

Rola cytokin w polipach nosa

The role of cytokines in nasal polyposis

BEATA ROSTKOWSKA-NADOLSKA, LUCYNA POŚPIECH, KRZYSZTOF PREŚ

Klinika Otolaryngologii AM we Wrocławiu

Patogeneza polipów nosowych nie jest do chwili obecnej wyjaśniona. Wg badań licznych autorów podstawowym mechanizmem powstawania polipów jest lokalny proces zapalny z towarzyszącymi zaburzeniami układu immunologicznego. W wyniku oddziaływania komórek nabłonkowych i/lub komórek strukturalnych np. fibroblastów oraz napływowych komórek eozynofilowych dochodzi do rozwoju eozynofilowego procesu zapalnego, co z kolei prowadzi do rozrostu polipowatego. Wydaje się, że eozynofile są podstawowymi komórkami zapalnymi występującymi w tkance polipów, a ich obecność może być wynikiem dwóch mechanizmów: wzrostu migracji do tkanki polipowatej nosa lub przedłużenia czasu ich przeżycia. Fibroblasty, które są komórkami strukturalnymi polipów nosa, poprzez swoją proliferację również uczestniczą w procesie tworzenia polipów.

W ostatnich latach ukazało się szereg prac próbujących określić znaczenie i wpływ czynników różnicujących i mediatorów zapalenia na wzrost polipów nosowych. Cytokiny, jako czynniki biologiczne wydzielane przez wiele komórek, w tym eozynofile i fibroblasty, mogą potencjalnie odgrywać rolę w powstawaniu stanu zapalnego i odpowiedzi immunologicznej. W pracy omówiono potencjalną rolę niektórych cytokin w patomechanizmie powstawania polipów.

Słowa kluczowe: polipy nosa, cytokiny

The pathogenesis of nasal polyposis has not been clarified yet. According to the results of research carried out by a number of authors, one of the main mechanisms of the generation of polyps is a local inflammatory process accompanied by immune system disorders. Interactions between epithelial and/or structural cells, for example fibroblasts and inflow of eosinophils start inflammatory processes leading to the development of polyps. It appears that eosinophils are the dominant inflammatory cell present in nasal polyps. It may be explained in two different ways: first, by an increased migration of eosinophils into the tissue; second, by longer life of these cells. The fibroblast are the main cells of the polyp structure and their proliferation is involved in the complex mechanism of polyp genesis.

It has recently been shown that a number of differentiation factors and inflammatory mediators may be involved in the growth of nasal polyps. Cytokines (biological agents produced by numerous cells) are potentially involved in the inflammatory and immune response processes. In this paper we present some cytokines and their potential role in pathogenesis of nasal polyps.

Key words: nasal polyps, cytokines

Skróty

RANTES – (*regulated aon activation, normal T-cell expressed, and secreted*) – czynnik z grupy chemokin

TGF α – (*transforming growth factor*) – transformujący czynnik wzrostu

TNF- α – (*tumor necrosis factor*) – czynnik martwicy nowotworów

GM-CSF – (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*) – czynnik pobudzający tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów

Nadesłano: 15.12.2005

Oddano do druku: 22.02.2006

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Beata Rostkowska-Nadolska

Klinika Otolaryngologii AM we Wrocławiu, 50-368 Wrocław,
ul. Chałubińskiego 2

tel. 0602 812 218, fax (0-71) 327 09 50; e-mail: -beatam@wp.pl

Cytokiny są glikoproteidami, których masa cząsteczkowa waha się między kilkoma a kilkudziesięcioma kD. Arai dzieli je na: interferony, interleukiny, czynniki martwicy nowotworów, czynniki wzrostu i czynniki chemotaktyczne [1]. Mogą one być wydzielane przez wiele typów komórek takich jak limfocyty, monocyty, eozynofile, komórki nabłonka, fibroblasty, komórki śródbłonna naczyń polipów nosowych. Uważa się, że cytokiny są cząsteczkami, poprzez które komórki porozumiewają się na poziomie lokalnym. Jednak w przypadku długotrwałej sekrecji mogą powodować efekty ogólnoustrojowe.

