

Received: 2005.08.25
Accepted: 2005.11.02
Published: 2005.11.24

Rola komórek tucznych w nieswoistej obronie przeciwbakteryjnej*

The role of mast cells in innate immunity in antibacterial defense

Ewa Brzezińska-Błaszczyk, Rafał S. Rdzany

Zakład Immunologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Jest dobrze udokumentowane, że bakterie i/lub ich produkty, bezpośrednio lub pośrednio, aktywują mastocyty do sekrecji mediatorów i cytokin. Te mediatory i cytokiny indukują wiele zdarzeń prowadzących do rozwoju miejscowego zapalenia. Mastocyty wykazują także zdolność wiązania i fagocytowania bakterii. Ponadto, komórki te mogą zabijać bakterie wewnątrzkomórkowo. Tak więc, mastocyty odgrywają główną rolę w obronie gospodarza, szczególnie w mechanizmach odporności wrodzonej, w czasie infekcji bakteryjnej.

Słowa kluczowe: komórki tuczne • odporność nieswoista • obrona przeciwbakteryjna • zapalenie • fagocytoza

Summary

Nowadays it is well documented that bacteria and/or their products directly or indirectly activate mast cells to secrete mediators and cytokines. These mediators and cytokines induce various effects leading to the development of local inflammation. Moreover, mast cells have the capacity to bind and phagocytose bacteria. What is more, these cells have the capacity to kill bacteria. Thus, mast cells play a pivotal role in host defense, especially in natural immunity, during bacterial infection.

Key words: mast cells • innate immunity • antibacterial defense • inflammation • phagocytosis

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_59/8471.pdf

Word count: 4311

Tables: –

Figures: 1

References: 102

Adres autorki: prof. dr hab. Ewa Brzezińska-Błaszczyk, Zakład Immunologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź, e-mail: ewab@csk.umed.lodz.pl

*Praca finansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi (grant nr 502-12-274).

Wykaz skrótów:

PAF – czynnik aktywujący płytki krwi (platelet activating factor); **TNF** – czynnik martwicy nowotworu (tumor necrosis factor); **FimH** – bakteryjna lektyna wiążąca mannozę związaną z fimbriami typu 1; **LPS** – lipopolisacharyd; **PGN** – peptydoglikan; **MMP** – metaproteinaza; **NAP** – białko aktywujące neutrofile (neutrophil activating protein); **LT** – leukotrien; **PG** – prostaglandyna; **IL** – interleukina; **MCP** – białko chemotaktyczne monocytów (monocyte chemoattractant protein); **MIP** – białko zapalne makrofagów (macrophage inflammatory protein); **GM-CSF** – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor); **Vac** – toksyna wakuolizująca (vacuolating cytotoxin); **HSP** – białka szoku termicznego (heat-shock proteins); **TLR** – receptor Toll-podobny (Toll-like receptor); **PAMP** – molekularne wzorce związane z patogenami (pathogen associated molecular patterns); **IFN** – interferon; **CD** – kompleks różnicowania (cluster of differentiation); **Ig** – immunoglobulina; **FcR** – receptor fragmentu Fc immunoglobuliny; **VLA** – antygen bardzo późny (very late antigen); **bFGF** – zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (fibroblast growth factor); **VEGF** – czynnik wzrostu śródbłonnka naczyń (vascular endothelial growth factor); **TGF** – transformujący czynnik wzrostu (transforming growth factor); **NGF** – czynnik wzrostu nerwów (nerve growth factor); **TX** – tromboksan; **PDGF** – płytkopochodny czynnik wzrostu (platelet-derived growth factor); **SCF** – czynnik komórek macierzystych (stem cell factor); **ICAM** – cząsteczka adhezji międzykomórkowej (intercellular adhesion molecule); **VCAM** – cząsteczka adhezji komórkowej naczyń (vascular cell adhesion molecule).

WPROWADZENIE

Zgromadzono bardzo wiele przekonujących danych, że komórki tuczne (mastocyty) odgrywają niezwykle istotną rolę w mechanizmach obronnych organizmu skierowanych przeciwko patogenom, w tym przede wszystkim bakteriom. Nie ulega wątpliwości, że komórki te biorą aktywny udział zarówno na etapie mechanizmów obrony wrodzonej, jak i na etapie mechanizmów odporności nabytej. Należy podkreślić, że mastocyty są umiejscowione w miejscach stanowiących główne wrota zakażenia, a więc w skórze, bezpośrednio pod nabłonkiem wyścielającym układ oddechowy, przewód pokarmowy i drogi moczowe, a także w bezpośredniej bliskości naczyń krwionośnych i naczyń limfatycznych, a ich liczebność w tych miejscach jest bardzo duża. Może to wskazywać, że mastocyty są jednymi z pierwszych komórek rozpoznających wnikający patogen. Ważną cechą komórek tucznych jest ich długowieczność; w tkankach dojrzałe mastocyty przeżywają miesiące a nawet lata. Wreszcie, jest szczególnie istotne, że komórki tuczne stanowią źródło bardzo licznych mediatorów i cytokin. Mediatorzy mastocytów są uwalniane w trzech „pulach”. Bardzo szybko po aktywacji, w czasie do 5 minut, dochodzi do sekrecji mediatorów preformowanych zawartych w ziarnistościach cytoplazmatycznych, to jest amin biogennych, proteoglikanów, licznych enzymów, a także, co szczególnie należy podkreślić, wielu cytokin. W czasie do 30 minut po aktywacji komórki wydzielane są mediatorzy wtórne syntetyzowane z przemian fosfolipidów błonowych – leukotrienu, prostaglandyny i PAF. Wreszcie, w czasie do 6 godzin od pobudzenia komórki są wydzielane syntetyzowane *de novo* liczne cytokiny, wśród nich chemokiny. Mediatorzy komórek tucznych działają wielokierunkowo na otaczające komórki i tkanki, a wiele z nich reguluje w różny sposób, bezpośrednio lub pośrednio, przebieg procesu zapalnego.

BAKTERIE I ICH PRODUKTY INDUKUJĄ SEKREJCJĘ MEDIATORÓW PREFORMOWANYCH ORAZ SYNTEZĘ MEDIATORÓW WTÓRNYCH

Wielu autorów wskazało, że bakterie żywe lub zabite oraz ich antygeny aktywują komórki tuczne do degranulacji z jednoczesnym wydzieleniem mediatorów i cytokin preformowanych zawartych w ziarnistościach. Norn i wsp. [30,69] udokumentowali, że mastocyty jamy otrzewnej szczura de-

granulują i uwalniają histaminę w odpowiedzi na stymulację pod wpływem *Staphylococcus aureus* w warunkach *in vitro*. Uwalnianie histaminy z komórek tucznych myszy stwierdzono w odpowiedzi na aktywację pod wpływem *Escherichia coli* [48]. Church i wsp. [13] stwierdzili, że zabite formaliną bakterie *E. coli*, *E. cloacae*, *S. epidermidis*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella oxytoca* i *K. pneumoniae* indukują sekrecję histaminy z ludzkich mastocytów izolowanych z płuc i migdałków. W naszych badaniach również zaobserwowaliśmy, że zabite ciepłem bakterie *Bacteroides thetaiotaomicron*, *B. fragilis*, *Bifidobacterium adolescentis* i *E. coli* aktywują komórki tuczne jamy otrzewnej szczura do uwalniania histaminy [9]. Stwierdziliśmy ponadto, że wiele szczepów bakteryjnych izolowanych z dróg rodnych, w tym szczepów bakterii beztlenowych, aktywuje mastocyty jamy otrzewnej szczura do uwalniania histaminy, przy czym *Mycoplasma hominis* oraz *Ureaplasma urealyticum* powodują bardzo duże uwalnianie histaminy [10,95]. Jak wskazały nasze badania różne szczepy bakterii izolowane z dróg rodnych aktywują do uwalniania histaminy w warunkach *in vitro*, także mastocyty izolowane z łożyska ludzkiego [96]. Hoek i wsp. [25] wykazali, że żywe bakterie *M. pneumoniae* powodują degranulację mastocytów szczura i uwalnianie z nich serotoniny i β -heksozaminidazy. Natomiast Munoz i wsp. [63] obserwowali sekrecję histaminy i β -heksozaminidazy z mastocytów szczura pod wpływem działania żywych bakterii *Mycobacterium tuberculosis*. Badania wskazały, że inkubacja mastocytów mysich z bakteriami *E. coli* prowadzi również do sekrecji preformowanego TNF [19,45]. Arock i wsp. [4] dowiedli, że także bakterie *S. aureus*, *Streptococcus faecium*, *K. pneumoniae*, *Citrobacter freundii* oraz różne szczepy *E. coli* aktywują mastocyty człowieka do wydzielania tej cytokiny. Yamamoto i wsp. [99] obserwowali degranulację mastocytów szczura oraz sekrecję histaminy i β -heksozaminidazy pod wpływem wodnych ekstraktów *Helicobacter pylori*. W naszych badaniach udokumentowaliśmy uwalnianie histaminy z mastocytów izolowanych z migdałków, krzki i płuc człowieka pod wpływem wyciągów antygenowych *S. aureus* [7,8].

