

Krzysztof Pałgan, Zbigniew Bartuzi, Magdalena Żbikowska-Götz

Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet im. Mikołaja Kopernika w Toruniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Z. Bartuzi

Komórki dendrytyczne a alergie

Dendritic cells and allergy

Abstract

Dendritic cells (DC) are pivotal regulator of immune reactivity and immune tolerance. The aim of this paper is to present the current knowledge on the dendritic cell development, biology and their role in asthma and immunotherapy.

Key words: dendritic cells, asthma, immunotherapy

Pneumonol. Alergol. Pol. 2009; 77: 528–532

Streszczenie

Komórki dendrytyczne odgrywają kluczową rolę w regulacji aktywności układu immunologicznego. Celem pracy jest przedstawienie aktualnych poglądów na pochodzenie, biologię komórek dendrytycznych oraz znaczenie tych komórek w astmie oskrzelowej i immunoterapii.

Słowa kluczowe: komórki dendrytyczne, astma oskrzelowa, immunoterapia

Pneumonol. Alergol. Pol. 2009; 77: 528–532

Komórki dendrytyczne (DC, *dendritic cell*) stanowią pomost pomiędzy odpornością wrodzoną a nabytą. Komórki te, ze względu na kluczową rolę w rozpoznawaniu i prezentacji antygenów, w ostatnim czasie cieszą się szczególnym zainteresowaniem. Najnowsze doniesienia dowodzą, że DC są zaliczane do ważnych modulatorów reakcji immunologicznych, a zwłaszcza reakcji alergicznych [1]. Kolejnym fundamentalnym ogniwem w rozwoju chorób alergicznych są limfocyty T-regulatorowe (Treg, *allergen-specific regulatory T cells*). Komórki Treg zostały wyodrębnione z populacji limfocytów T na podstawie funkcji, jaką odgrywają w czasie toczących się reakcji immunologicznych. Komórki te wpływają na aktywność wszystkich limfocytów, w tym także o profilach Th1, Th2 oraz komórek prezentujących antygen (APC, *antigen-presenting cells*).

Stwierdzono, że dzięki interakcji pomiędzy DC i Treg możliwa jest modulacja reakcji alergicznych [2].

Pochodzenie i różnicowanie komórek dendrytycznych

Odkrycie przed około 30 laty komórek dendrytycznych sprawiło, że coraz lepiej zaczynają być rozumiane mechanizmy reakcji immunologicznych, a szczególnie układ prezentujący antygen [3]. Różnicowanie linii komórek dendrytycznych rozpoczyna się w szpiku kostnym. Komórką macierzystą, z której powstają różne linie komórek dendrytycznych, jest multipotencjalna komórka szpiku kostnego CD34⁺. W zależności od czynników oddziałujących, CD34⁺ mogą różnicować się w ko-

Adres do korespondencji: dr n. med. Krzysztof Pałgan, Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych, *Collegium Medicum* UMK, Szpital Uniwersytecki Nr 2 im. dr. J. Bizuela, ul. Ujejskiego 75, 85–165 Bydgoszcz, e-mail: palgank@wp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 19.03.2008 r.
Copyright © 2009 Via Medica
ISSN 0867–7077

mórki dendrytyczne skóry, zwane też komórkami Langerhansa oraz w komórki dendrytyczne zasiedlające różne narządy. Badania przeprowadzone *in vitro* wykazały, że granulocytarno-makrofagalny czynnik stymulujący tworzenie kolonii (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony stimulating factor*) jest najważniejszym bodźcem, który powoduje różnicowanie komórki prekursorowej w te dwie podstawowe linie komórek. Dalsze różnicowanie zależy od rodzaju czynnika wpływającego na DC. W obecności transformującego czynnika wzrostu (TGF- β , *transforming growth factor- β*), przy udziale skórno-antygeny związane z limfocytami (CLA, *cutaneous lymphocyte-associated antigen*) oraz CD11c i CD1a, komórki prekursorowe ewoluują w kierunku komórek Langerhansa. Z kolei w obecności GM-CSF, interleukiny-4 (IL-4) i czynnika martwicy nowotworu α (TNF α , *tumor necrosis factor α*) różnicują się w kierunku komórek dendrytycznych zasiedlających różne narządy [3, 4].

