

# Rola makrofagów w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych – przegląd literatury

## The role of macrophages in chronic sinusitis – review

Aneta Nowicka<sup>1</sup>, Małgorzata Leszczyńska<sup>2</sup>, Mariusz Kaczmarek<sup>3</sup>, Małgorzata Wierzbicka<sup>2</sup>, Jan Sikora<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Studenckie Koło Naukowe Immunologii Klinicznej Zakładu Immunologii Katedry Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup>Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>3</sup>Zakład Immunologii Katedry Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

### Streszczenie

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (PZZP) jest złożoną chorobą, która dotyka wielu ludzi na całym świecie. W jej patogenezie rozpatruje się udział różnych czynników, takich jak mikroorganizmy, zaburzenia funkcjonowania komórek śródbłonna, przebudowa tkankowa lub też zmiany w odpowiedzi immunologicznej. Pod względem obecności polipów PZZP dzieli się na dwie grupy. Skład komórek immunologicznych w PZZP z polipami różni się od ich składu w PZZP bez polipów. Główna rola niektórych komponentów odpowiedzi zapalnej może warunkować przebieg odpowiedzi na leczenie. Makrofagi – wyspecjalizowane fagocyty o udowodnionej roli w pierwotnej odpowiedzi na inwazję patogenów – biorą również udział w wielu ważnych procesach, takich jak regulacja odpowiedzi wtórnej, utrzymanie homeostazy tkankowej, indukowanie zapalenia i jego zakończenie oraz naprawa. W zależności od warunków środowiskowych mają zdolność do zmiany fenotypu. Wyróżnia się dwa główne typy makrofagów o odmiennym profilu cytokinowym: klasyczne (M1) i alternatywne (M2). Rola makrofagów w PZZP jest rozpatrywana w wielu aspektach. Sugeruje się ich udział w formowaniu polipów, prawdopodobnie poprzez produkcję czynnika XIII-A. Szczególnie zwraca się uwagę na typ M2 występujący w przeważających ilościach w zapaleniu z polipami. Fagocytoza i prezentacja antygeny to procesy niezbędne w skutecznej walce z patogenami. Poprzez produkcję cytokin aktywowane makrofagi zajmują znaczące miejsce w złożonej sieci oddziaływań immunologicznych. Badania wskazują na ich istotną rolę w rekrutacji eozynofiliów, które z kolei warunkują zmianę odpowiedzi zapalnej na Th2. Rozważany jest także udział makrofagów w chroniczacji choroby. Wielokierunkowa rola makrofagów w patogenezie PZZP wydaje się istotna, lecz wymaga dalszych badań. Swoiste działanie na te komórki mogłoby się okazać skutecznym punktem uchwytu dla nowych schematów leczniczych. Celem poniższej pracy jest usystematyzowanie dotychczasowej wiedzy na temat udziału makrofagów w patogenezie PZZP.

**Słowa kluczowe:** patogeneza, polipy nosowe, włóknienie, fagocytoza, cytokiny.

### Abstract

Chronic rhinosinusitis (CRS) is a heterogeneous inflammatory condition that affects a large proportion of the population world-wide. There are many factors taking into consideration in pathogenesis of the disease, such as microorganisms, epithelial barrier malfunction, tissue remodeling or inflammatory cell patterns. Disease can be divided into two phenotypes dependent on the presence of nasal polyps. Immunological patterns in CRS with NPs and CRS without NPs are known to be distinct. Predominant role of some immune cells may decide about difference response to treatment. Macrophages – the professional phagocytic cells



with well-established roles in the primary response to pathogens are responsible for many critical functions such as coordination of the adaptive immune response, tissue homeostasis, inflammation, resolution and repair. They possess functional plasticity mediated by micro-environment signals and are divided into two main subsets according to their polarization and cytokine profile: classically activated macrophages (M1) and alternatively activated macrophages (M2). The role of macrophages in CRS has been investigated in many ways. It is supposed that they have significant influence on initiation and perpetuation of NP, especially M2 type which are known to be accumulated in NPs, possibly through factor XIII-A production. Phagocytosis and antigen presentation are vital in effective inflammatory response to microbes. Macrophages activation leads to the production of cytokines, which in turn activate other immune components. Researchers suggest that there may be a positive feedback loop for eosinophil recruitment by eotaxins that is further enhanced in a pro-inflammatory type 2 inflammatory environment. These cells could also contribute to the chronic inflammation. The multidirectional role of macrophages in pathogenesis of CRS seems to be important but is still somewhat controversial and unclear therefore further studies aimed at elucidating their function are needed. Targeting these cells specifically could be a new opportunity of treatment. The purpose of this review is to summarize the current state of knowledge regarding significance of macrophages in the pathogenesis of CRS.

**Key words:** pathogenesis, nasal polyps, fibrosis, phagocytosis, cytokines.

(Postępy w Chirurgii Głowy i Szyi 2016; 1: 1–13)

## Charakterystyka kliniczna

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (PZZP) jest wieloczynnikową jednostką chorobową, która dotyka coraz szerszy krąg pacjentów w różnym przedziale wiekowym i na całym świecie (ok. 14% populacji ogólnej). Ze względu na przewlekły i nawracający charakter stanowi poważny problem zdrowotny, a jej leczenie wymaga dużych nakładów finansowych. Kryteria rozpoznania PZZP u dorosłych przedstawiono w tabeli 1.

Na podstawie charakterystycznych cech zidentyfikowanych metodami obrazowymi wyróżniono zapalenie zatok z polipami i bez polipów. Ze względu na odmienny sposób leczenia w diagnostyce wyróżnia się trzy podtypy PZZP: aspirynowe, grzybopochodne oraz alergiczne. Aspirynowe PZZP (*aspirin-exacerbated*

*respiratory disease* – AERD), to rzadkie (0,6–2,5% w całkowitej populacji) zaburzenia związane z wyjątkowo ciężką postacią zapalenia zatok z polipami, zwaną triadą Samtera [1]. U chorych poza zapaleniem zatok występują objawy astmy i niewłaściwa odpowiedź na leki z grupy inhibitorów cyklooksygenazy 1 (COX1). W grzybopochodnym PZZP (*allergic fungal rhinosinuitis* – AFRS) charakterystyczne jest współwystępowanie astmy, polipów, zwiększony poziom całkowitego i swoistego IgE (również przeciwko antygenom grzybiczym) oraz eozynofilia [2]. Ostre zapalenie błony śluzowej na skutek reakcji uczuleniowej bywa przyczyną PZZP o typie atopowym z dodatnimi testami skórnymi i obecnością swoistych IgE w surowicy.

W patogenezie PZZP uwzględnia się szereg zależnych od siebie czynników. Istotny udział przypisuje się kolonizacji bakteryjnej i związanemu z nią biofilmowi, defektom bariery nabłonka dróg oddechowych, jak również szeroko pojętym zaburzeniom odpowiedzi immunologicznej. Tak złożona etiologia jest przyczyną trudności w doborze właściwego leczenia oraz warunkuje oporność na interwencje medyczne i – co ważne – nawroty choroby. Dotychczas wypracowano wiele metod leczenia – antybiotykoterapia, techniki chirurgiczne, farmakoterapia immunostymulująca. Wciąż jednak nie ma jednoznacznych kryteriów pozwalających na zakwalifikowanie pacjenta do odpowiedniej terapii, która zapewniłaby całkowitą skuteczność i oszczędziła choremu kolejnych zabiegów. Dlatego też zdefiniowanie wykładników diagnostycznych w przebiegu zapalenia u poszczególnych chorych stanowi od wielu lat cel naukowców i klinicystów z różnych krajów.

**Tabela 1. Kryteria rozpoznania przewlekłego zapalenia zatok przynosowych u dorosłych**

Trwające $\geq$ 12 tygodni, 2 lub więcej z następujących objawów:
• niedrożność nosa
• wydzielina z nosa (wyciek z nosa lub zacieki na tylnej ścianie gardła)
• uczucie rozpierania twarzy
• upośledzenie lub utrata węchu
oraz $\geq$ 1 udokumentowane zmiany obrazowe:
• objawy endoskopowe:
– polipy nosa,
– śluzowo-ropna wydzielina (głównie w przewodzie nosowym środkowym),
– obrzęk błony śluzowej nosa lub niedrożność nosa
• zmiany w tomografii komputerowej:
– zmiany przerostowe obszaru kompleksu ujściowo-przewodowego i/lub zatok przynosowych



## Makrofagi – więcej niż fagocyty

W złożonej sieci wzajemnych oddziaływań międzykomórkowych w środowisku zapalnym istotną rolę odgrywają jedne z najważniejszych fagocytów organizmu – makrofagi. Stanowią podstawowy komponent pierwotnej odpowiedzi immunologicznej oraz niezbędne spoiwo w procesie powstawania odporności nabytej. Poza podstawową funkcją fagocytozy, która zapewnia bezpośrednio ochronę przed inwazją drobnoustrojów, pełnią ważną funkcję w wielu procesach, takich jak regeneracja, przebudowa, różnicowanie tkanek, angiogeneza, procesy metaboliczne lub modyfikowanie procesu zapalenia. Analizując znaczenie makrofagów dla organizmu, należy uwzględnić ich podtypy o odmiennym profilu wydzielanych cytokin i różnej charakterystyce fenotypowej, których polaryzacja dokonuje się pod wpływem wielu czynników, m.in. aktywowanych limfocytów, patogenów, mediatorów międzykomórkowych, uszkodzonych komórek i kompleksów immunologicznych. Ogólny podział wyróżnia dwa główne profile aktywacji makrofagów: M1, tzw. klasyczny, i M2, czyli alternatywny. Makrofagi o profilu M1 uznawane są za komórki efektorowe, których aktywność skierowana jest przeciwko patogenom. Mają one związek z indukcją profilu odpowiedzi typu Th1, wysokim poziomem syntezy i wydzielania reaktywnych form tlenu, ekspresją indukowalnej syntazy tlenu azotu (NO) i hamowaniem nowotworzenia. M2 natomiast biorą udział w procesach alergicznych, atopii, obronie przeciw pasożytniczej, proliferacji komórek nowotworowych, stymulowaniu produkcji przeciwciał, włóknieniu i rozwoju guza [3].

