

Received: 2008.07.01  
Accepted: 2008.11.03  
Published: 2008.11.21

## Rola komórek tucznych w rozwoju przewlekłych nieswoistych zapaleń jelit

### The role of mast cells in the development of inflammatory bowel diseases

Maciej Wierzbicki, Ewa Brzezińska-Błaszczyk

Zakład Immunologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

#### Streszczenie

Patomechanizm przewlekłych nieswoistych zapaleń jelit (PNZJ), to jest choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, nie jest dobrze znany. Obecnie jest coraz więcej danych, że w rozwoju tych chorób biorą udział komórki tuczne. Wiadomo, że komórki tuczne są bardzo liczne w przewodzie pokarmowym. Co więcej, liczebność tych komórek wzrasta w tkankach jelita objętego PNZJ. Komórki tuczne są źródłem wielu mediatorów, cytokin i chemokin, które w różny sposób mogą wpływać na przebieg procesu zapalnego w przewodzie pokarmowym. Jednym z mediatorów odgrywającym bardzo ważną rolę w rozwoju PNZJ jest czynnik martwicy nowotworu (TNF). Także inne cytokiny i chemokiny pochodzące z komórek tucznych wydają się włączone w proces zapalenia w jelicie. W przebiegu PNZJ istotną rolę pełnią unikalne mediatory komórek tucznych, takie jak histamina, tryptaza i chymaza. Są dane, że w rozwoju zapalenia w PNZJ biorą udział pochodzące z komórek tucznych metaloproteiny (szczególnie MMP-9), leukotrieny (LT), czynnik aktywujący płytki (PAF) i heparyna. Można sądzić, że współczesne dane na temat roli mediatorów i cytokin pochodzących z komórek tucznych w PNZJ powinny być brane pod uwagę w planowaniu nowych metod leczenia tych chorób.

#### Słowa kluczowe:

przewlekłe nieswoiste zapalenia jelit • choroba Leśniowskiego-Crohna • wrzodziejące zapalenie jelita grubego • komórki tuczne • mediatory zapalenia

#### Summary

The pathomechanism of inflammatory bowel disease (IBD), i.e. Crohn's disease and ulcerative colitis, is not well understood. There is growing evidence that mast cells take part in the course of these diseases. It is well known that mast cells are numerous in the gastrointestinal tract. What is more, the number of mast cells increases in intestinal tissues in IBD. Mast cells release several mediators, cytokines, and chemokines that can influence the inflammatory process in the gastrointestinal tract in various ways. One mediator that plays a very important role in the development of IBD is tumor necrosis factor (TNF). Other mast cell-derived cytokines and chemokines also seem to be involved in the development of intestinal inflammation. Moreover, some unique mast cell mediators, such as histamine, tryptase, and chymase, play crucial roles in the course of IBD. Finally, there is some data showing that mast cell-derived metalloproteinases (especially MMP-9), leukotrienes (LTs), platelet activating factor (PAF), and heparin take part in inflammation during IBD. It seems that current data about the role of mast cell-derived mediators and cytokines in IBD should be taken into consideration when new approaches to treating these diseases are being introduced.

**Key words:** inflammatory bowel diseases • Crohn's disease • ulcerative colitis • mast cells • mediators of inflammation

**Full-text PDF:** <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=872608>

**Word count:** 3261

**Tables:** –

**Figures:** –

**References:** 123

**Adres autora:** mgr Maciej Wierzbicki, Zakład Immunologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź; e-mail: mwierzb@csk.umed.lodz.pl

**Wykaz skrótów:** **PNZJ** – przewlekłe nieswoiste zapalenia jelit (inflammatory bowel diseases); **WZJG** – wrzodzące zapalenie jelita grubego (ulcerative colitis); **cLC** – choroba Leśniowskiego-Crohna (Crohn-Lesniowski disease); **HD** – ludzka defensyna (human defensin); **HBD** – ludzka defensyna beta (human beta defensin); **LL-37** – ludzka katelicydyna (human cathelicidin); **CARD15** – domena rekrutująca kaspazę (caspase recruitment domain); **pANCA** – przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów (perinuclear anti-neutrophil cytoplasm antibodies); **MCT** – komórka tuczna tryptazododatnia (tryptase-positive mast cell); **MCTC** – komórka tuczna tryptazo-chymazododatnia (tryptase-chymase-positive mast cell); **TNF** – czynnik martwicy nowotworu (tumor necrosis factor); **TNFR** – receptor czynnika martwicy nowotworu (tumor necrosis factor receptor); **ROS** – reaktywne formy tlenu (reactive oxygen species); **MadCAM** – cząsteczka adhezji komórkowej będąca adresyną błon śluzowych (mucosal adhesion cell adhesion molecule); **VCAM** – cząsteczka adhezji komórkowej naczyń (vascular cell adhesion molecule); **TIMP** – tkankowy inhibitor metaloproteinaz (tissue inhibitor of metalloproteinases); **MMP** – metaloproteinaza macierzy (matrix metalloproteinase); **IL** – interleukina (interleukin); **MCP** – białko chemotaktyczne monocytów (monocyte chemotactic protein); **LPS** – lipopolisacharyd (lipopolisaccharide); **RANTES** – czynnik regulowany przez aktywację; ekspresja i wydzielanie przez prawidłowe limfocyty T (regulated on activation, T-cell expressed and secreted); **MIP** – białko zapalne makrofagów (macrophage inflammatory protein); **IP-10** – białko indukowane przez interferon (interferon inducible protein); **IFN** – interferon (interferon); **Th** – limfocyt T pomocniczy (T helper cell); **DAO** – oksydaza diaminowa (diamine oxidase); **LT** – leukotrien (leukotriene); **PAR** – receptor aktywowany przez proteiny (protease-activated receptor); **PG** – prostaglandyna (prostaglandin); **PAF** – czynnik aktywujący płytki (platelet activating factor).

## WPROWADZENIE

Przewlekłe nieswoiste zapalenie jelit (PNZJ) obejmuje dwie podstawowe choroby, tj. wrzodzące zapalenie jelita grubego (WZJG) oraz chorobę Leśniowskiego-Crohna (cLC). Choroby te cechują się długotrwałym przebiegiem z naprzemiennymi okresami nawrotów i remisji i na ogół prowadzą do występowania znacznych powikłań istotnie obniżających komfort życia, a w końcu do śmierci. Szacuje się, że w Europie na PNZJ choruje około 2,2 miliona osób, natomiast w USA liczba osób cierpiących na PNZJ wynosi prawie 1,4 miliona [60]. Choroby te stanowią więc niezwykle poważny problem kliniczny.

Dotąd nie wyjaśniono jeszcze w pełni etiologii PNZJ. Istnieje wiele teorii na temat czynników indukujących rozwój tych schorzeń. Wielu badaczy uważa, że czynnikiem indukującym rozwój choroby jest zaburzenie tolerancji miejscowego układu odpornościowego w stosunku do prawidłowej flory jelitowej [97]. Są również dane, że pewną rolę mogą odgrywać bakterie patogenne [97]. W świetle tych koncepcji niezwykle intrygujące są obserwacje, że w błonie śluzowej

jelita chorych na cLC dochodzi do znamiennej obniżonej ekspresji  $\alpha$ -defensyn HD-5 i HD-6 [120],  $\beta$ -defensyny HBD-2 [119] i katelicydyny LL-37 [99], peptydów silnie działających przeciwbakteryjnie. Niektóre informacje wskazują, iż istotne znaczenie mają predyspozycje genetyczne. Udokumentowano bowiem, że istnieje gen podatności na cLC, CARD15 [90]. Ważne wydają się także warunki życia chorego (tzw. teoria higieniczna) [55]. Nieliczne prace sugerują, że w rozwoju PNZJ mogą współuczestniczyć procesy autoimmunizacji; w surowicy chorych stwierdzono występowanie przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów (pANCA) [90]. Trudno jest więc dzisiaj jednoznacznie określić najważniejszy czynnik wpływający na rozwój PNZJ. Najbardziej prawdopodobne wydaje się, że proces chorobowy wywołują różne mechanizmy. Niezależnie jednak od etiopatogenezy PNZJ nie ulega wątpliwości, że w rozwoju przewlekłego zapalenia biorą udział różne populacje komórek, tak komórki strukturalne – makrofagi, fibroblasty, komórki nabłonkowe, komórki dendrytyczne, jak i komórki napływające do miejsca toczącego się procesu – neutrofile, eozynofile, limfocyty CD4<sup>+</sup> i limfocyty CD8<sup>+</sup>. Wydaje się także oczywiste, że przebieg procesu zapalnego w jelicie

jest regulowany przez wiele mediatorów, cytokin i chemokin syntetyzowanych i wydzielanych przez te komórki. Coraz więcej danych wskazuje, że także komórki tuczne (mastocyty) współuczestniczą w patomechanizmie PNZJ.

