

Eotaksyna i jej rola w patofizjologii zapalenia eozynofilowego

Eotaxin and its role in the pathophysiology of eosinophilic inflammation

ANDRZEJ MARIUSZ FAL, MARTA ROSIEK, JAN BIEGUS, JÓZEF MAŁOLEPSZY

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii Akademii Medycznej, ul. Traugutta 57/59, 50-417 Wrocław

W artykule dyskutowana jest genetyka i biochemia eotaksyny oraz jej receptora (CCR3), a także mechanizmy molekularne ich wpływu na eozynofila. Na tej podstawie autorzy przedstawiają zbiór danych z najnowszego piśmiennictwa dotyczących roli eotaksyny w patomechanizmie schorzeń przebiegających ze zwiększoną eozynofilią tkanek obwodowych, ze szczególnym uwzględnieniem astmy oskrzelowej. W skrócie: współdziałając z IL-5 eotaksyna zwiększa liczebność dojrzałych eozynofiliów we krwi, czym przyczynia się do powstania obwodowej i tkankowej eozynofilii. W dalszym etapie granulocyty kwasochłonne transmigrują do tkanek obwodowych wbrew gradientowi produkowanej tam eotaksynę – swojego specyficznego i najsilniejszego *in vivo* chemoatraktanta. Dodatkowo eotaksyna wydaje się 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. Wnioskować można, że eotaksyna jest jedną z najważniejszych chemokin promujących zapalenie alergiczne. Jej właściwości i funkcje, jakie pełni w organizmie powodują, że możliwość zablokowania eotaksyny i/lub jej receptora mogą stać się potencjalną drogą terapii chorób przebiegających z eozynofilią tkankową.

Alergia Astma Immunologia, 2003, 8(1), 19-24

Słowa kluczowe: eotaksyna, gen eotaksyny, receptor CCR3, zapalenie alergiczne

This paper reviews current knowledge on the genetics and biochemistry of eotaxin and its receptor – CCR3 as well as molecular mechanisms of their impact on eosinophils. Further, the role of eotaxin in the pathomechanism of eosinophil-influx-related diseases is discussed with the emphasis on bronchial asthma. Briefly: in concert with IL-5, eotaxin increases liberation of mature eosinophils from the bone marrow, promoting both blood and peripheral tissue eosinophilia. Eotaxin is the most effective *in vivo* chemoattractant for eosinophils and regulates eosinophil migration to peripheral tissue against its gradient. Further, it seems to delay eosinophil apoptosis outside blood vessels, at the same time activating the cells by binding to cell surface receptor and eventually leading to eosinophil degranulation. Taken together, based on the properties and functions, in the future eotaxin or its receptor may become a reasonable target in the treatment of the diseases with tissue eosinophilia.

Alergia Astma Immunologia, 2003, 8(1), 19-24

Key words: eotaxin, eotaxin gene, CCR3 receptor, allergic inflammation

W ostatnich latach zanotowano znaczny wzrost zapadalności na choroby o podłożu alergicznym, takie jak astma oskrzelowa, sezonowy nieżyt nosa, czy atopowe zapalenie skóry. Wiele badań potwierdziło udział mastocytów, eozynofiliów i limfocytów Th2 w patomechanizmie tych schorzeń. Szczególną rolę przypisuje się eozynofiliom, których nacieki dominują w miejscach objętych zapaleniem alergicznym. Prozapalna funkcja eozynofila związana jest z zawartością jego ziarnistości, w których znajdują się m.in. główne białko zasadowe MBP, białko kationowe eozynofila ECP, eozynofilowa peroksydaza EPO, które są toksyczne dla nabłonka dróg oddechowych. Aby doszło do wytworzenia nacieku zapalnego w tkance konieczny jest wzrost produkcji eozynofiliów w szpiku kost-

nym, przy jednoczesnym obniżeniu liczebności puli zapalnej oraz zwiększeniu uwalniania tych komórek do krwi obwodowej. Zostało udowodnione, że jednymi z najistotniejszych czynników biorących udział w tworzeniu nacieku zapalnego są: wybiórczo indukowana ekspresja cząsteczek adhezyjnych zlokalizowanych na powierzchni komórek śródbłonka naczyń (VCAM-1 – *vascular cell adhesion molecule-1*) [1,2], nasilenie przez same eozynofile, ale także przez limfocyty Th2 produkcji substancji chemotaktycznych [3]. Znanych jest wiele substancji, które nie tylko zwiększają chemotaksję eozynofiliów do miejsca zapalenia, ale także wydłużają okres ich przeżycia. Są to między innymi IL-3, IL-5, GM-SCF (*granulocyte monocyte colony stimulating factor*). Działają one w połączeniu

z selektywnymi chemokinami eozynofilów, takimi jak: RANTES (*Regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted*), eotaksyna, MCP-4 (*monocyte chemotactic protein-4*), z których zdecydowanie najsilniejszym i najbardziej specyficznym chemoatraktantem jest eotaksyna.