Tabela I. Zawartość badanych cytokin w tkankach polipów nosowych wg różnych autorów

Rodzaj cytokiny	Poziom badanej cytokiny w tkankach polipów nosowych w porównaniu z prawidłową błoną śluzową	Autor
IL1	> = IL-beta większa od alfa <	Lee [ILβ] [1998], Hamilos [ILβ] [1998] Mullol [ILβ] [1995] Rudack [1998] Bachert [ILβ] [1997]
IL3	> —	Allen [1997] Bachert [1997]
IL4	> = w tk. polipów alerg. i infekc.	Lee [1998], Bachert [1997], Min [1997] Min [1997]
IL5	> = w tk. polipów alerg. i infekc.	Rudack [1998], Allen [1997], Bachert [1997], Min [1997], Lee [1998], Hamilos [1998] Min [1997], Hamilos [1998]
IL6	= >	Bachert [1997], Davidson [1996], Takizawa [1997] Mullol [1995], Rudack [1998], Lee [1998]
IL8	> =	Lee [1998] Bachert [1997]
IL10	=	Bachert [1997]
IL12	>	Davidson [1996]
IFN-γ	>	Lee [1998]
Rantes	> > po stymulacji =	Lee [1999], Davidson [1996], Hamilos [1998], Allen [1998], Bartels [1997], Beck [1996] Matsukura [1998], Teran [1997], Saji [2000] Bachert [1997], Shin [2000]
GM-CSF	> = niski poziom	Ohno [1991], Hamilos [1998], Allen [1997] Bachert [1997], Vancheri [1991]
TNF-α	= >	Bachert [1997] Hamilos [1996]
TGF-β	> TgF-β2	Eisma [1997], Lee [1998]
Eotaxin	> > po stymulacji	Bartels [1997], Shin [2000] Nonaka [1999]
Mcp-3	>	Bartels [1997]

> – podwyższony poziom badanej cytokiny w tkankach polipów nosowych w porównaniu do prawidłowej błony śluzowej

= – równy lub podobny poziom badanej cytokiny w tkankach polipów nosowych w porównaniu do prawidłowej błony śluzowej

< – obniżony poziom badanej cytokiny w tkankach polipów nosowych w porównaniu do prawidłowej błony śluzowej

— – badana cytokina nie wykrywalna ani w tkankach polipów, ani w kontroli

Najczęściej ich działanie jest wielokierunkowe. W ostatnich latach ukazało się szereg prac próbujących określić znaczenie i rolę cytokin w patogenezie polipów nosowych [2-5].

Dotychczas stwierdzono, iż komórki polipów nosa w porównaniu do komórek prawidłowej błony śluzowej wydzielają zwiększoną lub zmniejszoną ilość niektórych cytokin. Ze względu na różne techniki przeprowadzanych badań m.in. hybrydyzacja *in situ*, immunohistochemia, pomiary zawartości białek, niejednokrotnie uzyskane wyniki znacznie różnią się między sobą w eksperymentach różnych autorów (tab. I).

Obecnie za przyczynę powstawania i rozwoju polipów uważa się przewlekły proces zapalny błony śluzowej nosa, w którym podstawową rolę odgrywa komórka eozynofilowa [6]. Obfitość eozynofilów w tkance polipów może być wynikiem wzrostu ich migracji lub przedłużeniem czasu przeżycia.

Wpływ cytokin na wzrost migracji eozynofilów do tkanki polipowatej nosa

Bazując na wynikach badań i identyfikacji specyficznych czynników chemotaktycznych postulowane są różne mechanizmy wzmożonej migracji eozynofilów. Do cytokin wspierających lub powodujących selektywny napływ eozynofilów zaliczane są m.in. IL-1, IL-4, IL-5, IL-8, RANTES i eotaksyna, MCP-3 [4, 5, 7-9].

