

Received: 2007.06.04
Accepted: 2007.09.12
Published: 2007.09.20

Regulacja migracji komórek tucznych. Część 1: cząsteczki adhezji międzykomórkowej*

The regulation of mast cell migration.
Part 1: cell adhesion molecules

Anna Misiak-Tłoczek, Ewa Brzezińska-Błaszczak

Zakład Immunologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Mastocyty biorą udział w wielu procesach patologicznych, w mechanizmie których szczególną rolę odgrywa akumulacja tych komórek. Mastocyty współuczestniczą także w wielu procesach fizjologicznych. Dlatego wydaje się niezwykle istotne aby zrozumieć mechanizmy warunkujące migrację komórek tucznych w tkankach. Wiadomo, że zarówno migracja prekursorów mastocytów z krwi do tkanek, jak i migracja dojrzałych komórek w obrębie tkanek, prowadząca do ich szybkiej miejscowej akumulacji, jest regulowana przez różne czynniki. Nie ma wątpliwości, że zasadnicze znaczenie dla procesów migracji mają cząsteczki adhezyjne warunkujące wiązanie się komórek do białek macierzy pozakomórkowej. Niedojrzałe i dojrzałe mastocyty charakteryzują się ekspresją różnych cząsteczek adhezyjnych, szczególnie integrzyn, umożliwiających im adhezję do białek macierzy pozakomórkowej, w tym lamininy, fibronektyny, witronektyny i kolagenów. Poziom ekspresji cząsteczek adhezyjnych ulega wahaniom w trakcie rozwoju i dojrzewania komórek tucznych. Wydaje się także istotne, że zarówno ekspresja cząsteczek adhezyjnych na mastocytach jak i proces ich adhezji do białek macierzy pozakomórkowej może być regulowany przez niektóre cytokiny.

Słowa kluczowe:

komórki tuczne • cząsteczki adhezyjne • migracja • adhezja

Summary

Mast cells take part in multiple pathological processes, in some of which mast cell accumulation is central to pathogenesis. They are also vital factors in many physiological reactions. Therefore it seems to be of great importance to understand the mechanisms underlying mast cell migration into and within tissues. There are many factors that regulate the migration of mast cell progenitors from the blood into tissues and the migration of mature mast cells within tissues, leading to the rapid local accumulation that occurs in diverse pathological conditions. Without any doubt, cell-surface adhesion molecules are central to the migratory process, as they facilitate the binding of cells to extracellular matrix (ECM) proteins. Immature and mature mast cells express different adhesion molecules, especially integrins, that are involved in mast cell adhesion to such ECM proteins as laminin, fibronectin, vitronectin, and collagens. The expression of adhesion molecules alters during mast cell development and maturation. What is more, mast cell adhesion molecule expression and mast cell adhesion to ECM proteins may be regulated by some cytokines.

Key words:

mast cells • adhesion molecules • migration • adhesion

* Praca finansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi (grant nr 502-12-469) oraz ze środków na naukę w latach 2007/2008 jako projekt badawczy nr N401 111 32/2333.

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_61/11233.pdf**Word count:** 2727**Tables:** –**Figures:** 2**References:** 68**Adres autorki:** mgr Anna Misiak-Tłoczek, Zakład Immunologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź; e-mail: misiaka@csk.umed.lodz.pl**Wykaz skrótów:** **VLA** – antygen bardzo późny (very late antigen); **HMC** – ludzkie komórki tuczne linii hodowlanej (human leukaemic mast cells); **RBL-2H3** – sznurze komórki tuczne linii hodowlanej (rat peripheral blood basophilic leukemia-2H3 cells); **LFA** – antygen związany z funkcją leukocytów (leukocyte function associated antigen); **LPAM** – receptor zasiedlania błon śluzowych (lymphocyte Peyer's patch adhesion molecule); **LECAM** – cząsteczka adhezji leukocytów do śródbłonna naczyń (leukocyte-endothelial cells adhesion molecule); **ICAM** – cząsteczka adhezji międzykomórkowej (intercellular adhesion molecule); **VCAM** – cząsteczka adhezji komórkowej naczyń (vascular cell adhesion molecule); **PMA** – octan mirystynianu forbolu (phorbol myristate acetate); **SCF** – czynnik komórek macierzystych (stem cell factor); **TGF** – transformujący czynnik wzrostu (transforming growth factor); **TNF** – czynnik martwicy nowotworu (tumor necrosis factor); **IL** – interleukina (interleukin); **PDGF** – płytkopochodny czynnik wzrostu (platelet-derived growth factor); **FGF** – czynnik wzrostu fibroblastów (fibroblast growth factor); **GM-CSF** – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor); **EGF** – naskórkowy czynnik wzrostu (epidermal growth factor); **IFN** – interferon (interferon); **NGF** – czynnik wzrostu nerwów (nerve growth factor); **FcR** – receptor fragmentu Fc immunoglobuliny; **TLR** – receptor Toll-podobny (Toll-like receptor).

WPROWADZENIE

Komórki tuczne (mastocyty) współuczestniczą w regulacji wielu procesów fizjologicznych [38], pełnią także ważną rolę w mechanizmach obronnych skierowanych przeciwko patogenom [7,36]. Mastocyty biorą udział również w patomechanizmie wielu procesów patologicznych [2,29]. Rozważając ważną rolę tych komórek w organizmie wydaje się oczywiste, że jest niezwykle istotne, aby poznać różnorodne aspekty biologii komórek tucznych oraz mechanizmy ich funkcjonowania w tkankach.

Komórki tuczne powstają w szpiku kostnym, gdzie różnicują się z wielopotencjalnych komórek krwiotwórczych. W postaci niedojrzałych prekursorów opuszczają szpik kostny i trafiają do krwiobiegu, a następnie, jako komórki niedojrzałe, przedostają się do tkanek. Ostateczne dojrzewanie i różnicowanie komórek tucznych zachodzi w tkankach pod wpływem czynników mikrośrodowiska [28,40]. Mastocyty są umiejscowione przede wszystkim w tkance łącznej i błonach śluzowych. Dużo tych komórek znajduje się zwłaszcza w skórze, błonie śluzowej dróg oddechowych i moczowo-płciowych, w przewodzie pokarmowym oraz w pobliżu naczyń krwionośnych i zakończeń włókien nerwowych [20,39,68]. W warunkach fizjologicznych liczebność komórek tucznych w tkankach jest duża, ale względnie stała. W pewnych warunkach jednak może dochodzić do szybkiego wzrostu liczebności mastocytów w danym narządzie. Lokalną akumulację komórek tucznych obserwuje się w miejscu toczącego się procesu alergicznego; zwiększenie liczebności tych komórek opisano w przebiegu astmy [6], alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa [15] i pyłkowicy [13]. Znaczne zwiększenie liczebności mastocytów stwierdza się w miejscu rozwijające-

