

Received: 2012.01.13
Accepted: 2012.03.21
Published: 2012.04.20

Komórki tuczne w infekcjach wirusowych*

Mast cells in viral infections

Piotr Witczak, Ewa Brzezińska-Błaszczyk

Zakład Immunologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Wiele przesłanek wskazuje, że komórki tuczne współuczestniczą w mechanizmach obronnych skierowanych przeciwko wirusom oraz biorą udział w patomechanizmie chorób wirusowych. Komórki tuczne są bardzo liczne w miejscach stanowiących wrota zakażenia, co umożliwia im szybki i łatwy kontakt ze środowiskiem zewnętrznym i wnikającymi patogenami. Komórki te wykazują ekspresję receptorów rozpoznających cząsteczki PAMP pochodzenia wirusowego, w tym głównie receptory Toll-podobne (TLR3, TLR7/8 i TLR9), ale także cząsteczki RIG-I-podobne i NOD-podobne. Co więcej, komórki tuczne stanowią źródło wielu mediatorów, cytokin i chemokin, które modulują natężenie procesów zapalnych i regulują przebieg wrodzonej i nabytej odporności przeciwwirusowej. Pośrednich dowodów na rolę komórek tucznych w infekcjach wirusowych dostarczają także obserwacje kliniczne i wyniki badań prowadzonych na zwierzętach. Obecnie coraz więcej danych dokumentuje, że niektóre wirusy (wirus dengi, adenowirusy, hantawirusy, cytomegalowirusy, reowirusy, wirus HIV-1) mogą infekować komórki tuczne. Są także informacje, że w odpowiedzi na stymulację wirusami komórki tuczne mogą uwalniać mediatory preformowane oraz syntetyzować *de novo* eikozanoidy. Wiele danych wskazuje, iż pod wpływem wirusów komórki tuczne wydzielają cytokiny i chemokiny, w tym interferony i chemokiny będące chemoatraktantami komórek NK i limfocytów Tc. Niektóre informacje wskazują ponadto, że stymulacja komórek tucznych *via* TLR3, TLR7/8 i/lub TLR9 może wpływać na ich adhezję do białek macierzy pozakomórkowej, ekspresję wielu cząsteczek błonowych oraz chemotaksję. Krytyczna analiza aktualnych danych nie pozwala jednak na formułowanie jednoznacznych twierdzeń o roli komórek tucznych w mechanizmach obronnych rozwijanych w trakcie infekcji wirusowej i/lub patomechanizmie chorób wirusowych.

Słowa kluczowe:

komórki tuczne • infekcje wirusowe • wirusy • receptory Toll-podobne (TLR)

Summary

There are some premises suggesting that mast cells are involved in the mechanisms of anti-virus defense and in viral disease pathomechanisms. Mast cells are particularly numerous at the portals of infections and thus may have immediate and easy contact with the external environment and invading pathogens. These cells express receptors responsible for recognition of virus-derived PAMP molecules, mainly Toll-like receptors (TLR3, TLR7/8 and TLR9), but also RIG-I-like and NOD-like molecules. Furthermore, mast cells generate various mediators, cytokines and chemokines which modulate the intensity of inflammation and regulate the course of innate and adaptive anti-viral immunity. Indirect evidence for the role of mast cells in viral infections is also provided by clinical observations and results of animal studies. Currently, more and more data indicate that mast cells can be infected by some viruses (dengue virus, adenoviruses, hantaviruses, cytomegaloviruses, reoviruses, HIV-1 virus). It is also demonstrated that mast cells can release pre-formed mediators as well as synthesize *de novo* eicosanoids in response to stimulation

* Praca finansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi (grant nr 502-03/6-164-01/502-64-005).

by viruses. Several data indicate that virus-stimulated mast cells secrete cytokines and chemokines, including interferons as well as chemokines with a key role in NK and Tc lymphocyte influx. Moreover, some information indicates that mast cell stimulation via TLR3, TLR7/8 and TLR9 can affect their adhesion to extracellular matrix proteins and chemotaxis, and influence expression of some membrane molecules. Critical analysis of current data leads to the conclusion that it is not yet possible to make definitive statements about the role of mast cells in innate and acquired defense mechanisms developing in the course of viral infection and/or pathomechanisms of viral diseases.