Znaczenie makrofagów w patogenezie PZZP niewątpliwie jest istotne i złożone. Stanowiska badaczy w większości kwestii są jednak podzielone. Celem poniższego przeglądu dotychczasowych wyników badań

jest określenie miejsca tych komórek w obrazie etiologicznym opisywanej jednostki chorobowej i tym samym próba wyznaczenia nowych celów leczenia.

Na podstawie analizy markerów metodami immunohistochemicznymi oraz molekularnymi wykazano zwiększony udział makrofagów w PZZP z polipami (tab. 2). Odnotowano również różnice w ekspresji niektórych antygenów i molekuł, które pozwoliły na przypisanie konkretnym typom zapalenia odpowiednich populacji makrofagów (tab. 3). Na podstawie powyższych wniosków można stwierdzić, że makrofagi w zależności od warunków dostosowują swoje właściwości i mogą poprzez specyficzne mechanizmy zmieniać przebieg choroby.

## Miejsce makrofagów w sieci cytokinowej

Makrofagi mogą uwalniać szereg cytokin prozapalnych, takich jak interleukina (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, IL-23, IL-27 lub czynnik martwicy guza (*tumor necrosis factor  $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ). Tym samym wzmacniają efektywność pierwotnych mechanizmów obrony, wpływają na procesy odpowiedzi swoistej, aktywują inne komórki, regulują polaryzację immunologiczną, ale również odpowiadają za kliniczny obraz procesu zapalenia. Mogą jednak przybrać profil przeciwzapalny, który wyraża się poprzez syntezę IL-4, IL-10, IL-13, IL-19 i czynników wzrostu – transformującego (*transforming growth factor* – TGF- $\beta$ ) i śródbłonna naczyniowego (*vascular endothelial growth factor* – VEGF). Podsumowanie dotychczasowych wyników badań na temat ekspresji cytokin, które mogą mieć związek z makrofagami w PZZP, przedstawiono w tabeli 4.

U Europejczyków oraz części Azjatów PZZP z polipami charakteryzuje się odpowiedzią typu Th2. Wiąże

Tabela 2. Identyfikacja makrofagów w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych (PZZP)

Wniosek	Metoda	Źródło, rok
ekspresja MMR podwyższona w PZZP z polipami w porównaniu z PZZP bez polipów i próbą kontrolną	<i>real-time</i> RT-PCR dla mRNA MMR, lokalizacja i obecność MMR – immunohistochemia	[133], 2004
ekspresja MMR podwyższona w PZZP z polipami w porównaniu z pacjentami z polipami i mukowiscydozą i próbą kontrolną	<i>real-time</i> RT-PCR dla mRNA MMR	[134], 2005
CCL23 (rekrutacja makrofagów, monocytów), CCR1 (receptor dla CCL23) podwyższone w PZZP w tkance z polipów	<i>real-time</i> PCR dla mRNA CCL23, obecność CCL23 – ELISA, immunohistochemia, immunofluorescencja	[135], 2011
CD68 podwyższone w PZZP w tkance z polipów	CD68 – immunohistochemia	[65], 2011
CD68 podwyższone w PZZP bez polipów w porównaniu z PZZP z polipami i próbą kontrolną	CD68 – immunohistochemia	[136], 2013
Mac387, CD68 – podwyższone w PZZP z polipami w porównaniu z PZZP bez polipów i próbą kontrolną	Mac387, CD68 – immunohistochemia	[137], 2014

MMR – *macrophage mannose receptor*, CCL23 – *czynnik chemotaktyczny dla makrofagów, monocytów*, CCR1 – *receptor dla CCL23*, CD68 – *marker makrofagów*, Mac387 – *marker makrofagów*.



**Tabela 3. Zróżnicowanie typów makrofagów w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych (PZZP)**

Wniosek	Metoda	Źródło, rok
w PZZP z polipami było więcej M2 w porównaniu z PZZP bez polipów	CD206 <sup>+</sup> HLADR <sup>+</sup> CD14 <sup>+</sup> CD11c <sup>+</sup> CD20 <sup>-</sup> dla M2 – immunofluorescencja	[65], 2004
poziom mRNA dla MMR, CD163 i STAB1 podwyższony w PZZP z polipami w porównaniu z PZZP bez polipów i grupą kontrolną	<i>real-time</i> PCR mRNA dla MMR, CD163 i STAB1	[124], 2013
CD163 podwyższone w PZZP w tkance z polipów, CD68 – obniżone w polipach w porównaniu z tkanką spoza polipów; CD68 wyższe w PZZP z polipami niż w PZZP bez polipów	CD68, CD163 – immunohistochemia	[138], 2014

MMR – *macrophage mannose receptor*, CD68 – marker M1, CD163 – marker M2, STAB1 – *stabilin 1*, marker dla makrofagów.

**Tabela 4. Ekspresja cytokin związanych z makrofagami w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych (PZZP)**

<b>IL-1<math>\beta</math></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• podwyższona w PZZP z polipami w odniesieniu do próby kontrolnej [4–7]</li> <li>• brak różnicy w porównaniu z próbą kontrolną lub ujemna korelacja [8, 9]</li> <li>• brak jednoznacznych wyników w badaniu polimorfizmów [10]</li> </ul>
<b>IL-6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• podwyższona w PZZP w porównaniu z próbą kontrolną [4, 6, 11–13]</li> <li>• brak różnic między PZZP z polipami i bez polipów [8, 14, 15]</li> </ul>
<b>IL-8</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zwiększona w PZZP z polipami, ale bez istotnej przewagi w porównaniu z chorymi bez polipów [5, 7, 14, 16]</li> </ul>
<b>IL-10</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zwiększona w PZZP z polipami [13, 17]</li> </ul>
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• obniżona w PZZP z polipami w porównaniu z PZZP bez polipów i/lub próbą kontrolną [7, 10, 11, 14, 18–20]</li> </ul>

się ona ze wzrostem IL-4, IL-5 oraz IL-13 i koreluje z eozynofilią [21]. Za ten charakterystyczny wzorzec cytokinowy odpowiadają liczne limfocyty Th2, komórki tuczne oraz naturalne komórki limfoidalne typu 2 (*innate lymphoid cells type 2* – ILC2). Interleukiny 4 oraz 13 należą do silnych aktywatorów makrofagów i indukują ich polaryzację w kierunku M2. Dokładniej – odpowiadają za podtyp polaryzacji M2a, określane jako aktywacja alternatywna. Ten typ makrofagów bierze często udział w procesie gojenia ran, natomiast nie wiąże się ściśle z prezentacją antygenów. Charakteryzuje się ekspresją arginazy 1 (Arg-1), cząsteczek Ym1, CD36, CD163 i CD206 oraz produkcją cytokin przeciwzapalnych, takich jak IL-10 [22–24]. Stwierdzenie korelacji pomiędzy patologicznym włóknieniem tkanek a przewlekłą stymulacją IL-13 pozwala związać ukierunkowanie lokalnej odpowiedzi z typem M2 [25]. Obserwacje na modelach mysich potwierdziły wpływ IL-4 i IL-13 na fuzję makrofagów i formowanie wielojądrowych komórek olbrzymich [26]. Stwierdzono, że będące w drugiej fazie badań klinicznych przeciwciała monoklonalne przeciw podjednostce  $\alpha$  receptora dla IL-4, które hamuje przekazanie sygnału IL-4 i IL-13,

wpływa jednocześnie na redukcję objawów i poprawę zmian klinicznych u chorych z polipami [27].

Sugeruje się, że zwiększona ekspresja IL-33, którą wykazano w PZZP z polipami, może również mieć wpływ na alternatywną aktywację makrofagów, warunkując ich przełączenie w kierunku makrofagów pęcherzykowych [28, 29].

Interleukina 32 jest cytokiną prozapalną produkowaną przez limfocyty T, monocyty, komórki nabłonkowe, śródbłónka oraz komórki NK [30]. Stwierdzono związek IL-32 z patogenezą wielu chorób zapalnych, infekcyjnych i alergicznych. Czynnikiem martwicy guza jest prawdopodobnie induktorem jej ekspresji. Terapia biologiczna skierowana przeciw TNF- $\alpha$  w reumatoidalnym zapaleniu stawów zmniejszyła stężenie IL-32 [31]. Zdolność produkcji IL-32 przez komórki nabłonka pokrywającego drogi oddechowe sprawia, że stanowią one szczególnie interesujący cel badań, co wiąże się z patogenezą takich schorzeń, jak przewlekła obturacyjna choroba płuc, astma, alergiczny nieżyt nosa oraz PZZP. Cytokina ta ma właściwości antyangiogenne, przez co może hamować przebudowę dróg oddechowych u pacjentów z astmą [32]. W obturacyjnej chorobie płuc u osób palących papierosy stwierdzono produkcję IL-32 przez komórki nabłonka oskrzelowego pod wpływem interferonu  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) i w korelacji ze stresem oksydacyjnym, jak również przez makrofagi pęcherzykowe [33]. Zwiększona ilość IL-32 w błonie śluzowej nosa u chorych na alergiczny nieżyt z istotną eozynofilią wykazywała dodatni związek z cytokinami IL-1 $\beta$ , IL-18 oraz czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (*granulocyte macrophage colony-stimulating factor* – GM-CSF), co sugeruje rolę w promowaniu odpowiedzi typu Th2 [34]. Interleukina 32 wpływa na supresję wzrostu guzów, nasila apoptozę oraz indukuje cytotoksyczność [35–38]. Badania nad IL-32 w przewlekłym zapaleniu zatok nie są liczne. Stwierdzono jednak, że ekspresja mRNA dla IL-32 jest zwiększona w tkance pochodzącej z polipów, co potwierdzono metodami ELISA lub Western Blot. Keswani i wsp. dowiedli przy użyciu immunofluorescencji współwystępowanie IL-32 z limfocytami T CD3<sup>+</sup> oraz makrofagami CD68<sup>+</sup>, wykazując pozytywną korelację