Uwalnianie histaminy z mastocytów różnych gatunków obserwowano także w odpowiedzi na stymulację antygenami bakteryjnymi rzęsek lub ścian komórkowych. Malaviya i wsp. [48] stwierdzili degranulację komórek tucznych my-

szy i uwalnianie z nich histaminy w odpowiedzi na aktywację lektyną wiążącą mannozę FimH *E. coli*. Dalldorf i wsp. [15] obserwowali degranulację mastocytów szczura pod wpływem polisacharydu paciorkowców z grupy A. Patella i wsp. [73] opisali duże uwalnianie histaminy z ludzkich komórek tucznych pod wpływem białka L *Peptostreptococcus magnus*, przy czym białko G i białko A tego drobnoustroju nie miało takiego wpływu. Wykazano również, że silnym aktywatorem degranulacji i uwalniania histaminy z mastocytów jest PGN *S. aureus* [87,94]. Ikeda i Funaba [28] wykazali niedawno, że LPS i PGN zwiększają ekspresję pro-MMP9 w komórkach tucznych myszy.

Czynnikami indukującymi degranulację mastocytów i uwalnianie mediatorów preformowanych są także białka i toksyny syntetyzowane przez bakterie. Proteaza *Vibrio ulnificus* powoduje uwalnianie histaminy z mastocytów szczura [60], leukotoksyna *Pasteurella haemolytica* z mastocytów izolowanych z płuc wołu [2], hemolizyny *E. coli* [77,78] oraz hemolizyny *Serratia marcescens*, *Aeromonas hydrophila* i *Listeria monocytogenes* [77] z komórek tucznych szczura. Białko aktywujące neutrofile (NAP) *H. pylori* aktywuje mastocyty szczura do degranulacji mierzonej stopniem uwalniania β -heksozaminidazy [61]. Gronkowcowa enterotoksyna B powoduje sekrecję serotoniny z komórek tucznych myszy i szczurów [34]. Paciorkowcowa egzotoksyna B stymuluje uwalnianie histaminy z ludzkich komórek tucznych [97], a streptolizyna O paciorkowców wywołuje degranulację mysich mastocytów [86].

Należy podkreślić, że degranulacja mastocytów powoduje wydzielanie do tkanek całej puli mediatorów preformowanych. Wykazanie więc uwalniania któregośkolwiek mediatora z tej grupy świadczy o sekrecji także wszystkich innych.

W piśmiennictwie jest niewiele informacji dotyczących stymulacji komórek tucznych przez bakterie i/lub ich produkty do syntezy mediatorów wtórnych, powstających w wyniku przemian fosfolipidów błonowych. Malaviya i Abraham [44] wykazali, że mysie komórki tuczne syntetyzują i uwalniają znaczące ilości LTB_4 i LTC_4 w odpowiedzi na stymulację bakteriami *E. coli* zawierającymi FimH typu I. Uwalnianie leukotrienów cysteinowych z mysich mastocytów w odpowiedzi na stymulację PGN *S. aureus* zaobserwowali McCurdy i wsp. [56]. Bardzo ciekawe obserwacje przedstawił Patella i wsp. [73]. Prowadząc badania nad wpływem białka L *P. magnus* na aktywację mastocytów ludzkich stwierdzili jednocześnie wydzielanie histaminy oraz syntezę i wydzielanie leukotrienów i/lub PGD_2 . W naszych badaniach stwierdziliśmy, że LPS bakterii *E. coli* oraz *Salmonella enteritidis* nie powodują degranulacji mastocytów jamy otrzewnej szczura, mierzonej stopniem uwalniania histaminy, aktywują natomiast te komórki do syntezy i uwalniania znaczących ilości leukotrienów cysteinowych. Wykazaliśmy również, że kwasy lipotejchajowe *S. aureus* oraz *Bacillus subtilis* stymulują te komórki do uwalniania histaminy, choć w niewielkim stopniu, a jednocześnie do syntezy i uwalniania znaczących ilości leukotrienów cysteinowych (dane nieopublikowane).

BAKTERIE I ICH PRODUKTY AKTYWUJĄ MASTOCYTY DO SYNTEZY CYTOKIN DE NOVO

Bakterie i ich produkty mogą stymulować mastocyty także do syntezy *de novo* i wydzielania wielu cytokin. Badania

Dreskina i Abrahama [19] oraz Malaviya i wsp. [45,47] udowodniły, iż bakterie *E. coli* mające na swojej powierzchni lektynę FimH aktywują komórki tuczne do syntezy i sekrecji TNF. Także Arock i wsp. [4] dowiedli, że inkubacja ludzkich komórek tucznych z całymi, zabitymi bakteriami nie tylko *E. coli*, ale także *S. aureus*, *S. faecium*, *K. pneumoniae* oraz *C. freundii* prowadzi do syntezy i wydzielania znaczących ilości tej cytokiny. Inkubacja komórek tucznych z bakteriami *M. tuberculosis* [63] lub *Bordetella pertussis* [59] również indukuje syntezę i wydzielanie TNF. Hoek i wsp. [25] udokumentowali, że hodowla mastocytów z żywymi bakteriami *M. pneumoniae* prowadzi do wzrostu ekspresji mRNA nie tylko TNF, ale także IL-4 i IL-6. Syntezę i wydzielanie IL-6, razem z MCP-1, obserwowano również w odpowiedzi na aktywację przez bakterie *Moraxella catarrhalis* [36] oraz *B. pertussis* [59]. Lin i wsp. [42,43] obserwowali syntezę i wydzielanie IL-1 α i IL-1 β oraz MIP-3 α i GM-CSF z ludzkich mastocytów po hodowli z *Pseudomonas aeruginosa*.

Supajatura i wsp. [89] stwierdzili, że stymulacja mysich mastocytów szpiku kostnego toksyną wakuolizującą VacA *H. pylori* prowadzi do syntezy *de novo* wielu cytokin: TNF, MIP-1 α , IL-1 β , -6, -10 i -13. Białko NAP tego patogenu indukuje syntezę IL-6 w szczurzych mastocytach jamy otrzewnej [61]. Także toksyna *V. cholerae* stymuluje komórki tuczne do syntezy IL-6 [40], a toksyna A *Clostridium difficile* do syntezy i wydzielania TNF [11]. Stassen i wsp. [86] opisali wzrost ekspresji mRNA TNF, IL-4, IL-6, IL-13, GM-CSF i MCP-1 w komórkach tucznych myszy w odpowiedzi na stymulację streptolizyną O.

W wielu pracach udokumentowano, że LPS *E. coli* oraz PGN *S. aureus* indukują komórki tuczne do syntezy cytokin *de novo*. W badaniach prowadzonych na mastocytach myszy stwierdzono, że inkubacja tych komórek z LPS prowadzi do syntezy i wydzielania TNF, IL-1 β , -6 i -13 [88], zwiększonej ekspresji mRNA IL-1 β [62] oraz zwiększonej ekspresji mRNA IL-5, -6, -10 i -13 z jednoczesnym wydzielaniem znaczących ilości IL-5, -10 i -13 [53]. W badaniach prowadzonych na modelu szczurzych komórek tucznych obserwowano znaczące wydzielanie IL-6 pod wpływem działania LPS [39,52]. Supajatura i wsp. [87] opisali, że stymulacja mastocytów mysich LPS prowadzi do syntezy *de novo* i wydzielania znaczących ilości TNF, IL-1 β , -6 i -13, ale nie IL-4 i -5, podczas gdy po stymulacji tych samych komórek PGN obserwuje się wydzielanie TNF, IL-4, -5, -6 i -13 przy braku wydzielania IL-1 β . McCurdy i wsp. [55] wykazali, że po aktywacji mysich mastocytów LPS dochodzi do wydzielania IL-6 i TNF, a stymulacja tych samych komórek PGN powoduje wydzielanie jedynie IL-6. W badaniach na ludzkich komórkach tucznych również stwierdzono, że stymulacja tych komórek PGN i LPS prowadzi do indukcji odmiennej odpowiedzi. Pod wpływem aktywacji LPS obserwowano wydzielanie IL-5, -10 i -13, podczas gdy po stymulacji PGN wydzielany był także TNF [94]. W innych badaniach wskazano natomiast, że ludzkie mastocyty syntetyzują i uwalniają GM-CSF i IL-1 β w odpowiedzi na aktywację pod wpływem PGN, ale nie LPS [56].