Obecność IL-1β w tkankach polipów nosa została potwierdzona w badaniach wielu autorów [4, 5, 10-12] m.in. Hamilos stwierdził większą ekspresję mRNA IL-1β w badanych tkankach polipów niealergiczyńskich w porównaniu do zdrowej błony śluzowej nosa [10]. Dallaire badał wpływ IL-1B i IL-4 na migrację eozynofilów z komórek śródbłonna w badaniach *in vitro*. Stwierdził on, że niewielki procent (2,6%) eozynofilów, migruje z warstwy komórek śródbłonna, spontanicznie [13]. Natomiast stymulacja przez IL-1b i IL-4 powodowała wzrost

migracji do 12,4%. Zarówno IL-1b jak IL-4 powodują podwyższenie ekspresji ICAM-1 i VCAM-1 w komórkach śródbłonna [14]. Wpływa to na wzrost adhezji eozynofików do komórek endotelialnych drogą poprzez Mac-1 (*membrane attack complex-1*), czego konsekwencją jest wzrost ich migracji [13]. IL-1 β i TNF- α przyczyniają się do wzrostu migracji także poprzez stymulację chemokiny RANTES [15]. RANTES jest cytokiną, czynnikiem chemotaksji nasilającym reakcję zapalną ze względu na specyficzność w stosunku do eozynofików. Conti wykazał lokalny wzrost eozynofików mastocytów i makrofagów po wstrzyknięciu RANTES i MCP-3 pod skórę szczurów [16]. Wzmoczone wytwarzanie RANTES, może nasilać przewlekłe eozynofikowe zapalenie. W obrębie polipów obserwuje się zwiększoną jego aktywność [17-21]. Stwierdzono także, iż RANTES indukuje uwolnienie ECP (*eosinophil cationic protein*) *in vitro* [22]. Wg Allen RANTES jest produkowany w obrębie polipów nosa i jest odpowiedzialny za rekrutację eozynofików w nich obserwowaną [7]. Wykazała ona metodą immunohistochemiczną 40-krotnie wyższy poziom RANTES w polipach niż w zdrowej błonie śluzowej nosa [7].

Selektywnym czynnikiem chemotaktycznym dla eozynofików jest również eotaksyna. Wywołuje ona migrację eozynofików *in vivo* [23]. LPS, IL-4, TNF- α indukują ekspresję genów i produkcję białka eotaksyny w fibroblastach polipów nosowych w badaniach *in vitro* [24]. Ponadto wykazano immunohistochemicznie jej obecność w eozynofikach i komórkach śródbłonna naczyń polipów [25] a ekspresja mRNA eotaksyny koreluje dodatkowo z lokalną eozynofilią w tkankach polipów nosowych [26].

IL-8 jest znanym czynnikiem chemotaktycznym dla neutrofilów *in vitro*, jednak w niektórych okolicznościach może być także chemoatraktantem dla eozynofików [27]. Lee i wsp. badali ekspresję genów IL-8 w polipach oraz w błonie śluzowej nosa. Autorzy stwierdzili większy poziom m-RNA dla IL-8 we wszystkich tkankach polipów nosowych w porównaniu do zdrowej bł. śluzowej. Wyniki tych badań sugerują, że w polipach nosowych produkowana jest IL-8 i może one odgrywać znaczącą rolę w patogenezie NP. [4]. Jednak doświadczenia Bocheńskiej-Marciniak która podawała IL-8 donosowo wykazały, że ma ona wpływ jedynie na neutrofile a nie na eozynofile i limfocyty [28]. Segdwick określał oddziaływanie cytokin na migrację eozynofików *in vitro* na hodowli komórek śródbłonna mikronaczyń płuc ludzkich. GM-CSF, G-CSF, IL-8, IL-6 i co ciekawe RANTES nie miały wpływu na migrację eozynofików. Natomiast stymulacja hodowli IL-1b oraz TNF- α powodowała znaczący jej wzrost [29].

