

Received: 2007.06.04
Accepted: 2007.09.12
Published: 2007.09.28

Regulacja migracji komórek tucznych. Część 2: chemoatraktanty komórek tucznych*

The regulation of mast cell migration.
Part 2: mast cell chemoattractants

Ewa Brzezińska-Błaszczyk, Anna Misiak-Tłoczek

Zakład Immunologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Istnieje wiele czynników humoralnych, które mogą regulować migrację zarówno niedojrzałych komórek tucznych z krwi do tkanek, jak i dojrzałych komórek w obrębie tkanek prowadzącą do ich szybkiej akumulacji. Migrację komórek tucznych przede wszystkim stymuluje wiele chemokin, takich jak RANTES, eotaksyna i IL-8. Migrację tych komórek mogą indukować także niektóre cytokiny (SCF, TNF, IL-15). Czynnikiem indukującym migrację mastocytów jest także wiele innych czynników humoralnych, szczególnie tych, które biorą udział w procesie zapalnym, takich jak C3a, C5a, histamina, PAF, CRP. Biorąc pod uwagę, że komórki tuczne odgrywają ważną rolę w różnych procesach fizjologicznych i patologicznych wydaje się istotnym, aby poznać mechanizmy regulujące migrację niedojrzałych i dojrzałych komórek tucznych. Jednakże obecny stan wiedzy dotyczący tych procesów jest ciągle niewystarczający.

Słowa kluczowe:

komórki tuczne • migracja • czynniki chemotaktyczne

Summary

There are many humoral 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 accumulation that occurs in diverse pathological conditions. First of all, mast cell migration is stimulated by some chemokines, such as RANTES, eotaxin, and IL-8. Moreover, many cytokines induce the migration of mast cells (i.e. SCF, TNF, IL-15). Finally, the migration of mast cells is also stimulated by many other humoral factors, including those involved in inflammatory process, such as C3a, C5a, histamine, PAF, and CRP. Because mast cells play an essential role in diverse physiological and pathological processes, it seems to be of great importance to know the mechanisms underlying the migration of immature and mature mast cells. However, current knowledge about these processes is still insufficient.

Key words:

mast cells • migration • chemotactic factors

Full-text PDF:

http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_61/11264.pdf

Word count:

2092

Tables:

3

Figures:

–

References:

70

* 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.

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: **RANTES** – czynnik regulowany przez aktywację; ekspresja i wydzielanie przez prawidłowe limfocyty T (regulation on activation normal T-cells expressed and secreted); **HMC** – ludzkie komórki tuczne linii hodowlanej (human leukaemic mast cells); **MCP** – białko chemotaktyczne monocytów (monocyte chemotactic protein); **RBL-2H3** – szczurze komórki tuczne linii hodowlanej (rat peripheral blood basophilic leukemia-2H3 cells); **IL** – interleukina (interleukin); **GRO** – onkogen związany ze wzrostem (growth-related oncogene); **NAP** – białko aktywujące neutrofile (neutrophil activating protein); **SDF** – czynnik pochodzący z komórek zrębowych (stromal cell-derived factor); **PF-4** – czynnik płytkowy 4 (platelet factor 4); **IP-10** – białko indukowane przez interferon (interferon inducible protein); **SCF** – czynnik komórek macierzystych (stem cell factor); **TGF** – transformujący czynnik wzrostu (transforming growth factor); **TNF** – czynnik martwicy nowotworu (tumor necrosis factor); **NGF** – czynnik wzrostu nerwów (nerve growth factor); **PDGF** – płytkopochodny czynnik wzrostu (platelet-derived growth factor); **VEGF** – czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (vascular endothelial growth factor); **PD-ECGF** – czynnik wzrostu komórek śródbłonna naczyń przez płytki (platelet derived-endothelial cell growth factor); **C1.MC/C57.1** – mysie hodowlane komórki tuczne szpiku kostnego szczepu C57BL/6J; **SAA** – surowiczy amyloid A (serum amyloid A); **CRP** – białko C-reaktywne (C-reactive protein); **hBD** – ludzka beta-defensyna (human β -defensin); **LTA** – kwas lipoteichoowy (lipoteichoic acid); **Vac** – toksyna wakuolizująca (vacuolating cytotoxin); **PAF** – czynnik aktywujący płytki krwi (platelet activating factor); **LT** – leukotrien (leukotriene); **BLT1** – receptor typu 1 leukotrienu B (B leukotriene receptor 1); **Sp-1** – 1-fosfosfingozyna (sphingosine-1-phosphate); **PT18** – linia hodowlanych mysich komórek tucznych zależnych od IL-3.

WPROWADZENIE

Komórki tuczne powstają w szpiku kostnym z wielopotentjalnych komórek krwiotwórczych, następnie migrują do krwi, a z krwiobiegu przechodzą do tkanek, gdzie ostatecznie różnicują się i dojrzewają [29,44]. Liczebność mastocytów w tkankach, zwłaszcza w tkance łącznej i błonach śluzowych jest duża, ale względnie stała. W pewnych warunkach jednak obserwuje się gwałtowne zwiększenie liczebności tych komórek w danym narządzie. Lokalną akumulację komórek tucznych opisano w przebiegu procesów alergicznych [2,9,12], w miejscu toczącego się procesu zapalnego [31,58,69,70], w procesach włóknienia [22,66] i w przebiegu angiogenezy [19,53]. Gwałtowne miejscowe zwiększenie liczebności mastocytów jest wynikiem szybkiego napływu do danego miejsca komórek dojrzałych rezydujących w tkance.

