

Received: 2014.04.11
Accepted: 2014.06.01
Published: 2014.06.17

CXCL8 (interleukina 8) – główny mediator stanu zapalnego w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc?*

CXCL8 (interleukin 8) – the key inflammatory mediator in chronic obstructive pulmonary disease?

Iwona Gilowska

Instytut Fizjoterapii, Wydział Wychowania Fizycznego i Fizjoterapii, Politechnika Opolska

Streszczenie

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest najczęściej występującą przewlekłą chorobą dróg oddechowych, stanowiąc czwartą przyczynę zgonów w populacji polskiej. Chorobę cechuje nie w pełni odwracalne ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe, które jest konsekwencją odpowiedzi zapalnej na szkodliwe pyły i gazy, zwłaszcza dym tytoniowy. Wydaje się, że wśród mediatorów kaskady procesu zapalnego główną rolę odgrywa chemokina CXCL8 (interleukina 8), która jest głównym chemoatraktantem neutrofilów. Ta populacja komórek układu odpornościowego odgrywa główną rolę w indukcji i podtrzymaniu miejscowego i ogólnoustrojowego stanu zapalnego. Wykazano ścisłą dodatnią korelację między liczbą neutrofilów w indukowanej plwocinie chorych na POChP, stężeniem CXCL8 a przebiegiem klinicznym choroby, w tym liczbą zaostrzeń POChP. Częstsze zaostrzenia POChP mogą wynikać z nadmiernej sekrecji śluzu wywołanej nadekspresją genów mucyn (MUC5AC i MUC5B), która prawdopodobnie jest stymulowana przez duże stężenie CXCL8. Aktywacja genu kodującego CXCL8 zależy najprawdopodobniej od czynników prozapalnych, takich jak czynnik martwicy nowotworu, interleukina 1 oraz lipopolisacharyd bakteryjny, które aktywują czynnik transkrypcyjny NF-κB. Potencjalne inhibitory wydzielania CXCL8 (np. N-acetylo-L-cysteina) powodują zmniejszenie liczby zaostrzeń choroby i niepożądanych objawów klinicznych. Przedstawione dane wskazują, że CXCL8 pełni zmienną rolę w podtrzymaniu stanu zapalnego w przebiegu POChP.

Słowa kluczowe: POChP • CXCL8 • zaostrzenie POChP • neutrofile

Summary

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a prevalent chronic disease of the upper airways and it is the fourth cause of death in the Polish population. COPD is characterized by not fully reversible constriction of air flow, which is a consequence of inflammation caused by noxious fumes and gases, particularly tobacco smoke. It seems that among mediators of inflammation, chemokine CXCL8 (interleukin 8) may play a pivotal role. CXCL8 is a member of the chemokine family and is a major chemoattractant to neutrophils, which are responsible for inducing and sustaining the inflammatory state. It was shown that there is a correlation between the number of neutrophils in induced sputum in COPD patients, the CXCL8 level, and clinical outcome of the illness. Increased frequency of exacerbation may be a result of increased secretion of mucus caused by increased expression of genes encoding mucins (MUC5AC and MUCB), which is stimulated by high levels of CXCL8. Activation of the CXCL8-encoding

*Projekt został sfinansowany ze środków Narodowego Centrum Nauki przyznanych na podstawie decyzji numer DEC-2011/03/B/NZ5/05790.

Keywords:	gene depends on pro-inflammatory cytokines such as tumor necrosis factor, interleukin 1 and lipopolysaccharide which activate transcription factor NF-κB. Inhibitors of CXCL8 (such as N-acetyl-L-cysteine) cause a decrease of exacerbation frequency and clinical symptoms. The data presented in the review suggest that CXCL8 plays a major role in the inflammatory process leading to COPD.
Keywords:	COPD • CXCL8 • COPD exacerbation • neutrophils
Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1109219
Word count:	4571
Tables:	3
Figures:	1
References:	64

Adres autorki: mgr Iwona Gilowska, Instytut Fizjoterapii, Wydział Wychowania Fizycznego i Fizjoterapii, Politechnika Opolska, ul. Prószkowska 76, Opole; email: i.gilowska@po.opole.pl

WPROWADZENIE

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest powszechnie występującym schorzeniem poddającym się profilaktyce i leczeniu [42]. Należy do grupy chorób dróg oddechowych charakteryzujących się ograniczeniem przepływu powietrza, który nie jest w pełni odwracalny. Ograniczenie to, oceniane za pomocą badania spirometrycznego, ma charakter procesu postępującego i jest skorelowane z nadmierną odpowiedzią zapalną płuc na szkodliwe cząstki i gazy [32], zwłaszcza dym tytoniowy, który powoduje m.in. uwalnianie cytokin przez komórki nabłonka oskrzeli oraz wzrost ekspresji genu kodującego chemokinę CXCL8 [18,20]. Wykazano również istnienie związku między zachorowaniem na POChP, a występowaniem narażenia zawodowego na pyły organiczne i nieorganiczne oraz gazy [14]. Szacuje się, że zanieczyszczenia powietrza w środowisku pracy w krajach uprzemysłowionych są odpowiedzialne za rozwój POChP prawie w 19% wszystkich przypadków choroby [48]. Zjawisku temu towarzyszą zaostrzenia POChP oraz choroby współistniejące, które mają wpływ na przebieg przewlekłej obturacyjnej choroby płuc u poszczególnych chorych [23,47] (tab.1). Wyniki badań potwierdzają, że płuca kobiet wykazują większą podatność na działanie dymu tytoniowego, w związku z czym prawdopodobieństwo rozwoju POChP u kobiet jest większe niż u mężczyzn [50]. Również wśród kobiet odnotowuje się zwiększone ryzyko rozwoju raka płuca, szczególnie płaskonabłonkowego będącego następstwem przewlekłego stanu zapalnego w POChP [6].

W POChP obserwuje się podwyższony poziom mediatorów kaskady stanu zapalnego, takich jak: cytokiny, chemokiny, czynniki wzrostu, enzymy, receptory i cząsteczki adhezyjne [4,39]. Wykazano, że cytokinami

prozapalnymi występującymi w podwyższonych stężeniach w indukowanej płwocinie i popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL) pacjentów chorych na POChP są m.in. czynnik martwicy nowotworu (TNF), interleukina 1β (IL-1β) i interleukina 6 (IL-6) [5], a przede wszystkim chemokina CXCL8 (interleukina 8). CXCL8 stanowi główny czynnik chemotaktyczny dla neutrofilów, a wzrost jej stężenia w płwocinie koreluje ze wzrostem liczby tych komórek układu odporności [5,44,46]. W zapaleniu toczącym się w POChP główną rolę odgrywają, poza neutrofilami, także makrofagi i limfocyty CD8⁺. Komórki te uwalniają mediatory procesu zapalnego: CXCL8, IL-1β, IL-6, leukotrien B4 (LTB4) i TNF [39], a także perforyny (glikoproteiny mające zdolność tworzenia kanałów w błonie komórek docelowych) i granzymy (proteazy serynowe), które przez proteolizę uszkadzają drogi oddechowe [45].