Wzmoczona migracja eozynofików może następować również przez wzrost ich adhezji do komórek endothe-

lialnych. Stwierdzono wzrost migracji eozynofików po stymulacji RANTES, eotaksyną, eotaksyną 2, MCP-3 i MCP-4. Do adhezji dochodzi w wyniku interakcji między eozynofikową integryną $\alpha 4$ a VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*) śródbłonna naczyń [30] lub między cząsteczkami CD11b/CD18 na eozynofikach i ich ligandem na komórkach endotelialnych ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule*). Jahnsen wykazał znaczący wzrost ekspresji VCAM-1 w śródbłonku naczyń w tkankach polipów nosowych w porównaniu do małżowiny nosowej u tego samego pacjenta, a także wysoką korelację między liczbą eozynofików w podścielisku a nasileniem ekspresji VCAM-1 w naczyniach polipów. Niektóre cytokiny są selektywnymi induktorami dla określonych cząsteczek adhezyjnych i tak IFN- γ indukuje ICAM-1 a IL-4 wyzwała indukcję VCAM-1 w eozynofikach [9]. W badaniach Nonaki, 80% komórek, w których stwierdzono obecność IL-4 w polipach nosa to eozynofile [31].

Wpływ cytokin na przedłużenie czasu przeżycia eozynofików

Wykazano, że cytokiny IL-3, IL-5 i GM-CSF hamują apoptozę eozynofików *in vitro* [32]. Morita i wsp. po stymulacji IL-3, IL-5 a zwłaszcza GM-CSF stwierdzili wzrost żywotności eozynofików w badaniach *in vitro* [33]. Ochiai K wykazał zmniejszoną ekspresję białka bcl-2 odpowiadającego za zwiększenie apoptozy komórek po inkubacji z IL-5 *in vitro* [34]. Wg Rudacka [2] IL-5 jest najistotniejszą cytokiną odpowiedzialną za eozynofilię tkankową w NP. Przypuszcza się, że IL-5 na drodze autokrynnej może przedłużać przeżycie i funkcje efektorowe eozynofików i w konsekwencji przedłużać stan zapalny. Wykazano jej podwyższony poziom w tkance polipów oraz udział w rekrutacji i aktywacji eozynofików [35, 36]. W grupie liczącej 23 tkanki polipów nosa, Bachert wykazał ekspresję białka IL-5 w 18 przypadkach, natomiast tylko w 1 wycinku prawidłowej błony śluzowej w grupie kontrolnej liczącej 18 tkanek. Badanie immunohistochemiczne pokazało znaczną liczbę komórek zawierających IL-5, z których 69,5% stanowiły eozynofile. Wg autora świadczy to o możliwości produkcji IL-5 przez eozynofile oraz o kluczowej roli IL-5 w patofizjologii eozynofikowych polipów nosa [8]. W początkowym stadium choroby źródłem IL-5 są limfocyty T i mastocyty. W późniejszej fazie głównym jej źródłem są eozynofile co na drodze autokrynnej stwarza możliwość przedłużenia ich przeżycia i funkcji efektorowych [8].

Do cytokin podtrzymujących czas przeżycia eozynofików należy również czynnik stymulujący kolonie granulocytarno-makrofagowe – GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*) [37, 38].

Podwyższony poziom m-RNA dla GM-CSF w tkankach PN w porównaniu błony śluzowej nosa został stwierdzony metodą RT-PCR przez Hamilosa a także innych autorów [19, 36, 39]. GM-CSF uwolniony przez fibroblasty [40] lub komórki nabłonkowe [41] prowadzi do zahamowania apoptozy eozynofiliów w polipach nosowych na drodze szlaków sygnałowych wykorzystujących fosforylację tyrozyny, z których kompletnym jest kaskada kinaz białkowych aktywowanych mitogenami (*mitogen activated protein kinase* – MAPK) [32].