Key words: mast cells • viral infections • viruses • Toll-like receptors (TLRs)

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=991610>

Word count: 4949

Tables: 1

Figures: –

References: 98

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

Wykaz skrótów: **AIDS** – zespół nabytego niedoboru odporności (acquired immunodeficiency syndrome); **ASC** – białko adaptorowe ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a carboxy-terminal CARD); **BMMC** – komórki tuczne wywodzące się ze szpiku kostnego (bone marrow-derived mast cells); **BRSV** – wirus RSV bydła (bovine respiratory syncytial virus); **CBMC** – komórki tuczne hodowane z krwi pępowinowej (cord blood-derived mast cells); **CMV** – cytomegalowirus (cytomegalovirus); **cysLT** – leukotrieny cysteinylowe; **DAI** – receptor DAI (DNA-dependent activator of IFN-regulatory factors); **ECM** – macierz pozakomórkowa (extracellular matrix); **EMCV** – wirus zapalenia mózgu i mięśnia sercowego (encephalomyocarditis virus); **FcR** – receptor dla fragmentu Fc immunoglobulin (Fc receptor); **GM-CSF** – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor); **HBV** – wirus zapalenia wątroby typu B (hepatitis B virus); **HCMC** – komórki tuczne wyprowadzone z komórek progenitorowych CD34⁺ (human cultured mast cells); **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); **IBDV** – wirus wywołujący zapalenie kaletki Fabrycjusza (infectious bursal disease virus); **ICAM** – cząsteczka adhezji międzykomórkowej (intercellular adhesion molecule); **IFN** – interferon (interferon); **IL** – interleukina (interleukin); **LAD** – linia niedojrzałych ludzkich mastocytów (laboratory of allergic disease mast cells); **LT** – leukotrien (leukotriene); **MDA5** – receptor MDA5 (melanoma differentiation-associated gene 5); **NLR** – receptory NOD-podobne (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat containing family [NOD]-like receptors); **PAMP** – molekularne wzorce związane z patogenami (pathogen-associated molecular patterns); **PG** – prostaglandyna (prostaglandin); **PMA** – ester forbolu (phorbol 12-myristate 13-acetate); **poly(I: C)** – kwas poliryboinozylowo: polirybocytidylowy (polyriboinosinic: polyribocytidilic acid); **PRR** – receptory rozpoznające wzorce (pattern recognition receptors); **RBL-2H3** – szczurze komórki tuczne linii hodowlanej (rat peripheral blood basophilic leukemia-2H3 cells); **RIG-I** – receptor RIG-I (retinoic acid-inducible gene I); **RIR** – receptory RIG-I-podobne (retinoic acid-inducible gene I); **RSV** – respiratory syncytial virus; **RV14** – rinowirus (rhinovirus); **SARS** – zespół ostrej niewydolności oddechowej (severe acute respiratory syndrome); **SCF** – czynnik komórek macierzystych (stem cell factor); **TGF** – transformujący czynnik wzrostu (transforming growth factor); **TLR** – receptory Toll-podobne (Toll-like receptors); **TNF** – czynnik martwicy nowotworu (tumor necrosis factor); **VCAM** – cząsteczka adhezji komórkowej naczyń (vascular cell adhesion molecule).

WPROWADZENIE

W historii ludzkości infekcje wirusowe niejednokrotnie osiągały skalę epidemii, a nawet pandemii.

