metodą leczenia polipów błony śluzowej nosa jest nadal zabieg chirurgiczny oraz sterydoterapia.

#### WNIOSKI

Dokładne zrozumienie patomechanizmów powstawania polipów nosa pozwoli na wytyczenie nowych terapeutycznych strategii w ich prewencji i leczeniu.

## PIŚMIENNICTWO:

1. Mygind N, Lildholdt T. Nasal Polyposis An inflammatory disease and its treatment. Munksgaard, Copenhagen, 1997: 44-48.
2. Pietruszewska W, Olejniczak I, Józefowicz-Korczyńska M., Gryczyński M. Badania nad etiopatogenezą polipów nosa. *Otolaryngologia Polska* 2006, 60, 4: 551-557.
3. Pawankar R. Nasal polyposis: an update. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2003; 3: 1-6.
4. Tryka E, Skomra D, Klatka J, Gieroba R, Olszański W. Proliferacja komórek nabłonka polipów nosa. *Otolaryngologia Polska* 2005; 59, 4: 523-526.
5. Rostkowska-Nadolska B, Pośpiech L, Preś K. Rola cytokin w polipach nosa. *Otolaryngologia* 2006; 5, 1-6.
6. Alatas N, Baba F, San I, Kurcer Z. Nasal polyp diseases in allergic and nonallergic patients and steroid therapy. *Otolaryngology- Head and Neck Surgery* 2006; 135: 236-242.
7. Watanabe K, Kanaizumi E, Shirasaki H, Himi T. Effects of glucocorticoids on infiltrating cells and epithelial cells of nasal polyps. *Annals of Otolaryngology & Laryngology* 2004; 113.
8. Otto B.A., Wenzel S.E. The role of cytokines in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery* 2008; 16: 270-274.
9. Olze H, Forster U, Zuberbier T, Morawietz L, Luger E.O. Eosinophilic nasal polyps are a rich source of Eotaxin, Eotaxin-2 and Eotaxin-3. *Rhinology* 2006; 44: 145-150.
10. Fan G.K., Wang H, Takenaka H. Eosinophil infiltration and activation in nasal polyposis. *Act Oto-Laryngologica* 2007; 127: 521-526.
11. Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A. i wsp. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:1133-41.
12. Schaefer D, Meyer J.E., Pods R. i wsp. Endothelial and Epithelial Expression of Eotaxin-2 (CCL24) in Nasal Polyps. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 140: 205-214.
13. Jurkiewicz D. Współczesne poglądy na leczenie polipów nosa. *Polski Merkuriusz Lekarski* 2006; 20, 119: 591-597.
14. Fal A., Rosiek M., Biegus J, Małolepry J. Eotaksyna i jej rola w patofizjologii zapalenia eozynofilowego. *Alergia Astma Immunologia* 2003; 8: 19-24.
15. Baraniuk J, Maibach H. Pathophysiological classification of chronic rhinosinusitis. *Respiratory Research* 2005; 6:149.
16. Gromek I, Krzeski A. Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa. *Magazyn Otorinolaryngologiczny, Wydanie specjalne*, 2009, styczeń.
17. Milburn M.V, Hassell A.M., Lambert M.H. i wsp. A novel dimer configuration revealed by the crystal structure at 2.4 Å resolution of human interleukin-5. *Nature* 1993; 363: 172-176.