AKTYWACJA MASTOCYTÓW PRZEZ CZYNNIKI INDUKOWANE INFEKcją BAKTERYJNA

W początkowej fazie infekcji bakteryjnej bardzo szybko dochodzi do wystąpienia wielu procesów, podczas których

powstają w organizmie substancje mogące bezpośrednio aktywować mastocyty do uwalniania mediatorów. W odpowiedzi na wnikanie bakterii dochodzi do niemal natychmiastowej aktywacji układu dopełniacza drogą alternatywną, a w obecności swoistych przeciwciał, także drogą klasyczną. W procesie kaskady białek dopełniacza powstają m.in. składowe C3a i C5a, które aktywują komórki tłuszczne do degranulacji i sekrecji mediatorów preformowanych [21,31]. Anafilatoksyny C3a i C5a są także silnymi chemoatraktantami komórek tłuszcznych, wpływając w ten sposób na ich rekrutację do miejsca infekcji bakteryjnej [64]. Powstające w wyniku degradacji fibrynogenu i fibronektyny peptydy również stymulują degranulację mastocytów [98]. Jest prawdopodobne, że do aktywacji mastocytów może dochodzić również przez interakcję białek HSP z cząsteczkami TLR [29,35] obecnymi w błonie komórek tłuszcznych [55,56,88].

Niezwykle intrygujące są nowe informacje, że czynnikami aktywującymi komórki tłuszczne są również niektóre peptydy przeciwbakteryjne bardzo szybko wydzielane przez wiele komórek obronnych w odpowiedzi na infekcję bakteryjną [41,101]. Niyonsaba i wsp. [68], prowadząc badania na modelu mastocytów mysich wykazali, że zarówno β -defensyna 2 jak i katelicydyna LL-37 aktywują te komórki do degranulacji i sekrecji histaminy, a β -defensyna 2 również do syntezy PGD₂. Autorzy ci udokumentowali także, że β -defensyna-2 i katelicydyna LL-37 są silnymi chemoatraktantami komórek tłuszcznych [65,66].

MECHANIZMY AKTYWACJI MASTOCYTÓW PRZEZ BAKTERIE

Rozpoznanie bakterii przez komórki zachodzi przy współudziale struktur PAMP związanych z patogenami oraz cząsteczek TLR obecnych w błonie komórek obronnych [29,35]. Cząsteczki TLR są obecne w dużej liczbie także w błonie mastocytów. Mysie mastocyty wykazują ekspresję cząsteczek TLR2, TLR4, TLR6 i TLR8, a nie mają cząsteczek TLR5 [21,88]. Na mastocytach ludzkich znajdują się cząsteczki TLR2, TLR6 i, choć w mniejszej ilości, TLR4 [56]. Ekspresja cząsteczek TLR4 na komórkach tłuszcznych człowieka jest znacząco zwiększana pod wpływem IFN- γ [71]. Wydaje się więc oczywiste, że aktywacja komórek tłuszcznych przez bakterie odbywa się głównie poprzez kooperację i wymianę sygnałów między cząsteczkami TLR a ligandami pochodzenia bakteryjnego. Udokumentowanych danych w tym zakresie jest jednak niewiele. Supajatura i wsp. [88], prowadząc badania na mastocytach myszy dzikich oraz szczepach z genetycznym defektem warunkującym blokowanie przekazywania sygnału poprzez cząsteczkę TLR4, wykazali jednoznacznie, że aktywacja tych komórek przez LPS prowadząca do syntezy *de novo* i wydzielania cytokin, przebiega z udziałem tego receptora. Ta sama grupa badaczy, prowadząc prace z wykorzystaniem szczepów myszy pozbawionych cząsteczek TLR2 i TLR4 oraz szczepów dzikich, potwierdziła rolę TLR4 w indukcji aktywacji komórki przez LPS i równocześnie wykazała, że stymulacja komórek tłuszcznych pod wpływem PGN, prowadząca do degranulacji i syntezy cytokin, zachodzi poprzez cząsteczkę TLR2 [87]. Podobne dane przedstawili też McCurdy i wsp. [55] oraz Masuda i wsp. [53]. Okumura i wsp. [71] stwierdzili, że także aktywacja mastocytów człowieka do syntezy *de novo* cytokin pod wpływem LPS zachodzi poprzez cząsteczkę TLR4.

Aktywacja mastocytów przez bakterie może przebiegać również z udziałem cząsteczki CD48, obecnej zarówno w błonie komórek tłuszcznych gryzoni [45,83], jak i człowieka [3] i jej bakteryjnego ligandu – lektyny wiążącej mannozę związanej z fimbriami typu I – FimH. Malaviya i wsp. [45,48] przekonywająco udokumentowali, że degranulacja mastocytów myszy oraz wydzielanie TNF pod wpływem *E. coli* jest wynikiem interakcji cząsteczek FimH i CD48.

Komórki tłuszczne wykazują dużą ekspresję wielu cząsteczek adhezyjnych [14,92]. Jest prawdopodobne, że mogą one ogrywać rolę w wiązaniu bakterii do mastocytów, prowadząc do aktywacji komórek. Można również przypuszczać, że aktywacja komórek tłuszcznych przez bakterie prowadząca do sekrecji mediatorów i cytokin przebiega przy współudziale IgG opłaszczających bakterie oraz receptorów fragmentu Fc tej immunoglobuliny obecnych licznie w błonie mastocytów [5,32,70].

Należy podkreślić, iż dotychczasowe dane wskazują, że aktywacja mastocytów przez bakterie jest wysoce selektywna. Stymulacja komórek tłuszcznych bakteriami lub ich produktami może prowadzić do degranulacji i sekrecji mediatorów preformowanych z jednoczesną indukcją syntezy cytokin *de novo* [25,61,63,86], bądź tylko do indukcji syntezy cytokin [40,89]. Patella i wsp. [73] obserwowali równoczesną degranulację komórek oraz syntezy i wydzielanie pochodnych przemian fosfolipidów błonowych. Wielu autorów wykazało również, że LPS nie powoduje degranulacji mastocytów, ale stymuluje syntezę wielu cytokin [55,56,87,88,94]. Natomiast aktywacja PGN prowadzi do zarówno degranulacji jak i syntezy i wydzielania cytokin [87,94]. Udokumentowano także, że aktywacja komórek tłuszcznych przez LPS i PG indukuje wytwarzanie innego profilu cytokin [55,56,87,94].

MASTOCYTY FAGOCYTUJĄ BAKTERIE

W mechanizmach obrony wrodzonej skierowanej przeciwko patogenom istotne znaczenie ma fagocytoza prowadząca, w większości przypadków, do zabijania wewnątrzkomórkowego drobnoustroju. Jest dobrze udokumentowane, że mastocyty wykazują zdolność fagocytozy bakterii i w ten sposób niezwykle skutecznie dodatkowo wzmacniają mechanizmy obronne działające w miejscu wniknięcia patogenu [76].

Wstępny etap fagocytozy, adherencja bakterii do błony komórki tłuszcznej, odbywa się przede wszystkim przy współudziale składowej C3 dopełniacza [80,81] stanowiącej ligand obecnych w błonie komórek tłuszcznych receptorów tego białka [81]. W adherencji bakterii do mastocytów uczestniczą także IgG opłaszczające drobnoustroj i wiążące się do licznych w błonie mastocytów receptorów fragmentu Fc tej immunoglobuliny [5,32]. Jak się wydaje, także opłaszczenie bakterii przez fibronektynę może pośrednio wzmacniać przyleganie bakterii do komórek tłuszcznych, przez wiązanie się jej do cząsteczek adhezyjnych, w tym głównie integryn VLA-3, -4, -5 i α v β 3, licznie obecnych w błonie mastocytów [14,92], bądź do receptorów Fc γ RII i Fc γ RIII [16]. Proces adherencji bakterii do mastocytów może przebiegać również drogą lektynową z udziałem błonowej cząsteczki CD48 [3,45,83] i jej ligandu lektyny FimH [45,49]. Wydaje się, że pewne znaczenie w procesie adhe-

rencji bakterii do mastocytów mogą mieć także cząsteczki TLR, podobnie jak to udokumentowano w odniesieniu do makrofagów [18].

Proces pochłaniania bakterii przez mastocyty został dokładnie poznany. Sher i wsp. [80] wskazali, że zaadherowane przez komórki tuczne bakterie są początkowo otaczane pseudopodiami, a następnie zamykane w fagosomach. Fagosomy są transportowane do wnętrza komórki, gdzie łączą się ze sobą lub z ziarnistościami cytoplazmatycznymi. Malaviya i wsp. [50], badając proces fagocytozy *S. typhimurium* zaobserwowali, że przed kontaktem z bakteriami mastocyty mają pojedyncze wypustki błonowe; ich liczba znacząco wzrasta po kontakcie z bakteriami. Sfagocytowane bakterie pozostają wewnątrz komórki w obrębie wakuoli zbudowanej z jej błony. Także inni autorzy potwierdzili te obserwacje [4,84].