Proliferacja fibroblastów

Komórki nabłonkowe, limfocyty i fibroblasty pełnią rolę w patomechanizmie polipów nosowych jako źródło cytokin i mediatorów zapalenia. Ponadto fibroblasty poprzez swoją proliferację, na którą mają wpływ czynniki wzrostu, bezpośrednio uczestniczą w procesie tworzenia polipów. Transformujący czynnik wzrostu (TGF- β) jest potencjalnym inhibitorem proliferacji większości komórek w organizmie w tym komórek epitelialnych, endotelialnych i fibroblastów [42]. Jednocześnie TGF β ma istotny wpływ na przebieg procesu zapalnego m.in. poprzez fakt, że jest czynnikiem chemotaktycznym dla monocytów, limfocytów T, neutrofilów oraz fibroblastów. Obecnie uważa się, że TGF- β pełni podstawową rolę w oddziaływaniach na zewnątrzkomórkową macierz, nasilając i stymulując na poziomie transkrypcji syntezę i wydzielanie większości jej składników (kolagen, fibronektyna), a także powodując zwłóknienie i nasilając aktywność fibroblastów i myofibroblastów. Zależność między obecnością myofibroblastów i ekspresją TGF- β w polipach nosa wykazał Wang [43]. Stwierdzono również korelację pomiędzy infiltracją eozynofiliów a stopniem obrzęku i wielkością polipów oraz ekspresją fibronektyny w tkance polipów [44]. Uważa się, że nasilone włóknienie podścieliska widoczne w procesie powstawania polipów nosa wywołane jest wzmożoną ekspresją TGF- β [45]. Głównym źródłem TGF- β 1 w tkance polipów nosowych są naciekające eozynofile [45, 46, 47]. Coste wykazał wzrost ekspresji takich czynników wzrostu jak PDGF (*platelet-derived growth factor*) i VEGF (*vascular endothelial growth factor*) w hodowli komórek epitelialnych otrzymanych z polipów nosa, po stymulacji TGF- β 1. Wg autora TGF- β wpływa na inne czynniki wzrostu kontrolujące proliferację komórek w polipach nosa [48]. Ten sam autor oznaczał metodą immunohistochemiczną ekspresję izoform TGF β 1-3 w tkankach prawidłowej błony śluzowej, zmienionej zapalnie błony śluzowej oraz w polipach nosa. Ekspresja izoform TGF β w polipach nosa i zmienionej zapalnie błonie śluzowej była wyższa aniżeli w zdrowej błonie śluzowej. TGF β 1 występował w największej ilości spośród badanych izoform. Był on obecny również w makrofach i eozynofiliach [49].

Podobne wyniki uzyskał przy użyciu metody RT-PCR Lee [4] oraz Bradley i Kountakis [50]. Natomiast Hirschberg który badał metodą ELISA stężenie TGF β 1 w polipach nosa pobranych od pacjentów atopowych i nieatopowych oraz w prawidłowej błonie śluzowej nosa wykazał znacząco wyższe stężenie TGF β 1 w prawidłowej błonie śluzowej nosa niż w polipach. Autor sugeruje że może to być spowodowane aktywacją mechanizmów powodujących krótkotrwałość utajenia TGF β 1 a także pozostawianiem czynnika w formie nieaktywnej [51]. Przyczyną proliferacji fibroblastów w polipach nosa mogłaby być stymulacja przez małe ilości TGF β 1, co wynika ze znanych właściwości TGF- β do pobudzania proliferacji m.in. fibroblastów w małych stężeniach, a hamowania w dużych stężeniach [52].

Nonaka uważa, że TGF- β może prowadzić do nasilonej aktywności fibroblastów przez wzmożenie wytwarzania eotaksyny w komórkach polipów w następstwie stymulacji IL-4 oraz lipopolisachrydem [53]. Ze względu na to, że eozynofile są również źródłem TGF- β , mogą one same nasilać własną migrację do tkanki polipa przez wpływ na fibroblasty [48]. Ekspresja naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna (VEGF – *vascular endothelial growth factor*), będącego niezbędnym elementem pobudzenia angiogenezy, zwiększona w polipach nosa, stymulowana jest przez TGF- β [48].

Nonaka przeprowadził badania, w wyniku których stwierdził, iż po stymulacji LPS dochodzi do ekspresji GM-CSF tylko w fibroblastach nosowych. Sugeruje on, że tylko fibroblasty nosowe odgrywają ważną rolę w rekrutacji i aktywacji eozynofiliów w polipach nosowych poprzez uwolnienie GM-CSF [30].

