

Received: 2012.05.15  
Accepted: 2012.12.18  
Published: 2012.03.08

## Bakterie i wirusy modulują FcεRI-zależną aktywność komórek tucznych\*

### Bacteria and viruses modulate FcεRI-dependent mast cell activity

Aleksandra Słodka, Ewa Brzezińska-Błaszczyk

Zakład Immunologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

#### Streszczenie

Nie ulega wątpliwości, że komórki tuczne odgrywają główną rolę w procesach alergicznych. Mostkowanie cząsteczek IgE związanych z receptorami o wysokim powinowactwie (FcεRI) w błonie komórek tucznych przez swoisty alergen prowadzi do uwalniania mediatorów preformowanych i *de novo* syntetyzowanych mediatorów, tj. metabolitów kwasu arachidonowego oraz cytokin. Coraz więcej danych wskazuje, że bakterie i wirusy mogą wpływać na aktywację komórek tucznych zależną od FcεRI. Niektóre składniki bakterii i wirusów mogą indukować obniżenie ekspresji FcεRI w błonie komórek tucznych. Są także informacje, że ligacja receptorów Toll-podobnych (TLR) przez antygeny bakterii lub wirusów może wpływać na zależną od IgE degranulację komórek tucznych i uwalnianie mediatorów preformowanych oraz syntezę eikozanoidów. Jednoczesne oddziaływanie ligandów cząsteczek TLR i alergenu może również modyfikować syntezę cytokin przez komórki tuczne stymulowane *via* FcεRI. Co więcej, są sugestie, że IgE swoiste dla antygenów bakterii i wirusów może wpływać na aktywność komórek tucznych. Opisano także, że niektóre składniki bakterii i wirusów oraz niektóre endogenne białka syntetyzowane w czasie infekcji wirusowej wykazują właściwości superantygenów i wiążą się do regionu V<sub>H3</sub> IgE. Powyższe dane wskazują, że infekcje bakteryjne i wirusowe modyfikują przebieg chorób alergicznych poprzez oddziaływanie na aktywację komórek tucznych zależną od FcεRI.

**Słowa kluczowe:** komórki tuczne • infekcje wirusowe i bakteryjne • choroby alergiczne

#### Summary

Undoubtedly, mast cells play a central role in allergic processes. Specific allergen cross-linking of IgE bound to the high affinity receptors (FcεRI) on the mast cell surface leads to the release of preformed mediators and newly synthesized mediators, i.e. metabolites of arachidonic acid and cytokines. More and more data indicate that bacteria and viruses can influence FcεRI-dependent mast cell activation. Some bacterial and viral components can reduce the surface expression of FcεRI. There are also findings that ligation of Toll-like receptors (TLRs) by bacterial or viral antigens can affect IgE-dependent mast cell degranulation and preformed mediator release as well as eicosanoid production. The synergistic interaction of TLR ligands and allergen can also modify cytokine synthesis by mast cells stimulated *via* FcεRI. Moreover, data suggest that specific IgE for bacterial or viral antigens can influence mast cell activity. What is more, some bacterial and viral components or some endogenous proteins produced during viral infection can act as superantigens by interacting with the V<sub>H3</sub> domain of IgE. All these observations indicate that bacterial and viral infections modify the course of allergic diseases by affecting FcεRI-dependent mast cell activation.

**Keywords:** mast cells • bacterial and viral infections • allergic diseases

\*Praca finansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi (grant nr 502-03/6-164-01/502-64-037).

**Full-text PDF:** <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1038360>

**Word count:** 3541  
**Tables:** 1  
**Figures:** –  
**References:** 103

**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

**Wykaz skrótów:** **AKT** – kinaza serynowo-treoninowa (serine-threonine kinase); **ASM** – mięśnie gładkie dróg oddechowych (airway smooth muscles); **ATF** – aktywujący czynnik transkrypcyjny (activating transcription factor); **BMMC** – komórki tuczne pochodzące ze szpiku kostnego (bone marrow-derived mast cells); **COX** – cyklooksigenaza (cyclo-oxygenase); **ECM** – macierz pozakomórkowa (extracellular matrix); **ERK1/2** – kinazy aktywowane przez sygnały zewnątrzkomórkowe (extracellularly regulated protein kinases); **FCR** – receptor dla fragmentu Fc immunoglobulin (Fc receptor); **FGF** – czynnik wzrostu fibroblastów (fibroblast growth factor); **GM-CSF** – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor); **HBV** – wirus zapalenia wątroby typu B (hepatitis B virus); **HCV** – wirus zapalenia wątroby typu C (hepatitis C virus); **HIV** – wirus zespołu nabytego braku odporności (human immunodeficiency virus); **HMC** – linia niedojrzałych ludzkich mastocytów (human mast cells); **IL** – interleukina (interleukin); **JNK** – kinazy fosforylujące N-końcową domenę białkową c-Jun (c-Jun N-terminal kinases); **LAD** – linia niedojrzałych ludzkich mastocytów (laboratory of allergic disease mast cells); **LAM** – lipoarabinomannan (lipoarabinomannan); **LPS** – lipopolisacharyd (lipopolysaccharide); **LT** – leukotrien (leukotriene); **LTA** – kwas lipoteichoowy (lipoteichoic acid); **MALP** – lipopeptyd pochodzący z *Mycoplasma* (*Mycoplasma*-derived lipopeptide); **MAP** – białko aktywowane przez mitogeny (mitogen-activated protein); **MEK** – kinaza kinaz MAP (mitogen-activated protein kinase kinase); **MMP** – metaloproteinaza (metalloproteinase); **NF** – czynnik jądrowy (nuclear factor); **NLR** – receptory NOD-podobne (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat containing family [NOD]-like receptors); **PAF** – czynnik aktywujący płytki (platelet activating factor); **PBMC** – komórki tuczne hodowane z krwi obwodowej (peripheral blood-derived mast cells); **PG** – prostaglandyna (prostaglandin); **PGN** – peptydoglikan (peptidoglycan); **PL** – fosfolipaza (phospholipase); **POLY(I:C)** – kwas poliryboinozylowo:polirybocytidylowy (polyriboinosinic: polyribocytidilic acid); **RBL-2H3** – szczurze komórki tuczne linii hodowlanej (rat peripheral blood basophilic leukemia-2H3 cells); **RIG-I** – receptor RIG-I (retinoic acid-inducible gene I); **RLR** – receptor RIG-I-podobny (RIG-I-like receptor); **RSV** – respiratory syncytial virus; **RV** – rynowirus (rhinovirus); **SCF** – czynnik komórek pnia (stem cell factor); **SE** – enterotoksyna *Staphylococcus aureus* (enterotoxin *Staphylococcus aureus*); **TGF** – transformujący czynnik wzrostu (transforming growth factor); **TLR** – receptor Toll-podobny (Toll-like receptor); **TNF** – czynnik martwicy nowotworu (tumor necrosis factor); **VEGF** – czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (vascular endothelial growth factor).

## WPROWADZENIE

Etiopatogeneza chorób atopowych jest dobrze poznana. Wiadomo również, iż patomechanizm chorób alergicznych jest niezwykle złożony, a procesy przebiegają ze współdziałaniem wielu różnych populacji komórek. Wydaje się przy tym bezsporne, że bardzo ważnymi komórkami zaangażowanymi w reakcje alergiczne są mastocyty (komórki tuczne). Krzyżowe związanie dla błonowych receptorów o wysokim powinowactwie do IgE (FcεRI) poprzez swoiste przeciwciała IgE i antygen (alergen) prowadzi do aktywacji komórek tucznych i w efekcie wydzielania do tkanek wielu biologicznie aktywnych mediatorów, cytokin i chemokin o szerokim i różnorodnym oddziaływaniu biologicznym [15,57]. W grupie mediatorów preformowanych uwalnianych do tkanek na skutek degranulacji zaktywowanych mastocytów znajduje

się histamina, obojętne proteazy (tryptaza, chymaza), kwaśne hydrolazy, niektóre metaloproteinazy (MMP) (MMP-2, MMP-3 i MMP-9), a także liczne cytokiny, w tym czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF), transformujący czynnik wzrostu (TGF)-β, czynnik martwicy nowotworu (TNF), czynnik wzrostu fibroblastów (FGF) oraz chemokina CXCL8. Po aktywacji komórek tucznych z fosfolipidów dwa razy 4 i dwa razy 2 błonowych syntetyzowane są leukotrieny (LT)B<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub> oraz LTD<sub>4</sub>, prostaglandyny (PG)D<sub>2</sub> i PGE<sub>2</sub> oraz czynnik aktywujący płytki (PAF). Zaktywowane mastocyty syntetyzują *de novo* także liczne cytokiny i chemokiny, w tym TNF, TGF-β, IL-4, -5, -12, -13, -15, -18 oraz chemokiny CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CXCL8. Należy podkreślić, że komórki tuczne ponadto syntetyzują amfirogulinę [93], białko z grupy czynników wzrostu naskórka oraz chemokinę CXCL5 [48].

