

STĘŻENIE INTERLEUKINY 17 W POPŁUCZYNACH NOSOWYCH I INDUKOWANEJ PLWOCINIE U PACJENTÓW Z ALERGICZNYM NIEŻYTEM NOSA PO PROWOKACJI DONOSOWEJ ALERGENEM

Aleksandra Semik-Orzech

Wydział Lekarski, Śląska Akademia Medyczna w Katowicach

1 WPROWADZENIE

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) jest zespołem objawów klinicznych wywołanych przez IgE-zależną reakcję zapalną błony śluzowej nosa w odpowiedzi na alergen [2,14]. Zapalenie alergiczne jest procesem wielokomórkowym. Dokładne określenie, które z komórek wydzielają cytokiny i chemokiny istotne dla późnej fazy reakcji alergicznej wymaga dalszych badań, jednakże przeprowadzona dotychczas analiza ekspresji mRNA tych cytokin w komórkach pochodzących z tkanek objętych zapaleniem alergicznym wskazuje, że najważniejszym ich źródłem jest subpopulacja limfocytów Th2 [3, 6, 7]. Obfite nacieki z komórek CD4+ i ich aktywowanych postaci (CD4+ CD25+) stwierdzone w nabłonku i błonie śluzowej górnych i dolnych dróg oddechowych należą do cech charakterystycznych dla chorób alergicznych, takich jak: astma oskrzelowa i alergiczny nieżyt nosa [3, 14]. Limfocyty Th2 uczestniczą we wszystkich etapach odpowiedzi immunologicznej w przebiegu reakcji alergicznej, a przeprowadzone dotychczas badania wskazują, iż komórki te są również najważniejszym źródłem szeregu prozapalnych cytokin i chemokin (IL-4, IL-5, i IL-13) wydzielanych w późnej fazie reakcji alergicznej. W okresie pylenia u chorych na ANN uczulonych na pyłki alergenów wziewnych w błonie śluzowej nosa zwiększa się liczba komórek wykazujących ekspresję cytokin oraz receptorów dla cytokin związanych z limfocytami Th2 [1, 8]. Również podczas eksperymentalnego wywoływania objawów ANN w donosowej próbie prowokacyjnej z alergenem wielokrotnie obserwowano zwiększenie stężeń: IL-4,

IL-5 i IL-13 oraz receptorów dla tych cytokin w błonie śluzowej nosa [5, 9].

Jednymi ze stosunkowo niedawno odkrytych cytokin prozapalnych (1993 r.) syntetyzowanych przez aktywowane limfocyty T pamięci CD45RO+ jest grupa cytokin należących do rodziny interleukiny 17 (IL-17). Istnieją liczne dowody naukowe, że cytokiny te odgrywają istotną rolę w przebiegu ostrych i przewlekłych chorób zapalnych układu oddechowego, w tym również w patogenezie chorób o podłożu alergicznym. Uważa się, że IL-17A (będąca prototypową cytokiną tej grupy) może – w mechanizmie podobnym do związku pomiędzy aktywnością limfocytów Th2 a rozwojem nacieku eozynofilowego – stanowić ważne ogniwo, które w sposób pośredni łączy syntetyzujące ją limfocyty T ze zwiększonym napływem do miejsca reakcji zapalnej granulocytów obojętnochłonnych [16]. Doświadczenia przeprowadzone na myszach z wyłączonym genem kodującym IL-17A oraz podwyższoną ekspresją IL-17E dowodzą, że cytokiny te odgrywają również istotną rolę w rozwoju komórkowych i humoralnych mechanizmów odpowiedzi immunologicznej charakterystycznych dla chorób o podłożu alergicznym [12].

Zapalenie alergiczne nie zawsze jest ograniczone do błony śluzowej nosa – często towarzyszy mu przewlekłe alergiczne zapalenie dolnych dróg oddechowych. Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań epidemiologicznych, patofizjologicznych i klinicznych wskazują na częste współistnienie astmy i nieżytu nosa oraz wspólne tło genetyczne obu tych chorób [2, 10]. W wielu badaniach wykazano, że nacieki zapalne w błonie śluzowej nosa i oskrzeli mają po-

dobny skład komórkowy (eozynofile, mastocyty, limfocyty T i komórki jednojądrzaste) [4, 10]. W patogenezie zmian zapalnych błony śluzowej nosa i oskrzeli u chorych na astmę i ANN biorą udział te same mediatory (histamina, leukotrieny cysteinyłowe), cytokiny związane z limfocytami Th2 (IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF), chemokiny (RANTES i eotaksyna) oraz cząsteczki adhezyjne [13, 15]. Analiza związków czynnościowych pomiędzy ANN a astmą oskrzelową doprowadziła do stworzenia „konceptji jednej choroby”, ujmującej górne i dolne drogi oddechowe jako łączną jednostkę, pozostającą pod wpływem procesu zapalnego, który podtrzymują i nasilają wspólne mechanizmy [11].