### KOMÓRKI TUCZNE PRZEWODU POKARMOWEGO

W ścianie jelita, wśród innych komórek strukturalnych, znajdują się także komórki tuczne. W blaszce właściwej jelita grubego ich liczebność jest stosunkowo duża i wynosi od 122 w okrężnicy wstępującej i esicy do 110 komórek/mm<sup>2</sup> w odbytnicy [98]. Mastocyty stanowią 2–3% wszystkich komórek blaszki właściwej i około 1% komórek błony podśluzowej [9]. U człowieka w błonie śluzowej jelita cienkiego dominuje populacja komórek tryptazododatnich MC<sub>T</sub> (około 98% mastocytów), natomiast w warstwie podśluzowej dominują komórki tryptazo-chymazododatnie MC<sub>TC</sub> (około 87% komórek tucznych); mastocyty nie występują w nabłonku [105]. Wykazano, że w ścianie jelita objętego PNZJ dochodzi do zwiększenia liczebności komórek tucznych [1,40]. King i wsp. [53] stwierdzili, iż największa liczba komórek tucznych znajduje się na granicy tkanki zdrowej i tkanki zmienionej zapalnie. Nishida i wsp. [78] zaobserwowali, że w górnej warstwie blaszki właściwej u chorych z cLC średnia liczba komórek tucznych wynosiła 330±84/mm<sup>2</sup>, a u chorych z WZJG 355±90/mm<sup>2</sup>. U osób zdrowych średnia liczba mastocytów w tej warstwie wynosiła 201±44/mm<sup>2</sup>.

Komórki tuczne są źródłem bardzo wielu mediatorów, enzymów i cytokin [66]. Mediatorzy te są uwalniane albo podczas degranulacji komórek albo są syntetyzowane z fosfolipidów błonowych. Wiele cytokin i chemokin jest syntetyzowanych *de novo* i wydzielanych po kilku godzinach od aktywacji. Nie ma jednoznacznych danych, które czynniki aktywują komórki tuczne ściany jelita do uwalniania mediatorów. Wydaje się, że w przebiegu PNZJ mastocyty mogą być aktywowane przez obecne w jelicie bakterie oraz ich toksyny [7,13]. Można przypuszczać, że ważnymi czynnikami indukującymi wydzielanie mediatorów z komórek tucznych jelita są niektóre neuropeptydy [91], tym bardziej że komórki tuczne znajdują się w bezpośrednim sąsiedztwie zakończeń włókien nerwowych [4]. Mastocyty jelita mogą także być stymulowane do uwalniania mediatorów przez różne cytokiny i inne mediatory prozapalne wydzielane przez aktywowane komórki stacjonarne oraz przez komórki odczynu zapalnego [66].

Liczne mediatory i cytokiny wydzielane przez komórki tuczne wykazują silne działanie promujące rozwój zapalenia. Wpływają bowiem na przepuszczalność naczyń krwionośnych i ekspresję cząsteczek adhezji międzykomórkowej. Wykazują działanie chemotaktyczne w stosunku do wielu populacji komórek procesu zapalnego. Są czynnikami aktywującymi komórki tak strukturalne jak i zapalne. Wreszcie niektóre z nich indukują degradację białek macierzy pozakomórkowej. Biorąc więc pod uwagę przedstawione informacje wydaje się, że teza, iż mastocyty biorą aktywny udział w patomechanizmie PNZJ jest uzasadniona.

### CZNNIK MARIWICY NOWOTWORU (TNF) W PATOMECHANIZMIE PNZJ

Współcześnie podkreśla się kluczową rolę TNF (poprzednia nazwa TNF- $\alpha$ ) w rozwoju procesu zapalnego w prze-

biegu PNZJ. Wykazano znaczny, 8-krotny, wzrost poziomu mRNA dla TNF w biopsjach błony śluzowej jelita pochodzących od pacjentów z cLC oraz 9-krotny wzrost w przypadku tkanki objętej WZJG [24]. Obserwowano zwiększoną sekrecję tej cytokiny w biopsjach pochodzących od pacjentów z PNZJ, wyższą u pacjentów z CD niż u osób z WZJG, a w obydwu grupach podwyższoną w porównaniu z grupą osób zdrowych [79]. Wykazano także znamienne wyższy poziom TNF w kale chorych na cLC i WZJG [11]. Stężenie tej cytokiny jest podwyższone w dializatach odbytnicznych chorych na WZJG [73], a także w surowicach tych pacjentów [56]. Co ciekawe, w przebiegu tak WZJG, jak i cLC dochodzi do nadekspresji receptora TNFR2 na komórkach nabłonka jelita [69].

TNF jest syntetyzowany przez neutrofile, makrofagi, monocyty, komórki NK i limfocyty. Wydaje się jednak, że najważniejszym źródłem tej cytokiny są mastocyty. TNF jest mediatorem preformowanym komórek tucznych i wydzielany jest w trakcie degranulacji razem z innymi mediatorami zawartymi w ziarnistościach cytoplazmatycznych [66]. Co wydaje się niezwykle ważne, TNF jest wydzielany także w puli cytokin syntetyzowanych *de novo* [10]. Na podstawie obserwacji w mikroskopie elektronowym stwierdzono, że w tkance jelita chorych na cLC dominującą populacją komórek zawierających TNF są komórki tuczne. W ich pobliżu znajdowany jest także TNF uwolniony poza komórkę [5]. Również w biopsjach błony śluzowej osób chorych na cLC największą populacją komórek syntetyzujących TNF są mastocyty. Ich liczba jest większa w warstwie mięśniówki (niezmienionej chorobowo lub objętej stanem zapalnym) i w zmienionej zapalnie warstwie podśluzowej, natomiast mniejsza w zmienionej zapalnie warstwie blaszki właściwej [57]. Bischoff i wsp. [8] udokumentowali, że komórki tuczne stanowią 60% komórek blaszki podstawnej wydzielających TNF.

TNF charakteryzuje pleiotropowe działanie i wpływ na liczne procesy warunkujące rozwój i utrzymywanie stanu zapalnego [10]. TNF powoduje zwiększenie przepuszczalności naczyń i ekspresję cząsteczek adhezyjnych na komórkach śródbłonna. Jest czynnikiem chemotaktycznym i aktywującym leukocyty. Szczególnie silnie działa na neutrofile, jedne z najważniejszych komórek procesu zapalnego. Indukuje adhezję i migrację neutrofilów oraz wpływa na ich akumulację w miejscu toczącego się procesu zapalnego, a także aktywuje je do wydzielania wielu mediatorów i reaktywnych form tlenu (ROS).

W badaniach nad rolą TNF w przebiegu procesu zapalnego w jelicie wykazano, że TNF promuje akumulację i dojrzewanie jelitowych komórek dendrytycznych [123] oraz migrację i proliferację limfocytów wewnątrz nabłonkowych [28]. Stwierdzono również, że TNF zwiększa ekspresję cząsteczek adhezji komórkowej będących adresyną błon śluzowych (MAdCAM)-1 w tkance jelita cienkiego i okrężnicy [21] i indukuje zwiększoną migrację limfocytów do zmienionej zapalnie okrężnicy zależnie od cząsteczek MAdCAM-1 i cząsteczek adhezji komórkowej naczyń (VCAM)-1 [118]. W bardzo ciekawych badaniach na mysim modelu PNZJ Corredor i wsp. [22] stwierdzili, iż TNF w stężeniach fizjologicznych, poprzez TNFR2, zwiększa migrację komórek nabłonkowych jelita, tym samym korzystnie wpływa na integralność nabłonka jelitowego, na-

tomiast w stężeniach wysokich, poprzez receptor TNFR1, hamuje proces migracji tych komórek. Udokumentowano także, że TNF zmniejsza wytwarzanie przez komórki kubkowe nabłonka białek trójlistnych, pełniących bardzo ważną rolę ochronną i współuczestniczących w procesach regeneracji nabłonka po uszkodzeniu [61]. TNF wzmacnia także procesy włóknienia w tkance jelita. Theiss i wsp. [111] stwierdzili, że TNF indukuje ekspresję tkankowego inhibitora metaloproteinaz (TIMP)-1, zmniejsza aktywność metaloproteinazy macierzy (MMP)-2 oraz hamuje degradację kolagenu; w ten sposób TNF indukuje akumulację kolagenu i proliferację jelitowych miofibroblastów. Okuno i wsp. [80] zaobserwowali, że TNF, podobnie jak interleukina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), aktywuje podnabłonkowe miofibroblasty ludzkiej okrężnicy do syntezy IL-8, białka chemoaktywnego monocytoz (MCP)-1 oraz MMP-1. TNF zwiększa także ekspresję genu CARD15 w komórkach nabłonkowych okrężnicy i tym samym zwiększa wrażliwość tych komórek na lipopolisacharyd (LPS) [93].