Procesy migracji komórek tucznych, zarówno komórek niedojrzałych ze szpiku do krwi a następnie do tkanek, jak i komórek dojrzałych w obrębie tkanek są regulowane przez wiele czynników. Niezwykle istotne znaczenie mają z pewnością cząsteczki adhezji międzykomórkowej, w tym przede wszystkim integryny, obecne w błonie tych komórek. Warunkują one bowiem adhezję mastocytów do białek macierzy pozakomórkowej, takich jak laminina, fibronektyna, witronektyna i kolageny. Adhezja komórek tucznych do białek macierzy pozakomórkowej prowadzi do ich aktywacji i jest wstępnym etapem procesu migracji. Cząsteczki adhezji międzykomórkowej komórek tucznych, czynniki regulujące ekspresję tych cząsteczek oraz proces adhezji komórek tucznych do białek macierzy pozakomórkowej przedstawiono szczegółowo w poprzedniej pracy [36].

Migracja zaktywowanych komórek jest uwarunkowana także oddziaływaniem różnorodnych czynników humo-

ralnych funkcjonujących jako chemoatraktanty. Bardzo interesujące wydaje się poznanie czynników regulujących migrację zarówno niedojrzałych komórek tucznych z krwi do tkanek w procesie zasiedlania danej tkanki, jak i dojrzałych komórek w tkankach prowadzącą do ich miejscowej akumulacji.

CHEMOKINY JAKO CZYNNIKI CHEMOTAKTYCZNE MASTOCYTÓW

Komórki tuczne wykazują wysoką ekspresję receptorów chemokin [27], istotnych czynników humoralnych regulujących procesy migracji wielu typów komórek [55] i modulujących przebieg procesów zapalnych. Nie może więc dziwić, że wiele spośród chemokin wpływa również na migrację mastocytów. Wielokrotnie wykazano, że ważnym chemoatraktantem komórek tucznych jest RANTES. Ta chemokina indukuje migrację dojrzałych mastocytów tkankowych, takich jak ludzkie komórki tuczne izolowane z płuc [8,33,54] i szczurze mastocyty izolowane z jamy otrzewnej [5]. RANTES działa chemotaktycznie także na komórki tuczne niedojrzałe, takie jak ludzkie komórki tuczne izolowane z krwi pępowinowej [11,28,38] i mysie mastocyty hodowane z komórek szpikowych [61], natomiast nie działa tak na komórki linii HMC-1 [38]. RANTES indukuje migrację komórek tucznych w stosunkowo niskich stężeniach rzędu 10–1000 pikomoli. Wykazano, że RANTES aktywuje migrację mastocytów działając poprzez receptory CCR1 i CCR4, bowiem przeciwciała anti-CCR1 i anti-CCR4 całkowicie blokują działanie chemotaktyczne tej chemokiny [28], także poprzez receptor CCR3, bowiem przeciwciała swoiste dla tego receptora hamują migrację komórek [8,54].

Spośród chemokin podrodziny CC działanie chemotaktyczne na komórki tuczne wykazują również eotaksyna



Tabela 1. Chemokiny indukujące migrację niedojrzałych i dojrzałych tkankowych komórek tłuszcznych

Chemokina	Zakres stężeń [nM]	Mastocyty niedojrzałe	Dojrzałe mastocyty tkankowe
RANTES	10–1000 pM	ludzkie izolowane z krwi pępowinowej, mysie izolowane ze szpiku	ludzkie izolowane z płuc, szczurze izolowane z jamy otrzewnej
MCP-1	1–500	mysie izolowane ze szpiku	
Eotaksyna	1–10	komórki linii RBL-2H3	ludzkie izolowane z płuc
IL-8	0,1–10	ludzkie izolowane z krwi pępowinowej, komórki linii HMC-1	
GRO- α	0,1–10	ludzkie izolowane z krwi pępowinowej, komórki linii HMC-1	
NAP-2	0,1–10	ludzkie izolowane z krwi pępowinowej, komórki linii HMC-1	
SDF-1 α	0,1–100	ludzkie izolowane z krwi pępowinowej, komórki linii HMC-1	
PF-4	0,1–10	mysie izolowane ze szpiku	
IP-10			ludzkie izolowane z płuc
Fraktalkina	1–4	mysie izolowane ze szpiku	

i MCP-1. Eotaksyna, działając poprzez receptor CCR3 [8,54], indukuje migrację dojrzałych ludzkich komórek tłuszcznych izolowanych z płuc [8,54] i komórek niedojrzałych linii RBL-2H3 [68]. MCP-1 jest chemoatraktantem dla mysich mastocytów hodowanych ze szpiku kostnego [61], ale nie działa chemotaktycznie na komórki tłuszczne człowieka izolowane z krwi pępowinowej [28] i komórki linii HMC-1 [18]. Należy podkreślić, że eotaksyna i MCP-1 indukują migrację mastocytów w stężeniach nanomolarnych, a więc wyższych niż efektywne stężenia RANTES.