Dane wskazują, że sfagocytowane bakterie są zabijane w obrębie komórek tucznych [4,50] i to zarówno za pośrednictwem mechanizmów tlenowych, jak i pozatlenowych. Malaviya i wsp. [49] udokumentowali, że mechanizmy tlenowe są związane z wybuchem tlenowym i wytwarzaniem reaktywnych form tlenu, przy czym najważniejszą formą reaktywnego tlenu jest anion ponadtlenkowy. W procesie tym dochodzi również do zakwaszenia wakuoli fagocytarnych. W mechanizmach pozatlenowych uczestniczą głównie enzymy proteolityczne – chymaza i proteaza II [1].

Interesujące wydają się informacje, że w niektórych przypadkach endocytoza bakterii nie prowadzi do ich wewnątrzkomórkowego zabijania [82,84]. W tym przypadku mastocyty stają się rezerwuarem żywych patogenów.

UDZIAŁ MASTOCYTÓW W PRZEBIEGU NIESWOISTEJ OBRONY PRZECIWBAKTERYJNEJ

Przedstawione wyżej informacje jednoznacznie dokumentują, że rola komórek tucznych w mechanizmach nieswoistej obrony skierowanej przeciwko bakteriom jest znaczna. Bez wątpliwa niezwykle istotne znaczenie ma to, że komórki tuczne adherują, fagocytują i zabijają bakterie wewnątrzkomórkowo i to zarówno z udziałem mechanizmów tlenowych, jak i beztlenowych, a proces fagocytozy jest bardzo szybki [49]. Tak więc można z pewnością twierdzić, że komórki tuczne, wspólnie z neutrofilami i makrofagami, stanowią „siły szybkiego reagowania” eliminując patogeny za pośrednictwem fagocytozy bezpośredniej po ich wnikięciu.

Olbrzymie znaczenie w obronie skierowanej przeciwko bakteriom mają peptydy o bezpośrednim działaniu przeciwbakteryjnym, szczególnie z grupy defensyn oraz z grupy katelicydyn [41,101]. Istotnym działaniem katelicydyn jest również zdolność wiązania i neutralizacji LPS [38,91], a także działanie chemotaktyczne w stosunku do wielu komórek odczynu zapalnego [79,100], w tym w stosunku do komórek tucznych [65,66]. W świetle tych informacji niezwykle intrygujące dane przedstawili niedawno Di Nardo i wsp. [17]. Udokumentowali oni bowiem, że mastocyty mysie wykazują ekspresję β -defensyny 4 oraz katelicydyny CRAMP, a komórki tuczne człowieka cechują się obecnością katelicydyny LL-37. Co więcej, ekspresja mRNA katelicydyny CRAMP wzrasta ponad 6-krotnie po inkubacji

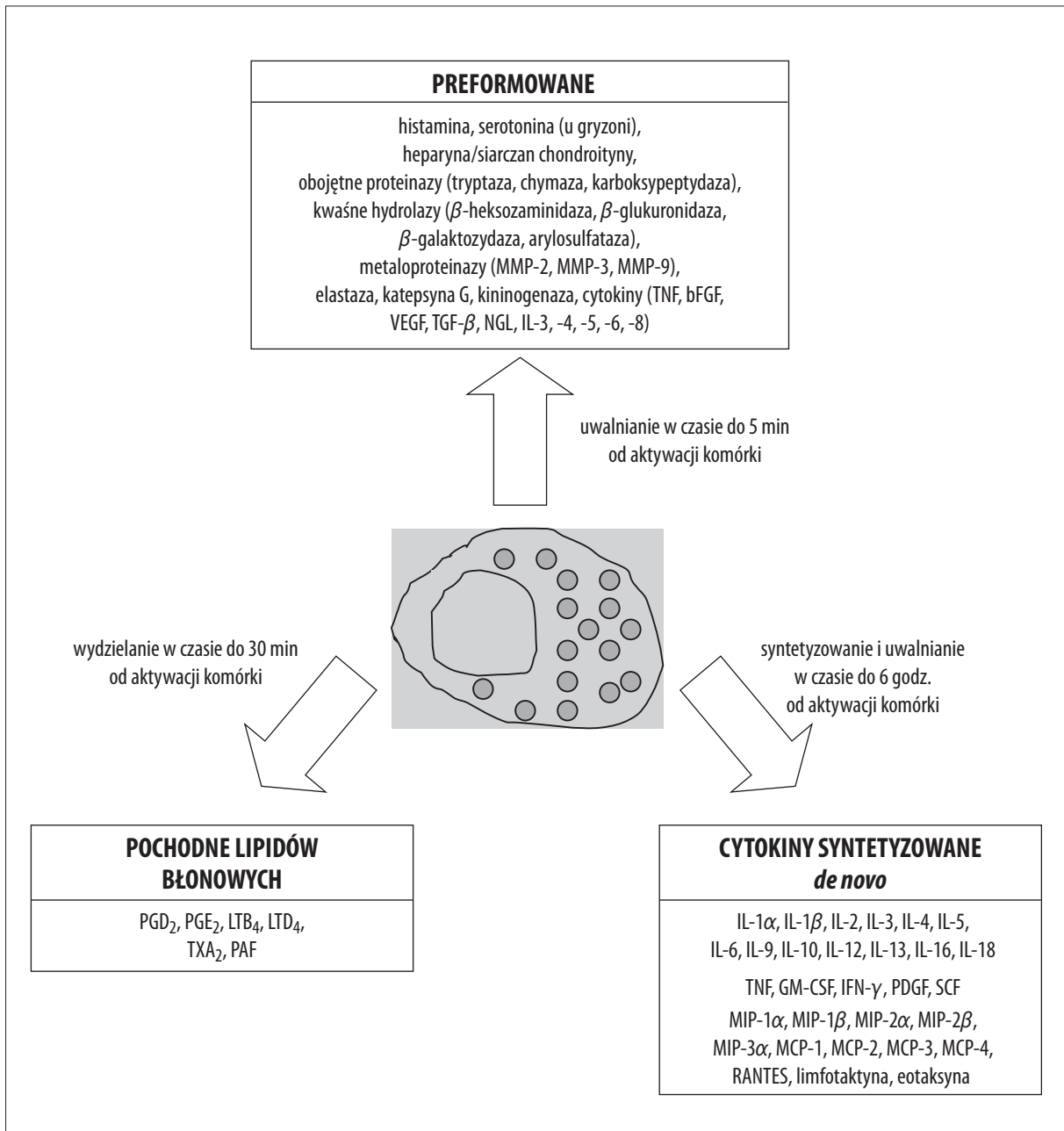
mastocytów mysich z LPS paciorkowców. Obserwacje te wskazują, że komórki tuczne, podobnie jak neutrofile, cechują się zdolnością do szybkiego „zabicia” bakterii przez zniszczenie integralności ich błon komórkowych.

Wydaje się jednak, że najważniejszy wynik działania przeciwbakteryjnego mastocytów to szybkie zainicjowanie procesu zapalnego w miejscu wnikięcia patogenu. Przedstawione w niniejszym opracowaniu dane jednoznacznie wskazują, że bakterie, składniki ich ścian, a także toksyny bezpośrednio aktywują komórki tuczne do sekrecji mediatorów preformowanych, syntezy i wydzielania mediatorów lipidowych oraz/lub syntezy *de novo* i wydzielania wielu cytokin. Należy podkreślić, iż czynnikiem indukującym sekrecję mediatorów może być też proces fagocytozy [4]. Mastocyty są ważnym źródłem bardzo wielu mediatorów i cytokin (ryc. 1), a wiele z nich działa wielokierunkowo na naczynia krwionośne, ekspresję cząsteczek adhezyjnych, komórki zaangażowane w odczyn zapalny, a także na strukturę tkanek, wpływając w ten sposób na rozwój zapalenia [58,85].

Wiele spośród mediatorów i cytokin wydzielanych przez komórki tuczne wpływa na rozszerzenie drobnych naczyń krwionośnych i wzrost ich przepuszczalności. Powoduje to spowolnienie przepływu krwi i wpływa na ułatwione przyleganie leukocytów do komórek śródbłonna naczyniowego oraz diapedezę tych komórek przez ściany naczyń do tkanek. Zwiększenie przepuszczalności naczyń sprzyja również uruchomieniu kaskady dopełniacza w tkankach. Spośród mediatorów wydzielanych przez mastocyty wpływ na naczynia krwionośne wykazują histamina, PGD_2 , LTC_4 , PAF oraz dwie cytokiny IL-1 i VEGF (ten ostatni czynnik powoduje jedynie wzrost przepuszczalności naczyń). Mediatory te są uwalniane już w kilka minut po aktywacji komórki (histamina, IL-1, VEGF) lub są syntetyzowane w czasie do 30 minut od aktywacji (PGD_2 , LTC_4 , PAF).