2 HIPOTEZY

- IL-17A bierze udział w rozwoju odpowiedzi immunologicznej Th2-zależnej i może być obecna w wydzielinie nosowej u chorych na sezonowy ANN. Wykonanie popłuczyn nosowych po swoistej prowokacji donosowej pozwoli na wykrycie IL-17A oraz innych cytokin o udowodnionym (IL-4, eotaksyna, RANTES) lub postulowanym (IL-8) udziale w rozwoju reakcji alergicznej u chorych na sezonowy ANN. Metoda ta umożliwi również określenie dynamiki zmian stężeń tych cytokin oraz ich korelacji z ilościowym wskaźnikiem typów komórek zapalnych w tej grupie chorych.
- U chorych na sezonowy ANN jednym z mediatorów aktywujących zapalenie alergiczne dolnych dróg oddechowych może być IL-17A. Wykonanie badania płwociny indukowanej przed i po swoistej prowokacji donosowej pozwoli na określenie zmian stężenia IL-17A oraz innych cytokin o udowodnionym lub postulowanym udziale w rozwoju reakcji alergicznej w dolnych drogach oddechowych u chorych na ANN. Metoda ta pozwoli również na określenie korelacji pomiędzy stężeniami cytokin i ilościowym wskaźnikiem typów komórek zapalnych w tej grupie chorych.
- Jednoczesna analiza liczby poszczególnych typów komórek zapalnych oraz stężenia wybranych cytokin w popłuczynach nosowych i płwocinie indukowanej umożliwi zbadanie ewentualnych związków czynnościowych pomiędzy górnymi i dolnymi drogami odde-

chowymi na poziomie komórkowym i subkomórkowym u chorych na ANN.

3 CELE PRACY

- 1 Ocena dynamiki zmian komórkowych wskaźników zapalenia w górnych i dolnych drogach oddechowych u chorych na ANN pod wpływem swoistej prowokacji donosowej.
- 2 Ocena dynamiki zmian stężenia IL-17A oraz innych cytokin o udowodnionej (IL-4, eotaksyna, RANTES) lub postulowanej (IL-8) roli w rozwoju reakcji alergicznej w górnych i dolnych drogach oddechowych u chorych na ANN pod wpływem swoistej prowokacji donosowej.
- 3 Określenie zależności pomiędzy stężeniem IL-17A a stężeniami pozostałych badanych cytokin w górnych i dolnych drogach oddechowych w warunkach wyjściowych oraz po swoistej prowokacji donosowej u chorych na ANN.
- 4 Określenie zależności pomiędzy IL-4, eotaksyną, RANTES oraz IL-8 w górnych i dolnych drogach oddechowych w warunkach wyjściowych oraz po swoistej prowokacji donosowej u chorych na ANN.
- 5 Określenie zależności pomiędzy stężeniem IL-17A i pozostałych badanych cytokin a liczbą poszczególnych typów komórek zapalnych w górnych i dolnych drogach oddechowych w warunkach wyjściowych oraz po swoistej prowokacji donosowej u chorych na ANN.
- 6 Określenie zależności w zakresie liczby poszczególnych typów komórek zapalnych oraz stężenia poszczególnych cytokin pomiędzy górnymi i dolnymi drogami oddechowymi w warunkach wyjściowych oraz po swoistej prowokacji donosowej u chorych na ANN.

