

Aspekty molekularne patofizjologii przewlekłego zapalenia zatok przynosowych

Molecular aspects of the chronic rhinosinusitis pathophysiology

KATARZYNA KOWALIK ^{1/}, ELŻBIETA SARNOWSKA ^{2/}, MARIOLA POPKO ^{1/}

^{1/} Klinika Otorinolaryngologii, Wydział Lekarsko-Dentystyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

^{2/} Zakład Biologii Molekularnej i Translacyjnej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (PZZP) jest chorobą heterogeniczną dotyczącą ok. 10% populacji Europejskiej. Klasyfikacja PZZP obejmuje określenie fenotypu na podstawie obecności lub braku polipów nosa. Rozwój metod diagnostycznych oraz terapeutycznych prowadzi do bardziej szczegółowej analizy PZZP i oznaczenia endotypów choroby. W ostatnim czasie coraz szerzej analizuje się patofizjologię PZZP na poziomie molekularnym z uwzględnieniem obecności: alergii, biofilmu, grzybów, refluksu, superantygenów, zapalenia kości, zmienności mikrobiomu, zaburzeń budowy anatomicznej struktur jam nosa, zaburzeń odporności, zaburzeń bariery nabłonkowej oraz pracy rzęsek, triady aspirynowej, negatywnych czynników genetycznych oraz niedoborów witaminy D. Dokładna analiza przyczyn PZZP ma na celu dobranie pacjentom skutecznego leczenia. Leczenie farmakologiczne PZZP opiera się głównie na stosowaniu glikokortykosteroidów (GKS). Prawidłowa funkcja receptorów dla GKS jest zależna od kompleksu remodelującego chromatynę typu SWI/SNF, który wykazuje ścisły związek z metabolizmem witaminy D. Stąd rola kompleksu SWI/SNF i witaminy D w patofizjologii PZZP.

Celem pracy było omówienie aktualnej klasyfikacji PZZP, jego patofizjologii na poziomie molekularnym oraz przedstawienie nowych aspektów mogących mieć kluczowe znaczenie w procesie powstawania oraz leczenia PZZP.

Słowa kluczowe: przewlekłe zapalenie zatok przynosowych, kompleks SWI/SNF, glikokortykosteroidy, witamina D

Chronic rhinosinusitis (CRS) is a heterogeneous disease affecting approximately 10% of the European population. CRS classification is based on the presence or absence of nasal polyps. The development of diagnostic and therapeutic methods leads to a more detailed analysis of CRS and determination of disease endotypes. Recently, the pathophysiology of CRS has been more widely analyzed, taking into account the presence of allergies, biofilm, fungi, reflux, superantigens, bone inflammation, microbiome variability, disorders of the anatomical structure of nasal cavity structures, immune disorders, epithelial barrier disorders and, cilia work, triad aspirin, negative genetic factors and, vitamin D deficiency. A thorough analysis of the reasons for CRS is aimed at selecting effective treatment for patients. Pharmacological treatment of CRS is mainly based on the use of glucocorticoids (GS). The correct function of GS receptors depends on the SWI/SNF chromatin remodeling complex, which is closely related to vitamin D metabolism. Hence the role of the SWI/SNF and vitamin D complex in the pathophysiology of CRS. The aim of this review was to discuss the current classification of CRS, its pathophysiology at the molecular level and to present new aspects that may be of key importance in the process of creating and treating CRS.

Key words: chronic rhinosinusitis, SWI/SNF complex, glucocorticoids, vitamin D

© Otorinolaryngologia 2019, 18(3,4): 75-88

www.otorynolaryngologia-pk.pl



Adres do korespondencji / Address for correspondence

Katarzyna Kowalik, MD
Klinika Otorinolaryngologii, Wydział Lekarsko-Dentystyczny,
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Stępińska 19/25, 00-739 Warszawa
katarzyna.stanska@gmail.com

Wprowadzenie

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (PZZP) jest chorobą heterogeniczną charakteryzującą się objawowym zapaleniem błony śluzowej zatok przynosowych i jam nosa. Dotyczy ono około 14% mieszkańców Stanów Zjednoczonych, 10,9% populacji europejskiej i jest jedną z częstszych chorób przewlekłych wśród ludzi [1, 2].

Aktualna wiedza medyczna nie wyjaśnia wszystkich patomechanizmów biorących udział w PZZP. Jednakże w ciągu ostatnich dwudziestu lat, rozwój immunologii i biologii molekularnej umożliwił zrozumienie, na poziomie komórkowym, różnych procesów patofizjologicznych zaangażowanych w PZZP. Obecne dowody sugerują, że prawdopodobnie zarówno czynniki gospodarza, jak i czynniki środowiskowe odgrywają rolę w inicjacji i progresji choroby [3, 4]. PZZP jest w dużej mierze chorobą błony śluzowej z miejscowym zapaleniem zatok przynosowych i górnych dróg oddechowych [5]. Pacjenci z PZZP często mają zmienioną wrodzoną odpowiedź immunologiczną śluzówki oraz skłonność do infekcji i/lub kolonizacji przez drobnoustroje patogenne [6, 7].

Celem niniejszej pracy było omówienie klasyfikacji fenotypowej oraz endotypowej PZZP, szczegółowe przedstawienie patofizjologii choroby z uwzględnieniem nowych aspektów molekularnych zaangażowanych w PZZP.

Klasyfikacja przewlekłego zapalenia zatok przynosowych

Obecnie wiadomo, że przewlekłe zapalenie zatok jest chorobą wieloczynnikową, a nie jak dawniej uważano jednolitą jednostką chorobową. Z tego powodu w ostatniej dekadzie nastąpił rozwój wielu wytycznych, konsensusów oraz innych dokumentów mających na celu doprecyzowanie definicji i ujednoczenie nomenklatury związanej z PZZP. Pierwszym europejskim dokumentem na temat zapalenia zatok przynosowych i nosa był opublikowany w 2005 roku EPOS (*European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps*). W 2012 roku ukazała się najnowsza wersja – EPOS 2012 [2]. Natomiast w planie Europejskiego Towarzystwa Rynologicznego (*European Rhinologic Society*) jest opublikowanie w 2020 roku uaktualnionego EPOS'u, zawierającego międzynarodowe stanowisko ekspertów oraz najnowsze wyniki badań dotyczące zapaleń zatok przynosowych i nosa [8]. W 2016 roku Amerykańska Akademia Otorynolaryngologii – Chirurgii Głowy i Szyi (*American Academy of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery*,

AAO-HNS), opublikowała ważny, a jednocześnie najbardziej aktualny dokument: międzynarodowy konsensus dotyczący zapalenia zatok przynosowych [9].

Na podstawie powyższych dokumentów PZZP definiuje się jako objawowe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, trwające ponad 12 tygodni. Rozpoznanie PZZP można postawić gdy występuje co najmniej jeden objaw obowiązkowy:

- niedrożność nosa
lub
- katar przedni/tylny

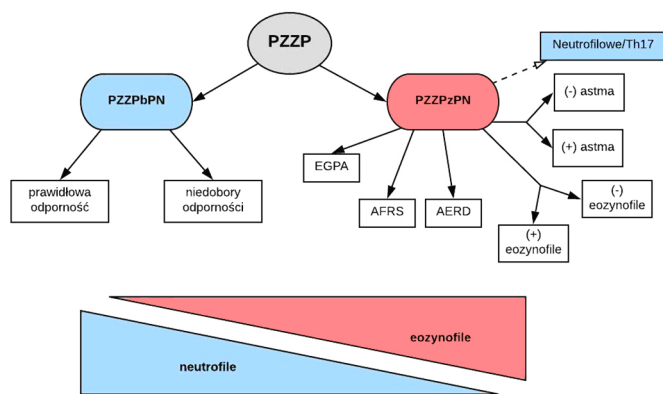
oraz objawy dodatkowe:

- ból lub uczucie rozpięcia w obrębie twarzy
lub
- upośledzenie lub utrata węchu.

Stwierdzenie przewlekłego zapalenia zatok przynosowych (PZZP) w rozpoznaniu chorobowym nie jest wystarczające. Mówiąc o PZZP, należy w dalszej kolejności myśleć o jego dwóch głównych fenotypach: zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzPN) oraz przewlekłe zapalenie zatok przynosowych bez polipów nosa (PZZPbPN). Z tego powodu w rozpoznaniu należy uwzględnić dodatkowo cechy stanu zapalnego błony śluzowej, obecność polipów w badaniu endoskopowym jam nosa oraz badaniu tomografii komputerowej (TK) zatok przynosowych [2, 9]. Rozróżnienie tych dwóch typów zapaleń zatok jest nie tylko ważne ze względu na różny obraz fenotypowy choroby ale przede wszystkim na odmienny patomechanizm, który w obu przypadkach jest wciąż nie do końca poznany.

Fenotypy

W ostatnim czasie zaczęto badać heterogeniczność PZZP, wykorzystując zmienne kliniczne, demograficzne oraz mediatory czy markery stanu zapalnego. Podjęto próbę rozróżnienia innych fenotypów zapalenia zatok przynosowych (ryc. 1). W efekcie, podczas precyzowania fenotypu PZZP, oprócz obecności polipów nosa, zwraca się uwagę na obecność: cech grzybiczego zapalenia (ang. *allergic fungal rhinosinusitis*, AFRS – alergiczne grzybicze zapalenie zatok przynosowych), eozynofili w krwi obwodowej (EZZP – eozynofilowe zapalenie zatok przynosowych), neutrofilii w krwi obwodowej (NZZP – neutrofilowe zapalenie zatok przynosowych), ziarniniakowego zapalenia naczyń (ang. *granulomatosis with polyangiitis*, GPA), nadwrażliwości na salicylany oraz astmy (ang. *aspirin exacerbated respiratory disease*, AERD) [3, 10-12].