Z podrodziny chemokin CXC ważnym czynnikiem chemotaktycznym dla niedojrzałych komórek tłuszcznych jest IL-8. Ta chemokina indukuje migrację mastocytów ludzkich zarówno izolowanych z krwi pępowinowej [21], jak i komórek linii HMC-1 [30,41,49]. W błonie mastocytów izolowanych z krwi pępowinowej i linii HMC-1 wykazano obecność receptorów CXCR1 i CXCR2 [21,30], a działanie chemotaktyczne IL-8 jest blokowane toksyną krztuścową, inhibitorem receptorów związanych z białkami G [41]. Działanie chemotaktyczne IL-8 jest obserwowane w zakresie stężeń 0,1–10 nanomoli. Migrację niedojrzałych komórek tłuszcznych izolowanych z krwi pępowinowej oraz komórek linii HMC-1 indukują również chemokina GRO- α [21,41] oraz chemokina NAP-2 [21,30]. Działanie chemotaktyczne chemokin GRO- α i NAP-2 jest wyraźnie słabsze niż działanie IL-8 [21]. Chemoatraktantem niedojrzałych komórek tłuszcznych człowieka jest także SDF-1 α [26,62], który działa poprzez receptor CXCR4 [26]. Słabe działanie chemotaktyczne na niedojrzałe mysie komórki tłuszczne hodowane z komórek szpikowych wykazuje chemokina PF-4 [61]. Czynniki PF-4 nie wywierają efektu chemotaktycznego ani na komórki linii HMC-1, ani komórki izolowane z krwi pępowinowej [41]. Czynnikiem chemotaktycznym dojrzałych tkankowych mastocytów izolowanych z płuc jest chemokina IP-10, która indukuje migrację komórek oddziałując z receptorem CXCR3 [3].

Fraktalkina, chemokina zaliczana do podrodziny CX3C, działając poprzez receptor CX3CR1, w stężeniach rzędu 0,7–3,7 nanomoli, indukuje migrację mysich komórek tłuszcznych hodowanych z komórek szpikowych [51]. Wykaz chemokin wykazujących zdolność indukcji migracji niedojrzałych i dojrzałych komórek tłuszcznych przedstawiono w tabeli 1.

CYTOKINY JAKO CZYNNIKI CHEMOTAKTYCZNE DLA MASTOCYTÓW

Cytokiny regulują wiele funkcji komórek tłuszcznych [4]. Wiele z nich także aktywuje te komórki do migracji. Wielokrotnie wykazano, że ważnym chemoatraktantem mastocytów, zarówno niedojrzałych jak i komórek izolowanych z tkanek, jest SCF. Ta cytokina silnie indukuje migrację komórek linii HMC-1 i, choć słabiej, komórek ludzkich hodowanych z krwi pępowinowej [1,38], a także komórek tłuszcznych myszy hodowanych ze szpiku [35]. SCF jest również czynnikiem chemotaktycznym dojrzałych ludzkich mastocytów izolowanych z płuc [1,33,54] i komórek tłuszcznych izolowanych z jamy otrzewnej myszy [35] i szczurów [24]. SCF wywiera działanie chemotaktyczne już w stężeniach pikomolarnych. Aktywność chemotaktyczną w stosunku do mastocytów wykazuje także TGF- β [17,45,46,47,50], a najsilniejszym chemoatraktantem wśród nich jest izoforma TGF- β 1, która indukuje migrację w stężeniach w zakresie femtomoli [46]. Izoforny TGF- β są chemoatraktantami dla niedojrzałych mastocytów mysich hodowanych ze szpiku [17], komórek linii HMC-1 [45,46,47,50], a także dojrzałych komórek tłuszcznych szczura izolowanych z jamy otrzewnej [17] i ludzkich komórek izolowanych z płuc [33]. Również aktywina A, należąca do grupy TGF, silnie indukuje, w stężeniach rzędu pikomoli, migrację mysich mastocytów izolowanych ze szpiku kostnego [14]. Ta cytokina jednakże nie jest chemoatraktantem ludzkich mastocytów izolowanych z krwi pępowinowej oraz komórek linii HMC-1 [46].

Tabela 2. Cytokiny indukujące migrację niedojrzałych i dojrzałych tkankowych komórek tłuszcznych

Cytokina	Zakres stężeń	Mastocyty niedojrzałe	Dojrzałe mastocyty tkankowe
SCF	50–5000 pM	ludzkie izolowane z krwi pępowinowej, komórki linii HMC-1, mysie izolowane ze szpiku	ludzkie izolowane z płuc, mysie i szczurze izolowane z jamy otrzewnej
TGF- β	1–100 fM	komórki linii HMC-1 mysie izolowane ze szpiku	ludzkie izolowane z płuc, szczurze izolowane z jamy otrzewnej
Aktywina A	0,1–1000 pM	mysie izolowane ze szpiku	
TNF	0,3–30 fM	komórki linii HMC-1	szczurze izolowane z jamy otrzewnej
IL-3	1–7 nM	mysie izolowane ze szpiku	mysie i szczurze izolowane z jamy otrzewnej
IL-6	1–10 nM		szczurze izolowane z jamy otrzewnej
IL-4	0,07–70 nM	komórki linii HMC-1, mysie izolowane ze szpiku	
IL-15	1–1000 fM	ludzkie izolowane z krwi pępowinowej, mysie izolowane ze szpiku	
NGF	40–4000 pM		szczurze izolowane z jamy otrzewnej
PDGF, VEGF, PD-ECGF	0,1–10 fM	mysie komórki linii C1.MC/C57.1	

Silnym czynnikiem chemotaktycznym mastocytów jest również TNF. Migrację komórek linii HMC-1 obserwowano zarówno pod wpływem rekombinantowego TNF, jak i pod wpływem supernatantów pohodowlanych limfocytów Th1, zawierających tę cytokinę [49]. Nasze własne badania wskazują, że TNF jest także silnym czynnikiem chemotaktycznym dla szczurzych mastocytów izolowanych z jamy otrzewnej. Działając poprzez swoisty receptor TNFR1 indukuje migrację tych komórek w stężeniach rzędu femtomoli [5,6].