W XVIII-wiecznej Europie epidemia ospy prawdziwej doprowadziła do śmierci, jak się szacuje, kilkudziesięciu milionów osób. Prawdopodobnie jeszcze bardziej brzemienne w skutkach była pandemia grypy wywołana przez wirus



A/H1N1 w latach 1918–1919, określona mianem „hiszpanki”. Dopiero wprowadzenie w XX wieku powszechnych szczepień ochronnych radykalnie zmniejszyło nie tylko zapadalność na wiele chorób wirusowych, ale przede wszystkim śmiertelność. W dalszym ciągu jednak choroby wywołane przez wirusy są powszechne, a wiele z nich, w tym np. zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS), wirusowe zapalenia wątroby wywołane przez HBV i HCV, gorączka krwotoczna Ebola, zespół ostrej ciężkiej niewydolności oddechowej (SARS), choroba denga, stanowią bardzo poważny problem kliniczny i często są bezpośrednim zagrożeniem życia chorego. Należy przy tym podkreślić, że postęp w leczeniu farmakologicznym chorób wirusowych, w porównaniu z możliwością terapii zakażeń bakteryjnych, jest ciągle niewielki. Wydaje się więc, że szczegółowe poznanie mechanizmów obronnych gospodarza rozwijanych w trakcie infekcji wirusowej może mieć podstawowe znaczenie dla wprowadzenia nowych, bardziej skutecznych terapii ukierunkowanych na modyfikowanie i modulowanie przeciwwirusowej odpowiedzi immunologicznej.

Mechanizmy obronne skierowane przeciwko wirusom to bariery anatomiczne i fizjologiczne, uruchamiane bardzo szybko w odpowiedzi na infekcję mechanizmy odporności wrodzonej oraz mechanizmy odporności nabytej rozwijane wolniej. Należy przy tym podkreślić, iż rozwój odpowiedzi nabytej w znacznym stopniu jest indukowany mechanizmami odporności wrodzonej. Głównym etapem niezbędnym do zapoczątkowania rozwoju odporności wrodzonej jest rozpoznanie wnikającego do organizmu/komórki wirusa. Wirusy, podobnie jak i inne patogeny, identyfikowane są poprzez charakterystyczne molekularne wzorce związane z patogenami (PAMP) rozpoznawane przez receptory rozpoznające wzorce (PRR). Najlepiej poznaną rodziną cząsteczek PRR biorącą udział w rozpoznawaniu wirusów są niektóre receptory Toll-podobne (TLR), w tym TLR3 wiążący podwójną nić RNA (dsRNA), cząsteczki TLR7 i TLR8 rozpoznające pojedynczą nić RNA (ssRNA) oraz cząsteczki TLR9, dla których ligandem są niemetylowane sekwencje CpG DNA. Cząsteczki TLR rozpoznają ligandy w obrębie endosomów [85,86]. Niektóre dane wskazują, że w rozpoznawaniu wirusów mogą również brać udział cząsteczki TLR2 i TLR4 umiejscowione w błonie komórkowej i odpowiedzialne głównie za wiązanie ligandów pochodzenia bakteryjnego. TLR2 rozpoznaje białka kapsydu [2,5,20,51,62,69], sygnałem dla TLR4 mogą być natomiast glikoproteiny osłonki wirusa [11,52]. Ważną grupą receptorów rozpoznających czynniki pochodzenia wirusowego są receptory RIG-I-podobne (RLR), obecne w cytosolu, do których zalicza się receptor RIG-I rozpoznający krótkie fragmenty dsRNA i ssRNA zawierające 5'-trifosforan oraz receptor MDA5 rozpoznający długie fragmenty dsRNA obecne w cytoplazmie [32,85,86]. Wiele danych wskazuje, że duże znaczenie w rozpoznawaniu zakażeń wirusowych ma także występujący w cytoplazmie receptor DAI, dla którego ligandem jest DNA [32,86]. Wreszcie istotną rolę w aktywacji szlaków sygnałowych w odpowiedzi na infekcję wirusową odgrywają niektóre białka z rodziny receptorów NOD-podobnych (NLR), w tym szczególnie białka z podrodziny NLRP i NAIP, które biorą udział w tworzeniu kompleksu aktywującego kaspasę 1 w obrębie inflamasomów [32,57,86,97].