Ryc. 1. Fenotypy przewlekłego zapalenia zatok przynosowych. PZZPbPN – przewlekłe zapalenie zatok przynosowych bez polipów nosa; PZZPzPN – przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa; EGPA – eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń; AERD (ang. *aspirin exacerbated respiratory disease*) – choroba dróg oddechowych indukowana aspiryną; AFRS (ang. *allergic fungal rhinosinusitis*) – alergiczne grzybicze zapalenie zatok przynosowych. Rysunek własny.

Endotypy

Obecnie pojawia się w literaturze coraz więcej doniesień uzasadniających różnicowanie PZZP nie tylko pod kątem fenotypu ale również endotypu choroby. Proponowana przez badaczy klasyfikacja jest konsekwencją rozwoju medycyny spersonalizowanej i w związku z tym coraz to dokładniejszego analizowania, na poziomie molekularnym, procesów zachodzących w organizmie ludzkim [3, 13].

Zdefiniowanie różnych endotypów PZZP jest niezbędne dla lepszego zrozumienia patofizjologii choroby, tym samym dając możliwości rozwoju innowacyjnych metod terapeutycznych. Różne endotypy mogą definiować różne odpowiedzi na leczenie, takie jak pacjenci reagujący na anty-IL-5, pacjenci reagujący na anty-IgE lub różna odpowiedź na miejscowe donosowe kortykosteroidy między pacjentami z polipami nosa a pacjentami bez polipów. Co więcej, obecność różnych mechanizmów związanych z procesem zapalnym oraz przebudową tkanek w poszczególnych endotypach, może odzwierciedlać różne mechanizmy patofizjologiczne oraz wiąże się z różnymi reakcjami na leczenie [14]. Ponadto określenie endotypu zapalenia zatok przynosowych, może być pomocne w charakteryzowaniu zachodzących procesów zapalnych, przewidywania wyników leczenia oraz identyfikacji pacjentów, którzy mogą odnieść korzyści z indywidualnej terapii wykorzystującej medycynę precyzyjną [14, 15]. Dotychczas nie ustalono pełnej klasyfikacji endotypów PZZP, natomiast podjęto próbę scharakteryzowania ich analizując mechanizmy biorące udział w remodellingu tkanek i stanie zapalnym oraz odpowiedź na leczenie przeciwciałami monoklonalnymi.

Przebudowa tkanek

Różnicować endotypy PZZP można na podstawie analizy mechanizmów przebudowy tkanek zachodzących w błonie śluzowej nosa i zatok przynosowych. Znaczącą rolę w tym procesie mają: transformujący czynnik wzrostu beta (ang. *transforming growth factor*, TGF- β) i ich receptory, ekspresja metaloproteiny macierzy pozakomórkowej (ang. *matrix metalloproteinases*, MMP) i tkankowy inhibitor metaloproteiny (ang. *tissue inhibitor of metalloproteinase*, TIMP) oraz odkładanie kolagenu.

TGF- β jest plejotropowym i wielofunkcyjnym czynnikiem wzrostu, z ważnymi cechami immunomodulującymi. W wielu chorobach przewlekłych patomechanizmy obejmują immunosupresyjne działanie TGF- β ; jednak ta cząsteczka ma również udział we włóknieniu i podejrzewa się, że odgrywa główną rolę w przebudowie dróg oddechowych. Co więcej, działanie TGF- β może być przeciwzapalne i uczestniczące w naprawie tkanek. U pacjentów z PZZPbPN, białka TGF- β i receptory TGF- β ulegają nadmiernej ekspresji, powodując zwiększenie ekspresji komórek fosfo-Smad-dodatnich i odkładanie kolagenu. Odwrotne zjawisko jest obserwowane wśród pacjentów PZZPzPN, u których niska ekspresja TGF- β wpływa na relację MMP z TIMP, przez co zwiększa ekspresję MMP. Charakterystyczne w PZZPzPN są obrzęk błony śluzowej oraz duża ilość wydzieliny w komórkach tworzących tzw. pseudotorbiele [16].

Metaloproteinaza macierzy (MMP) jest zależną od wapnia endogenną proteinazą. Może ona rozkładać składniki białkowe macierzy pozakomórkowej (ang. *Extracellular matrix*, ECM) i błony podstawnej, odgrywając w ten sposób kluczową funkcję w homeostazie ECM w warunkach fizjologicznych. MMP może być specyficznym hamowany przez tkankowy inhibitor metaloproteiny (ang. *Tissue inhibitor of metalloproteinase*, TIMP). Zatem zarówno MMP, jak i TIMP utrzymują integralność ECM i komórkowej błony podstawnej poprzez dynamiczną równowagę tych dwóch czynników. Patologiczna przebudowa tkanek może wystąpić w wyniku braku równowagi między MMP i TIMP, z których oba przełamują integralność ECM i błony podstawnej, utrudniając tym samym prawidłową naprawę tkanek w różnych chorobach, w tym dysfunkcji autoimmunologicznej i stanach zapalnych. Pojawienie się oraz rozrost polipów nosa jest powiązane ze zwiększoną aktywnością MMP-9 oraz zmniejszoną białka TIMP [17].

Te różne mechanizmy związane z przebudową tkanek w PZZP z oraz bez polipów nosa wydają się być jednakowe na całym świecie, niezależnie od rodzaju obecnego stanu zapalnego (tj. z przewagą eozynofilii w populacji europejskiej i amerykańskiej lub neutrofilii w populacji azjatyckiej) [18].

Tabela 1. Rodzaje przebudowy tkanek w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych. PZZPbPN – przewlekłe zapalenie zatok bez polipów nosa; PZZPzPN – przewlekłe zapalenie zatok z polipami nosa.

| Przebudowa tkanek w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych | |
|--|---|
| PZZPbPN | PZZPzPN |
| Włóknienie | Masywny obrzęk zrębu z depozytami albuminy |
| Pogrubienie błony podstawnej | Torbiele rzekome |
| Przerost komórek kubkowych | Podnabłonkowy oraz okołonaczyniowy naciek komórek zapalnych |
| Obrzęk podnabłonkowy | |
| Naciek z komórek jednojądrzastych | |

Stan zapalny

Kolejne endotypy można definiować na podstawie analizy mechanizmów zapalnych biorących udział w patofizjologii PZZP. W PZZPbPN dominującą rolę odgrywają komórki Th1 oraz obserwuje się zwiększone stężenie INF- γ oraz TGF- β . Ponadto występuje zwiększone stężenie IL-1, IL-3, IL-6, IL8 oraz GM-CSF, które wpływają na neutrofilowy typ zapalenia. W PZZPzPN w populacji amerykańskiej i europejskiej obserwuje się zwiększoną rolę komórek Th2 oraz interleukin: IL-4, IL-5 i IL-13, które wpływają pośrednio lub bezpośrednio na eozynofilowy typ zapalenia oraz aktywację komórek tucznych i bazofili [19]. Natomiast w populacji azjatyckiej obserwuje się zmniejszoną rolę komórek Th2 w PZZPzPN, gdzie przeważają mechanizmy, w które zaangażowany jest IFN- γ , komórki Th17 lub inne cytokiny związane z neutrofilami. Warto podkreślić, iż w PZZPzPN wśród populacji ludzkiej na całym świecie obserwuje się zahamowanie komórek T-regulatorowych, przy niskiej ekspresji dla receptora TGF- β [20].

Przeciwciąta

Podjęto próbę różnicowania PZZP w oparciu o ekspresję IL-5 oraz IgE-swoistych. Rozróżnienia tych dwóch podtypów dokonano na podstawie pomysłnych wyników badań interwencyjnych z przeciwciętami monoklonalnymi, takimi jak anty-IL-5 i anty-IgE, jako nowych metod terapeutycznych PZZP [21].

Ze względu na niewystarczającą ilość danych na temat molekularnych mechanizmów zaangażowanych w patofizjologię PZZP, nie przedstawiono jak do tej pory pełnej charakterystyki endotypów u pacjentów z PZZP. Mimo wszystko można podejmować próby szczegółowej analizy nie tylko fenotypu ale również endotypu choroby [22].

Patofizjologia przewlekłego zapalenia zatok przynosowych

Patofizjologia PZZP jest złożona i powszechnie przyjmuje się, że składa się na nią przetrwałe zapalenie, a przyczyna tego stanu jest zależna od pacjenta. Dotychczas zaproponowano różne teorie dotyczące etiologii PZZP. Stan aktualnej wiedzy medycznej na temat etiologii PZZP został przedstawiony we wcześniej wspomnianym konsensusie AAO-HNS z 2016 roku [9]. Poniżej przedstawiono syntetyczny opis przyczyn PZZPbPN oraz PZZPzPN

Alergia

Alergiczny nieżyt nosa jest reakcją Ig-E zależną, w wyniku której dochodzi do stanu zapalnego błony śluzowej jamy nosa. Wywoływany jest głównie przez alergeny wziewne, jednak mogą go również stymulować alergeny pokarmowe w wyniku reakcji krzyżowych. Do głównych alergenów wziewnych zaliczamy: pyłki roślin, roztocza, sierść, naskórki i wydzieliny zwierząt, grzyby pleśniowe i drożdżopodobne [23-25]. Alergeny pokarmowe wchodząc w reakcję krzyżową z alergenami wziewnymi mogą dawać obraz ANN, który typowo jest obserwowany w alergiach wziewnych. Reakcja krzyżowa oparta jest na wiązaniu się przeciwciała IgE z homologicznymi strukturami alergenowymi. Chorzy z objawami alergicznego nieżyty nosa związanego z uczuleniem na pyłki drzew mogą prezentować objawy alergii krzyżowej z alergenami jabłka, wiśni, nektarynki, brzoskwini, orzecha laskowego, marchwi, soi, ziemniak [26]. U tych chorych po rozpoznaniu i wyeliminowaniu nietolerowanych przez organizm pokarmów obserwuje się poprawę, zmniejszenie a nawet ustąpienie objawów. Dane z europejskiego badania GA2LEN z udziałem 12 krajów obejmującego 52 000 pacjentów wykazały silny związek pomiędzy występowaniem astmy oraz PZZPzPN zwłaszcza u pacjentów z ANN [27]. Wilson i wsp. na podstawie EBM (ang. evidence based medicine) analizowali rolę alergii w PZZPbPN oraz PZZPzPN. Zarówno w przypadku występowania PZZPbPN, jak i PZZPzPN znaleziono asocjację z alergią. Poziom dowodów był jednak niski. W oparciu o dostępne dane zaleca się, aby testy i leczenie alergii były opcją w PZZPbPN i PZZPzPN [28].