Spośród interleukin działanie chemotaktyczne na mastocyty wykazuje IL-3. Cytokina ta aktywuje do migracji mysie mastocyty izolowane z jamy otrzewnej [32] i szpiku kostnego [61]. IL-3 indukuje również migrację szczurzych otrzewnowych mastocytów i wzmacnia migrację tych komórek pod wpływem czynnika SCF [24]. IL-3 nie indukuje natomiast migracji ludzkich komórek tłuszcznych izolowanych z płuc [33] ani komórek linii HMC-1 [38]. Migrację komórek linii HMC-1 [49] oraz mastocytów izolowanych ze szpiku kostnego myszy [61] indukuje IL-4. Nie wykazano takiej aktywności IL-4 wobec dojrzałych mysich [32] oraz szczurzych [5] mastocytów izolowanych z jamy otrzewnej. Niezwykle silnym czynnikiem chemotaktycznym dla komórek tłuszcznych jest IL-15. Cytokina ta indukuje migrację niedojrzałych komórek tłuszcznych izolowanych ze szpiku kostnego myszy oraz ludzkich mastocytów hodowanych z komórek krwi pępowinowej w stężeniach rzędu femtomoli [23]. Olsson i wsp. [49] nie obserwowali migracji komórek linii HMC-1 pod wpływem działania IL-6. Nasze badania wskazały natomiast, że IL-6, działając poprzez receptor IL-6R, indukuje migrację dojrzałych mastocytów tkankowych izolowanych z jamy otrzewnej szczura, a efekt ten jest obserwowany przy stężeniach cytokiny 1–10 nanomoli [37]. Udokumentowano natomiast, że IL-9 i IL-13 nie wpływają na migrację komórek linii HMC-1 [49], a IL-10 nie aktywuje do migracji mysich mastocytów hodowanych z komórek szpikowych [61].

Nieliczne prace wskazują, że także inne cytokiny mogą indukować migrację komórek tłuszcznych. Wykazano, że NGF jest chemoatraktantem szczurzych mastocytów izolowanych z jamy otrzewnej [57], ale nie wpływa na migrację komórek linii HMC-1 [38]. PDGF, VEGF i PD-ECGF indukują migrację mysich hodowlanych mastocytów linii C1.MC/C57.1 i to w stężeniach pikomolarnych [16]. Wykaz cytokin wykazujących zdolność indukcji migracji niedojrzałych i dojrzałych komórek tłuszcznych przedstawiono w tabeli 2.

INNE CZYNNIKI HUMORALNE JAKO CHEMOATRAKTANTY MASTOCYTÓW

Czynnikiem chemotaktycznym mastocytów jest także wiele innych czynników humoralnych, zwłaszcza tych, które biorą udział w rozwoju procesu zapalnego. Uwalniane w trakcie aktywacji dopełniacza fragmenty C3a i C5a są chemoatraktantami komórek linii HMC-1 [18,39] oraz komórek hodowanych z ludzkiej krwi pępowinowej i komórek izolowanych ze skóry [18]. Składowe dopełniacza C3a i C5a aktywują również migrację mastocytów myszy izolowanych ze szpiku kostnego [40], ale C5a nie działa chemotaktycznie na szczurze mastocyty izolowane ze szpiku kostnego [34]. Obie składowe dopełniacza aktywność chemotaktyczną wykazują w zakresie stężeń 1–1000 nanomoli, ale silniejsze działanie ma składowa C3a [18]. Chemotaktyczne działanie wobec komórek tłuszcznych wykazuje również białko C1q, które w zakresie stężeń 10–1000 pikomoli indukuje chemotaksję mysich mastocytów linii C1.MC/C57.1 oraz komórek linii HMC-1 [15]. Chemoatraktantami komórek tłuszcznych są także niektóre białka ostrej fazy. SAA indukuje migrację ludzkich mastocytów hodowanych z krwi pępowinowej oraz komórek linii HMC-1 [48]. Białko SAA aktywność chemotaktyczną wykazuje w stężeniu rzędu 1 mikromol, a więc wyższym niż stężenie fizjologiczne SAA. CRP indukuje chemotaksję komórek tłuszcznych izolowanych ze skóry psa [13].

W trakcie rozwoju procesu zapalnego indukowanego infekcją bakteryjną dochodzi do syntezy i wydzielania



Tabela 3. Inne czynniki humoralne indukujące migrację niedojrzałych i dojrzałych tkankowych komórek tłuszczowych

Czynniki humoralne	Zakres stężeń	Mastocyty niedojrzałe	Dojrzałe mastocyty tkankowe
C3a i C5a	1–1000 μM	ludzkie izolowane z krwi pępowinowej, komórki linii HMC-1, mysie izolowane ze szpiku	ludzkie izolowane ze skóry
C1q	100–1000 pM	komórki linii HMC-1, mysie komórki linii C1.MC/C57.1	
SAA	0,5–2 μM	ludzkie izolowane z krwi pępowinowej, komórki linii HMC-1	
CRP	0,4–4 μM		komórki izolowane ze skóry psa
hBD-2	0,2–2 μM		szczurze izolowane z jamy otrzewnej
LL-37	0,2–2 μM		szczurze izolowane z jamy otrzewnej
LTA			szczurze izolowane z jamy otrzewnej
VacA	60–200 nM	mysie izolowane ze szpiku	
Histamina	10–20 μM	komórki linii HMC-1, mysie izolowane ze szpiku	
PAF	1–100 nM	komórki linii HMC-1, mysie izolowane ze szpiku	
LTB ₄	0,1–1000 nM	mysie izolowane ze szpiku	
Sp-1	1–1000 nM	mysie izolowane ze szpiku	
Nukleotydy adeninowe	10–100 μM	szczurze izolowane ze szpiku	
Laminina		mysie komórki linii PT18, mysie izolowane ze szpiku	