Badania przeprowadzone w warunkach hodowli tkankowej wykazały, że możliwe jest również przeobrażanie monocytów oraz linii komórek plazmatycznych w komórki o właściwościach komórek dendrytycznych. W przypadku monocytów CD14 różnicowanie w kierunku komórek dendrytycznych następuje pod wpływem IL-4 i GM-CSF. Zróżnicowane w ten sposób monocyty określane są mianem DC1. Z kolei linia komórek plazmatycznych stymulowana IL-3, CD40 lub antygenami bakteryjnymi daje komórki dendrytyczne zwane potocznie plazmatycznymi, określanymi również jako DC2 [5, 6].

Wstępnie zróżnicowane i ukierunkowane DC migrują drogą naczyń krwionośnych do różnych narządów, z wyjątkiem mózgu. Następnie osiedlają się i organizują liczne wypustki, dzięki którym mają lepszy kontakt z antygenami. Komórki dendrytyczne, które dotarły i osiedliły się w narządach są niedojrzałe. Charakteryzują się dużymi zdolnościami do fagocytozy. Zasadnicza funkcja tych DC polega na rozpoznawaniu antygenów, ale istnieją doniesienia wskazujące na to, że komórki te posiadają zdolność fagocytozy ciałek apoptotycznych, komórek nekrotycznych oraz bakterii. Komórki dendrytyczne obdarzone są bardzo licznymi receptorami dla chemokin zapalnych, dzięki którym mogą migrować do miejsc, w których toczą się reakcje zapalne. Niedojrzałe DC posiadają niewielkie zdolności wytwarzania i wydzielania cytokin. W czasie dojrzewania liczba wspomnianych receptorów chemokinowych zmniejsza się na korzyść receptora CCR7, który umożliwia migrację DC do narządów limfatycznych bogatych w limfocyty T. W narządach limfatycznych zachodzi pre-

zentacja antygenów limfocytom T, a ponadto komórki te zwiększają ekspresję antygenów zgodności tkankowej i integryn oraz wytwarzanie cytokin. Zmianom funkcjonalnym towarzyszą przeobrażenia morfologiczne w obrębie komórek DC, polegające na przebudowie cytoszkieletu, powstawaniu licznych wakuoli oraz wypustek tworzących „welon” otaczający komórkę dendrytyczną [6, 7].

Znaczenie receptorów TLR w aktywacji komórek dendrytycznych

Podstawowa obrona immunologiczna dzieli się na reakcje wrodzone i nabyte. Wrodzona odpowiedź immunologiczna, określana także jako nieswoista czy też niespecyficzna, była modyfikowana i rozwijała się przez miliony lat wraz z ewolucją poszczególnych organizmów.

W odpowiedzi immunologicznej nabytej dochodzi do wyselekcjonowania klonów limfocytów B i T, które są swoiste dla danego antygeny, oraz do wytworzenia pamięci immunologicznej. W przeciwieństwie do nabytej odporności, która jest w stanie wytworzyć adekwatną odpowiedź na miliony różnych antygenów, wrodzona odpowiedź immunologiczna związana jest z receptorami, które wykrywają całe klasy i grupy antygenów. Receptory te, zwane *pattern recognition receptors* (PRR), rozpoznają całe grupy antygenów charakterystycznych dla bakterii gram dodatnich i ujemnych, grzybów oraz wirusów. Częsteczki rozpoznawane przez PRR określane są mianem *patogen-associated molecular patterns* (PAMP). Rola wrodzonej odporności immunologicznej polega głównie na szybkiej sygnalizacji o rozpoczynającej się infekcji. U kręgowców receptory TLR (*toll-like receptors*), poza komórkami dendrytycznymi, występują również na powierzchni komórek uczestniczących w reakcjach alergicznych. Receptory te wykryto na powierzchni komórek tucznych, limfocytów T i w fagocytach jednojądrzastych. Obecność TLR wykazano także na komórkach śródbłonna, nabłonkowych oraz na fibroblastach [8].