Niezwykle istotnym efektem biologicznym mediatorów i cytokin pochodzących z mastocytów jest także zwiększenie ekspresji cząsteczek adhezyjnych zarówno na komórkach śródbłonna naczyniowego, jak i na leukocytach [6,37,93]. Wymiana sygnałów między tymi cząsteczkami jest bowiem krytyczna dla procesu adherencji leukocytów do komórek śródbłonna oraz przechodzenia tych komórek przez ściany naczyń do tkanek. Silny wpływ na ekspresję cząsteczek adhezyjnych wywierają przede wszystkim niektóre cytokiny. TNF i IL-1 stymulują ekspresję ICAM-1, VCAM-1 oraz selektyn P i E. IL-4 zwiększa ekspresję VCAM-1 i integryny VLA-4, IL-13 zwiększa wybiórczo ekspresję VCAM-1, IFN- γ ekspresję ICAM-1, a RANTES ekspresję VLA-4. Zwiększoną ekspresję ICAM-1 oraz selektyny P powoduje także histamina, natomiast tryptaza stymuluje ekspresję ICAM-1.

Mediatory syntetyzowane i uwalniane przez mastocyty działają również silnie chemotaktycznie, szczególnie w stosunku do neutrofilów [6,37]. Chemoatraktantami neutrofilów są IL-1 β , -3, -5, -8, GM-CSF, TGF- β , TNF i SCF, a także PGD_2 , PAF i tryptaza. IL-1, -8 oraz TNF jednocześnie stymulują aktywność granulocytów obojętnochłonnych. Szczególną rolę w rekrutacji neutrofilów do miejsca wtargnięcia patogenów wydaje się odgrywać TNF, bowiem cytokina ta jest uwalniania natychmiast razem z innymi me-



Ryc. 1. Mediatorzy komórek tłuszcznych

diatorami preformowanymi, a następnie wydzielana z puli cytokin syntetyzowanych *de novo* [24]. TNF „uwrażliwia” również neutrofile na chemotaktyczne działanie β -defensyny 2 [67] oraz zwiększa ich aktywność bakteriobójczą [33]. Czynniki chemotaktycznymi monocytów są IL-1 β , IL-16, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β i RANTES, a także TGF- β , TNF i PAF. Wiele spośród mediatorów i cytokin mastocytów działa chemotaktycznie również na inne populacje komórek. Właściwościami chemotaktycznymi w stosunku do eozynofików cechują się IL-3, -4, -5, -13, -16, MCP-1, MIP-1 α i RANTES, a także histamina, tryptaza, PAF i GM-CSF. IL-16, MCP-1, MIP-1 β i RANTES, TGF- β i limfotaktyna powodują chemotaksję limfocytów Th. Działanie chemotaktyczne w stosunku do granulocytów zasadochłonnych wykazują natomiast MCP-1 i IL-8.

Niektóre mediatorzy mastocytów wpływają na strukturę tkanki przez rozkład białek macierzy pozakomórkowej. Ograniczona destrukcja tkanki łącznej ułatwia napływ do miejsca toczącego się procesu zapalnego kolejnych komórek oraz przyspiesza rozprzestrzenianie się uwolnionych z nich mediatorów. Wpływ na elementy strukturalne tkanki łącznej wykazują przede wszystkim obojętne proteazy oraz metaloproteinazy [23,72,74,90]. Tryptaza hydrolizuje fibronektynę oraz współuczestniczy w rozkładzie kolagenu typu I. Chymaza degradowuje kolagen typu IV, fibronektynę, lamininę i proteoglikany. Tryptaza i chymaza aktywują także nieczynne postaci MMP-3 i MMP-9. Metaloproteinazy MMP-2 i MMP-9 rozczepiają kolagenu typu IV, V i VII, elastynę, fibronektynę oraz fragmenty denaturowanego kolagenu.

Tryptaza i chymaza dodatkowo mają także inne działania biologiczne [12,74]. Tryptaza hydrolizuje wielkocząsteczkowy kininogen z wytworzeniem bradykininy, która wpływa na rozszerzanie naczyń krwionośnych i wzrost ich przepuszczalności. Chymaza i tryptaza rozkładają składową dopełniacza C3 z wytworzeniem składowej C3a, wykazującej m.in. wpływ na przepuszczalność naczyń krwionośnych oraz zdolność aktywacji mastocytów do degranulacji.

BADANIA *IN VIVO* NAD ROLĄ MASTOCYTÓW W OBRONIE PRZECIWBAKTERYJNEJ

Przekonywających bezpośrednich dowodów na znaczącą rolę mastocytów w nieswoistej obronie przeciwbakteryjnej dostarczają badania prowadzone w warunkach *in vivo*. Malaviya i wsp. [46] podawali dootrzewnowo zawiesinę *K. pneumoniae* myszom z genetycznie uwarunkowanym brakiem komórek tucznych oraz myszom dzikim. Stwierdzili, że śmiertelność myszy pozbawionych komórek tucznych była aż o 80% wyższa niż myszy dzikich, liczebność komórek bakteryjnych, po 48 godzinach od zakażenia, 20-krotnie wyższa, a liczebność neutrofilów 5-krotnie niższa. Suplementacja tych myszy mastocytami skutkowała znamienym wzrostem ich odporności na infekcję bakteryjną. U myszy bez komórek tucznych nie obserwowano wzrostu stężenia TNF w płynie z jamy otrzewnej, podczas gdy w tych samych warunkach u myszy dzikich dochodziło do istotnego wzrostu poziomu tej cytokiny. Co więcej, podawanie myszom dzikim w trakcie infekcji przeciwciała anti-TNF prowadziło do wyraźnego spadku napływu neutrofilów. Autorzy wykazali także, że donosowe podanie myszom pozbawionym mastocytów zawiesiny *K. pneumoniae* prowadzi do znacznego upośledzenia napływu neutrofilów do płuc oraz znacznego obniżenia klirensu bakteryjnego. Echtenacher i wsp. [20] prowadzili badania na tym samym modelu zwierzęcym indukując u myszy ostre bakteryjne zapalenie otrzewnej (CLP). Zaobserwowali, że u myszy pozbawionych komórek tucznych śmiertelność zwierząt w czasie 5 dni od zabiegu wynosiła 100% versus 25% u myszy dzikich. Rekonstrukcja komórek tucznych znamienne zmniejszała śmiertelność, a jednoczesne podanie przeciwciała anti-TNF znosiło ten efekt. Zhang i wsp. [102] u myszy z indukowanym CLP także wykazali, że u szczepu pozbawionego mastocytów obserwuje się wyraźnie zmniejszony napływ neutrofilów oraz niski poziom TNF w porównaniu do myszy dzikich, a przeciwciała anti-TNF znacząco redukują napływ neutrofilów do jamy otrzewnej myszy dzikich. Rekonstrukcja mastocytów u szczepu myszy pozbawionych tych komórek normalizowała zarówno poziom TNF, jak i rekrutację neutrofilów. Podobne wyniki uzyskali Mannel i wsp. [51]. Wyniki przedstawionych wyżej badań jednoznacznie wskazały, że mastocyty stanowią niezwykle ważny składnik obrony przeciwbakteryjnej, a ich ważną funkcją jest rekrutacja neutrofilów do miejsca infekcji z udziałem TNF.

Malaviya i Abraham [44] wykazali doświadczalnie, że ważne znaczenie w rekrutacji neutrofilów do miejsca infekcji bakteryjnej mają także LTB_4 i LTC_4 syntetyzowane przez komórki tuczne. U myszy zakażonych dootrzewnowo *E. coli* napływ neutrofilów i klirens bakteryjny były znacząco mniejsze po podaniu inhibitora syntezy leukotrienów, nie stwierdzono tego u szczepu pozbawionego mastocytów. Huang i wsp. [26,27] dowiedli natomiast, że istotne znaczenie w rekrutacji neutrofilów ma także tryptaza

βI, a jej podanie myszom pozbawionym komórek tucznych przed wywołaną *K. pneumoniae* infekcją płucną znacząco zwiększa napływ neutrofilów. Autorzy wskazali przy tym, że działanie tryptazy jest pośrednie, poprzez selektywną indukcję syntezy IL-8 przez komórki śródbłonna.

Niezwykle interesujące dane przedstawili ostatnio McLachlan i wsp. [57]. Wykazali bowiem, że u myszy z genetycznie uwarunkowanym niedoborem mastocytów nie obserwuje się powiększania miejscowych węzłów chłonnych w przebiegu indukowanej śródskórnej infekcji bakteryjnej oraz że głównym mediatorem wpływającym na proces powiększania węzłów chłonnych oraz napływ limfocytów T jest TNF.

Supajatura i wsp. [87,88] prowadząc badania na modelu myszy z indukowanym CLP wskazali, że aktywacja komórek tucznych do wydzielania cytokin prozapalnych (TNF, IL-1β, -6, -13) oraz napływ neutrofilów są uwarunkowane obecnością funkcjonalnych cząsteczek TLR4 na mastocytach.