### INNE CYTOKINY I CHEMOKINY W PATOMECHANIZMIE PNZJ

Obecnie wiadomo, że główna rola TNF w patomechanizmie PNZJ jest bezsporna. Wiele danych wskazuje, że przewlekły proces zapalny w jelicie może być regulowany przez wiele innych cytokin, nie tylko o działaniu prozapalnym, ale także o działaniu immunoregulacyjnym oraz przez wiele chemokin. Zwiększoną ekspresję IL-6 stwierdzono w homogenatach błony śluzowej jelita chorych na cLC [65]; w błonie śluzowej chorych na PNZJ obserwowano zwiększony poziom mRNA IL-1 $\beta$  [25]. U chorych na PNZJ wzrasta ekspresja mRNA IL-17 w błonie śluzowej jelita oraz zwiększa się stężenie tej cytokiny w surowicy [35,74]. W tkance jelita chorych na PNZJ obserwuje się także zwiększoną ekspresję wielu chemokin, w tym przede wszystkim IL-8. W biopsjach błony śluzowej okrężnicy stwierdzono zarówno duże stężenie IL-8 [3,65,114], jak i zwiększoną ekspresję mRNA tej cytokiny [113]. W tkance zmienionej chorobowo dochodzi także do istotnego podwyższenia ekspresji RANTES [65,113], MCP-1 [3,65,113,114], MCP-2 [3], MCP-3 [114], białka zapalnego makrofagów (MIP)-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$  i białka indukowanego przez interferon (IP-10) [3,114].

Proces zapalny w przebiegu PNZJ może być regulowany także przez inne cytokiny. W tkance jelita stwierdza się wzrost ekspresji IL-12, -23 i -27 [74,100], a zwiększenie ekspresji tych cytokin jest szczególnie znamienne w przebiegu cLC [36,100]. Obserwowano również istotny wzrost stężenia IL-15 w tkance jelita chorych na PNZJ [59] oraz zwiększenie stężenia IL-16, zwłaszcza u chorych na WZJG [102].

Wyniki badań wskazują, że w tkance jelita chorych na cLC dochodzi do istotnego zwiększenia wydzielania interferonu (IFN)- $\gamma$  [37,77], ale nie wzrasta stężenie IL-2, -4, -5 i -10 [37,75,77]. U tych chorych obserwuje się również znamienne zwiększenie poziomu mRNA IL-18, cytokiny o działaniu immunoregulacyjnym [48]. W tkance jelita objętego procesem zapalnym u chorych na WZJG obserwuje się natomiast podwyższone stężenia IL-5 [37], IL-10 [75,77] i IL-4 [75]. W oparciu o te informacje wielu autorów wskazuje, że proces zapalny w cLC przebiega z udziałem limfocytów Th1, natomiast w przebiegu WZJG z udziałem limfocytów Th2 [37,77].

Komórki tłuszczne są źródłem bardzo wielu cytokin i chemokin, w tym takich, które w różnorodny sposób wpływają na przebieg procesu zapalnego w jelicie. W puli mediatorów preformowanych uwalnianych podczas degranulacji znajdują się m.in. poza TNF, IL-4, -5, -6 oraz -8. W grupie cytokin i chemokin syntetyzowanych *de novo* przez mastocyty poza TNF znajdują się m.in. IL-1 $\beta$ , -4, -5, -6, -10, -12, -15, -16 i -18, chemokiny IL-8, RANTES, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , MCP-1, MCP-2, MCP-3 oraz IFN- $\gamma$  [10]. Co wydaje się niezwykle ciekawe to to, że mastocyty jelita, aktywowane bez udziału IgE, wydzielają szczególnie dużo cytokin prozapalnych [63]. Udokumentowano również, że komórki tłuszczne jelita syntetyzują duże ilości IL-5, cytokiny odpowiedzialnej między innymi za rekrutację eozynofili [62]. Middel i wsp. [68] wskazali, że mastocyty izolowane z jelita chorych na cLC stanowią, oprócz limfocytów CD4 $^{+}$  i CD8 $^{+}$ , główną populację komórek syntetyzujących IL-16, cytokinę indukującą napływ limfocytów CD4 $^{+}$ .

### HISTAMINA W PATOMECHANIZMIE PNZJ

Niezwykle ważnym mediatorem procesu zapalnego jest histamina [12,108]. Komórki tłuszczne uwalniają histaminę do tkanek w bardzo dużych ilościach w trakcie degranulacji i są, oprócz bazofilów, najważniejszym źródłem tej aminy biogennej. W ścianie jelita histaminę, choć w niewielkich ilościach, mogą syntetyzować także makrofagi oraz wewnątrz nabłonkowe limfocyty T CD4 $^{+}$  i CD8 $^{+}$  [88]. W tkance jelita objętego procesem zapalnym stwierdzono zwiększoną ilość histaminy [99]. Wykazano także, że w jelicie chorych na cLC dochodzi do obniżenia aktywności oksydazy diaminowej (DAO) [30]. W stolcu i moczu pacjentów z PNZJ stwierdzono podwyższoną ilość metabolitu histaminy, N-metylohistaminy [121]. Udokumentowano również, że komórki tłuszczne izolowane z jelita osób chorych na PNZJ w warunkach *in vitro* uwalniają więcej histaminy niż mastocyty izolowane z jelita osób zdrowych [2], a uwalnianie histaminy z tkanki jest większe w aktywnym zapaleniu niż w okresie remisji [54]. Należy podkreślić, że histamina silnie wiąże się z kolagenem błony śluzowej jelita, który staje się w ten sposób wtórnym źródłem tej aminy biogennej [27].

W jelicie histamina może wpływać na wiele komórek, tak strukturalnych, jak i zapalnych. Większość tych populacji komórek wykazuje bowiem ekspresję receptorów histaminowych [30,95]. Na komórkach nabłonka jelitowego obecne są receptory H1, H2 oraz H4, na fibroblastach receptor H1, a na komórkach mięśni gładkich receptory H1 i H2. Komórki dendrytyczne cechują się ekspresją receptorów H1, H2, H3 i H4, a makrofagi ekspresją receptora H1. Receptory typu H1, H2 i H3 występują na eozynofiliach, neutrofilach i limfocytach T, natomiast komórki tłuszczne wykazują ekspresję H1, H2 i H4.

Histamina wywiera różnorodne działania promujące rozwój procesu zapalnego [12,108]. Jest czynnikiem powodującym rozszerzenie naczyń krwionośnych oraz zwiększenie ich przepuszczalności. W przebiegu PNZJ z pewnością istotne znaczenie może mieć jej bezpośrednie działanie chemoaktywne w stosunku do eozynofili i komórek tłuszcznych [45,58]. Stymuluje również mastocyty i komórki nabłonka do syntezy leukotrienu (LT) $B_4$  [106], silnego chemoatraktanta neutrofilów, oraz limfocyty CD8 $^{+}$  do syntezy IL-16

[38], cytokiny o działaniu chemotaktycznym na limfocyty CD4<sup>+</sup>, monocyty i eozynofile. Pod wpływem histaminy komórki śródbłonna naczyniowego wydzielają IL-8 [115], komórki dendrytyczne stymulowane histaminą wydzielają IL-1 $\beta$ , RANTES, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$  i MCP-1 [15], natomiast komórki jednojądrzaste krwi obwodowej w odpowiedzi na działanie histaminy syntetyzują IL-6 [71].