Receptory TLR należą do białek błonowych i składają się z części zewnątrzkomórkowej i wewnątrzkomórkowej. Fragment zewnątrzkomórkowy TLR zawiera liczne, powtarzające się sekwencje bogate w leucynę. Z kolei część cytoplazmatyczna TLR wykazuje duże podobieństwo do receptora dla IL-1. Fragment ten określane jest jako Toll/IL-1, a skrótowo — TIR. Fragment TIR receptora TLR jest odpowiedzialny za przekazywanie informacji do jądra komórkowego poprzez kinazy i czynniki transkrypcyjne. Do tej pory zidentyfikowano 11 TLR, jednak rola poszczególnych recep-

Tabela 1. Rodzaje TLR i struktury rozpoznawane przez te receptory [8, 9]**Table 1. TLR and their targets [8, 9]**

Receptor	Rodzaj struktury rozpoznawanej
TLR2/TLR1	Lipoproteiny Struktury niektórych pasożytów, np. <i>Trypanosoma cruzi</i> Struktury bakterii: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
TLR3	Podwójne łańcuchy RNA (wirusy zawierające RNA)
TLR4	Lipopolisacharydy Białka szoku termicznego (HSP) Białko F pochodzenia wirusowego
TLR5	Flagellina (element budowy rzęsek bakteryjnych)
TLR7	Pojedyncze łańcuchy RNA bogate w gwanozynę
TLR8	i urydynę
TLR9	DNA pochodzenia bakteryjnego i wirusowego

torów nie jest jeszcze dobrze znana (tab. 1). Na przykład TLR 1, 2, 4, 5 i 6 są odpowiedzialne za rozpoznanie antygenów bakteryjnych, natomiast TLR 3, 7, 8 i 9 mają rozpoznawać antygeny wewnątrzkomórkowe, takie jak kwasy nukleinowe czy wirusy. Udowodniono, że u myszy TLR 11 jest odpowiedzialny za identyfikację bakterii wywołujących zakażenie układu moczowego [9].

Rola komórek dendrytycznych w regulacji reakcji immunologicznych

Wyniki najnowszych badań jednoznacznie pokazują, że komórki dendrytyczne są najważniejszym elementem regulacji odpowiedzi immunologicznej. W zależności od fenotypu komórek dendrytycznych, a szczególnie od rozpuszczalnych cząsteczek na ich powierzchni, DC modulują reakcje immunologicznie. Dowiedziono, że komórki dendrytyczne wpływają praktycznie na wszystkie populacje limfocytów T. Tak więc mogą oddziaływać na CD4⁺, czyli limfocyty T-helper (Th) oraz CD8⁺, czyli limfocyty cytotoksyczne. Limfocyty Th są zróżnicowane na Th1 i Th2. Th1 wytwarzają głównie IFN γ i TNF β , natomiast Th2 są źródłem dużej ilości interleukin: 4, 5, 9 oraz 13. Swoisty profil cytokinowy poszczególnych subpopulacji limfocytów sprawia, że Th1 indukują odpowiedź komórkową, w której pierwszoplanową rolę odgrywają makrofagi i limfocyty T [10].

Aktywność Th2 związana jest głównie z reakcjami alergicznymi, poprzez wydzielane cytokiny stymulują wytwarzanie IgE oraz posiadają zdol-

ność aktywacji eozynofików, bazofilów i komórek tucznych. Niezróżnicowane CD8⁺ mogą różnicować się bezpośrednio w komórki typu cytotoksycznego, określane jako CTL [11].

Komunikacja komórek dendrytycznych z limfocytami T odbywa się poprzez dwa równoczesne sygnały. Sygnał pierwszy przekazywany przez DC polega na kontakcie z receptorem limfocytów T (TCR, *T-cell receptor*), wówczas dochodzi do prezentacji białek układu HLA klasy I i II.

Drugim sygnałem koniecznym do aktywacji limfocytów T są molekuly współuczestniczące (*co-stimulatory molecules*), do których zalicza się CD80/CD86, ICAM-1, które są obecne na powierzchni komórki prezentującej. Inne, konieczne sygnały uczestniczące w aktywacji komórek T to cytokiny, takie jak: IL-1, -4, -12 czy -18 [12]. Komórki dendrytyczne, które utraciły zdolność aktywacji limfocytów T na skutek nieprawidłowego różnicowania czy też działania hamujących cytokin, mogą doprowadzać do anergii limfocytów T, a nawet do ich apoptozy [13]. Fallariono i wsp. [14] uważają, że komórki dendrytyczne mogą również hamować aktywność limfocytów T na drodze enzymatycznej. Stwierdzono bowiem, że enzymy uczestniczące w degradacji tryptofanu, uwalniane z komórek dendrytycznych, skutecznie hamują proliferację limfocytów T.