Istotnym mechanizmem nasilającym proces zapalny w POChP jest stres oksydacyjny, którego biologiczne markery są uwalniane przez stymulowane dymem tytoniowym neutrofile i makrofagi [61]. Konsekwencją przewlekłego stanu zapalnego jest przebudowa i zwężenie dróg oddechowych oraz utrata elastyczności tkanki płucnej [45]. Przebudowa obejmuje zmiany strukturalne nabłonka oddechowego: włóknienie podnabłonkowe, hiperplazję i hipertrofię mięśni gładkich, gruczołów śluzowych i komórek kubkowych, procesy angiogenezy, a także zmiany w składzie macierzy pozakomórkowej (ECM) [28]. Nabłonek oskrzelowy tworzy barierę między środowiskiem wewnętrznym i zewnętrznym układu oddechowego, zapewnia aktywność rzęsek i komunikację z komórkami układu odpornościowego. Komórki tego nabłonka mają zdolność syntezy i wydzielania licznych pro- i przeciwzapalnych cząsteczek, np. eikozanoidów, peptydaz, białek macierzy pozakomórkowej i cytokin,

Tabela 1. Najczęstsze choroby współistniejące z POChP [8,23] (Przykłady najczęściej spotykanych chorób współistniejących z POChP (% chorych na POChP wg dostępnych danych)

Grupa chorób	Występujące schorzenia
Choroby sercowo-naczyniowe (13–65%)	Choroba wieńcowa, nadciśnienie (18-52%), migotanie przedsionków, tachykardia przedsionkowa i inne arytmie, zawał serca, nagła śmierć sercowa, udar mózgu, obwodowa miażdżycza naczyń
Choroby układu oddechowego	Niewydolność oddechowa, astma, alergia, zapalenie płuc, zatorowość płucna, choroby naczyniowe płuc, infekcje oddechowe, nieżyt nosa, zapalenie zatok przynosowych
Nowotwory złośliwe	Rak płuca (6-18%), inne nowotwory klatki piersiowej
Zaburzenia metaboliczne	Zespół metaboliczny, cukrzyca (2-15%), hiperlipidemia, otyłość
Zaburzenia psychiczne	Depresja (do 60%), lęk (8-67%)
Choroby przewodu pokarmowego (15–62%)	Choroba wrzodowa, choroba refluksowa przełyku (GERD 57%), drożdżakowe zapalenie przełyku (u osób starszych)
Choroby kostno-stawowe	Złamania kostne (24-28%), zapalenie stawów (22-70%), osteoporoza (32-68%), osteopenia
Kacheksja	10-80% chorych zależnie od stadium POChP
Choroby oczu	Zaćma, jaskra
Inne	Pogorszenie jakości życia, anemia (8-13%), migreny, inne

w tym również chemokiny CXCL8 [30]. W przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc w mniejszym stopniu obserwuje się „kruchość” nabłonka oddechowego, natomiast dochodzi do ogniskowej metaplastji, atrofii oraz do zmniejszenia liczby i długości rzęsek [27]. Zaistniałe zmiany wywołują rozedmę płuc, stan zapalny drobnych oskrzelików i nadciśnienie płucne [28].

Chociaż POChP może być spowodowana ekspozycją na różne czynniki, to jedną z głównych przyczyn jest przewlekła, długoterminowa ekspozycja na dym tytoniowy [41]. Palenie tytoniu odpowiada prawie za 80% przypadków, dlatego też istotne jest wdrożenie skutecznej profilaktyki, aby ograniczyć liczbę zachorowań [22].

Czynne i bierne palenie tytoniu, zanieczyszczenie powietrza atmosferycznego, nawracające infekcje układu oddechowego we wczesnym dzieciństwie, nawracające infekcje oskrzelowo-płucne, nadreaktywność oskrzeli/astma oraz uwarunkowania genetyczne stanowią główne przyczyny rozwoju przewlekłej obturacyjnej choroby płuc [7,22]. Dym tytoniowy zawiera związki utleniające, które powodują zaburzenia równowagi aktywności proteinaz (rozkładają białka, a w nadmiarze mogą spowodować uszkodzenie tkanki płucnej) i antyproteinaz (hamują działanie proteinaz i pełnią funkcje ochronne), a także powstanie dużej ilości wolnych rodników [28,45].

Ze względu na to, że nie wszyscy palacze chorują na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, uważa się, że istnieje zróżnicowana odpowiedź zapalna na działanie dymu tytoniowego, która jest uwarunkowana genetycznie [7]. Może o tym świadczyć chociażby związek POChP z wrodzonym niedoborem α_1 -antytrypsyny (AATD),

który dotyczy prawie 3% chorych na POChP [58]. AATD jest związany z ograniczeniem hamowania enzymów proteolitycznych, takich jak np.: elastaza neutrofilowa (NE) [7]. Ma ona istotny udział w niszczeniu tkanki płucnej wśród pacjentów, u których stwierdzono wrodzony niedobór α_1 -antytrypsyny.

Elastaza neutrofilowa jest proteinazą serynową w prawidłowych warunkach hamowaną w mięszu płucnym przez AAT [3]. Skutkiem działania NE jest przerost gruczołów śluzowych, nadmierne wydzielanie śluzu przez gruczoły podśluzowe i komórki kubkowe oraz indukcja wydzielania prozapalnych cytokin, np. IL-8 przez komórki nabłonka dróg oddechowych [32].