Biofilm

Biofilm bakteryjny jest skupiskiem bakterii, przytwierdzonym do powierzchni wewnętrznych organizmów żywych: błon śluzowych, czy też sprzętów medycznych, mających kontakt z wnętrzem organizmu: wenflonów lub rurek tracheostomijnych. Tworzenie biofilmu przebiega w kilku etapach.

Początkowo pojedyncze bakterie w formie planktonowej przyczepiają się do powierzchni i zaczynają tworzyć mikrokolonie. Następnie, poprzez „odczuwanie kworum” rozpoczyna się kaskada ekspresji genów, która prowadzi do formowania się dojrzałej formy biofilmu i różnicowania agregatów bakteryjnych w złożone formy wież, warstw i kanałów wodnych. Konstrukcja ta utworzona jest nie tylko z komórek bakteryjnych, ale również z ich macierzy pozakomórkowej – egzopolisacharydów [29]. Pomiędzy skupiskami bakterii przepływa ciecz, która odżywia je oraz oczyszcza środowisko wokół mikrokolonii. Dzięki takiej budowie, dogodnie warunki do rozwoju mają nawet te głębiej położone bakterie. Biofilm żyje, w obrębie organizmu, własnym życiem. Dodatkowo z biofilmu mogą odłączać się pojedyncze bakterie, przemieszczać do innych odległych miejsc i tam powodować nowe ogniska infekcji [30]. Unikalna struktura biofilmu chroni bakterie przed uszkodzeniami termicznymi, chemicznymi oraz fizycznymi. Ponadto biofilm wyróżnia się opornością na działanie układu odpornościowego człowieka oraz antybiotykoterapię. Jest kilka teorii tłumaczących to zjawisko. Jedna dotyczy macierzy polisacharydowej, która jest fizyczną barierą dla leków, przeciwciał oraz innych komórek układu immunologicznego. Druga mówi o tym, że antybiotyki penetrujące do wewnątrz biofilmu mogą być neutralizowane przez kontakt z polimerami macierzy biofilmu. Kolejna teoria dotyczy zmiany budowy pojedynczej komórki bakteryjnej polegającej na zmniejszeniu kanałów porynowych i w konsekwencji gorsze przenikanie antybiotyku do wnętrza komórki bakteryjnej [29]. W trakcie nieskutecznej terapii ma miejsce wymiana materiału genetycznego, która stymuluje geny oporności na antybiotyki i wzrost antybiooporności. Ponadto nieefektywna odpowiedź immunologiczna organizmu na biofilm, powoduje destrukcję pozostałych tkanek otaczających biofilm oraz pogłębienie stanu zapalnego, proteolizę oraz toksyczność uwalnianych cytokin [31]. Obecność biofilmu w przewodzie zatokowo-nosowym została potwierdzona u pacjentów z PZZP. Około 50% pacjentów z PZZP leczonych chirurgicznie ma biofilm bakteryjny w jamach nosa [32]. Wyniki operacyjnego leczenia PZZP są gorsze u pacjentów ze stwierdzonym biofilmem, dłużej utrzymuje się stan zapalny oraz nawracają infekcje. Pacjenci ci prezentują gorsze objawy zatokowe (według skali VAS) oraz gorszy stan w badaniu endoskopowym (skala Lund-Kennedy) [33]. Dokładny związek między tworzeniem się biofilmu a patogenezą PZZP wciąż jest słabo poznany.

Grzyby

Ponieważ zarodniki grzybów są wszechobecne, trwale wchodzą do dróg oddechowych przez oddychanie i odkładają się na błonie śluzowej. W izolatach najczęściej występują *Aspergillus*, *Penicillium*, *Cladosporium*, *Candida*, *Aureobasidium* i *Alternaria*. W drogach oddechowych zdrowych ludzi rzadko stają się chorobotwórcze, jednak czasami mogą powodować choroby. Po raz pierwszy rolę grzybów w patofizjologii PZZP stwierdzono w 1983 r. przez Katzensteina i wsp. [34]. Kolejne raporty o fenotypowo podobnych pacjentach ostatecznie doprowadziły do powstania jednostki chorobowej – alergicznego grzybiczego zapalenia błony śluzowej nosa (ang. *allergic fungal rhinosinusitis*, AFRS) [35]. Biorąc pod uwagę jego histopatologiczne podobieństwo do alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej, uważa się, że AFRS reprezentuje kliniczną manifestację IgE zależnej reakcji na grzyby w nosie i zatokach. Wiele ostatnich badań ilustruje potencjalne mechanizmy, poprzez które grzyby mogą wywoływać reakcje zapalne w nosie. Jednym z takich przykładów są proteazy grzybowe zdolne do wiązania się z receptorami aktywowanymi przez proteazę na naczyniach gospodarza, leukocytach i komórkach nabłonkowych. Te proteazy wywołują uwalnianie mediatorów odpowiedzialnych za uszkodzenie tkanki gospodarza [36]. Ponadto *Alternaria alternata* może bezpośrednio aktywować eozynofile, prowadząc do produkcji IL-8 i ekspresji na powierzchni receptorów eozynofilowych kluczowych dla adhezji komórkowej [37].

Zapalenie kości

Zapalenie kości może odgrywać rolę w patogenezie PZZP, zwłaszcza u pacjentów z chorobą oporną na leczenie. Lee i wsp. stwierdzili zwiększoną częstość występowania zapalenia kości zgodnie z cechami patologicznymi u pacjentów z PZZP poddawanych rewizji operacji zatok (58%) w porównaniu z tymi z PZZP poddanymi pierwotnej operacji (6,7%) [38]. Coraz więcej dowodów wskazuje, że zapalenie kości jest przyczyną postępu choroby i wskaźnikiem gorszych wyników klinicznych w porównaniu z PZZP bez zapalenia kości. Giacchi i wsp. odkryli silną korelację między wyższym stopniem zaawansowania PZZP w skali Lund-Mackay (L-M), a obecnością zapalenia kości [39]. Telmesani i wsp. stwierdzili, że u pacjentów z PZZPzPN obecność zapalenia kości była skorelowana ze wzrostem nawrotów choroby. Zapalenie kości może również wpływać na jakości życia (ang. *Quality of Life*, QoL) lub efekt leczenia chirurgicznego. Saylam i wsp. wykazali znacznie gorsze wyniki u pacjentów z zapaleniem kości (określone w SPECT) w porównaniu

z kohortą bez zapalenia kości [40]. Podsumowując, kość osteityczna jest rozpoznawana jako przejaw zmian zapalnych kości zatoki przynosowej, które mogą odgrywać rolę w opornym na leczenie PZZP. Potrzebne są dodatkowe dowody, aby ustalić związek przyczynowo-skutkowy między zapaleniem kości i PZZP.

Refluks

Refluks krtaniowo-gardłowy (*laryngopharyngeal reflux*, LPR) jest częstym problemem wśród laryngologicznych pacjentów. Dawniej LPR było określane nadprzetykową postacią choroby refluksowej (*gastro-oesophageal reflux disease*, GERD). Obecnie w diagnostyce różnicowej te dwie jednostki chorobowe traktuje się osobno [41]. Przypuszcza się, że refluks krtaniowo-gardłowy (LPR) przyczynia się do patofizjologii PZZP poprzez trzy możliwe mechanizmy: bezpośrednia ekspozycja kwasu żołądkowego na jamę nosową i zatoki przynosowe, powodujące zapalenie błony śluzowej i upośledzenie klirensu śluzowo-rzęskowego; odpowiedź za pośrednictwem nerwu błędnego w błonie śluzowej nosa po stymulacji przetyku; oraz zakażenie *Helicobacter pylori* [42, 43].

Superantygeny

Staphylococcus aureus często kolonizuje błonę śluzową nosa w PZZP i wytwarza wiele białek (superantygeny), które mogą mieć wpływ na ludzki układ odpornościowy, zakłócając lokalne komórki T i B [44]. Badania nad egzotoksyną paciorkowcową wykazały, że prowadzi ona do proliferacji komórek T (CD4 +, CD8 +), prozapalnej produkcji cytokin (np. IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-10) i może wpływać na aktywność immunomodulującą oraz prozapalne efektorowe komórki nabłonkowe, a zatem może odgrywać potencjalnie ważną rolę w patogenezie PZZP. Obecność polipów nosa w PZZP wydaje się być związana z mechanizmami zapalnymi, wynikającymi z produktów drobnoustrojów (superantygenów) [44, 45].

