

## Znaczenie enterotoksyn gronkowca złocistego w przewlekłym zapaleniu zatok z polipami nosa – podsumowanie wiedzy\*

### An update on the impact of *Staphylococcus aureus* enterotoxins in chronic sinusitis with nasal polyposis

N. ZHANG <sup>1,2/</sup>, P. GEVAERT <sup>1/</sup>, T. VAN ZELE <sup>1/</sup>, C. PEREZ-NOVO <sup>1/</sup>, J. PATOU <sup>1/</sup>, G. HOLTAPPELLS <sup>1/</sup>, P. VAN CAUWENBERGE <sup>1/</sup>, C. BACHERT <sup>1/</sup>

<sup>1/</sup> ENT-Department, University Hospital Ghent, Upper Airway Research Laboratory, De Pintelaan 185, Ghent, Belgium

<sup>2/</sup> ENT-Department, Zhongshan City Peoples Hospital, Zhongshan, Guangdong Province 528403, China

Polipy nosa u dorosłych charakteryzujące się znaczną eozynofilią, miejscową nadprodukcją immunoglobulin E oraz częstym współwystępowaniem z astmą, uznawane są za zapalenie eozynofilowe o potencjalnym tle alergicznym, nie mające związku z działaniem bakterii. Coraz więcej badań wskazuje jednak, że kolonizacja gronkowcem złocistym występuje ze zwiększoną częstością u chorych z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok; dotyczy to przy tym jedynie zapaleń ze współistniejącymi polipami nosa, nie dotyczy zaś chorych, u których polipy nosa nie występują. Bakterie te uwalniają enterotoksyny, które działają jak superantygeny i indukują miejscowe wydzielanie poliklonalnych IgE oraz powstawanie ciężkiego, prawdopodobnie nie poddającego się sterydoterapii, zapalenia eozynofilowego. Ostatnio stwierdzono, że gronkowiec złocisty występuje śród nabłonkowo i potencjalnie może powodować uwalnianie superantygenów do tkanek z wnętrza komórek nabłonka. Za zjawisko to mogą być odpowiedzialne zaburzenia immunologiczne, zarówno wrodzone, jak i nabyte. W tkankach polipów stwierdza się struktury zbliżone do pęcherzykowych oraz nagromadzenie limfocytów, swoiście wiążących enterotoksyny, odpowiedzialnych za wzrost wytwarzania miejscowego IgE.

Odpowiedź immunologiczna indukowana superantygenami wpływa na modulowanie ciężkości zapalenia eozynofilowego i może być powiązana u tych pacjentów ze współistniejącą chorobą dolnych dróg oddechowych. Interesującym jest, że swoiste IgE dla enterotoksyn można stwierdzić w tkankach polipów nosa u większości osób nadwrażliwych na aspirynę i związane jest to ze znacznym wzrostem stężenia eozynofilowego białka kationowego (ECP) oraz interleukiny 5 (IL-5). Możliwe znaczenie enterotoksyn gronkowcowych w chorobach przebiegających z polipami nosa zostało potwierdzone w kilku badaniach w Europie, Ameryce Północnej i Azji, w oparciu o wykazanie obecności przeciwciał IgE dla enterotoksyn oraz zapalnych konsekwencji w tkankach polipów nosa.

Badania wskazywały również na znaczenie enterotoksyn uwalnianych przez gronkowca złocistego w chorobach dolnych dróg oddechowych, takich jak ciężka astma i zaostrzenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (POChP), co wyraźnie sugeruje kliniczną potrzebę diagnozowania i leczenia procesów zależnych od tych drobnoustrojów. Podejście terapeutyczne jest w chwili obecnej czysto empiryczne i wymaga dalszych ocen, które dostarczą jednocześnie klinicznych dowodów na słuszność przedstawionych koncepcji.

**Słowa kluczowe:** gronkowiec złocisty, *Staphylococcus aureus*, śród nabłonkowy, enterotoksyny, superantygeny, polipy nosa, przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok, POChP, wrażliwość na aspirynę, IgE, oporność na steroidy, ECP

Nasal polyps in adults, characterized by abundant eosinophils, local overproduction of immunoglobulin E, and often associated with asthma, have been appreciated as an eosinophilic inflammation, potentially of allergic origin, but unrelated to a bacterial impact. Evidence accumulates, however, that *Staphylococcus aureus* colonizes chronic rhinosinusitis with, but not without polyps, with significantly increased prevalence. The germs release enterotoxins, which act as superantigens and induce a topical multiclonal IgE-formation as well as a severe, possibly steroid-insensitive eosinophilic inflammation. Recently, *S. aureus* could be demonstrated to reside intraepithelially, and potentially to release superantigens into the tissue from within the epithelial cells. An immune defect, either in the innate or adaptive immunity, might be responsible for this phenomenon. Follicle-like structures and lymphocyte accumulations, specifically binding enterotoxins, can be found within the polyp tissues, giving rise to local IgE formation.

The superantigen-induced immune response also leads to a modulation of the severity of the eosinophilic inflammation, and may be linked to lower airway co-morbidity in polyp patients. Interestingly, IgE antibodies to enterotoxins can be found in the majority of aspirin-sensitive polyp tissues, associated with a substantial increase in ECP and IL-5. The possible role of *S. aureus* enterotoxins in polyp disease in Europe, the US and Asia has meanwhile been supported by several studies, demonstrating the presence of IgE antibodies to enterotoxins and inflammatory consequences in nasal polyp tissue.

First studies also point to an involvement of *S. aureus* derived enterotoxins in lower airway disease, such as severe asthma and exacerbated COPD, clearly suggesting a clinical need for diagnosis and treatment of the germ and its related effects. Therapeutic approaches are so far empirical, and need further study, also serving to proof the clinical relevance of the concept.

**Key words:** *Staphylococcus aureus*, intracellular, enterotoxins, superantigens, nasal polyps, chronic sinusitis, asthma, COPD, aspirin sensitivity, IgE, steroid insensitivity, ECP

\* Przedrukowano za pozwoleniem Rhinology 2005; 43: 162-168  
Reprinted with kind permission from Rhinology 2005; 43: 162-168  
Tłumaczenie: dr med. Ewa Zamysłowska-Szmytke

## Wprowadzenie

Polipy nosa charakteryzuje znaczna eozynofilia, aktywacja komórek T, nadmierne wytwarzanie immunoglobulin IgE oraz fakt, że pierwotnie zaliczano je do chorób alergicznych [1-5]. Ponad 70% polipów w krajach Europy zachodniej wykazuje eozynofilię tkankową oraz wzrost stężenia interleukiny 5 (IL-5) oraz eotaksyn, powodujących chemotaksję eozynofiliów, ich migrację, aktywację oraz przedłużony czas przeżycia [2,3]. Ostatnie doniesienia wskazują jednakże, że enterotoksyny gronkowca złocistego, działając jako superantygeny, aktywują istotnie reakcję zapalną w dużej podgrupie osób z polipami nosa, co znacznie modyfikuje przebieg choroby [3].