Podobnie jak dym tytoniowy, także infekcje wirusowe i bakteryjne mogą wpływać na przebieg reakcji zapalnej, która silnie stymuluje nekrozę i apoptozę komórek nabłonka oddechowego. Silny odczyn zapalny i osłabienie mechanizmów obronnych przyczyniają się do występowania zaostrzeń choroby [18,41]. Charakteryzują się pogorszeniem stanu zdrowia chorego z nasileniem duszności, kaszlu i odkrztuszaniem śluzowo-ropnej płwociny. Zwiększona ilość śluzu i jego charakter upośledza czynność komórek urzęsionych, ułatwiając rozwijanie się infekcji. Liczba i częstość zaostrzeń POChP bezpośrednio wiąże się z koniecznością hospitalizacji chorego oraz często jest główną przyczyną zgonów pacjentów, zwłaszcza w podeszłym wieku. Jednym z głównych patogenów bakteryjnych generujących zaostrzenia POChP choroby jest *Streptococcus pneumoniae*, oporny na antybiotykoterapię [23].

U chorych na POChP może wystąpić utajone wirusowe zakażenia dróg oddechowych. U pacjentów z rozedmą

płuc wykrywa się *in situ* sekwencję latentnego adenowirusa E1A, którego obecność wiąże się z nasileniem odpowiedzi zapalnej [7,17]. Mechanizm działania wirusa jest oparty np.: na wzmożonej aktywacji czynnika transkrypcyjnego NF-κB. Wykazały to badania *in vitro*, w których ludzkie gruczołakorakowe komórki podstawne nabłonka pęcherzyków płucnych (linia komórkowa A546) transfekowane genem wirusa E1A cechowała nadmierna aktywacja czynnika NF-κB [7,21]. NF-κB, podobnie jak białko aktywujące – 1 (AP-1) [1], jest prozapalnym czynnikiem transkrypcyjnym, regulującym ekspresję genów odpowiedzialnych za występowanie procesu zapalnego. W następstwie aktywacji NF-κB zwiększeniu ulega sekrecja mediatorów kaskady procesu zapalnego, w tym CXCL8 i transformującego czynnika wzrostu β (TGF-β) [21]. CXCL8 jest szczególnie ważna [41], gdyż przewlekły proces zapalny przebiegający w błonie śluzowej oskrzeli u chorych na POChP podlega złożonej kontroli wzajemnie wpływających na siebie cytokin – CXCL8, IL-6, TNF oraz IL-1β [40]. CXCL8 i IL-1β są uznawane za ważne mediatory w patogenezie POChP, ponadto zmniejszenie poziomu IL-1β koreluje z obniżeniem CXCL8, co może hamować napływ oraz aktywację neutrofilów przerywając przez to mechanizm stanu zapalnego w POChP [32].

Wydaje się, że chemokina CXCL8 jest jednym z głównych mediatorów stanu zapalnego zależnego od neutrofilów w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc, a poznanie mechanizmów jej działania może mieć duże znaczenie w poszerzeniu wiadomości o patogenezie tej choroby [44,46].

CHEMOKINY

Chemokiny (chemoattractant cytokines) są białkami wydzielniczymi o relatywnie małej masie cząsteczkowej (7-10 kDa) [18], należącymi do rodziny cytokin [59]. Chemokiny są wytwarzane konstytutywnie (hemostatyczne) lub po indukcji przez leukocyty i komórki tkanek. Oddziałują chemotaktycznie i aktywująco z komórkami zawierającymi na powierzchni siedmiohelikalne receptory przekazujące sygnał przy współudziale białka G

[64], których profil ekspresji decyduje o wrażliwości komórek na bodziec chemotaktyczny [62,64]. Indukcja ekspresji genów kodujących chemokiny prozapalne jest natomiast wywoływana przez inne cytokiny lub bezpośrednio przez drobnoustroje w czasie trwania procesu zapalnego [24]. W przebiegu POChP chemokiny odgrywają istotną rolę w rekrutacji komórek procesu zapalnego z krwiobiegu do dróg oddechowych [5,44]. Są bowiem ważnymi czynnikami zarówno w ochronie płuc, jak i w degradacji tkanki płuc w wyniku ekspozycji na dym tytoniowy, szkodliwe cząstki lub gazy [38]. Zahamowanie aktywności chemokin lub zablokowanie ich receptorów może oddziaływać przeciwzapalnie, przeciwwirusowo i immunomodulacyjnie [24].

Cząsteczki chemokin charakteryzują się obecnością czterech reszt cystein, które tworzą dwa mostki disiarczkowe. Taka struktura cząsteczki chemokiny umożliwia jej wiązanie do swoistych receptorów na powierzchni komórek. Ze względu na wzajemne położenie tych reszt aminokwasowych wyróżnia się cztery podrodziny chemokin, których charakterystykę i przykłady przedstawiono w tabeli 2 [53,64]. Geny kodujące chemokiny CXC są umiejscowione głównie w chromosomie 4, natomiast geny kodujące chemokiny CC w chromosomie 17 [59].

CXCL8 - INTERLEUKINA 8

Budowa

Gen kodujący CXCL8 nosi nazwę *IL8*, znajduje się w chromosomie 4q12-q13 [42], składa się z czterech eksonów i trzech intronów (GenBank AF385628) [59]. Interleukina 8 jest chemokiną opisaną po raz pierwszy w 1987 r. [18], należącą do grupy CXC, do podgrupy zawierającej następującą sekwencję aminokwasów Glu-Leu-Arg (ELR) [59]. Obecność sekwencji ELR jest cechą charakterystyczną dla chemokin reagujących z receptorami CXCR1 i CXCR2 [2,29]. Najbardziej rozpowszechnioną postacią naturalnie występującej CXCL8 jest wariant składający się z 72 reszt aminokwasowych. Drugi wariant, śródbłonkowy, składa się z 77 reszt aminokwasowych, jest syntezowany przez komórki śródbłonka [53].

Tabela 2. Charakterystyka podrodzin cytokin [64]

Podrodzina	Charakterystyka	Populacje komórkowe podatne na działanie	Przykłady chemokin
CXC (α)	dwie pierwsze cysteiny oddzielone od siebie jedną resztą aminokwasową	neutrofile limfocyty	CXCL8 (IL-8) CXCL1 (GROα, MGSA)
CC (β)	dwie pierwsze cysteiny przylegają do siebie	limfocyty monocyty komórki tuczne eozynofile	CCL2 (MCP1) CCL5 (RANTES)
C (γ)	brakuje pierwszej i trzeciej cysteiny	limfocyty	XCCL1 (limfotaktyna, SCM-1α)
CX3C (δ)	dwie pierwsze cysteiny oddzielone są trzema resztami aminokwasowymi	komórki tuczne	CXCL1 (fraktalkina)