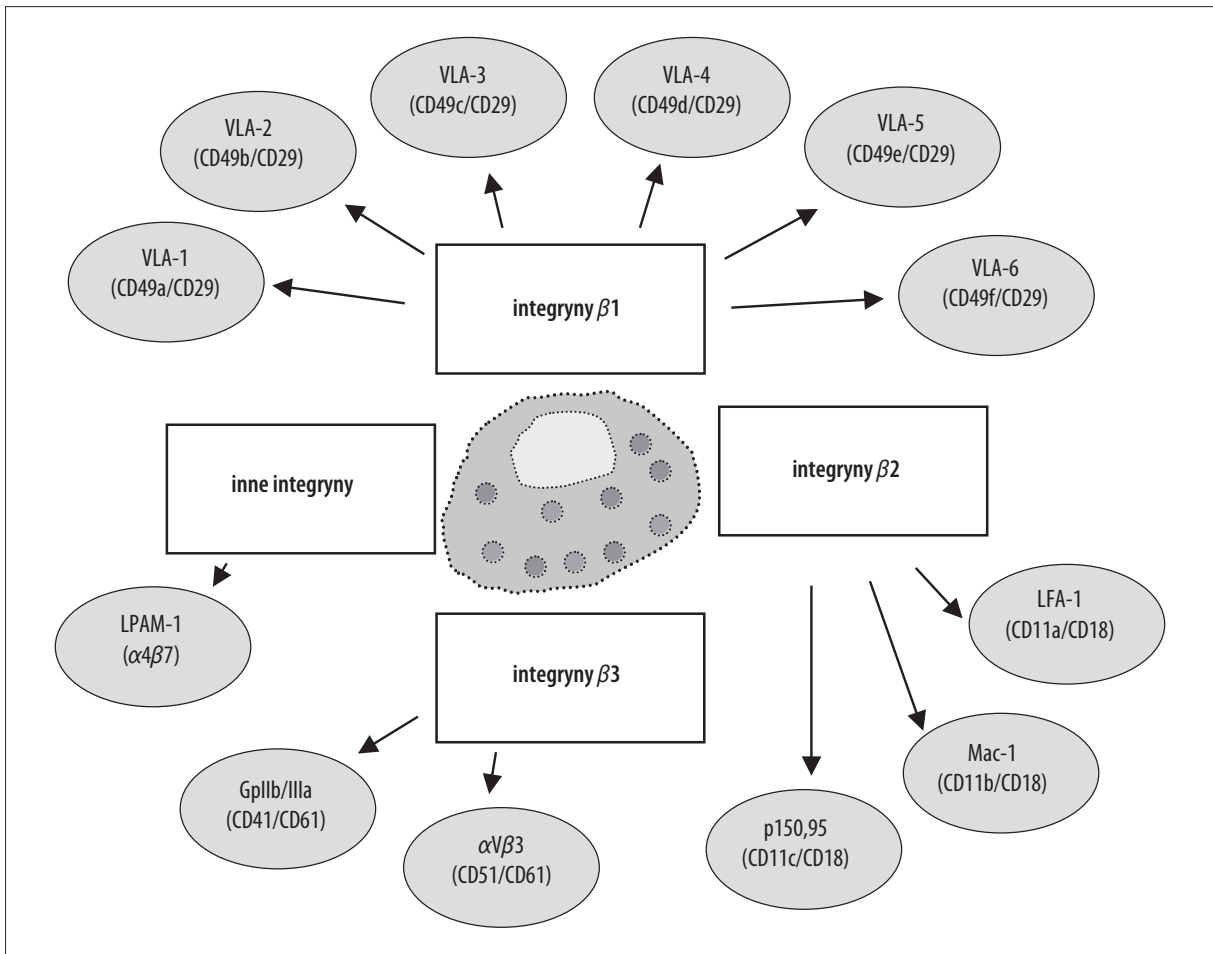
go się procesu zapalnego towarzyszącego wielu procesom patologicznym, a więc w reumatoidalnym zapaleniu stawów [37,64], chorobach zapalnych jelit [50], śródmiąższowym zapaleniu pęcherza moczowego [65]. Do szybkiego zwiększenia liczebności komórek tucznych dochodzi także w procesach włóknienia w przebiegu twardziny [24] czy w procesie gojenia ran [58]. Akumulację mastocytów obserwuje się również w miejscach angiogenezy [22], w tym w trakcie procesów neoplastycznych [44]. Nagromadzenie komórek tucznych w skórze obserwuje się w łuszczycy [62] oraz w atopowym zapaleniu skóry [26]. Należy podkreślić, że zwiększenie liczebności komórek tucznych w narządzie/tkance jest wynikiem szybkiego napływu do danego miejsca komórek dojrzałych.

Procesy migracji komórek tucznych w tkankach są regulowane przez wiele czynników. Z pewnością kluczowe znaczenie ma adhezja komórek do białek macierzy pozakomórkowej. Adhezja komórek jest uwarunkowana zarówno interakcją różnych cząsteczek adhezyjnych obecnych w błonie komórek, szczególnie cząsteczek z grupy integryn, jak i wiązaniem błonowych cząsteczek adhezyjnych z białkami macierzy pozakomórkowej [23]. Informacje na temat cząsteczek adhezji międzykomórkowej obecnych w błonie mastocytów mogą pomóc zrozumieć procesy migracji zarówno niedojrzałych komórek tucznych z krwi do tkanek w procesie zasiedlania danej tkanki, jak i dojrzałych komórek w tkankach prowadzące do ich miejscowej akumulacji.

EKSPRESJA INTEGRYN W BŁONIE NIEDOJRZAŁYCH MASTOCYTÓW

Wyniki badań przeprowadzonych na różnych liniach niedojrzałych mastocytów ludzkich i zwierzęcych wykazały, że komórki te cechują się znaczącą ekspresją integryn z gru-





Ryc. 1. Ekspresja integryn na populacjach niedojrzałych komórek tucznych

py $\beta 1$. W błonie niedojrzałych komórek tucznych są obecne VLA-4 i VLA-5, zarówno na komórkach tucznych myszy hodowanych ze szpiku kostnego [17,43], jak i na niedojrzałych mastocytach człowieka pochodzących z krwi pępowinowej [5,53] i komórkach linii HMC-1 [30,32]. Opisano także ekspresję łańcuchów $\beta 1$ i $\alpha 4$, które mogą tworzyć funkcjonalną integrynę VLA-4, na mysich szpikowych komórkach tucznych [19] oraz komórkach linii RBL-2H3 [43]. Prekursory mastocytów zawierają również cząsteczkę VLA-6 [43,60] oraz łańcuchy $\alpha 6$ i $\beta 1$ [17,30]. Integryny VLA-6 nie wykryto na komórkach hodowanych z krwi pępowinowej [53]. Niedojrzałe ludzkie komórki tuczne hodowane z krwi pępowinowej [53] oraz komórki linii HMC-1 [30,32] wykazują ekspresję cząsteczek VLA-3, a komórki linii RBL-2H3 ekspresję VLA-2 [43], przynajmniej na pewnych etapach rozwoju. Komórki myszy hodowane ze szpiku [60] oraz komórki linii HMC-1 [30] wykazują niski poziom ekspresji łańcucha $\alpha 2$. Ekspresję VLA-1 w błonie komórek linii RBL-2H3 opisali Ra i wsp. [43]; obecności tej integryny nie wykazano natomiast na komórkach HMC-1 [30,32].