Około 25% populacji jest stałymi nosicielami gronkowca złocistego w nosie, zaś około 20% wszystkich infekcji gronkowcowych u ludzi jest wewnątrzpochodnych [6]. Pomimo, że patogenność gronkowca złocistego jest ściśle powiązana z wytwarzaniem koagulaz, drobnoustroje te zawierają również szereg antygenów oraz wytwarzają różnorodne toksyny o właściwościach superantygenów [7,8]. Klasyczne enterotoksyny gronkowca złocistego *Staphylococcal enterotoxin - SE* obejmują enterotoksyny od A do E oraz TSST-1 (toksyna zespołu wstrząsowego -1, *toxic shock syndrome toxin -1*), jednakże ostatnio opisano inne enterotoksyny pochodzące z locus *egc* genu [9], które prawdopodobnie są bez znaczenia, jako że są często wytwarzane przez gronkowce złociste znajdujące się w nosie i są częściowo niezależne od wytwarzania klasycznych enterotoksyn (T. van Zele, praca nieopublikowana). Enterotoksyny gronkowców, jak również niektóre cząsteczki pochodzące od gronkowca ropotwórczego [10] i niektórych wirusów [11,12] są w stanie aktywować komórki T niezależnie od drogi antygenowo-swoistej poprzez kompleks receptorów dla komórek T (TCR) - klasy MCH II, tj. przyłączanie do zmiennych łańcucha beta TCR. Tak więc odpowiedź komórek T na superantygeny jest zależna od występowania swoistych łańcuchów beta; ich obecność może prowadzić do aktywacji, występujących w nadmiernej ilości w tkance komórek T (normalnie znacznie mniej niż 1% komórek T jest aktywowanych przez swoiste antygeny). Inny, ostatnio opisany możliwy sposób modyfikacji odpowiedzi na superantygeny jest oparty na stwierdzeniu, że polimorfizm HLA-DQ może zmieniać przyłączanie superantygenów do kompleksu MHC klasy II [13]. Tak więc wynik odpowiedzi populacji komórek T w danej tkance zależy od wielu czynników, takich jak wytwarzanie czy narażenie na enterotoksyny gronkowca złocistego, ciągłość barier nabłonkowych, a także specyfika budowy receptorów komórkowych dla limfocytów T oraz kompleksów MCH klasy II na komórkach immunologicznych. Raz aktywowane komórki T wytwarzają interleukiny IL-4, IL-5, IL-13, eotaksyny oraz wiele innych, co prowadzi do ciężkiego zapale-

nia eozynofilowego oraz miejscowego wytwarzania IgE. W poprzednim przeglądzie literatury opisywano również inne, bezpośrednio działające superantygeny na komórki B, komórki nabłonka, eozynofile, itp. [14]. Wszystkie te działania sumują się w ogromny potencjał prozapalny gronkowców oraz innych superantygenów.

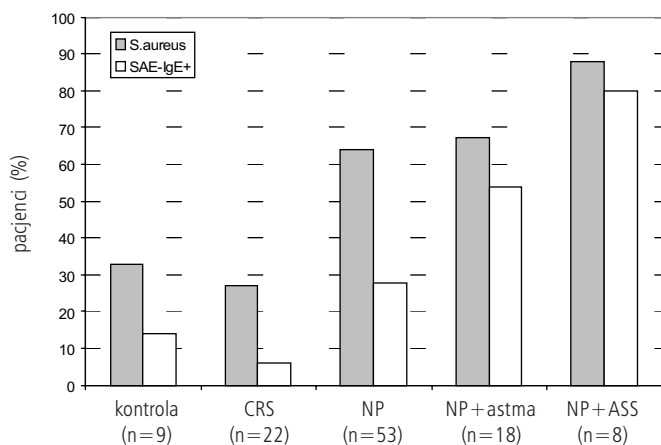
Wykrycie przeciwciał IgE skierowanych przeciwko enterotoksynom gronkowca złocistego A i B (SEA i SEB) w homogenacie tkanek polipa nosowego [3] po raz pierwszy udowodniło, że superantygeny te mogą odgrywać rolę w patogenezie polipów nosa. Badając homogenaty tkankowe można było określić zależności między całkowitym i swoistym IgE dla różnorodnych alergenów w próbkach z polipów oraz kontrolnych a markerami zapalenia eozynofilowego. Stężenia IgE całkowitego, IL-5, eotaksyny, eozynofilowego białka kationowego (ECP), cys-leukotrienów (LT) oraz rozpuszczalnego receptora IgE o niskim powinowactwie (CD23) były istotnie wyższe w tkankach polipa niż w próbkach kontrolnych. IgE całkowite było istotnie skorelowane z IL-5, ECP, LTD4/D4/E4, sCD23 oraz liczbą eozynofiliów. Istotna podgrupa osób z polipami wykazywała poliklonalne formacje IgE, włączając IgE dla enterotoksyn gronkowca złocistego, ponadto wysoki poziom IgE całkowitego oraz wysoką częstość występowania astmy. Badania te sugerowały, że bakteryjne superantygeny mogą indukować wytwarzanie IgE w polipach nosa oraz wpływać na stopień zapalenia eozynofilowego [3,15].

W obecnej pracy, autorzy podsumowują dotychczasową wiedzę zarówno na podstawie badań własnych, jak i innych grup badawczych, co może być podstawą do opracowania wskazań klinicznych dla postępowania i leczenia chorych z polipami nosa.