Indukcja i działanie

Region promotorowy genu kodującego chemokinę CXCL8 zawiera elementy wiążące czynniki transkrypcyjne NF- κ B oraz AP-1 lub C/EBP indukowane przez TNF i IL-1 β [59]. Sekwencje konsensowe między nukleotydami -91 i -71 są niezbędne do indukowanej przez IL-1 β , TNF i ester forbolu (PMA) transkrypcji genu *IL8* [57]. Wydaje się, że ekspresja chemokiny CXCL8 zależna od TNF jest regulowana przez kinazy z rodziny MAP, co w szczególności może być obserwowane w komórkach nabłonka dróg oddechowych [34]. Czynniki indukującymi wydzielanie CXCL8 mogą być również lipopolisacharydy (LPS) i elastaza neutrofilowa [46]. Wykazano m.in., że zmiany ekspresji genu *IL8* pod wpływem TNF obserwuje się wyłącznie na poziomie białka w tkance oskrzeli, natomiast poziom mRNA jest podobny w tkance nosa, komórkach nabłonka oskrzeli i drobnych dróg oddechowych. Tłumaczy się to mechanizmami regulacji poziomu CXCL8 w wyniku zmian potranskrypcyjnych i potranslacyjnych [46].

Czynniki prozapalne (TNF, IL-1 β , LPS) istotnie wpływają na stężenie CXCL8, a ich działanie może być dodatkowo zwiększone w wyniku obecności białka Wnt4, które stymuluje proliferację i przebudowę tkanek dróg oddechowych [19]. Podobnie jak inne czynniki prozapalne, białko Wnt jest indukowane przez stres oksydacyjny i wydaje się uczestniczyć w rozwoju POChP, głównie przez aktywację neutrofilów w sposób zależny od CXCL8. Okazuje się bowiem, że występuje silna korelacja między poziomem Wnt4 i poziomem ekspresji genu *IL8* w próbkach biopsji oskrzeli chorych na POChP, przy czym zwiększona transkrypcja genu *IL8* następuje dodatkowo w obecności IL-1 β i LPS [19]. Wiadomo, że szlak sygnałowy białka Wnt zawiera receptor LRP6, który jest fosforylowany przez nowo poznane białko macierzy zewnątrzkomórkowej – CCN1 (Cyr61, CTGF, Nov). Wykazano, że komórki nabłonka płuc pod wpływem dymu tytoniowego (lub ekstraktu z dymu tytoniowego – CSE) są zdolne do wytwarzania CCN1. Ostatecznym skutkiem jest wytwarzanie CXCL8 oraz rekrutacja neutrofilów do wnętrza miąższu płuc [36].

LPS, który działa indukująco na wytwarzanie CXCL8, jest składnikiem ściany komórkowej bakterii Gram-ujemnych, którymi z powodu fermentacji może być zanieczyszczony tytoń. Takie elementy strukturalne drobnoustrojów jak LPS, DNA i RNA mogą aktywować receptory Toll-podobne (TLR) [39]. Podwyższona ekspresja genu *IL8* w ludzkich neutrofilach, po ekspozycji na ekstrakt dymu tytoniowego, jest związana z aktywacją należącego do tej rodziny receptora TLR9 [37].

Istnieją dane wskazujące, że chemokina CXCL8 oprócz tego, że jest silnym chemoatraktantem neutrofilów, podwyższa również ilość mRNA dwóch głównych genów mucyn – *MUC5AC* i *MUC5B*. Taka funkcja chemokiny CXCL8 może się przyczyniać do wzmożonego wytwarzania mucyn u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i w ten

sposób sprzyjać nadmiernemu wytwarzaniu śluzu, którego obecność powoduje wzrost występowania zakażeń bakteryjnych. Dlatego też strategie terapeutyczne mające na celu obniżenie stężenia CXCL8 wydają się skutecznym działaniem w leczeniu stanu zapalnego i nadmiernej sekrecji śluzu w POChP [11]. Wykazano, że N-acetylo-L-cysteina (NAC) będący prekursorem glutationu jest inhibitorem CXCL8, MUC5AC, IL-6 i TNF, przez hamowanie czynnika NF- κ B i fosforylację MAPK p38 powoduje redukcję objawów klinicznych i liczby zaostrzeń POChP, co jest szczególnie pożądane w czasie leczenia tej choroby [35].

Powyższe dane sugerują, że ekspresja genu *IL8* jest indukowana w swoistym mikrośrodowisku stanu zapalnego w drogach oddechowych chorych na POChP. Środowiskiem takim są komórki nabłonka dróg oddechowych, które jako pierwsze są narażone na destrukcyjne działanie dymu tytoniowego. W odpowiedzi na dym tytoniowy komórki te wytwarzają CXCL8, co sprzyja rekrutacji neutrofilów do tkanek płucnych. Te, gdy są obecne w drogach oddechowych chorych na POChP uwalniają elastazy, które mogą stymulować komórki nabłonka do wytwarzania większej ilości CXCL8 [18]. Wykazano, że komórki nabłonka dróg oddechowych osób zdrowych są zdolne do zwiększonego wytwarzania CXCL8 w odpowiedzi na ekstrakt dymu tytoniowego, w przeciwieństwie do komórek nabłonka chorych na POChP. Może to wskazywać na ograniczenie zdolności do odpowiedzi odpornościowej u pacjentów z POChP, a to może powodować zaburzenia w usuwaniu patogenów z dróg oddechowych, a tym samym częstsze zakażenia drobnoustrojami i zapalenia płuc [41]. Wykazano, że stężenie CXCL8 wykazuje dodatnią korelację z liczbą neutrofilów, stężeniem mieloperoksydazy (MPO), elastazy i tlenu azotu [45]. Wśród pacjentów z komplikacjami w postaci przewlekłego serca płucnego zaobserwowano znaczny wzrost stężenia CXCL8 w indukowanej płwocinie oraz obniżone stężenie IL-10, która działa przeciwzapalnie. Ponadto wykazano, że istnieje ujemna korelacja między stężeniem CXCL8 w indukowanej płwocinie a wartościami wskaźników spirometrycznych – natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_{1%}), wskaźnika Tiffeneau (FEV₁/FVC) i ciśnienia parcjalnego tlenu (PaO₂) oraz silnie dodatnia korelacja z wartością ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla (PaCO₂) [20]. Ujemna korelacja występuje również między stężeniem CXCL8 i wartościami FEV₁ u chorych z częstymi zaostrzeniami POChP; stężenie CXCL8 w płwocinie jest u nich wyższe niż u tych, u których zaostrzenia POChP nie występują [13]. Wszystkie te dane wskazują, że istnieje silny związek między podwyższonym stężeniem CXCL8 w płwocinie a fizjologiczną, jak również patologiczną czynnością płuc.