Aktywacja komórek odporności wrodzonej, po rozpoznaniu wirusa przez cząsteczki PRR, prowadzi w efekcie do syntezy

wielu czynników humoralnych, w tym interferonów (IFN), cytokin i chemokin. Najważniejszymi z nich są IFN typu I, które na wielu etapach regulują rozwój odpowiedzi immunologicznej w odpowiedzi na infekcję wirusową [43,82]. W rozwoju odpowiedzi przeciwwirusowej istotne znaczenie mają także IFN typu II i typu III [21,43]. Aktywacja komórek na skutek interakcji PRR-wirusowe PAMP prowadzi również do syntezy i wydzielania wielu cytokin prozapalnych, w tym czynnika martwicy nowotworu (TNF), interleukiny 6 (IL-6), IL-12 i wielu chemokin oraz do syntezy w inflamasomach IL-1 β , IL-18 i IL-33 [4,43,82,86]. Te czynniki humoralne aktywują zarówno komórki biorące udział w mechanizmach odporności wrodzonej, jak i komórki istotne w procesach odpowiedzi nabytej, indukują rozwój zapalenia i w różnorodny sposób regulują przebieg odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko wirusom. W mechanizmach odporności przeciwwirusowej istotną rolę odgrywają plazmacytoidalne komórki dendrytyczne, stanowiące w pierwszym etapie zakażenia główne źródło IFN typu I, makrofagi, komórki NK, limfocyty T CD8⁺, limfocyty Th i limfocyty B. Coraz więcej danych wskazuje, że w mechanizmach obronnych skierowanych przeciwko wirusom biorą także udział komórki tuczne (mastocyty). Niektóre informacje sugerują, że mastocyty współuczestniczą również w patogenezie chorób wywołanych przez wirusy.

KOMÓRKI TUCZNE W INFЕКCJACH WIRUSOWYCH

Wiele przesłanek może sugerować, iż mastocyty współuczestniczą w mechanizmach obronnych skierowanych przeciwko wirusom i/lub biorą udział w patomechanizmie chorób wirusowych. Komórki tuczne są bardzo liczne w tkance łącznej, a zwłaszcza w skórze oraz błonach śluzowych przewodu pokarmowego, dróg moczowo-płciowych oraz dróg oddechowych, gdzie umiejscowiają się tuż pod nabłonkiem w bezpośredniej bliskości naczyń krwionośnych [44,58]. Takie umiejscowienie, praktycznie w miejscach stanowiących wrota zakażenia, umożliwia im łatwy i szybki kontakt ze środowiskiem zewnętrznym i z wnikającymi patogenami. Dzięki tej lokalizacji mastocyty bardzo szybko rozpoznają bakterie i, wspólnie z innymi populacjami komórek stanowiącymi pierwszą linię obrony w infekcjach bakteryjnych, zwalczają je za pośrednictwem mechanizmów obrony wrodzonej [1,9,56]. Można zakładać, że znajdujące się we wrotach zakażenia komórki tuczne mogą również szybko rozpoznawać wnikające wirusy.

Istotną przesłanką wskazującą na potencjalną rolę mastocytów w infekcjach wirusowych jest obecność błonowych i wewnątrzcytoplazmatycznych receptorów rozpoznających cząsteczki PAMP pochodzenia wirusowego. Obecność transkryptu TLR3 wykazano zarówno w mastocytach linii hodowlanych [49,65,94], jak i w komórkach dojrzałych [50,54]. Opisano również ekspresję białka TLR3 w cytoplazmie [65,94] i, co ciekawe, także w błonie komórek tucznych [65]. Wiele autorów udowodniło, że w cytoplazmie mastocytów jest obecna mRNA cząsteczki TLR7, i to zarówno w komórkach niedojrzałych, jak i dojrzałych [49,50,54,94]; opisano również ekspresję białka TLR7 [49,94]. Niewiele jest informacji wskazujących na ekspresję TLR8 w mastocytach. Jedynie Kulka i wsp. [49] opisali obecność mRNA TLR8 w niedojrzałych mysich komórkach tucznych wywodzących się ze szpiku kostnego (BMSC). Dobrze natomiast jest udokumentowana