Niedojrzałe ludzkie komórki tuczne hodowane z krwi pępowinowej [53] oraz komórki linii HMC-1 [32] wykazują również ekspresję, ale na bardzo niskim poziomie, integryn z grupy $\beta 2$. Jedynie Boyce i wsp. [5] wykazali dość wysoki poziom LFA-1 w błonie ludzkich komórek hodowanych

z krwi pępowinowej, natomiast na tych samych komórkach nie wykazano ekspresji integryny $\alpha D\beta 2$ [53]. Dalece niekompletne informacje dotyczą integryn grupy $\beta 3$ w błonie niedojrzałych komórek tucznych. Oki i wsp. [41] sugerują, że na mysich mastocytach hodowanych ze szpiku kostnego obecna jest cząsteczka GpIIb/IIIa. Ci sami autorzy opisali również nieznaczną ekspresję integryny $\alpha V\beta 3$ [41]. Obecność $\alpha V\beta 3$ na mysich komórkach hodowanych ze szpiku potwierdzili również Ra i wsp. [43]. Na komórkach linii HMC-1 wykazano znaczne ilości łańcucha α , ale nie wykazano ekspresji łańcucha $\beta 3$, co może wskazywać na brak funkcjonalnej integryny $\alpha V\beta 3$ w błonie tych komórek [30]. W błonie niedojrzałych mastocytów wykazano również obecność innych integryn. Na mysich mastocytach hodowanych ze szpiku stwierdzono ekspresję łańcuchów $\alpha 4$ i $\beta 7$, co może wskazywać na obecność cząsteczki LPAM-1 [17]. Podobne obserwacje przedstawili inni autorzy [19,41]. W błonie komórek hodowanych z krwi pępowinowej są obecne także, choć jest ich niewiele, łańcuchy $\beta 7$ [5]. Niedojrzałe mastocyty charakteryzują się również ekspresją łańcucha αV . Poziom ekspresji tego łańcucha jest różny w zależności od typu komórek. W błonie mysich komórek hodowanych ze szpiku wykazano niski poziom ekspresji αV [4], natomiast komórki linii HMC-1 wykazują wysoką ekspresję tego łańcucha [30]. Ekspresję integryn na niedojrzałych komórkach tucznych przedstawiono schematycznie na rycinie 1.

ZMIANY POZIOMU EKSPRESJI INTEGRYN W BŁONIE NIEDOJRZAŁYCH MASTOCYTÓW

W badaniach prowadzonych w warunkach *in vitro* na hodowlanych liniach komórek tucznych zaobserwowano, że w trakcie ich rozwoju i dojrzewania dochodzi często do zmian w poziomie ekspresji integryn. Stwierdzono, że szczególnie ekspresja integryn grupy $\beta 1$ jest zmienna i skorelowana ze stopniem rozwoju komórek. Ekspresja VLA-4 i VLA-5 jest wysoka tylko we wczesnych etapach rozwoju komórek tucznych; w późniejszym okresie ekspresja tych integryn ulega drastycznemu obniżeniu i utrzymuje się na niskim poziomie lub zanika całkowicie [14,17,41,53]. W przeciwieństwie do cząsteczek VLA-4 i VLA-5 cząsteczka VLA-6 pojawia się w błonie komórek dopiero na pewnym etapie ich rozwoju, a poziom ekspresji tej integryny rośnie proporcjonalnie do stopnia zróżnicowania mastocytów [17]. Podobnie cząsteczka VLA-3 pojawia się w błonie mastocytów dopiero na pewnym etapie ich rozwoju, a jej poziom wzrasta w komórkach o większej dojrzałości [30,32,53]. Wyniki badań wskazują, że integryna VLA-2 jest obecna tylko na bardzo krótkim etapie rozwoju komórki, a następnie zanika [53]. W badaniach *in vitro* wskazano także, że integryny z grupy $\beta 2$ są obecne jedynie w błonie prekursorów mastocytów w początkowych etapach ich różnicowania [53]. Należy podkreślić, że przedstawione powyżej informacje, chociaż niezwykle ciekawe, dotyczą zmian poziomu ekspresji integryn w błonie komórek tucznych w trakcie ich różnicowania w warunkach hodowlanych i nie mogą mieć bezpośredniego odniesienia do warunków *in vivo*.

EKSPRESJA INTEGRYN W BŁONIE DOJRZAŁYCH MASTOCYTÓW

Przedmiotem badań była również ocena ekspresji integryn na populacjach dojrzałych komórek tucznych izolowanych z tkanek. Dojrzałe mastocyty wykazują wysoką ekspresję integryn z grupy $\beta 1$. Integryna VLA-2 jest obecna w błonie komórek tucznych izolowanych z jamy otrzewnej myszy [12], natomiast nie występuje na ludzkich mastocytach izolowanych z płuc, macicy i skóry [18,51]. Na komórkach izolowanych ze skóry człowieka wykazano ekspresję VLA-3 [9]. Cząsteczka VLA-4 jest obecna w błonie mastocytów jamy otrzewnej [17,43] i krezki [17] szczurów; poziom ekspresji tej cząsteczki jest wysoki [67]. VLA-4 wykryto również w błonie mysich komórek tucznych izolowanych z płuc [1] i ludzkich komórek izolowanych ze skóry [9] oraz macicy [18]. W błonie szczurzych i mysich mastocytów izolowanych z jamy otrzewnej [17,41] oraz ludzkich mastocytów izolowanych z płuc, macicy i skóry [51] stwierdzono obecność łańcucha $\alpha 5$. Funkcjonalna integryna VLA-5 jest obecna, choć na bardzo niskim poziomie, w błonie komórek tucznych szczura izolowanych z jamy otrzewnej [43,67] oraz na komórkach izolowanych ze skóry i macicy [9,18]. Niewielką ekspresję integryny VLA-6 opisano na ludzkich mastocytach skóry [9], natomiast nie stwierdzono jej obecności na komórkach izolowanych z macicy [18]. Na ludzkich mastocytach izolowanych z płuc, skóry i macicy nie wykazano obecności zarówno łańcucha $\beta 2$, jak i łańcuchów αL , αX i αM [51]. Guo i wsp. [18] wskazali natomiast, że w błonie mastocytów izolowanych z macicy nie ma łańcuchów αL i αM , ale są obecne łańcuchy αX i $\alpha 2$, które mogłyby utworzyć funkcjonalną integrynę p150,95. Mysie komór-