Ponadto wykazano, że CXCL8 jako chemoatraktant i aktywator neutrofilów powoduje przejściowe zmiany kształtu tych komórek, wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia, egzocytozę z uwalnianiem enzymów i białek wewnątrzkomórkowych organelli i wybuch oddechow [18]. Neutrofile wpływają na przewlekły charakter procesu zapalnego przez kierowanie sygnałami, które inicjują

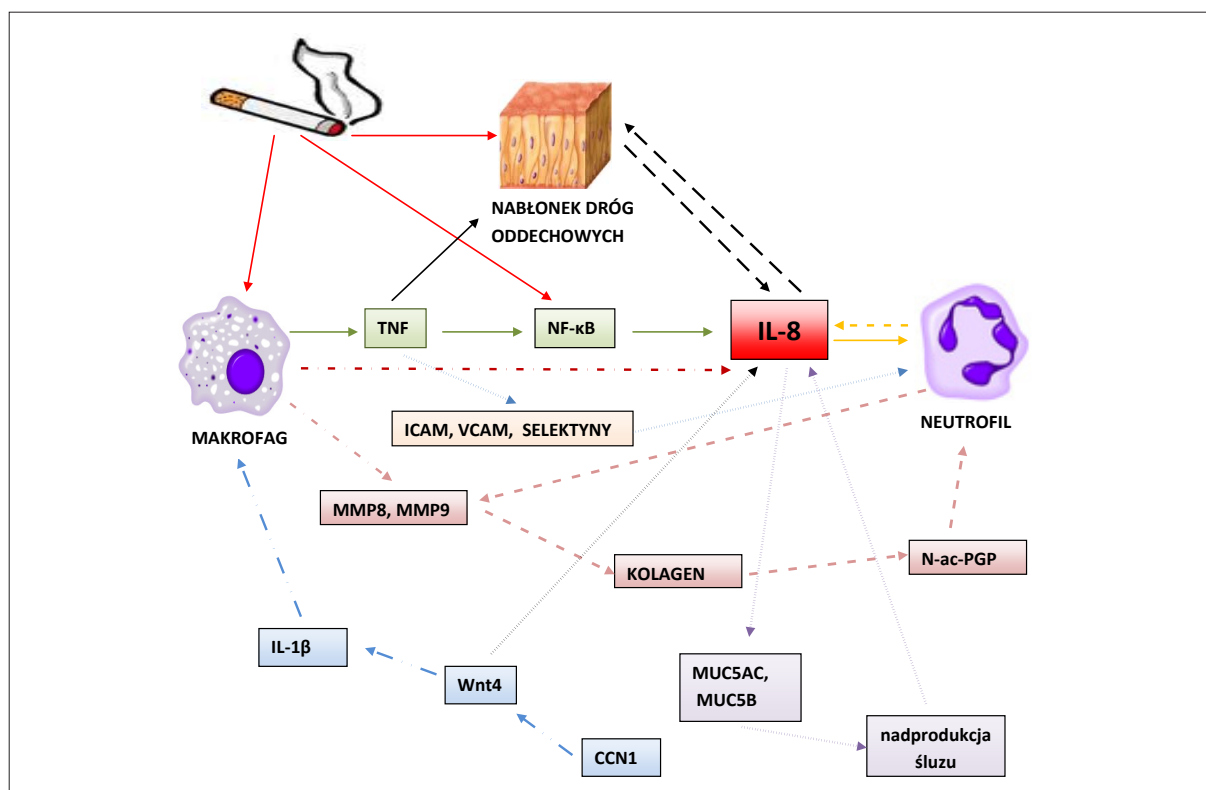
ich rekrutację do tkanek. Czynnikiem chemotaktycznym neutrofilów jest także pochodzący z macierzy zewnątrzkomórkowej tripeptyd Pro-Gly-Pro (PGP) występujący w płwocinie pacjentów chorych na POChP [43,56]. PGP powstaje w wyniku degradacji kolagenu przez swoiste metaloproteiny (MMPs) i endopeptydazę propylową (PE). Istnieją badania wskazujące, że PGP i CXCL8 działają z udziałem wspólnych receptorów, którymi są CXCR1 i CXCR2 [26]. W wyniku działania związków zawartych w dymie tytoniowym N-koniec PGP może ulegać acetylacji (N-Ac-PGP), co zwiększa jego działanie chemotaktyczne oraz stabilność. Wykazano, że N-Ac-PGP silnie stymuluje uwalnianie CXCL8 z neutrofilów *in vitro* i IL-1 *in vivo*, co może wskazywać na różne szlaki działania chemotaktycznego na neutrofile oraz może powodować samotrwalenie neutrofilowego stanu zapalnego w płucach [43].

Opisane mechanizmy indukują reakcję zapalną w drogach oddechowych chorych na POChP, u których CXCL8 jest dominującą cytokiną w indukowanej płwocinie oraz w BAL [20,29]. Sugeruje to znamienne rolę tej cząsteczki w podtrzymaniu stanu zapalnego towarzyszącego chorobie ryc. 1.

BIOMARKERY POChP

Jednym z celów badań prowadzonych nad patogenezą i przebiegiem POChP jest znalezienie swojego bio-

markera, który będzie przydatny w praktyce klinicznej w wykrywaniu tej choroby, ocenie stanu zaawansowania, rozpoznawaniu zaostrzeń POChP, prognozowaniu przebiegu choroby i monitorowaniu skuteczności leczenia [10,55]. FEV1 jest powszechnie stosowany do oceny stopnia zaawansowania choroby, jest jednak nieswoisty dla POChP, nie odzwierciedla różnorodności cech i stanu klinicznego chorych oraz niewystarczająco dokładnie pozwala ocenić wyniki leczenia [54]. Potencjalnymi biomarkerami POChP mogą być chemokiny i cytokiny (CXCL8, IL-6, TNF); białka ostrej fazy (białko C-reaktywne, neopteryna, fibrynogen, surowiczy amyloid A); hormokiny (prokalcytonina, kopeptyna, endotelina 1), a także peptydy natriuretyczne (przedsionkowy peptyd natriuretyczny, pro-ANP, pro-BNP) [10]. Jak dotąd najwięcej uwagi w trakcie poszukiwania markera POChP poświęcono CXCL8 i TNF [51]. Potencjalnym biomarkerem zapalenia dróg oddechowych w POChP jest ponadto liczba neutrofilów, która w indukowanej płwocinie chorych na POChP jest wyższa w porównaniu z grupą kontrolną, ale też wydaje się korelować ze stopniem zaawansowania choroby [43,55]. Wiadomo, że istnieje ścisła korelacja między zmianami stężenia krążących cytokin a przebiegiem klinicznym POChP [9] (tab. 3). Ponieważ choroby płuc (przede wszystkim POChP) są czwartą przyczyną zgonów w Polsce [22,52], prowadzenie badań nad patogenezą, profilaktyką i leczeniem