Mobilizacja eozynofilów

U osób zdrowych eozynofile stanowią 1-2% leukocytów krwi obwodowej, musi zatem istnieć mechanizm powodujący wzrost ilości tych komórek w pewnych sytuacjach. Dożylnie podanie IL-5 śwince morskiej powoduje ostry wzrost liczby eozynofilów we krwi obwodowej już po 1 godz., a ich zwiększoną rekrutację do tkanek obwodowych obserwuje się po 3-6 godz. [5]. Rezultaty badań przeprowadzonych na śwince morskiej wskazują na to, iż alergen jest bodźcem stymulującym uwalnianie IL-5 i eotaksyny [4]. Wczesne prace dowodzą, że rekrutacja eozynofilów w reakcjach alergicznych jest regulowana przez prozapalne cytokiny Th2, niektóre z nich, takie jak IL-4, IL-5, IL-13 zostały również zaliczone do silnych stymulatorów produkcji eotaksyny. Stąd wynikałoby, że limfocyt Th2 uwalnia IL-5, która głównie odpowiedzialna jest za uwalnianie granulocytów kwasochłonnych ze szpiku do krwi obwodowej [5] oraz IL-4 i IL-13, odpowiedzialne m.in. za indukowanie syntezy eotaksyny [6,7]. Sama eotaksyna ukierunkowuje taksję eozynofilów z krwi do tkanek oraz w mniejszym stopniu współdziała przy dojrzewaniu i uwalnianiu eozynofilów ze szpiku. To eotaksyna, a nie IL-5, powoduje uwalnianie form progenitorowych eozynofilów ze szpiku, co może tłumaczyć obecność takich form komórkowych we krwi u osób z alergią [8].

Budowa eotaksyny

Eotaksyna jest chemokiną należącą do podrodziny β (lub C-C ze względu na lokalizację cystein w cząsteczce) [9,10]. Inni przedstawiciele tej grupy to m.in. MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, MIP-1 α (*macrophage inflammatory protein*), MIP-1 β , RANTES, I-309, HCC-1 (tab. 1). Dotychczas opisano trzy ludzkie eotaksyny, nazwane kolejno 1, 2, 3. Ludzka eotaksyna-1 jest białkiem o masie 8,4 kDa, składającym się z 74 aminokwasów [10,11,12]. W jej cząsteczce nie ma miejsc N-glikozylacji, znajdują się natomiast obszary mogące podlegać O-glikozylacji [9,12]. Proteina ta ma pewne cechy odmienne w stosunku do innych przedstawicieli tej podrodziny β chemokin. Wykazuje delecję aminokwasów w 5 i 6 pozycji, posiada triplet lizyn w pobliżu C-końca oraz nie ma N-terminalnie umiejscowionej glutaminy [12]. Struktura pierwszorzędowa ludzkiej eotaksyny wykazuje 58% zgodności z eotaksyną świnki morskiej [11]. W 1997 roku zostały odkryte kolejne dwie ludzkie C-C chemokiny. Pomimo wyraźnych różnic strukturalnych, ze względu na analogiczne do eotaksyny-1 działanie zostały nazwane eotaksyną-2