Rola komórek tłuszcznych w inicjowaniu fazy wczesnej reakcji nadwrażliwości typu I jest bezsporna [9,75,90]. Nie ulega także wątpliwości, iż mastocyty biorą aktywny udział w rozwoju zapalenia alergicznego [5,8,26]. Co raz więcej danych wskazuje ponadto, że komórki tłuszczne współuczestniczą również w procesie przebudowy (remodelingu) struktury dróg oddechowych [9,24,65,66,76,86]. Stwierdzono, że u chorych na astmę oskrzelową w obrębie mięśni gładkich dróg oddechowych (ASM) znajdują się liczne mastocyty. Duża liczebność komórek tłuszcznych w obrębie komórek ASM jest prawdopodobnie wynikiem oddziaływania wielu chemokin, w tym CCL11, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CXCL11 oraz CXCL12, a także cytokin, w tym czynnika komórek pnia (SCF) i TGF- $\beta$ , czynników wydzielanych przez komórki ASM, a będących chemoatraktantami mastocytów. Komórki tłuszczne gromadzą się także w pobliżu gruczołów śluzowych i w okolicy nabłonka oskrzelowego. Mediatorzy mastocytów z pewnością wpływają na zmiany strukturalne nabłonka oskrzelowego (np. chymaza, tryptaza, amfiredulina), współuczestniczą w indukcji włóknienia podnabłonkowego, m.in. poprzez wpływ na fibroblasty (np. tryptaza, chymaza, amfiredulina), stymulują hiperplazję i hipertrofię komórek ASM, gruczołów śluzowych i komórek kubkowych (np. TNF, chymaza, tryptaza, TGF- $\beta$ , histamina). Mediatorzy wydzielane przez komórki tłuszczne współuczestniczą w indukcji proliferacji naczyń w warstwie podśluzowej (np. VEGF, tryptaza), a także wpływają na zmiany w obrębie białek macierzy pozakomórkowej (ECM) (np. MMP, tryptaza, chymaza, TGF- $\beta$ ).

Obserwacje kliniczne wskazują, że infekcje bakteryjne, a zwłaszcza infekcje wirusowe mogą wpływać na przebieg chorób alergicznych, szczególnie astmy oskrzelowej i atopowego zapalenia skóry. Wielokrotnie wskazywano, że infekcje rynowirusem, wirusem RSV, wirusem grypy typu A, bokawirusem i metapneumowirusem indukują zaostrzenie przebiegu astmy [13,16,19,22,23,35,51,60,68,89]. Zakażenia układu oddechowego bakteriami atypowymi *Chlamydia pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae* także powodują zaostrzenie objawów astmy [54,68,82]. Podobnie infekcje *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis* wpływają na przebieg astmy [40,64]. Infekcje bakteryjne znacząco modulują także przebieg atopowego zapalenia skóry [7,47].

Chociaż dane kliniczne jednoznacznie dokumentują, iż infekcje wirusowe i bakteryjne powodują zaostrzenie przebiegu chorób alergicznych mechanizmy oddziaływania tych patogenów na procesy alergiczne nie są do końca poznane. Biorąc jednak pod uwagę znaczącą rolę mastocytów w patomechanizmie procesów alergicznych można podejrzewać, iż jednym z tych mechanizmów jest wpływ wirusów/bakterii na aktywność komórek tłuszcznych. Tym bardziej iż mastocyty charakteryzują się ekspresją wielu receptorów i cząsteczek błonowych rozpoznających struktury patogenów. Komórki tłuszczne wykazują ekspresję receptorów Toll-podobnych (TLR), zarówno błonowych cząsteczek TLR1, TLR2, TLR4, TLR5 oraz TLR6 rozpoznających głównie ligandy pochodzenia bakteryjnego, jak i wewnątrzkomórkowych cząsteczek TLR3, TLR7,

TLR8 i TLR9 biorących udział w rozpoznawaniu przede wszystkim ligandów wirusowych [3,10]. Mastocyty cechują się również ekspresją wewnątrzkomórkowych białek z rodziny receptorów NOD-podobnych (NLR) [61,100] oraz z rodziny receptorów RIG-I-podobnych (RLR) [83] rozpoznających czynniki pochodzenia wirusowego. Rozpoznanie bakterii przez mastocyty może się odbywać ze współudziałem cząsteczki CD48 [50,59], a także z udziałem receptorów Fc $\gamma$ R i receptorów dla składowych dopełniacza [53].

#### WPLYW BAKTERII/WIRUSÓW NA AKTYWACJĘ KOMÓREK TŁUSZCZYCH W REAKCJI ANAFILAKTYCZNEJ

Badania prowadzone w warunkach *in vitro*, zarówno na hodowlanych liniach mastocytów, jak i komórkach tłuszcznych izolowanych z tkanek, z zastosowaniem określonych ligandów cząsteczek TLR, naturalnych lub syntetycznych, bez wątpienia mogą wnieść wiele cennych informacji na temat wpływu ligacji cząsteczek TLR na odpowiedź mastocytów aktywowanych poprzez receptor Fc $\epsilon$ RI. Dane te są jednak dalece niepełne, a informacje niespójne, a nawet sprzeczne.

Niezwykle istotne wydaje się ustalenie, czy związanie ligandów przez cząsteczki TLR wpływa na poziom ekspresji Fc $\epsilon$ RI na komórkach tłuszcznych. Kasakura i wsp. [31] wykazali, że syntetyczna lipoproteina Pam<sub>3</sub>CSK<sub>4</sub>, będąca ligandem heterodimeru TLR1/TLR2, nie indukuje zmian w poziomie ekspresji Fc $\epsilon$ RI na komórkach tłuszcznych linii RBL-2H3. Także lipopolisacharyd (LPS), ligand TLR4, nie wpływa na ekspresję Fc $\epsilon$ RI na mysich komórkach tłuszcznych pochodzących ze szpiku kostnego (BMMC) [63], a kwas poliryboinozylo:polirybocytydylowy (poly(I:C)), syntetyczny ligand TLR3, nie modyfikuje ekspresji tego receptora na ludzkich mastocytach [43]. Kirshenbaum i wsp. [34] wskazali natomiast, że LPS obniża błonową ekspresję Fc $\epsilon$ RI na ludzkich komórkach tłuszcznych hodowanych z krwi obwodowej (PBMC), natomiast peptydoglikan (PGN), ligand TLR2, nie indukuje takiej zmiany. Podobnie Kawahara [33] stwierdził, że 6-godzinna inkubacja komórek BMMC z kwasem lipoteichojoyowym (LTA), ligandem TLR2, prowadzi do obniżenia ekspresji łańcucha  $\alpha$  Fc $\epsilon$ RI. Interesująca wydaje się przy tym obserwacja, iż po 24 godzinach poziom ekspresji łańcucha  $\alpha$  powraca do poziomu wyjściowego.

Kompleksowe i dobrze udowodnione badania nad wpływem ligandów cząsteczek TLR na poziom ekspresji Fc $\epsilon$ RI na mastocytach linii LAD przeprowadzili Yoshioka i wsp. [102]. Oceniano wpływ LTA, PGN, LPS i flageliny, agonisty TLR5 oraz oligonukleotydu DNA zawierającego sekwencję CpG (CpG ODN), będącego syntetycznym ligandem cząsteczki TLR9, na ekspresję zarówno Fc $\epsilon$ RI w błonie komórek, jak i ekspresję transkryptów podjednostek  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$  tego receptora. Autorzy wykazali, że flagelina nie moduluje poziomu ekspresji łańcuchów  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$ , natomiast LPS i CpG ODN indukują nieznacznie obniżenie ekspresji podjednostki  $\beta$  Fc $\epsilon$ RI, nie wpływając na poziom ekspresji podjednostek  $\alpha$  i  $\gamma$ . LTA i PGN znacząco zmniejszają ekspresję podjednostek  $\alpha$  oraz  $\gamma$

i nieznacznie obniżają poziom ekspresji podjednostki  $\beta$ . Dalsze badania autorów udowodniły, że LTA indukuje zmniejszenie ekspresji transkrypty podjednostki  $\alpha$ , nieznaczne podwyższenie poziomu mRNA dla łańcucha  $\beta$ , ale nie wpływa na poziom mRNA dla łańcucha  $\gamma$ . Przeciwnie, PGN powoduje podwyższenie ekspresji mRNA dla podjednostki  $\alpha$  i nieznaczne zmniejszenie ekspresji transkryptów podjednostek  $\beta$  i  $\gamma$ . W pracy wskazano również, że obniżenie ekspresji FcεRI na komórkach LAD jest zależne od stężenia LTA i PGN. Wydaje się interesujące, że ekspresja FcεRI na komórkach tucznych izolowanych z tkanki płucnej człowieka ulegała zmniejszeniu jedynie pod wpływem LTA, ale nie pod wpływem PGN.