Ryc. 1. Czynniki indukujące wytwarzanie IL-8 w nabłonku dróg oddechowych w wyniku ekspozycji na dym tytoniowy; TNF - czynnik martwicy nowotworu; NF-κB - jądrowy czynnik transkrypcyjny; ICAM – międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna; VCAM – naczyniowa cząsteczka adhezyjna; MMP - metaloproteiny; N-ac-PGP - acylowany N-koniec tripeptydu Pro-Gly-Pro; IL-1β - interleukina 1β; Wnt4 - białko; CCN1 - białko macierzy zewnątrzkomórkowej – Cyr61, CTGF, Nov; MUC5AC – mucyna 5A; MUC5B - mucyna 5B

wyduje się uzasadnione. W Polsce częstość zachorowań na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc szacuje się na około 10%, a zrozumienie mechanizmów patogenezы, które powodują rozwój przewlekłej obturacyjnej choroby płuc może umożliwić opracowanie nowych sposobów jej leczenia [12].

TERAPIE POChP A CXCL8

Postępowanie lecznicze w POChP jest uzależnione od zaawansowania objawów choroby oraz stopnia ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Podstawą objawowego leczenia POChP jest stosowanie leków rozszerzających oskrzela (antycholinergików, β_2 -mimetyków i metyloksantyn) [39].

Inną grupą leków stosowaną w leczeniu choroby są wziewne kortykosteroidy (WGSK), które jednak nie zatrzymują postępu choroby ze względu na swoją niewielką skuteczność w hamowaniu zapalenia występującego w POChP, głównie dlatego, że jest ono związane z aktywacją neutrofilów, limfocytów CD8⁺ i makrofagów, a komórki te cechują się małą wrażliwością na działanie glikokortykosteroidów. Wykazano, że terapia skojarzona z wykorzystaniem WGKS i inhibitora kinazy p38 α , która indukuje wydzielanie CXCL8 jest u chorych na POChP skuteczniejsza, ze względu na to, że inhibitor kinazy p38 α znacznie zwiększa działanie przeciwzapalne glikokortykosteroidów [15].

Terapia mająca na celu ograniczenie liczby zaostrzeń choroby za pomocą inhibitorów receptorów muskarynowych (tiotropium) obniża w indukowanej płwocinie stężenie IL-6 i MPO, natomiast stężenie CXCL8 ulega podwyższeniu [49]. Może to być skutkiem ograniczonego wytwarzania śluzu przez komórki dróg oddechowych, co powoduje wzrost stężenia cytokin. Nie można jednak wykluczyć, że obecnie stosowane metody pomiaru stężenia cytokin w płwocinie mogą być niewystarczające. Skuteczność terapeutyczna tiotropium, czyli ograniczenie częstości zaostrzeń POChP, nie wydaje się

więc skutkiem ograniczenia miejscowego i układowego stanu zapalnego, a najprawdopodobniej wynika m.in. ze zmniejszenia dynamicznego rozrędia płuc oraz ograniczonego wytwarzania śluzu [49].

Ponieważ CXCL8 jest czynnikiem indukującym stan zapalny w przebiegu POChP, to obniżenie stężenia tej cytokiny może być czynnikiem hamującym postępy choroby. Wyniki badań wskazujące na możliwości obniżenia stężenia chemokiny CXCL8 w indukowanej płwocinie przez wdrożenie leczenia farmakologicznego oraz fizjoterapii, czyli zastosowanie ćwiczeń o niewielkiej intensywności, które poprawiają tolerancję wysiłku fizycznego, zmniejszają duszności oraz częstość zaostrzeń POChP [60]. Codzienna aktywność fizyczna jest najlepszym czynnikiem predykcyjnym wydłużającym przeżycie chorych na POChP [63]. W czasie trwania choroby występuje osłabienie pracy mięśni, z którym wiąże się niedobór witaminy D. Wykazano, że skuteczność rehabilitacji może być poprawiona w wyniku suplementacji witaminą D, której działanie immunomodulujące i przeciwzapalne może wpływać na funkcję płuc [16,25,33].

PODSUMOWANIE

CXCL8 jest podstawowym mediatorem stanu zapalnego u chorych na POChP, w terapii choroby stosuje się leczenie kortykosteroidami, które redukują wytwarzanie tej chemokiny [29,49], podobnie jak aktywność fizyczna [60]. Wydaje się również, że spożywanie czerwonego wina zawierającego resweratrol, który hamuje ekspresję cytokin/chemokin przez aktywację sirtuiny 1 (deacetylaza SIRT1) może się przyczynić do ograniczenia liczby zaostrzeń POChP, co bezpośrednio przekłada się na wydłużenie czasu przeżycia pacjentów [31]. Niemniej jednak do poznania metod skuteczniejszej terapii, zahamowania postępu choroby, a być może również zwalczania POChP, brakuje wiadomości na temat patogenezы choroby, w tym mechanizmów odpowiedzialnych za samoutrwalenie neutrofilowego stanu zapalnego, którego głównym czynnikiem jest CXCL8.

Tabela 3. Powiązanie zmian stężenia krążących cytokin z przebiegiem klinicznym w POChP [9,10]

Parametr	Zmiana parametru w surowicy	Działanie
IL-8	Wzrost	Aktywacja i wzrost liczby granulocytów i monocytów we krwi Osłabienie mięśniowe
IL-6	Wzrost	Indukcja uwalniania białka C-reaktywnego Zaostrzenia POChP Osłabienie i zanik mięśni szkieletowych Obniżenie wydolności wysiłkowej
TNF i rozpuszczalny receptor TNF	Wzrost	Leukocytoza Infiltracja neutrofilów do innych narządów (serce, wątroba, śledziona) Kacheksja Atrofia mięśni szkieletowych