Tabela I. Chemokiny CCL*

CCL chemokiny	Komórki docelowe
I-309	monocyty
MCP-1	bazofile, monocyty, komórki T, NK, niedojrzałe kom. dendrytyczne
MIP-1 α	eozynofile, monocyty, komórki T, NK, niedojrzałe kom. dendrytyczne
MIP-1 β	monocyty, komórki T, NK, niedojrzałe kom. dendrytyczne
RANTES	eozynofile, monocyty, komórki T, NK, niedojrzałe kom. dendrytyczne
C10	makrofagi myszy
MCP-3	bazofile, monocyty, komórki T, NK, niedojrzałe kom. dendrytyczne, eozynofile
MCP-2	bazofile, monocyty, komórki T, NK, niedojrzałe kom. dendrytyczne
CCF18	neutrofile myszy
Eotaksyna-1	eozynofile, bazofile, komórki T, NK, niedojrzałe kom. dendrytyczne
MCP-5	eozynofile, monocyty, komórki T, NK, niedojrzałe kom. dendrytyczne, bazofile
MCP-4	eozynofile, monocyty, komórki T, NK, niedojrzałe kom. dendrytyczne, bazofile
HCC-1	eozynofile, monocyty
HCC-2	neutrofile, monocyty
NCC-4	monocyty
TARC (<i>thymus and activation-regulated chemokine</i>)	monocyty, komórki T
PARK (<i>pulmonary and activation-regulated chemokine</i>)	komórki T, niedojrzałe kom. dendrytyczne
ELC	komórki T
LARC (<i>liver and activation-regulated chemokine</i>)	niedojrzałe kom. dendrytyczne
SLC (<i>secondary lymphoid tissue chemokine</i>)	komórki T
MDC (<i>macrophage-derived chemokine</i>)	monocyty, niedojrzałe kom. dendrytyczne
MPIF-1 (<i>myeloid-progenitor inhibitory factor</i>)	monocyty, neutrofile
Eotaksyna-2	eozynofile, bazofile, komórki T, niedojrzałe kom. dendrytyczne
TECK (<i>thymus-expressed chemokine</i>)	monocyty, niedojrzałe kom. dendrytyczne
Eotaksyna-3	eozynofile, bazofile
ALP (<i>amino-terminal peptide</i>)	mysz?
CTACK (<i>cutaneous T-cell-attracting chemokine</i>)	komórki T pamięci

* Na podstawie Immunology Today - zmienione

[13,14] i eotaksyna-3 [15,16]. Eotaksyna-2 wykazuje podobieństwo do eotaksyny-1 jedynie w 39% swojej struktury pierwszorzędowej i różni się niemal całkowicie sekwencją N-końca cząsteczki. Eotaksyna-3 (odkryta przez dwie niezależne grupy naukowców) wykazuje jedynie 36% i 32% zgodności strukturalnej odpowiednio z eotaksyna-1 i -2 [15,16].

Regulacja ekspresji genu dla eotaksyny

Do komórek ludzkich posiadających zdolność produkcji eotaksyny należą: nabłonek dróg oddechowych (wielorzędowy walcowaty) [11], endothelium i nabłonek grasicy [17], limfocyty, makrofagi i eozynofile [11,18], nabłonki płaskie [18], a szczególnie fibroblasty skóry [19], mięśnie gładkie dróg oddechowych, gdzie interleukina-4 i w mniejszym stopniu interleukina-13 stymulują uwalnianie eotaksyny [20,21].

Gen kodujący eotaksynę-1 jest zlokalizowany na ramieniu długim chromosomu 17 (17q11.2) w obszarze C-C chemokinowym, natomiast geny eotaksyn-2 i -3 zostały znalezione na ramieniu długim chromosomu 7 (7q11.2). Region promotorowy eotaksyny-1 zawiera miejsca wiążące wiele czynników transkrypcyjnych, z których najważniejsze to GRE (*glucocorticoid response element*), interferon γ , NF- κ B (*nuclear factor- κ B*), STAT-6 (*signal transducer and activator of transcription 6*). Gen ten może podlegać ekspresji zarówno konstytucyjnej, jak i indukowanej. Według pierwszego modelu ludzka eotaksyna jest stale produkowana w wielu tkankach, takich jak: jelito cienkie, okrężnica, w mniejszych ilościach w sercu, wątrobie, śledzionie, nerkach, grasicy i płucach [12]. Stała jej obecność w podwyższonych stężeniach w przewodzie pokarmowym jest prawdopodobnie związana z ważną rolą eozynofili w walce z pasożytami. Indukowaną ekspresję genu eotaksyny obserwuje się natomiast w wyniku kaskady zdarzeń rozpoczętej przez alergen lub pasożyta, a prowadzącej do wzmożonej ekspresji genu i zwiększonego wytwarzania białka. Nadprodukcja eotaksyny występuje u pacjentów z niektórymi stanami zapalnymi układu pokarmowego i może częściowo tłumaczyć patofizjologię takich chorób, jak *colitis ulcerosa* i choroba Crohna.

Receptor CCR3

Trzeci z grupy receptorów chemokin z podrodziny C-C-CCR3 jest prawdopodobnie jedynym w tej grupie receptorem wiążącym wszystkie trzy eotaksyny (tab. II) [10,22,19,23]. Receptor jest białkiem składającym się z 355 aminokwasów, zbudowany jest z siedmiu domen transmembranowych funkcjonalnie połączonych z białkiem G [19,23]. Cała cząsteczka posiada cztery cysteiny zewnątrzkomórkowo i osiem seryn/treonin wewnątrzkomórkowo – są to potencjalne miejsca fosforylacji [19,23]. Cała struktura pierwszorzędowa wykazuje różnego stopnia podobieństwo do innych receptorów tej podrodziny w tym:

Tabela II. Receptory rodziny CCR i ich ligandy

Receptor	Chemokina
CCR1	MIP-1 α , RANTES, MCP-3, -4, HCC-1
CCR2	MCP-1, -2, -3, -4, -5
CCR3	RANTES, Eotaksyna-1, -2, -3, MCP-3, -4
CCR4	TARC, MDC
CCR5	RANTES, MIP-1 α , -1 β , MCP-2
CCR6	LARC, MIP-1 α
CCR7	ELC
CCR8	I-309, TARC, MIP-1 β
CCR9	MCP-1, -2, -3, -4, RANTES, HCC-1

CCR1 63% [22], CCR2-b 51% [22], CCR4 46% [24], CCR5 52%. Odmienne strukturalnie są natomiast miejsca wiązania receptorów i z tego powodu eotaksyny łączą się tylko z jednym z nich - CCR3 ($K_d = 0,1-1,5$ nM) [22,19]. Na początku uważano, iż CCR3 jest receptorem tylko i wyłącznie dla eotaksyny, jednakże nowsze badania wykazują, że ligandem dla tego receptora są też eotaksyna-2, -3, RANTES, MCP-3, MCP-4 [22,19,25]. Przeciwciało monoklonalne blokujące CCR3 całkowicie hamuje reakcje chemotaktyczne eozynofila na różne chemokiny, takie jak: RANTES, MCP-2, -3, -4, eotaksyny [25].

Wpływ eotaksyny na procesy wewnątrzkomórkowe

Sam receptor obecny jest na różnych typach komórek największą ekspresję obserwuje się jednak na eozynofilah [10,19,22]. Mniejszą ekspresję stwierdzono na bazofilach [26], mastocytach [27] oraz subpopulacji limfocytów Th2 [28]. Na granulocytach kwasochłonnych występuje on z bardzo dużą gęstością około 30000 receptorów/komórkę [22]. Gęstość ta jest mniejsza na bazofilach około 19000 rec./kom., jeszcze mniejsza we frakcji limfocytów Th2 posiadającej ten receptor [22]. Już sam fakt obecności CCR3 przede wszystkim na eozynofilah sugeruje szczególną rolę jego i działających przez niego substancji w regulacji funkcji granulocytów kwasochłonnych.

Po połączeniu eotaksyny z receptorem kompleks eotaksyna-receptor indukuje uwolnienie przez podjednostkę α białka G związanej z nią GDP i tym samym umożliwia przyłączenie przez nią wysokoenergetycznego GTP. Następnie podjednostka α -GTP odłącza się od podjednostek β i γ białka G i bierze udział w aktywacji fosfolipazy C (PLC β). Aktywna PLC β z kolei jest enzymem odpowiedzialnym za hydrolizę 4, 5-bifosforanu fosfatydyloinozytolu (PIP $_2$ – fosfolipid błony komórkowej) do 1,4,5 – trifosforanu inozytolu (IP $_3$) i diacyloglicerolu (DAG). IP $_3$ bierze udział w mobilizacji wewnątrzkomórkowych zasobów wapnia, zgromadzonych przede wszystkim w retikulum endoplazmatycznym i mitochondriach. Działanie IP $_3$ polega na regulacji kanałów wapniowych – do otwarcia jednego kanału potrzebne są przynajmniej 3 cząsteczki IP $_3$.

Natomiast DAG aktywuje kinazę białkową C (PKC). Aktywność biologiczną PKC gwarantuje obecność Ca^{2+} i fosfatydyloseryny. DAG zwiększa powinowactwo PKC do jonów wapnia, przez co sprawia, że enzym jest aktywny już przy fizjologicznym stężeniu wapnia w komórce. Zaktywowana PKC bierze udział w fosforylacji szeregu białek, między innymi tych, które są zaangażowane w wytwarzanie aktywnych form tlenu uwalnianych przez eozynofile [29]. Związanie eotaksyny z receptorem powoduje także aktywację białka Rho, przypuszczalnie poprzez zwiększenie stężenia jonów wapnia. Białko Rho należy do rodziny białek G(p21) i jest odpowiedzialne za aktywację ROCK (*Rho-associated, coiled-coil containing protein kinase*), kinazy białkowej zależnej od Rho. ROCK jest odpowiedzialna za fosforylację łańcuchów lekkich miozyny. Ponadto ROCK jest odpowiedzialna za fosforylację kinazy LIM, która z kolei przyłącza reszty fosforanowe do kofiliny – białka łączącego się z aktyną w formie niefosforylowanej i najprawdopodobniej utrudniającemu polimeryzację do F-aktyny. LIM fosforyluje także czynnik depolimeryzujący aktynę (ADF) [30].