peptydów kationowych. Wykazano, że niektóre z tych peptydów, defensyna hBD-2 i katelicydyny są chemoatraktantami komórek tłuszczowych. Szczurze komórki tłuszczowe izolowane z jamy otrzewnej migrują pod wpływem defensyny hBD-2 [42] oraz pod wpływem katelicydyny LL-37 [43]. Nasze badania udokumentowały, że LTA, główny składnik ścian bakterii Gram-dodatnich, silnie indukuje chemotaksję preinkubowanych z TNF komórek tłuszczowych izolowanych z jamy otrzewnej szczurów [7]. Czynnikiem chemotaktycznym mysich mastocytów izolowanych ze szpiku kostnego jest także toksyna wakuolizująca VacA *Helicobacter pylori* [60].

Chemoatraktantami mastocytów są niektóre mediatory syntetyzowane i wydzielane przez komórki tłuszczowe. Histamina, działając poprzez receptor histaminowy H₄, aktywuje do migracji mysie komórki tłuszczowe izolowane ze szpiku kostnego [65] oraz komórki linii HMC-1 [20]. Chemoatraktantem tych populacji komórek jest także PAF [40]. LTB₄ silnie indukuje migrację prekursorów mysich mastocytów hodowanych z komórek szpikowych, natomiast znacznie słabiej aktywuje migrację bardziej dojrzałych komórek, co może wynikać z obniżonej ekspresji receptorów LTB₄ (receptory BLT1) [67]. Chemotaksja komórek tłuszczowych myszy izolowanych ze szpiku jest indukowana także przez 1-fosfosfingozynę (Sp-1) w stężeniu 10 nanomoli [25]. Migrację szczurzych mastocytów izolowanych ze szpiku kostnego modulują również nukleotydy adeninowe [34].

Pojedyncze doniesienia wskazały, że migracja niedojrzałych komórek tłuszczowych myszy linii PT18 oraz mysich komórek izolowanych ze szpiku jest także indukowana przez

lamininę [63], a migracja komórek tłuszczowych szczura jest wywoływana przez białka syntetyzowane przez komórki nowotworowe [52]. Wykaz czynników humoralnych wykazujących zdolność indukcji migracji niedojrzałych i dojrzałych komórek tłuszczowych przedstawiono w tabeli 3.

PODSUMOWANIE

Przedstawione informacje jednoznacznie wskazują, że dostępne dane na temat czynników humoralnych regulujących procesy migracji komórek tłuszczowych oraz indukujących ich akumulację w tkankach są jeszcze fragmentaryczne. Trudno jest więc ostatecznie i jednoznacznie określić jakie czynniki i w jakich sytuacjach determinują te procesy.

Wyniki badań wielu autorów udokumentowały, że chemoatraktantami komórek tłuszczowych jest bardzo wiele czynników. Jednakże tylko nieliczne z nich indukują migrację tych komórek działając w stężeniach femto- i pikomolarnych, a więc w stężeniach, które można uznać za stężenia łatwo osiągalne w danej tkance. Do tej grupy czynników można zaliczyć przede wszystkim TNF, TGF- β , IL-15, PDGF, VEGF i PD-ECGF, a także RANTES, SCF, aktywinę A, NGF i składową dopełniacza C1q. Chemokiny, oprócz RANTES, a także IL-3, IL-4, PAF, LTB₄, Sp-1 i VacA działają jako chemoatraktanty mastocytów w zakresie stężeń nanomoli. Można przypuszczać, że w niektórych sytuacjach może dochodzić do zwiększonego stężenia danego czynnika w tkance w miejscu toczących się procesów patologicznych, w tym szczególnie procesów zapalnych. Pytanie, czy w warunkach *in vivo* znaczenie mają te czynniki, które w warunkach doświadczalnych działa-

ją jako chemoatraktanty komórek tucznych w stężeniach mikromolarnych pozostaje otwarte.

Przedstawione informacje jednoznacznie wskazują, że migrację dojrzałych tkankowych komórek tucznych w efekcie ich akumulację w miejscu toczącego się procesu patologicznego, może indukować wiele czynników humoralnych. Można jednak zakładać, że różne czynniki współuczestniczą w procesie lokalnej akumulacji tych komórek w odmiennych procesach. Jest bardzo prawdopodobne, że szybka akumulacja mastocytów w miejscu procesu alergicznego i rozwijającego się zapalenia alergicznego jest spowodowana działaniem głównie RANTES, eotaksyny i PAF. W zapaleniach towarzyszących wielu schorzeniom miejscowe zwiększenie liczebności komórek tucznych może indukować przede wszystkim chemokiny i TNF, ale także składowe dopełniacza C3a i C5a oraz białka ostrej fazy SAA i CRP, a więc czynniki, których stężenia w miejscu procesu zapalnego są duże. W przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów czynnikami indukującymi akumulację mastocytów są najprawdopodobniej IL-15 [64] oraz SCF i TGF- β [10]. W procesach włóknienia prawdopo-

dobnie najważniejszym czynnikiem indukującym akumulację mastocytów może odgrywać TGF- β , natomiast w procesach angiogenezy TGF- β , PDGF, VEGF oraz PD-ECGF. Sugerowano, że istotną rolę w napływie komórek tucznych do miejsc zmienionych tłuszczycowo mogą odgrywać β -defensyna hBD-2 oraz katelicydyna LL-37 [56], a w przebiegu atopowego zapalenia skóry katelicydyna LL-37 [56].