ki tuczne z jamy otrzewnej wykazują niewielką ekspresję integryny Mac-1 [46], a izolowane ze skóry i płuc myszy cechują się ekspresją łańcuchów αL i $\beta 2$ [41]. Spośród integryn $\beta 3$ na dojrzałych komórkach tucznych myszy występuje cząsteczka GpIIb/IIIa, a także łańcuchy αv i $\beta 3$ tworzące integrynę $\alpha v\beta 3$ [41]. Integryna $\alpha v\beta 3$ jest obecna w błonie szczurzych mastocytów izolowanych z jamy otrzewnej [43,67]. Także na komórkach ludzkich izolowanych z płuc, skóry i macicy występują łańcuchy αv i $\beta 3$ [51]. Cząsteczka LPAM-1 jest obecna w błonie mastocytów izolowanych z płuc myszy [1] i izolowanych z jelita szczura [25], a łańcuchy $\alpha 4$ i $\beta 7$ wykazano w błonie szczurzych mastocytów jamy otrzewnej [17]. Ekspresję integryn na niedojrzałych komórkach tucznych przedstawiono schematycznie na rycinie 2.

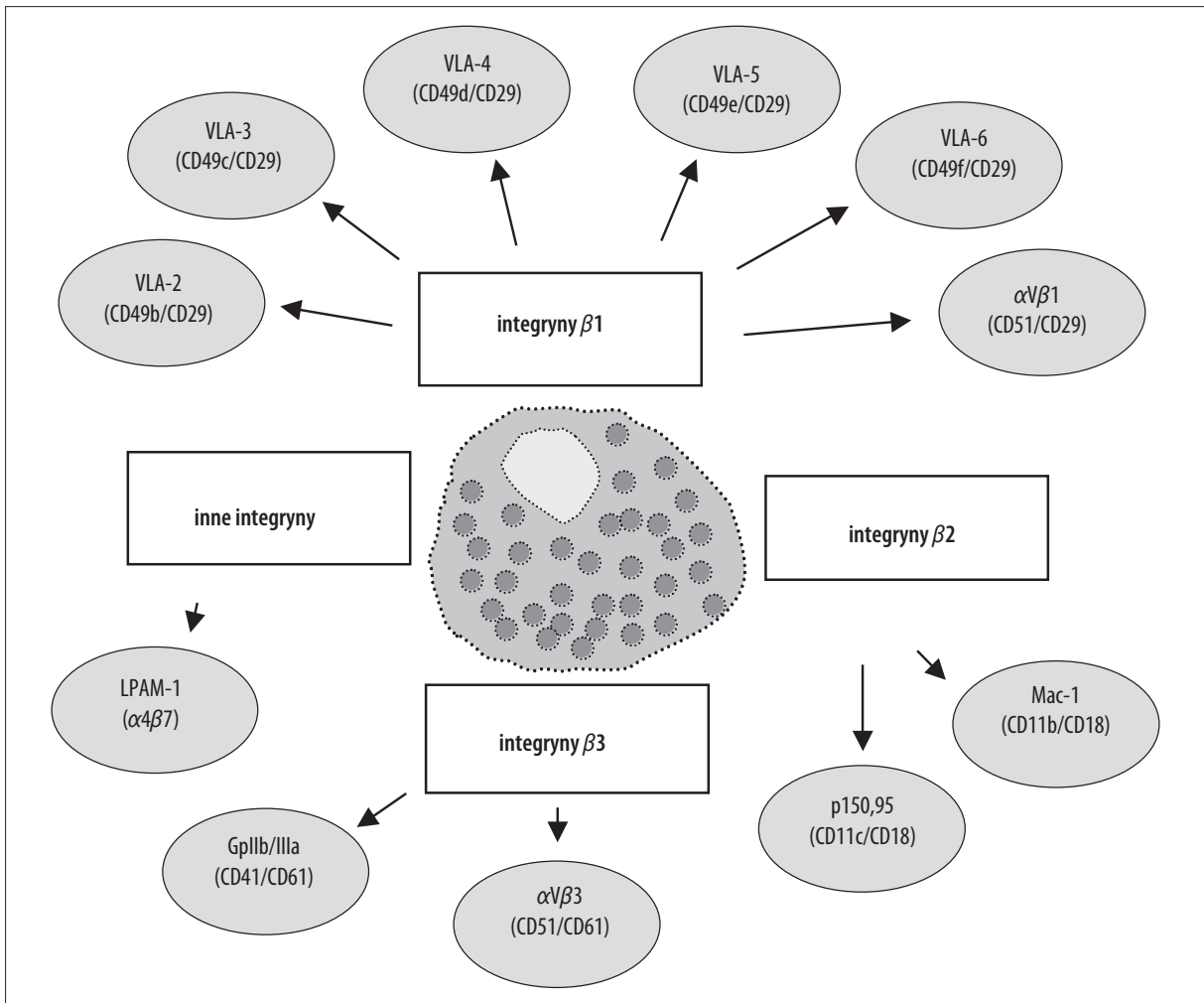
INNE CZĄSTECZKI ADHEZYJNE W BŁONIE MASTOCYTÓW

Niewiele danych wskazuje na obecność innych cząsteczek adhezji międzykomórkowej w błonie komórek tucznych. Ekspresję L-selektyny opisano w dojrzałych mysich komórkach tucznych izolowanych z jamy otrzewnej [48,66], natomiast w błonie ludzkich niedojrzałych mastocytów hodowanych z krwi pępowinowej nie wykazano ekspresji tej cząsteczki [5]. Mastocyty człowieka izolowane z macicy nie wykazują ekspresji selektyny LECAM-1 [18]. Niedojrzałe mysie komórki tuczne pochodzące ze szpiku oraz komórki linii HMC-1 charakteryzują się wysoką ekspresją E-kadheryny [42,52,54], natomiast w błonie dojrzałych mastocytów mysich izolowanych z jamy otrzewnej poziom ekspresji tej cząsteczki jest niewielki [54]. W błonie mysich komórek tucznych izolowanych ze szpiku kostnego wykazano obecność N-kadheryny [52,54], natomiast mysie mastocyty jamy otrzewnej nie mają tej cząsteczki [54]. P-kadheryna jest nieobecna na dojrzałych oraz hodowlanych komórkach tucznych myszy [54]. Występowanie cząsteczki ICAM-1 opisano zarówno na komórkach dojrzałych, izolowanych z macicy, skóry i płuc człowieka [16,18], jak i na komórkach hodowlanych izolowanych z krwi pępowinowej [57] lub z ludzkiej wątroby płodowej [49] oraz komórkach linii HMC-1 [63]. W błonie komórek tucznych izolowanych z płuc człowieka wykazano również obecność cząsteczki ICAM-3 [16], natomiast w błonie mastocytów hodowanych z krwi pępowinowej opisano obecność, ale na niskim poziomie, cząsteczki VCAM-1 [57].