PÍSMIENICTWO

- [1] Adcock I.M., Lane S.J.: Mechanisms of steroid action and resistance in inflammation. Corticosteroid-insensitive asthma: molecular mechanisms. *J. Endocrinol.*, 2003; 178: 347-355
- [2] Baggiolini M.: Chemokines in pathology and medicine. *J. Intern. Med.*, 2001; 250: 91-104
- [3] Barnes P.J.: Chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.*, 2000; 343: 269-280
- [4] Barnes P.J.: Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol. Rev.*, 2004; 56: 515-548
- [5] Barnes P.J.: The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Invest.*, 2008; 118: 3546-3556
- [6] Barnes P.J., Adcock I.M.: Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: a lethal association. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2011; 184: 866-867
- [7] Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A.: Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanism. *Eur. Respir. J.*, 2003; 22: 672-688
- [8] Batura-Gabryel H.: Zmiany ogólnoustrojowe u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. *Pneumonol. Alergol. Pol.*, 2009; 77: 180-185
- [9] Batura-Gabryel H.: POChP jako choroba systemowa. *Terapia*, 2010; 9: 6-11
- [10] Batura-Gabryel H.: Biomarkery w POChP – czy są nam potrzebne. *Pneumonol. Alergol. Pol.*, 2011; 79: 144-150
- [11] Bautista M.V., Chen Y., Ivanova V.S., Rahimi M.K., Watson A.M., Rose M.C.: IL-8 regulates mucin gene expression at the posttranscriptional level in lung epithelial cells. *J. Immunol.*, 2009; 183: 2159-2166
- [12] Bednarek M.: Zespół nakładania przewlekłej obturacyjnej choroby płuc i obturacyjnego bezdechu sennego. *Pneumonol. Alergol. Pol.*, 2011; 79: 67-69
- [13] Bhowmik A., Seemungal T.A., Sapsford R.J., Wedzicha J.A.: Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax*, 2000; 55: 114-120
- [14] Blanc P.D., Menezes A.M., Plana E., Mannino D.M., Hallal P.C., Toren K., Eisner M.D., Zock J.P.: Occupational exposures and COPD: anecological analysis of international data. *Eur. Respir. J.*, 2009; 33: 298-304
- [15] Chazan R.: Nowe leki w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc. *Pneumonol. Alergol. Pol.*, 2011; 79: 232-238
- [16] Chazan R.: Nowe możliwości terapeutyczne w POChP. *Pneumonol. Alergol. Pol.*, 2013; 81: 154-161
- [17] Chorostowska-Wynimko J., Domagała-Kulawik J., Fijałkowska A., Korzeniewska Koseła M., Kuca P., Radzikowska E., Szturmowicz M.: Nowości z Kongresu ERS w Barcelonie, 18-22 września 2010 (cz.I). *Pneumonol. Alergol. Pol.*, 2011; 79: 151-164
- [18] Chung K.F.: Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.*, 2001; 18: 50-59
- [19] Durham A.L., McLaren A., Hayes B.P., Caramori G., Clayton C.L., Barnes P.J., Chung K.F., Adcock I.M.: Regulation of Wnt4 in chronic obstructive pulmonary disease. *FASEB J.*, 2013; 27: 2367-2381
- [20] Feng E., Wan R., Yang S., Yan Z., Wang S., He W., Zhang Y., Yin H., Chen Z., Liu R.: Expression levels of induced sputum IL-8 and IL-10 and drug intervention effects in patients with acute exacerbated COPD complicated with chronic cor pulmonale at high altitude. *Exp. Ther. Med.*, 2013; 6: 747-752
- [21] Gilmour P.S., Rahman I., Hayashi S., Hogg J.C., Donaldson K., Macnee W.: Adenoviral E1A primes alveolar epithelial cells to PM10-induced transcription of interleukin-8. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 2001; 281: L598-L606
- [22] Górecka D., Jassem E., Pierzchała W., Śliwiński P.: Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). *Pneumonol. Alergol. Pol.*, 2012; 80: 220-254
- [23] Górecka D., Puścińska E.: Profilaktyka przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. *Pneumonol. Alergol. Pol.*, 2011; 79: 239-245
- [24] Grodecka M., Waśniowska K.: Interceptory – „ciche” receptory chemokin. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2007; 61: 231-239
- [25] Hornikx M., Van Remoortel H., Lehouck A., Mathieu C., Maes K., Gayan-Ramirez G., Decramer M., Troosters T., Janssens W.: Vitamin D supplementation during rehabilitation in COPD: a secondary analysis of a randomized trial. *Respir. Res.*, 2012; 13: 84-92
- [26] Jackson P.L., Noerager B.D., Jablonsky M.J., Hardison M.T., Cox B.D., Patterson J.C., Dhanapal B., Blalock J.E., Muccio D.D.: A CXCL8 receptor antagonist based on the structure of N-acetyl-proline-glycine-proline. *Eur. J. Pharmacol.*, 2011; 668: 435-442
- [27] Jeffery P.K.: The roles of leukotrienes and the effects of leukotriene receptor antagonists in the inflammatory response and remodeling of allergic asthma. *Clin. Exp. Allergy*, 2001; 1: 148-153
- [28] Kałuska K., Ziora D.: Remodeling dróg oddechowych w astmie oskrzelowej i POChP cz.I. Zmiany strukturalne w oskrzelach. *Alergia Astma Immunologia*, 2005; 10: 109-115
- [29] Kaur M., Singh D.: Neutrophil chemotaxis caused by chronic obstructive pulmonary disease alveolar macrophages: the role of CXCL8 and the receptors CXCR1/CXCR2. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2013; 347: 173-180
- [30] Knight D.: Epithelium-fibroblast interactions in response to airway inflammation. *Immunol. Cell Biol.*, 2001; 79: 160-164
- [31] Knobloch J., Wahl C., Feldmann M., Jungck D., Strauch J., Stöbel E., Koch A.: Resveratrol attenuates the release of inflammatory cytokines from human bronchial smooth muscle cells exposed to lipoteichoic acid in chronic obstructive pulmonary disease. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 2014; 2: 202-209
- [32] Król M., Kraus-Filarska M., Obojski A.: Patogeneza przewlekłej obturacyjnej choroby płuc – udział komórek i cytokin w procesie zapalnym. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2007; 16: 277-285
- [33] Lange N.E., Sparrow D., Vokonas P., Litonjua A.A.: Vitamin D deficiency, smoking and lung function in the normative aging study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2012; 186: 616-621
- [34] Li J., Kartha S., Iasvovskaia S., Tan A., Bhat R.K., Manaligod J.M., Page K., Brasier A.R., Hershenson M.B.: Regulation of human airway epithelial cell IL-8 expression by MAP kinases. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2002; 283: L690-L699
- [35] Mata M., Morcillo E., Gimeno C., Cortijo J.: N-acetyl-L-cysteine (NAC) inhibit mucin synthesis and pro-inflammatory mediators in alveolar type II epithelial cells infected with influenza virus A and B and with respiratory syncytial virus (RSV). *Biochem. Pharmacol.*, 2011; 82: 548-555
- [36] Moon H.G., Zheng Y., An C.H., Kim Y.K., Jin Y.: CCN1 secretion induced by cigarette smoking extracts augments IL-8 release from bronchial epithelial cells. *PLoS One*, 2013; 8: e.68199
- [37] Mortaz E., Adcock I.M., Ito K., Kraneveld A.D., Nijkamp F.P., Folkerts G.: Cigarette smoke induces CXCL8 production by human neutrophils via activation of TLR9 receptor. *Eur. Respir. J.*, 2010; 36: 1143-1154
- [38] Mortaz E., Henricks P.A., Kraneveld A.D., Givi M.E., Garssen J., Folkerts G.: Cigarette smoke induces the release of CXCL-8 from bronchial epithelial cells via TLRs and induction of the inflammation. *Biochim. Biophys. Acta*, 2011; 1812: 1104-1110
- [39] Mróz R., Skopiński T., Hołownia A., Chyczewska E., Braszko J.J.: Leczenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc – bronchodylata-