## Kolonizacja gronkowcem złocistym oraz odpowiedź immunologiczna na enterotoksyny wzrasta w polipach nosa

Gronkowiec złocisty często umiejscawia się w nozdrzach osób zdrowych; można go stwierdzić w ostrym i przewlekłym zapaleniu nosa i zatok [16]. Jednakże nigdy nie potwierdzono, że drobnoustrój ten odgrywa istotną rolę w przewlekłym zapaleniu zatok przebiegającym bez istotnych zaostrzeń choroby, zaś badania w polipach nosa nie były dotąd prowadzone. Ostatnio stwierdzono większy poziom kolonizacji gronkowcem złocistym w polipach nosa, jednakże nie w przewlekłym zapaleniu błony śluzowej nosa i zatok bez polipów [17], co może wskazywać, że zapalenie zatok i polipy mogą stanowić dwie odrębne jednostki chorobowe z odmiennymi patomechanizmami (ryc. 1). Kolonizację gronkowcem wykryto u 63,6% osób z polipami, w podgrupach osób z astmą i nadwrażliwością na aspirynę częstość ta wynosiła odpowiednio aż 66,7% i 87,5%, co stanowiło wartość istotnie wyższą niż w grupie kontrolnej oraz u osób z przewlekłym zapaleniem zatok i nosa (odpo-

wiednio 33,3% i 27,3%). Co więcej, wyniki powtarzalnych wymazów z przewodu nosowego środkowego u 8 osób z polipami sugerowały długotrwałą kolonizację tą bakterią. Stosując, w teście skryningowym, kombinację różnych enterotoksyn gronkowca złocistego, przeciwciała IgE przeciwko SE stwierdzono u 27,8% osób z polipami nosa, w podgrupach chorych z astmą i nadwrażliwością na aspirynę odsetki te osiągały odpowiednio 53,8% i 80%, podczas gdy w grupie kontrolnej 15%, zaś w grupie z przewlekłym zapaleniem zatok i nosa - 6%. Stężenie eozynofilowego białka kationowego (ECP) odzwierciedlające zapalenie eozynofilowe, było istotnie podwyższone w grupie chorych z polipami i przeciwciałami IgE przeciw enterotoksynom w porównaniu do próbek bez IgE, co może sugerować silne działanie zapalne superantygenów. U osób z polipami nosa oraz współistniejącą astmą lub nadwrażliwością na aspirynę, poziom kolonizacji oraz odpowiedź IgE w homogenatach tkanek nosowych były zwiększone równoległe ze wzrostem ECP i IgE całkowitym. Dane te wskazują na ścisłą zależność między kolonizacją gronkowcem złocistym a odpowiedzią immunologiczną tkanek na enterotoksyny w polipach nosa, co może nawet znajdować przełożenie na współistniejące choroby dolnych dróg oddechowych.



Ryc. 1. Kolonizacja gronkowcem złocistym i przeciwciała IgE dla enterotoksyn mix w błonach śluzowych

Podobne poziomy kolonizacji przez gronkowca złocistego (71%) oraz poziom przeciwciał IgE (50%) przeciw superantygenom opisywano w innym badaniu nad polipami, z podobnie niskimi poziomami w grupach kontrolnych (odpowiednio 25% i 0%), co potwierdza pierwsze wyniki otrzymane przez autorów tej pracy [18]. Poziom kolonizacji zawsze przekraczał poziom odpowiedzi immunologicznej IgE na enterotoksyny gronkowca złocistego, co wskazuje, że zasiedlenie niekoniecznie musi prowadzić do wytwarzania lub kontaktu superantygenów z układem immunologicznym.

### Dane dotyczące śródnabłonkowego wzrostu gronkowca złocistego

Aż do chwili obecnej gronkowiec złocisty był uważany za nieinwazyjny patogen zewnątrzkomórkowy [19]. Jednakże ostatnie prace wykazały zdolność tego drobnoustroju do wnikania do eukariotycznych komórek niefagocytarnych i, być może, do przebywania w nich przez dłuższy czas. Warianty gronkowca złocistego rosnące w małych koloniach (*Small Colony Variants* - SCV) są powszechnie pojawiającymi się, wolno rosnącymi subpopulacjami, które ostatnio przypisano przewlekłym nawracającym infekcjom opornym na antybiotyki, takim jak mukowiscydoza [20,21]. Wykazano, że gronkowiec złocisty wnika do hodowli komórkowych fagocytów i linii komórkowych [22,23], jak również do ludzkich komórek nabłonka oddechowego [24–26]. Analiza zainfekowanych hodowli komórkowych w mikroskopii elektronowej wykazała, że gronkowiec złocisty występował w wodniczках nabłonka oddechowego [24,27]. Uważa się, że interakcje między gronkowcem a komórkami nabłonka polegają na łączeniu się białek drobnoustrojów (białek przyłączających fibronektynę FnBPs) do fibronektyn, integryn  $\beta 1$  oraz białka szoku termicznego 60 (Hsp60) [25,28,29]. Zdolność do przeniknięcia i przeżycia w komórce gospodarza może wyjaśniać niewrażliwość polipów na leczenie antybiotykami, co jest cechą charakterystyczną tej choroby, podobnie jak i przewlekły jej charakter oraz nawroty mogące występować miesiące, a nawet lata po ewidentnie skutecznym leczeniu tej choroby. Antybiotyki stosowane powszechnie w infekcjach gronkowcowych wydają się stwarzać niszę dla rozwoju inwazyjnych form śródnabłonkowych gronkowca złocistego [30].

Ostatnio autorzy pracy zastosowali metody immunohistochemiczne dla wykazania obecności gronkowca złocistego oraz wytwarzania enterotoksyn B w próbkach pochodzących z polipów. Śródnabłonkowe zabarwienie, charakterystyczne dla gronkowca złocistego stwierdzono w istotnej liczbie próbek polipów, ze współistniejącymi polami zajęтыми i wolnymi w obrębie tej samej próbki (J. Patou, praca nieopublikowana). Możliwe było wykazanie lokalizacji enterotoksyny B w tych samych miejscach, co gronkowców śródnabłonkowych, sugerując możliwość uwalniania tej enterotoksyny do tkanek. Dalsze badania powinny dotyczyć zagadnień przeżycia drobnoustrojów i wytwarzania enterotoksyn przez śródnabłonkowego gronkowca złocistego. Apoptyczne komórki nabłonka wraz z ich zawartością oraz gronkowiec złocisty, który przenika przez błonę podstawną powinny być fagocytowane przez makrofagi, których liczba, jak wykazano, wzrasta szczególnie istotnie w polipach nosa w stosunku do kontroli [31]. Makrofagi te w tkankach polipa nosa scharakteryzowano jako CD 68+, mannozowy receptor dla makrofagów MMR+, CD 163+ i makrofagi fagocytujące RFD7+, dla których charakte-



rystyczny jest dojrzały fenotyp makrofagów. Zastanawiające, że w makrofagach błony właściwej polipa stwierdzono istotny niedobór zabarwienia dla gronkowca złocistego w tkankach w porównaniu z kontrolą. Te nowe dane sugerują zmniejszoną zdolność tych makrofagów do fagocytozy gronkowca złocistego, co jednak wymaga dalszych badań czynnościowych. Interesującym jest, że brak obrony przeciwko gronkowcowi złocistemu wydaje się zwiększać miejscową odpowiedź immunologiczną przeciw enterotoksynom gronkowca, co przejawia się wzrostem swoistego IgE przeciw enterotoksynom, IgE całkowitego, ECP oraz IL-5 w tej grupie pacjentów w stosunku do grupy kontrolnej. Uważa się, że w skórze może występować inny wrodzony niedobór immunologiczny, jak na przykład niedobór defensyn [32]; nie zostało to jednak potwierdzone w aktualnych badaniach nad polipami nosa [33]. Ostatnio opisano niedobór przeciwciał IgG2 przeciw enterotoksynie C1, którego kliniczne znaczenie nie jest jeszcze jasne [34] i powinno być zbadane w polipach. Jednakże, jeżeli to doniesienie zostanie potwierdzone, może wskazywać ono nie tylko na niedobory wrodzonej, lecz również nabytej regulacji immunologicznej, co może predysponować do rozwoju choroby zależnej od superantygenów gronkowcowych.