Histamina jest ważnym czynnikiem immunoregulacyjnym [108]. Hamuje syntezę IL-2 i IFN- $\gamma$  przez limfocyty Th1, natomiast stymuluje limfocyty Th2 do wydzielania IL-4 i -5 oraz IL-13. Histamina stymuluje komórki dendrytyczne do wydzielania znacznych ilości IL-10, hamującą odpowiedź typu Th1 i jednocześnie obniża syntezę IL-12 w tych komórkach [108]. Te procesy mogą się przyczynić do zaburzenia równowagi immunologicznej w jelicie, powodując rozwój PNZJ. Ciekawe obserwacje przynoszą doświadczenia na myszach z nokautem genu enzymu odpowiedzialnego za powstawanie histaminy – dekarboksylazy histydynowej. Zwierzęta te charakteryzuje obniżone wydzielanie IL-10 przez limfocyty jelita z indukowanym zapaleniem [6]. W ciekawych badaniach na chirurgicznych wycinkach jelita objętego PNZJ udokumentowano, że histamina pochodząca z komórek tucznych zaburza transport jonów w tym organie [23], a proces ten wzmagany jest przez TNF [82]. Histamina wpływa także na motorykę jelit; izolowane z jelita chorych na WZJG mięśnie okrężne po stymulacji histaminą wykazują 2,5-krotnie większą kurczliwość niż w grupie kontrolnej [116].

#### **TRYPTAZA, CHYMAZA I MMPs W PATOMECHANIZMIE PNZJ**

W puli mediatorów preformowanych komórek tucznych znajdują się także liczne enzymy. W tej grupie należy przede wszystkim wymienić unikalne dla mastocytów proteiny serynowe tryptazę i chymazę. Enzymy te w różny sposób regulują przebieg procesu zapalnego [17]. Tryptaza jest czynnikiem chemotaktycznym neutrofilów i eozynofili, indukuje uwalnianie IL-8 z komórek nabłonka, degraduje białka macierzy pozakomórkowej, aktywuje proliferację mięśni gładkich i fibroblastów. Tryptaza aktywuje komórki tuczne do degranulacji i sekrecji mediatorów preformowanych, w tym histaminy i TNF [51] i stymuluje fibroblasty do syntezy prokolagenu [41]. W zmienionym zapalnie jelicie stwierdza się znacznie podwyższone stężenie tryptazy [85]. Wykazano także znaczne uwalnianie tego enzymu z bioptatów błony śluzowej jelita pacjentów z PNZJ [89]. Należy podkreślić, że wiele populacji komórek obecnych w ścianie jelita wykazuje ekspresję receptorów aktywowanych przez proteinazy (PAR)-2, receptorów swoistych dla tryptazy [104]. Co więcej, wykazano, że ekspresja receptorów PAR-2 w jelicie objętym stanem zapalnym jest podwyższona [51]. W niezwykle interesujących badaniach Cenac i wsp. [18] wykazali, że stosowanie agonistów receptorów PAR-2 indukuje napływ granulocytów do ściany jelita, uszkodzenie tkanki, podwyższoną ekspresję TNF, IL-1 $\beta$  i IFN- $\gamma$  oraz zmiany w przepuszczalności błon śluzowych. Roka i wsp. [92] opisali, że aktywacja receptorów PAR-2 ma podstawowe znaczenie w regulacji przepuszczalności błon śluzowych jelita.

Chymaza, uwalniana z ziarnistości komórek tucznych razem z tryptazą, również działa prozapalnie, bowiem stymuluje rekrutację neutrofilów, eozynofili i monocytów

[43,109] i konwertuje prekursorową postać IL-1 $\beta$  do postaci aktywnej [70]. Co wydaje się niezwykle istotne, chymaza aktywuje pro-MMP-9 [110] oraz hamuje TIMP-1 [33]. Można więc przypuszczać, że chymaza aktywnie uczestniczy w patomechanizmie PNZJ, jednakże nie ma obecnie udokumentowanych danych.

Współcześnie wiele danych wskazuje, że niezwykle ważną rolę w rozwoju PNZJ odgrywają MMPs [72]. Enzymy te uczestniczą zwłaszcza w procesach degradacji tkanki, procesach włóknienia i są odpowiedzialne za utratę integralności błony śluzowej. Wielu autorów wskazywało, że w jelicie objętym stanem zapalnym obserwuje się znaczący wzrost ekspresji różnych typów MMPs [39,117], a zwłaszcza MMP-3 i MMP-9 [117]. Co ciekawe, w jelicie objętym stanem zapalnym obserwuje się obniżony poziom TIMP-1 [72]. MMPs są syntetyzowane przez wiele typów komórek jelita, a MMP-9 przez komórki nabłonka jelitowego, makrofagi, limfocyty T, fibroblasty, eozynofile i neutrofile [72]. Ważnym źródłem MMP-9 są także komórki tuczne, które magazynują ten enzym w ziarnistościach cytoplazmatycznych [49] i wydzielają go do tkanek w trakcie degranulacji razem z innymi mediatorami preformowanymi, w tym z MMP-2 i MMP-3 [52]. Wiadomo dzisiaj, że MMP-2 i MMP-3 [81] niezwykle silnie aktywują MMP-9.

#### **INNE MEDIATORY W PATOMECHANIZMIE PNZJ**

W trakcie aktywacji wielu typów komórek, w tym także komórek tucznych, dochodzi do uruchomienia kaskady przemian fosfolipidów błonowych i syntezy LT, prostaglandyn (PG) i czynnika aktywującego płytki (PAF), mediatorów o silnym działaniu prozapalnym. Wiadomo, że w przebiegu PNZJ dochodzi do podwyższenia poziomu LT w ścianie jelita [16]. Zwiększony poziom PAF obserwowano zarówno w bioptatach błony śluzowej jelita [103], jak i w stolcu chorych na PNZJ [44]. Wykazano także, że aktywacja komórek tucznych błony śluzowej jelita chorych na PNZJ prowadzi do syntezy i sekrecji PAF [86] oraz PGD<sub>2</sub> [87]. W nielicznych pracach udokumentowano, że LT i PAF indukują w jelicie procesy sprzyjające rozwojowi procesu zapalnego. LT powodują migrację jelitowych makroforagów [76], neutrofilów [34] i komórek nabłonka [84]. Wywołują także zmiany w cytoszkieletcie komórek nabłonkowych, a tym samym zaburzają integralność ściany jelita [64] oraz modulują sekrecję jonów z tych komórek [46]. PAF indukują migrację neutrofilów jelita [50] oraz wpływa na migrację eozynofili przez nabłonek [67]. Zwiększa w jelicie ekspresję MIP-2 [42] i IL-6 [122], stymuluje obniżenie ekspresji IL-10 [122], indukuje apoptozę enterocytów i zwiększa przepuszczalność tworzonej przez nie bariery [107] i stymuluje sekrecję jonów z tych komórek [19]. Powyższe dane wydają się wskazywać, że LT i PAF biorą udział w rozwoju PNZJ.

Komórki tuczne są unikalnym źródłem heparyny znajdującej się w ziarnistościach cytoplazmatycznych i wydzielanej razem z innymi mediatorami preformowanymi. Heparyna wykazuje działanie zarówno immunoregulacyjne, a przede wszystkim przeciwwzapalne [83]. W przebiegu PNZJ heparyna pochodząca z komórek tucznych może więc działać protekcyjnie i hamować rozwój zapalenia. Protekcyjne działanie heparyny jest niezwykle silne i dlatego heparyna jest stosowana w terapii tych chorób [32,83].

## UWAGI KOŃCOWE

Coraz więcej przekonujących danych wskazuje, że komórki tuczne biorą aktywny udział w patomechanizmie PNZJ. Mediatorzy tych komórek w różnorodny sposób indukują rozwój zapalenia i modulują jego przebieg. Wiele cytokin i chemokin wydzielanych przez komórki tuczne, a zwłaszcza TNF, wzmagają proces zapalny oraz procesy destrukcji tkanki. W procesach destrukcji tkanki znaczącą rolę odgrywają również MMPs, przede wszystkim MMP-9, wydzielane przez komórki tuczne z puli mediatorów preformowanych. Istotne znaczenie w rozwoju PNZJ mają, syntetyzowane także przez komórki tuczne, LTs, PAF oraz PGs. Z naciskiem należy podkreślić, że główną rolę w patomechanizmie PNZJ odgrywają unikalne mediatorzy komórek tucznych, tzn. histamina, tryptaza i chymaza, a także heparyna. Informacje na temat roli mastocytów w rozwoju PNZJ oraz udziału mediatorów tych komórek w regulacji procesu zapalnego nie tylko pozwalają dokładniej zrozumieć patomechanizm tych chorób, ale przede wszystkim są istotną wskazówką w rozważaniach dotyczących możliwości terapii PNZJ.