Jeszcze inny mechanizm, w którym komórki dendrytyczne wpływają hamująco na limfocyty T opisano na przykładzie DC zasiedlających błonę śluzową żołądka, jelit oraz drzewa oskrzelowego. W przypadku tego typu komórek prezentujących antygen udowodniono, że posiadają zdolność bezpośredniej aktywacji limfocytów T regulatorowych (Treg). Treg często określane są też mianem limfocytów supresorowych. W tym przypadku aktywność komórek dendrytycznych i stymulacja Treg powoduje tolerancję różnych antygenów (pokarmowych i wziewnych) docierających do powierzchni nabłonka odpowiednich narządów. Warto jednocześnie dodać, że sygnały przekazywane pomiędzy komórkami prezentującymi antygen a limfocytami zachodzą dwukierunkowo. Limfocyty T poprzez cytokiny i kontakt bezpośredni mogą oddziaływać na DC [15].

Komórki dendrytyczne a choroby alergiczne

Komórki dendrytyczne wzbudzają szczególne zainteresowanie w ostatnim czasie, ponieważ są pierwszym ogniwem w łańcuchu rozwijającego się zapalenia alergicznego. U pacjentów z takimi chorobami, jak alergiczny nieżyt nosa czy astma oskrzelowa, występuje zwiększona liczba tych ko-

mórek w nabłonku jamy nosowo-gardłowej oraz w nabłonku drzewa oskrzelowego. Komórki dendrytyczne, po rozpoznaniu antygeny wędrują do regionalnych węzłów chłonnych, gdzie przy udziale receptorów chemokinowych CCR2, CCR5, CCR7 doprowadzają do aktywacji limfocytów T. Badania przeprowadzone na wyizolowanych komórkach dendrytycznych, które pochodziły od chorych z silnym uczuleniem na roztocza kurzu domowego i chorych na astmę oskrzelową wykazały, że aktywacja narządowych DC alergenem głównym *Dermaphagoides pteronyssinus* (Drep1) powoduje polaryzację limfocytów w kierunku fenotypu Th2 i wytwarzanie cytokin stymulujących zapalenie alergiczne [16]. Z kolei inne badania wskazują, że komórki dendrytyczne wykazują zdolność hamowania reakcji alergicznych. Stwierdzono, że DC mogą być źródłem IL-10 oraz ligandu ICOS, które aktywują limfocyty Treg. Badania przeprowadzone u zwierząt doświadczalnych potwierdzają fakt, że komórki dendrytyczne mogą zarówno stymulować rozwój reakcji alergicznych, jak też je hamować. W regulacji takiej ważną rolę odgrywają receptory TLR4. Na modelu doświadczalnym astmy oskrzelowej u myszy stwierdzono, że inhalacja małej dawki LPS skutkuje aktywacją DC, które bezpośrednio stymulują Th2. Stosowanie dużej dawki lipopolisacharydu drogą wziewną doprowadza z kolei do aktywacji Th1 i odpowiedzi komórkowej [17]. Dwojakie działanie DC próbuje się tłumaczyć także udziałem receptorów TLR2, rodzajem ligandów stymulujących komórki dendrytyczne oraz ich stężeniem [18]. Doniesienia omawiające rolę DC w rozwoju chorób alergicznych sugerują istotną rolę receptorów TLR2 i TLR4. Badania prowadzone w warunkach hodowli tkankowej na DC pozyskanych od myszy wskazują na dużą rolę antygenów bakteryjnych w modulacji reakcji immunologicznych. Stwierdzono, że jednoczesna ekspozycja *in vitro* komórek DC na antygeny bakterii *Staphylococcus aureus* i *Pseudomonas aeruginosa* doprowadza do aktywacji Th1. Identyfikacyjnie przeprowadzony eksperyment *in vivo* u uczulonych myszy potwierdził zdolność indukowania odporności komórkowej przez DC aktywowane antygenami bakteryjnymi [19].