#### **Organizacja wtórnej tkanki limfatycznej i dane dotyczące miejscowego tworzenia IgE przeciw enterotoksynom *S. aureus***

W badaniach immunohistochemicznych tkanek polipa analizowanych pod kątem obecności limfocytów B i T oraz IgE, w 25% próbek stwierdzono strukturę pęcherzykową, zaś we wszystkich próbkach stwierdzono rozlane nagromadzenie tkanki limfoidalnej [18]. Pęcherzykowo-podobne struktury zbudowane są z limfocytów T i B oraz barwią się dodatnio na obecność IgE oraz receptorów o niskim powinowactwie dla IgE, podczas gdy receptory o wysokim powinowactwie znaleziono jedynie poza tymi strukturami. Komórki osocza wykazujące ekspresję CD38 występują w znacznej ilości w miejscach nagromadzenia tkanki limfoidalnej; wykazują one również pozytywną reakcję na obecność IgE, CD3, FcεRI, lecz nie na CD23. Stąd gromadzenie się limfocytów może być związane z powstawaniem struktur pęcherzykowo-podobnych oraz z dojrzewaniem limfocytów B w kierunku komórek plazmatycznych wytwarzających IgE. Co ciekawe, autorzy tej pracy wykazali przyłączanie się związanej z biotyną enterotoksyny A do struktur pęcherzykowych i tkanki limfoidalnej polipów. Specyficzność przyłączania enterotoksyn potwierdzono w barwieniu, w którym zastosowano nadmiar niezwiązanej z biotyną enterotoksyny A w stosunku do enterotoksyny związanej z biotyną; całkowicie zablokowało to sygnał. Co więcej, nie stwierdzono struktur pęcherzykowych ani przyłączania enterotoksyn w tkankach kontrolnych. Dane te wskazują na powstawanie wtórnej tkanki limfoidalnej z aktywacją poliklo-

nalnych komórek B w polipach nosa, spowodowaną przewlekłą kolonizacją drobnoustrojami i stymulowanych przez enterotoksyny, co prawdopodobnie jest przyczyną przestawienia na produkcję IgE.

Istnieje coraz więcej danych, że enterotoksyny mogą bezpośrednio zaburzać skład i aktywację limfocytów B. Czynnościowe badania limfocytów B wykazały, że białka gronkowca złocistego indukują proliferację tych komórek [35]. Badania nad TSST-1 wskazują, że superantygeny gronkowcowe mogą odgrywać ważną rolę w modulacji alergii, jako że mogą one zwiększać zmianę izotypu i syntezę IgE zarówno *in vitro* [36], jak i *in vivo* na modelu myszy SCID [37]. Mimo, iż indukcja aktywacji TSST-1 komórek B *in vitro* nie zachodzi wprost i zależy od wzrostu ekspresji ligandy CD40 na komórkach T, ostatnie badania dostarczyły dowodów na efekt bezpośredni, przez indukcję ekspresji TSST-1 na komórkach B 7.2 [38], cząsteczce, która nasila odpowiedź Th2 i bierze udział w regulacji IgE. W błonach śluzowych pacjentów chorych na astmę i sezonowy alergiczny nieżyt nosa stwierdzono istotny odsetek mRNA dla łańcucha εIgE w komórkach B stosując hybrydyzację *in situ* [39-42], co potwierdza hipotezę o prawdziwie miejscowym wytwarzaniu IgE w błonach śluzowych dróg oddechowych. Badanie pilotażowe nad ekspresją sygnału przy łącznej stymulacji takich ligand, jak CD40/CD40 i CD28/B7 w limfocytach polipów nosa potwierdza te założenia (T. van Zele, dane nieopublikowane), podobnie jak aktualnie prowadzone badania nad miejscowym włączaniem IgE [43].

Jak przedstawiano wyżej hodowla bakterii z przewodu środkowego nosa wykazywała zwiększoną kolonizację gronkowcem u pacjentów z polipami w stosunku do grupy kontrolnej [17], co było związane ze znaczącym wzrostem stężenia IgE, albumin i liczby eozynofili w tkankach polipa. Stężenie IgE całkowitego oraz IgE swoistego dla enterotoksyn we wszystkich klasach było wyższe w tkankach w porównaniu do osocza, jakkolwiek IgE swoiste dla enterotoksyn również były wykrywane w surowicy osób z polipami [15], szczególnie przy współistniejącej astmie. Stosunek IgE/albuminy w tkankach polipa był zróżnicowany, ponownie wskazując, że tkankowe IgE jest wynikiem raczej miejscowego wytwarzania IgE niż z napływu drogą naczyniową. Co więcej, przeciwciała IgE w tkankach polipa wykazują jedynie częściową zależność od przeciwciał IgE w surowicy oraz testów skórnych typu *prick*. W dużej podgrupie pacjentów stwierdzono typowe cechy ekspresji IgE w tkankach polipa: ekspresję poliklonalnych IgE skierowanych przeciw powszechnym alergenom wziewnym oraz wysoki poziom IgE całkowitego. Wyniki te przypominają uzyskiwane w atopowym zapaleniu skóry, w którym kolonizacja zmienionej zapalnie skóry przez gronkowiec złocisty jest ściśle powiązana z wysokim poziomem IgE w surowicy oraz z ciężkością choroby [44].