Obecnie jest wiele leków blokujących aktywność komórek tucznych i proces wydzielania przez nie mediatorów i cytokin; jednak nie ma żadnych przekonujących danych o skuteczności takiego działania w terapii PNZJ

[96]. Wydaje się raczej, że efektywna terapia to blokowanie mediatorów i cytokin wydzielanych przez te komórki, jednakże dane są jeszcze bardzo skąpe. Biorąc pod uwagę główną rolę TNF w patomechanizmie PNZJ współcześnie w terapii tych chorób stosuje się przeciwciała neutralizujące TNF (infliximab, adalimumab i ceterolizumab). Terapia tymi lekami okazuje się niezwykle efektywna, szczególnie w leczeniu cLC [20,101]. W leczeniu WZJG dobre efekty terapeutyczne uzyskuje się przy stosowaniu infliximabu [47,94]. Znane są dobrze inhibitory blokujące tryptazę [14]; wydaje się, że stosowanie ich w leczeniu PNZJ mogłoby być wskazane i efektywne. Tremaine i wsp. [112] wykazali, że podawanie inhibitora tryptazy (APC 2059) chorym z WZJG wpłynęło na znaczną poprawę ich stanu klinicznego. Znane są także syntetyczne inhibitory blokujące funkcje MMPs [31]. W ciekawych doświadczeniach Di Sebastiano i wsp. [26] stwierdzili, że stosowanie inhibitora MMPs Batimastu hamowało rozwój zapalenia jelita grubego u szczurów. Można więc przypuszczać, że ich stosowanie mogłoby być niezwykle przydatne w terapii PNZJ. Biorąc pod uwagę, iż PNZJ są ciężkimi chorobami o długotrwałym przebiegu, a stosowana obecnie terapia nie jest w pełni skuteczna wydaje się, że opracowanie nowych strategii leczenia z uwzględnieniem działania skierowanego przeciwko mediatorom pochodzącym z komórek tucznych mogłoby przynieść wymierne efekty terapeutyczne.

## PIŚMIENNICTWO

- [1] Andoh A., Deguchi Y., Inatomi O., Yagi Y., Bamba S., Tsujikawa T., Fujiyama Y.: Immunohistochemical study of chymase-positive mast cells in inflammatory bowel disease. *Oncol. Rep.*, 2006; 16: 103–107
- [2] Araki Y., Kakegawa T., Stadil F.: Mast cells and histamine release in Crohn's disease. *Kurume Med. J.*, 1993; 40: 93–99
- [3] Banks C., Bateman A., Payne R., Johnson P., Sheron N.: Chemokine expression in IBD. Mucosal chemokine expression is unselectively increased in both ulcerative colitis and Crohn's disease. *J. Pathol.*, 2003; 199: 28–35
- [4] Bauer O., Razin E.: Mast cell-nerve interactions. *News Physiol. Sci.*, 2000; 15: 213–218
- [5] Beil W.J., Weller P.F., Peppercorn M.A., Galli S.J., Dvorak A.M.: Ultrastructural immunogold localization of subcellular sites of TNF- $\alpha$  in colonic Crohn's disease. *J. Leukoc. Biol.*, 1995; 58: 284–298
- [6] Bene L., Sapi Z., Bajtai A., Buzas E., Szentmihalyi A., Arato A., Tulassay Z., Falus A.: Partial protection against dextran sodium sulphate induced colitis in histamine-deficient, histidine decarboxylase knockout mice. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2004; 39: 171–176
- [7] Bischoff S.C., Kramer S.: Human mast cells, bacteria, and intestinal immunity. *Immunol. Rev.*, 2007; 217: 329–337
- [8] Bischoff S.C., Lorentz A., Schwengberg S., Weier G., Raab R., Manns M.P.: Mast cells are an important cellular source of tumour necrosis factor  $\alpha$  in human intestinal tissue. *Gut*, 1999; 44: 643–652
- [9] Bischoff S.C., Wedemeyer J., Herrmann A., Meier P.N., Trautwein C., Cetin Y., Maschek H., Stolte M., Gebel M., Manns M.P.: Quantitative assessment of intestinal eosinophils and mast cells in inflammatory bowel disease. *Histopathology*, 1996; 28: 1–13
- [10] Bradding P., Holgate S.T.: Immunopathology and human mast cell cytokines. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 1999; 31: 119–133
- [11] Braegger C.P., Nicholls S., Murch S.H., Stephens S., MacDonald T.T.: Tumour necrosis factor  $\alpha$  in stool as a marker of intestinal inflammation. *Lancet*, 1992; 339: 89–91
- [12] Brzezińska-Błaszczyk E. The role of histamine in inflammation – current viewpoint. *Centr. Eur. J. Immunol.*, 2002; 27: 129–135
- [13] Brzezińska-Błaszczyk E., Rdzany R.S.: The role of mast cells in innate immunity in antibacterial defense. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2005; 59: 544–553
- [14] Cairns J.A.: Inhibitors of mast cell tryptase beta as therapeutics for the treatment of asthma and inflammatory disorders. *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 2005; 18: 55–66
- [15] Caron G., Delneste Y., Roelandts E., Duez C., Herbault N., Magistrelli G., Bonnefoy J.Y., Pestel J., Jeannin P.: Histamine induces CD86 expression and chemokine production by human immature dendritic cells. *J. Immunol.*, 2001; 166: 6000–6006
- [16] Casellas F., Guarner F., Antolín M., Rodríguez R., Salas A., Malagelada J.R.: Abnormal leukotriene C4 released by unaffected jejunal mucosa in patients with inactive Crohn's disease. *Gut*, 1994; 35: 517–522
- [17] Caughey G.H.: Mast cell tryptases and chymases in inflammation and host defense. *Immunol. Rev.*, 2007; 217: 141–154
- [18] Cenac N., Coelho A.M., Nguyen C., Compton S., Andrade-Gordon P., MacNaughton W.K., Wallace J.L., Hollenberg M.D., Bunnett N.W., Garcia-Villar R., Bueno L., Vergnolle N.: Induction of intestinal inflammation in mouse by activation of proteinase-activated receptor-2. *Am. J. Pathol.*, 2002; 161: 1903–1915
- [19] Claud E.C., Li D., Xiao Y., Caplan M.S., Jilling T.: Platelet-activating factor regulates chloride transport in colonic epithelial cell monolayers. *Pediatr. Res.*, 2002; 52: 155–162
- [20] Colombel J.F., Sandborn W.J., Rutgeerts P., Enns R., Hanauer S.B., Panaccione R., Schreiber S., Byczkowski D., Li J., Kent J.D., Pollack P.F.: Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*, 2007; 132: 52–65
- [21] Connor E.M., Eppihimer M.J., Morise Z., Granger D.N., Grisham M.B.: Expression of mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MAdCAM-1) in acute and chronic inflammation. *J. Leukoc. Biol.*, 1999; 65: 349–355
- [22] Corredor J., Yan F., Shen C.C., Tong W., John S.K., Wilson G., Whitehead R., Polk D.B.: Tumour necrosis factor regulates intestinal epithelial cell migration by receptor-dependent mechanisms. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2003; 284: C953–C961
- [23] Crowe S.E., Luthra G.K., Perdue M.H.: Mast cell mediated ion transport in intestine from patients with and without inflammatory bowel disease. *Gut*, 1997; 41: 785–792