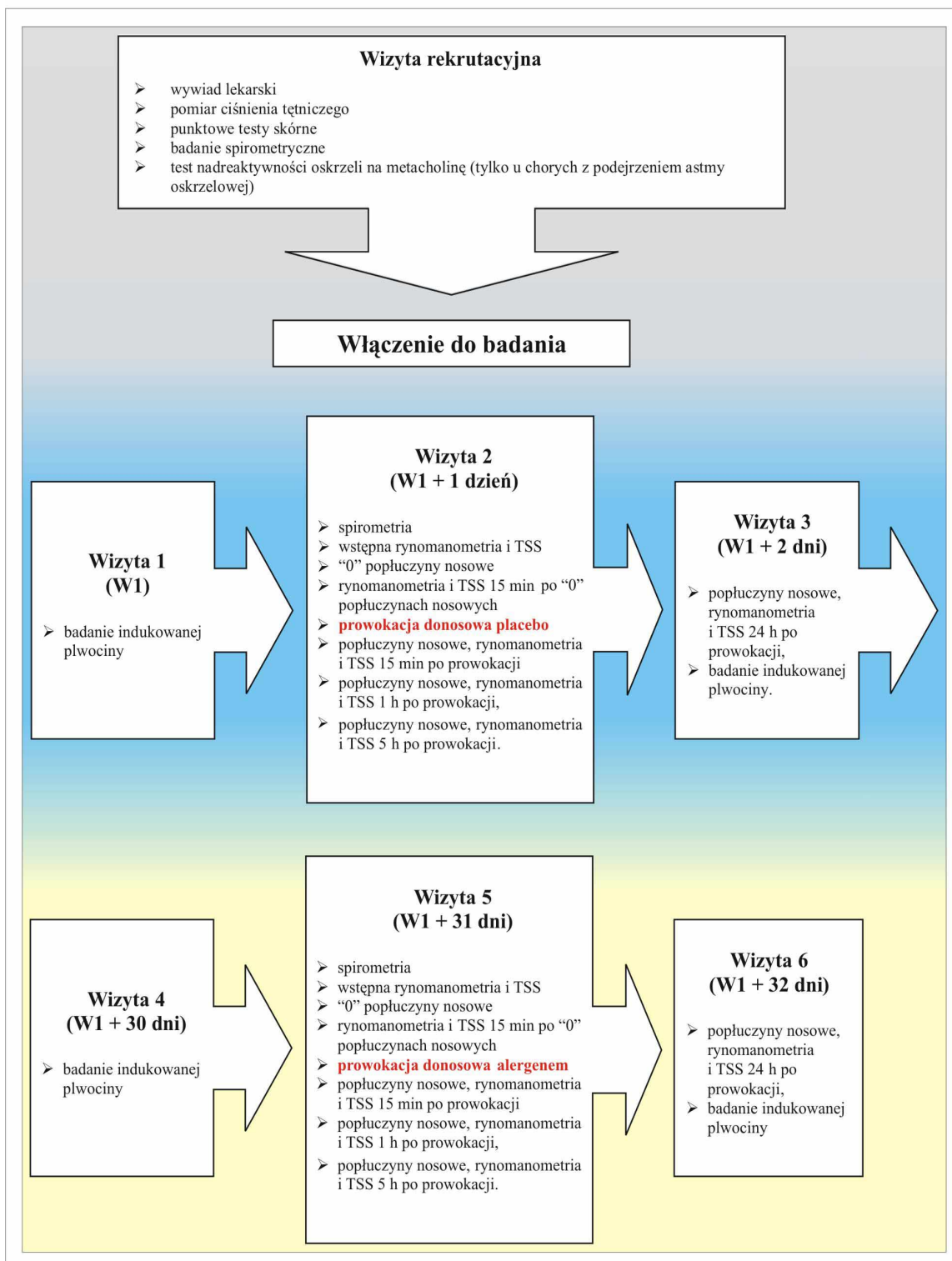
Badanie przeprowadzono w oparciu o protokół badawczy przedstawiony na rys. 1.

4 ANALIZA STATYSTYCZNA WYNIKÓW

Statystyczną analizę danych przeprowadzono przy użyciu procedur obliczeniowych dostępnych w programie *STATISTICA*. Normalność rozkładu badanych zmiennych ilościowych przeprowadzono za pomocą testu Shapiro-Wilka. Wyniki badań przedstawiono w postaci mediany lub średniej oraz podano najmniejszą

i największą wartość. Różnice pomiędzy rozkładami badanych zmiennych ilościowych dla 2 prób zależnych oceniano za pomocą testu t-Studenta lub testu Wilcozona. W przypadku porównań zmiennych ilościowych w obrębie tej samej grupy w kilku różnych punktach czasowych zastosowano jednoczynnikową analizę wariancji (ANOVA Friedmana). Różnice pomiędzy rozkładem zmiennych dla 2 prób niezależnych ok-

reślano za pomocą testu U Manna-Whitneya. Ocenę zależności pomiędzy stężeniami cytokin w supernatancie a składem komórkowym płwociny indukowanej i popłuczyn nosowych przeprowadzano za pomocą współczynnika korelacji rang Spearmana. We wszystkich przeprowadzonych badaniach różnice na poziomie istotności $p < 0,05$ przyjęto za statystycznie znamienne.



Rys. 1. Schemat protokołu badawczego zastosowanego w pracy.

5 WYNIKI

5.1 Wyniki badania wskaźników cytologicznych oraz stężenia cytokin w popłuczynach nosowych

Poza czterema osobami, u których stwierdzono mierzalne stężenia IL-17A w popłuczynach nosowych, u pozostałych osób w grupie chorych na ANN stężenie tej cytokiny znajdowało się poniżej poziomu oznaczalności we wszystkich

punktach czasowych, zarówno przed, jak i po prowokacji alergenem i placebo. U wszystkich osób w grupie kontrolnej stężenie IL-17A w popłuczynach nosowych było poniżej poziomu oznaczalności we wszystkich punktach czasowych po prowokacji alergenem i placebo. Po prowokacji alergenem w popłuczynach nosowych stwierdzono istotny statystycznie wzrost stężeń następujących cytokin: eotaksyny, RANTES, IL-8 (tabela 1 A i B).