Mikrobiom

Pojęcie mikrobiomu, które zostało wprowadzone na początku XXI wieku, określa ogół mikroorganizmów, zamieszkujących dane siedlisko. Dla człowieka mikrobiomem są wirusy, grzyby, bakterie i wiele innych rodzajów mikroorganizmów, które bytują na skórze, w śluzówce nosa, jamie ustnej, układzie pokarmowym, oddechowym i moczowo-płciowym. Szacuje się, że ilość mikroorganizmów, bytujących w organizmie ludzkim dziesięciokrotnie przewyższa ilość naszych własnych komórek, a ich łączna masa stanowi aż 1-3% masy ciała człowieka

[7]. Większość bytujących w organizmie ludzkim mikroorganizmów nie czyni człowiekowi krzywdy. Wręcz przeciwnie, obecność tych mikrolokatorów jest niezbędna dla prawidłowego funkcjonowania poszczególnych układów fizjologicznych. Mikroorganizmy uczestniczą w wielu istotnych procesach metabolicznych: biosyntezie witamin i regulacji gospodarki węglanowo-lipidowej, wspomagają proces trawienia pokarmu, stymulują układ odpornościowy, a także wydzielają substancje przeciwzapalne [46]. Analizując badania dotyczące mikrobiomu jamy nosa i zatok przynosowych należy zaznaczyć, że różnice pomiędzy zdrowymi a chorymi osobnikami są niewielkie. Do istotnych różnic należy przewaga u osób zdrowych bakterii z grupy *Propionibacterium acnes*, natomiast u osób ze stanami zapalnymi w obrębie jamy nosa i zatok przynosowych najczęściej stwierdzaną bakterią była *Staphylococcus aureus* [47]. Prawidłowe zasiedlenie organizmu człowieka przez bakterie stanowi podstawę zachowania fizjologii zachodzących w nim procesów. Zaburzenie funkcjonowania mikrobiomu może predysponować do stanów patologicznych w obrębie jamy nosa i zatok przynosowych, a zwłaszcza zaburzenia klirensu śluzowo-rzęskowego oraz stanu zapalnego błony śluzowej [48].

Zaburzenia budowy anatomicznej

Pojawiają się w literaturze doniesienia, iż odmienności budowy anatomicznej struktur jamy nosa i zatok przynosowych mogą wpływać na patofizjologię PZZP. Zmiany anatomiczne dotyczą głównie przegrody nosowej (ang. *nasal septal deviation*, NSD) oraz struktur kompleksu ujściowo-przewodowego (ang. *ostiomeatal complex*, OMC): zakrzywiona lub puszgowato zmieniona małżowina nosowa środkowa, odmienności budowy wyrostka haczykowatego oraz jego upowietrzenie, nadmiernie upowietrzone komórki grobli nosa, obecność podoczołowych komórek sitowych (komórek Hallera) [9]. Te odrębności anatomiczne poprzez zawężenie przestrzeni, zaburzają przepływ powietrza przez jamy nosa. Nieprawidłowa cyrkulacja powietrza powoduje powstanie przestrzeni martwej, która upośledza funkcję błony śluzowej jamy nosa i w konsekwencji rozwija się stan zapalny. W wyniku reakcji organizmu na stan zapalny pojawia się obrzęk, nadmierna produkcja śluzu oraz dalszy rozwój stanu zapalnego [49]. Doniesienia literaturowe wskazują, że zmiany anatomiczne mogą przyczyniać się do powstawania PZZP, jednak pomimo, iż istnieje związek przyczynowy, nieprawidłowości anatomiczne zatok prawdopodobnie nie odgrywają dużej roli w patogenezie PZZP [50, 51].

Odporność wrodzona

Komórki związane z wrodzonym układem odpornościowym, w tym komórki dendrytyczne, komórki tuczne, eozynofile oraz interleukiny, mogą przyczyniać się do patofizjologii PZZP [52]. Komórki dendrytyczne fagocytują, prezentują antygeny limfocytom i mogą pomóc w wytworzeniu fenotypu sekrecyjnego Th1, Th2, Th17 lub komórek T regulatorowych oraz komórek B. Wiele rodzajów wrodzonych komórek odpornościowych przyczynia się do przejścia, od szybkiej wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, do trwałego i przewlekłego stanu zapalnego. W zapaleniu limfocyty Th2 są głównym źródłem IL-4, IL-5 i IL-13 [53]. Wykazano, że komórki tuczne odgrywają rolę w obronie gospodarza i zapaleniu alergicznym. Po rozpoznaniu IgE receptory Fc są aktywowane, a komórki tuczne uwalniają histaminę i proteazy. U pacjentów z alergicznym i niealergicznym eozynofilowym grzybiczym zapaleniem zatok odnotowano zwiększenie liczby komórek tucznych, a także nie istotny statystycznie wzrost liczby pacjentów z PZZP [52]. Ponadto odnotowano wysokie poziomy tryptazy w wydzielinach z nosa u pacjentów z PZZPzPN [54]. Wrodzone komórki limfoidalne (ang. *Inmate lymphoid cells*, ILC) biorą udział w zakażeniach, w formowaniu tkanki limfoidalnej, w przemodelowaniu tkanki po uszkodzeniach wynikających z urazów oraz w homeostazie komórek podścieliska tkankowego, wytwarzają zapalne cytokiny i mogą przyczyniać się do powstawania PZZP [52, 55]. W zależności od wytwarzanych cytokin oraz czynników transkrypcyjnych, są one podzielone na trzy grupy: ILC1, ILC2 i ILC3 [52]. ILC2 są szczególnie zaangażowane w PZZPzPN ponieważ oprócz komórek Th2, są one głównym źródłem IL-4, IL-5 i IL-13 [55]. Wrodzone komórki limfoidalne są aktywowane przez cytokiny pochodzące z komórek nabłonkowych, w tym IL-25, IL-33 i limfopoetyny zrębu grasicy (ang. thymic stromal lymphopoietin, TSLP), a także mediatory lipidowe [55]. Zwiększona aktywność ILC2 w eozynofilowym PZZPzPN w porównaniu do nie-eozynofilowych polipów nosa, sugeruje ich rolę w patogenezie PZZPzPN.

Niedobory odporności

W podgrupie dorosłych pacjentów z PZZP opornym na typowe leczenie należy rozważyć pierwotne niedobory odporności (ang. *primary immunodeficiency*, PID). Najczęstsze objawy kliniczne PID obejmują przewlekłe zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok przynosowych i przewlekłą chorobę płuc (zapalenie płuc i rozstrzenie

oskrzeli) [56, 57]. W literaturze opisano związek między hipogammaglobulinemią a PZZP, a liczne badania wykazały PID jako czynnik ryzyka rozwój PZZP [58]. Związek ten jest dodatkowo wzmacniany przez inne badania, które wykazują zwiększoną częstość występowania zapaleń zatok przynosowych u pacjentów z zaburzeniami odporności [56, 57]. Pospolity zmienny niedobór odporności (ang. *common variable immunodeficiency*, CVID), hipogammaglobulinemia związana z chromosomem X i kilka innych zaburzeń odporności humoralnej są często określane jako czynniki przyczyniające się do przewlekłego lub nawracającego, opornego na leczenie zapalenia zatok przynosowych [59, 60]. W tej grupie pacjentów konsekwentnie zidentyfikowano szereg wybiórczych niedoborów Ig, szczególnie tych obejmujących podklasę IgG3, IgA i IgM [57, 59, 60]. Wykazano również, że miana anty-pneumokokowe przed immunizacją zmniejszają się, szczególnie u pacjentów z cięższą postacią niedoboru odporności (CVID). Wśród 50% osób z opornym na leczenie PZZP stwierdzono pierwotną dysfunkcję immunologiczną [25]. Dalsze badania pomogą określić optymalną medyczną oraz immunologiczną terapię suplementacyjną u osób z PID i PZZP.

Zaburzenia bariery nabłonkowej

Podobnie jak inne warstwy komórek nabłonkowych w całym ciele, nabłonek jam nosa i zatok przynosowych stanowi fizyczną barierę dla środowiska zewnętrznego. Cząsteczki adhezji międzykomórkowej są niezbędne do utrzymania funkcji bariery. Należą do nich nabłonkowa kadheryna (kadheryna E) i ściśle białka łączące, takie jak cząsteczki adhezyjne, kładyna, okładyna [1, 61]. Wykazano zmniejszoną ekspresję cząsteczek adhezyjnych w tkankach u pacjentów z PZZP [62]. Nie ma jednak wystarczających dowodów na to, że destabilizacja bariery nabłonkowej poprzedza i powoduje PZZP. Zaproponowano, iż zakłócenie bariery nabłonkowej jam nosa i zatok przynosowych przyczynia się do PZZP poprzez umożliwienie zwiększonej i przewlekłej ekspozycji tkanki podstawowej na bodźce zapalne [63]. Bodźce zapalne, o których wiadomo, że zakłócają funkcję bariery komórek nabłonkowych dróg oddechowych *in vitro*, obejmują interleukinę-4 (IL-4), interleukinę-13 (IL-13), czynnik martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor*, TNF-a), interferon-c i antygen roztocza kurzu domowego [64]. Niewiele badań donosiło jednak o bezpośrednim pomiarze przepuszczalności bariery nabłonkowej. Niezbędne są dalsze badania, aby lepiej zrozumieć rolę dysfunkcji bariery nabłonkowej w PZZP.