- [24] Cui G., Olsen T., Christiansen I., Vonon B., Florholmen J., Goll R.: Improvement of real-time polymerase chain reaction for quantifying TNF- $\alpha$  mRNA expression in inflamed colorectal mucosa: an approach to optimize procedures for clinical use. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 2006; 66: 249–259
- [25] Dionne S., Hiscott J., D'Agata I., Duhaime A., Seidman E.G.: Quantitative PCR analysis of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  mRNA levels in pediatric IBD mucosal biopsies. *Dig. Dis. Sci.*, 1997; 42: 1557–1566
- [26] Di Sebastiano P., di Mola F.F., Artese L., Rossi C., Mascetta G., Pernthaler H., Innocenti P.: Beneficial effects of Batimastat (BB-94), a matrix metalloproteinase inhibitor, in rat experimental colitis. *Digestion*, 2001; 63: 234–239
- [27] Dvorak A.M., Morgan E.S.: Diamine oxidase-gold enzyme-affinity ultrastructural demonstration that human gut mucosal mast cells secrete histamine by piecemeal degranulation *in vivo*. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1997; 99: 812–820
- [28] Ebert E.C.: Tumour necrosis factor- $\alpha$  enhances intraepithelial lymphocyte proliferation and migration. *Gut*, 1998; 42: 650–655
- [29] Elenkov I.J., Webster E., Papanicolaou D.A., Fleisher T.A., Chrousos G.P., Wilder R.L.: Histamine potently suppresses human IL-12 and stimulates IL-10 production via H2 receptors. *J. Immunol.*, 1998; 161: 2586–2593
- [30] Fogel W.A., Lewiński A., Jochem J.: Histamine in idiopathic inflammatory bowel diseases – not a standby player. *Folia Med. Cracov.*, 2005; 46: 107–118
- [31] Folgueras A.R., Pendás A.M., Sánchez L.M., López-Otín C.: Matrix metalloproteinases in cancer: from new functions to improved inhibition strategies. *Int. J. Dev. Biol.*, 2004; 48: 411–424
- [32] Folwaczny C., Wiebecke B., Loeschke K.: Unfractionated heparin in the therapy of patients with highly active inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 1999; 94: 1551–1555
- [33] Frank B.T., Rossall J.C., Caughey G.H., Fang K.C.: Mast cell tissue inhibitor of metalloproteinase-1 is cleaved and inactivated extracellularly by  $\alpha$ -chymase. *J. Immunol.*, 2001; 114: 2783–2792
- [34] Fretland D.J., Anglin C.P., Widomski D., Baron D.A., Maziasz T., Smith P.F.: Pharmacological activity of the second generation leukotriene B4 receptor antagonist, SC-53228: effects on acute colonic inflammation and hepatic function in rodents. *Inflammation*, 1995; 19: 503–515
- [35] Fujino S., Andoh A., Bamba S., Ogawa A., Hata K., Araki Y., Bamba T., Fujiyama Y.: Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut*, 2003; 52: 65–70
- [36] Fuss I.J., Becker C., Yang Z., Groden C., Hornung R.L., Heller F., Neurath M.F., Strober W., Mannon P.J.: Both IL-12p70 and IL-23 are synthesized during active Crohn's disease and are down-regulated by treatment with anti-IL-12 p40 monoclonal antibody. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2006; 12: 9–15
- [37] Fuss I.J., Neurath M., Boirivant M., Klein J.S., de la Motte C., Strong S.A., Fiocchi C., Strober W.: Disparate CD4+ lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. Crohn's disease LP cells manifest increased secretion of IFN- $\gamma$ , whereas ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5. *J. Immunol.*, 1996; 157: 1261–1270
- [38] Gantner F., Sakai K., Tusche M.W., Cruikshank W.W., Center D.M., Bacon K.B.: Histamine h4 and h2 receptors control histamine-induced interleukin-16 release from human CD8+ T cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2002; 303: 300–307
- [39] Gao Q., Meijer M.J., Kubben F.J., Sier C.F., Kruidenier L., van Duijn W., van den Berg M., van Hogezaand R.A., Lamers C.B., Verspaget H.W.: Expression of matrix metalloproteinases-2 and -9 in intestinal tissue of patients with inflammatory bowel diseases. *Dig. Liver Dis.*, 2005; 37: 584–592
- [40] Gelbmann C.M., Mestermann S., Gross V., Köllinger M., Schölmerich J., Falk W.: Strictures in Crohn's disease are characterised by an accumulation of mast cells colocalised with laminin but not with fibronectin or vitronectin. *Gut*, 1999; 45: 210–217
- [41] Gruber B.L., Kew R.R., Jelaska A., Marchese M.J., Garlick J., Ren S., Schwartz L.B., Korn J.H.: Human mast cells activate fibroblasts: tryptase is a fibrogenic factor stimulating collagen messenger ribonucleic acid synthesis and fibroblast chemotaxis. *J. Immunol.*, 1997; 158: 2310–2317
- [42] Han X.B., Liu X., Hsueh W., De Plaen I.G.: Macrophage inflammatory protein-2 mediates the bowel injury induced by platelet-activating factor. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2004; 287: G1220–G1226
- [43] He S., Walls A.F.: Human mast cell chymase induces the accumulation of neutrophils, eosinophils and other inflammatory cells *in vivo*. *Br. J. Pharmacol.*, 1998; 125: 1491–1500
- [44] Hocke M., Richter L., Bossebeck H., Eitner K.: Platelet activating factor in stool from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Hepatology*, 1999; 46: 2333–2337
- [45] Hofstra C.L., Desai P.J., Thurmond R.L., Fung-Leung W.P.: Histamine H4 receptor mediates chemotaxis and calcium mobilization of mast cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2003; 305: 1212–1221
- [46] Hyun C.S., Binder H.J.: Mechanism of leukotriene D4 stimulation of Cl- secretion in rat distal colon *in vitro*. *Am. J. Physiol.*, 1993; 265: G467–G473
- [47] Järnerot G., Hertervig E., Friis-Liby I., Blomquist L., Karlén P., Grännö C., Vilién M., Ström M., Danielsson A., Verbaan H., Hellström P.M., Magnuson A., Curman B.: Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*, 2005; 128: 1805–1811
- [48] Kanai T., Watanabe M., Okazawa A., Nakamaru K., Okamoto M., Naganuma M., Ishii H., Ikeda M., Kurimoto M., Hibi T.: Interleukin 18 is a potent proliferative factor for intestinal mucosal lymphocytes in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2000; 119: 1514–1523
- [49] Kanbe N., Tanaka A., Kanbe M., Itakura A., Kurosawa M., Matsuda H.: Human mast cells produce matrix metalloproteinase 9. *Eur. J. Immunol.*, 1999; 29: 2645–2649
- [50] Kim F.J., Moore E.E., Moore F.A., Biffi W.L., Fontes B., Banerjee A.: Reperused gut elaborates PAF that chemoattracts and primes neutrophils. *J. Surg. Res.*, 1995; 58: 636–640
- [51] Kim J.A., Choi S.C., Yun K.J., Kim D.K., Han M.K., Seo G.S., Yeom J.J., Kim T.H., Nah Y.H., Lee Y.M.: Expression of protease-activated receptor 2 in ulcerative colitis. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2003; 9: 224–229
- [52] Kimata M., Ishizaki M., Tanaka H., Nagai H., Inagaki N.: Production of matrix metalloproteinases in human cultured mast cells: involvement of protein kinase C-mitogen activated protein kinase-extracellular signal-regulated kinase pathway. *Allergol. Int.*, 2006; 55: 67–76
- [53] King T., Biddle W., Bhatia P., Moore J., Miner P.B. Jr.: Colonic mucosal mast cell distribution at line of demarcation of active ulcerative colitis. *Dig. Dis. Sci.*, 1992; 37: 490–495
- [54] Knutson L., Ahrenstedt O., Odland B., Hällgren R.: The jejunal secretion of histamine is increased in active Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1990; 98: 849–854
- [55] Koloski N.A., Bret L., Radford-Smith G.: Hygiene hypothesis in inflammatory bowel disease: a critical review of the literature. *World J. Gastroenterol.*, 2008; 14: 165–173
- [56] Komatsu M., Kobayashi D., Saito K., Furuya D., Yagihashi A., Aarake H., Tsuji N., Sakamaki S., Niitsu Y., Watanabe N.: Tumor necrosis factor- $\alpha$  in serum of patients with inflammatory bowel disease as measured by a highly sensitive immuno-PCR. *Clin. Chem.*, 2001; 47: 1297–1301
- [57] Lilja I., Gustafson-Svärd C., Franzén L., Sjödhall R.: Tumor necrosis factor- $\alpha$  in ileal mast cells in patients with Crohn's disease. *Digestion*, 2000; 61: 68–76
- [58] Ling P., Ngo K., Nguyen S., Thurmond R.L., Edwards J.P., Karlsson L., Fung-Leung W.P.: Histamine H4 receptor mediates eosinophil chemotaxis with cell shape change and adhesion molecule upregulation. *Br. J. Pharmacol.*, 2004; 142: 161–171
- [59] Liu Z., Geboes K., Colpaert S., D'Haens G.R., Rutgeerts P., Ceuppens J.L.: IL-15 is highly expressed in inflammatory bowel disease and regulates local T cell-dependent cytokine production. *J. Immunol.*, 2000; 164: 3608–3615
- [60] Loftus E.V. Jr.: Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*, 2004; 126: 1504–1517
- [61] Loncar M.B., Al-zazeh E.D., Sommer P.S., Marinovic M., Schmehl K., Kruschewski M., Blin N., Stohwasser R., Gott P., Kayadmir T.: Tumour necrosis factor  $\alpha$  and nuclear factor  $\kappa$ B inhibit transcription of human TFF3 encoding a gastrointestinal healing peptide. *Gut*, 2003; 52: 1297–1303
- [62] Lorentz A., Schwengberg S., Mierke C., Manns M.P., Bischoff S.C.: Human intestinal mast cells produce IL-5 *in vitro* upon IgE receptor cross-linking and *in vivo* in the course of intestinal inflammatory disease. *Eur. J. Immunol.*, 1999; 29: 1496–1503
- [63] Lorentz A., Schwengberg S., Sellge G., Manns M.P., Bischoff S.C.: Human intestinal mast cells are capable of producing different cytokine profiles: role of IgE receptor cross-linking and IL-4. *J. Immunol.*, 2000; 164: 43–48