Niewielu autorów oceniało wpływ ligandów TLR na IgE-zależną degranulację mastocytów i uwalnianie mediatorów preformowanych. Yoshioka i wsp. [102] wykazali, że 48-godzinna preinkubacja komórek LAD2 z agonistami cząsteczek TLR2, to jest LTA i PGN, powoduje znaczące i zależne od stężenia ligandów zmniejszenie stopnia degranulacji komórek w reakcji anafilaktycznej, ocenianej w oparciu o pomiar uwolnionej  $\beta$ -heksosaminidazy. Interesująca wydaje się przy tym obserwacja, iż zahamowanie uwalniania  $\beta$ -heksosaminidazy indukowane LTA ściśle koreluje z obniżeniem poziomu ekspresji FcεRI $\alpha$ ; nie stwierdzono korelacji między zmniejszeniem degranulacji indukowanej PGN a zmianą poziomu ekspresji łańcucha  $\alpha$  FcεRI. Autorzy stwierdzili również, iż LTA obniża degranulację ludzkich dojrzałych mastocytów izolowanych z płuc, natomiast PGN nie wywołuje takiego efektu. Podobnie preinkubacja komórek BMMC oraz komórek linii RBL-2H3 z syntetycznym ligandem heterodimeru TLR1/TLR2 – związkami Pam<sub>3</sub>CSK<sub>4</sub>, prowadzi do zmniejszenia IgE-zależnej degranulacji tych komórek [18,31], chociaż inni autorzy nie zanotowali wpływu Pam<sub>3</sub>CSK<sub>4</sub> na indukowaną reakcją IgE-antygen degranulację mysich mastocytów linii MC/9 oraz komórek BMMC [73]. Także MALP-2, lipopeptyd pochodzący z *Mycoplasma* rozpoznawany przez heterodimer TLR2/TLR6, nie wpływa na poziom uwalniania mediatorów preformowanych przez stymulowane IgE i antygenem komórki BMMC [18,73]. Saturnino i wsp. [80] stwierdzili, że 18-godzinna inkubacja komórek BMMC oraz MC/9 z LPS nie wpływa na IgE-zależną degranulację tych komórek. Kirshenbaum i wsp. [34] wykazali natomiast, że 72-godzinna inkubacja ludzkich mastocytów z LPS, w obecności SCF, powoduje znaczne obniżenie uwalniania mediatorów preformowanych. Poly(I:C) nie wpływa na degranulację zależną od FcεRI komórek LAD [41], a CpG ODN nie moduluje stopnia degranulacji komórek BMMC stymulowanych *via* FcεRI [29]. Ciekawe obserwacje przedstawili także Kulka i Metcalfe [43]. Wykazali bowiem, że poly(I:C) hamuje adhezję aktywowanych poprzez IgE/biotynę/streptawidynę komórek LAD do fibronektyny i witronektyny i w konsekwencji obniża indukowaną adhezję degranulację tych komórek.

Jeszcze mniej danych dotyczy ewentualnego wpływu ligacji cząsteczek TLR na syntezę przez mastocyty, w odpowiedzi na stymulację anafilaktyczną, pochodnych fosfolipidów błonowych. Kirshenbaum i wsp. [34] stwierdzili, iż LPS

nie wpływa na syntezę i wydzielanie PGD<sub>2</sub> i LTC<sub>4</sub> przez ludzkie komórki tuczne, a Qiao i wsp. [73] wykazali, iż LPS oraz Pam<sub>3</sub>CSK<sub>4</sub> i MALP2 nie modulują poziomu syntetyzowanego kwasu arachidonowego przez mysie komórki BMMC i MC/9 stymulowane antygenem. Przeciwnie, zaobserwowano, że preinkubacja komórek RBL-2H3 z Pam<sub>3</sub>CSK<sub>4</sub> znacząco obniża wytwarzanie LTC<sub>4</sub> [31], natomiast preinkubacja z poly(I:C) nieznacznie podwyższa syntezę LT przez ludzkie mastocyty [41]. Interesujące obserwacje przedstawili Moon i wsp. [58]: wykazali, że LPS istotnie podwyższa ekspresję cyklooksygenazy (COX)-2, ale nie COX-1 lub cytosolowej fosfolipazy (cPLA)<sub>2</sub>, w komórkach tucznych aktywowanych *via* IgE-antygen i w konsekwencji indukuje zwiększoną syntezę PGD<sub>2</sub>.

Więcej informacji dotyczy wpływu agonistów cząsteczek TLR na indukowaną reakcją IgE-zależną syntezę i wydzielanie cytokin i chemokin przez komórki tuczne. Informacje na ten temat są jednak niespójne i często rozbieżne. Qiao i wsp. [73] wykazali, że zarówno Pam<sub>3</sub>CSK<sub>4</sub> jak i LPS indukują zwiększenie (prawie 20-krotne) syntezę TNF przez niedojrzałe mysie mastocyty aktywowane poprzez IgE i antygen. Kostymulacja tych komórek przez antygen i Pam<sub>3</sub>CSK<sub>4</sub> lub LPS indukuje również istotne zwiększenie wytwarzania IL-6 i -13. Także MALP2, chociaż w mniejszym stopniu, wpływa na podwyższenie syntezę TNF i IL-13 przez mysie mastocyty stymulowane interakcją IgE i antygenem, a PGN zwiększa syntezę TNF i IL-6. Autorzy wykazali ponadto, że Pam<sub>3</sub>CSK<sub>4</sub> oraz LPS, działając wspólnie z antygenem kilkakrotnie nasilają wytwarzanie chemokin CCL1, CCL2, CCL3, a także IL-12p70. Synergistyczne działanie Pam<sub>3</sub>CSK<sub>4</sub> oraz LPS z antygenem indukujące wzmożoną syntezę IL-6 i TNF przez mysie komórki MC/9 odnotowali także Saturnino i wsp. [80], a Fehrenbach i wsp. [18] opisali zwiększoną syntezę IL-6 przez komórki BMMC pod wpływem kostymulacji antygenem i MALP2 lub Pam<sub>3</sub>CSK<sub>4</sub>. Inni autorzy obserwowali jednak zmniejszenie syntezę TNF, zwłaszcza IL-13 przez komórki RBL-2H3 w odpowiedzi na ich kostymulację przez Pam<sub>3</sub>CSK<sub>4</sub> i antygen [31]. Wykazano również synergistyczny wpływ LPS i antygenem na ekspresję IL-5, -9, -13 oraz - choć w mniejszym stopniu - IL-4 i chemokiny CCL11 przez komórki BMMC [63,84], a także synergistyczny efekt LPS i antygenem na zwiększenie ekspresji mRNA IL-5, -6, -10 oraz -13 w komórkach MC/9 [55]. LPS zwiększa również syntezę IL-4, IL-5 oraz chemokin CCL17 i CCL22 przez komórki BMMC stymulowane antygenem [101]. Wskazano także, że inkubacja komórek tucznych z poly(I:C) powoduje zwiększoną syntezę chemokiny CCL3 oraz cytokin TNF, IL-1 $\beta$  i IL-5 w reakcji anafilaktycznej [41,87], natomiast CpG ODN nie wpływa na poziom syntezę IL-6 w odpowiedzi na aktywację komórek BMMC *via* IgE i antygen [29]. Niezwykle interesujące obserwacje przedstawili Hosoda i wsp. [27]. Wykazali oni, że komórki linii HMC-1 i KU812 mogą być zainfekowane rynowirusem RV14, a infekcja taka stymuluje komórki nie tylko do zwiększonego uwalniania histaminy, ale także do zwiększonej syntezę IL-4, IL-6, IL-8 oraz czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF) w odpowiedzi na aktywację poprzez IgE-anty-IgE.