Dotychczasowa wiedza na temat procesów regulujących migrację komórek tucznych, a zwłaszcza na temat czynników indukujących ich szybką akumulację w tkankach jest z pewnością niewystarczająca. Biorąc pod uwagę to, iż mediatory komórek tucznych silnie promują rozwój procesu zapalnego [59], stymulują procesy włóknienia [22] i angiogenezy, szczególnie w procesach rozrostowych [19], miejscowe zwiększenie liczebności mastocytów w miejscu toczących się procesów jest niekorzystne. Dlatego niezbędne są dalsze badania, aby w przyszłości można było ewentualnie blokować nadmierne gromadzenie się tych komórek i w ten sposób zapobiegać amplifikacji toczącego się procesu patologicznego.

PIŚMIENICTWO

- [1] Baghestanian M., Hofbauer R., Kress H.G., Wojta J., Fabry A., Binder B.R., Kaun C., Müller M.R., Mehrabi M.R., Kapiotis S., Sengoelge G., Ghannadan M., Lechner K., Valent P.: Thrombin augments vascular cell-dependent migration of human mast cells: role of MGF. *Thromb. Haemost.*, 1997; 77: 577–584
- [2] 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
- [3] Brightling E.C., Ammit A.J., Kaur D., Black J.L., Wardlaw A.J., Hughes J.M., Bradding P.: The CXCL10/CXCR3 axis mediates human lung mast cell migration to asthmatic airway smooth muscle. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2005; 171: 1103–1108
- [4] Brzezińska-Błaszczak E., Olejnik A.K.: Cytokiny modulują biologię mastocytów tkankowych. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2002; 56: 803–819
- [5] Brzezińska-Błaszczak E., Pietrzak A., Misiak A.H.: Mast cell migratory response to TNF- α , IL-6 and IL-4. *Centr. Eur. J. Immunol.*, 2005; 30: 5–10
- [6] Brzezińska-Błaszczak E., Pietrzak A., Misiak-Tloczek A.: Tumor necrosis factor (TNF) is a potent rat mast cell chemoattractant. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2007; (w druku)
- [7] Brzezińska-Błaszczak E., Rdzany R.S.: Lipoteichoic acids selectively stimulate rat mast cells to cysteinyl leukotriene generation and affect mast cell migration after tumor necrosis factor (TNF)-priming. *Immunol. Lett.*, 2007; 109: 138–144
- [8] De Paulis A., Annunziato F., Di Gioia L., Romagnani S., Carfora M., Beltrame C., Marone G., Romagnani P.: Expression of the chemokine receptor CCR3 on human mast cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2001; 124: 146–150
- [9] 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
- [10] Feldmann M., Brennan F.M., Maini R.N.: Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu. Rev. Immunol.*, 1996; 14: 397–440
- [11] Fischer M., Juremalm M., Olsson N., Backlin C., Sundström C., Nilsson K., Enblad G., Nilsson G.: Expression of CCL5/RANTES by Hodgkin and Reed-Sternberg cells and its possible role in the recruitment of mast cells into lymphomatous tissue. *Int. J. Cancer*, 2003; 107: 197–201
- [12] 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
- [13] Fujimoto T., Sato Y., Sasaki N., Teshima R., Hanaoka K., Kitani S.: The canine mast cell activation *via* CRP. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003; 301: 212–217
- [14] Funaba M., Ikeda T., Ogawa K., Murakami M., Abe M.: Role of activin A in murine mast cells: modulation of cell growth, differentiation, and migration. *J. Leukoc. Biol.*, 2003; 73: 793–801
- [15] Ghebrehiwet B., Kew R.R., Gruber B.L., Marchese M.J., Peerschke E.I., Reid K.B.: Murine mast cells express two types of C1q receptors that are involved in the induction of chemotaxis and chemokinesis. *J. Immunol.*, 1995; 155: 2614–2619
- [16] Gruber B.L., Marchese M.J., Kew R.R.: Angiogenic factors stimulate mast-cell migration. *Blood*, 1995; 86: 2488–2493
- [17] Gruber B.L., Marchese M.J., Kew R.R.: Transforming growth factor- β 1 mediates mast cell chemotaxis. *J. Immunol.*, 1994; 152: 5860–5867
- [18] Hartmann K., Henz B.M., Krüger-Krasagakes S., Köhl J., Burger R., Guhl S., Haase I., Lippert U., Zuberbier T.: C3a and C5a stimulate chemotaxis of human mast cells. *Blood*, 1997; 89: 2863–2870
- [19] Hiromatsu Y., Toda S.: Mast cells and angiogenesis. *Microsc. Res. Tech.*, 2003; 60: 64–69
- [20] Hofstra C.L., Desai P.J., Thurmond R.L., Fung-Leung W.P.: Histamine H4 receptor mediates chemotaxis and calcium mobilization of mast cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2003; 305: 1212–1221
- [21] Inamura H., Kurosawa M., Okano A., Kayaba H., Majima M.: Expression of the interleukin-8 receptors CXCR1 and CXCR2 on cord-blood-derived cultured human mast cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2002; 128: 142–150
- [22] 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
- [23] Jackson N.E., Wang H-W., Tedla N., McNeil H.P., Geczy C.L., Collins A., Grimm M.C., Hampartzoumian T., Hunt J.E.: IL-15 induces mast cell migration *via* a pertussis toxin-sensitive receptor. *Eur. J. Immunol.*, 2005; 35: 2376–2385
- [24] Jeong H.J., Na H.J., Hong S.H., Kim H.M.: Inhibition of the stem cell factor-induced migration of mast cells by dexamethasone. *Endocrinology*, 2003; 144: 4080–4086
- [25] Jolly P.S., Bektas M., Olivera A., Gonzalez-Espinosa C., Proia R.L., Rivera J., Milstien S., Spiegel S.: Transactivation of sphingosine-1-phosphate receptors by F β RI triggering is required for normal mast cell degranulation and chemotaxis. *J. Exp. Med.*, 2004; 199: 959–970
- [26] Juremalm M., Hjertson M., Olsson N., Harvima I., Nilsson K., Nilsson G.: The chemokine receptor CXCR4 is expressed within the mast cell lineage and its ligand stromal cell-derived factor-1 α acts as a mast cell chemotaxin. *Eur. J. Immunol.*, 2000; 30: 3614–3622
- [27] Juremalm M., Nilsson G.: Chemokine receptor expression by mast cells. *Chem. Immunol. Allergy*, 2005; 87: 130–44