między cytokiną a makrofagami. Te same badania pokazały, że ekspresja IL-32 zachodzi pod wpływem TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , dsRNA (ligand TLR3) oraz inkubacji z limfocytami Th1 [39, 40]. Udział w patogenezie PZZP wydaje się złożony. Nasilenie objawów choroby związane z infekcją wirusową można wytłumaczyć indukcją IL-32 przez INF- $\gamma$ . Produkcja cytokin prozapalnych, takich jak IL-6 i IL-8, poprzez szlaki związane z NOD i TLR2, których udział jest zwiększony w zapaleniu z polipami, zachodzi między innymi za sprawą opisywanej cytokiny [41, 42]. Do czynników podlegających bezpośredniej ekspresji pod wpływem IL-32 należą też IL-1 $\beta$  oraz TNF- $\alpha$  [41]. Taka nasilona odpowiedź zapalna może mieć na celu eliminację *Staphylococcus aureus* – bakterii, która jako fakultatywny patogen wewnątrzkomórkowy ma istotny związek z etiologią PZZP [43], a mechanizm tego oddziaływania może być podobny do zaobserwowanego w przypadku zakażenia *Mycobacterium avium*, gdzie wzrost ekspresji IL-32 hamował wewnątrzkomórkowy rozwój bakterii [44].

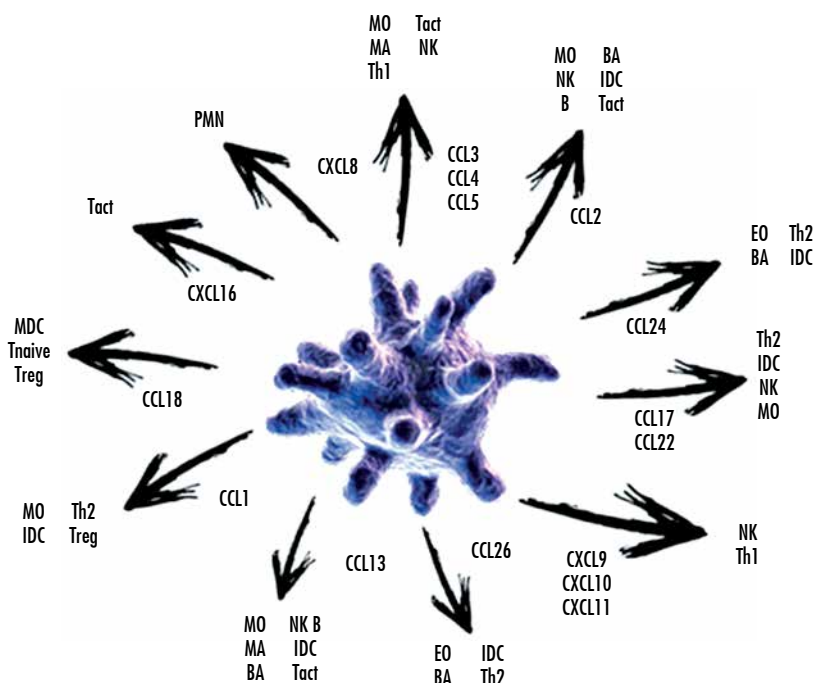
## Warunkowanie składu komórkowego – chemotaksja

Jedną z głównych funkcji makrofagów jest regulacja składu środowiska immunologicznego w warunkach patologii, co odbywa się poprzez produkcję czynników chemotaktycznych (ryc. 1). Zwiększona ekspresja CCL18 (PARC) w PZZP z polipami odpowiada za

rekrutację dziewiczych limfocytów T, limfocytów B, niedojrzałych komórek dendrytycznych i aktywowanych fibroblastów. Jest ona regulowana przez cytokiny związane z odpowiedzią Th2 [45]. CCL17 (TARC) to czynnik chemotaktyczny dla limfocytów T o fenotypie CD4+CD45RO+, związanych ściśle z Th2, działa przez receptory CCR4 i CCR8 [46]. Ma udział w patogenezie zapalenia z polipami i koreluje z eozynofilią [47, 48]. CCL23 (MIP-3) przyciąga monocyty, komórki dendrytyczne oraz limfocyty poprzez receptor CCR1 i wiąże się również z występującą w polipach eozynofilią [49]. Makrofagi CD163+ zgromadzone w tkance w zwiększonych ilościach mogą produkować eotaksyny – CCL5, CCL13, CCL24 i CCL26. Istotny udział w środowisku tworzących się polipów potwierdzono w przypadku CCL24 i CCL26, natomiast wyniki badań dotyczące CCL13 są nieliczne lub rozbieżne, podobnie jak w przypadku CCL5 [50–54]. Analiza ekspresji wykazała również wyższy udział genów kodujących CCL2 (rekrutacja monocytów, limfocytów T pamięci i komórek dendrytycznych) oraz CCL22 (chemotaksja różnych typów komórek, degranulacja eozynofili oraz wzrost aktywności bakteriobójczej makrofagów) [55, 56].

## Przewlekłe zapalenie

Makrofagi mogą zaburzać skuteczny przebieg odpowiedzi zapalnej poprzez różne mechanizmy. Dzieje się to za sprawą właściwości supresorowych niektórych



PMN – neutrofile, EO – eozynofile, BA – bazofile, MO – monocyty, MA – makrofagi, IDC – niedojrzałe komórki dendrytyczne, MDS – dojrzałe komórki dendrytyczne, Tnaive – dziewicze komórki T, Tact – aktywowane komórki T, Treg – komórki T regulatorowe.

Rycina 1. Funkcja chemotaktyczna makrofagów



populacji albo z powodu nadmiernej aktywności prozapalnej, która przybiera patologiczny obraz kliniczny, jak również w przypadku zaburzenia ich prawidłowej funkcji. Stwierdzono udział makrofagów w patogenezie wielu przewlekłych chorób (tab. 5) [57–62].

Dla astmy alergicznej charakterystyczna jest odpowiedź Th2 ze wzrostem cytokin IL-4, IL-5, IL-13 i aktywacja szlaku STAT6 poprzez receptor IL-4R $\alpha$  [63]. W alergicznym zapaleniu płuc znaczna obecność eozynofili stanowi efekt chemotaksji pod wpływem produkowanych przez makrofagi M2 mediatorów – CCL11 i CCL24 [64].

## Zaburzenia eliminacji patogenów

Na podstawie analizy czynników etiologicznych przewlekłego zapalenia zatok można wysunąć wniosek co do wpływu supresyjnego makrofagów na eliminację czynników zakaźnych, głównie *Staphylococcus aureus*, a także grzybów, np. *Alternaria*, i udziału w podtrzymywaniu chronicznego stanu zapalenia. Jednym z proponowanych mechanizmów jest upośledzona czynność fagocytarna [65]. Przyczyną tego stanu może być stymulacja przez IL-4 w kierunku przeciwzapalnego profilu M2 [66]. Konstelacja cytokinowa związana z Th2 nie sprzyja eliminacji patogenów wewnątrzkomórkowych, np. IFN- $\gamma$ , którego ekspresja w zapaleniu z polipami jest raczej niska, ułatwiłby degradację bakterii, ponieważ uważa się go za jeden z głównych aktywatorów czynności makrofagów [67, 68]. Istnieją badania wskazujące na promowanie przetrwania wewnątrzkomórkowych patogenów po stymulacji *in vitro* ludzkiej ustalonej linii makrofagów Thp-1 przez IL-5 [65]. Ponadto stwierdzono, że uwalniana przez makrofagi fibronektyna sprzyja adhezji bakteryjnej [69].

## Mechanizmy supresyjne

RCAS1 jest przezbłonową białkiem, która hamuje aktywowane komórki NK, limfocyty T i B oraz indukuje ich apoptozę. Jej obecność na komórkach nowotworowych warunkuje tolerancję oraz ich ucieczkę spod nadzoru immunologicznego [70, 71]. Pod wpływem stymulacji LPS makrofagi wykazują ekspresję cząsteczki RCAS1 [72]. Funkcja regulacyjna przypisana białku

**Tabela 5. Choroby przewlekłe, których patogeneza jest związana z makrofagami**

- choroba Leśniowskiego-Crohna
- reumatoidalne zapalenie stawów
- toczeń układowy
- cukrzyca typu 1
- otyłość
- astma alergiczna
- alergiczne zapalenie płuc
- przewlekła obturacyjna choroba płuc
- osteoporoza

RCAS1 sugeruje przyporządkowanie makrofagów z jego ekspresją do typu M2. Obecność makrofagów RCAS1+ stwierdzono w rakach okolic głowy i szyi [73].

W przewlekłym zapaleniu zatok z polipami u pacjentów z przewagą eozynofili w środowisku zapalnym udało się stwierdzić obecność makrofagów CD68+ z ekspresją RCAS1. Ich udział nie był natomiast istotny u chorych z zapaleniem limfocytowym lub neutrofilowym [74]. Ze względu na supresorową rolę tego podtypu makrofagów można podejrzewać, że mają swój udział w hamowaniu prawidłowej odpowiedzi immunologicznej i promowaniu tworzenia polipów.