Podsumowanie

Przyjmuje się obecnie, iż proces powstawania PN jest wynikiem złożonej reakcji zapalnej i wiąże się nie tylko z naciekami eozynofilowymi, lecz także z uwalnianiem mediatorów zapalenia oraz cytokin wpływających na funkcję komórek strukturalnych błony śluzowej nosa i ich wzajemne interakcje. W wyniku oddziaływania na siebie komórek nabłonkowych i/lub komórek strukturalnych np. fibroblastów oraz napływowych komórek eozynofilowych dochodzi do rozwoju eozynofilowego procesu zapalnego co z kolei prowadzi do rozrostu polipowatego.

Wg większości autorów podstawowym mechanizmem polipogenezy jest zwiększenie migracji eozynofiliów do tkanek oraz przedłużenie ich przeżycia. Bachert uważa, że kluczową cytokiną w patomechanizmie polipów jest IL-5 [8]. Ponieważ jak dotąd podstawową metodą leczenia PN jest nadal zabieg chirurgiczny oraz steroidoterapia, IL-5 wg wielu autorów powinna być głównym celem dla potencjalnej farmakoterapii.

Ze względu na nagromadzenie eozynofiliów w tkance polipów nosowych szczególną rolę wydają się pełnić chemokiny takie jak: RANTES, eotaxina; chemoatraktanty w stosunku do eozynofiliów. Ich podwyższona zawartość w tkankach polipów nosowych może świadczyć o ich możliwej roli w rekrutacji eozynofiliów do zmiennej zapalnie błony śluzowej nosa w następstwie pobudzenia fibroblastów nosowych prozapalnymi cytokinami, takimi jak TNF- α czy też IL-1 [15].

Jak dotąd brak jest określenia jednoznacznych czynników patogenezы polipów nosowych. Na podstawie dotychczasowych badań, wydaje się, że jest ona wynikiem kaskady bioreakcji związanych z zaburzeniami funkcji czynników systemu immunologicznego. Dalsze badania poświęcone cytokinom prozapalnym, chemokinom czy też czynnikom wzrostu i cząsteczkom adhezyjnym mogą znacznie poszerzyć naszą wiedzę na temat patogenezы polipów nosowych.