W badaniach na myszach z indukowanym CLP udokumentowano również, iż ważną rolę w aktywacji mastocytów do uwalniania TNF i w konsekwencji infiltracji neutrofilów do jamy otrzewnej odgrywa składowa dopełniacza C3. Prodeus i wsp. [75] zaobserwowali, że w grupie myszy z niedoborem składowej C3 śmiertelność po indukcji CLP wynosiła 100% już po 24 godzinach, podczas gdy u myszy dzikich w tych samych warunkach śmiertelność wynosiła jedynie 20%. U myszy z niedoborem składowej C3 stwierdzono także znamienne zmniejszenie degranulacji mastocytów, obniżenie sekrecji TNF, redukcję infiltracji neutrofilów, a także zmniejszony klirens bakterii. Suplementacja tych myszy białkiem C3 powodowała zwiększenie syntezy TNF, rekrutacji neutrofilów oraz zwiększenie ich odporności na CLP.

UWAGI KOŃCOWE

Informacje, że komórki tuczne współuczestniczą w przebiegu wielu procesów patologicznych, w tym przede wszystkim w procesach uwarunkowanych mechanizmami reakcji nadwrażliwości typu I, są znane od wielu lat. Obecnie, coraz częściej wskazuje się, że mastocyty pełnią niezwykle ważną rolę w mechanizmach fizjologicznych i w utrzymaniu prawidłowej homeostazy organizmu [54].

W świetle przedstawionych powyżej informacji nie ulega żadnym wątpliwości, że komórki tuczne są bardzo istotnym elementem nieswoistej obrony skierowanej przeciwko bakteriom. Mastocyty nie tylko fagocytują bakterie, ale także wykazują zdolność ich wewnątrzkomórkowego zabijania. Są źródłem peptydów o działaniu przeciwbakteryjnym (defensyny, katelicyny). W odpowiedzi na aktywację przez bakterie i/lub ich produkty uwalniają wiele mediatorów i cytokin indukujących wiele zdarzeń warunkujących szybki rozwój procesu zapalnego w miejscu infekcji. Należy także pamiętać, że wiele danych wskazuje, iż komórki tuczne współuczestniczą również w mechanizmach obrony swoistej, także skierowanej przeciwko bakteriom [22]. Tak więc wydaje się, że teza, iż najważniejszą, fizjologiczną funkcją mastocytów w organizmie jest obrona przeciwko patogenom [1] wydaje się wysoce prawdopodobna.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Abraham S.N., Malaviya R.: Mast cells in infection and immunity. *Infect. Immun.*, 1997; 65: 3501–3508
- [2] Aduis T.E., Conlon P.D., Shewen P.E., Black W.D.: Pasteurella haemolytica leukotoxin induces histamine release from bovine pulmonary mast cells. *Can. J. Vet. Res.*, 1994; 58: 1–5
- [3] Agis H., Fureder W., Bankl H.C., Kundi M., Sperr W.R., Willheim M., Boltz-Nitulescu G., Butterfield J.H., Kishi K., Lechner K., Valent P.: Comparative immunophenotypic analysis of human mast cells, blood basophils and monocytes. *Immunology*, 1996; 87: 535–543
- [4] Arock M., Ross E., Lai-Kuen R., Averlant G., Gao Z., Abraham S.N.: Phagocytic and tumor necrosis factor alpha response of human mast cells following exposure to gram-negative and gram-positive bacteria. *Infect. Immun.*, 1998; 66: 6030–6034
- [5] Benhamou M., Bonnerot C., Fridman W.H., Daeron M.: Molecular heterogeneity of murine mast cell Fcγ receptors. *J. Immunol.*, 1990; 144: 3071–3077
- [6] Bradding P., Holgate S.T.: Immunopathology and human mast cell cytokines. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 1999; 31: 119–133
- [7] Brzezińska-Błaszczuk E., Czuwaj M., Wyczółkowska J.: Histamine release from human adenoidal and mesenteric mast cells induced by bacterial antigens. *Agents Actions*, 1988; 23: 230–232
- [8] Brzezińska-Błaszczuk E., Gaik A., Czuwaj M., Kuna P.: Histamine release from human pulmonary mast cells induced by bacterial antigens. *Allergol. Immunopathol.*, 1988; 16: 375–378
- [9] Brzezińska-Błaszczuk E., Olejnik A.K.: Intestinal mucosa-associated bacteria modulate rat mast cell reactivity. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 1999; 12: 31–36
- [10] Brzezińska-Błaszczuk E., Wasiela M.: Vaginal bacterial flora activates rat peritoneal mast cells. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 2002; 15: 233–238
- [11] Calderon G.M., Torres-Lopez J., Lin T.-J., Chavez B., Hernandez M., Munoz O., Befus A.D., Enciso J.A.: Effects of toxin A from Clostridium difficile on mast cell activation and survival. *Infect. Immun.*, 1998; 66: 2755–2761
- [12] Caughey G.H., Raymond W.W., Wolters P.J.: Angiotensin II generation by mast cell alpha- and beta-chymases. *Biochim. Biophys. Acta*, 2000; 1480: 245–257
- [13] Church M.K., Norn S., Pao G.J., Holgate S.T.: Non-IgE-dependent bacteria-induced histamine release from human lung and tonsillar mast cells. *Clin. Allergy*, 1987; 17: 341–353
- [14] Columbo M., Bochner B.S., Marone G.: Human skin mast cells express functional beta 1 integrins that mediate adhesion to extracellular matrix proteins. *J. Immunol.*, 1995; 154: 6058–6064
- [15] Dalldorf F.G., Anderle S.K., Brown R.R., Schwab J.H.: Mast cell activation by group A streptococcal polysaccharide in the rat and its role in experimental arthritis. *Am. J. Pathol.*, 1988; 132: 258–264
- [16] Dastyk J., Hardison M.C., Metcalfe D.D.: Aggregation of low affinity IgG receptors induces mast cell adherence to fibronectin. Requirement for the common FcR γ-chain. *J. Immunol.*, 1997; 158: 1803–1809
- [17] Di Nardo A., Vitiello A., Gallo R.L.: Cutting edge: Mast cell antimicrobial activity is mediated by expression of cathelicidin antimicrobial peptide. *J. Immunol.*, 2003; 170: 2274–2278
- [18] Doyle S.E., O'Connell R.M., Miranda G.A., Vaidya S.A., Chow E.K., Liu P.T., Suzuki S., Suzuki N., Modlin R.L., Yeh W.C., Lane T.F., Cheng G.: Toll-like receptors induce a phagocytic gene program through p38. *J. Exp. Med.*, 2004; 199: 81–90
- [19] Dreskin S.C., Abraham S.N.: Production of TNF-α by murine bone marrow derived mast cells activated by the bacterial fimbrial protein, FimH. *Clin. Immunol.*, 1999; 90: 420–424
- [20] Echtenacher B., Männel D.N., Hültner L.: Critical protective role of mast cells in a model of acute septic peritonitis. *Nature*, 1996; 381: 75–77
- [21] el-Lati S.G., Dahinden C.A., Church M.K.: Complement peptides C3a and C5a-induced mediator release from dissociated human skin mast cells. *J. Invest. Dermatol.*, 1994; 102: 803–806
- [22] Galli S.J., Nakae S., Tsai M.: Mast cells in the development of adaptive immune responses. *Nat. Immunol.*, 2005; 6: 135–142
- [23] Goetzl E.J., Banda M.J., Leppert D.: Matrix metalloproteinases in immunity. *J. Immunol.*, 1996; 156: 1–4
- [24] Gordon J.R., Galli S.J.: Release of both preformed and newly synthesized tumor necrosis factor alpha (TNF-α)/cachectin by mouse mast cells stimulated via the FcγRI. A mechanism for the sustained action of mast cell-derived TNF-α during IgE-dependent biological responses. *J. Exp. Med.*, 1991; 174: 103–107
- [25] Hoek K.L., Cassell G.H., Duffy L.B., Atkinson T.P.: Mycoplasma pneumoniae-induced activation and cytokine production in rodent mast cells. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2002; 109: 470–476
- [26] Huang C., De Sanctis G.T., O'Brien P.J., Mizgerd J.P., Friend D.S., Drazen J.M., Brass L.F., Stevens R.L.: Evaluation of the substrate specificity of human mast cell tryptase β1 and demonstration of its importance in bacterial infections of the lung. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 26276–26284
- [27] Huang C., Friend D.S., Qiu W.T., Wong G.W., Morales G., Hunt J., Stevens R.L.: Induction of a selective and persistent extravasation of neutrophils into the peritoneal cavity by tryptase mouse mast cell protease 6. *J. Immunol.*, 1998; 160: 1910–1919
- [28] Ikeda T., Funaba M.: Altered function of murine mast cells in response to lipopolysaccharide and peptidoglycan. *Immunol. Lett.*, 2003; 88: 21–26
- [29] Janssens S., Beyaert R.: Role of Toll-like receptors in pathogen recognition. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2003; 16: 637–646
- [30] Jensen C., Norn S., Stahl Skov P., Espersen F., Koch C., Permin H.: Bacterial histamine release by immunological and non-immunological lectin-mediated reactions. *Allergy*, 1984; 39: 371–377
- [31] Johnson A.R., Hugli T.E., Muller-Eberhard H.J.: Release of histamine from rat mast cells by the complement peptides C3a and C5a. *Immunology*, 1975; 28: 1067
- [32] Katz H.R., Arm J.P., Benson A.C., Austen K.F.: Maturation-related changes in the expression of FcγRII and FcγRIII on mouse mast cells derived *in vitro* and *in vivo*. *J. Immunol.*, 1990; 145: 3412–3417
- [33] Kenny P.A., McDonald P.J., Finlay-Jones J.J.: The effect of cytokines on bactericidal activity of murine neutrophils. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 1993; 7: 271–279
- [34] Komisar J., Rivera J., Vega A., Tseng J.: Effects of staphylococcal enterotoxin B on rodent mast cells. *Infect. Immun.*, 1992; 60: 2969–2975
- [35] Kopp E., Medzhitov R.: Recognition of microbial infection by Toll-like receptors. *Curr. Opin. Immunol.*, 2003; 15: 396–401
- [36] Krishnaswamy G., Martin R., Walker E., Li C., Hossler F., Hall K., Chi D.S.: Moraxella catarrhalis induces mast cell activation and nuclear factor kappa B-dependent cytokine synthesis. *Front. Biosci.*, 2003; 8: a40–47
- [37] Kubes P., Granger D.N.: Leukocyte-endothelial cell interactions evoked by mast cells. *Cardiovasc. Res.*, 1996; 32: 699–708
- [38] Larrick J.W., Hirata M., Balint R.F., Lee J., Zhong J., Wright S.C.: Human CAP18: a novel antimicrobial lipopolysaccharide-binding protein. *Infect. Immun.*, 1995; 63: 1291–1297
- [39] Leal-Berumen I., Conlon P., Marshall J.S.: IL-6 production by rat peritoneal mast cells is not necessarily preceded by histamine release and can be induced by bacterial lipopolysaccharide. *J. Immunol.*, 1994; 152: 5468–5476
- [40] Leal-Berumen I., Snider D.P., Barajas-Lopez C., Marshall J.S.: Cholera toxin increases IL-6 synthesis and decreases TNF-α production by rat peritoneal mast cells. *J. Immunol.*, 1996; 156: 316–321
- [41] Lehrer R.I., Ganz T.: Defensins of vertebrate animals. *Curr. Opin. Immunol.*, 2002; 14: 96–102
- [42] Lin T.J., Garduno R., Boudreau R.T., Issekutz A.C.: Pseudomonas aeruginosa activates human mast cells to induce neutrophil transendothelial migration via mast cell-derived IL-1α and β. *J. Immunol.*, 2002; 169: 4522–4530
- [43] Lin T.J., Maher L.H., Gomi K., McCurdy J.D., Garduno R., Marshall J.S.: Selective early production of CCL20, or macrophage inflammatory protein 3α, by human mast cells in response to Pseudomonas aeruginosa. *Infect. Immun.*, 2003; 71: 365–373
- [44] Malaviya R., Abraham S.N.: Role of mast cell leukotrienes in neutrophil recruitment and bacterial clearance in infectious peritonitis. *J. Leukoc. Biol.*, 2000; 67: 841–846
- [45] Malaviya R., Gao Z., Thankavel K., van der Merwe P.A., Abraham S.N.: The mast cell tumor necrosis factor α response to FimH-expressing Escherichia coli is mediated by the glycosylphosphatidylinositol-anchored molecule CD48. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999; 96: 8110–8115