Tabela 1 A.* Zmiany ilościowych wskaźników cytologicznych oraz stężeń badanych cytokin w popłuczynach nosowych po prowokacji donosowej swoistej w grupie chorych na ANN.

| Parametr [jednostka] | Czas po prowokacji alergenem | | | | | p** |
|---|------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|--------|
| | 0 min | 15 min | 1 h | 5 h | 24 h | |
| Całkowita liczba komórek nienabł. [n*10 ⁵ /ml popłuczyn] | 0,085 (0,000-0,535) | 0,250 (0,000-1,250) | 0,937 (0,416-4,060) | 2,090 (0,769-3,88) | 0,955 (0,000-1,538) | <0,001 |
| Eozynofile [n*10 ⁵ /ml popłuczyn] | 0,000 (0,000-0,161) | 0,032 (0,000-0,451) | 0,400 (0,081-3,341) | 1,444 (0,454-3,403) | 0,242 (0,000-0,713) | <0,001 |
| Neutrofile [n*10 ⁵ /ml popłuczyn] | 0,065 (0,000-0,472) | 0,250 (0,000-0,743) | 0,458 (0,154-3,410) | 0,609 (0,233-1,104) | 0,587 (0,000-1,078) | <0,001 |
| Monocyty/Makrofagi [n*10 ⁵ /ml popłuczyn] | 0,002 (0,000-0,127) | 0,000 (0,000-0,225) | 0,003 (0,000-0,284) | 0,015 (0,000-0,244) | 0,014 (0,000-0,417) | 0,410 |
| IL-17A [pg/ml] | 0,00 (0,00-0,00) | 0,00 (0,00-0,00) | 0,00 (0,00-0,00) | 0,00 (0,00-0,46) | 0,00 (0,00-0,11) | 0,792 |
| Eotaksyna [pg/ml] | 3,64 (0,00-10,36) | 0,84 (0,00-7,19) | 4,58 (0,00-14,61) | 8,53 (0,00-23,88) | 6,98 (0,00-31,38) | <0,001 |
| RANTES [pg/ml] | 0,19 (0,00-2,67) | 0,28 (0,00-2,91) | 0,72 (0,00-3,06) | 1,95 (0,00-7,93) | 1,14 (0,00-5,80) | <0,001 |
| IL-8 [pg/ml] | 23,05 (6,68-379,46) | 18,87 (2,15-88,70) | 25,47 (6,12-259,54) | 88,49 (9,13-680,41) | 43,92 (4,44-333,27) | <0,001 |

* Wyniki przedstawiono w postaci median i podano najmniejszą oraz największą wartość.

** Poziom istotności różnic pomiędzy medianami w kolejnych punktach czasowych badania (test ANOVA).

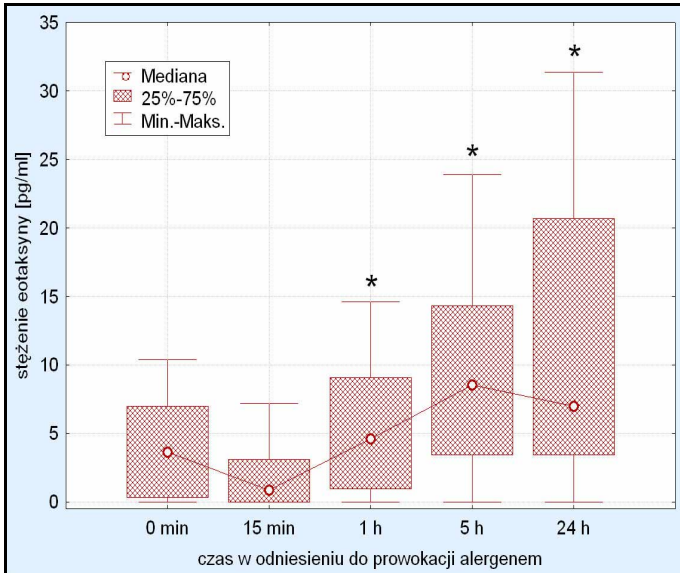
Tabela 1 B.* Zmiany ilościowych wskaźników cytologicznych oraz stężeń badanych cytokin w popłuczynach nosowych po prowokacji placebo w grupie chorych na ANN.

| Parametr [jednostka] | Czas po prowokacji placebo | | | | | p** |
|---|----------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|--------|
| | 0 min | 15 min | 1 h | 5 h | 24 h | |
| Całkowita liczba komórek nienabł. [n*10 ⁵ /ml popłuczyn] | 0,178 (0,000-0,454) | 0,000 (0,000-0,192) | 0,000 (0,000-0,312) | 0,218 (0,000-0,500) | 0,238 (0,000-0,768) | <0,001 |
| Eozynofile [n*10 ⁵ /ml popłuczyn] | 0,000 (0,000-0,101) | 0,000 (0,000-0,046) | 0,000 (0,000-0,052) | 0,000 (0,000-0,104) | 0,000 (0,000-0,194) | 0,834 |
| Neutrofile [n*10 ⁵ /ml popłuczyn] | 0,151 (0,000-0,454) | 0,000 (0,000-0,192) | 0,000 (0,000-0,220) | 0,192 (0,000-0,468) | 0,190 (0,000-0,442) | <0,001 |
| Monocyty/Makrofagi [n*10 ⁵ /ml popłuczyn] | 0,000 (0,000-0,179) | 0,000 (0,000-0,006) | 0,000 (0,000-0,089) | 0,002 (0,000-0,184) | 0,016 (0,000-0,197) | 0,510 |
| IL-17A [pg/ml] | 0,00 (0,0-0,367) | 0,00 (0,0-0,0) | 0,00 (0,0-0,0) | 0,00 (0,0-0,0) | 0,00 (0,0-0,185) | 0,558 |
| Eotaksyna [pg/ml] | nw.*** | nw.*** | nw.*** | nw.*** | nw.*** | - |
| RANTES [pg/ml] | nw.*** | nw.*** | nw.*** | nw.*** | nw.*** | - |
| IL-8 [pg/ml] | nw.*** | nw.*** | nw.*** | nw.*** | nw.*** | - |