Zaburzenia rzęsek w nabłonku

Jama zatokowo-nosowa jest stale narażona na bodźce środowiskowe, w tym cząstki stałe, alergeny i drobnoustroje [65]. Klirens śluzowo-rzęskowy jest kluczową obroną pierwszej linii przed potencjalnymi zagrożeniami w powietrzu. Efektywny klirens zależy od skutecznego ruchu rzęsek, a także kontroli płynu powierzchniowego dróg oddechowych, poprzez wydzielanie śluzu oraz aktywny i pasywny transport jonów [66]. Rzęski pulsują w skoordynowany sposób znany jako fala metachronalna, aby przemieszczać śluz i inne cząstki w kierunku ujścia zatoki i ostatecznie do nosogardła [66, 67]. Ten proces jest stymulowany przez wiele alergenów, drobnoustrojów i czynników drażniących, ale może być również modulowany przez mechanizmy sygnalizacyjne, w tym cholinergiczne, adrenergiczne i neuropeptydowe [9, 65, 67, 68]. Znaczenie skutecznego klirensu śluzowo-rzęskowego dla utrzymania zdrowia zatok wykazano u pacjentów z genetycznymi lub nabytymi wadami funkcji rzęsek, takimi jak pierwotna dyskineza rzęsek, uszkodzenie toksyczne lub nieprawidłowa produkcja śluzu, którą obserwuje się w mukowiscydozie (ang. *Cystic fibrosis*, CF) [68]. Proponowanym mechanizmem, w którym słaby klirens śluzowo-rzęskowy przyczynia się do PZZP, jest zastój, a następnie przewlekła ekspozycja na drobnoustroje i bodźce zapalne [9]. Niski klirens śluzowo-rzęskowy jest często stwierdzany w PZZP. Co ciekawe, częstość rytmu rzęskowego nie różni się istotnie między PZZP a kontrolą u pacjentów w punkcie początkowym, ale wykazuje osłabioną reakcję na substancje stymulujące aktywność rzęsek [9, 69]. Potencjalnie przyczyniają się do tego toksyny wydzielane przez bakterie, takie jak *S. aureus* i *P. aeruginosa*, które bezpośrednio hamują aktywność rzęsek [9]. Przewlekła ekspozycja na zapalne cytokiny, takie jak TNF- α mogą również osłabiać odpowiednią odpowiedź rzęskową. Zatem niedobór klirensu śluzowo-rzęskowego może przyczyniać się do PZZP poprzez cykl kolonizacji drobnoustrojów i przewlekłe zapalenie [69]. Opracowanie sposobów poprawy klirensu śluzowo-rzęskowego może przynieść korzyści kliniczne u pacjentów z PZZP.

Triada Samtera/nietolerancja salicylanów

Związek PZZPzPN z nadwrażliwością na salicylany i astmą oskrzelową określało się jako „triadę aspirynową”, „triadę Samtera”, obecnie wprowadzono nazwę „choroba dróg oddechowych indukowana aspiryną” (ang. *aspirin-exacerbated respiratory disease*, AERD) [70]. AERD występuje u 8-26% pacjentów z PZZPzPN i u 10-20% pacjentów z astmą oskrzelową [71]. U chorych na AERD objawy ze strony nosa (ciężki nieżyt nosa i prze-

krwienie błony śluzowej nosa) powstają poprzez mechanizm przypisywany hamowaniu cyklooksygenazy (COX)-1 [72] z napływem komórek zapalnych, takich jak komórki tuczne i eozynofile oraz uwalnianiu mediatorów stanu zapalnego, takich jak tryptaza, histamina, ECP (ang. *eosinophilic cationic protein*, ECP) i leukotrieny [73]. W związku z tym mogą występować różne mechanizmy, leżące u podstaw patogenezy PZZP i polipów nosa u pacjentów wrażliwych na salicylany.

Czynniki genetyczne

Polimorfizm pojedynczego nukleotydu (ang. Single nucleotide polymorphism, SNP) jest zmianą w sekwencji DNA, w której genom osobników gatunku biologicznego różni się pozycją jednego pojedynczego nukleotydu – A, T, C lub G. Takie odmiany genetyczne są na przykład odpowiedzialne za predyspozycje chorób i reakcji organizmu na bodźce środowiskowe. Do chwili obecnej badania nad PZZP zidentyfikowały 53 polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (SNP), które są związane z fenotypami PZZPzPN lub PZZPbPN [74, 75]. Identyfikacja mechanizmów genetycznych nadal postępuje w zakresie odkrywania nowych genów dzięki postępowi w technologii i sekwencjonowaniu genomu. Pojawiają się koncepcje, które rokują obiecująco.

Niedobór witaminy D

Witamina D (VD3) krąży w swojej nieaktywnej formie (25VD3) i jest przekształcana do postaci aktywnej (1,25VD3) przez 1 α hydroksylazę w tkankach obwodowych. Ta aktywna postać ma działanie przeciwzapalne i przeciwbakteryjne, co skłania do badań nad jej potencjalną rolą w PZZP [76]. Metaanaliza opracowana przez Orlandiego i wsp. wykazała, iż w PZZPbPN niedobór witaminy D3 nie wpływa na patofizjologię choroby, natomiast stwierdzono wpływ palenia tytoniu na zmniejszenie stężenia witaminy D3 w krwi obwodowej oraz w błonie śluzowej jamy nosa i zatok przynosowych u pacjentów z PZZPbPN. W przypadku PZZPzPN stosunkowo częstym zjawiskiem jest niedobór witaminy D3, który koreluje z nasileniem zmian zapalnych błony śluzowej oraz kości zatok przynosowych [9]. Wyniki badań z ostatniej dekady pokazują immunomodulujący wpływ witaminy D na mechanizmy komórkowe w PZZP poprzez: zmniejszenie stanu zapalnego [77, 78], indukcję katelicydyny (hCAP18), która jest jedynym peptydem przeciwdrobnoustrojowym wytwarzanym przez organizm ludzki [79] oraz stymulację neutrofilii i makrofagów w odpowiedzi przeciwzapalnej [76].

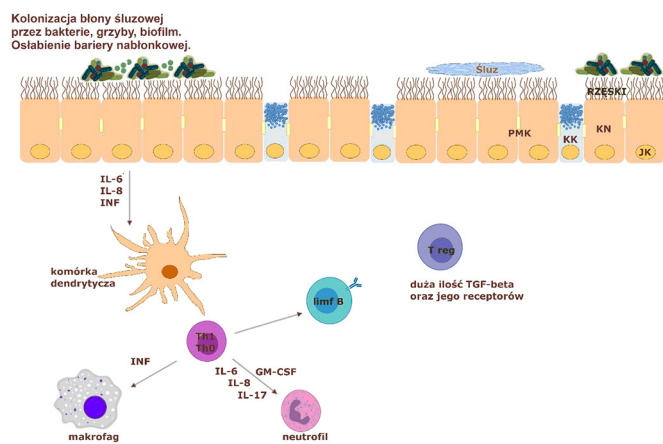
Patomechanizm PZZP

Przyczyn PZZP jest wiele, a dokładny patomechanizm na poziomie molekularnym, zachodzących procesów nie do końca poznany. Dotychczas udało się ustalić, iż w PZZPbPN aktywacja nabłonka skolonizowanego przez bakterie i grzyby prowadzi do uwolnienia prozapalnych chemokin i cytokin (IL-6, IL-8, INF- α/β – interferon). Aktywowane komórki nabłonkowe giną, a apoptoza powoduje pogorszenie bariery nabłonkowej. Dominuje odpowiedź z udziałem limfocytów Th1 (IL-6, IL-8, IL-17) lub mieszana Th0 (GM-CSF (ang. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów). Często w tym typie zapalenia występuje neutrofilia, a ekspresja TGF- β (ang. *transforming growth factor* – β) – transformującego czynnika wzrostu – β oraz jego receptorów jest zwiększona. Natomiast w PZZPzPN aktywacja nabłonka skolonizowanego przez bakterie i grzyby prowadzi do uwolnienia prozapalnych chemokin i cytokin o podwyższonym poziomie limfopoetyny zrębu grasicy (TSLP) i IL-32. Mediatorzy te aktywują komórki dendrytyczne bezpośrednio lub poprzez ILC2 (ang. *innate lymphoid cel*) – wrodzone komórki limfoidalne, które wychwytyują antygeny, migrują do węzłów chłonnych i indukują limfocyty Th2. Aktywowane komórki nabłonkowe giną, a apoptoza powoduje pogorszenie bariery nabłonkowej. W tym typie zapalenia dominuje odpowiedź typu 2 z udziałem limfocytów Th2 z ogólnym brakiem funkcji komórek T regulatoro-

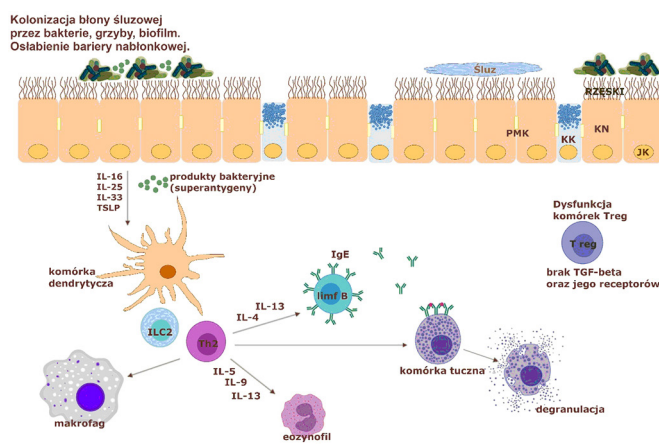
wych (Treg) i tym samym brakiem TGF- β . Produkowana przez limfocyty Th2 IL-5 indukuje eozynofilię, a IL-4 i IL-13 indukują miejscową produkcję IgE. IgE przyłączają się do komórek dendrytycznych i aktywują te komórki do uwolnienia mediatorów zapalnych oraz przyłączają się do komórek tłuszcznych przez co stymulują ich degranulację. Alternatywnie aktywowany podzbiór makrofagów przyczynia się do stanu zapalnego. Poniżej przedstawiono ryciny obrazujące schematycznie patofizjologię PZZPbPN i PZZPzPN na poziomie molekularnym (ryc. 2 i 3).