Dodatkowych informacji dostarczają prace, w których oceniano, w warunkach *in vitro*, wpływ komórek bakteryjnych na przebieg IgE-zależnej aktywacji mastocytów. Kawahara [33] wykazał, że inkubacja komórek BMMC z inaktywowanymi cieplnie bakteriami *Lactobacillus* zarówno zmniejsza FcεRI-zależną degranulację ocenianą w oparciu o poziom uwalnianej β-heksozaminidazy, a także obniża syntezę IL-4, IL-13 oraz TNF. Co więcej, w danych warunkach dochodzi do obniżenia poziomu ekspresji łańcucha α FcεRI oraz zmniejszenia ekspresji COX-2, co może sugerować, iż dochodzi do zmniejszenia syntezy PG. Obniżenie ekspresji genów dla podjednostek α i γ FcεRI w ludzkich hodowlanych mastocytach pod wpływem żywych bakterii *Lactobacillus* opisali Oksaharju i wsp. [67]. Inkubacja z żywymi bakteriami *Escherichia coli* prowadzi do istotnego obniżenia błonowej ekspresji FcεRI [42]. Również sonikowane bakterie *Bifidobacterium pseudocatenulatum* [31], żywe bakterie *E. coli* [42,49] oraz inaktywowane termicznie *Bifidobacterium* [25] indukują obniżenie degranulacji różnych linii mastocytów zależnej od aktywacji receptora FcεRI. Stymulowane poprzez FcεRI komórki LAD wydzielają mniej chemokin CCL3 i CCL4 po 24-godzinnej inkubacji z *E. coli* [42].

W nielicznych pracach oceniających wpływ czynników pochodzenia bakteryjnego lub wirusowego, będących ligandami cząsteczek TLR, na zależną od reakcji FcεRI – IgE – antygen (lub anty-IgE) aktywację mastocytów badano równocześnie mechanizmy tego procesu. Saturnino i wsp. [80] przekonywająco udokumentowali, że indukowane przez LPS podwyższenie syntezy TNF i IL-6 przez mysie komórki MC/9 i BMMC w odpowiedzi na aktywację anafilaktyczną przebiega z udziałem cząsteczki TLR4. Podobnie Masuda i wsp. [55] wykazali bezpośredni udział TLR4 w mediowanym przez LPS zwiększeniu wydzielenia IL-5, IL-10 i IL-13 przez komórki BMMC w reakcji anafilaktycznej. Yoshioka i wsp. [102] wskazali, że przeciwciała blokujące TLR2 hamują efekt LTA zarówno na poziom ekspresji FcεRI na komórkach LAD2, jak i na degranulację tych komórek. Co wydaje się niezwykle intrygujące, przeciwciała anty-TLR2 nie hamują efektu PGN na ekspresję FcεRI i degranulację komórek; autorzy sugerują, iż być może PGN wpływa przez interakcję z wewnątrzcytoplazmatycznym receptorem NOD2. Fehrenbach i wsp. [18] stwierdzili, iż hamowanie IgE-zależnej degranulacji komórek BMMC przez Pam<sub>3</sub>CSK<sub>4</sub> nie zależy od obecności TLR2; wskazać należy jednak, iż uważa się, że ta syntetyczna lipoproteina wiąże się z heterodimerem TLR1/TLR2.

Wykazano, że obniżeniu IgE-zależnej degranulacji komórek tucznych pod wpływem Pam<sub>3</sub>CSK<sub>4</sub> towarzyszy zmniejszenie stężenia jonów Ca<sup>2+</sup> w komórce, co może wynikać albo z hamowania napływu tych jonów do komórki [18], albo z ich obniżonej mobilizacji z zasobów wewnątrzkomórkowych [31]. Kasakura i wsp. [31] wykazali ponadto, iż zmniejszenie odpowiedzi mastocytów na stymulację poprzez IgE-antygen przez Pam<sub>3</sub>CSK<sub>4</sub> może wynikać z obniżonej fosforylacji kinaz Erk1 i Erk2, kinaz szlaku MAP. Także Fehrenbach

i wsp. [18] obserwowali zmniejszenie fosforylacji białek sygnałowych pod wpływem Pam<sub>3</sub>CSK<sub>4</sub> i MALP-2. Zwiększeniu IgE-zależnej sekrecji cytokin indukowanym Pam<sub>3</sub>CSK<sub>4</sub> oraz LPS towarzyszy prawie 5-krotne podwyższenie fosforylacji JNK i, choć w mniejszym stopniu, białka p38. Co ciekawe, chociaż nie odnotowano zmian w poziomie fosforylacji kinaz Akt i Erk, to inhibitor szlaku MEK-1/Erk, częściowo znosi podwyższenie sekrecji TNF w sposób IgE-zależny indukowane przez Pam<sub>3</sub>CSK<sub>4</sub> i LPS [73]. Podobne dane przedstawili Masuda i wsp. [55], którzy odnotowali, że zwiększenie pod wpływem LPS sekrecji IL-13 przez mastocyty koreluje z nasiloną fosforylacją kinaz JNK i p38, ale nie kinazy Erk. Qiao i wsp. [73] oprócz zmian w poziomie fosforylacji poszczególnych kinaz odnotowali także wzrost fosforylacji i aktywności czynników transkrypcyjnych ATF-2, c-Jun oraz c-Fos pod wpływem LPS i Pam<sub>3</sub>CSK<sub>4</sub> po zmostkowaniu FcεRI, co może wskazywać na rolę tych białek we wspólnym dla TLR i FcεRI szlaku sygnałowym. Stassen i wsp. [84] sugerują, iż zwiększona synteza cytokin przez komórki tuczne w odpowiedzi na kostymulację antygenem i LPS może być związana ze wzrostem aktywności genów dla NF-κB, inni badacze nie zanotowali w tych warunkach zmian w aktywności tego czynnika [73].

#### **ROLA SWOISTYCH DLA ANTYGENÓW BAKTERYJNYCH I WIRUSOWYCH PRZECIWCIAŁ IgE W REGULACJI AKTYWNOŚCI KOMÓREK TUCZNYCH**

W czasie infekcji wirusowej lub bakteryjnej może dochodzić do syntezy swoistych dla danego patogenu przeciwciał z klasy IgE. Swoiste przeciwciała IgE są wytwarzane w odpowiedzi na infekcję wirusem RSV [1,11,74,77,94,95,96,98], wirusem wywołującym infekcję dróg oddechowych, która bardzo często prowadzi do zaostrzenia objawów klinicznych astmy oskrzelowej. Swoiste dla danego patogenu przeciwciała IgE są również syntetyzowane w trakcie infekcji innymi wirusami z rodzaju Herpes, to jest wirusem opryszczki [14,28,56] i cytomegalowirusem [62,91]. Także wirus dengi [37,79], wirus paragrypy [36,97], wirus różyczki [78], wirus Epsteina-Barr [92] i hantawirusy [4] indukują wytwarzanie swoistych przeciwciał IgE. U osób zainfekowanych wirusem HIV-1 obserwuje się znaczne podwyższenie całkowitego poziomu IgE [38,69,99,103]. Atypowe bakterie, tj. *Mycoplasma pneumoniae* oraz *Chlamydia pneumoniae* również stymulują syntezę swoistych dla antygenów tych bakterii przeciwciał IgE [17,81]. Należy podkreślić przy tym, że infekcje dróg oddechowych spowodowane gatunkami atypowych bakterii, a szczególnie *M. pneumoniae*, powodują pogorszenie stanu klinicznego chorych z astmą oskrzelową i, jak sugerują Seggev i wsp. [81], przeciwciała IgE swoiste dla antygenów bakterii mogą odgrywać istotną rolę w tym procesie. Podobnie infekcja *Helicobacter pylori* indukuje syntezę swoistych dla tej bakterii przeciwciał IgE [2]. Wielokrotnie wskazano również, że enterotoksyna A (SEA) i enterotoksyna B (SEB) *Staphylococcus aureus* stymulują wytwarzanie swoistych IgE [6,12,39,44,45,46,85]. Autorzy wskazują przy tym, iż może mieć to istotne znaczenie w patogenezie ast-

my oskrzelowej oraz nasileniu objawów chorobowych [6,39,44]. Prawdopodobnie IgE przeciwko SEA i SEB *S. aureus* mogą odgrywać rolę w zaostreniu objawów chorobowych atopowego zapalenia skóry [12,45]. Interesujące są obserwacje Lin i wsp. [46], którzy udokumentowali znaczącą korelację między poziomem IgE anty-SEA i anty-SEB w surowicy dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry a nasileniem objawów chorobowych. Tak więc, swoiste dla antygenów wirusów czy bakterii przeciwciała IgE warunkują, w trakcie infekcji, aktywację komórek tucznych poprzez klasyczny mechanizm FcεRI – przeciwwirusowe/przeciwbakteryjne IgE – antygen wirusowy/bakteryjny. W konsekwencji dochodzi do wydzielania do tkanek mediatorów, cytokin i chemokin promujących rozwój procesów zapalnych, co prowadzi do zaostrenia klinicznych objawów choroby alergicznej, i to niezależnie od obecności danego alergenu.