Dokładne znaczenie wszystkich opisanych zjawisk następujących w eozynofilu po aktywacji receptora CCR3 przez eotaksynę (lub inny ligand) nie jest w pełni poznane. Uważa się jednak, że opisany szlak procesów zależnych od Rho stanowi podstawową ścieżkę organizacji włókien aktyny i miozyny, a w konsekwencji umożliwia kontrolowaną taksję tych komórek [31,32] oraz (jak wykazała grupa Bochnera z Johns Hopkins University) zmienia ich powinowactwo do poszczególnych członków rodziny integryny (VCAM-1 → ICAM-1)[33], a wg badań Alama przyspiesza degranulację eozynofiliów [32].

Rola ogólnoustrojowa eotaksyny

Eotaksyna jest najsilniejszym czynnikiem chemotaktycznym dla granulocyta kwasochłonnego. *In vitro* ludzka eotaksyna-1 pełni szeroki wachlarz funkcji. Odpowiedzialna jest za chemotaksję, mobilizację Ca^{2+} z magazynów wewnątrzkomórkowych [9], CD 11 β regulację, wytwarzanie aktywnych form tlenu, aktywuje *mitogen-activated kinase*, polimeryzację aktyny, degranulację. Eotaksyna-2, oprócz działania na granulocyty kwasochłonne, wpływa także na bazofile – jest substancją chemotaktyczną i indukuje uwalnianie histaminy i leukotrienu C_4 z pobudzonych przez IL-3 bazofilów. *In vitro* wpływ eotaksyny-3 na eozynofile jest analogiczny do poprzednich białek. Jest to jednak białko o dziesięciokrotnie mniejszej sile działania. Ze względu na swój wielostopniowy wpływ na eozynofila eotaksynę uznaje się za jeden z głównych mediatorów powstawania nacieków eozynofilowych i rozwoju zapalenia alergicznego. Wiele modeli zwierzęcych ukazuje lokalną nadprodukcję eotaksyny w reakcjach alergicznych, czemu towarzyszy napływ granulocytów kwasochłonnych. Miejscowe zagęszczenie eozynofiliów w tkance jest

proporcjonalne do stężenia tej chemokiny. Wykazano wzrost mRNA dla eotaksyny i dla receptora CCR-3 w komórkach płuc astmatyków, który koreluje ze stopniem nadreaktywności oskrzeli [34,35,36].

Eotaksyna a choroby atopowe

Eotaksyna jako czynnik chemotaktyczny dla eozynofiliów odgrywa istotną rolę w patomechanizmie astmy oskrzelowej. Wykazano, że stężenie eotaksyny w drogach oddechowych [37] jest proporcjonalne do stanu drzewa oskrzelowego, charakteryzowanego przez FEV₁ [36]. Badania przeprowadzone przez bostońską grupę naukowców wykazały, że poziom eotaksyny w osoczu koreluje z ciężkością przebiegu astmy wyrażoną poprzez PEFR (*peak expiratory flow rate*). Poziom ten jest także wyższy u osób z zaostrzeniem choroby niż u pacjentów z ustabilizowaną astmą. U pacjentów z zaostrzeniem astmy, nie odpowiadających na leczenie, zanotowano wyższe średnie stężenie eotaksyny w stosunku do pacjentów hospitalizowanych z tego samego powodu, ale reagujących na leczenie [38]. Astmatycy wykazują większą koncentrację eotaksyny w popłuczynach drzewa oskrzelowego, wzrost ekspresji mRNA dla eotaksyny oraz wzrost ilości samego białka w komórkach nabłonka i błony podśluzowej w stosunku do ludzi zdrowych [37]. Wzrost mRNA i eotaksyny jest obserwowany także w innych schorzeniach alergicznych, jak sezonowy nieżyt nosa i przewlekłe zapalenie zatok [39].