*Tumor-associated macrophages* (TAMs) odpowiadają za immunosupresję, promowanie wzrostu guza oraz tworzenie przerzutów [75]. B7-H4 to przezbłonowe białko, które może odpowiadać za regulatorową rolę makrofagów w środowisku nowotworowym. Poprzez receptorową interakcję z aktywowanymi limfocytami T CD4+ i CD8+ hamuje ich aktywność, proliferację, indukuje apoptozę oraz obniża produkcję IL-2 [76, 77]. Oddziaływanie TAMs z limfocytami T regulatorowymi (Treg) podtrzymuje ekspresję B7-H4 [78]. W tkance polipów z zatok przynosowych zidentyfikowano obecność makrofagów z ekspresją B7-H4, podobnie jak limfocytów Treg, co pozwala hipotetycznie przyrównać to środowisko zapalne do immunosupresyjnych warunków panujących w guzach nowotworowych. Zwiększony udział obu tych populacji komórek w polipach przeważał w typie PZZP o nasilonej eozynofilii. Odnosząc się do badań klinicznych, stwierdzono korelację między nasileniem choroby (badania obrazowe KT – Lund-Mackay) a typem eozynofilowym zapalenia u pacjentów z cięższym obrazem klinicznym [79]. Na podstawie aktualnej wiedzy na temat funkcji TAMs oraz w przypadku potwierdzenia obecności podobnej populacji w PZZP z polipami można by wnioskować o udziale tej grupy makrofagów w promowaniu procesu formowania polipów.

## Receptory TLR na straży porządku

Receptory TLR (*Toll-like receptors*) to jedne z najszerszej przebadanych receptorów rozpoznających wzorce (PRRs). Stanowią istotny komponent wrodzonej odpowiedzi immunologicznej i pośredniczą w stymulacji odpowiedzi nabytej. Są to przezbłonowe cząsteczki zbudowane z domeny receptorowej, która łączy się z odpowiednim dla siebie ligandem, oraz części przekazującej sygnał w głąb komórki poprzez aktywację wewnątrzkomórkowych szlaków, takich jak MAPK i NF- $\kappa$ B. Odpowiadają za mechanizmy warunkujące intensyfikację i efektywność eradykacji bakterii, wirusów i grzybów. U ludzi opisano 10 typów TLR. Wykazują one zmienność ekspresji na różnych komórkach, zależną od warunków środowiska tkankowego oraz rodzaju toczącego się procesu patologicznego. Cechuje je różna odpowiedź

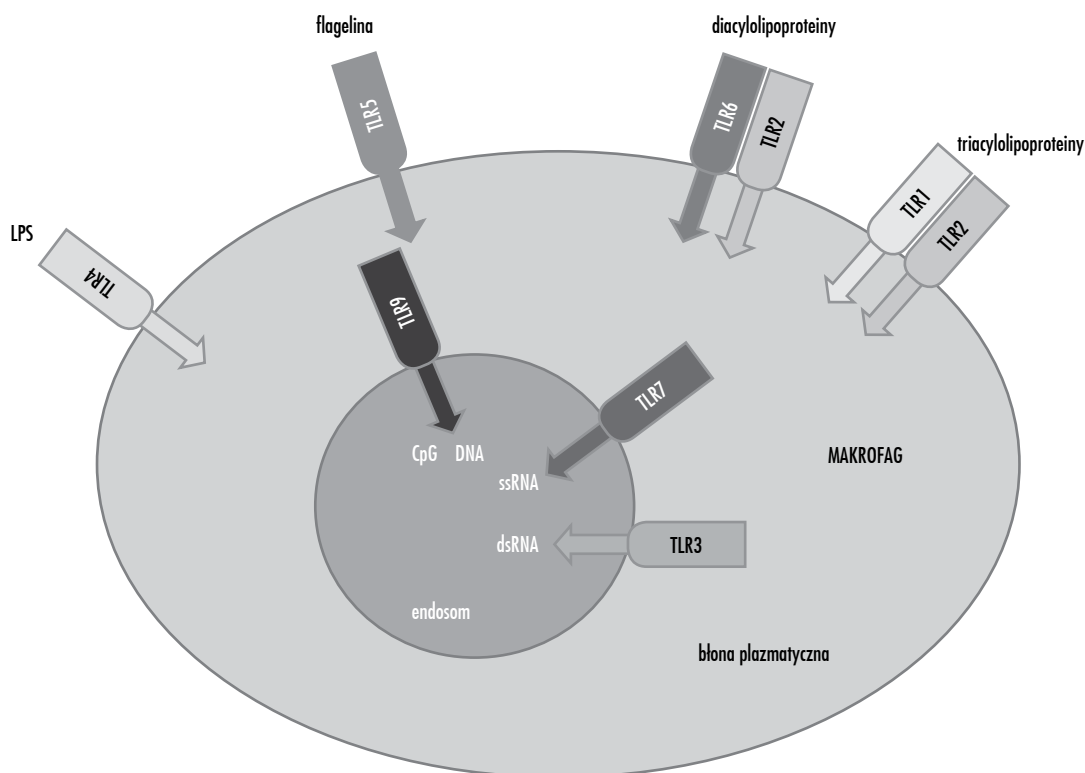


na ligandy: TLR1/TLR2 – peptydoglikan; TLR4 – LPS; TLR3, TLR5, TLR7, TLR8 – flagelina oraz TLR9 – kwasy nukleinowe.

Zmienione poziomy ekspresji TLR uwarunkowane polimorfizmem genetycznym, interakcjami międzykomórkowymi lub złożonym, hamującym wpływem drobnoustrojów mogą wpływać na przebieg zapalenia. Analizując korelacje między obrazem kliniczno-morfologicznym a ilością receptorów w różnych chorobach, próbuje się wyjaśnić przewlekłe zapalenie niedoborem receptorów TLR i tym samym brakiem skutecznej odpowiedzi, natomiast patologicznie nasilony odczyn zapalny może się wiązać z ich nadmierną obecnością.

Makrofagi należą do grupy komórek wykazujących ekspresję wszystkich typów TLR (ryc. 2). Próby ustalenia specyfiki konkretnych receptorów w kontekście różnych fenotypów PZZP są z różnym rezultatem podejmowane od kilkunastu lat. Niewiele z nich uwzględnia źródło pochodzenia TLR. Badania Hirschberga z 2015 r. wykazały zwiększoną ekspresję TLR2, TLR3 oraz TLR4 u pacjentów z zapaleniem z polipami i dodatkowo potwierdziły ich ekspresję w obrębie makrofagów [80]. Inne wyniki badań są bardzo zróżnicowane. Wykazano wzrost ekspresji TLR2 w PZZP z polipami [81], obniżenie w próbach z tkanki polipa [82], a także zwiększo-

ną ekspresję u chorych z PZZP bez różnicowania pod względem obecności polipów [83] oraz w porównaniu z przypadkami, w których nie doszło do utworzenia biofilmu [84]. Istnieją również prace, gdzie nie stwierdzono różnic w ekspresji TLR2 [82, 85]. Wyniki odnoszące się do TLR4 są również rozbieżne [81, 85–88]. Istnieją dowody na zwiększoną ekspresję TLR7 w zapaleniu z polipami [81], natomiast w przypadku TLR9 stwierdzono zarówno zwiększoną [89], jak i zmniejszoną ekspresję w polipach [84], ale także zwiększoną w zapaleniu bez polipów u chorych z mukowiscydozą [90]. Niektóre badania podkreślają fakt niskiej ekspresji TLR2 i TLR9 u pacjentów z wcześniej nawracającym zapaleniem po zabiegach [83, 91] oraz spadek TLR2, TLR4 u chorych z kolonizacją bakteryjną [88]. Analizy obrazu histologicznego w odniesieniu do składu molekularnego środowiska w zapaleniu bez polipów wykazały powiązanie między TGF- $\beta$ 1 a TLR2 i TLR4, przy czym ten pierwszy korelował dodatkowo ze stopniem uszkodzenia nabłonka [92]. Stymulacja produkcji VEGF przez LPS, IFN- $\gamma$  i hipoksję poprzez aktywację szlaku TLR4-Akt może być jednym z mechanizmów biorących udział w przebudowie tkanek i formowaniu polipów. Podobnie na przełączenie profilu makrofagów w kierunku funkcji angiogennych działają ligandy receptora dla adenozyliny (A(2A)R) [93, 94].



TLR – Toll-like receptors, LPS – lipopolisacharyd.

Rycina 2. Receptory TLR makrofagów i ich ligandy



## Pierwotne mechanizmy obrony

Białka przeciwbakteryjne (*antimicrobial peptides* – AMPs) odgrywają podstawową rolę w pierwotnej odpowiedzi immunologicznej. Te małe cząsteczki wytwarzane przez różne komórki mają zdolność do zwalczania bakterii, wirusów i grzybów bezpośrednio, np. poprzez uszkodzenie błony w mechanizmie tworzenia porów, jak również za sprawą mechanizmów pośrednich, takich jak regulacja syntezy, wydzielania i aktywacji cytokin (tab. 6). Spośród ponad 2500 AMPs zidentyfikowanych dotychczas na uwagę zasługują katelicydyny i defensyny.