Kompleks SWI/SNF i jego wpływ na PZZP

Kod genetyczny (DNA) znajdujący się w jądrze komórkowym jest upakowany wraz z histonami w chromatynie, kompleksie nukleoproteinowym, który umożliwia przechowywanie znacznych ilości DNA. Taki sposób upakowania DNA ogranicza w znacznym stopniu dostęp czynników regulatorowych i transkrypcyjnych do sekwencji docelowych. W celu udostępnienia materiału genetycznego komórka eukariotyczna wykształciła różnorodne mechanizmy. Jednym z takich mechanizmów jest remodeling chromatyny dokonywany przez kompleksy wielobiałkowe. Ich zadaniem jest precyzyjna kontrola dostępu do odpowiednich sekwencji docelowych przez rozluźnienie struktury chromatyny lub jej zamknięcie. Jednym z kompleksów remodelujących chromatynę jest wielobiałkowy kompleks typu SWI/SNF [80].



Ryc. 2. Patomechanizm przewlekłego zapalenia zatok przynosowych bez polipów nosa. Szczegółowy opis w tekście. IL – interleukina, INF – interferon, Th – limfocyty T pomocnicze, GM-CSF (ang. *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, limf B – limfocyt B, TGF- β (ang. *transforming growth factor* – β) – transformujący czynnik wzrostu – β , PMK – połączenia międzykomórkowe, KK – komórka kubkowa, KN – komórka nabłonka, JK – jądro komórkowe. Rysunek własny.



Ryc. 3. Patomechanizm przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa. Szczegółowy opis w tekście. IL – interleukina, TSLP (ang. *thymic stromal lymphopoietin*) – limfopoetyna zrębu grasicy, ILC2 (ang. *innate lymphoid cel*) – wrodzone komórki limfoidalne, Th – limfocyty T pomocnicze, limf B – limfocyt B, IgE – immunoglobulina E, TGF- β (ang. *transforming growth factor* – β) – transformujący czynnik wzrostu – β , PMK – połączenia międzykomórkowe, KK – komórka kubkowa, KN – komórka nabłonka, JK – jądro komórkowe. Rysunek własny.

Budowa/charakterystyka kompleksu SWI/SNF

SWI/SNF jest to wielobiałkowy kompleks (15-20 podjednostek), posiadający zdolność do udostępniania chromatyny aparatowi transkrypcyjnemu. Po raz pierwszy kompleks remodelujący chromatynę typu SWI/SNF został zidentyfikowany oraz dokładnie przeanalizowany w drożdżach *Sacharomyces cerevisiae*, jako kompleks zaangażowany w metabolizm glukozy [81]. SWI/SNF jest zachowany w ewolucji u wszystkich organizmów eukariotycznych, począwszy od drożdży, roślin, muszki owocowej oraz ludzi [82].

Kompleks SWI/SNF składa się z części rdzeniowej, utworzonej u człowieka przez cztery podjednostki: jedną z dwóch ATP-az BRG1 lub BRM, które hydrolizują ATP, wiążą acetylowane histony, regulują transkrypcję i pełnią rolę supresorów nowotworowych oraz podjednostki BAF155, BAF170 i INI-1, które stabilizują rdzeń kompleksu [83] oraz całego szeregu białek zewnętrznych odpowiedzialnych za przyłączenie się kompleksu w tkankowo-specyficzny sposób. W badaniach dotyczących ludzkiego genomu, wśród wielu procesów regulowanych przez kompleks SWI/SNF wykazano, że jest on zaangażowany w regulację ekspresji genów, których produkty regulują wiele różnych procesów w organizmie człowieka [84].

Kompleks SWI/SNF w nowotworach i stanie zapalnym

Współcześnie pojawia się coraz więcej doniesień na temat mechanizmów działania kompleksu SWI/SNF. Wiąże się jego wpływ/rolę w nowotworzeniu i przewlekłym stanie zapalnym. Nieprawidłową ekspresję kompleksu podjednostek SWI/SNF obserwuje się w wielu różnych typach nowotworów, w tym jasnokomórkowym raku nerki i gruczolakowatym raku torbielowatym gruczołów ślinowych [85, 86]. Kompleks SWI/SNF może mieć wpływ na wzrost guza poprzez procesy zapalne. Istnieją dowody na to, że rozwój nowotworu może być promowany przez przewlekłe zapalenie lub uporczywe infekcje [87, 88]. Cytokiny zapalne i komórki poprzez różne mechanizmy biorą udział w angiogenezie, karcinogenezie, progresji nowotworu oraz powstawaniu przerzutów. Ich rola jest potwierdzona zwłaszcza w nowotworach: żołądka, okrężnicy, skóry, wątroby, piersi, płuc oraz głowy i szyi [89, 90].

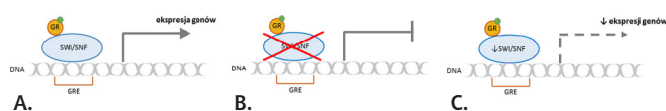
Ramirez-Carozzi i wsp. stymulowali linię komórkową mysich makrofagów (J774) z lipopolisacharydami (LPS) w celu wywołania procesu zapalnego. Następnie analizowali rolę kompleksu SWI/SNF w przebudowie chromatyny w genie

kodującym prozapalną interleukinę 12 (IL-12). Uzyskane wyniki wykazały, że kompleks SWI/SNF bierze udział w odpowiedzi zapalnej. Istotne powiązanie BRG1 z promotorami genów pierwotnej odpowiedzi zapalnej sugeruje, że kompleks SWI/SNF może przyczynić się do początkowego ustanowienia „otwartych” struktur chromatyny podczas rozwoju makrofagów [91]. Dodatkowo Hu i wsp. zauważyli, że SWI/SNF jest zaangażowany w reakcję zapalną. Przedstawili oni, że kompleks SWI/SNF moduluje transaktywację genów pierwotnej odpowiedzi zapalnej w makrofagach w odpowiedzi na prowokację mikrobiologiczną. Badanie wykazało zahamowanie rekrutacji kompleksu SWI/SNF poprzez lincRNA-Cox2 siRNA-A do regionów promotorowych wielu genów w komórkach traktowanych LPS [92]. Powyższe badania pokazują, że po indukcji stanu zapalnego w makrofagach wskutek zastosowania lipopolisacharydu (LPS), kompleks SWI/SNF jest zaangażowany w proces powstania odpowiedzi na zapalenie [91, 92].

Rola kompleksu SWI/SNF w terapii PZZP

Terapia farmakologiczna PZZP opiera się w dużej mierze na wykorzystaniu glikokortykosteroidów. Leczenie GKS ma na celu przede wszystkim ograniczenie stanu zapalnego. Lekami pierwszego wyboru są w tym przypadku glikokortykosteroidy (GKS). GKS działają poprzez zmniejszanie akumulacji neutrofilów w ognisku zapalnym; poza tym redukują produkcję mediatorów zapalnych, hamując uwalnianie kwasu arachidonowego z błon komórkowych, i dodatkowo zmniejszają przepuszczalność naczyń krwionośnych oraz ograniczają produkcję wydzieliny przez gruczoły błony śluzowej [2, 9].

Kompleks SWI/SNF może odgrywać znaczącą rolę w leczeniu PZZP ponieważ podjednostki kompleksu remodelującego chromatynę SWI/SNF oddziałują bezpośrednio z receptorem dla glikokortykosteroidów (glucocorticoid receptor, GR) oraz dodatkowo regulują ekspresję genów odpowiedzi na GKS. SWI/SNF reguluje stymulowaną hormonami transkrypcję poprzez interakcję z receptorami jądrowymi klasy pierwszej (*Class 1 nuclear receptors*, NRs). Receptory te są zależnymi od liganów czynnikami transkrypcyjnymi. Do grupy NRs klasy pierwszej należą receptory hormonów steroidowych, które wiążą się do powtarzających się sekwencji DNA zwanych elementami odpowiedzi na hormony (*hormone response elements*, HRE). Steroidy inicjują proces wiązania GRE do elementu odpowiedzi na GKSy, we współpracy z kompleksem SWI/SNF, powodując globalne zmiany w ekspresji genów. Bez kompleksu SWI/SNF ekspresja genu zależna od GKSów jest blokowana, a funkcja GR jest



Ryc. 4. Model opisujący zależność GR i SWI/SNF w odpowiedzi na leczenie steroidami. Hormon (mała zielona kropka), wiążący receptor glikokortykosteroidowy (GR), wnika do jądra i wiąże sekwencje docelowe – elementy odpowiedzi glikokortykosteroidu (GRE) na DNA. Następnie kompleks SWI/SNF, poprzez oddziaływanie z GR, wpływa na promotor, następnie dochodzi do pozycjonowania nukleosomów. Rysunek własny

A. Prawidłowy kompleks SWI/SNF zapewnia właściwą ekspresję genów zależną od GR/ odpowiedzi na GKS.

B. Brak/mutacja kompleksu SWI/SNF blokuje ekspresję genów zależną od GR.

C. Niedobór kompleksu SWI/SNF obniża ekspresję genów zależnych od GR.

upośledzona [93, 94]. Na rycinie 4 przedstawiono schemat podsumowujący informacje na temat działania GR w zależności od kompleksu SWI/SNF.

Związek SWI/SNF z witaminą D

Podobne badania, jak te tłumaczące związek SWI/SNF z GR, zostały przeprowadzone dla witaminy D oraz jej receptora (VDR). Zong Wei i wsp. przeanalizowali rolę kompleksu SWI/SNF w ochronie komórek β trzustki. Przedstawili interakcję między SWI/SNF a receptorem dla witaminy D (VDR). Ligand pobudza VDR, co we współpracy z kompleksem SWI/SNF, skutkuje odpowiedzią przeciwzapalną. Ponadto farmakologiczne hamowanie bromodomeny w podjednostce BRD9 promuje asocjację SWI/SNF oraz VDR w celu przywrócenia funkcji komórek β i zmniejszeniu hiperglikemii w modelach mysiej cukrzycy typu 2. Aby zbadać ten proces molekularny, określili wpływ kalcyptriolu (formy witaminy D) i inhibitora BRD9 (iBRD9) na zapalenie indukowane przez interleukinę 1b (IL-1b) w komórkach trzustki. Co ciekawe, modulator przeciwzapalny został zwiększony dzięki leczeniu kalcyptriolem i iBRD9 [95].