* Wyniki przedstawiono w postaci median i podano najmniejszą oraz największą wartość.

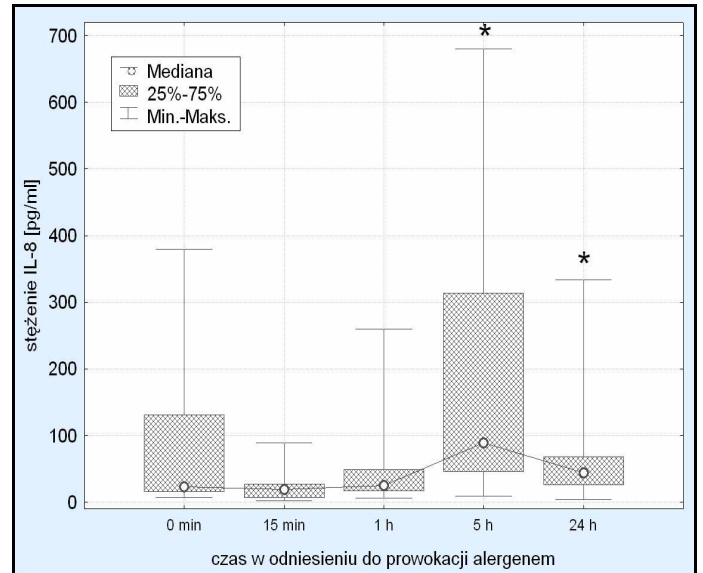
** Poziom istotności różnic pomiędzy medianami w kolejnych punktach czasowych badania (test ANOVA).

*** Nie wykonywano.



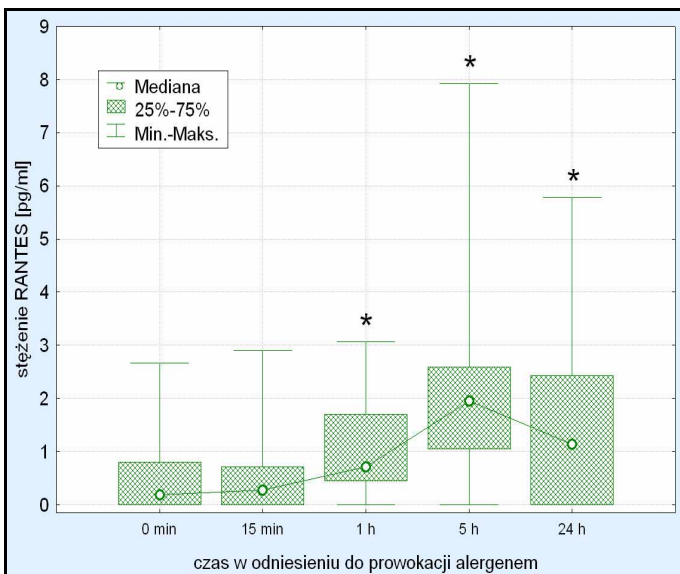
* Zmiana stężenia eotaksyny znamiennej statystycznie ($p < 0,05$) w stosunku do wartości zmierzonej w 0 minucie (test Wilcoxon).

Rys. 2. Zmiany stężenia eotaksyny w popłuczynach nosowych po donosowej prowokacji swoistej u chorych na ANN.



* Zmiana stężenia IL-8 znamiennej statystycznie ($p < 0,05$) w stosunku do wartości zmierzonej w 0 minucie (test Wilcoxon).

Rys. 4. Zmiany stężenia IL-8 w popłuczynach nosowych po donosowej prowokacji swoistej u chorych na ANN.