Peptyd LL-37 jest aktywną cząsteczką powstałą na drodze enzymatycznej z jedynej odnalezionej dotychczas u człowieka katelicydyny – hCAP18 [95]. Za aktywność przeciwdrobnoustrojową odpowiada C-końcowy odcinek molekuly. Wśród wielu producentów hCAP18 (limfocyty, keratynocyty, komórki nabłonka, neutrofile, komórki tuczne, NK, komórki dendrytyczne) są również makrofagi [96]. Stwierdzono, że katelicydyny są znaczącymi modyfikatorami odpowiedzi makrofagów. LL-37 wpływa dodatnio na rekrutację innych komórek zapalnych przez wzrost ekspresji CXCL1, CXCL8, CCL2 i CCL7 w monocytach. Indukuje transkrypcję genów dla cytokin przeciwzapalnych IL-10 i IL-19 oraz produkcję CXCL8 i CCL2 [97]. LL-37 zmienia

odpowiedź monocytów w zależności od obecności cząstek współdziałających, np. redukuje wpływ stymulacji IFN- $\gamma$  na produkcję TNF- $\alpha$  oraz IL-12 [98], podobnie jak CCL2 w obecności IL-4 lub IL-12 [99]. Istotnym odkryciem było stwierdzenie przeciwzapalnego oddziaływania LL-37 na reakcje monocytów mediowane przez TLR2, TLR4 i TLR9. W obecności katelicydyny interakcje z agonistami, takimi jak kwas lipoteichoowy (TLR2) lub LPS (TLR4), powodują słabszą ekspresję TNF- $\alpha$  [100]. Silnej regulacji podlega również synteza cytokin przez makrofagi tkankowe, tj. wzmożenie odpowiedzi przeciwzapalnej poprzez IL-10, M-CSF, oraz inhibicja CCL3 lub IL-12 [101]. Niedawne badania nad eikozanoidami dowiodły, że katelicydyna dodatnio oddziałuje na produkcję TXA2 oraz LTB4 [102]. W przypadku współdziałania lipooligosacharydu (endotoksyny bakteryjnej *Neisseria meningitidis*) oraz LL-37 uwalnianie tlenu azotu oraz TNF- $\alpha$  jest zmniejszone. Przeciwny efekt stwierdza się w przypadku reaktywnych form tlenu [103].

Badania wykazały zwiększoną ekspresję LL-37 w polipach nosowych w odniesieniu do próby kontrolnej [104]. Stwierdzono, że kolonizacja *Staphylococcus aureus* u pacjentów z polipami zaburza ekspresję LL-37, podczas gdy w próbie kontrolnej i po stymulacji komórek nabłonkowych utrzymywała się na odpowiednim poziomie [105].

Złożone oddziaływanie katelicydyn na monocyty i makrofagi tkankowe, dodatkowo warunkowane wpływami zewnętrznymi, może tłumaczyć różnokierunkową polaryzację aktywacji tych komórek oraz ich nieadekwatną odpowiedź, która przyczynia się do utrzymania przewlekłego stanu zapalenia.

Laktoferyna (LTF) to monomeryczna glikoproteina – kolejny przykład cząsteczki o właściwościach przeciwdrobnoustrojowych. W makrofach pochodzących z polipów nosowych udało się wykazać jej zwiększoną ekspresję [80]. Uważa się, że LTF uczestniczy w aktywacji i degranulacji eozynofili [106]. Może mieć udział w hamowaniu formowania polipów [107]. Zaburzenia produkcji LTF prawdopodobnie upośledzają eliminację patogenów, co potwierdza jej zmniejszona ilość u pacjentów z zapaleniem zatok przynosowych związanym z tworzeniem biofilmu [108].

Defensyny to kationowe peptydy, które wykazują synergistyczne działanie z katelicydynami w zakresie zwalczania obcych organizmów. Na podstawie budowy molekularnej dzieli się je na  $\alpha$ -defensyny i  $\beta$ -defensyny. Te pierwsze wiążą się głównie z neutrofilami, warunkują prawidłowy przebieg fagocytozy i procesu zapalenia [109]. Ludzka  $\beta$ -defensyna (HBD) odpowiada za funkcjonowanie bariery śluzowej. HBD2 i HBD3 należą do form indukowanych pod wpływem patogenów i cytokin prozapalnych, natomiast HBD1 konstytutywnie stanowi komponent prawidłowej bariery [110]. Polipy charakteryzują się zwiększoną ekspresją HBD.

Tabela 6. Podsumowanie funkcji cząsteczek przeciwbakteryjnych

Cząsteczka	Rola w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych (PZZP) lub związek z makrofagami
katelicydyna	<ul style="list-style-type: none"> <li>rekrutacja komórek zapalnych przez wzrost ekspresji CXCL1, CXCL8, CCL2 i CCL7 w monocytach</li> <li>↑ transkrypcji genów cytokin przeciwzapalnych</li> <li>modulowanie produkcji cytokin przez monocyty, zależne od czynników współistniejących (np. ↓ TNF)</li> <li>przeciwzapalny wpływ na odpowiedź monocytów mediowaną przez TLR2, TLR4 i TLR9</li> <li>↑ produkcji TXA2 oraz LTB4</li> <li>↓ TNF, ↓ NO oraz ↑ ROS w obecności LPS <i>Neisseria meningitidis</i></li> </ul>
laktoferyna	<ul style="list-style-type: none"> <li>aktywacja i degranulacja eozynofili</li> <li>możliwy udział w hamowaniu formowania polipów</li> </ul>
defensyna	<ul style="list-style-type: none"> <li>komponent prawidłowej bariery błony śluzowej</li> <li>wiązanie obcych antygenów i ↑ tworzenia przeciwciał</li> <li>eliminacja bezpośrednia – tworzenie porów w błonie drobnoustrojów</li> <li>prolifracja fibroblastów i komórek nabłonka</li> <li>uwalnianie cytokin (np. IL-8)</li> <li>rekrutacja i stymulacja komórek zapalnych</li> <li>hamowanie uwalniania IL-1<math>\alpha</math> z monocytów przy kostymulacji LPS</li> <li>hamowanie prozapalnej czynności makrofagów</li> </ul>





Ich głównym źródłem wydzielania w tym środowisku są komórki nabłonka, ale wykazano także ekspresję HBD2 przez makrofagi [80, 111]. Mechanizm działania defensyn jest różnorodny. Polega między innymi na wiązaniu obcych antygenów i przez to złagodzeniu pierwszej odpowiedzi prozapalnej ze strony błony śluzowej przy jednoczesnym nasileniu tworzenia przeciwciał w surowicy [112]. Mogą one również eliminować drobnoustroje bezpośrednio, tworząc pory w ich błonie [113]. Ponadto warunkują proliferację fibroblastów i komórek nabłonka [114], wpływają na uwalnianie cytokin, np. IL-8 [115], pośredniczą w rekrutacji przy udziale chemokin [116] czy też indukują funkcje innych komórek zapalnych [117]. Na uwagę zasługuje modulujący wpływ defensyn na funkcjonowanie monocytów i makrofagów. Przy jednoczesnej kostymulacji LPS defensyny hamują uwalnianie IL-1 $\beta$  z monocytów [118], natomiast te pochodzące z obumarłych neutrofilów odpowiadają za inhibicję prozapalnej czynności wydzielniczej makrofagów [119]. Z uwagi na liczne, obustronne interakcje między makrofagami, defensynami i innymi komórkami immunologicznymi można by się skupić na próbach modulacji warunków panujących w środowisku zapalnym zatok przynosowych poprzez oddziaływanie na defensyny.

## Od zapalenia do polipa

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych wiąże się z przebudową środowiska tkankowego w obrębie patologicznie przekształconych rejonów oraz zmianami w składzie ich macierzy i fenotypie komórkowym. Badania immunohistochemiczne wskazują na odmienne cechy w obrazie u pacjentów z obecnością polipów i bez nich. Ostatnie badania porównawcze nad wzorem odpowiedzi immunologicznej u pacjentów z populacji kaukaskiej z polipami i u chorych z populacji chińskiej wskazywały na znaczne różnice, jednak obraz dotyczący przebudowy był podobny [120]. Sugerowałoby to niezależność procesu zapalenia od zmian tkankowych, jednak w rzeczywistości identyfikacja niektórych czynników, markerów komórek zapalnych i cytokin wskazuje na związek między obrazem klinicznym a ich obecnością. Niedawno stwierdzono równoległy charakter przebiegu obu procesów, co znosi teorię przebudowy jako konsekwencji przewlekłego stanu zapalnego [121, 122].

Typowa charakterystyka polipów to pseudocysty, tzn. materiał obrzękowy utworzony z albumin, fibryny, fibronektyny, ze zmniejszoną ilością kolagenu w macierzy zewnątrzkomórkowej i obniżoną ekspresją TGF- $\beta$ , a także znaczną infiltracją komórek zapalnych, na przykład eozynofiliów u 80% pacjentów populacji kaukaskiej. Natomiast obrazowi związanemu z zapaleniem zatok bez polipów przypisuje się odpowiedź immunologiczną typu Th1 z obecnością neutrofilów, odkłada-

nie depozytów grubych włókien kolagenu (włóknienie), ekspresję TGF- $\beta$  i znaczny poziom IFN- $\gamma$  [18, 123].