Funkcja VDR jest ważna w regulacji procesów immunologicznych w zatokach przynosowych [96-98]. Witamina D jest uznawana za jeden z czynników wpływających na patofizjologię PZZP [9]. Wyniki badań z ostatnich dziesięciu lat przedstawiają immunomodulujący wpływ witaminy D na

mechanizmy w PZZP poprzez: zmniejszenie stanu zapalnego [77, 78], indukcję katelicydyny (hCAP18), która jest jedynym peptydem przeciwdrobnoustrojowym wytwarzanym przez organizm ludzki [79] oraz stymulację neutrofilii oraz makrofagów w odpowiedzi przeciw zapalnej [76]. Ponadto w wielu badaniach wykazano związek pomiędzy stężeniem witaminy D w surowicy krwi, a występowaniem u pacjentów PZZP [99, 100].

Analizując wyniki powyższych badań nad rolą witaminy D w patofizjologii PZZP oraz nad oddziaływaniem VDR z kompleksem SWI/SNF, przypuszczać można, iż kompleks SWI/SNF wraz z witaminą D i jej receptorami może odgrywać ważną rolę w patofizjologii zapalenia zatok przynosowych.

Podsumowanie

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych jest wieloczynnikową chorobą zapalną. Międzynarodowy podział zapalenia zatok przynosowych na fenotypy obejmujące przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzPN) i bez polipów nosa (PZZPbPN) nie informuje jednak, które komórki układu odpornościowego dominują w mechanizmie zapalenia. Pacjenci z PZZP mają często zaburzoną odpowiedź immunologiczną błony śluzowej, w wyniku czego mają tendencję do infekcji i kolonizacji przez patogenne mikroorganizmy. Proces ten stymuluje uwalnianie cytokin i chemokin prozapalnych oraz inicjuje proces przebudowy tkanek. Z tego powodu coraz częściej obserwuje się próby opisywania endotypów PZZP w oparciu o dominujący typ komórek zapalnych, które modulują odporność błony śluzowej. Nowym doniesieniem w patofizjologii przewlekłego zapalenia zatok przynosowych jest analiza związku pomiędzy PZZP a kompleksem remodelującym chromatynę SWI/SNF. Białko SWI/SNF odgrywa rolę w kontroli transkrypcji, naprawie DNA, sygnalizacji hormonalnej i bierze udział w procesach zapalnych. Reguluje receptory glukokortykosteroidów i działanie witaminy D, przez co może wpływać na ograniczenie stanu zapalnego błony śluzowej nosa oraz zatok przynosowych. Bez wątplenia dalsze badania, umożliwią nie tylko dokładne określenie przyczyny PZZP ale również zastosowanie medycyny precyzyjnej oraz optymalnych możliwości terapeutycznych pacjentów.

Piśmiennictwo

1. Bachert C, Holtappels G. Pathophysiology of chronic rhinosinusitis, pharmaceutical therapy options. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2015; 14: Doc09.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012; 50(1): 1-12.
3. Bachert C, Akdis CA. Phenotypes and Emerging Endotypes of Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4(4): 621-8.
4. De Greve G, Helling PW, Fokkens WJ, et al. Endotype-driven treatment in chronic upper airway diseases. *Clin Transl Allergy* 2017; 7: 22.
5. Huang Z, Nayak JV, Sun Y, et al. Peripheral blood T-helper cells and eosinophil populations in patients with atopic and nonatopic chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2017; 31(1): 8-12.
6. Chalermwatanachai T, Vilchez-Vargas R, Holtappels G, et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is characterized by dysbacteriosis of the nasal microbiota. *Sci Rep* 2018; 8(1): 7926.
7. Lee JT, Frank DN, Ramakrishnan V. Microbiome of the paranasal sinuses: Update and literature review. *Am J Rhinol Allergy* 2016; 30(1): 3-16.
8. Fokkens W, Desrosiers M, Harvey R, et al. EPOS2020: development strategy and goals for the latest European Position Paper on Rhinosinusitis. *Rhinology* 2019; 57(3): 162-8.
9. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016; 6(Suppl 1): S22-209.
10. Lou H, Zhang N, Bachert C, Zhang L. Highlights of eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps in definition, prognosis, and advancement. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018; 8(11): 1218-25.
11. Brescia G, Zanotti C, Parrino D, et al. Nasal polyposis pathophysiology: Endotype and phenotype open issues. *Am J Otolaryngol* 2018; 39(4): 441-4.
12. Gurrola J2nd, Borish L. Chronic rhinosinusitis: Endotypes, biomarkers, and treatment response. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140(6): 1499-508.
13. Yip J, Monteiro E, Chan Y. Endotypes of chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2019; 27(1): 14-19.
14. Avdeeva K, Fokkens WJ. Precision Medicine in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Curr Allergy Asthma Rep* 2018; 18(4): 25.
15. Kim DW, Cho SH. Emerging Endotypes of Chronic Rhinosinusitis and Its Application to Precision Medicine. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017; 9(4): 299-306.
16. Gomes LR, Terra LF, Wailemann RA, et al. TGF- β 1 modulates the homeostasis between MMPs and MMP inhibitors through p38 MAPK and ERK1/2 in highly invasive breast cancer cells. *BMC Cancer* 2012; 12: 26.
17. Li X, Tao Y, Li X. Expression of MMP-9/TIMP-2 in nasal polyps and its functional implications. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8(11): 14556-61.
18. Van Bruaene N, Bachert C. Tissue remodeling in chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11(1): 8-11.
19. Patadia M, Dixon J, Conley D, et al. Evaluation of the presence of B-cell attractant chemokines in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2010; 24(1): 11-6.
20. Van Bruaene N, Pérez-Novo CA, Basinski TM, et al. T-cell regulation in chronic paranasal sinus disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(6): 1435-41, 1441.e1-3.
21. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128(5): 989-95.e1-8.
22. Akdis CA, Bachert C, Cingi C, et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(6): 1479-90.
23. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140(4): 950-8.
24. Ellis AK, Soliman M, Steacy L, et al. The Allergic Rhinitis – Clinical Investigator Collaborative (AR-CIC): nasal allergen challenge protocol optimization for studying AR pathophysiology and evaluating novel therapies. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2015; 11(1): 16.
25. Krause HF. Allergy and chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 128(1): 14-6.
26. Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK, et al. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy* 2015; 70(9): 1079-90.
27. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy* 2012; 67(1): 91-8.
28. Wilson KF, McMains KC, Orlandi RR. The association between allergy and chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014; 4(2): 93-103.
29. Palmer JN, Górski NP. Biofilmy bakteryjne w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych. *Magazyn Otorynolaryngologiczny* 2007.
30. Harvey RJ, Lund VJ. Biofilms and chronic rhinosinusitis: systematic review of evidence, current concepts and directions for research. *Rhinology* 2007; 45(1): 3-13.
31. Tajudeen BA, Schwartz JS, Palmer JN. Understanding Biofilms in Chronic Sinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016; 16(2): 10.
32. Psaltis AJ, Weitzel EK, Ha KR, Wormald PJ. The effect of bacterial biofilms on post-sinus surgical outcomes. *Am J Rhinol* 2008; 22(1): 1-6.
33. Singhal D, Psaltis AJ, Foreman A, Wormald PJ. The impact of biofilms on outcomes after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol Allergy* 2010; 24(3): 169-74.
34. Katzenstein AL, Sale SR, Greenberger PA. Allergic Aspergillus sinusitis: a newly recognized form of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72(1): 89-93.
35. deShazo RD, Swain RE. Diagnostic criteria for allergic fungal sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96(1): 24-35.