ekspresja TLR9, i to zarówno na poziomie transkryptu [40,49,50,54,94,95], jak i na poziomie białka [49,95,96]. Biorąc pod uwagę, że wiele danych wskazuje, iż także błonowe cząsteczki TLR2 i TLR4 uczestniczą w rozpoznawaniu PAMP pochodzenia wirusowego należy podkreślić, że mastocyty wykazują wysoki poziom ekspresji obu typów cząsteczek [24,41,48,49,54,55,61,89,95,96]. Niedawno St. John i wsp. [75] jednoznacznie udokumentowali, że mastocyty cechują się również ekspresją cząsteczek z grupy receptorów RLR, to jest MDA5 i RIG-I. Nakamura i wsp. [64] wskazali ponadto, że komórki tuczne wykazują ekspresję związanych z inflammasomami kaspazy 1, białka adaptorowego ASC oraz białka NLRP3.

Kolejną, niezwykle istotną wskazówką pozwalającą przypuszczać, że mastocyty biorą udział w obronie przeciw-wirusowej jest panel wytwarzanych przez te komórki mediatorów, cytokin i chemokin [19,38,44,58]. Wśród nich znajdują się bardzo liczne mediatory promujące rozwój zapalenia, ale także modulujące przebieg procesów immunologicznych i wpływające na funkcjonowanie wielu komórek, w tym komórek dendrytycznych, komórek NK, limfocytów T CD8⁺, limfocytów B i limfocytów Th [26,27,59,70,87]. Należy z naciskiem podkreślić, że komórki tuczne wydzielają, w grupie mediatorów preformowanych lub syntetyzowanych *de novo*, TNF, IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18 i IL-33, wiele chemokin oraz IFN typu I i typu II.

Podstawą dającą asumpt do rozważań nad rolą mastocytów, pozytywną lub negatywną, w infekcjach wirusowych są dodatkowo obserwacje kliniczne. Od wielu lat dokumentowano, że zakażenie wirusowe powoduje zaostrzenie przebiegu chorób alergicznych, w tym szczególnie astmy oskrzelowej [12,13,22,36,47,63,72,83], a więc schorzeń, w których kluczową rolę odgrywają komórki tuczne. Ciekawe obserwacje przedstawił Everard i wsp. [23]. Wskazali bowiem, że u niemowląt z ostrym zapaleniem oskrzelików wywołanych infekcją RSV w płucach oskrzelowo-pęcherzykowatych stwierdza się wysoki poziom tryptazy, swoistego mediatora pochodzącego z mastocytów. U pacjentów z gorączką krwotoczną denga zaobserwowano duże stężenie histaminy w moczu [88], a u chorych z infekcją RSV wysoki poziom tego mediatora w wydzielinie nosowo-gardłowej [92]. Franceschini i wsp. [25] stwierdzili natomiast, że w bioptatach wątroby uzyskanych od chorych z HCV obserwuje się zwiększoną liczebność komórek tucznych.

Także obserwacje uzyskane w badaniach prowadzonych na zwierzętach wydają się wskazywać na rolę mastocytów w patogeniezie niektórych chorób wywołanych przez wirusy. U szczurów inokulowanych wirusem paragrypy typu I (wirus Sendai) wykazano znamienne zwiększenie liczebności komórek tucznych w tkance płucnej; wzrost liczebności tych komórek w oskrzelikach obserwowano począwszy od 30 dnia od infekcji, a gęstość komórek tucznych w tkance była 3 razy wyższa niż u szczurów kontrolnych. W 90 dniu od infekcji liczebność mastocytów w tkance płucnej była ponad 100-krotnie wyższa niż u szczurów kontrolnych [14,15,73,74]. U cieląt z zespołem ostrej niewydolności oddechowej wywołanej infekcją wirusem RSV była (BRSV) stwierdzono wysoki poziom tryptazy w surowicy, a w płucach padłych zwierząt znamienne obniżoną liczebność komórek barwiących się metachromatycznie co, zdaniem autorów, wskazuje na wcześniejszą degranulację