Ostatnio dowiedziono udziału makrofagów w patogenezie tworzenia polipów poprzez produkcję czynnika prokoagulacyjnego XIII A (FXIII-A), który odpowiada za wzmocnienie głównego komponentu polipów, czyli fibryny, tworząc wiązania krzyżowe [124], a także za angiogenezę [125]. FXIII-A odgrywa ważną rolę w prawidłowym przebiegu fagocytozy, tj. przekształca komponenty macierzy zewnątrzkomórkowej [126] oraz prawdopodobnie uczestniczy w fagocytozie zależnej od przeciwciał i składowych dopełniacza [127]. Odkładanie depozytów kolagenu w obszarach szypuły polipów jest związane ze zwiększoną ekspresją TGF- $\beta$  i w efekcie z obecnością miofibroblastów w tych rejonach, ponieważ TGF- $\beta$  stymuluje przekształcenie spoczynkowych fibroblastów. Możliwe, że celem jest odseparowanie toczących się wyżej procesów zapalnych i obrzęku. Ponadto TGF- $\beta$  reguluje równowagę między metaloproteinazami (MMPs) a ich inhibitorami (TIMP). Działa hamująco na ekspresję czynnika fibrynolitycznego Tpa, dlatego mniejsza ekspresja TGF- $\beta$  w obszarze polipów wpływa na rozkład macierzy zewnątrzkomórkowej. Pomimo że czynnik TGF- $\beta$  jest wiązany z aktywacją M2 makrofagów, wykazano korelację między jego zwiększoną ilością a procesem odkładania kolagenu i włóknieniem w PZZP bez polipów, którego charakterystyka wskazuje raczej na odpowiedź typu M1 [120, 128]. Przyczyną tego zjawiska może być tylko nieznaczny udział makrofagów w całkowitej produkcji TGF- $\beta$  w porównaniu z innymi jego źródłami. Wahania stosunku metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej MMP9 (*gelatinase B*), zwiększonej w przypadku polipów, oraz jej inhibitora TIMP-1, o typowo zmniejszonej ekspresji, mają istotny wpływ na przebieg przebudowy. Wysokie stężenie MMP9, włączonej w procesy gojenia, jest negatywnym czynnikiem predykcynym po operacji chirurgicznej polipów [120, 129]. Jednym z producentów MMP9 są makrofagi, co przebadano szczególnie w przypadku komórek TAM zaangażowanych w przebudowę tkanki towarzyszącą rozwojowi guzów [130, 131]. Analizując rolę makrofagów, należy uwzględnić również znaczenie hamującego działania profilu M2 na włóknienie poprzez produkcję IL-10, należącej do adipocytokin cząsteczki rezystynopodobnej (RELM $\alpha$ ) oraz arginazy 1 [132].

## Podsumowanie

Makrofagi, obecne w każdym środowisku organizmu człowieka, pełnią globalną funkcję ochrony gospodarza, a ich udział we wszystkich toczących się patologiach jest niewątpliwy – różni się jedynie stopniem nasilenia. Badania sugerują zwiększoną ilość makrofagów w PZZP z polipami, występujących w korelacji z eozynofilią i przeważnie charakteryzujących się profi-



lem aktywacji M2a. Fagocyty te przyczyniają się do klinicznego obrazu choroby, odpowiadają za jej przewlekły przebieg, warunkują skład środowiska tkankowego i mają swój udział w patogenezie formowania polipów. Mechanizmy, które wykorzystują do realizacji powyższych funkcji, są bardzo złożone, a ich wytłumaczenie nie jest podparte wystarczającymi dowodami. Pomimo coraz doskonalszych metod badawczych wyniki doświadczeń różnych naukowców są często sprzeczne, co jest prawdopodobnie efektem braku jednorodności i precyzji w doborze pacjentów, pomijania dodatkowych kryteriów klinicznych oraz zbyt małych grup chorych. Udział makrofagów jako czynników sprawczych odpowiedzialnych za zmiany występujące w przebiegu PZZP stanowi dla badaczy otwarty problem, który wymaga dalszej analizy i weryfikacji dotychczasowych spostrzeżeń. Z uwagi na bardzo złożony przebieg PZZP i duże trudności w jego leczeniu, a szczególnie w wielu przypadkach jego niewyjaśniony, nawrotowy charakter, należy się skupić na odnalezieniu skutecznych punktów uchwytu dla farmakoterapii tej choroby.

## Piśmiennictwo

- White AA, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: update on pathogenesis and desensitization. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33: 588-94.
- Bakhshae M, Fereidouni M, Mohajer MN, et al. The prevalence of allergic fungal rhinosinusitis in sinonasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013; 270: 3095-8.
- Chávez-Galán L, Olleros M, Vesin D, et al. Much more than M1 and M2 macrophages, there are also CD169+ and TCR+ macrophages. *Front Immunol* 2015; 6: 263.
- Lennard CM, Mann EA, Sun LL, et al. Interleukin-1 beta, interleukin-5, interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor-alpha in chronic sinusitis: response to systemic corticosteroids. *Am J Rhinol* 2000; 14: 367-73.
- Van Zele T, Claeys S, Gevaert P, et al. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. *Allergy* 2006; 61: 1280-9.
- Foreman A, Holtappels G, Psaltis AJ, et al. Adaptive immune responses in *Staphylococcus aureus* biofilm-associated chronic rhinosinusitis. *Allergy* 2011; 66: 1449-56.
- Luo B, Feng L, Jintao D, et al. Immunopathology features of chronic rhinosinusitis in high-altitude dwelling Tibetans. *Allergy Rhinol* 2013; 4: e69-76.
- Bachert C, Wagenmann M, Hauser U, et al. IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 837-42.
- Van Crombruggen K, Van Bruaene N, Holtappels G, et al. Chronic sinusitis and rhinitis: clinical terminology "Chronic Rhinosinusitis" further supported. *Rhinology* 2010; 48: 54-8.
- Hsu J, Avila PC, Kern RC, et al. Genetics of chronic rhinosinusitis: state of the field and Directions Forward. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 977-93.
- Zhang N, Van Zele T, Perez-Novo C, et al. Different types of T-effector cells orchestrate mucosal inflammation in chronic sinus disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 961-8.
- Peters AT, Kato A, Zhang N, et al. Evidence for altered activity of the IL-6 pathway in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 397-403.
- Oyer SL, Mulligan JK, Psaltis AJ, et al. Cytokine correlation between sinus tissue and nasal secretions among chronic rhinosinusitis and controls. *Laryngoscope* 2013; 123: E72-8.
- Sejima T, Holtappels G, Kikuchi H, et al. Cytokine profiles in Japanese patients with chronic rhinosinusitis. *Allergol Int* 2012; 61: 115-22.
- Mullol J, Xaubet A, Gaya A, et al. Cytokine gene expression and release from epithelial cells. A comparison study between healthy nasal mucosa and nasal polyps. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 607-15.
- Cho DY, Nayak JV, Bravo DT, et al. Expression of dual oxidases and secreted cytokines in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013; 3: 376-83.
- Patou J, Gevaert P, Van Zele T, et al. *Staphylococcus aureus* enterotoxin B, protein A, and lipoteichoic acid stimulations in nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 110-5.
- Van Bruaene N, Derycke L, Perez-Novo CA, et al. TGF-beta signaling and collagen deposition in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 253-9.
- Shi LL, Xiong P, Zhang L, et al. Features of airway remodeling in different types of Chinese chronic rhinosinusitis are associated with inflammation patterns. *Allergy* 2013; 68: 101-9.
- Watelet JB, Claeys C, Perez-Novo C, et al. Transforming growth factor beta1 in nasal remodeling: differences between chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Am J Rhinol* 2004; 18: 267-72.
- Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, et al. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 607-14.
- Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 958-69.
- Gordon S, Martinez FO. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity* 2010; 32: 593-604.
- Zhou X, He X, Ren Y. Function of microglia and macrophages in secondary damage after spinal cord injury. *Neural Regen Res* 2014; 9: 1787-95.
- Kaviratne M, Hesse M, Leusink M, et al. IL-13 activates a mechanism of tissue fibrosis that is completely TGF-beta independent. *J Immunol* 2004; 173: 4020-9.
- Moreno JL, Mikhailenko I, Tondravi M, Keegan A. IL-4 promotes the formation of multinucleated giant cells from macrophage precursors by a STAT6-dependent, homotypic mechanism: contribution of E-cadherin. *J Leukoc Biol* 2007; 82: 1542-53.
- Regeneron and Sanofi Announce Positive Phase 2 Top-line Dupilumab Results in Patients with Chronic Sinusitis with Nasal Polyps TARRY-TOWN, N.Y. and PARIS, Sept. 30, 2014 /PRNewswire/ - Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
- Baba S, Kondo K, Kanaya K, et al. Expression of IL-33 and its receptor ST2 in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Laryngoscope* 2014; 124: E115-22.
- Kurowska-Stolarska M, Stolarski B, Kewin P, et al. IL-33 amplifies the polarization of alternatively activated macrophages that contribute to airway inflammation. *J Immunol* 2009; 183: 6469-77.
- Dinarello CA, Kim SH. IL-32 a novel cytokine with a possible role in disease. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (Suppl. 3): iii61-iii64.
- Heinhuis B, Koenders MI, van Riel PL, et al. Tumor necrosis factor alpha-driven IL-32 expression in rheumatoid arthritis synovial tissue amplifies an inflammatory cascade. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 660-7.
- Meyer N, Christoph J, Makrinioti H, et al. Inhibition of angiogenesis by IL-32: possible role in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 964-73.
- Kudo M, Ogawa E, Kinose D, et al. Oxidative stress induced interleukin-32 mRNA expression in human bronchial epithelial cells. *Respir Res* 2012; 13: 19.
- Jeong HJ, Shin SY, Oh HA, et al. IL-32 up-regulation is associated with inflammatory cytokine production in allergic rhinitis. *J Pathol* 2011; 224: 553-63.
- Marcondes AM, Mhyre AJ, Stirewalt DL, et al. Dysregulation of IL-32 in myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia modulates apoptosis and impairs NK function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 2865-70.