ADHEZJA MASTOCYTÓW DO BIAŁEK MACIERZY POZAKOMÓRKOWEJ

Wielu badaczy udokumentowało, że komórki tuczne adherują do białek macierzy pozakomórkowej, a w procesie tym biorą udział cząsteczki adhezyjne z grupy integryn. Niedojrzałe komórki tuczne linii HMC-1 z udziałem integryn VLA-2, VLA-3 i VLA-6 [30], mastocyty izolowane z ludzkiej wątroby płodowej [49] oraz komórki izolowane ze skóry [9,61] spontanicznie adherują do lamininy. Po stymulacji PMA do lamininy adherują mysie niedojrzałe komórki tuczne izolowane ze szpiku kostnego [55,59]. Szczurze mastocyty izolowane z jamy otrzewnej nie adherują do lamininy, nawet po stymulacji PMA [43]. Do fibronektyny spontanicznie adherują komórki linii HMC-1 [30], mastocyty izolowane ze skóry [9] oraz komórki izolowane z wątroby płodowej [49], a w procesie tym współuczestniczy cząsteczka VLA-5 [9,30,49] i cząsteczka VLA-4 [9]. Komórki tuczne z jamy otrzewnej szczura adherują do fi-





Ryc. 2. Ekspresja integryn na populacjach dojrzałych tkankowych komórek tucznych

bronektyny po stymulacji PMA [43,67]. Spontaniczną adhezję do witronektyny wykazują mastocyty izolowane z ludzkiej wątroby płodowej [49] oraz ludzkie komórki ze skóry [8]. Szczurze mastocyty jamy otrzewnej [43,67] oraz komórki linii HMC-1 [30] adherują do witronektyny po stymulacji PMA. Niewiele danych dokumentuje adhezję komórek tucznych do kolagenów. Wykazano, że komórki linii HMC-1 spontanicznie adherują do kolagenów typu I i III, ale adhezja tych komórek do kolagenu typu IV wymaga już ich aktywacji [30]. Szczurze mastocyty izolowane z jamy otrzewnej nie adherują do kolagenów nawet po stymulacji PMA [43].

REGULACJA ADHEZJI MASTOCYTÓW DO BIAŁEK MACIERZY POZAKOMÓRKOWEJ

Udokumentowano dość wiarygodnie, że stopień ekspresji cząsteczek adhezyjnych w błonie komórek tucznych oraz adhezja tych komórek do białek macierzy pozakomórkowej są regulowane przez wiele czynników. SCF wzmacnia adhezję mysich mastocytów izolowanych ze szpiku kostnego do lamininy [11,60]. SCF wzmacnia także ekspresję integryny α Ib β 3 w błonie mysich mastocytów izolowanych ze szpiku, co w efekcie zwiększa adhezję tych komórek do fibronektyny [41]. Cytokina ta również promuje

adhezję ludzkich mastocytów izolowanych z jelita do fibronektyny [35]. TGF- β zwiększa ekspresję łańcucha integrynowego α 7 oraz integryny α E β 7, co w konsekwencji prowadzi do silniejszej adhezji mysich mastocytów izolowanych ze szpiku kostnego do lamininy [45]. Nie wykazano natomiast żadnego wpływu TGF- β na proces adhezji ludzkich komórek tucznych izolowanych z błony śluzowej jelita do fibronektyny [35]. Sprzeczne informacje dotyczą wpływu TNF na procesy adhezji mastocytów do białek macierzy pozakomórkowej. Część badaczy udokumentowała, że TNF nie wpływa na proces adhezji mysich szpikowych komórek tucznych do lamininy [55] oraz ludzkich mastocytów izolowanych z błony śluzowej jelita do fibronektyny [35]. Natomiast Schoeler i wsp. [47] wskazali, że ta cytokina zmniejsza ekspresję wszystkich integryn z grupy β 1, oprócz łańcuchów α v i α 5, na komórkach linii HMC-1, co prowadzi do zahamowania adhezji tych komórek do fibronektyny i lamininy. Na adhezję komórek tucznych wpływają również niektóre interleukiny. IL-3 wzmacnia adhezję ludzkich mastocytów izolowanych z błony śluzowej jelita do kolagenu typu I i fibronektyny [35], ale nie moduluje adhezji mysich komórek izolowanych ze szpiku do fibronektyny i lamininy [27]. IL-6 wzmacnia ekspresję większości integryn z grupy β 1, oprócz cząsteczek α 3 i α 4, oraz zwiększa poziom ekspresji integryny α v β 5 na komórkach

linii HMC-1 i nasila adhezję tych komórek do fibronektyny, lamininy i witronektyny [47]. IL-6 nie modyfikuje natomiast adhezji ludzkich mastocytów izolowanych z błony śluzowej jelita do fibronektyny [35]. IL-1 i IL-2 [55], IL-10 i IL-13 [35] oraz IL-4 [27,35,55] nie wpływają na proces adhezji różnych populacji mastocytów do fibronektyny lub lamininy. Do czynników, które nie modulują procesów adhezji mysich komórek tucznych izolowanych ze szpiku kostnego do lamininy należą czynniki wzrostu PDGF, FGF, GM-CSF, EGF oraz IFN- γ [55]. NGF i IFN- γ oraz składowe dopełniacza C3a i C5a [35] nie zwiększają adhezji ludzkich mastocytów izolowanych z błony śluzowej jelita do fibronektyny.

Niezwykle interesujące są obserwacje, że aktywacja receptorów Fc ϵ RI, poprzez zastosowanie przeciwciał monoklonalnych, wzmacnia adhezję ludzkich mastocytów izolowanych z błony śluzowej jelita do fibronektyny i kolagenu typu I [35]. Także przyłączenie antygeny przez swoiste IgE związane z receptorem Fc ϵ RI ułatwia adhezję mysich mastocytów izolowanych ze szpiku kostnego do lamininy [55,56,60] i fibronektyny [11,56]. Wykazano, że po przyłączeniu IgE do receptora Fc ϵ RI zwiększa się siła wiązania między VLA-5 i fibronektyną [34]. Zwiększenie adhezji mysich mastocytów izolowanych ze szpiku do fibronektyny obserwuje się również po aktywacji receptora Fc γ RI [10]. Do czynników zwiększających adhezję mastocytów do białek macierzy pozakomórkowej należy także trombina. Trombina wzmacnia ekspresję łańcuchów integrynowych α 4 i α 5, co prowadzi do wzmożonej adhezji mysich mastocytów izolowanych ze szpiku do fibronektyny [59]. Udokumentowano również, że aktywacja receptora TLR3 przez swoisty ligand hamuje adhezję dojrzałych ludzkich mastocytów izolowanych ze skóry i płuc do fibronektyny i witronektyny, i jest to prawdopodobnie wynikiem obniżonej ekspresji łańcucha β 1 integryn [33].