- [46] Malaviya R., Ikeda T., Ross E., Abraham S.N.: Mast cell modulation of neutrophil influx and bacterial clearance at sites of infection through TNF- α . *Nature*, 1996; 381: 77–80
- [47] Malaviya R., Navara C., Uckun F.M.: Role of Janus kinase 3 in mast cell-mediated innate immunity against gram-negative bacteria. *Immunity*, 2001; 15: 313–321
- [48] Malaviya R., Ross E., Jakschik B.A., Abraham S.N.: Mast cell degranulation induced by type 1 fimbriated *Escherichia coli* in mice. *J. Clin. Invest.*, 1994; 93: 1645–1653
- [49] Malaviya R., Ross E.A., MacGregor J.I., Ikeda T., Little J.R., Jakschik B.A., Abraham S.N.: Mast cell phagocytosis and FimH-expressing enterobacteria. *J. Immunol.*, 1994; 152: 1907–1914
- [50] Malaviya R., Twesten N.J., Ross E.A., Abraham S.N., Pfeifer J.D.: Mast cells process bacterial Ags through a phagocytic route for class I MHC presentation to T cells. *J. Immunol.*, 1996; 156: 1490–1496
- [51] Mannel D.N., Hultner L., Echtenacher B.: Critical protective role of mast cell-derived tumour necrosis factor in bacterial infection. *Res. Immunol.*, 1996; 147: 491–493
- [52] Marshall J.S., Leal-Berumen I., Nielsen L., Glibetic M., Jordana M.: Interleukin (IL)-10 inhibits long-term IL-6 production but not preformed mediator release from rat peritoneal mast cells. *J. Clin. Invest.*, 1996; 97: 1122–1128
- [53] Masuda A., Yoshikai Y., Aiba K., Matsuguchi T.: Th2 cytokine production from mast cells is directly induced by lipopolysaccharide and distinctly regulated by c-Jun N-terminal kinase and p38 pathways. *J. Immunol.*, 2002; 169: 3801–3810
- [54] Maurer M., Theoharides M.M., Granstein R.D., Bischoff S.C., Bienenstock J., Henz B., Kovanen P., Piliponsky A.M., Kambe N., Vliagoftis H., Levi-Schaffer F., Metz M., Miyachi Y., Befus D., Forsythe P., Kitamura Y., Galli S.: What is the physiological function of mast cells? *Exp. Dermatol.*, 2003; 12: 886–910
- [55] McCurdy J.D., Lin T.J., Marshall J.S.: Toll-like receptor 4-mediated activation of murine mast cells. *J. Leukoc. Biol.*, 2001; 70: 977–984
- [56] McCurdy J.D., Olynch T.J., Maher L.H., Marshall J.S.: Cutting edge: Distinct Toll-like receptor 2 activators selectively induce different classes of mediator production from human mast cells. *J. Immunol.*, 2003; 170: 1625–1629
- [57] McLachlan J.B., Hart J.P., Pizzo S.V., Shelburne C.P., Staats H.F., Gunn M.D., Abraham S.N.: Mast cell-derived tumor necrosis factor induces hypertrophy of draining lymph nodes during infection. *Nat. Immunol.*, 2003; 4: 1199–1205
- [58] Mekori Y.A.: The mastocyte: the „other” inflammatory cell in immunopathogenesis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2004; 114: 52–57
- [59] Mielcarek N., Hornquist E.H., Johansson B.R., Loch C., Abraham S.N., Holmgren J.: Interaction of Bordetella pertussis with mast cells, modulation of cytokine secretion by pertussis toxin. *Cell. Microbiol.*, 2001; 3: 181–188
- [60] Miyoshi S., Sugiyama K., Furuta H., Miyoshi N., Shinoda S.: Histamine release from rat mast cells by *Vibrio vulnificus* protease. *FEMS Microbiol. Lett.*, 1986; 34: 301–304
- [61] Montemurro P., Nishioka H., Dundon W.G., de Bernard M., Del Giudice G., Rappuoli R., Montecucco C.: The neutrophil-activating protein (HP-NAP) of *Helicobacter pylori* is a potent stimulant of mast cells. *Eur. J. Immunol.*, 2002; 32: 671–676
- [62] Moon T.C., Murakami M., Ashraf M.D., Kudo I., Chang H.W.: Regulation of cyclooxygenase-2 and endogenous cytokine expression by bacterial lipopolysaccharide that acts in synergy with c-kit ligand and Fc ϵ receptor I crosslinking in cultured mast cells. *Cell. Immunol.*, 1998; 185: 146–152
- [63] Munoz S., Hernandez-Pando R., Abraham S.N., Enciso J.A.: Mast cell activation by *Mycobacterium tuberculosis*: mediator release and role of CD48. *J. Immunol.*, 2003; 170: 5590–5596
- [64] Nilsson G., Johnell M., Hammer C.H., Tiffany H.L., Nilsson K., Metcalfe D.D., Siegbahn A., Murphy P.M.: C3a and C5a are chemotaxins for human mast cells and act through distinct receptors via a pertussis toxin-sensitive signal transduction pathway. *J. Immunol.*, 1996; 157: 1693–1698
- [65] Niyonsaba F., Iwabuchi K., Matsuda H., Ogawa H., Nagaoka I.: Epithelial cell-derived human beta-defensin-2 acts as a chemotaxin for mast cells through a pertussis toxin-sensitive and phospholipase C-dependent pathway. *Int. Immunol.*, 2002; 14: 421–426
- [66] Niyonsaba F., Iwabuchi K., Someya A., Hirata M., Matsuda H., Ogawa H., Nagaoka I.: A cathelicidin family of human antibacterial peptide LL-37 induces mast cell chemotaxis. *Immunology*, 2002; 106: 20–26
- [67] Niyonsaba F., Ogawa H., Nagaoka I.: Human beta-defensin-2 functions as a chemotactic agent for tumour necrosis factor-alpha-treated human neutrophils. *Immunology*, 2004; 111: 273–281
- [68] Niyonsaba F., Someya A., Hirata M., Ogawa H., Nagaoka I.: Evaluation of the effects of peptide antibiotics human beta-defensin-1/2 and LL-37 on histamine release and prostaglandin D₂ production from mast cells. *Eur. J. Immunol.*, 2001; 31: 1066–1075
- [69] Norn S., Stahl Skov P., Jensen C., Bog-Hansen T.C., Lihme A., Espersen F., Permin H.: Lectin-mediated reactions in histamine release caused by bacteria. *Agents Actions*, 1984; 14: 481–483
- [70] Okayama Y., Kirshenbaum A.S., Metcalfe D.D.: Expression of a functional high-affinity IgG receptor, Fc ϵ RI on human mast cells: up-regulation by IFN- γ . *J. Immunol.*, 2000; 164: 4332–4339
- [71] Okumura S., Kashiwakura J., Tomita H., Matsumoto K., Nakajima T., Saito H., Okayama Y.: Identification of specific gene expression profiles in human mast cells mediated by Toll-like receptor 4 and Fc ϵ RI. *Blood*, 2003; 102: 2547–2554
- [72] Olejnik A.K., Brzezińska-Błaszczyk E.: Proteinazy mastocytów. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 1998; 52: 381–399
- [73] Patella V., Casolaro V., Bjorck L., Marone G.: Protein L. A bacterial Ig-binding protein that activates human basophils and mast cells. *J. Immunol.*, 1990; 145: 3054–3061
- [74] Payne V., Kam P.C.: Mast cell tryptase: a review of its physiology and clinical significance. *Anaesthesia*, 2004; 59: 695–703
- [75] Prodeus A.P., Zhou X., Maurer M., Galli S.J., Carroll M.C.: Impaired mast cell-dependent natural immunity in complement C3-deficient mice. *Nature*, 1997; 390: 172–175
- [76] Rdzany R.S., Brzezińska-Błaszczyk E.: Komórki tuczne fagocytują bakterie. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2004; 58: 398–404
- [77] Scheffer J., König W., Braun V., Goebel W.: Comparison of four hemolysin-producing organisms (*Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Aeromonas hydrophila*, and *Listeria monocytogenes*) for release of inflammatory mediators from various cells. *J. Clin. Microbiol.*, 1988; 26: 544–551
- [78] Scheffer J., Vosbeck K., König W.: Induction of inflammatory mediators from human polymorphonuclear granulocytes and rat mast cells by haemolysin-positive and -negative *E. coli* strains with different adhesins. *Immunology*, 1986; 59: 541–548
- [79] Scott M.G., Davidson D.J., Gold M.R., Bowdish D., Hancock R.E.: The human antimicrobial peptide LL-37 is a multifunctional modulator of innate immune responses. *J. Immunol.*, 2002; 169: 3883–3891
- [80] Sher A., Hein A., Moser G., Caulfield J.P.: Complement receptors promote the phagocytosis of bacteria by rat peritoneal mast cells. *Lab. Invest.*, 1979; 41: 490–499
- [81] Sher A., McIntyre S.L.: Receptors for C3 on rat peritoneal mast cells. *J. Immunol.*, 1977; 119: 722–725
- [82] Shin J.S., Abraham S.N.: Co-option of endocytic function of cellular caveolae by pathogens. *Immunology*, 2001; 102: 2–7
- [83] Shin J.S., Gao Z., Abraham S.N.: Bacteria-host cell interaction mediated by cellular cholesterol/glycolipid-enriched microdomains. *Biosci. Rep.*, 1999; 19: 421–432
- [84] Shin J.S., Gao Z., Abraham S.N.: Involvement of cellular caveolae in bacterial entry into mast cells. *Science*, 2000; 289: 785–788
- [85] Stassen M., Hultner L., Muller C., Schmitt E.: Mast cells and inflammation. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 2002; 50: 179–185
- [86] Stassen M., Muller C., Richter C., Neudorfl C., Hultner L., Bhakdi S., Walev I., Schmitt E.: The streptococcal exotoxin streptolysin O activates mast cells to produce tumor necrosis factor alpha by p38 mitogen-activated protein kinase- and protein kinase C-dependent pathways. *Infect. Immun.*, 2003; 71: 6171–6177
- [87] Supajatura V., Ushio H., Nakao A., Akira S., Okumura K., Ra C., Ogawa H.: Differential responses of mast cell Toll-like receptors 2 and 4 in allergy and innate immunity. *J. Clin. Invest.*, 2002; 109: 1351–1359
- [88] Supajatura V., Ushio H., Nakao A., Okumura K., Ra C., Ogawa H.: Protective roles of mast cells against enterobacterial infection are mediated by Toll-like receptor 4. *J. Immunol.*, 2001; 167: 2250–2256
- [89] Supajatura V., Ushio H., Wada A., Yahiro K., Okumura K., Ogawa H., Hirayama T., Ra C.: Cutting edge: VacA, a vacuolating cytotoxin of *Helicobacter pylori*, directly activates mast cells for migration and production of proinflammatory cytokines. *J. Immunol.*, 2002; 168: 2603–2607
- [90] Tchougounova E., Forsberg E., Angelborg G., Kjellen L., Pejler G.: Altered processing of fibronectin in mice lacking heparin. A role for heparin-dependent mast cell chymase in fibronectin degradation. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 3772–3777