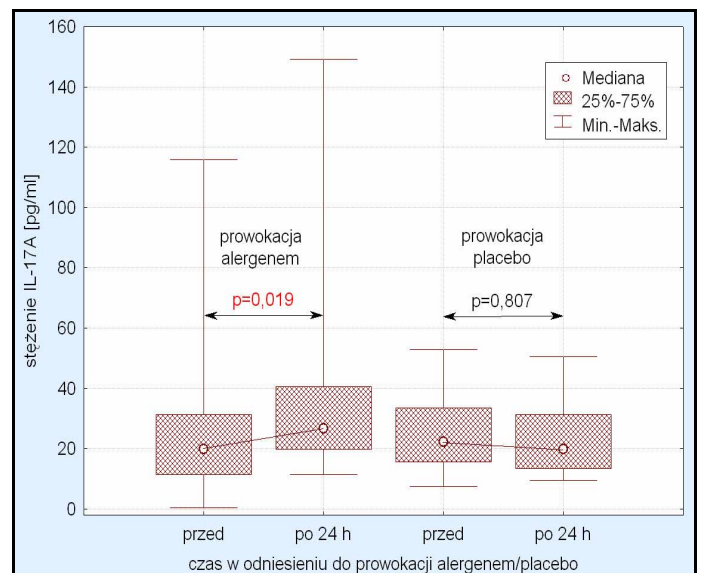


* Zmiana stężenia RANTES znamiennej statystycznie ($p < 0,05$) w stosunku do wartości zmierzonej w 0 minucie (test Wilcoxon).

Rys. 3. Zmiany stężenia RANTES w popłuczynach nosowych po donosowej prowokacji swoistej u chorych na ANN.

5.2 Wyniki badania wskaźników cytologicznych oraz stężenia cytokin w płwocinie indukowanej

W płwocinie indukowanej chorych na ANN prowokacja alergenem spowodowała wzrost stężenia następujących cytokin (tabela 2 A i B): IL-17A (rys. 5), eotaksyny (rys. 6), RANTES (rys. 7).



Rys. 5. Zmiany stężenia IL-17 w płwocinie indukowanej po donosowej prowokacji swoistej i placebo u chorych na ANN.

Istotny statystycznie wzrost stężeń wyżej wymienionych cytokin w popłuczynach nosowych stwierdzono w następujących punktach czasowych po prowokacji alergenem:

- eotaksyny w: 1 godzinie, 5 godzinie i 24 godzinie (rys. 2),
- RANTES w: 1 godzinie, 5 godzinie i 24 godzinie (rys. 3),
- IL-8 w 5 godzinie i 24 godzinie (rys. 4).

Tabela 2 A.* Zmiany ilościowych wskaźników cytologicznych oraz stężeń badanych cytokin w płwocinie indukowanej po prowokacji donosowej swoistej i placebo w grupie chorych na ANN.

| Parametr [Jednostka] | Chorzy na ANN | | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|--------|------------------------|------------------------|-------|
| | Prowokacja alergenem | | | Prowokacja placebo | | |
| | przed | po | p** | przed | po | p** |
| Całkowita liczba komórek nienabł. [n*10 ⁶ /g płwociny] | 1,353 (0,556-5,600) | 1,852 (0,569-6,200) | <0,001 | 1,416 (0,654-3,873) | 1,328 (0,348-7,755) | 0,236 |
| Eozynofile [n*10 ⁶ /g płwociny] | 0,045 (0,000-0,499) | 0,080 (0,000-0,753) | <0,001 | 0,039 (0,000-0,551) | 0,039 (0,000-0,319) | 0,664 |
| Neutrofile [n*10 ⁶ /g płwociny] | 0,515 (0,079-2,677) | 0,709 (0,144-3,174) | <0,011 | 0,536 (0,124-1,294) | 0,495 (0,064-2,831) | 0,186 |
| Monocyty/Makrofagi [n*10 ⁶ /g płwociny] | 0,789 (0,160-2,799) | 0,976 (0,181-2,573) | 0,527 | 0,792 (0,142-2,568) | 0,895 (0,182-4,653) | 0,808 |
| Limfocyty [n*10 ⁶ /g płwociny] | 0,009 (0,000-0,058) | 0,008 (0,000-0,080) | 0,833 | 0,005 (0,000-0,042) | 0,004 (0,000-0,078) | 0,911 |
| IL-17A [pg/ml] | 19,95 (0,43-115,80) | 26,66 (11,43-149,21) | 0,019 | 12,17 (7,43-52,91) | 19,94 (9,41-50,44) | 0,807 |
| Eotaksyna [pg/ml] | 291,53 (0,00-1223,77) | 386,22 (0,00-1420,70) | 0,013 | nw.*** | nw.*** | - |
| RANTES [pg/ml] | 34,00 (10,86-73,71) | 49,50 (13,71-89,43) | 0,003 | nw.*** | nw.*** | - |
| IL-8 [pg/ml] | 18,53 (6,04-266,24) | 22,27 (7,00-327,61) | 0,098 | 16,20 (1,97-178,94) | 13,99 (1,44-149,29) | 0,463 |

* Wyniki przedstawiono w postaci median i podano najmniejszą oraz największą wartość.