UWAGI KOŃCOWE

Ekspresja cząsteczek adhezji międzykomórkowej przez komórki tuczne oraz regulacja procesu adhezji tych komórek do białek macierzy pozakomórkowej były przedmiotem zainteresowań wielu zespołów badawczych. Prace były prowadzone na różnych populacjach mastocytów, tak niedojrzałych jak i dojrzałych, pochodzących zarówno od zwierząt jak i z tkanek ludzkich. Dane w tym zakresie wydają się więc nieco chaotyczne, jednakże ich szczegółowa analiza pozwala na sformułowanie pewnych uogólnień.

Nie ulega wątpliwości, że komórki tuczne, zarówno niedojrzałe, jak i ostatecznie zróżnicowane rezydujące w tkan-

kach, wykazują znaczącą ekspresję wielu różnych cząsteczek adhezji międzykomórkowej, w tym szczególnie integryn. Cząsteczki VLA-1, -3 i -6 mogą warunkować adhezję tych komórek do lamininy, cząsteczki VLA-3, -4, -5, α v β 1, α v β 3 i GpIIb/IIIa adhezję do fibronektyny, cząsteczki VLA-1, -2, -3 do kolagenów, natomiast cząsteczki α v β 1 i GpIIb/IIIa do witronektyny. Adhezja komórek tucznych do białek macierzy pozakomórkowej warunkuje ich aktywację i jest wstępnym etapem stymulującym komórki do migracji. Obecność w błonie mastocytów cząsteczek z grupy integryn może umożliwiać również adhezję tych komórek do komórek śródbłonna naczyniowego w trakcie przechodzenia z krwiobiegu do tkanek. Cząsteczka VLA-4 jest bowiem ligandem dla VCAM-1, a cząsteczki z grupy β 2 integryn wiążą się z cząsteczkami immunoglobulinopodobnymi ICAM.

Niezwykle interesujące są obserwacje, że w trakcie rozwoju i dojrzewania mastocytów oraz w trakcie zasiedlenia tkanek może dochodzić do zmiany poziomu ekspresji cząsteczek adhezyjnych. Biorąc pod uwagę to, że białka macierzy pozakomórkowej są nieregularnie rozmieszczone w tkankach [31] można przypuszczać, że ekspresja cząsteczek adhezyjnych na komórkach tucznych może determinować selektywne zasiedlanie danej tkanki. Taką hipotezę wydają się potwierdzać wyniki uzyskane przez niektórych autorów. Gurish i wsp. [21] wykazali, że u myszy z genetycznie uwarunkowanym zahamowaniem ekspresji integryny LPAM-1, w jelicie cienkim nie występują komórki tuczne natomiast w innych tkankach liczebność tych komórek jest prawidłowa. Issekutz i wsp. [25] zaobserwowali, że cząsteczka LPAM-1 ma istotne znaczenie w rekrutacji prekursorowych mastocytów do jelita szczurów. Abonia i wsp. [1] stwierdzili, że integryna VLA-4 determinuje zasiedlanie tkanki płucnej przez komórki tuczne w trakcie toczącego się procesu zapalnego. Zasiedlanie danej tkanki przez komórki tuczne może być także regulowane przez niektóre chemokiny indukujące migrację tych komórek, bowiem wiadomo, że chemokiny odgrywają ważną rolę w rekrutacji i zasiedlaniu tkanek przez różne populacje leukocytów [3].

W podsumowaniu należy stwierdzić, że współczesna wiedza na temat procesów adhezji komórek tucznych do białek macierzy pozakomórkowej i komórek śródbłonna naczyniowego jest jeszcze dalece niepełna. Także dane dotyczące ekspresji cząsteczek adhezji międzykomórkowej na tych komórkach są fragmentaryczne. Dlatego wydaje się, że niezbędne są dalsze prace w tym zakresie, aby szczegółowo zrozumieć przebieg tych procesów.

PIŚMIENICTWO

- [1] Abonia J.P., Hallgren J., Jones T., Shi T., Xu Y., Koni P., Flavell R.A., Boyce J.A., Austen K.F., Gurish M.F.: Alpha-4 integrins and VCAM-1, but not MAdCAM-1, are essential for recruitment of mast cell progenitors to the inflamed lung. *Blood*, 2006; 108: 1588–1594
- [2] Bachelet I., Levi-Schaffer F., Mekori Y.A.: Mast cells: not only in allergy. *Immunol. Allergy Clin. North. Am.*, 2006; 26: 407–425
- [3] Baggiolini M.: Chemokines and leukocyte traffic. *Nature*, 1998; 392: 565–568
- [4] Berlanga O., Emambokus N., Frampton J.: GPIIb (CD41) integrin is expressed on mast cells and influences their adhesion properties. *Exp. Hematol.*, 2005; 33: 403–412
- [5] Boyce J.A., Mellor E.A., Perkins B., Lim Y.C., Lusinskas F.W.: Human mast cell progenitors use α 4-integrin, VCAM-1, and PSGL-1 E-selectin for adhesive interactions with human vascular endothelium under flow conditions. *Blood*, 2002; 99: 2890–2896
- [6] 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
- [7] Brzezińska-Błaszczak E., Rdzany R.S.: Rola komórek tucznych w nieswoistej obronie przeciwbakteryjnej. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2005; 59: 544–553