Nowe drogi terapii schorzeń alergicznych

Dzięki poznaniu budowy eotaksyny i jej receptora otworzyły się nowe teoretyczne drogi modyfikowania zapalenia alergicznego leżącego u podłoża schorzeń alergicznych, a być może także terapii tych schorzeń. Przede wszystkim możliwym wydaje się zastosowanie przeciwciała monoklonalnego przeciwko receptorowi CCR3 lub próba neutralizacji eotaksyny poprzez zastosowanie krążącej formy CCR3 (sCCR3). Tego typu postępowanie rodzi zawsze niebezpieczeństwo systemowej reakcji na ingerencję w układ immunologiczny i, jak uczą doświadczenia z przeciwciałami przeciwko IL-12, IL-5 i IgE, przygotowanie odpowiednich humanizowanych postaci jest kosztowne i długotrwałe. W przypadku przeciwciała anty-CCR3 istnieją już jednak pewne doniesienia. Zostało udowodnione, że hamuje ono i chemotaksję eozynofiliów i ich aktywację spowodowaną działaniem m.in. RANTES, MCP-3, -4. Odkryto także, że zmutowana chemokina Met-RANTES (związek posiadający dodatkową metioninę przy N-końcu) oraz Met-CK β 7 (zmodyfikowana forma C-C chemokiny – *macrophage inflammatory protein*) [40,41] są skutecznymi antagonistami CCR3 (Met-RANTES i Met-CK β 7) [40,41], a także CCR1 (Met-RANTES) [40]. Obie chemokiny zatrzymują zarówno napływ Ca^{2+} do cytoplazmy eozynofila, jak i jego chemotaksję. Od kiedy

udowodniono, że związek o niskiej masie cząsteczkowej może zablokować ludzki CCR3, szereg zespołów badawczych pracuje nad opracowaniem antagonisty dla tego receptora. Pierwsze doniesienia pochodzą z Japonii [42], gdzie opatentowano związek o roboczym kodzie UCB35625, który skutecznie wiąże się z i blokuje CCR3 oraz CCR1, co może być dodatkowym zjawiskiem korzystnym w obliczu faktu, że niektóre eozynofile są aktywowane przez MIP-1 α działającym via CCR1 [43]. Alternatywę dla badaczy mogą stanowić substancje mające zdolność silnego wiązania eotaksyny-analogiczne do związków wytwarzanych przez pasożyty jelitowe w obronie przed odpowiedzią komórkową gospodarza [44].

PODSUMOWANIE

Reasumując, eotaksyna jest najbardziej specyficznym i najsilniejszym znanym modulatorem zachowań eozynofila. Jej wpływ uwidacznia się na każdym etapie cyklu życiowego granulocyta kwasochłonnego, a przez to pełni bardzo ważną rolę w powstaniu reakcji alergicznej. Działanie eotaksyny jest wielopoziomowe: uważa się, że to

właśnie ona jest odpowiedzialna za uwalnianie form progenitorowych eozynofiliów ze szpiku, oraz współdziałając z IL-5 zwiększa ilość form dojrzałych we krwi, czym przyczynia się do powstania obwodowej i tkankowej eozynofilii. Granulocyty kwasochłonne z łożyska naczyniowego natomiast transmigrują do tkanek obwodowych wbrew gradientowi produkowanej tam eotaksyny. Udowodniono, że zagęszczenie eozynofiliów w nacieczonym narządzie jest proporcjonalne do stężenia w nim eotaksyny. Dodatkowo eotaksyna wydaje się być odpowiedzialna także za wydłużenie czasu przeżycia, czyli opóźnienie apoptozy granulocytów kwasochłonnych poza naczyniami krwionośnymi. Połączenie tej chemokiny ze swoim receptorem (CCR3) zapoczątkowuje szereg przemian wewnątrzkomórkowych prowadzących do aktywacji i degranulacji eozynofila. Wnioskować można, że eotaksyna jest jedną z najważniejszych chemokin promujących zapalenie alergiczne. Te jej właściwości i funkcje, jakie pełni w organizmie powodują, że możliwość zablokowania eotaksyny i jej receptora mogą stać się potencjalną drogą terapii chorób alergicznych i innych schorzeń przebiegających z eozynofilią tkankową.