** Porównanie istotności różnic przed i po teście prowokacji (test Wilcoxon).

*** Nie wykonywano.

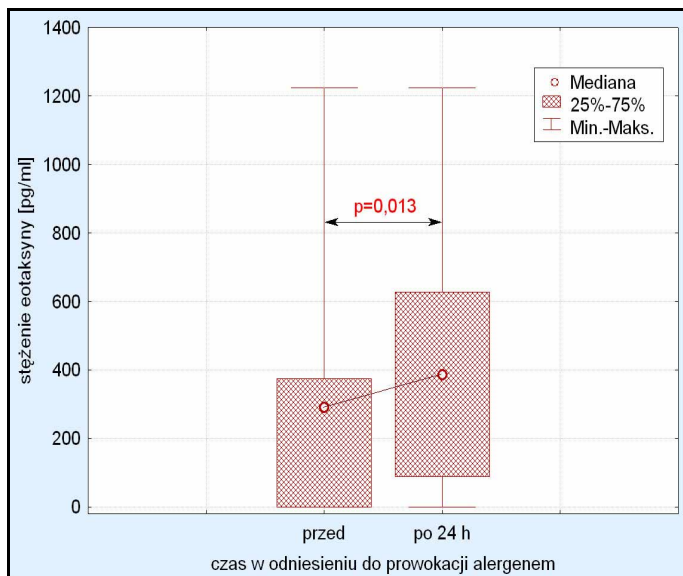
Tabela 2 B.* Zmiany ilościowych wskaźników cytologicznych oraz stężeń badanych cytokin w płwocinie indukowanej po prowokacji donosowej swoistej i placebo w grupie kontrolnej.

| Parametr [Jednostka] | Chorzy na ANN | | | | | |
|--|------------------------|------------------------|-------|------------------------|------------------------|-------|
| | Prowokacja alergenem | | | Prowokacja placebo | | |
| | przed | po | p** | przed | po | p** |
| Całkowita liczba komórek nienabł. [n*10 ⁶ /g płwociny] | 0,910 (0,267-1,400) | 0,946 (0,292-3,500) | 0,445 | 0,749 (0,306-1,610) | 0,702 (0,212-1,159) | 0,110 |
| Eozynofile [n*10 ⁶ /g płwociny] | 0,007 (0,000-0,025) | 0,012 (0,000-0,019) | 0,902 | 0,006 (0,000-0,016) | 0,003 (0,000-0,017) | 0,145 |
| Neutrofile [n*10 ⁶ /g płwociny] | 0,290 (0,049-0,483) | 0,325 (0,074-1,067) | 0,139 | 0,298 (0,092-0,581) | 0,257 (0,071-0,519) | 0,234 |
| Monocyty/Makrofagi [n*10 ⁶ /g płwociny] | 0,545 (0,217-0,889) | 0,565 (0,169-2,065) | 0,333 | 0,431 (0,211-1,232) | 0,481 (0,088-0,817) | 0,257 |
| Limfocyty [n*10 ⁶ /g płwociny] | 0,005 (0,000-0,007) | 0,001 (0,000-0,018) | 0,953 | 0,007 (0,000-0,024) | 0,001 (0,000-0,016) | 0,170 |
| IL-17A [pg/ml] | 35,96 (11,43-68,03) | 32,49 (13,51-55,40) | 0,076 | 43,12 (13,51-70,60) | 38,32 (17,77-50,44) | 0,263 |
| Eotaksyna [pg/ml] | nw.*** | nw.*** | - | nw.*** | nw.*** | - |
| RANTES [pg/ml] | nw.*** | nw.*** | - | nw.*** | nw.*** | - |
| IL-8 [pg/ml] | nw.*** | nw.*** | - | nw.*** | nw.*** | - |

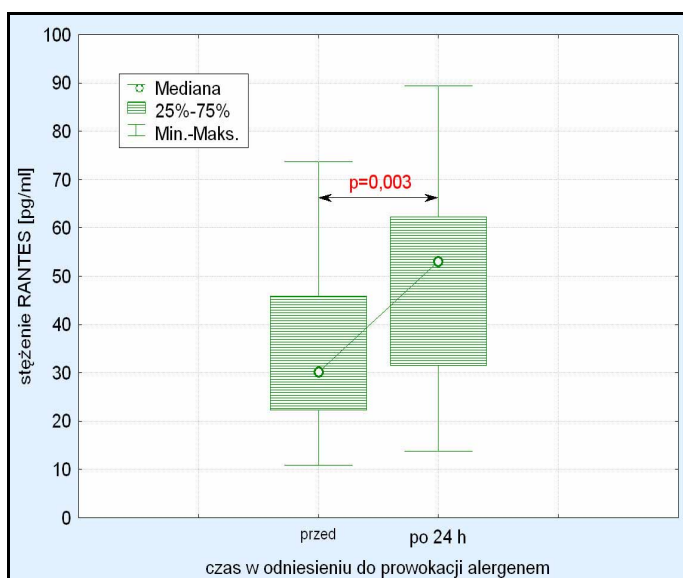
* Wyniki przedstawiono w postaci median i podano najmniejszą oraz największą wartość.