- [91] Turner J., Cho Y., Dinh N.N., Waring A.J., Lehrer R.I.: Activities of LL-37, a cathelin-associated antimicrobial peptide of human neutrophils. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1998; 42: 2206–2214
- [92] Valent P., Bettelheim P.: Cell surface structures on human basophils and mast cells: biochemical and functional characterization. *Adv. Immunol.*, 1992; 52: 333–423
- [93] van Haaster C.M., Derhaag J.G., Engels W., Lemmens P.J., Gijzen A.P., Hornstra G., van der Vusse G.J., Duijvestijn A.M.: Mast cell-mediated induction of ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin in endothelial cells *in vitro*: constitutive release of inducing mediators but no effect of degranulation. *Pflügers Arch. – Eur. J. Physiol.*, 1997; 435: 137–144
- [94] Varadaradjalou S., Feger F., Thiebtemont N., Hamouda N.B., Pleau J-M., Dy M., Arock M.: Toll-like receptor 2 (TLR2) and TLR4 differentially activate human mast cells. *Eur. J. Immunol.*, 2003; 33: 899–906
- [95] Wasiela M., Brzezińska-Błaszczuk E.: Wpływ bakterii beztlenowych i mykoplazm izolowanych z dróg rodnych kobiet na aktywację mastocytów szczura. *Med. Dośw. Mikrobiol.*, 2000; 52: 389–396
- [96] Wasiela M., Brzezińska-Błaszczuk E.: Aktywacja mastocytów łożyska ludzkiego pod wpływem bakterii beztlenowych izolowanych z dróg rodnych kobiet ciężarnych. *Med. Dośw. Mikrobiol.*, 2001; 53: 379–385
- [97] Watanabe Y., Todome Y., Ohkuni H., Sakurada S., Ishikawa T., Yutsudo T., Fischetti V.A., Zabriskie J.B.: Cysteine protease activity and histamine release from the human mast cell line HMC-1 stimulated by recombinant streptococcal pyrogenic exotoxin B/streptococcal cysteine protease. *Infect. Immun.*, 2002; 70: 3944–3947
- [98] Wojtecka-Lukasik E., Maśliński S.: Fibronectin and fibrinogen degradation products stimulate PMN-leukocyte and mast cell degranulation. *J. Physiol. Pharmacol.*, 1992; 43: 173–181
- [99] Yamamoto J., Watanabe S., Hirose M., Osada T., Ra C., Sato N.: Role of mast cells as a trigger of inflammation in *Helicobacter pylori* infection. *J. Physiol. Pharmacol.*, 1999; 50: 17–23
- [100] Yang D., Chen Q., Schmidt A.P., Anderson G.M., Wang J.M., Wooters J., Oppenheim J.J., Chertov O.: LL-37, the neutrophil granule- and epithelial cell-derived cathelicidin, utilizes formyl peptide receptor-like 1 (FPRL1) as a receptor to chemoattract human peripheral blood neutrophils, monocytes, and T cells. *J. Exp. Med.*, 2000; 192: 1069–1074
- [101] Zanetti M.: Cathelicidins, multifunctional peptides of the innate immunity. *J. Leukoc. Biol.*, 2004; 75: 39–48
- [102] Zhang Y., Ramos B.F., Jakschik B.A.: Neutrophil recruitment by tumor necrosis factor from mast cells in immune complex peritonitis. *Science*, 1992; 258: 1957–1959