Piśmiennictwo

- Schleimer RP, Sterbinsky SA, Kaiser J i wsp. Interleukin-4 induces adherence of human eosinophils and basophils but not neutrophils to endothelium: association with expression of VCAM-1. *J Immunol* 1992; 148: 1086-1092.
- Fal AM. Ocena kryteriów zapalenia alergicznego u chorych na astmę oskrzelową po prowokacji inhalacyjnej. *Pneumonol Alergol Pol* 1994; 62: 147-152.
- Ohno I, Lea R, Finotto S i wsp. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) gene expression by eosinophils in nasal polyposis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991; 5: 505-510.
- Conroy DM, Humbles AA, Rankin SM i wsp. The Role of the Eosinophil-selective Chemokine, Eotaxin, in Allergic and Non-allergic Airways Inflammation. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1997; Vol.92, suppl. II: 183-191.
- Collins PD, Marleau S, Griffiths-Johnson DA i wsp. Cooperation between interleukin-5 and the chemokine eotaxin to induce eosinophil accumulation in vivo. *J Exp Med* 1995; 182: 1169-1174.
- Li L, Xia Y, Nguyen A i wsp. Effects of Th2 cytokines on chemokine expression in the lung: IL-13 potently induces eotaxin expression by airway epithelial cells. *J Immunol* 1999; 162: 2477-2487.
- Zhu Z, Homer RJ, Wang Z i wsp. Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. *J Clin Invest* 1999; 103: 779-788.
- Palfram RT i wsp. Mechanisms of acute eosinophil mobilization from the bone marrow stimulated by interleukin-5: the role of specific adhesion molecules and phosphatidylinositol 3-kinase. *Blood* 1998; 91: 2240-2248.
- Jose PJ, Griffiths-Johnson DA, Collins PD i wsp. Eotaxin: a potent eosinophil chemoattractant cytokine detected in a guinea-pig model of allergic airways inflammation. *J Exp Med* 1994; 179: 881-887.
- Kitaura M, Nakajima T, Imai T i wsp. Molecular cloning of human eotaxin, an eosinophil-selective CC chemokine, and identification of a specific eosinophil eotaxin receptor, CC chemokine receptor 3. *J Biol Chem* 1996; 271: 7725-7730.
- Ponath PD, Qin S, Ringler DJ i wsp. Cloning of the human eosinophil chemoattractant, eotaxin expression, receptor binding, and functional properties suggest a mechanism for the selective recruitment of eosinophils. *J Clin Invest* 1996; 97: 604-612.
- Gracia-Zepeda EA, Rothenberg ME, Ownbey RT i wsp. Human eotaxin is a specific chemoattractant for eosinophil cells and provides a new mechanism to explain tissue eosinophilia. *Nature Med* 1996; 2: 449.
- White JR i wsp. Cloning and functional characterization of a novel human CC chemokine that binds to the CCR3 receptor and activates human eosinophils. *J Exp Med* 1997; 5: 2171-2176.
- Forssmann U, Ugucioni M, Loetscher P i wsp. Eotaxin-2 – a novel CC chemokine that is selective for the chemokine receptor CCR3 and acts like eotaxin in human eosinophil and basophil leukocytes. *J Exp Med* 1997; 185: 2171-2176.
- Shinkai A, Yoshisue H, Koike M i wsp. A novel human CC chemokine, eotaxin-3, which is expressed in IL-4 stimulated vascular endothelial cells, exhibits potent activity toward eosinophils. *J Immunol* 1999; 163: 1602-1610.
- Kitamura M, Suzuki N, Imai T i wsp. Molecular cloning of a novel human CC chemokine (eotaxin-3) that is a functional ligand of CC chemokine receptor 3. *J Biol Chem* 1999; 274: 27975-27980.
- Rothenberg ME, Luster ad, Leder P. Murine eotaxin: an eosinophil chemoattractant inducible in endothelial cells and in IL-4-induced tumor suppression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 8960-8964.