36. Oh JH, Cho MC, Kim JH, et al. IL-32gamma inhibits cancer cell growth through inactivation of NF-kappaB and STAT3 signals. *Oncogene* 2011; 30: 3345-59.
37. Park MH, Song MJ, Cho MC, et al. Interleukin-32 enhances cytotoxic effect of natural killer cells to cancer cells via activation of death receptor 3. *Immunology* 2012; 135: 63-72.
38. Cheon S, Lee JH, Park S, et al. Overexpression of IL-32alpha increases natural killer cell-mediated killing through up-regulation of Fas and UL16-binding protein 2 (ULBP2) expression in human chronic myeloid leukemia cells. *J Biol Chem* 2011; 286: 12049-55.
39. Keswani A, Chustz RT, Suh L, et al. Differential expression of interleukin-32 in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Allergy* 2012; 67: 25-32.
40. Soyka MB, Treis A, Eiwegger T, et al. Regulation and expression of IL-32 in chronic rhinosinusitis. *Allergy* 2012; 67: 790-8.
41. Netea MG, Azam T, Ferwerda G, et al. IL-32 synergizes with nucleotide oligomerization domain (NOD) 1 and NOD2 ligands for IL-1beta and IL-6 production through a caspase 1-dependent mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 16309-14.
42. Heinhuis B, Koenders MI, van de Loo FA, et al. IL-32gamma and *Streptococcus pyogenes* cell wall fragments synergise for IL-1-dependent destructive arthritis via upregulation of TLR-2 and NOD2. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1866-72.
43. Fraunholz M, Sinha B. Intracellular staphylococcus aureus: live-in and let die. *Front Cell Infect Microbiol* 2012; 2: 43.
44. Bai X, Ovrutsky AR, Kartalija M, et al. IL-32 expression in the airway epithelial cells of patients with *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Int Immunol* 2011; 23: 679-91.
45. Peterson S, Poposki JA, Nagarkar DR, et al. Increased expression of CC chemokine ligand 18 in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 119-27.
46. Imai T, Nagira M, Takagi S, et al. Selective recruitment of CCR4-bearing Th2 cells toward antigen-presenting cells by the CC chemokines thymus and activation-regulated chemokine and macrophage-derived chemokine. *Int Immunol* 1999; 11: 81-8.
47. Kimura S, Pawankar R, Mori S, et al. Increased expression and role of thymic stromal lymphopoietin in nasal polyposis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011; 3: 186-93.
48. Dallos T, Heiland GR, Strehl J, et al. CCL17/thymus and activation-related chemokine in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 3496-503.
49. Poposki JA, Uzzaman A, Nagarkar DR, et al. Increased expression of the chemokine CCL23 in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 73-81.
50. Uguccioni M, Loetscher P, Forssmann U, et al. Monocyte chemotactic protein 4 (MCP-4), a novel structural and functional analogue of MCP-3 and eotaxin. *J Exp Med* 1996; 183: 2379-84.
51. Olze H, Forster U, Zuberbier T, et al. Eosinophilic nasal polyps are a rich source of eotaxin, eotaxin-2 and eotaxin-3. *Rhinology* 2006; 44: 145-50.
52. Takabayashi T, Kato A, Peters AT, et al. Glandular mast cells with distinct phenotype are highly elevated in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 410-20.
53. Yao T, Kojima Y, Koyanagi A, et al. Eotaxin-1, -2, and -3 immunoreactivity and protein concentration in the nasal polyps of eosinophilic chronic rhinosinusitis patients. *Laryngoscope* 2009; 119: 1053-9.
54. Beck LA, Stellato C, Beall LD, et al. Detection of the chemokine RANTES and endothelial adhesion molecules in nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 766-80.
55. Plager DA, Kahl JC, Asmann YW, et al. Gene transcription changes in asthmatic chronic rhinosinusitis with nasal polyps and comparison to those in atopic dermatitis. *PLoS One* 2010; 5: e11450.
56. Pinho V, Oliveira SH, Souza DG, et al. The role of CCL22 (MDC) for the recruitment of eosinophils during allergic pleurisy in mice. *J Leukoc Biol* 2003; 73: 356-62.
57. Marks DJ, Segal AW. Innate immunity in inflammatory bowel disease: a disease hypothesis. *J Pathol* 2008; 214: 260-6.
58. Gordon RA, Grigoriev G, Lee A, et al. The interferon signature and STAT1 expression in rheumatoid arthritis synovial fluid macrophages are induced by tumor necrosis factor alpha and counter-regulated by the synovial fluid microenvironment. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 3119-28.
59. Martin AP, Rankin S, Pitchford S, et al. Increased expression of CCL2 in insulin-producing cells of transgenic mice promotes mobilization of myeloid cells from the bone marrow, marked insulinitis, and diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 3025-33.
60. Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1796-808.
61. Vitseva OI, Tanriverdi K, Tchkonja TT, et al. Inducible toll-like receptor and NF-kappaB regulatory pathway expression in human adipose tissue. *Obesity* 2008; 16: 932-7.
62. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* 2007; 117: 175-84.
63. Lambrecht BN, Hammad H. Asthma: the importance of dysregulated barrier immunity. *Eur J Immunol* 2013; 43: 3125-37.
64. Ford AQ, Dasgupta P, Mikhailenko I, et al. Adoptive transfer of IL-4Ralpha+ macrophages is sufficient to enhance eosinophilic inflammation in a mouse model of allergic lung inflammation. *BMC Immunol* 2012; 13: 6.
65. Krysko O, Holtappels G, Zhang N, et al. Alternatively activated macrophages and impaired phagocytosis of *S. aureus* in chronic rhinosinusitis. *Allergy* 2011; 66: 396-403.
66. Varin A, Mukhopadhyay S, Herbein G, et al. Alternative activation of macrophages by IL-4 impairs phagocytosis of pathogens but potentiates microbial-induced signalling and cytokine secretion. *Blood* 2010; 115: 353-62.
67. Kubica M, Guzik K, Koziel J, et al. A potential new pathway for *Staphylococcus aureus* dissemination: the silent survival of *S. aureus* phagocytosed by human monocyte-derived macrophages. *PLoS One* 2008; 3: e1409.
68. Rate A, Upham JW, Bosco A, et al. Airway epithelial cells regulate the functional phenotype of locally differentiating dendritic cells: implications for the pathogenesis of infectious and allergic airway disease. *J Immunol* 2009; 182: 72-83.
69. Schwarz-Linek U, Hook M, Potts JR. The molecular basis of fibronectin-mediated bacterial adherence to host cells. *Mol Microbiol* 2004; 52: 631-41.
70. Sonoda K, Nakashima M, Kaku T, et al. A novel tumor-associated antigen expressed in human uterine and ovarian carcinomas. *Cancer* 1996; 77: 1501-9.
71. Sonoda K, Miyamoto S, Nakashima M, et al. The biological role of the unique molecule RCAS1: a bioactive marker that induces connective tissue remodeling and lymphocyte apoptosis. *Front Biosci* 2008; 13: 1106-16.
72. Matsushima T, Nakashima M, Oshima K, et al. Receptor binding cancer antigen expressed on SiSo cells, a novel regulator of apoptosis of erythroid progenitor cells. *Blood* 2001; 98: 313-21.
73. Dutsch-Wicherek M, Tomaszewska R, Lazar A, et al. The association between RCAS1 expression in laryngeal and pharyngeal cancer and its healthy stroma with cancer relapse. *BMC Cancer* 2009; 9: 35.
74. Dutsch-Wicherek M, Tomaszewska R, Lazar A, et al. The evaluation of metallothionein expression in nasal polyps with respect to immune cell presence and activity. *BMC Immunol* 2010; 11: 10.
75. Pollard JW. Tumor-educated macrophages promote tumor progression and metastasis. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 71-8.
76. Wang X, Hao J, Metzger DL, et al. B7-H4 treatment of T cells inhibits ERK, JNK, p38, and AKT activation. *PLoS One* 2012; 7: e28232.
77. Ou D, Wang X, Metzger DL, et al. Suppression of human T-cell responses to beta-cells by activation of B7-H4 pathway. *Cell Transplant* 2006; 15: 399-410.
78. Kryczek I, Zou L, Rodriguez P, et al. B7-H4 expression identifies a novel suppressive macrophage population in human ovarian carcinoma. *J Exp Med* 2006; 203: 871-81.