Piśmiennictwo

1. Arai K, Lee F, Miyajima A i wsp. Cytokines: coordinators of inflammatory responses. *Ann Rev Inc* 1990; 59: 783-836.
2. Rudack C, Stoll W, Bachert C. Cytokines in nasal polyposis, acute and chronic sinusitis. *Am J Rhin* 1998; 12: 383-388.
3. Bernstein JM, Gorfien J, Noble B. Role of allergy in nasal polyposis: a review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 113: 724-732.
4. Lee CH, Rhee CS, Min YG. Cytokine gene expression in nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998; 107: 665-670.
5. Mullol J, Xaubet A, Gaya A i wsp. Cytokine gene expression and release from epithelial cells. A comparison study between healthy nasal mucosa and nasal polyps. *Clin Exp Allergy* 1995; 25(7): 606-615.
6. Jankowski R. Eosinophils in the pathophysiology of nasal polyposis *Acta Otolaryngol* 1996; 116: 160.
7. Allen JS, Eisma R, LaFreniere D i wsp. Characterization of the eosinophil chemokine RANTES in nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998; 107: 416-420.
8. Bachert C, Wagenmann M, Hauser U, Rudack C. IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 837-842.
9. Jahnsen FL, Haraldsen G, Aanesen JP i wsp. Eosinophil infiltration is related to increased expression. *Respir Cell Mol Biol* 1995; 12: 624-632.
10. Hamilos DL, Leung DY, Wood R i wsp. Eosinophil infiltration in nonallergic chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis (CHS/NP) is associated with endothelial VCAM-1 upregulation and expression of TNF-alpha. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996; 15: 443-450.
11. Liu Y, Hamaguchi Y, Taya M, Sakakura Y. Quantification of interleukin-1 in nasal polyps from patients with chronic sinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1993; 250: 123-125.
12. Hamaguchi Y, Suzumura H, Arima S, Sakakura Y. Quantitation and immunocytological identification of interleukin-1 in nasal polyps from patients with chronic sinusitis. *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 104: 155-159.
13. Dallaire MJ, Ferland C, Page N i wsp. Endothelial cells modulate eosinophil surface markers and mediator release. *Eur Respir J* 2003; 21: 918-924.
14. Thornhill MH, Kyan-Aung U, Haskard DO. Il-4 increases human endothelial cell adhesiveness for T-cells but not neutrophils. *J Immunol* 1990; 144: 3060-3065.
15. Saji F, Nonaka M, Pawankar R. Expression of RANTES by IL-1 beta and TNF-alfa stimulated nasal polyp fibroblasts. *Auris, Nasus, Larynx* 2000; 27(3): 247-252.
16. Conti P, DiGioacchino M. MCP-3 and RANTES are mediators of acute and chronic inflammation. *Allergy Asthma Proc* 2001; 22: 133-137.
17. Lee CH, Lee KS, Rhee CS, Lee SO, Min YG. Distribution of Rantes and interleukin-5 in allergic nasal mucosa and nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108: 594-608.
18. Bartels J, Maune S, Meyer JE i wsp. Increased eotaxin-mRNA expression in non-atopic and atopic nasal polyps: comparison to RANTES and MCP-3 expression. *Rhinology*. 1997; 35: 171-174.
19. Hamilos DL, Leung DY, Huston DP i wsp. GM-CSF, IL-5 and RANTES immunoreactivity and mRNA expression in chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis (NP). *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1145-1152.
20. Davidsson A, Danielsen A, Viale G i wsp. Positive identification in situ of mRNA expression of IL-6, and IL-12, and the chemotactic cytokine RANTES in patients with chronic sinusitis and polypoid disease. Clinical relevance and relation to allergy. *Acta Otolaryngol Stockh* 1996; 116: 604-610.
21. Beck LA, Stellato C, Beall LD i wsp. Detection of the chemokine RANTES and endothelial adhesion molecules in nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 766-80.
22. Ebisawa M, Yamada T, Bickel C i wsp. Eosinophil transendothelial migration induced by cytokines III. Effect of the chemokine RANTES. *J Immunol* 1994; 153: 2153-2160.
23. Garcia-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. *Nat Med* 1996; 2: 449-456.
24. Nonaka M, Pawankar R, Saji F, Yagi T. Eotaxin synthesis by nasal polyp fibroblasts. *Acta Otolaryngol* 1999; 119: 816-820.
25. Seto H, Suzaki H, Shioda S. Immunohistochemical localization of eotaxin immunoreactivity in nasal polyps. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2004; 553: 99-104.
26. Shin SH, Park JY, Jeon CH i wsp. Quantitative analysis of eotaxin and RANTES messenger RNA in nasal polyps: Association of tissue and nasal eosinophils. *Laryngoscope* 2000; 110(8): 1353-1357.
27. Sehmi R, Cromwell O, Wardlaw J i wsp. Interleukin-8 is a chemoattractant for eosinophils purified from subjects with a blood eosinophilia but not from healthy subjects. *Clin Exp Allergy* 1994; 23: 1027-1031.
28. Bochenska-Marciniak M, Kupczyk M, Górski P, Kuna P. The effect of recombinant interleukin-8 eosinophils and neutrophils migration in vivo and in vitro. *Allergy* 2003; 58: 795-801.