W ostatnich latach coraz więcej informacji wydaje się wskazywać, iż związanie IgE do FcεRI nie jest jedynie wstępnym i „biernym” etapem reakcji nadwrażliwości typu I. Uważa się raczej, iż związanie IgE do FcεRI istotnie wpływa na czas przeżycia komórek tucznych, ich adhezję do białek ECM oraz migrację. Co więcej, związanie IgE zwiększa stabilizację FcεRI w błonie mastocytów i indukuje podwyższenie ekspresji tego receptora. Niezwykle intrygujące są ponadto dane, iż „uczulenie” mastocytów IgE prowadzi, w nieobecności antygeny (sic!), do degranulacji komórek i uwalniania mediatorów preformowanych, syntezy eikozanoidów oraz syntezy *de novo* i wydzielania cytokin i chemokin. Praktycznie więc, wydzielanie z komórek tucznych do tkanek mediatorów i cytokin indukujących rozwój procesów alergicznych nie musi być bezwzględnie uwarunkowane obecnością antygeny (alergenu). Dane wydają się jednak wskazywać, iż do aktywacji mastocytów bez współudziału antygeny dochodzi jedynie przy dużym wysyceniu FcεRI cząsteczkami IgE, znacznie wyższym niż przy aktywacji komórek w sposób „klasyczny” *via* interakcję FcεRI-IgE-antygen [32]. Bez wątpliwości stopień „uczulenia” komórek tucznych IgE jest pochodną poziomu (stężenia) całkowitej IgE w płynach ustrojowych. Z tego punktu widzenia, synteza swoistych dla bakteryjnych i wirusowych antygenów przeciwciała IgE warunkuje nie tylko aktywację mastocytów w sposób „klasyczny”, ale także może mieć wpływ na poziom uczulenia tych komórek i możliwość ich aktywacji *via* samo IgE w nieobecności antygeny.

Interesujące wydaje się pytanie, czy ligacja cząsteczek TLR wpływa na zależną od IgE, ale niezależną od antygeny, aktywność mastocytów. Prac na ten temat – jak dotąd – jest niewiele. Jayawardana i wsp. [30] wykazali, że synergistyczne działanie LPS i IgE hamuje apoptozę, a tym samym zwiększa przeżycie komórek BMNC. Istotne jest przy tym, iż efekt ten jest obserwowany nawet przy niskich stężeniach IgE; w tych samych warunkach PGN nie wywiera takiego efektu. Autorzy jednoznacznie udokumentowali przy tym, że działanie LPS jest mediowane poprzez cząsteczkę TLR4 i ma związek

z regulacją poziomu białka antyapoptotycznego Bcl-xL i białek proapoptotycznych Puma i Bim. Ta sama grupa badaczy wskazała, że LPS i PGN nie modulują uwalniania histaminy i β-heksozaminidazy z komórek BMNC stymulowanych IgE. LPS i, chociaż w mniejszym stopniu, PGN zwiększają natomiast syntezę IL-6, IL-13 i TNF przez komórki BMNC aktywowane IgE. LPS indukuje także zależny od IgE wzrost syntezy IL-4; oba ligandy nie wpływają natomiast na poziom syntezy IL-5 i chemokiny CCL4. Autorzy udokumentowali, iż synergistyczny wpływ PGN i LPS na poziom syntezy cytokin jest mediowany odpowiednio przez cząsteczki TLR2 i TLR4, a proces przekazywania sygnału jest związany z aktywnością kinaz p38, Erk i JNK [88].

Wpływ bakterii i wirusów na aktywność komórek tucznych w reakcjach nadwrażliwości typu I może być również uwarunkowany zupełnie innym mechanizmem związanym z IgE. Wiadomo, że wiele białek pochodzenia wirusowego lub bakteryjnego może silnie aktywować limfocyty T lub limfocyty B poprzez nieswoiste wiązanie z receptorem, odpowiednio TCR lub BCR. Białka takie są określane terminem superantygeny. Niektóre superantygeny mogą się również wiązać nieswoiście do immunoglobulin związanych z receptorami dla fragmentów Fc (FcR), co prowadzi do aktywacji danej komórki. Superantygeny wiążące się nieswoiście do IgE, Marone i wsp. [52] nazwali „superalergenami”. Do grupy superalergenów zaliczyć należy białko *A. S. aureus*. Białko to, wiążąc się do regionu V<sub>H3</sub> IgE, aktywuje komórki tuczne izolowane z serca człowieka do uwalniania histaminy i tryptazy oraz do syntezy i wydzielania LTC<sub>4</sub> [21]. Także białko *L. Peptostreptococcus magnus* wiąże się nieswoiście do IgE i stymuluje mastocyty izolowane z serca, płuc i skóry człowieka do wydzielania histaminy, tryptazy, LTC<sub>4</sub> i PGD<sub>2</sub> [21,71]. Jak wykazali Genovese i wsp. [21] białko *L. P. magnus* wiąże się do łańcucha lekkiego κ IgE. Superalergenem jest także białko Fv syntetyzowane w wątrobie w czasie infekcji wirusami HBV i HCV. Udokumentowano, że białko Fv wiążąc się do regionu V<sub>H3</sub> IgE aktywuje mastocyty izolowane z serca i skóry do wydzielania histaminy i tryptazy [20,70]. Patella i wsp. [72] jednoznacznie wskazali, że także glikoproteina gp120 wirusa HIV-1 wykazuje cechy superalergenu, bowiem stymuluje - *via* interakcję z regionem V<sub>H3</sub> IgE - komórki tuczne izolowane z płuc do syntezy i wydzielania IL-4 i IL-13.

#### UWAGI KOŃCOWE

Przedstawione dane wskazują, że wirusy/bakterie i ich antygeny mogą, w wyniku różnych mechanizmów, indukować zmiany aktywności komórek tucznych stymulowanych poprzez FcεRI. Związanie antygenów wirusowych lub bakteryjnych do cząsteczek TLR może powodować zmianę poziomu ekspresji FcεRI, a także wpływać na aktywację mastocytów w reakcji anafilaktycznej i w konsekwencji na ich degranulację i uwalnianie mediatorów preformowanych, syntezę eikozanoidów oraz syntezę *de novo* wielu cytokin i chemokin (tab.1).

Tabela 1. Modułacja FcεRI-zależnej aktywności komórek tucznych przez ligandy TLR

Aktywność	Ligand TLR	TLR	Rodzaj komórek	Efekt
<b>Ekspresja FcεRI</b>	Pam <sub>3</sub> CSK <sub>4</sub>	TLR1/TLR2	RBL-2H3	bz
	PGN	TLR2	PBMC	bz
			LAD	↓
	LTA	TLR2	BMMC, LAD, izolowane z płuc człowieka	↓
	LPS	TLR4	BMMC, LAD	bz
			PBMC	↓
	flagelina	TLR5	LAD	bz
	CgG ODN	TLR9	LAD	bz
poly(I:C)	TLR3	LAD	bz	
<b>Uwalnianie mediatorów preformowanych</b>	Pam <sub>3</sub> CSK <sub>4</sub>	TLR1/TLR2	BMMC, RBL-2H3	↓
			MC/9, BMMC	bz
	MALP-2	TLR2/TLR6	BMMC	bz
	PGN	TLR2	LAD	↓
			izolowane z płuc człowieka	bz
	LTA	TLR2	LAD, izolowane z płuc człowieka	↓
	LPS	TLR4	MC/9, BMMC	bz
			PBMC	↓
CgG ODN	TLR9	BMMC	bz	
poly(I:C)	TLR3	LAD	bz	
<b>Synteza metabolitów kwasu arachidonowego</b>	Pam <sub>3</sub> CSK <sub>4</sub>	TLR1/TLR2	MC/9, BMMC	bz
			RBL-2H3	↓
	MALP-2	TLR2/TLR6	MC/9, BMMC	bz
	LPS	TLR4	PBMC, MC/9, BMMC	bz
			BMMC	↑
poly(I:C)	TLR3	PBMC	↑	
<b>Synteza de novo cytokin i chemokin</b>	Pam <sub>3</sub> CSK <sub>4</sub>	TLR1/TLR2	MC/9, BMMC	↑
			RBL-2H3	↓
	MALP-2	TLR2/TLR6	MC/9, BMMC	↑
	PGN	TLR2	MC/9, BMMC	↑
	LPS	TLR4	MC/9, BMMC	↑
	CpG ODN	TLR9	BMMC	bz
poly(I:C)	TLR3	PBMC	↑	

bz – brak zmian, ↑ - wzrost aktywności, ↓ - spadek aktywności

Nieliczne dane wskazują, że ligacja cząsteczek TLR może modulować także odpowiedź komórek tucznych aktywowanych przez związanie IgE do FcεRI (w nieobecności antygeny). Wpływ na aktywność mastocytów zależną od FcεRI mają również IgE swoiste dla antygenów wirusów lub bakterii oraz antygeny patogenów pełniące rolę superantygenów („superalergenów”) wiążące się nieswoiście

do IgE. Chociaż powyższe obserwacje oparte są głównie na badaniach prowadzonych w warunkach *in vitro* mogą jednak być wyraźną przesłanką, iż w warunkach *in vivo* infekcja wirusowa lub bakteryjna moduluje reaktywność mastocytów w mechanizmach FcεRI-zależnych i tym samym wpływa na przebieg chorób alergicznych. Z pewnością jednak konieczne są dalsze badania w tym zakresie.