cja i przeciwwzapalna farmakoterapia celowana. *Pneumonol. Alergol. Pol.*, 2011; 79: 32-38

[40] Mróz R.M., Szulakowski P., Pierzchała W., Chyczewska E., Mac-Nee W.: Patogeneza przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Część I. Podłoże komórkowe. *Wiad. Lek.*, 2006; 59: 92-96

[41] Nadigel J., Audusseau S., Baglole C.J., Eidelman D.H., Hamid Q.: IL-8 production in response to cigarette smoke is decreased in epithelial cells from COPD patients. *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 2013; 5: 596-602

[42] OMIM. www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/ (19.05.2014)

[43] Overbeek S.A., Henricks P.A., Srien A.I., Koelink P.J., de Kruijff P., Lim H.D., Smit M.J., Zaman G.J., Garssen J., Nijkamp F.P., Kraneveld A.D., Folkerts G.: N-acetylated Proline-Glycine-Proline induced G-protein dependent chemotaxis of neutrophils is independent of CXCL8 release. *Eur. J. Pharmacol.*, 2011; 668: 428-434

[44] Overbeek S.A., Kleinjan M., Henricks P.A., Kamp V.M., Ricciardolo F.L., Georgiou N.A., Garssen J., Kraneveld A.D., Folkerts G.: Chemo-attractant N-acetyl proline-glycine-proline induces CD11b/CD18-dependent neutrophil adhesion. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2013; 1830: 2188-2193

[45] Panzner P.: Cytokiny w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc oraz przewlekłym zapaleniu oskrzeli. *Alergia Astma Immunologia*, 2002; 7: 91-99

[46] Paplińska-Goryca M., Nejman-Gryz P., Chazan R., Grubek-Jaworska H.: The expression of the eotaxins IL-6 and CXCL8 in human epithelial cells from various levels of the respiratory tract. *Cell Mol. Biol. Lett.*, 2013; 18: 612-630

[47] Passowicz-Muszyńska E., Gostkowska-Malec A., Jankowska R., Piesiak P.: Przewlekła obturacyjna choroba płuc a choroby układu sercowo-naczyniowego. *Pneumonol. Alergol. Pol.*, 2010; 1: 28-32

[48] Pierzchała W., Barczyk A., Górecka D., Śliwiński P., Zieliński J.: Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). *Pneumonol. Alergol. Pol.*, 2010; 78: 318-347

[49] Powrie D.J., Wilkinson T.M., Donaldson G.C., Jones P., Scrine K., Viel K., Kesten S., Wedzicha J.A.: Effect of tiotropium on sputum and serum inflammatory markers and exacerbations in COPD. *Eur. Respir. J.*, 2007; 3: 472-478

[50] Prescott E., Bjerg A.M., Andersen P.K., Lange P., Vestbo J.: Gender difference in smoking effects on lung function and risk of

hospitalization for COPD: results from Danish longitudinal population study. *Eur. Respir. J.*, 1997; 10: 822-827

[51] Rennard S.I.: Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonol. Alergol. Pol.*, 2011; 79: 132-138

[52] Rocznik demograficzny 2010. Główny Urząd Statystyczny, 2011

[53] Rollins B.: Chemokines. *Blood*, 1997; 90: 909-928

[54] Sin D., Vestbo J.: Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Amer. Thorac. Soc.*, 2009; 6: 543-545

[55] Singh D., Edwards L., Tal-Singer R., Rennard S.: Sputum neutrophils as a biomarker in COPD: findings from the ECLIPSE study. *Respir. Res.*, 2010; 11: 77-89

[56] Snelgrove R.J.: Targeting of a common receptor shared by CXCL8 and N-Ac-PGP as a therapeutic strategy to alleviate chronic neutrophilic lung diseases. *Eur. J. Pharmacol.*, 2011; 667: 1-3

[57] Stein B., Baldwin A.S Jr.: Distinct mechanisms for regulation of the interleukin-8 gene involve synergism and cooperativity between C/EBP and NF-kappa B. *Mol. Cell Biol.*, 1993; 11: 7191-7198

[58] Stoller J.K., Aboussouan L.S.: A review of a α_1 -antitrypsin deficiency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2012; 185: 246-259

[59] Strieter R.M.: Interleukin-8: a very important chemokine of the human airway epithelium. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2002; 283: L688-L689

[60] Szczegielniak J., Bogacz K., Łuniewski J., Majorczyk E., Tukiendorf A., Czerwiński M.: Wpływ fizjoterapii na stężenie interleukiny-8 u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. *Pneumonol. Alergol. Pol.*, 2011; 79: 184-188

[61] Śliwiński P.: Współistnienie astmy i POChP. *Alergia*, 2009; 2: 13-18

[62] Van Damme J., Mantovani A.: Editorial. From cytokines to chemokines. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2005; 6: 549-551

[63] Waschki B., Kirsten A., Holz O., Müller K.C., Meyer T., Watz H., Magnussen H.: Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest*, 2011; 140: 331-342

[64] Waśniowska K.: Chemokiny – perspektywy zastosowania związków blokujących ich działanie w terapii. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2004; 58: 37-46

Autorka deklaruje brak potencjalnych konfliktów interesów.