- [28] Juremalm M., Olsson N., Nilsson G.: Selective CCL5/RANTES-induced mast cell migration through interactions with chemokine receptors CCR1 and CCR4. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2002; 297: 480–485
- [29] Krishnaswamy G., Ajitawi O., Chi D.S.: The human mast cell: an overview. *Methods Mol. Biol.*, 2006; 315: 13–34
- [30] Lippert U., Artuc M., Grützkau A., Möller A., Kenderessy-Szabo A., Schadendorf D., Norgauer J., Hartmann K., Schweitzer-Stenner R., Zuberbier T., Henz B.M., Krüger-Krasagakes S.: Expression and functional activity of the IL-8 receptor type CXCR1 and CXCR2 on human mast cells. *J. Immunol.*, 1998; 161: 2600–2608
- [31] Maruotti N., Crivellato E., Cantatore F.P., Vacca A., Ribatti D.: Mast cells in rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.*, 2007; 26: 1–4
- [32] Matsuura N., Zetter B.R.: Stimulation of mast cell chemotaxis by interleukin 3. *J. Exp. Med.*, 1989; 170: 1421–1426
- [33] Mattoli S., Ackerman V., Vittori E., Marini M.: Mast cell chemotactic activity of RANTES. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1995; 209: 316–321
- [34] McCloskey M.A., Fan Y., Luther S.: Chemotaxis of rat mast cells toward adenine nucleotides. *J. Immunol.*, 1999; 163: 970–977
- [35] Meininger C.J., Yano H., Rottapel R., Bernstein A., Zsebo K.M., Zetter B.R.: The c-kit receptor ligand functions as a mast cell chemoattractant. *Blood*, 1992; 79: 958–963
- [36] Misiak-Tłoczek A., Brzezińska-Błaszczak E.: Regulacja migracji komórek tłuszczowych. Część I: Cząsteczki adhezji międzykomórkowej. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2007; 61: 485–492
- [37] Misiak-Tłoczek A., Brzezińska-Błaszczak E.: IL-6 and TNF, but not IL-4, stimulate mast cell migration. Involvement both mitogen-activated protein kinases and phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathways. (w druku)
- [38] Nilsson G., Butterfield J.H., Nilsson K., Siegbahn A.: Stem cell factor is a chemotactic factor for human mast cells. *J. Immunol.*, 1994; 153: 3717–3723
- [39] Nilsson G., Johnell M., Hammer C.H., Tiffany H.L., Nilsson K., Metcalfe D.D., Siegbahn A., Murphy P.M.: C3a and C5a are chemotaxins for human mast cells and acts through distinct receptors via a pertussis toxin-sensitive signal transduction pathway. *J. Immunol.*, 1996; 157: 1693–1698
- [40] Nilsson G., Metcalfe D.D., Taub D.D.: Demonstration that platelet-activating factor is capable of activating mast cells and inducing a chemotactic response. *Immunology*, 2000; 99: 314–319
- [41] Nilsson G., Mikovits J.A., Metcalfe D.D., Taub D.D.: Mast cell migratory response to interleukin-8 is mediated through interaction with chemokine receptor CXCR2/Interleukin-8RB. *Blood*, 1999; 93: 2791–2797
- [42] Niyonsaba F., Iwabuchi K., Matsuda H., Ogawa H., Nagaoka I.: Epithelial cell-derived human β -defensin-2 acts as a chemotaxin for mast cells through a pertussis toxin-sensitive and phospholipase C-dependent pathway. *Int. Immunol.*, 2002; 14: 421–426
- [43] Niyonsaba F., Iwabuchi K., Someya A., Hirata M., Matsuda H., Ogawa H., Nagaoka I.: A cathelicidin family of human antibacterial peptide LL-37 induces mast cell chemotaxis. *Immunology*, 2002; 106: 20–26
- [44] Okayama Y., Kawakami T.: Development, migration, and survival of mast cells. *Immunol. Res.*, 2006; 34: 97–115
- [45] Olsson N., Piek E., Sundström M., Ten Dijke P., Nilsson G.: Transforming growth factor- β -mediated mast cell migration depends on mitogen-activated protein kinase activity. *Cell. Signal.*, 2001; 13: 483–490
- [46] 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
- [47] Olsson N., Rak S., Nilsson G.: Demonstration of mast cell chemotactic activity in bronchoalveolar lavage fluid collected from asthmatic patients before and during pollen season. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2000; 105: 455–461
- [48] Olsson N., Siegbahn A., Nilsson G.: Serum amyloid A induces chemotaxis of human mast cells by activating a pertussis toxin-sensitive signal transduction pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1999; 254: 143–146
- [49] Olsson N., Taub D.D., Nilsson G.: Regulation of mast cell migration by Th1 and Th2 cytokines: identification of tumour necrosis factor- α and interleukin-4 as mast cell chemotaxins. *Scand. J. Immunol.*, 2004; 59: 267–272