- [8] Columbo M., Bochner B.S.: Human skin mast cells adhere to vitronectin via the $\alpha\beta 3$ integrin receptor (CD51/CD61). *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2001; 107: 554
- [9] Columbo M., Bochner B.S., Marone G.: Human skin mast cells express functional $\beta 1$ integrins that mediate adhesion to extracellular matrix proteins. *J. Immunol.*, 1995; 154: 6058–6064
- [10] Dastych J., Hardison M.C., Metcalfe D.D.: Aggregation of low affinity IgG receptors induces mast cell adherence to fibronectin: requirement for the common Fc γ -chain. *J. Immunol.*, 1997; 158: 1803–1809
- [11] Dastych J., Metcalfe D.D.: Stem cell factor induces mast cell adhesion to fibronectin. *J. Immunol.*, 1994; 152: 213–219
- [12] Edelson B.T., Li Z., Pappan L.K., Zutter M.M.: Mast cell-mediated inflammatory responses require the $\alpha 2\beta 1$ integrin. *Blood*, 2004; 103: 2214–2220
- [13] Enerback L., Pipkorn U., Granerus G.: Intraepithelial migration of nasal mucosal mast cells in hay fever. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 1986; 80: 44–51
- [14] Fehlner-Gardiner C.C., Uniyal S., von Balleström C.G., Chan B.M.: Differential utilization of VLA-4 ($\alpha 4\beta 1$) and -5 ($\alpha 5\beta 1$) integrins during the development of mouse bone marrow-derived mast cells. *Differentiation*, 1996; 60: 317–325
- [15] Fokkens W.J., Godthelp T., Holm A.F., Blom H., Mulder P.G., Vroom T.M., Rijntjes E.: Dynamics of mast cells in the nasal mucosa of patients with allergic rhinitis and non-allergic controls: a biopsy study. *Clin. Exp. Allergy*, 1992; 22: 701–710
- [16] Ghannadan M., Baghestanian M., Wimazal F., Eisenmenger M., Latal D., Kargul G., Walchshofer S., Sillaber C., Lechner K., Valent P.: Phenotypic characterization of human skin mast cells by combined staining with toluidine blue and CD antibodies. *J. Invest. Dermatol.*, 1998; 111: 689–695
- [17] Grodzki A.C., Pastor M.V., Sousa J.F., Oliver C., Jamur M.C.: Differential expression of integrin subunits on adherent and non-adherent mast cells. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 2003; 36: 1101–1109
- [18] Guo C.B., Kagey-Sobotka A., Lichtenstein L.M., Bochner B.S.: Immunophenotyping and functional analysis of purified human uterine mast cells. *Blood*, 1992; 79: 708–712
- [19] Gurish M.F., Bell A.F., Smith T.J., Ducharme L.A., Wang R.K., Weis J.H.: Expression of murine $\beta 7$, $\alpha 4$, and $\beta 1$ integrin genes by rodent mast cells. *J. Immunol.*, 1992; 149: 1964–1972
- [20] Gurish M.F., Boyce J.A.: Mast cells: ontogeny, homing, and recruitment of a unique innate effector cell. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2006; 117: 1285–1291
- [21] Gurish M.F., Tao H., Abonia J.P., Arya A., Friend D.S., Parker C.M., Austen K.F.: Intestinal mast cell progenitors require CD49d $\beta 7$ ($\alpha 4\beta 7$ integrin) for tissue-specific homing. *J. Exp. Med.*, 2001; 194: 1243–1252
- [22] Hiromatsu Y., Toda S.: Mast cells and angiogenesis. *Microsc. Res. Tech.*, 2003; 60: 64–69
- [23] Huttenlocher A., Sandborg R.R., Horwitz A.F.: Adhesion in cell migration. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 1995; 7: 697–706
- [24] Irani A.M., Gruber B.L., Kaufman L.D., Kahaleh M.B., Schwartz L.B.: Mast cell changes in scleroderma. Presence of MCT cells in the skin and evidence of mast cell activation. *Arthritis Rheum.*, 1992; 35: 933–939
- [25] Issekutz T.B., Palecanda A., Kadela-Stolarz U., Marshall J.S.: Blockade of either $\alpha 4$ or $\beta 7$ integrins selectively inhibits intestinal mast cell hyperplasia and worm expulsion in response to *Nippostrongylus brasiliensis* infection. *Eur. J. Immunol.*, 2001; 31: 860–868
- [26] Jarvikallio A., Naukkarinen A., Harvima I.T., Aalto M.L., Horsmanheimo M.: Quantitative analysis of tryptase- and chymase-containing mast cells in atopic dermatitis and nummular eczema. *Br. J. Dermatol.*, 1997; 136: 871–877
- [27] Kinashi T., Springer T.A.: Steel factor and c-kit regulate cell-matrix adhesion. *Blood*, 1994; 83: 1033–1038
- [28] Krishnaswamy G., Ajitawi O., Chi D.S.: The human mast cell: an overview. *Methods Mol. Biol.*, 2006; 315: 13–34
- [29] Krishnaswamy G., Kelley J., Johnson D., Youngberg G., Stone W., Huang S.K., Bieber J., Chi D.S.: The human mast cell: functions in physiology and disease. *Front. Biosci.*, 2001; 6: 1109–1127
- [30] Krüger-Krasagakes S., Grützkau A., Baghramian R., Henz B.M.: Interactions of immature human mast cells with extracellular matrix: expression of specific adhesion receptors and their role in cell binding to matrix proteins. *J. Invest. Dermatol.*, 1996; 106: 538–543
- [31] Krüger-Krasagakes S., Kelm I., Henz B.M.: Human mast cells and extracellular matrix: immunohistochemical studies of normal skin and inflammatory dermatoses. *Br. J. Dermatol.*, 2004; 151: 928–930
- [32] Küchler J., Grützkau A., Henz B.M., Krüger-Krasagakes S.: Morphological analysis of integrin-mediated adhesion of immature human mast cells to extracellular matrix proteins. *Arch. Dermatol. Res.*, 2006; 298: 153–161
- [33] Kulka M., Metcalfe D.D.: TLR3 activation inhibits human mast cell attachment to fibronectin and vitronectin. *Mol. Immunol.*, 2006; 43: 1579–1586
- [34] Lam V., Kalesnikoff J., Lee C.W., Hernandez-Hansen V., Wilson B.S., Oliver J.M., Krystal G.: IgE alone stimulates mast cell adhesion to fibronectin via pathways similar to those used by IgE + antigen but distinct from those used by Steel factor. *Blood*, 2003; 102: 1405–1413
- [35] Lorentz A., Schuppan D., Gebert A., Manns M.P., Bischoff S.C.: Regulatory effects of stem cell factor and interleukin-4 on adhesion of human mast cells to extracellular matrix proteins. *Blood*, 2002; 99: 966–972
- [36] Marshall J.S.: Mast-cell responses to pathogens. *Nat. Rev. Immunol.*, 2004; 4: 787–99
- [37] Maruotti N., Crivellato E., Cantatore F.P., Vacca A., Ribatti D.: Mast cells in rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.*, 2007; 26: 1–4
- [38] Maurer M., Theoharides T., Granstein R.D., Bischoff S.C., Bienenstock J., Henz B., Kovanen P., Piliponsky A.M., Kambe N., Vliagoftis H., Levi-Schaffer F., Metz M., Miyachi Y., Befus D., Forsythe P., Kitamura Y., Galli S.: What is the physiological function of mast cells? *Exp. Dermatol.*, 2003; 12: 886–910
- [39] Metcalfe D.D., Baram D., Mekori Y.A.: Mast cells. *Physiol. Rev.*, 1997; 77: 1033–1079
- [40] Okayama Y., Kawakami T.: Development, migration, and survival of mast cells. *Immunol. Res.*, 2006; 34: 97–115
- [41] Oki T., Kitaura J., Eto K., Lu Y., Maeda-Yamamoto M., Inagaki N., Nagai H., Yamanishi Y., Nakajima H., Kumagai H., Kitamura T.: Integrin $\alpha I\beta 3$ induces the adhesion and activation of mast cells through interaction with fibrinogen. *J. Immunol.*, 2006; 176: 52–60
- [42] Olsson N., Piek E., ten Dijke P., Nilsson G.: Human mast cell migration in response to members of the transforming growth factor- β family. *J. Leukoc. Biol.*, 2000; 67: 350–356
- [43] Ra C., Yasuda M., Yagita H., Okumura K.: Fibronectin receptor integrins are involved in mast cell activation. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994; 94: 625–628
- [44] Ribatti D., Vacca A., Nico B., Crivellato E., Roncali L., Dammacco F.: The role of mast cells in tumour angiogenesis. *Br. J. Haematol.*, 2001; 115: 514–521
- [45] Rosbottom A., Scudamore C.L., von der Mark H., Thornton E.M., Wright S.H., Miller H.R.: TGF- $\beta 1$ regulates adhesion of mucosal mast cell homologues to laminin-1 through expression of integrin $\alpha 7$. *J. Immunol.*, 2002; 169: 5689–5695
- [46] Rosenkranz A.R., Coxon A., Maurer M., Gurish M.F., Austen K.F., Friend D.S., Galli S.J., Mayadas T.N.: Impaired mast cell development and innate immunity in Mac-1 (CD11b/CD18, CR3)-deficient mice. *J. Immunol.*, 1998; 161: 6463–6467
- [47] Schoeler D., Grützkau A., Henz B.M., Küchler J., Krüger-Krasagakes S.: Interleukin-6 enhances whereas tumor necrosis factor α and interferons inhibit integrin expression and adhesion of human mast cells to extracellular matrix proteins. *J. Invest. Dermatol.*, 2003; 120: 795–801
- [48] Shimada Y., Hasegawa M., Kaburagi Y., Hamaguchi Y., Komura K., Saito E., Takehara K., Steeber D.A., Tedder T.F., Sato S.: L-selectin or ICAM-1 deficiency reduces an immediate-type hypersensitivity response by preventing mast cell recruitment in repeated elicitation of contact hypersensitivity. *J. Immunol.*, 2003; 170: 4325–4334
- [49] Shimizu Y., Irani A.M., Brown E.J., Ashman L.K., Schwartz L.B.: Human mast cells derived from fetal liver cells cultured with stem cell factor express a functional CD51/CD61 ($\alpha\beta 3$) integrin. *Blood*, 1995; 86: 930–939
- [50] Siddiqui A.A., Miner P.B.Jr.: The role of mast cells in common gastrointestinal diseases. *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 2004; 4: 47–54
- [51] Sperr W.R., Agis H., Czerwenka K., Klepetko W., Kubista E., Boltz-Nitulescu G., Lechner K., Valent P.: Differential expression of cell surface integrins on human mast cells and human basophils. *Ann. Hematol.*, 1992; 65: 10–16
- [52] Suzuki A., Suzuki R., Furuno T., Teshima R., Nakanishi M.: N-cadherin plays a role in the synapse-like structures between mast cells and neurites. *Biol. Pharm. Bull.*, 2004; 27: 1891–1894