36. Kauffman HF, Tomee JF, van de Riet MA, et al. Protease-dependent activation of epithelial cells by fungal allergens leads to morphologic changes and cytokine production. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(6 Pt 1): 1185-93.
37. Yoon J, Ponikau JU, Lawrence CB, Kita H. Innate antifungal immunity of human eosinophils mediated by a beta 2 integrin, CD11b. *J Immunol* 2008; 181(4): 2907-15.
38. Lee JT, Kennedy DW, Palmer JN, et al. The incidence of concurrent osteitis in patients with chronic rhinosinusitis: a clinicopathological study. *Am J Rhinol* 2006; 20(3): 278-82.
39. Giacchi RJ, Lebowitz RA, Yee HT, et al. Histopathologic evaluation of the ethmoid bone in chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 2001; 15(3): 193-7.
40. Saylam G, Görgülü O, Korkmaz H, et al. Do single-photon emission computerized tomography findings predict severity of chronic rhinosinusitis: a pilot study. *Am J Rhinol Allergy* 2009; 23(2): 172-6.
41. Kowalik K, Krzeski A. The role of pepsin in the laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngol Pol* 2017; 71(6): 7-13.
42. Wong IW, Rees G, Greiff L, et al. Gastroesophageal reflux disease and chronic sinusitis: in search of an esophageal-nasal reflex. *Am J Rhinol Allergy* 2010; 24(4): 255-9.
43. Včeva A, Danić D, Včev A, et al. The significance of *Helicobacter pylori* in patients with nasal polyposis. *Med Glas (Zenica)* 2012; 9(2): 281-6.
44. Bachert C, Zhang N, van Zele T, et al. *Staphylococcus aureus* enterotoxins as immune stimulants in chronic rhinosinusitis. *Clin Allergy Immunol* 2007; 20: 163-75.
45. Damm M, Quante G, Rosenbohm J, Rieckmann R. Proinflammatory effects of *Staphylococcus aureus* exotoxin B on nasal epithelial cells. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 134(2): 245-9.
46. Wilson MT, Hamilos DL. The nasal and sinus microbiome in health and disease. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014; 14(12): 485.
47. Kuhar HN, Tajudeen BA, Mahdavinia M, et al. Relative abundance of nasal microbiota in chronic rhinosinusitis by structured histopathology. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018; 8(12): 1430-7.
48. Hoggard M, Biswas K, Zoing M, et al. Evidence of microbiota dysbiosis in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2017; 7(3): 230-9.
49. Jorissen M, Hermans R, Bertrand B, Eloy P. Anatomical variations and sinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1997; 51(4): 219-26.
50. Orlandi RR. A systematic analysis of septal deviation associated with rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2010; 120(8): 1687-95.
51. Nouraei SA, Elisay AR, Dimarco A, et al. Variations in paranasal sinus anatomy: implications for the pathophysiology of chronic rhinosinusitis and safety of endoscopic sinus surgery. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 38(1): 32-7.
52. Kato A. Immunopathology of chronic rhinosinusitis. *Allergol Int* 2015; 64(2): 121-30.
53. Ayers CM, Schlosser RJ, O'Connell BP, et al. Increased presence of dendritic cells and dendritic cell chemokines in the sinus mucosa of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and allergic fungal rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2011; 1(4): 296-302.
54. Kramer MF, Burow G, Pfrogner E, Rasp G. In vitro diagnosis of chronic nasal inflammation. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(7): 1086-92.
55. Doherty TA, Broide DH. Group 2 innate lymphoid cells: new players in human allergic diseases. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2015; 25(1): 1-11; quiz 2p following 11.
56. Yarmohammadi H, Estrella L, Doucette J, et al. Recognizing primary immune deficiency in clinical practice. *Clin Vaccine Immunol* 2006; 13(3): 329-32.
57. Yel L, Ramanuja S, Gupta S. Clinical and immunological features in IgM deficiency. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 150(3): 291-8.
58. Slavin RG, Spector SL, Bernstein IL, et al. The diagnosis and management of sinusitis: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116(6 Suppl): S13-47.
59. Tahkokallio O, Seppälä IJ, Sarvas H, et al. Concentrations of serum immunoglobulins and antibodies to pneumococcal capsular polysaccharides in patients with recurrent or chronic sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001; 110(7 Pt 1): 675-81.
60. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, et al. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2007; 27(3): 308-16.
61. Wise SK, Laury AM, Katz EH, et al. Interleukin-4 and interleukin-13 compromise the sinonasal epithelial barrier and perturb intercellular junction protein expression. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014; 4(5): 361-70.
62. Rogers GA, Den Beste K, Parkos CA, et al. Epithelial tight junction alterations in nasal polyposis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2011; 1(1): 50-4.
63. Lee S, Lane AP. Chronic rhinosinusitis as a multifactorial inflammatory disorder. *Curr Infect Dis Rep* 2011; 13(2): 159-68.
64. London NR Jr, Tharakan A, Ramanathan MJr. The Role of Innate Immunity and Aeroallergens in Chronic Rhinosinusitis. *Adv Otorhinolaryngol* 2016; 79: 69-77.
65. Schleimer RP, Lane AP, Kim J. Innate and acquired immunity and epithelial cell function in chronic rhinosinusitis. *Clin Allergy Immunol* 2007; 20: 51-78.
66. Woodworth BA. Resveratrol ameliorates abnormalities of fluid and electrolyte secretion in a hypoxia-Induced model of acquired CFTR deficiency. *Laryngoscope* 2015; 125(Suppl 7): S1-s13.
67. Stevens WW, Lee RJ, Schleimer RP, Cohen NA. Chronic rhinosinusitis pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(6): 1442-53.
68. Hoegger MJ, Fischer AJ, McMenimen JD, et al., Impaired mucus detachment disrupts mucociliary transport in a piglet model of cystic fibrosis. *Science* 2014; 345(6198): 818-22.
69. Chen B, Shaari J, Claire SE, et al. Altered sinonasal ciliary dynamics in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*, 2006. 20(3): p. 325-9.
70. Sakalar EG, Muluk NB, Kar M, Cingi C. Aspirin-exacerbated respiratory disease and current treatment modalities. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017; 274(3): 1291-300.
71. Nabavi M, Esmaeilzadeh H, Arshi S, et al. Aspirin hypersensitivity in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyposis: frequency and contributing factors. *Am J Rhinol Allergy* 2014; 28(3): 239-43.

72. Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118(4): 773-86, quiz 787-8.
73. Picado C, Ramis I, Rosellò J, et al. Release of peptide leukotriene into nasal secretions after local instillation of aspirin in aspirin-sensitive asthmatic patients. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145(1): 65-9.
74. Bossé Y, Bacot F, Montpetit A, et al. Identification of susceptibility genes for complex diseases using pooling-based genome-wide association scans. *Hum Genet* 2009; 125(3): 305-18.
75. 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(4): 977-93, 993.e1-5.
76. Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med (Berl)* 2010; 88(5): 441-50.
77. Hariri BM, Cohen NA. New insights into upper airway innate immunity. *Am J Rhinol Allergy* 2016; 30(5): 319-23.
78. Akbar NA, Zacharek MA. Vitamin D: immunomodulation of asthma, allergic rhinitis, and chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 19(3): 224-8.
79. Dimeloe S, Nanzer A, Ryanna K, Hawrylowicz C. Regulatory T cells, inflammation and the allergic response-The role of glucocorticoids and Vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 120(2-3): 86-95.
80. Johnson CN, Adkins NL, Georgel P. Chromatin remodeling complexes: ATP-dependent machines in action. *Biochem Cell Biol* 2005; 83(4): 405-17.
81. Smith CL, Horowitz-Scherer R, Flanagan JF, et al. Structural analysis of the yeast SWI/SNF chromatin remodeling complex. *Nat Struct Biol* 2003; 10(2): 141-5.
82. Jégu T, Domenichini S, Blein T, et al. A SWI/SNF Chromatin Remodelling Protein Controls Cytokinin Production through the Regulation of Chromatin Architecture. *PLoS One* 2015; 10(10): e0138276.
83. Sarnowska E, Gratkowska DM, Sacharowski SP, et al. The Role of SWI/SNF Chromatin Remodeling Complexes in Hormone Crosstalk. *Trends Plant Sci*, 2016.
84. Ribeiro-Silva C, Vermeulen W, Lans H. SWI/SNF: Complex complexes in genome stability and cancer. *DNA Repair (Amst)* 2019; 77: 87-95.
85. Sarnowska E, Szymanski M, Rusetska N, et al. Evaluation of the role of downregulation of SNF5/INI1 core subunit of SWI/SNF complex in clear cell renal cell carcinoma development. *Am J Cancer Res* 2017; 7(11): 2275-89.
86. Jagielska B, Sarnowska E, Rusetska N, et al. Advanced adenoid cystic carcinoma (ACC) is featured by SWI/SNF chromatin remodeling complex aberrations. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019; 145(1): 201-11.
87. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010; 140(6): 883-99.
88. Lin WW, Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *J Clin Invest* 2007; 117(5): 1175-83.
89. Munn LL. Cancer and inflammation. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2017; 9(2).
90. Schetter AJ, Heegaard NH, Harris CC. Inflammation and cancer: interweaving microRNA, free radical, cytokine and p53 pathways. *Carcinogenesis* 2010; 31(1): 37-49.
91. Ramirez-Carrozzi VR, Nazarian AA, Li CC, et al. Selective and antagonistic functions of SWI/SNF and Mi-2beta nucleosome remodeling complexes during an inflammatory response. *Genes Dev* 2006; 20(3): 282-96.
92. Hu G, Gong AY, Wang Y, et al. LincRNA-Cox2 Promotes Late Inflammatory Gene Transcription in Macrophages through Modulating SWI/SNF-Mediated Chromatin Remodeling. *J Immunol* 2016; 196(6): 2799-808.
93. Trotter KW, King HA, Archer TK. Glucocorticoid Receptor Transcriptional Activation via the BRG1-Dependent Recruitment of TOP2beta and Ku70/86. *Mol Cell Biol* 2015; 35(16): 2799-817.
94. Muratcioglu S, Presman DM, Pooley JR, et al. Structural Modeling of GR Interactions with the SWI/SNF Chromatin Remodeling Complex and C/EBP. *Biophys J* 2015; 109(6): 1227-39.
95. Wei Z, Yoshihara E, He N, et al. Vitamin D Switches BAF Complexes to Protect beta Cells. *Cell* 2018; 173(5): 1135-149.e15.
96. Stokes PJ, Rimmer J. The relationship between serum vitamin D and chronic rhinosinusitis: A systematic review. *Am J Rhinol Allergy* 2016; 30(1): 23-8.
97. Shahangian A, Schlosser RJ. Role of Vitamin D in Pathogenesis of Chronic Sinusitis with Nasal Polyposis. *Adv Otorhinolaryngol* 2016; 79: 86-90.
98. Mostafa Bel D, Taha MS, Abdel Hamid T, et al. Evaluation of vitamin D levels in allergic fungal sinusitis, chronic rhinosinusitis, and chronic rhinosinusitis with polyposis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016; 6(2): 185-90.
99. Sansoni ER, Sautter NB, Mace JC, et al. Vitamin D3 as a novel regulator of basic fibroblast growth factor in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015; 5(3): 191-6.
100. Wang LF, Lee CH, Chien CY, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are lower in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis and are correlated with disease severity in Taiwanese patients. *Am J Rhinol Allergy* 2013; 27(6): e162-5.