Inne badania, przeprowadzone przez Kline i wsp. [20], wskazują na TLR9 jako ważny element regulacji aktywności DC. Eksperyment przeprowadzony na modelu doświadczalnym myszy pokazał, że syntetyczne oligonukleotydy — CpGODN mogą hamować reakcje alergiczne dróg oddechowych tych zwierząt. Badania te sugerują również, że CpGODN nie tylko zapobiegają rozwojowi reakcji zapalnych po ekspozycji na aler-

gen, ale mogą także przywracać prawidłową aktywność Th2. Działanie wspomnianych oligonukleotydów odbywa się poprzez TLR9 i polega na zmianie aktywności enzymów uczestniczących w przemianach tryptofanu, co z kolei powoduje zwiększoną aktywność Treg.

Poszukiwanie przyczyn wzrostu zachorowań na choroby alergiczne skłoniło badaczy do określenia roli TLR w rozwoju alergii. Hipotezy rozważające udział TLR w rozwoju alergii bazowały na dużej różnorodności tych receptorów w różnych populacjach u ludzi. Jednak w świetle dostępnych badań nie wydaje się, aby istniał oczywisty związek pomiędzy polimorfizmem genów dla TLR a rozwojem chorób alergicznych. Badania ALEX przeprowadzone w Arizonie, Niemczech, Austrii i Szwajcarii analizowały polimorfizm genów kodujących poszczególne TLR w aspekcie związku z chorobami alergicznymi. Stwierdzono, że nie można ustalić związku pomiędzy rozwojem alergii a poszczególnymi typami TLR. Jedynie w przypadku TLR4 istnieje przypuszczenie, że zmiany nukleotydowe genu kodującego ten receptor mogą wpływać na przebieg astmy oskrzelowej i predysponować do rozwoju astmy ciężkiej [17].

Immunoterapia swoista a komórki dendrytyczne

Immunoterapia swoista (SIT), nazywana również leczeniem odczulającym czy hiposensybilizacją, została wprowadzona przez Noona i Freemana w 1911 roku u chorych na alergiczny nieżyt nosa [21]. Zdaniem wielu alergologów terapię taką należy zaliczyć do leczenia przyczynowego określonych chorób atopowych. Jakkolwiek historia SIT jest bardzo długa, bo prawie wiekowa, to mechanizmy immunologiczne takiego leczenia nie są do końca wyjaśnione. Najlepiej poznanym elementem tej terapii jest wpływ na populację limfocytów pomocniczych Th2 i Th1. Pod wpływem stosowanych alergenów czy też alergoidów dochodzi do zmniejszenia przewagi czynnościowej Th2 na korzyść Th1. Th2 są popularnie nazywane dyrygentami reakcji alergicznych. Komórki te wydzielają IL-4, IL-5, IL-9 oraz IL-13, które stymulują nadmierne wytwarzanie IgE oraz migrację całego szeregu komórek zapalenia alergicznego w danym narządzie [22].

Zdaniem Allama i wsp. [23] DC, jako że należą do układu komórek prezentujących antygen, są zasadniczym elementem w immunoterapii alergicznej. Dzięki receptorom FcεRI komórki dendrytyczne gromadzą alergeny połączone z IgE i poprzez cząsteczki CD40 hamują aktywność limfocytów Th2 [24].

Podsumowanie

Komórki dendrytyczne stanowią dynamiczną populację, która pełni bardzo ważną rolę w obronie immunologicznej człowieka. Ostatnie doniesienia podkreślają olbrzymią rolę DC w rozpoznawaniu, neutralizacji i prezentacji antygenów innym komórkom układu immunologicznego. Szczególnie ważne znaczenie tych komórek podkreśla się zarówno w rozwoju, jak i immunoterapii chorób alergicznych.