- [53] Tachimoto H., Hudson S.A., Bochner B.S.: Acquisition and alteration of adhesion molecules during cultured human mast cell differentiation. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2001; 107: 302–309
- [54] Tegoshi T., Nishida M., Ishiwata K., Kobayashi T., Uchiyama F., Nabeshima K., Nawa Y., Arizono N.: E-cadherin and cadherin-associated cytoplasmic proteins are expressed in murine mast cells. *Lab. Invest.*, 2000; 80: 1571–1581
- [55] Thompson H.L., Burbelo P.D., Metcalfe D.D.: Regulation of adhesion of mouse bone marrow-derived mast cells to laminin. *J. Immunol.*, 1990; 145: 3425–3431
- [56] Thompson H.L., Thomas L., Metcalfe D.D.: Murine mast cells attach to and migrate on laminin-, fibronectin-, and matrigel-coated surfaces in response to Fc ϵ RI-mediated signals. *Clin. Exp. Allergy*, 1993; 23: 270–275
- [57] Toru H., Kinashi T., Ra C., Nonoyama S., Yata J., Nakahata T.: Interleukin-4 induces homotypic aggregation of human mast cells by promoting LFA-1/ICAM-1 adhesion molecules. *Blood*, 1997; 89: 3296–3302
- [58] Trabucchi E., Radaelli E., Marazzi M., Foschi D., Musazzi M., Veronesi A.M., Montorsi W.: The role of mast cells in wound healing. *Int. J. Tissue React.*, 1988; 10: 367–372
- [59] Vliagoftis H.: Trombin induces mast cell adhesion to fibronectin: evidence for involvement of protease-activated receptor-1. *J. Immunol.*, 2002; 169: 4551–4558
- [60] Vliagoftis H., Metcalfe D.D.: Characterization of adhesive interactions between mast cells and laminin isoforms: evidence of a principal role for $\alpha 6$ integrin. *Immunology*, 1997; 92: 553–560
- [61] Walsh L.J., Kaminer M.S., Lazarus G.S., Lavker R.M., Murphy G.F.: Role of laminin in localization of human dermal mast cells. *Lab. Invest.*, 1991; 65: 433–440
- [62] Walton S., DeSouza E.J.: Variation in mast cell numbers in psoriasis and lichen planus: comparisons with normal skin. *Dermatologica*, 1983; 166: 236–239
- [63] Weber S., Babina M., Feller G., Henz B.M.: Human leukaemic (HMC-1) and normal skin mast cells express $\beta 2$ -integrins: characterization of $\beta 2$ -integrins and ICAM-1 on HMC-1 cells. *Scand. J. Immunol.*, 1997; 45: 471–481
- [64] Woolley D.E., Tetlow L.C.: Mast cell activation and its relation to pro-inflammatory cytokine production in the rheumatoid lesion. *Arthritis Res.*, 2000; 2: 65–74
- [65] Yamada T., Murayama T., Mita H., Akiyama K.: Subtypes of bladder mast cells in interstitial cystitis. *Int. J. Urol.*, 2000; 7: 292–297
- [66] Yanaba K., Kaburagi Y., Takehara K., Steeber D.A., Tedder T.F., Sato S.: Relative contributions of selectins and intercellular adhesion molecule-1 to tissue injury induced by immune complex deposition. *Am. J. Pathol.*, 2003; 162: 1463–1473
- [67] Yasuda M., Hasunuma Y., Adachi H., Sekine C., Sakanishi T., Hashimoto H., Ra C., Yagita H., Okumura K.: Expression and function of fibronectin binding integrins on rat mast cells. *Int. Immunol.*, 1995; 7: 251–258
- [68] Yong L. C.: The mast cell: origin, morphology, distribution, and function. *Exp. Toxicol. Pathol.*, 1997; 49: 409–424