## PIŚMIENICTWO

- [1] Aberle J.H., Aberle S.W., Dworzak M.N., Mandl C.W., Rebhandl W., Vollnhofer G., Kundi M., Popow-Kraupp T.: Reduced interferon- $\gamma$  expression in peripheral blood mononuclear cells of infants with severe respiratory syncytial virus disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999; 160: 1263-1268
- [2] Aceti A., Celestino D., Caferro M., Casale V., Citarda F., Conti E.M., Grassi A., Grilli A., Pennica A., Sciarretta F., Leri O., Ameglio F., Sebastiani A.: Basophil-bound and serum immunoglobulin E directed against *Helicobacter pylori* in patients with chronic gastritis. *Gastroenterology*, 1991; 101: 131-137
- [3] Akira S., Hemmi H.: Recognition of pathogen-associated molecular patterns by TLR family. *Immunol. Lett.*, 2003; 85: 85-95
- [4] Alexeyev O.A., Ahlm C., Billheden J., Settergren B., Wadell G., Juto P.: Elevated levels of total and Puumala virus-specific immunoglobulin E in the Scandinavian type of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 1994; 1: 269-272
- [5] Amin K.: The role of mast cells in allergic inflammation. *Respir. Med.*, 2012; 106: 9-14
- [6] Bachert C., Gevaert P., Howarth P., Holtappels G., van Cauwenberge P., Johansson S.G.: IgE to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in serum is related to severity of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2003; 111: 1131-1132
- [7] Baker B.S.: The role of microorganisms in atopic dermatitis. *Clin. Exp. Immunol.*, 2006; 144: 1-9
- [8] Barnes P.J.: Pathophysiology of allergic inflammation. *Immunol. Rev.*, 2011; 242: 31-50
- [9] Bradding P., Walls A.F., Holgate S.T.: The role of the mast cell in the pathophysiology of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2006; 117: 1277-1284
- [10] Brzezińska-Błaszczak E., Wierzbicki M.: Mast cell Toll-like receptors (TLRs). *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2010; 64: 11-21
- [11] Bui R.H., Molinaro G.A., Kettering J.D., Heiner D.C., Imagawa D.T., St Geme J.W.Jr.: Virus-specific IgE and IgG4 antibodies in serum of children infected with respiratory syncytial virus. *J. Pediatr.*, 1987; 110: 87-90
- [12] Bunikowski R., Mielke M., Skarabis H., Herz U., Bergmann R.L., Wahn U., Renz H.: Prevalence and role of serum IgE antibodies to the *Staphylococcus aureus*-derived superantigens SEA and SEB in children with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1999; 103: 119-124
- [13] Busse W.W., Lemanske R.F.Jr., Gern J.E.: Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet*, 2010; 376: 826-834
- [14] Calenoff E., Zhao J.C., Derlacki E.L., Harrison W.H., Selmecki K., Dutra J.C., Olson I.R., Hanson D.G.: Patients with Menière's disease possess IgE reacting with herpes family viruses. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 1995; 121: 861-864
- [15] Crivellato E., Ribatti D., Mallardi F., Beltrami C.A.: The mast cell: a multifunctional effector cell. *Adv. Clin. Path.*, 2003; 7: 13-26
- [16] Dulek D.E., Peebles R.S.Jr.: Viruses and asthma. *Biochim. Biophys. Acta*, 2011; 1810: 1080-1090
- [17] Emre U., Sokolovskaya N., Roblin P.M., Schachter J., Hammer-schlag M.R.: Detection of anti-*Chlamydia pneumoniae* IgE in children with reactive airway disease. *J. Infect. Dis.*, 1995; 172: 265-267
- [18] Fehrenbach K., Port F., Grochowy G., Kalis C., Bessler W., Galanos C., Krystal G., Freudenberg M., Huber M.: Stimulation of mast cells via FcεRI and TLR2: the type of ligand determines the outcome. *Mol. Immunol.*, 2007; 44: 2087-2094
- [19] Friedlander S.L., Busse W.W.: The role of rhinovirus in asthma exacerbations. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2005; 116: 267-273
- [20] Genovese A., Borgia G., Bouvet J.P., Detoraki A., de Paulis A., Piazza M., Marone G.: Protein Fv produced during viral hepatitis is an endogenous immunoglobulin superantigen activating human heart mast cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2003; 132: 336-345
- [21] Genovese A., Bouvet J.P., Florio G., Lamparter-Schummert B., Björck L., Marone G.: Bacterial immunoglobulin superantigen proteins A and L activate human heart mast cells by interacting with immunoglobulin E. *Infect. Immun.*, 2000; 68: 5517-5524
- [22] Gern J.E.: Mechanisms of virus-induced asthma. *J. Pediatr.*, 2003; 142: S9-S13
- [23] Gern J.E.: The ABCs of rhinoviruses, wheezing, and asthma. *J. Virol.*, 2010; 84: 7418-7426
- [24] Halwani R., Al-Muhsen S., Hamid Q.: Airway remodeling in asthma. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2010; 10: 236-245
- [25] Harata G., He F., Takahashi K., Hosono A., Kawase M., Kubota A., Hiramatsu M., Kaminogawa S.: *Bifidobacterium* suppresses IgE-mediated degranulation of rat basophilic leukemia (RBL-2H3) cells. *Microbiol. Immunol.*, 2010; 54: 54-57
- [26] Hart P.H.: Regulation of the inflammatory response in asthma by mast cell products. *Immunol. Cell Biol.*, 2001; 79: 149-153
- [27] Hosoda M., Yamaya M., Suzuki T., Yamada N., Kamanaka M., Sekizawa K., Butterfield J.H., Watanabe T., Nishimura H., Sasaki H.: Effects of rhinovirus infection on histamine and cytokine production by cell lines from human mast cells and basophils. *J. Immunol.*, 2002; 169: 1482-1491
- [28] Ida S., Siraganian R.P., Notkins A.L.: Cell-bound and circulating IgE antibody to herpes simplex virus. *J. Gen. Virol.*, 1983; 64: 533-537
- [29] Ikeda R.K., Miller M., Nayar J., Walker L., Cho J.Y., McElwain K., McElwain S., Raz E., Broide D.H.: Accumulation of peribronchial mast cells in a mouse model of ovalbumin allergen induced chronic airway inflammation: modulation by immunostimulatory DNA sequences. *J. Immunol.*, 2003; 171: 4860-4867
- [30] Jayawardana S.T., Ushio H., Niyonsaba F., Gondokaryono S.P., Takenaka H., Ikeda S., Okumura K., Ogawa H.: Monomeric IgE and lipopolysaccharide synergistically prevent mast-cell apoptosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2008; 365: 137-142
- [31] Kasakura K., Takahashi K., Aizawa T., Hosono A., Kaminogawa S.: A TLR2 ligand suppresses allergic inflammatory reactions by acting directly on mast cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2009; 150: 359-369
- [32] Kashiwakura J., Otani I.M., Kawakami T.: Monomeric IgE and mast cell development, survival and function. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2011; 716: 29-46
- [33] Kawahara T.: Inhibitory effect of heat-killed *Lactobacillus* strain on immunoglobulin E-mediated degranulation and late-phase immune reactions of mouse bone marrow-derived mast cells. *Anim. Sci. J.*, 2010; 81: 714-721
- [34] Kirshenbaum A.S., Swindle E., Kulka M., Wu Y., Metcalfe D.D.: Effect of lipopolysaccharide (LPS) and peptidoglycan (PGN) on human mast cell numbers, cytokine production, and protease composition. *BMC Immunol.*, 2008; 9: 45
- [35] Kloepper K.M., Gern J.E.: Virus/allergen interactions and exacerbations of asthma. *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, 2010; 30: 553-563
- [36] Komada H., Tsurudome M., Bando H., Nishio M., Ueda M., Tsumura H., Ito Y.: Immunological response of monkeys infected intranasally with human parainfluenza virus type 4. *J. Gen. Virol.*, 1989; 70: 3487-3492
- [37] Koraka P., Murgue B., Deparis X., Setiati T.E., Suharti C., van Gorp E.C., Hack C.E., Osterhaus A.D., Groen J.: Elevated levels of total and dengue virus-specific immunoglobulin E in patients with varying disease severity. *J. Med. Virol.*, 2003; 70: 91-98