Piśmiennictwo

1. Verhagen J., Taylor A., Blaser K., Akdis M., Akdis C.A. T regulatory cells in allergen-specific immunotherapy. *Intern. Rev. Immunol.* 2005; 24: 533–548.
2. Gerstmayr M., Ilk N., Schabussova I. i wsp. A novel approach to specific allergy treatment: the recombinant allergen-S-layer fusion protein rSbsC-Bet v 1 matures dendritic cells that prime Th0/Th1 and IL-10-producing regulatory T cells. *J. Immunol.* 2007; 179: 7270–7275.
3. Steinman R.M. The control of immunity and tolerance by dendritic cell. *Pathol. Biol.* 2003; 51: 59–63.
4. Langlois R.A., Legge K.L. Respiratory dendritic cells: mediators of tolerance and immunity. *Immunol. Res.* 2007; 39: 128–145.
5. Beulens C., Bartholome E.J., Amraoui Z. Interleukin-3 and interferon beta cooperate to induce differentiation of monocytes into dendritic cells with potent helper T-cells stimulatory properties. *Blood* 2002; 99: 993–996.
6. Dauer M., Obermaier B., Hertel J. Mature dendritic cells derived from human monocytes within 48 hours: a novel strategy for dendritic cell differentiation from blood precursors. *J. Immunol.* 2003; 170: 4069–4073.
7. Ueno H., Klechevsky E., Morita R. i wsp. Dendritic cell subsets in health and disease. *Immunol. Rev.* 2007; 219: 118–142.
8. Duez C., Gosset P., Tonnel A-B. Dendritic cells and toll-like receptors in allergy and asthma. *Eur. J. Dermatol.* 2006; 16: 12–16.
9. Horner A.A. Toll-like receptor ligands and atopy: a coin with at least two sides. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117: 1133–1140.
10. Thivierge M., Stankova J., Rola-Pleszczynski M. Toll-like receptor agonists differentially regulate cysteinyl-leukotriene receptor 1 expression and function in human dendritic cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117: 1155–1162.
11. Mosmann T.R., Coffman R.L. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine lead to different functional properties. *Annu. Rev. Immunol.* 1989; 7: 145–159.
12. Gołąb J., Jakóbskiak M., Lasek W., Stokłosa T. *Immunologia*. Wyd. PWN, Warszawa 2008.
13. Steinman R.M., Cohn Z.A. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. Morphology, quantitation, tissue distribution. *J. Exp. Med.* 1973; 137: 1142–1159.
14. Fallarion F., Vacca C., Orabona C. Functional expression of indoleamine 2,3-dioxygenase by murine CD8 alpha (+) dendritic cells. *Int. Immunol.* 2002; 14: 65–69.
15. Charbonnier A.S., Hammad H., Gosset P. i wsp. Der p 1-pulsed myeloid and plasmacytoid dendritic cells from house dust-sensitized allergic patients dysregulate the T cell response. *J. Leukoc. Biol.* 2003; 73: 91–99.
16. Caramalho I., Lopes-Carvalho T., Ostler D., Zelenay S., Haury M., Demendeot J. Regulatory T cells selectively express toll-like receptors and are activated by lipopolysaccharide. *J. Exp. Med.* 2003; 197: 403–411.
17. Velasco G., Campo M., Manrique O. J. i wsp. Toll-like receptor 4 or 2 agonists decrease allergic inflammation. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2005; 32: 218–224.
18. Revets H., Pynaert G., Grooten J., De Baetselier P. Lipoprotein I, a TLR2/4 ligand modulates Th2-driven allergic immune responses. *J. Immunol.* 2005; 174: 1097–1103.
19. Eder W., Klimecki W., Yu L. i wsp. Toll-like receptor 2 as a major gene for asthma in children of European farmers. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113: 482–488.
20. Kline J.N., Waldschmidt T.J., Businga T.R. i wsp. Modulation of allergy inflammation by CpG oligodeoxynucleotides in a murine model of asthma. *J. Immunol.* 1998; 160: 2555–2559.
21. Cohen S.G., Frankland A.W., Dworetzky M. Noon and Freeman on prophylactic inoculation against hay fever. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: 1142–1150.
22. Pałgan K., Kołakowska J., Żbikowska-Götz M., Dziedziczko A., Pałgan I. Rola komórek tucznych w reakcjach zapalnych. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2000; 68: 11–12.
23. Allam J.-P., Niederhagen B., Bucheler M. i wsp. Comparative analysis of nasal and oral mucosa dendritic cells. *Allergy* 2005; 10: 1398–1409.
24. Pease J.E., Williams T.J. Chemokines and their receptors in allergic disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118: 305–318.