- [64] Massoumi R., Sjölander A.: The inflammatory mediator leukotriene D4 triggers a rapid reorganisation of the actin cytoskeleton in human intestinal epithelial cells. *Eur. J. Cell Biol.*, 1998; 76: 185–191
- [65] McCormack G., Moriarty D., O'Donoghue D.P., McCormick P.A., Sheahan K., Baird A.W.: Tissue cytokine and chemokine expression in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Res.*, 2001; 50: 491–495
- [66] Metcalfe D.D., Baram D., Mekori Y.A.: Mast cells. *Physiol. Rev.*, 1997; 77: 1033–1079
- [67] Michail S., Abernathy F.: A novel model for studying eosinophil migration across cultured intestinal epithelial monolayers. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2004; 39: 56–63
- [68] Middel P., Reich K., Polzien F., Blaschke V., Hemmerlein B., Herms J., Korabiowska M., Radzun H.J.: Interleukin 16 expression and phenotype of interleukin 16 producing cells in Crohn's disease. *Gut*, 2001; 49: 795–803
- [69] Mizoguchi E., Mizoguchi A., Takedatsu H., Cario E., de Jong Y.P., Ooi C.J., Xavier R.J., Terhorst C., Podolsky D.K., Bhan A.K.: Role of tumor necrosis factor receptor 2 (TNFR2) in colonic epithelial hyperplasia and chronic intestinal inflammation in mice. *Gastroenterology*, 2002; 122: 134–144
- [70] Mizutani H., Schechter N., Lazarus G., Black R.A., Kupper T.S.: Rapid and specific conversion of precursor interleukin 1 beta (IL-1 beta) to an active IL-1 species by human mast cell chymase. *J. Exp. Med.*, 1991; 174: 821–825
- [71] Mor S., Nagler A., Barak V., Handzel Z.T., Geller-Bernstein C., Fabian I.: Histamine enhances granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-6 production by human peripheral blood mononuclear cells. *J. Leukoc. Biol.*, 1995; 58: 445–450
- [72] Naito Y., Yoshikawa T.: Role of matrix metalloproteinases in inflammatory bowel disease. *Mol. Aspects Med.*, 2005; 26: 379–390
- [73] Nielsen O.H., Gionchetti P., Ainsworth M., Vainer B., Campieri M., Borregaard N., Kjeldsen L.: Rectal dialysate and fecal concentrations of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, interleukin-8, and tumor necrosis factor- $\alpha$  in ulcerative colitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 1999; 94: 2923–2928
- [74] Nielsen O.H., Kirman I., Rudiger N., Hendel J., Vainer B.: Upregulation of interleukin-12 and -17 in active inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2003; 38: 180–185
- [75] Nielsen O.H., Koppen T., Rüdiger N., Horn T., Eriksen J., Kirman I.: Involvement of interleukin-4 and -10 in inflammatory bowel disease. *Dig. Dis. Sci.*, 1996; 41: 1786–1793
- [76] Nielsen O.H., Verspaget H.W., Elmgreen J.: Inhibition of intestinal macrophage chemotaxis to leukotriene B4 by sulphasalazine, olsalazine, and 5-aminosalicylic acid. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1988; 2: 203–211
- [77] Niessner M., Volk B.A.: Altered Th1/Th2 cytokine profiles in the intestinal mucosa of patients with inflammatory bowel disease as assessed by quantitative reversed transcribed polymerase chain reaction (RT-PCR). *Clin. Exp. Immunol.*, 1995; 101: 428–435
- [78] Nishida Y., Murase K., Isomoto H., Furusu H., Mizuta Y., Riddell R.H., Kohno S.: Different distribution of mast cells and macrophages in colonic mucosa of patients with collagenous colitis and inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology*, 2002; 49: 678–682
- [79] Noguchi M., Hiwatashi N., Liu Z., Toyota T.: Secretion imbalance between tumour necrosis factor and its inhibitor in inflammatory bowel disease. *Gut*, 1998; 43: 203–209
- [80] Okuno T., Andoh A., Bamba S., Araki Y., Fujiyama Y., Fujiyama M., Bamba T.: Interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor- $\alpha$  induce chemokine and matrix metalloproteinase gene expression in human colonic subepithelial myofibroblasts. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2002; 37: 317–324
- [81] Opdenakker G., Van den Steen P.E., Van Damme J.: Gelatinase B: a tuner and amplifier of immune functions. *Trends Immunol.*, 2001; 22: 571–579
- [82] Oprins J.C., van der Burg C., Meijer H.P., Munnik T., Groot J.A.: Tumour necrosis factor  $\alpha$  potentiates ion secretion induced by histamine in a human intestinal epithelial cell line and in mouse colon: involvement of the phospholipase D pathway. *Gut*, 2002; 50: 314–321
- [83] Papa A., Danese S., Gasbarrini A., Gasbarrini G.: Review article: potential therapeutic applications and mechanisms of action of heparin in inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2000; 14: 1403–1409
- [84] Paruchuri S., Broom O., Dib K., Sjölander A.: The pro-inflammatory mediator leukotriene D4 induces phosphatidylinositol 3-kinase and Rac-dependent migration of intestinal epithelial cells. *J. Biol. Chem.*, 2005; 280: 13538–13544
- [85] Popadiuk S., Renke J., Gleń J., Landowski P., Kamińska B., Szlagatyś-Sidorkiewicz A., Szumera M., Ulko P., Korzon M.: Tryptase activity in colon mucosal samples of children with inflammatory bowel disease. *Med. Wieku Rozwoj.*, 2006; 10: 437–443
- [86] Rachmilewitz D., Eliakim R., Simon P., Ligumsky M., Karmeli F.: Cytokines and platelet-activating factor in human inflamed colonic mucosa. *Agents Actions*, 1992; C32–C36
- [87] Rachmilewitz D., Karmeli F., Eliakim R.: Platelet-activating factor – a possible mediator in the pathogenesis of ulcerative colitis. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.*, 1990; 172: 19–21
- [88] Raitheł M., Matek M., Baenkler H.W., Jorde W., Hahn E.G.: Mucosal histamine content and histamine secretion in Crohn's disease, ulcerative colitis and allergic enteropathy. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1995; 108: 127–133
- [89] Raitheł M., Winterkamp S., Pacurar A., Ulrich P., Hochberger J., Hahn E.G.: Release of mast cell tryptase from human colorectal mucosa in inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2001; 36: 174–179
- [90] Riis L., Vind I., Vermeire S., Wolters F., Katsanos K., Politi P., Freitas J., Mouzas I.A., O'Morain C., Ruiz-Ochoa V., Odes S., Binder V., Munkholm P., Moun B., Stockbrügger R., Langholz E.: The prevalence of genetic and serologic markers in an unselected European population-based cohort of IBD patients. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2007; 13: 24–32
- [91] Rijniere A., Nijkamp F.P., Kraneveld A.D.: Mast cells and nerves tickle in the tummy: implications for inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Pharmacol. Ther.*, 2007; 116: 207–235
- [92] Róka R., Demaude J., Cenac N., Ferrier L., Salvador-Cartier C., Garcia-Villar R., Fioramonti J., Bueno L.: Colonic luminal proteases activate colonocyte proteinase-activated receptor-2 and regulate paracellular permeability in mice. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2007; 19: 57–65
- [93] Rosenstiel P., Fantini M., Bräutigam K., Kühbacher T., Waetzig G.H., Seegert D., Schreiber S.: TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  regulate the expression of the NOD2 (CARD15) gene in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology*, 2003; 124: 1001–1009
- [94] Rutgeerts P., Sandborn W.J., Feagan B.G., Reinisch W., Olson A., Johanns J., Travers S., Rachmilewitz D., Hanauer S.B., Lichtenstein G.R., de Villiers W.J., Present D., Sands B.E., Colomb J.F.: Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.*, 2005; 353: 2462–2476
- [95] Sander L.E., Lorentz A., Sellge G., Coëffier M., Neipp M., Veres T., Friele T., Meier P.N., Manns M.P., Bischoff S.C.: Selective expression of histamine receptors H1R, H2R, and H4R, but not H3R, in the human intestinal tract. *Gut*, 2006; 55: 498–504
- [96] Santos J., Alonso C., Guilarte M., Vicario M., Malagelada J.R.: Targeting mast cells in the treatment of functional gastrointestinal disorders. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2006; 6: 541–546
- [97] Sartor R.B.: Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 2008; 134: 577–594
- [98] Sasaki Y., Tanaka M., Kudo H.: Differentiation between ulcerative colitis and Crohn's disease by a quantitative immunohistochemical evaluation of T lymphocytes, neutrophils, histiocytes and mast cells. *Pathol. Int.*, 2002; 52: 277–285
- [99] Schaubert J., Rieger D., Weiler F., Wehkamp J., Eck M., Fellermann K., Scheppach W., Gallo R.L., Stange E.F.: Heterogeneous expression of human cathelicidin hCAP18/LL-37 in inflammatory bowel diseases. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2006; 18: 615–621
- [100] Schmidt C., Giese T., Ludwig B., Mueller-Molaian I., Marth T., Zeuzem S., Meuer S.C., Stallmach A.: Expression of interleukin-12-related cytokine transcripts in inflammatory bowel disease: elevated interleukin-23p19 and interleukin-27p28 in Crohn's disease but not in ulcerative colitis. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2005; 11: 16–23
- [101] Schreiber S., Khaliq-Kareemi M., Lawrance I.C., Thomsen O.Ø., Hanauer S.B., McColm J., Bloomfield R., Sandborn W.J.: Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.*, 2007; 357: 239–250
- [102] Seegert D., Rosenstiel P., Pfahler H., Pfefferkorn P., Nikolaus S., Schreiber S.: Increased expression of IL-16 in inflammatory bowel disease. *Gut*, 2001; 48: 326–332
- [103] Sobhani I., Hochlaf S., Denizot Y., Vissuzaine C., Rene E., Benveniste J., Lewin M.M., Mignon M.: Raised concentrations of platelet activating factor in colonic mucosa of Crohn's disease patients. *Gut*, 1992; 33: 1220–1225
- [104] Steinhoff M., Buddenkotte J., Shpacovitch V., Rattenholl A., Moormann C., Vergnolle N., Luger T.A., Hollenberg M.D.: Proteinase-activated receptors: transducers of proteinase-mediated signaling in inflammation and immune response. *Endocr. Rev.*, 2005; 26: 1–43