- [38] Koutsonikolis A., Nelson R.P.Jr., Fernandez-Caldas E., Brigino E.N., Seleznick M., Good R.A., Lockey R.F.: Serum total and specific IgE levels in children infected with human immunodeficiency virus. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996; 97: 692-697
- [39] Kowalski M.L., Cieslak M., Pérez-Novo C.A., Makowska J.S., Bachert C.: Clinical and immunological determinants of severe/refractory asthma (SRA): association with Staphylococcal superantigen-specific IgE antibodies. *Allergy*, 2011; 66: 32-38
- [40] Kraft M.: The role of bacterial infections in asthma. *Clin. Chest Med.*, 2000; 21: 301-313
- [41] Kulka M., Alexopoulou L., Flavell R.A., Metcalfe D.D.: Activation of mast cells by double-stranded RNA: evidence for activation through Toll-like receptor 3. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2004; 114: 174-182
- [42] Kulka M., Fukuishi N., Rottem M., Mekori Y.A., Metcalfe D.D.: Mast cells, which interact with *Escherichia coli*, up-regulate genes associated with innate immunity and become less responsive to FcεRI-mediated activation. *J. Leukoc. Biol.*, 2006; 79: 339-350
- [43] Kulka M., Metcalfe D.D.: TLR3 activation inhibits human mast cell attachment to fibronectin and vitronectin. *Mol. Immunol.*, 2006; 43: 1579-1586
- [44] Lee J.Y., Kim H.M., Ye Y.M., Bahn J.W., Suh C.H., Nahm D., Lee H.R., Park H.S.: Role of staphylococcal superantigen-specific IgE antibodies in aspirin-intolerant asthma. *Allergy Asthma Proc.*, 2006; 27: 341-346
- [45] Leung D.Y., Harbeck R., Bina P., Reiser R.F., Yang E., Norris D.A., Hanifin J.M., Sampson H.A.: Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. Evidence for a new group of allergens. *J. Clin. Invest.* 1993; 92: 1374-1380
- [46] Lin Y.T., Shau W.Y., Wang L.F., Yang Y.H., Hwang Y.W., Tsai M.J., Tsao P.N., Chiang B.L.: Comparison of serum specific IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins between atopic children with and without atopic dermatitis. *Allergy*, 2000; 55: 641-646
- [47] Lin Y.T., Wang C.T., Chiang B.L.: Role of bacterial pathogens in atopic dermatitis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2007; 33: 167-177
- [48] Lukacs N.W., Hogaboam C.M., Kunkel S.L., Chensue S.W., Burdick M.D., Evanoff H.L., Strieter R.M.: Mast cells produce ENA-78, which can function as a potent neutrophil chemoattractant during allergic airway inflammation. *J. Leukoc. Biol.*, 1998; 63: 746-751
- [49] Magerl M., Lammell V., Siebenhaar F., Zuberbier T., Metz M., Maurer M.: Non-pathogenic commensal *Escherichia coli* bacteria can inhibit degranulation of mast cells. *Exp. Dermatol.*, 2008; 17: 427-435
- [50] Malaviya R., Gao Z., Thankavel K., van der Merwe P.A., Abraham S.N.: The mast cell tumor necrosis factor alpha response to FimH-expressing *Escherichia coli* is mediated by the glycosylphosphatidylinositol-anchored molecule CD48. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999; 96: 8110-8115
- [51] Mandelcwaig A., Moulin F., Menager C., Rozenberg F., Lebon P., Gendrel D.: Underestimation of influenza viral infection in childhood asthma exacerbations. *J. Pediatr.*, 2010; 157: 505-506
- [52] Marone G., Spadaro G., Liccardo B., Rossi F.W., D'Orio C., Detoraki A.: Superallergens: a new mechanism of immunologic activation of human basophils and mast cells. *Inflamm. Res.*, 2006; 55: S25-S27
- [53] Marshall J.S.: Mast-cell responses to pathogens. *Nat. Rev. Immunol.*, 2004; 4: 787-799
- [54] Martin R.J., Kraft M., Chu H.W., Berns E.A., Cassell G.H.: A link between chronic asthma and chronic infection. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2001; 107: 595-601
- [55] 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
- [56] McKenna D.B., Neill W.A., Norval M.: Herpes simplex virus-specific immune responses in subjects with frequent and infrequent orofacial recurrences. *Br. J. Dermatol.*, 2001; 144: 459-464
- [57] Metcalfe D.D., Baram D., Mekori Y.A.: Mast cells. *Physiol. Rev.*, 1997; 77: 1033-1079
- [58] 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 Fcε receptor I crosslinking in cultured mast cells. *Cell. Immunol.*, 1998; 185: 146-152
- [59] Muñoz S., Hernández-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
- [60] Murray C.S., Simpson A., Custovic A.: Allergens, viruses, and asthma exacerbations. *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 2004; 1: 99-104
- [61] Nakamura Y., Kambe N., Saito M., Nishikomori R., Kim Y.G., Murakami M., Núñez G., Matsue H.: Mast cells mediate neutrophil recruitment and vascular leakage through the NLRP3 inflammasome in histamine-independent urticaria. *J. Exp. Med.*, 2009; 206: 1037-1046
- [62] Nielsen S.L., Rønholm E., Sørensen I., Jaeger P., Andersen H.K.: Improvement of serological diagnosis of neonatal cytomegalovirus infection by simultaneously testing for specific immunoglobulins E and M by antibody-capture enzyme-linked immunosorbent assay. *J. Clin. Microbiol.*, 1987; 25: 1406-1410
- [63] Nigo Y.I., Yamashita M., Hirahara K., Shinnakasu R., Inami M., Kimura M., Hasegawa A., Kohno Y., Nakayama T.: Regulation of allergic airway inflammation through Toll-like receptor 4-mediated modification of mast cell function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006; 103: 2286-2291
- [64] Oehling A.K.: Bacterial infection as an important triggering factor in bronchial asthma. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 1999; 9: 6-13
- [65] Oh C.K.: Mast cell mediators in airway remodeling. *Chem. Immunol. Allergy*, 2005; 87: 85-100
- [66] Okayama Y., Ra C., Saito H.: Role of mast cells in airway remodeling. *Curr. Opin. Immunol.*, 2007; 19: 687-693
- [67] Oksaharju A., Kankainen M., Kekkonen R.A., Lindstedt K.A., Kovanen P.T., Korpela R., Miettinen M.: Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* downregulates FCER1 and HRH4 expression in human mast cells. *World J. Gastroenterol.*, 2011; 17: 750-759
- [68] Papadopoulos N.G., Christodoulou I., Rohde G., Agache I., Almqvist C., Bruno A., Bonini S., Bont L., Bossios A., Bousquet J., Braido F., Brusselle G., Canonica G.W., Carlsen K.H., Chaney P., Fokkens W.J., Garcia-Garcia M., Gjomarkaj M., Haahela T., Holgate S.T., Johnston S.L., Konstantinou G., Kowalski M., Lewandowska-Polak A., Lødrup-Carlsen K., Mäkelä M., Malkusova I., Mullol J., Nieto A., Eller E., Ozdemir C., Panzner P., Popov T., Psarras S., Roupedaki E., Rukhadze M., Stipic-Markovic A., Todo Bom A., Toskala E., van Cauwenberge P., van Drunen C., Watelet J.B., Xatzipsalti M., Xepapadaki P., Zuberbier T.: Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations - a GA<sup>2</sup>LEN-DARE\* systematic review. *Allergy*, 2011; 66: 458-468
- [69] Park J.H., Shin B.C., Do B.H., Oh J.T., Lee J.M., Kim S.W., Kim N.S.: Serum IgE levels in Korean patients with human immunodeficiency virus infection. *Korean J. Intern. Med.*, 2002; 17: 88-93
- [70] Patella V., Bouvet J.P., Marone G.: Protein Fv produced during viral hepatitis is a novel activator of human basophils and mast cells. *J. Immunol.*, 1993; 151: 5685-5698
- [71] Patella V., Casolaro V., Björck L., Marone G.: Protein L. A bacterial Ig-binding protein that activates human basophils and mast cells. *J. Immunol.*, 1990; 145: 3054-3061
- [72] Patella V., Florio G., Petraro A., Marone G.: HIV-1 gp120 induces IL-4 and IL-13 release from human FcεRI<sup>+</sup> cells through interaction with the V<sub>H3</sub> region of IgE. *J. Immunol.*, 2000; 164: 589-595