### Związek enterotoksyn gronkowcowych z nadwrażliwością na aspirynę

Od czasu pierwszych badań pacjentów z miejscowym wytwarzaniem IgE przeciwko enterotoksynom gronkowca złocistego wykazano, że najwyższe stężenia IgE występują u osób z nadwrażliwością na aspirynę. Dlatego też autorzy pracy pogłębili obserwację tej grupy chorych, charakteryzujących się niealergicznym, ale ciężkim zapaleniem, cierpiących jednocześnie na astmę. 40 pacjentów z polipami nosa z Polski zostało zakwalifikowanych jako nadwrażliwi na aspirynę (n=13, ASNP) lub jako tolerujący aspirynę (n=27, ATNP) w oparciu o oskrzelowy test prowokacji aspiryną [45]. Homogenaty przygotowane z tkanek polipów nosa oraz z małżowiny nosowej dolnej osób zdrowych przeanalizowane zostały pod kątem stężenia IL-5, ECP, IgE całkowitego i swoistego dla mieszanych enterotoksyn (A, C, TSST-1); ten test skryningowy opracowany został we współpracy z SGO Johanssonem [46].

W supernatantach próbek pacjentów z polipami nosa w porównaniu do grupy kontrolnej obserwowano istotny wzrost stężenia IL-5, całkowitego IgE oraz IgE swoistych dla enterotoksyn, przy czym poziomy IgE swoistych korelowały z poziomami IL-5 i ECP. W dalszej części badania pacjentów podzielono na dwie grupy w zależności od wrażliwości na aspirynę. Stężenia IgE całkowitego oraz IgE swoistych dla mieszanych enterotoksyn (A, C, TSST-1) były istotnie wyższe w grupie osób nadwrażliwych na aspirynę w stosunku do chorych tolerujących aspirynę, jak również grupy kontrolnej. Również ilości IL-5 oraz ECP były nadmierne u osób nadwrażliwych i różniły się istotnie w stosunku do grupy osób tolerujących aspirynę i grupy kontrolnej. Wyniki te potwierdziły, że odpowiedź immunologiczna na enterotoksyny była związana z nadmierną regulacją zapalenia eozynofilowego i sugerowały możliwy związek między enterotoksynami a nadwrażliwością na aspirynę, który może być bezpośredni (enterotoksyny indukują superantygeny) bądź pośredni (przez ciężkość zapalenia). Aby to wyjaśnić, pacjenci nadwrażliwi i tolerujący aspirynę podzieleni zostali na dwie podgrupy – z i bez obecnych enterotoksyn. Z trzynastu pacjentów nadwrażliwych na aspirynę u 7 z nich wykryto enterotoksyny, w porównaniu do 7 osób z 27 dobrze tolerujących aspirynę i żadnej z 12 osób w grupie kontrolnej. Stężenia markerów zapalenia (IL-5 i ECP) w grupie chorych nadwrażliwych na aspirynę nie różniły się między osobami z i bez enterotoksyn, lecz różnice także występowały w stosunku do grupy kontrolnej. Dane te sugerują raczej pośredni związek między nadwrażliwością na aspirynę a występowaniem enterotoksyn.

Dalsze badania, porównujące wytwarzanie eikozanoidów oraz markerów eozynofilowych u chorych z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok z i bez polipów nosa, u pacjentów z polipami i nad-

wrażliwością na aspirynę oraz w błonie śluzowej nosa u osób zdrowych, wykazały, że stężenia LTC<sub>4</sub>S, 5-LO mRNA i LTC<sub>4</sub>/D<sub>4</sub>/E<sub>4</sub> wzrastały wraz z zaawansowaniem choroby (różnice między grupami) [47]. Inne metabolity, jak COX-2 i prostaglandyna E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) istotnie malały wraz z ciężkością choroby. IL-5 oraz ECP były podwyższone w obu grupach chorych z polipami nosa w porównaniu do grupy kontrolnej i grupy z izolowanym przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok, ponadto były skorelowane dodatkowo ze stężeniami LTC<sub>4</sub>/D<sub>4</sub>/E<sub>4</sub>, zaś ujemnie ze stężeniami PGE<sub>2</sub>. Dane te potwierdzają, że w przewlekłym zapaleniu błony śluzowej nosa i zatok występują zmiany w metabolizmie tkankowym eikozanoidów, nawet przy braku klinicznych objawów nadwrażliwości na aspirynę i wydają się być powiązane z ciężkością zapalenia eozynofilowego i enterotoksynami, które są głównym modyfikatorem miejscowego i ogólnego zapalenia w polipach nosa.

Nasze obserwacje zostały ostatnio potwierdzone przez Suh i wsp. [48], którzy badali przeciwciała IgE przeciw enterotoksynom i markery eozynofilów u chorych z astmą i z polipami nosa nadwrażliwych i tolerujących aspirynę. Autorzy ci również stwierdzili wzrost stężenia ECP, ale nie poziomu IL-5 w tych grupach chorych i istotnie podwyższone poziomy IgE przeciwko enterotoksynom gronkowcowym u pacjentów z nadwrażliwością na aspirynę.

### Enterotoksyny gronkowcowe jako łącznik z chorobami dolnych dróg oddechowych

Aż do chwili obecnej istniały jedynie pośrednie dowody wskazujące, że enterotoksyny gronkowcowe mogą mieć wpływ na choroby dolnych dróg oddechowych, niezależnych od polipów nosa, szczególnie w odniesieniu do słabo kontrolowanej astmy. W badaniach składu TCR-V beta w komórkach popłuczyn pęcherzykowo-oskrzelowych (BAL) oraz komórkach mononuklearnych krwi obwodowej osób ze słabo kontrolowaną astmą (FEV1<75%), osób z astmą dobrze kontrolowaną oraz grupy kontrolnej, D. Leung i wsp. stwierdzili istotnie większą ekspresję komórek T Vβ8(+) w popłuczynach BAL u słabo kontrolowanych chorych z astmą w stosunku do innych grup. Wzrost liczby komórek T Vβ8(+) stwierdzono w subpopulacjach CD4(+) i CD8(+), co sugeruje aktywację przez enterotoksyny gronkowcowe [49].

Badania na myszach, mające na celu ocenę typu reakcji immunologicznej wywołanej przez ekspozycję na superantygeny działające na błony śluzowe dróg oddechowych wykazały, że niskie dawki enterotoksyn B mogą powodować odpowiedź zapalną charakteryzującą się napływem do błon śluzowych limfocytów, eozynofilów i neutrofilów. Odpowiedź ta związana była z rozwojem zwiększonej reaktywności dróg oddechowych u myszy narażonych na enterotoksyny B, co obserwowano u myszy Balb/c z wysokim poziomem IgE, jak



i u myszy C57B1/6 z niską i umiarkowaną odpowiedzią IgE. Wyniki te sugerowały, że miejscowa odpowiedź immunologiczna w następstwie podania superantygenów na błonę śluzową wyzwała unikalną odpowiedź zapalną dróg oddechowych u myszy, przypominającą pod licznymi względami „astmę wewnątrzpochodną” [50]. Podobny model eksperymentalny stosowany jest aktualnie w dalszych badaniach nad interakcjami między działaniem enterotoksyn gronkowcowych na górne i dolne drogi oddechowe.