79. Dutsch-Wicherek M, Tomaszewska R, Lazar A, et al. The presence of B7-H4+ macrophages and CD25+CD4+ and FOXP3+ regulatory T cells in the microenvironment of nasal polyps – a preliminary report. *Folia Histochem Cytobiol* 2010; 48: 611-7.
80. Hirschberg A, Kiss M, Kadocska E, et al. Different activations of Toll-like receptors and antimicrobial peptides in chronic rhinosinusitis with or without nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016; 273: 1779-88.
81. Zhang QI, Wang CS, Han DM, et al. Differential expression of Toll-like receptor pathway genes in chronic rhinosinusitis with or without nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 2013; 133: 165-73.
82. Wei Y, Xia W, Ye X, et al. The antimicrobial protein short palate, lung, and nasal epithelium clone 1 (SPLUNC1) is differentially modulated in eosinophilic and noneosinophilic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 420-8.
83. Lane AP, Truong-Tran QA, Schleimer RP. Altered expression of genes associated with innate immunity and inflammation in recalcitrant rhinosinusitis with polyps. *Am J Rhinol* 2006; 20: 138-44.
84. Ramanathan M, Lee WK, Dubin MG, et al. Sinonasal epithelial cell expressions of Toll-like receptor 9 is decreased in chronic rhinosinusitis with polyps. *Am J Rhinol* 2007; 21: 110-6.
85. Claeys S, de Belder T, Holtappels G, et al. Human beta-defensins and Toll-like receptors in the upper airway. *Allergy* 2003; 58: 748-53.
86. Sun Y, Zhou B, Wang C, et al. Biofilm formation and Toll-like receptor 2, Toll-like receptor 4, and NF-kappaB expression in sinus tissues of patients with chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2012; 26: 104-9.
87. Ma Y, Wu S, Cai X, et al. Expression of YKL-40 and TLR4 in patients with chronic rhinosinusitis. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2015; 50: 300-5.
88. Pitzurra L, Bellocchio S, Nocentini A, et al. Antifungal immune reactivity in nasal polyposis. *Infect Immun* 2004; 72: 7275-81.
89. Zhao CY, Wang X, Liu M, et al. Microarray gene analysis of Toll-like receptor signaling elements in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 156: 297-304.
90. Melvin TA, Lane AP, Nguyen MT, et al. Sinonasal epithelial cell expression of Toll-like receptor 9 is elevated in cystic fibrosis-associated chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2013; 27: 30-3.
91. Detwiller KY, Smith TL, Alt JA, et al. Differential expression of innate immunity genes in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2014; 28: 374-7.
92. Wang X, Zhao C, Ji W, et al. Relationship of TLR2, TLR4 and tissue remodeling in chronic rhinosinusitis. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 1199-212.
93. Ramanathan M, Giladi A, Leibovich SJ. Regulation of vascular endothelial growth factor gene expression in murine macrophages by nitric oxide and hypoxia. *Exp Biol Med (Maywood)* 2003; 228: 697-705.
94. Ramanathan M, Luo W, Csóka B, et al. Differential regulation of HIF-1alpha isoforms in murine macrophages by TLR4 and adenosine A(2A) receptor agonists. *J Leukoc Biol* 2009; 86: 681-9.
95. Schoofs L. A comprehensive summary of LL-37, the factotum human cathelicidin peptide. *Cell Immunol* 2012; 280: 22-35.
96. Agerberth B, Charo J, Werr J, et al. The human antimicrobial and chemotactic peptides LL-37 and alpha-defensins are expressed by specific lymphocyte and monocyte populations. *Blood* 2000; 96: 3086-93.
97. Mookherjee N, Hamill P, Gardy J, et al. Systems biology evaluation of immune responses induced by human host defence peptide LL-37 in mononuclear cells. *Mol Biosyst* 2009; 5: 483-96.
98. Nijnik A, Pistoljic J, Wyatt A, et al. Human cathelicidin peptide LL-37 modulates the effects of IFN-gamma on APCs. *J Immunol* 2009; 183: 5788-98.
99. Yu J, Mookherjee N, Wee K, et al. Host defense peptide LL-37, in synergy with inflammatory mediator IL-1beta, augments immune responses by multiple pathways. *J Immunol* 2007; 179: 7684-91.
100. Mookherjee N, Brown KL, Bowdish DM, et al. Modulation of the TLR-mediated inflammatory response by the endogenous human host defense peptide LL-37. *J Immunol* 2006; 176: 2455-64.
101. Agier J, Efenberger M, Brzezińska-Błaszczyk E. Cathelicidin impact on inflammatory cells. *Cent Eur J Immunol* 2015; 40: 225-35.
102. Wan M, Soehnlein O, Tang X, et al. Cathelicidin LL-37 induces time-resolved release of LTb4 and TXA2 by human macrophages and triggers eicosanoid generation in vivo. *FASEB J* 2014; 28: 3456-67.
103. Pinheiro da Silva F, Gallo RL, Nizet V. Differing effects of exogenous or endogenous cathelicidin on macrophage Toll-like receptor signaling. *Immunol Cell Biol* 2009; 87: 496-500.
104. Xie D, Guo Y, Wu D, Xie D. Expressions of LL-37 and IL-8 in chronic sinusitis with nasal polyps. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2010; 24: 337-40.
105. Thienhaus ML, Wohlers J, Podschun R, et al. Antimicrobial peptides in nasal secretion and mucosa with respect to *Staphylococcus aureus* colonization in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology* 2011; 49: 554-61.
106. Thomas LL, Xu W, Ardon TT. Immobilized lactoferrin is a stimulus for eosinophil activation. *J Immunol* 2002; 169: 993-9.
107. Nadolska B, Fraczek M, Kręcicki T, et al. Lactoferrin inhibits the growth of nasal polyp fibroblasts. *Pharmacol Rep* 2010; 62: 1139-47.
108. Psaltis AJ, Wormald PJ, Ha KR, et al. Reduced levels of lactoferrin in biofilm-associated chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2008; 118: 895-901.
109. Ganz T. Antimicrobial polypeptides. *J Leukoc Biol* 2004; 75: 34-8.
110. Raj PA, Dentino AR. Current status of defensins and their role in innate and adaptive immunity. *FEMS Microbiol Lett* 2002; 206: 9-18.
111. Chen PH, Fang SY. Expression of human beta-defensin 2 in human nasal mucosa. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004; 261: 238-41.
112. Kohlgraf KG, Pingel LC, Brogden KA. Defensins as anti-inflammatory compounds and mucosal adjuvants. *Future Microbiol* 2010; 5: 99-113.
113. Diamond G, Bevins CL. beta-Defensins: endogenous antibiotics of the innate host defense response. *Clin Immunol Immunopathol* 1998; 88: 221-5.
114. Murphy CJ, Foster BA, Mannis MJ, et al. Defensins are mitogenic for epithelial cells and fibroblasts. *J Cell Physiol* 1993; 155: 408-13.
115. Van Wetering S, Manesse-Lazeroms SP, Van Sterkenburg MA, et al. Effect of defensins on interleukin-8 synthesis in airway epithelial cells. *Am J Physiol* 1997; 272: L888-96.
116. Chertov O, Michiel DF, Xu L, et al. Identification of defensin-1, defensin-2, and CAP37/azurocidin as T-cell chemoattractant proteins released from interleukin-8-stimulated neutrophils. *J Biol Chem* 1996; 271: 2935-40.
117. Befus AD, Mowat C, Gilchrist M, et al. Neutrophil defensins induce histamine secretion from mast cells: mechanisms of action. *J Immunol* 1999; 163: 947-53.
118. Shi J, Aono S, Lu W, et al. A novel role for defensins in intestinal homeostasis: regulation of IL-1beta secretion. *J Immunol* 2007; 179: 1245-53.
119. Miles K, Clarke DJ, Lu W, et al. Dying and necrotic neutrophils are anti-inflammatory secondary to the release of alpha-defensins. *J Immunol* 2009; 183: 2122-32.
120. Li X, Meng J, Qiao X, et al. Expression of TGF, matrix metalloproteinases, and tissue inhibitors in Chinese chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1061-8.
121. Malmström K, Pelkonen AS, Mäkelä MJ. Remodeling, inflammation and airway responsiveness in early childhood asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13: 203-10.
122. Meng J, Zhou P, Liu Y, et al. The development of nasal polyp disease involves early nasal mucosal inflammation and remodelling. *PLoS One* 2013; 8: e82373.
123. Huvenne W, Van Bruaene N, Zhang N, et al. Chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: what is the difference? *Curr Allergy Asthma Rep* 2009; 9: 213-20.
124. Takabayashi T, Kato A, Peters AT, et al. Increased expression of factor XIII-A in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 584-92.
125. Lauer P, Metzner HJ, Zettlmeissl G, et al. Targeted inactivation of the mouse locus encoding coagulation factor XIII-A: hemostatic abnormalities in mutant mice and characterization of the coagulation deficit. *Thromb Haemost* 2002; 88: 967-74.



126. Töröcsik D, Bárdos H, Nagy L, et al. Identification of factor XIII-A as a marker of alternative macrophage activation. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 2132-9.
127. Sárváry A, Szucs S, Balogh I, et al. Possible role of factor XIII subunit A in Fcγ and complement receptor-mediated phagocytosis. *Cell Immunol* 2004; 228: 81-90.
128. Kim MG, Kim SC, Ko YS, et al. The role of M2 macrophages in the progression of chronic kidney disease following acute kidney injury. *PLoS One* 2015; 10: e0143961.
129. De Borja Callejas F, Picado C, Martínez-Antón A, et al. Differential expression of remodeling markers by tissue structure in nasal polyposis. *Am J Rhinol Allergy* 2013; 27: e69-74.
130. Coussens LM, Tinkle CL, Hanahan D, et al. MMP-9 supplied by bone marrow-derived cells contributes to skin carcinogenesis. *Cell* 2000; 103: 481-90.
131. Bergers G, Brekken R, McMahon G, et al. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis. *Nat Cell Biol* 2000; 2: 737-44.
132. Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 723-37.
133. Claeys S, De Belder T, Holtappels G, et al. Macrophage mannose receptor in chronic sinus disease. *Allergy* 2004; 59: 606-12.
134. Claeys S, Van Hoecke H, Holtappels G, et al. Nasal polyps in patients with and without cystic fibrosis: a differentiation by innate markers and inflammatory mediators. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 467-72.
135. Poposki JA, Uzzaman A, Nagarkar DR, et al. Elevated expression of CC chemokine ligand 23 in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 73-81.
136. Luo B, Feng L, Jintao D, et al. Immunopathology features of chronic rhinosinusitis in high-altitude dwelling Tibetans. *Allergy Rhinol (Providence)* 2013; 4: e69-e76.
137. Banks CA, Schlosser RJ, Wang EW, et al. Macrophage infiltrate is elevated in CRSwNP sinonasal tissue regardless of atopic status. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 151: 215-20.
138. Dong-Kyu K, Min-Hyun P, Dong-Yeop C, et al. MBP-positive and CD11c-positive cells are associated with different phenotypes of Korean patients with non-asthmatic chronic rhinosinusitis. *PLoS One* 2014; 9: e111352.

#### Adres do korespondencji:

Katedra i Klinika Otolaryngologii  
i Onkologii Laryngologicznej  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego  
ul. Przybyszewskiego 49  
60-355 Poznań  
e-mail: aneta1123@autograf.pl