** Porównanie istotności różnic przed i po teście prowokacji (test Wilcoxon).

*** Nie wykonywano.



Rys. 6. Zmiany stężenia eotaksyny w płwocinie indukowanej po donosowej prowokacji swoistej u chorych na ANN.



Rys. 7. Zmiany stężenia RANTES w płwocinie indukowanej po donosowej prowokacji swoistej u chorych na ANN.

6 WNIOSKI

- ◆ Stężenie IL-17A w wydzielinie nosowej u chorych na ANN zarówno w warunkach wyjściowych, jak i po donosowej prowokacji swoistej jest zbyt niskie, by można było je stwierdzić w popłuczynach nosowych.
- ◆ Wzrost stężenia IL-17A w płwocinie indukowanej pod wpływem donosowej prowokacji swoistej wskazuje na udział tej cytokiny w nasilaniu alergicznej reakcji zapalnej w dolnych drogach oddechowych u chorych na ANN w warunkach zwiększonej ekspozycji na alergen.

- ◆ Donosowa prowokacja swoista u chorych na ANN powoduje wzrost stężenia eotaksyny i RANTES w płwocinie indukowanej, co wskazuje na udział tych cytokin w nasilaniu alergicznego stanu zapalnego dolnych dróg oddechowych u tych chorych.
- ◆ Stwierdzenie po donosowej prowokacji swoistej istnienia korelacji pomiędzy popłuczynami nosowymi a płwociną indukowaną w zakresie takich wskaźników zapalenia jak: całkowita liczba komórek zapalnych, liczba eozynofiliów, stężenie IL-8 i stężenie eotaksyny, potwierdza istnienie ścisłego związku czynnościowego pomiędzy górnymi i dolnymi drogami oddechowymi u chorych na ANN.
- ◆ Związek czynnościowy pomiędzy górnymi i dolnymi drogami oddechowymi jest dwukierunkowy, za czym przemawia obecność w późnej fazie reakcji alergicznej korelacji pomiędzy stężeniem eotaksyny w popłuczynach nosowych a liczbą eozynofiliów, limfocytów i monocytów/makrofagów w płwocinie indukowanej oraz korelacji pomiędzy stężeniem IL-17A i RANTES w płwocinie indukowanej a liczbą odpowiednio neutrofilów i eozynofiliów w popłuczynach nosowych.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Benson M, Strannegard IL, Wennergren G, Strannegard O. 2000. Low levels of interferon-gamma in nasal fluid accompany raised levels of T-helper 2 cytokines in children with ongoing allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11:20-28.
- 2) Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (5 Suppl): S147-S334.
- 3) Broide DH. 2001. Molecular and cellular mechanisms of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (2 Suppl): S65-S71.
- 4) D'Ambrosio D. 2005. Targeting chemoattractant receptors in allergic inflammation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005; 4: 163-167.
- 5) Erin EM, Leaker BR, Zacharasiewicz AS et al. 2005. Single dose topical corticosteroid inhibits IL-5 and IL-13 in nasal lavage following grass pollen challenge. *Allergy* 2005; 60: 1524-1529.
- 6) Erin EM, Zacharasiewicz AS, Nicholson GC et al. 2005. Topical corticosteroid inhibits interleukin-4, -5 and -13 in nasal secretions following allergen challenge. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1608-1614.
- 7) Kaplan AP. 2001. Chemokines, chemokine receptors and allergy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2001; 124: 423-431.
- 8) Karlsson MG, Davidsson A, Viale G, Graziani D, Hellquist HB. 1995. Nasal messenger RNA expression of inter-

- leukins 2, 4, and 5 in patients with allergic rhinitis. *Diagn Mol Pathol* 1995; 4: 85-92.
- 9) Kleinjan A, Dijkstra MD, Boks SS, Severijnen LA, Mulder PG, Fokkens WJ. 1999. Increase in IL-8, IL-10, IL-13, and RANTES mRNA levels (in situ hybridization) in the nasal mucosa after nasal allergen provocation. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 441-450.
 - 10) Li J, Wang HY, Zhang CQ, Sun BQ, Zhong NS. 2006. Links between allergic rhinitis and asthma. *Chin Med J (Engl)* 2006; 119: 676-683.
 - 11) Meltzer EO. 2005. The relationships of rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Proc* 2005; 26: 336-340.
 - 12) Nakae S, Komiyama Y, Nambu A et al. 2002. Antigen-specific T cell sensitization is impaired in IL-17-deficient mice, causing suppression of allergic cellular and humoral responses. *Immunity* 2002; 17: 375-387.
 - 13) Pease JE. 2006. Asthma, allergy and chemokines. *Curr Drug Targets* 2006; 7: 3-12.
 - 14) Plaut M, Valentine MD. 2005. Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 1934-1944.
 - 15) Smit JJ, Lukacs NW. 2006. A closer look at chemokines and their role in asthmatic responses. *Eur J Pharmacol* 2006; 533: 277-288.
 - 16) Witowski J, Ksiazek K, Jorres A. 2004. Interleukin-17: a mediator of inflammatory responses. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61: 567-579.