Również w badaniach u ludzi wzrasta liczba dowodów na bezpośredni wpływ enterotoksyn na choroby dolnych dróg oddechowych. W oparciu o nasze wcześniejsze wyniki zastosowaliśmy czułe i wysoce swoiste narzędzie skryningowe, jakim jest mix gronkowcowej enterotoksyny A dla wykrycia swoistych IgE dla enterotoksyny A we krwi chorych na łagodną i ciężką astmę, sklasyfikowaną ze względu na stan czynnościowy płuc pacjentów oraz konieczność leczenia farmakologicznego, w stosunku do grupy kontrolnej. Stwierdzono, że IgE swoiste dla enterotoksyny występowały istotnie częściej u astmatyków z ciężką astmą (62%) w stosunku do kontroli (13%,  $p=0,01$ ) i były one skorelowane ze stężeniem IgE w surowicy, ciężkością zapalenia eozynofilowego (ECP w surowicy) i odpowiedzią na kortykosteroidy [46]. Trzydziestu jeden z 55 pacjentów z astmą wykazywało podwyższone stężenie całkowitego IgE w surowicy ( $>100$  kU/L), zaś 21 z nich miało swoiste przeciwciała IgE dla enterotoksyny A mix. Idąc dalej, 10 osób miało podwyższone IgE całkowite, lecz nie IgE swoiste. Z 12 osób, u których IgE całkowite przekraczało 500 kU/L, 9 miało dodatnie przeciwciała swoiste przeciw enterotoksynom gronkowcowym E, pozostałe nie miały przeciwciał. Dane te sugerują, że u części osób rolę odgrywać mogły inne przeciwciała, oprócz testowanych, np. gronkowcowe. Dlatego zaproponowano, aby szczególną rolę, jaką odgrywają enterotoksyny w patofizjologii chorób górnych i dolnych dróg oddechowych, w połączeniu z nasileniem zapalenia eozynofilowego, syntezy IgE całkowitego, lecz również nasilenia klinicznego choroby, potwierdzić w badaniach na większej populacji, jak również z uwzględnieniem wyników leczenia przeciwgronkowcowego.

Autorzy tej pracy badali również ekspresję całkowitego IgE oraz IgE swoistych dla enterotoksyn u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u palaczy bez POChP oraz w zdrowej grupie kontrolnej [51]. Swoiste przeciwciała IgE stwierdzono u 1/10 osób z grupy kontrolnej i u 1/16 palaczy, jednakże również u 7/18 pacjentów ze stabilną chorobą (38,9%) oraz u 21/54 osób z zaostrzeniem POChP (38,9%). Stężenia IgE u osób ze stabilną lub zaostrzoną POChP były istotnie wyższe niż u palaczy czy w grupie kontrolnej. Co więcej, swoiste IgE obniżało się istotnie u pacjentów z hospitalizowanych z powodu zaostrzeń choroby, cze-

mu towarzyszyła istotna poprawa FEV1. Dane te sugerują, że superantygeny mogą odgrywać podobną rolę w zaostrzeniach POChP, jak w ciężkiej astmie.

### Kliniczne zastosowanie i perspektywy

Podsumowując, istnieją dane wskazujące, że superantygeny wytwarzane głównie przez gronkowca złocistego, lecz prawdopodobnie również przez inne organizmy, jak paciorkowce, grzyby, wirusy [52] mogą mieć duży wpływ na choroby górnych i dolnych dróg oddechowych, takie jak polipy nosa czy astma. Wydaje się, że superantygeny, jeżeli nie powodują, to przynajmniej modyfikują przebieg ciężkich chorób dróg oddechowych [14,53]. Co więcej, enterotoksyny gronkowcowe mogą wpływać na możliwości leczenia, jak wykazano jak w badaniach dokumentujących ich wpływ na zmiany wrażliwości na kortykosteroidy i ekspresję receptora glikokortykosteroidowego beta [54]. Deksametazon powoduje 99% zahamowanie proliferacji PBMC indukowanej fitohemaglutyniną (PTH), lecz jedynie 19% zahamowanie proliferacji indukowanej enterotoksyną B, 26% – toksyną TSST-1 i 29% – enterotoksyną E, co wskazuje, że superantygeny mogą indukować niewrażliwość na steroidy. W tym samym czasie stymulacja normalnego PBMC przez enterotoksynę B powodowała istotny wzrost ekspresji receptorów glikokortykosteroidowych beta w porównaniu do PTH i niepobudzanych komórek, co może mieć znaczenie w indukowaniu oporności na glikokortykosteroidy.

Dla celów diagnostycznych gronkowiec złocisty może być wykrywany w przewodzie nosowym środkowym w wymazach z nosa, lecz jego obecność nie świadczy o wytwarzaniu enterotoksyn i rozwoju związanej z nimi odpowiedzi immunologicznej. Ewentualne wytwarzanie enterotoksyn przez te szczepy może być wykazane hodowlach bakteryjnych za pomocą PCR lub oceny białek, jednakże badania kliniczne dla wykazania znaczenia tych testów u indywidualnego pacjenta nie były prowadzone. Zdolność do wytwarzania enterotoksyn przez dany drobnoustrój może również być różna w zależności od warunków wewnątrz nosa czy liczby kolonii. Przeciwnie, obecność swoistych przeciwciał IgE dla enterotoksyn wskazuje na przebytą lub aktualną stymulację miejscową układu immunologicznego przez odpowiednie enterotoksyny i może być badana w homogenatach tkankowych. Poliklonalna odpowiedź IgE, wysoki poziom IgE całkowitego i podwyższony poziom mediatorów eozynofilowych (ECP) może wskazywać na aktywność superantygenów. Co więcej, gronkowiec może być obecnie barwiony śródnałonkowo w ocenie immunohistochemicznej, jednakże barwienie pozytywne znowu niekoniecznie musi wskazywać na swoistą odpowiedź immunologiczną.