- [50] Olsson N., Ulfgren A.K., Nilsson G.: Demonstration of mast cell chemotactic activity in synovial fluid from rheumatoid patients. *Ann. Rheum. Dis.*, 2001; 60: 187–193
- [51] Papadopoulos E.J., Fitzhugh D.J., Tkaczyk C., Gilfillan A.M., Sassetti C., Metcalfe D.D., Hwang S.T.: Mast cells migrate, but do not degranulate, in response to fractalkine, a membrane-bound chemokine expressed constitutively in diverse cells of the skin. *Eur. J. Immunol.*, 2000; 30: 2355–2361
- [52] Poole T.J., Zetter B.R.: Stimulation of rat peritoneal mast cell migration by tumor-derived peptides. *Cancer Res.*, 1983; 43: 5857–5861
- [53] 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
- [54] Romagnani P., De Paulis A., Beltrame C., Annunziato F., Dente V., Maggi E., Romagnani S., Marone G.: Tryptase-chymase double-positive human mast cells express the eotaxin receptor CCR3 and are attracted by CCR3-binding chemokines. *Am. J. Pathol.*, 1999; 155: 1195–1204
- [55] Rosenkilde M.M., Schwartz T.W.: The chemokine system – a major regulator of angiogenesis in health and disease. *APMIS*, 2004; 112: 481–495
- [56] Rothe M.J., Nowak M., Kerdel F.A.: The mast cell in health and disease. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1990; 23: 615–624
- [57] Sawada J., Itakura A., Tanaka A., Furusaka T., Matsuda H.: Nerve growth factor functions as a chemoattractant for mast cells through both mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathways. *Blood*, 2000; 95: 2052–2058
- [58] Siddiqui A.A., Miner P.B.Jr.: The role of mast cells in common gastrointestinal diseases. *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 2004; 4: 47–54
- [59] Stassen M., Hultner L., Muller C., Schmitt E.: Mast cells and inflammation. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 2002; 50: 179–185
- [60] Supajatura V., Ushio H., Wada A., Yahiro K., Okumura K., Ogawa H., Hirayama T., Ra C.: Cutting edge: VacA, a vacuolating cytotoxin of *Helicobacter pylori*, directly activates mast cells for migration and production of proinflammatory cytokines. *J. Immunol.*, 2002; 168: 2603–2607
- [61] Taub D., Dastyk J., Inamura N., Upton J., Kelvin D., Metcalfe D., Oppenheim J.: Bone marrow-derived murine mast cells migrate, but do not degranulate, in response to chemokines. *J. Immunol.*, 1995; 154: 2393–2402
- [62] Taylor M.L., Dastyk J., Sehgal D., Sundstrom M., Nilsson G., Akin C., Mage R.G., Metcalfe D.D.: The Kit-activating mutation D816V enhances stem cell factor-dependent chemotaxis. *Blood*, 2001; 98: 1195–1199
- [63] Thompson H.L., Burbelo P.D., Yamada Y., Kleinman H.K., Metcalfe D.D.: Mast cells chemotax to laminin with enhancement after IgE-mediated activation. *J. Immunol.*, 1989; 143: 4188–4192
- [64] Thurkow E.W., van der Heijden I.M., Breedveld F.C., Smeets T.J., Daha M.R., Kluin P.M., Meinders A.E., Tak P.P.: Increased expression of IL-15 in the synovium of patients with rheumatoid arthritis compared with patients with Yersinia-induced arthritis and osteoarthritis. *J. Pathol.*, 1997; 181: 444–450
- [65] Thurmond R.L., Desai P.J., Dunford P.J., Fung-Leung W-P., Hofstra C.L., Jiang W., Nguyen S., Riley J.P., Sun S., Williams K.N., Edwards J.P., Karlsson L.: A potent and selective histamine H4 receptor antagonist with anti-inflammatory properties. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2004; 309: 404–413
- [66] 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
- [67] Weller C.L., Collington S.J., Brown J.K., Miller H.R., Al-Kashi A., Clark P., Jose P.J., Hartnell A., Williams T.J.: Leukotriene B4, an activation product of mast cells, is a chemoattractant for their progenitors. *J. Exp. Med.*, 2005; 201: 1961–1971
- [68] Woo C.H., Jeong D.T., Yoon S.B., Kim K.S., Chung I.Y., Saeki T., Kim J.H.: Eotaxin induces migration of RBL-2H3 mast cells via a Rac-ERK-dependent pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2002; 298: 392–397
- [69] 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
- [70] Yamada T., Murayama T., Mita H., Akiyama K.: Subtypes of bladder mast cells in interstitial cystitis. *Int. J. Urol.*, 2000; 7: 292–297