- [105] Stenton G.R., Vliagoftis H., Befus A.D.: Role of intestinal mast cells in modulating gastrointestinal pathophysiology. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 1998; 81: 1–15
- [106] Takeshita K., Sakai K., Bacon K.B., Gantner F.: Critical role of histamine H4 receptor in leukotriene B4 production and mast cell-dependent neutrophil recruitment induced by zymosan *in vivo*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2003; 307: 1072–1078
- [107] Tan X.D., Chang H., Qu X.W., Caplan M., Gonzalez-Crussi F., Hsueh W.: Platelet-activating factor increases mucosal permeability in rat intestine via tyrosine phosphorylation of E-cadherin. *Br. J. Pharmacol.*, 2000; 129: 1522–1529
- [108] Tanaka S., Ichikawa A.: Recent advances in molecular pharmacology of the histamine systems: immune regulatory roles of histamine produced by leukocytes. *J. Pharmacol. Sci.*, 2006; 101: 19–23
- [109] Tani K., Ogushi F., Kido H., Kawano T., Kunori Y., Kamimura T., Cui P., Sone S.: Chymase is a potent chemoattractant for human monocytes and neutrophils. *J. Leukoc. Biol.*, 2000; 67: 585–589
- [110] Tchougounova E., Lundequist A., Fajardo I., Winberg J.O., Abrink M., Pejler G.: A key role for mast cell chymase in the activation of pro-matrix metalloproteinase-9 and pro-matrix metalloproteinase-2. *J. Biol. Chem.*, 2005; 280: 9291–9296
- [111] Theiss A.L., Simmons J.G., Jobin C., Lund P.K.: Tumor necrosis factor (TNF)  $\alpha$  increases collagen accumulation and proliferation in intestinal myofibroblasts via TNF receptor 2. *J. Biol. Chem.*, 2005; 280: 36099–36109
- [112] Tremaine W.J., Brzezinski A., Katz J.A., Wolf D.C., Fleming T.J., Mordenti J., Strenkoski-Nix L.C., Kurth M.C.: Treatment of mildly to moderately active ulcerative colitis with a tryptase inhibitor (APC 2059): an open-label pilot study. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2002; 16: 407–413
- [113] Tsukada Y., Nakamura T., Iimura M., Iizuka B.E., Hayashi N.: Cytokine profile in colonic mucosa of ulcerative colitis correlates with disease activity and response to granulocytapheresis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2002; 97: 2820–2828
- [114] Uguccioni M., Gionchetti P., Robbiani D.F., Rizzello F., Peruzzo S., Campieri M., Baggiolini M.: Increased expression of IP-10, IL-8, MCP-1, and MCP-3 in ulcerative colitis. *Am. J. Pathol.*, 1999; 155: 331–336
- [115] Utgaard J.O., Jahnsen F.L., Bakka A., Brandtzaeg P., Haraldsen G.: Rapid secretion of prestored interleukin 8 from Weibel-Palade bodies of microvascular endothelial cells. *J. Exp. Med.*, 1998; 188: 1751–1756
- [116] Vermillion D.L., Huizinga J.D., Riddell R.H., Collins S.M.: Altered small intestinal smooth muscle function in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1993; 104: 1692–1699
- [117] von Lampe B., Barthel B., Coupland S.E., Riecken E.O., Rosewicz S.: Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in colon mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *Gut*, 2000; 47: 63–73
- [118] Watanabe C., Miura S., Hokari R., Teramoto K., Ogino T., Komoto S., Hara Y., Koseki S., Tsuzuki Y., Nagata H., Granger D.N., Ishii H.: Spatial heterogeneity of TNF- $\alpha$ -induced T cell migration to colonic mucosa is mediated by MAdCAM-1 and VCAM-1. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2002; 283: 1379–1387
- [119] Wehkamp J., Fellermann K., Herrlinger K.R., Baxmann S., Schmidt K., Schwind B., Duchrow M., Wohlschläger C., Feller A.C., Stange E.F.: Human  $\beta$ -defensin 2 but not  $\beta$ -defensin 1 is expressed preferentially in colonic mucosa of inflammatory bowel disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2002; 14: 745–752
- [120] Wehkamp J., Harder J., Weichenthal M., Schwab M., Schäffeler E., Schlee M., Herrlinger K.R., Stallmach A., Noack F., Fritz P., Schröder J.M., Bevins C.L., Fellermann K., Stange E.F.: NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal  $\alpha$ -defensin expression. *Gut*, 2004; 53: 1658–1664
- [121] Winterkamp S., Weidenhiller M., Otte P., Stolper J., Schwab D., Hahn E.G., Raithel M.: Urinary excretion of N-methylhistamine as a marker of disease activity in inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 2002; 97: 3071–3077
- [122] Wu B., Iwakiri R., Ootani A., Fujise T., Tsunada S., Fujimoto K.: Platelet-activating factor promotes mucosal apoptosis via FasL-mediated caspase-9 active pathway in rat small intestine after ischemia-reperfusion. *FASEB J.*, 2003; 17: 1156–1158
- [123] Yrliid U., Milling S.W., Miller J.L., Cartland S., Jenkins C.D., MacPherson G.G.: Regulation of intestinal dendritic cell migration and activation by plasmacytoid dendritic cells, TNF- $\alpha$  and type 1 IFNs after feeding a TLR7/8 ligand. *J. Immunol.*, 2006; 176: 5205–5212

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.