Potencjalne działanie terapeutyczne postępowania polegającego na eradykacji gronkowca złocistego w poli-

pach nosa czy astmie nie było jeszcze oceniane, choć aktualnie prowadzone są obszerne badania DBPCR. Wnioski terapeutyczne można wyciągnąć na podstawie atopowego zapalenia skóry, choroby, w której występuje jednoczesne działanie modyfikujące superantygenów *Staphylococcus aureus* na zapalenie i ciężkość przebiegu choroby. Skóra nawet 100% osób z atopowym zapaleniem skóry jest zasiedlona przez kolonie gronkowca złocistego, z których 65% wytwarza enterotoksyny o właściwościach superantygenów. Dziesięciu pacjentów leczono antybiotykiem doustnie, miejscowo stosowaną maść z chlorheksydyną, do nozdrzy przednich podawano maść z mupirocyną (np. Bactroban) oraz co dzień stosowano kąpiel z nadmanganianem potasu [55]. Dodatkowo ich partnerzy leczenia byli miejscowo. Ciężkość atopowego zapalenia skóry obniżyła się u 9 z 10

pacjentów, którzy otrzymywali leczenie antybiotykiem i efekt ten był bardziej zaznaczony u osób z bardziej nasiloną chorobą (w skali punktowej) na początku leczenia. Tak więc, leczenie antybakteryjne prowadziło do istotnej, choć czasowej poprawy atopowego zapalenia skóry osób zakażonych gronkowcem złocistym. Podobnego efektu można oczekiwać w polipach nosa, jednakże wymaga to potwierdzenia w dalszych badaniach. W przyszłości mogą zostać rozwinięte inne formy leczenia pozwalające na trwałą poprawę, takie jak długotrwałe leczenie antybiotykiem aktywnym wewnątrzkomórkowo w połączeniu z kortykosteroidami w celu osłabienia odpowiedzi immunologicznej i wzmocnienia wrażliwości na steroidy, terapia antybiotykami połączona z lekami aktywnymi wewnątrzkomórkowo lub zastosowanie szczepień przeciwko drobnoustrojom.

## Piśmiennictwo

- Rark HS, Jung KS, Shute J, Robert K, Holgate ST, Djukanovic R (1997) Allergen-induced release of GM-CSF and IL-8 in vitro by nasal polyp tissue from atopic subjects prolongs eosinophil survival. *Eur Respir J* 7:1476-1482.
- Simon HU, Yousefi S, Schranz C, Schapowal A, Bachert C, Blaser K (1997) Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia. *J Immunol* 158: 3902-3908.
- Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, Van Cauwenberge P (2001) Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 107: 607-614.
- Conley DB, Tripathi A, Ditto AM, Reid K, Grammer LC, Kern RC (2004) Chronic sinusitis with nasal polyps: staphylococcal exotoxin immunoglobulin E and cellular inflammation. *Am J Rhinol* 18: 273-278.
- Caplin I, Haynes TJ, Spahn J (1971) Are nasal polyps an allergic phenomenon? *Ann Allergy* 29: 631-634.
- Farthing Mill, Jeffries DJ, Anderson J (1994) Infectious Diseases, Tropical Medicine and Sexually Transmitted Diseases. In: KUMAR, P, CLARK, M, eds. *Clinical Medicine*, 3rd edn. London: Baillière Tindall, 1-105.
- Balaban N, Rasooly A (2000) Staphylococcal enterotoxins. *Int J Food Microbiol* 61: 1-103.
- Yarwood JM, McCormick JK, Schlievert PM (2001) Identification of a novel two-component regulatory system that acts in global regulation of virulence factors of *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 183: 1113-1123.
- Jarraud S, Peyrat MA, Lim A, et al. (2001) EGC, a highly prevalent operon of enterotoxin gene, forms a putative nursery of superantigens in *Staphylococcus aureus*. *J Immunol* 166: 669-677.
- De Mani MC, Fernandez MM, Sundberg EI, et al. (2004) Cloning, expression and interaction of human T-cell receptors with the bacterial superantigen SSA. *Eur J Biochem* 271: 4075-4083.
- Sutkowski N, Chen G, Calderon O, Huber BT (2004) Epstein-Barr virus latent membrane protein LMP-2A is sufficient for transactivation of the human endogenous retrovirus HERV-K18 superantigen. *J Viral* 78: 7852-7860.
- Pobezinskaya Y, Chervonsky AV, Golovkina TV (2004) Initial stages of mammary tumor virus infection are superantigen independent. *J Immunol* 172: 5582-5587.
- Llewelyn M, Sriskandan S, Peakman M, et al. (2004) HLA class II polymorphisms determine responses to bacterial superantigens. *J Immunol* 172: 1719-1726.
- Bachert C, van Zele T, Gevaert F, De Schrijver L, van Cauwenberge P (2003) Superantigens and nasal polyps. *Curr Allergy Asthma Rep* 3: 523-531.
- Tripathi A, Conley DB, Grantmer LC, et al. (2004) Immunoglobulin F to staphylococcal and streptococcal toxins in patients with chronic sinusitis/nasal polyposis. *Laryngoscope* 114: 1822-1826.
- Gittelman F, Jacobs I, Lebowitz A, Tiemo P (1991) *Staphylococcus aureus* nasal carriage in patients with rhinosinusitis. *Laryngoscope* 101: 733-737.
- van Zele T, Gevaert F, Watelet JB, et al. (2004) *Staphylococcus aureus* colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 114: 981-983.
- Gevaert P, Holtappels G, Johansson SO, Cuvelier C, Cauwenberge P, Bachert C (2005) Organization of secondary lymphoid tissue and local IgE formation to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in nasal polyp tissue. *Allergy* 60: 71-79.
- Alexander RH, Hudson MC (2001) Factors influencing the internalization of *Staphylococcus aureus* and impacts on the course of infections in humans. *Appl Microbiol Biotechnol* 56: 361-366.
- von Eiff C, Proctor RA, Peters G (2000) Small colony variants of *Staphylococci*: a link to persistent infections. *Ben Munch Tierarztl Wochenschr* 113: 321-325.
- von Eiff C, Becker K, Metz D, et al. (2001) Intracellular persistence of *Staphylococcus aureus* small-colony variants within keratinocytes: a cause for antibiotic treatment failure in a patient with darier's disease. *Clin Infect Dis* 32: 1643-1647.
- Jevon M, Guo C, Ma B, et al. (1999) Mechanisms of internalization of *Staphylococcus aureus* by cultured human osteoblasts. *Infect Immun* 67: 2677-2681.
- Ellington JK, Reilly SS, Ramp WK, Smeltzer MS, Kellam JF, Hudson MC (1999) Mechanisms of *Staphylococcus aureus* invasion of cultured osteoblasts. *Microb Pathog* 26: 317-323.