18. Gonzalo JA, Jia GQ, Aguirre V i wsp. Mouse eotaxin expression parallels eosinophil accumulation during lung allergic inflammation but it is not restricted to a Th-1-type response. *Immunity* 1996; 4: 1.
19. Ponath PD, Qin S, Post TW i wsp. Molecular cloning and characterization of a human eotaxin receptor expressed selectively on eosinophils. *J Exp Med* 1996; 183: 2437-2448.
20. Mochizuki M, Bartels J, Mallet AJ i wsp. IL-4 induces eotaxin: a possible mechanism of selective eosinophil recruitment in helminth infection and atopy. *J Immunol* 1998; 160: 60-68.
21. Teran LM, Mochizuki M, Bartels J i wsp. Th1 and Th2 type cytokines regulate the expression and production of eotaxin and RANTES by human lung fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20: 777-786.
22. Daugherty BL, Siciliano SJ, De Martino JA i wsp. Cloning, expression, and characterization of the human eosinophil eotaxin receptor. *J Exp Med* 1996; 183: 2349-2354.
23. Combadiere C, Ahuja SK, Murphy PM. Cloning and functional expression of a human eosinophil CC-chemokine receptor. *J Biol Chem* 1995; 270: 16491-16494.
24. Raport CJ, Gosling J, Schweickart VL i wsp. Molecular cloning and functional characterization of a novel human CC-chemokine receptor (CCR5) for RANTES, MIP-1 β and MIP-1 α . *J Biol Chem* 1996; 271: 17161-17166.
25. Heath H, Qin S, Rao P i wsp. Chemokine receptor usage by human eosinophils. The importance of CCR3 demonstrated using an antagonistic monoclonal antibody. *J Clin Invest* 1997; 99: 178-184.
26. Ugucioni M, Mackay CR, Ochensberger B i wsp. High expression of the chemokine receptor CCR3 in human blood basophils. Role in activation by eotaxin, MCP-4, and other chemokines. *J Clin Invest* 1997; 100: 1137-1143.
27. Romagnani P, De Paulis A, Beltrame C i wsp. Tryptase-chymase double-positive human mast cells express the eotaxin receptor CCR3 and are attracted by CCR3-binding chemokines. *Am J Pathol* 1999; 155: 1195-1204.
28. Sallusto F, Mackay CR, Lanzavecchia A. Selective expression of the eotaxin receptor CCR3 by human T helper 2 cells. *Science* 1997; 277: 2005-2007.
29. Elsner J, Petering H, Kluthe C i wsp. Eotaxin-2 activates chemotaxis-related events and release of reactive oxygen species via pertussis toxin-sensitive G proteins in human eosinophils. *Eur J Immunol* 1998; 28: 2152-2158.
30. Adachi T, Vita R, Sannohe S i wsp. The Functional Role of Rho and Rho-Associated Coiled-Coil Forming Protein Kinase in Eotaxin Signaling of Eosinophils. *J Immunol* 2001; 167: 4609-4615.
31. Tochimoto H, Kikuchi M, Hudson SA i wsp. Eotaxin-2 alters eosinophil integrin function via mitogen-activated protein kinase. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 26: 645-649.
32. Kampen GT, Stafford S, Adachi T i wsp. Eotaxin induces degranulation and chemotaxis of eosinophils through the activation of ERK2 and p38 mitogen-activated protein kinases. *Blood* 2000; 95: 1911-1917.
33. Cui CH, Adachi T, Oyamada H i wsp. The role of mitogen-activated protein kinases in eotaxin-induced cytokine production from bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 27: 329-335.
34. Ying S, Meng Q, Zeibecoglou K i wsp. Eosinophil chemotactic chemokines (eotaxin, eotaxin-2, RANTES, monocyte chemoattractant protein-3 (MCP-3), and MCP-4, and C-C chemokine receptor 3 expression in bronchial biopsies from atopic and non-atopic (intrinsic asthmatics). *J Immunol* 1999; 163: 6321-6329.
35. Garcia Zepeda EA, Combadiere C, Rothenberg ME i wsp. Human monocyte chemoattractant protein (MCPt-4 is a novel CC chemokine with activities on monocytes, eosinophils, and basophils induced in allergic and nonallergic inflammation that signals through the CC chemokine receptors (CCR)-2 and -3. *J Immunol* 1996; 157: 5613-5626.
36. Nakamura H, Weiss ST, Israel E i wsp. Eotaxin and impaired lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1952-1956.
37. Ying S, Robinson DS, Meng Q i wsp. Enhanced expression of eotaxin and CCR3 mRNA and protein in atopic asthma. Association with airway hyperresponsiveness and predominant co-localization of eotaxin mRNA to bronchial epithelial and endothelial cells. *Eur J Immunol* 1997; 27: 3507-3516.
38. Craing M, Lilly MD, Prescott G i wsp. Elevated plasma eotaxin levels in patients with acute asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 786-790.
39. Minshall EM, Cameron L, Lavigne F i wsp. Eotaxin mRNA and protein expression in chronic sinusitis and allergen-induced nasal responses in seasonal allergic rhinitis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 17: 683-690.
40. Elsner J, Petering H, Hochstetter i wsp. The CC-chemokine antagonist Met-RANTES inhibits eosinophil effector functions through the chemokine receptors CCR1 and CCR3. *Eur J Immunol* 1997; 27: 2892-2898.
41. Nibbs RJ, Salcedo TW, Campbell IDM i wsp. CC – chemokine receptor-3 antagonism by the beta-chemokine macrophage inflammatory protein-4, a property strongly enhanced by an amino-terminal alanine-methionine swap. *J Immunol* 2000; 164: 1488-1497.
42. Sabroe I, Peck MJ, Van Keulen BJ i wsp. A small molecule antagonist of the chemokine receptors CCR1 and CCR3: potent inhibition of eosinophil function and CCR3-mediated HIV-1 entry. *J Biol Chem* 2000; 275: 25985-25992.
43. Sabroe I, Hartnell A, Jopling LA i wsp. Differential regulation of eosinophil chemokine signalling via CCR3 and non-CCR3 pathways. *J Immunol* 1999; 162: 2946-2955.
44. Culley FJ, Brown A, Conroy DM i wsp. Eotaxin is specifically cleaved by hookworm metalloproteases preventing its action in vitro and in vivo. *J Immunol* 2000; 165: 6447-6453.