- [73] Qiao H., Andrade M.V., Lisboa F.A., Morgan K., Beaven M.A.: FcεRI and toll-like receptors mediate synergistic signals to markedly augment production of inflammatory cytokines in murine mast cells. *Blood*, 2006; 107: 610-618
- [74] Rabatić S., Gagro A., Lokar-Kolbas R., Krsulović-Hresić V., Vrtar Z., Popow-Kraupp T., Drazenović V., Mlinarić-Galinović G.: Increase in CD23<sup>+</sup> B cells in infants with bronchiolitis is accompanied by appearance of IgE and IgG4 antibodies specific for respiratory syncytial virus. *J. Infect. Dis.* 1997; 175: 32-37
- [75] Rao K.N., Brown M.A.: Mast cells: multifaceted immune cells with diverse roles in health and disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2008; 1143: 83-104
- [76] Robinson D.S.: The role of the mast cell in asthma: induction of airway hyperresponsiveness by interaction with smooth muscle? *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2004; 114: 58-65
- [77] Russi J.C., Delfraro A., Borthagaray M.D., Velazquez B., Garcia-Barreno B., Hortal M.: Evaluation of immunoglobulin E-specific antibodies and viral antigens in nasopharyngeal secretions of children with respiratory syncytial virus infections. *J. Clin. Microbiol.*, 1993; 31: 819-823
- [78] Salonen E.M., Hovi T., Meurman O., Vesikari T., Vaheri A.: Kinetics of specific IgA, IgD, IgE, IgG, and IgM antibody responses in rubella. *J. Med. Virol.*, 1985; 16: 1-9
- [79] Sanchez L.F., Hotta H., Hotta S., Homma M.: Degranulation and histamine release from murine mast cells sensitized with dengue virus-immune sera. *Microbiol. Immunol.*, 1986; 30: 753-759
- [80] Saturnino S.F., Prado R.O., Cunha-Melo J.R., Andrade M.V.: Endotoxin tolerance and cross-tolerance in mast cells involves TLR4, TLR2 and FcεRI interactions and SOCS expression: perspectives on immunomodulation in infectious and allergic diseases. *BMC Infect. Dis.*, 2010; 10: 240
- [81] Seggev J.S., Sedmak G.V., Kurup V.P.: Isotype-specific antibody responses to acute *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 1996; 77: 67-73
- [82] Specjalski K.: Role of *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* infections in the course of asthma. *Pneumonol. Alergol. Pol.*, 2010; 78: 284-295
- [83] St. John A.L., Rathore A.P., Yap H., Ng M.L., Metcalfe D.D., Vasudevan S.G., Abraham S.N.: Immune surveillance by mast cells during dengue infection promotes natural killer (NK) and NKT-cell recruitment and viral clearance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011; 108: 9190-9195
- [84] Stassen M., Müller C., Arnold M., Hültner L., Klein-Hessling S., Neudörfl C., Reineke T., Serfling E., Schmitt E.: IL-9 and IL-13 production by activated mast cells is strongly enhanced in the presence of lipopolysaccharide: NF-κB is decisively involved in the expression of IL-9. *J. Immunol.*, 2001; 166: 4391-4398
- [85] Suh Y.J., Yoon S.H., Sampson A.P., Kim H.J., Kim S.H., Nahm D.H., Suh C.H., Park H.S.: Specific immunoglobulin E for staphylococcal enterotoxins in nasal polyps from patients with aspirin-intolerant asthma. *Clin. Exp. Allergy*, 2004; 34: 1270-1275
- [86] Sumi Y., Hamid Q.: Airway remodeling in asthma. *Allergol. Int.*, 2007; 56: 341-348
- [87] Tachimoto H., Sato S., Yanagihara Y., Ebisawa M.: TLR3 stimulation enhanced FcεRI-mediated MIP-1α production from cultured human mast cells. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2006; 2: S66
- [88] Takenaka H., Ushio H., Niyonsaba F., Jayawardana S.T., Hajime S., Ikeda S., Ogawa H., Okumura K.: Synergistic augmentation of inflammatory cytokine productions from murine mast cells by monomeric IgE and toll-like receptor ligands. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2010; 391: 471-476
- [89] Tan W.C.: Viruses in asthma exacerbations. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2005; 11: 21-26
- [90] Theoharides T.C., Kalogeromitros D.: The critical role of mast cells in allergy and inflammation. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2006; 1088: 78-99
- [91] van Loon A.M., van der Logt J.T., Heessen F.W., van der Veen J.: Quantitation of immunoglobulin E antibody to cytomegalovirus by antibody capture enzyme-linked immunosorbent assay. *J. Clin. Microbiol.*, 1989; 21: 558-561
- [92] Votava M., Bartosová D., Krchnáková A., Crhová K., Kubinová L.: Diagnostic importance of heterophile antibodies and immunoglobulins IgA, IgE, IgM and low-avidity IgG against Epstein-Barr virus capsid antigen in children. *Acta Virol.*, 1996; 40: 99-101
- [93] Wang S.W., Oh C.K., Cho S.H., Hu G., Martin R., Demissie-Sanders S., Li K., Moyle M., Yao Z.: Amphiregulin expression in human mast cells and its effect on the primary human lung fibroblasts. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2005; 115: 287-294
- [94] Welliver R.C., Sun M., Hildreth S.W., Arumugham R., Ogra P.L.: Respiratory syncytial virus-specific antibody responses in immunoglobulin A and E isotypes to the F and G proteins and to intact virus after natural infection. *J. Clin. Microbiol.*, 1989; 27: 295-299
- [95] Welliver R.C., Sun M., Rinaldo D., Ogra P.L.: Predictive value of respiratory syncytial virus-specific IgE responses for recurrent wheezing following bronchiolitis. *J. Pediatr.*, 1986; 109: 776-780
- [96] Welliver R.C., Sun M., Rinaldo D., Ogra P.L.: Respiratory syncytial virus-specific IgE responses following infection: evidence for a predominantly mucosal response. *Pediatr. Res.*, 1985; 19: 420-424
- [97] Welliver R.C., Wong D.T., Middleton E. Jr, Sun M., McCarthy N., Ogra P.L.: Role of parainfluenza virus-specific IgE in pathogenesis of croup and wheezing subsequent to infection. *J. Pediatr.*, 1982; 101: 889-896
- [98] Welliver R.C., Wong D.T., Sun M., Middleton E. Jr, Vaughan R.S., Ogra P.L.: The development of respiratory syncytial virus-specific IgE and the release of histamine in nasopharyngeal secretions after infection. *N. Engl. J. Med.*, 1981; 305: 841-846
- [99] Wright D.N., Nelson R.P. Jr, Ledford D.K., Fernandez-Caldas E., Trudeau W.L., Lockey R.F.: Serum IgE and human immunodeficiency virus (HIV) infection. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1990; 85: 445-452
- [100] Wu L., Feng B.S., He S.H., Zheng P.Y., Croitoru K., Yang P.C.: Bacterial peptidoglycan breaks down intestinal tolerance *via* mast cell activation: the role of TLR2 and NOD2. *Immunol. Cell Biol.*, 2007; 85: 538-545
- [101] Yamamoto K., Kawamura I., Ito J., Mitsuyama M.: Modification of allergic inflammation in murine model of rhinitis by different bacterial ligands: involvement of mast cells and dendritic cells. *Clin. Exp. Allergy*, 2006; 6: 760-769
- [102] Yoshioka M., Fukuishi N., Iriguchi S., Ohsaki K., Yamanobe H., Inukai A., Kurihara D., Imajo N., Yasui Y., Matsui N., Tsujita T., Ishii A., Seya T., Takahama M., Akagi M.: Lipoteichoic acid downregulates FcεRI expression on human mast cells through Toll-like receptor 2. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2007; 120: 452-461
- [103] Zar H.J., Latief Z., Hughes J., Hussey G.: Serum immunoglobulin E levels in human immunodeficiency virus-infected children with pneumonia. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2002; 13: 328-333

Autorki deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.