24. Kahl BC, Goulian M, van Wamel W, et al. (2000) Staphylococcus aureus RN6390 replicates and induces apoptosis in a pulmonary epithelial cell line. *Infect Immun* 68: 5385-5392.
25. Jett BD, Gilmore MS (2002) Internalization of Staphylococcus aureus by human corneal epithelial cells: role of bacterial fibronectin-binding protein and host cell factors. *Infect Immun* 70: 4697-4700.
26. Kintarak S, Whawell SA, Speight PM, Packer S, Nair SF (2004) Internalization of Staphylococcus aureus by human keratinocytes. *Infect Immun* 72: 5668-5675.
27. da Silva MC, Zahm JM, Gras D, et al. (2004) Dynamic interaction between airway epithelial cells and Staphylococcus aureus. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 287: L543-551.
28. Dziewanowska K, Carson AR, Patti JM, Deobald CF, Bayles KW, Bohach GA (2000) Staphylococcal fibronectin binding protein interacts with heat shock protein 60 and integrins: role in internalization by epithelial cells. *Infect Immun* 68: 6321-6328.
29. Fowler T, Wann ER, Joh D, Johansson S, Foster Ti, Hook M (2000) Cellular invasion by Staphylococcus aureus involves a fibronectin bridge between the bacterial fibronectin-binding MSCRAMMs and host cell beta1 integrins. *Eur J Cell Biol* 79: 672-679.
30. Krut O, Sommer H, Kronke M (2004) Antibiotic-induced persistence of cytotoxic Staphylococcus aureus in non-phagocytic cells. *J Antimicrob Chemother* 53: 167-173.
31. Claeys S, Van Hoecke H, Holtappels G, et al. (2005) Nasal polyps in patients with and without cystic fibrosis: a differentiation by innate markers and inflammatory mediators. *Clin Exp Allergy* 35: 467-472.
32. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, et al. (2002) Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 347: 1151-1160.
33. Claeys S, De Belder T, Holtappels G, et al. (2004) Macrophage mannose receptor in chronic sinus disease. *Allergy* 59: 606-612.
34. Mrabet-Dahbi S, Breuer K, Klotz M, et al. (2005) Deficiency in immunoglobulin G2 antibodies against staphylococcal enterotoxin C1 defines a subgroup of patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 35: 274-281.
35. Inganas M, Johansson SG, Bennich HH (1980) Interaction of human polyclonal IgE and IgG from different species with protein A from Staphylococcus aureus: demonstration of protein-A-reactive sites located in the Fab2 fragment of human IgG. *Scand J Immunol* 12: 23-31.
36. Jabara HH, Geha RS (1996) The superantigen toxic shock syndrome toxin-1 induces CD40 ligand expression and modulates IgE isotype switching. *Int Immunol* 8: 1503-1510.
37. Tumang JR, Zhou JL, Gietl D, Crow MK, Elkon KB, Friedman SM (1996) T helper cell-dependent, microbial superantigen mediated B cell activation in vivo. *Autoimmunity* 24: 247-255.
38. Hofer MF, Harbeck RJ, Schlievert PM, Leung DY (1999) Staphylococcal toxins augment specific IgE responses by atopic patients exposed to allergen. *J Invest Dermatol* 112: 171-176.
39. Ying S, Humbert M, Meng Q, et al. (2001) Local expression of epsilon germline gene transcripts and RNA for the epsilon heavy chain of IgE in the bronchial mucosa in atopic and nonatopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 107: 686-692.
40. Kleinjan A, Vinke JG, Severijnen LW, Fokkens WJ (2000) Local production and detection of (specific) IgE in nasal B-cells and plasma cells of allergic rhinitis patients. *Eur Respir J* 15: 491-497.
41. Durham SR, Gould HJ, Thienes CP, et al. (1997) Expression of epsilon germ-line gene transcripts and mRNA for the epsilon heavy chain of IgE in nasal B cells and the effects of topical corticosteroid. *Eur J Immunol* 27: 2899-2906.
42. Smurthwaite L, Walker SN, Wilson DR, et al. (2001) Persistent IgE synthesis in the nasal mucosa of hay fever patients. *Eur J Immunol* 31: 3422-3431.
43. Coker HA, Durham SR, Gould HI (2003) Local somatic hypermutation and class switch recombination in the nasal mucosa of allergic rhinitis patients. *J Immunol* 171: 5602-5610.
44. Zollner TM, Wichelhaus TA, Hartung A, et al. (2000) Colonization with superantigen-producing Staphylococcus aureus is associated with increased severity of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 30: 994-1000.
45. Perez-Novo CA, Kowalski ML, Kuna F, et al. (2004) Aspirin sensitivity and IgE antibodies to Staphylococcus aureus enterotoxins in nasal polyposis: studies on the relationship. *Int Arch Allergy Immunol* 133: 255-260.
46. Bachert C, Geysers P, Howarth F, Holtappels G, van Cauwenberge P, Johansson SG (2003) IgE to Staphylococcus aureus enterotoxins in serum is related to severity of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 111: 1131-1132.
47. Perez-Novo C, Watelet JB, Claeys C, van Cauwenberge P, Bachert C (2005) Prostaglandin, leukotriene, and lipoxin balance in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis. *JACI*, in press.
48. Sub YI, Yoon Si, Sampson AP, et al. (2004) Specific immunoglobulin E for staphylococcal enterotoxins in nasal polyps from patients with aspirin-intolerant asthma. *Clin Exp Allergy* 34: 1270-1275.
49. Hauk PJ, Wenzel SE, Trumble AE, Szefer SI, Leung DY (1999) Increased T-cell receptor vbeta8+ T cells in bronchoalveolar lavage fluid of subjects with poorly controlled asthma: a potential role for microbial superantigens. *J Allergy Clin Immunol* 104: 37-45.
50. Herz U, Ruckert P, Wollenhaupt K, et al. (1999) Airway exposure to bacterial superantigen (SEB) induces lymphocyte-dependent airway inflammation associated with increased airway responsiveness - a model for non-allergic asthma. *Eur J Immunol* 29: 1021-1031.
51. Rohde Cr, Gevaert F, Holtappels G, et al. (2004) Increased IgE-antibodies to Staphylococcus aureus enterotoxins in patients with COPD. *Respir Med* 98: 858-864.
52. Schubert MS (2001) A superantigen hypothesis for the pathogenesis of chronic hypertrophic rhinosinusitis, allergic fungal sinusitis, and related disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol* 87: 181-188.
53. Bachert C, Gevaert F, van Cauwenberge P (2002) Staphylococcus aureus enterotoxins: a key in airway disease? *Allergy* 57: 480-487.
54. Hauk PJ, Hamid QA, Chrousos GP, Leung DY (2000) Induction of corticosteroid insensitivity in human PBMCs by microbial super-antigens. *J Allergy Clin Immunol* 105: 782-787.
55. Breuer K, Häussler S, Kapp A, Werfel T (2002) Staphylococcus aureus: colonizing features and influence of an antibacterial treatment in adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 147: 55-61.