29. Sedgwick JB, Menon I, Gern JE, Busse WW. Effects of inflammatory cytokines on the permeability of human lung microvascular endothelial cell monolayers and differential eosinophil transmigration. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 752-756.
30. Yamamoto H, Nagata M, Sakamoto Y. CC chemokines and transmigration of eosinophils in the presence of vascular cell adhesion molecule 1. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 292-300.
31. Nonaka M, Pawankar R, Saji F, Yagi T. Distinct expression of RANTES and GM-CSF by lipopolysaccharide in human nasal fibroblasts but not in other airway fibroblasts. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 119(4): 314-321.
32. Simon HU, Blaser K. Inhibition of programmed eosinophil death: a key pathogenic event for eosinophilia? *Immunol Today* 1995; 16: 53-55.
33. Morita M, Lamkhioued B, Soussi Gounni A i wsp. Induction by interferons of human eosinophil apoptosis and regulation by interleukin-3, granulocyte/macrophage-colony stimulating factor and interleukin-5. *Eur Cytokine Netw* 1996; 7: 725-732.
34. Ochiai K, Kagami M, Matsumura R, Tomioka H. IL-5 but not interferon-gamma (IFN-gamma) inhibits eosinophil apoptosis by up-regulation of bcl-2 expression. *Clin Exp Immunol* 1997; 107: 198-204.
35. Samoszuk M, Nansen L. Detection of interleukin-5 messenger RNA in Reed-Strenberg cells of Hodgkin's disease with eosinophilia. *Blood* 1990; 75: 13-16.
36. Allen JS, Eisma R, Leonard G, Kreutzer D. Interleukin-3, interleukin-5, and GM-CSF expression in nasal polyps. *Am J Otolaryngol* 1997; 18: 239-246.
37. Kankaanranta H, Lindsay MA, Giembycz MA i wsp. Delayed eosinophil apoptosis in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 77-83.
38. Simon HU, Yousefi S, Dibbert B i wsp. Anti-apoptotic signal of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor are transduced via JAK2 tyrosine kinase in eosinophils. *Eur J Immunol* 1997; 27: 3536-3539.
39. 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 Cells Mol Biol* 1991; 5: 505-510.
40. Vancheri C, Ohtoshi T, Cox G i wsp. Neutrophilic differentiation induced by human upper airway fibroblast- derived granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF). *Am J Respir Cells Mol Biol* 1991; 4(1): 11-17.
41. Shin SH, Lee SH, Jeong HS, Kita H. The effect of nasal polyp epithelial cells on eosinophil activation. *Laryngoscope* 2003; 113: 1374-1377.
42. Huang SS, Huang JS. TGF-beta control of cell proliferation. *J Cell Biochem* 2005; 96: 447-462.
43. Wang QP, Escudier E, Roudot-Thoraval F i wsp. Myofibroblast accumulation induced by transforming growth factor-beta is involved in the pathogenesis of nasal polyps. *Laryngoscope* 1997; 107: 926-931.
44. Nakagawa T, Yamane H, Shigeta T i wsp. Interaction between fibronectin and eosinophils in the growth of nasal polyps. *Laryngoscope* 1999; 109: 557-561.
45. Elovic C, Wong D, Weller P. Expression of transforming growth factors alpha and beta-1 mRNA and product by eosinophils in nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 864-869.
46. Eisma RJ, Allen JS, Lafreniere D i wsp. Eosinophil expression of Transforming Growth Factor Beta and its receptor in nasal polyposis: Role of the cytokines in this disease process. *Am J Otolaryngol* 1997; 18: 405-411.
47. Ohno L, Lea RG, Flanders KC i wsp. Eosinophils in chronically inflamed human upper airway tissues express transforming growth factor b1 gene (TGFb1). *J Clin Invest* 1992; 89: 1662-1668.
48. Coste A, Brugel L, Maitre B i wsp. Inflammatory cells as well as epithelial cells in nasal polyps express vascular endothelial growth factor. *Eur Respir J* 2000; 5: 367-372.
49. Coste A, Lefaucheur JP, Wang QP i wsp. Expression of the Transforming Growth Factor beta isoforms in inflammatory cells of nasal polyps. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124: 1361-1366.
50. Bradley DT, Kountakis SE. Role of interleukins and transforming growth factor beta in chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Laryngoscope* 2005; 115: 684-686.
51. Hirschberg A, Jokuti A, Darvas Z i wsp. The pathogenesis of nasal polyposis by immunoglobulin E and interleukin-5 is completed by transforming growth factor-beta1. *Laryngoscope* 2003; 113: 120-124.
52. Zhao Y, Young SL. Requirement of transforming growth factor-beta (TGF-beta) type II receptor for TGF-beta-induced proliferation and growth inhibition. *J Biol Chem* 1996; 271: 2369-2372.
53. Nonaka M, Pawankar R, Fukumoto A, Yagi T. Synergistic induction of eotaxin in fibroblasts by IL4 and LPS: modulation by TGF-beta. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 38-42.