mastocytów [42]. Wykazano także, że infekcja kurcząt wirusem Newcastle prowadzi do bardzo szybkiego, już po 24 godzinach, znaczącego zwiększenia liczebności komórek tucznych w jelicie cienkim w miejscach, w których obserwowano najwyższy poziom antygenów tego wirusa. Podwyższona liczebność mastocytów korelowała z podwyższonym poziomem tryptazy w tkankach [77]. Wang i wsp. [91] stwierdzili, że do szybkiego (1–3 dni po infekcji) zwiększenia liczebności komórek tucznych w wątrobie, śledzionie, grasicy, nerkach i żołądku, dochodzi również po infekcji kurcząt wirusem wywołującym zapalenie kaletki Fabrycjusza (IBDV). Dużą gęstość mastocytów w tkankach obserwowano w miejscach występowania antygenów IBDV. W badaniach prowadzonych na tym samym modelu doświadczalnym zaobserwowano, że infekcja kurcząt IBDV skutkuje zwiększeniem populacji komórek tucznych w torbce Fabrycjusza, z jednoczesnym podwyższeniem stężeń tryptazy i histaminy w tkance, przy czym podanie ketotifenu, stabilizatora błony komórkowej mastocytów, powoduje znaczne obniżenie ocenianych parametrów [90]. Do oceny ewentualnej roli komórek tucznych w infekcjach wirusowych wykorzystano także genetycznie modyfikowane szczepy myszy pozbawione komórek tucznych (szczep W/W^v). Higuchi i wsp. [35] wykazali, że myszy szczepu W/W^v wykazują wyższą przeżywalność oraz mniejszy stopień zmian histopatologicznych w mięśniu sercowym, w porównaniu z myszami dzikimi, w odpowiedzi na infekcję wirusem zapalenia mózgu i mięśnia sercowego (EMCV). Badania Mokhtariana i Griffina [60] udokumentowały natomiast, iż stopień nasilenia zapalenia ośrodkowego układu nerwowego indukowanego infekcją wirusem Sindbis był niższy u myszy szczepu W/W^v niż u myszy dzikich.

KOMÓRKI TUCZNE JAKO KOMÓRKI DOCELOWE DLA WIRUSÓW

Niewiele jest informacji na temat bezpośredniego wnikania wirusów do mastocytów i ich replikacji w tych komórkach. King i wsp. [45,46] przekonująco udokumentowali, że niedojrzałe komórki tuczne linii KU812 oraz, choć w mniejszym stopniu, komórki mastocytoma P815 są podatne na infekcję wirusem dengi w obecności surowicy odpornościowej zawierającej swoiste przeciwciała dla tego patogenu. Wykazano również, że wirus dengi może replikować w komórkach KU812. Ta sama grupa badaczy wykazała, że wirus dengi może infekować również ludzkie komórki tuczne linii HMC-1 i ludzkie komórki tuczne hodowane z krwi pępowinowej (CBMC) w obecności swoistych dla wirusa przeciwciał [6,8]. Przy zastosowaniu techniki cytometrii przepływowej na modelu komórek linii KU812 infekowanych wirusem dengi w obecności swoistych przeciwciał stwierdzono, że najwyższy poziom białek E i NS1 tego wirusa w komórkach występuje po 24 godzinach [8]. Obserwacje te wydają się niezwykle ciekawe, bowiem, jak wskazują autorzy, swoiste przeciwciała dla wirusa dengi, które z założenia powinny blokować infekcję, *de facto* pośredniczą w mechanizmie wnikania patogenu do komórek zawierających receptory dla fragmentu Fc immunoglobulin (FcR). Wykazano także, że w wiązaniu kompleksu wirus dengi-swoiste przeciwciała do komórek KU812 i CBMC uczestniczy receptor Fc γ RIIA, natomiast receptor Fc ϵ RI nie odgrywa w tym procesie żadnej roli [8].

King i wsp. [45] wykazali ponadto, iż komórki linii KU812 i HMC-1 mogą być infekowane przez adenowirusy (typu



37), nie badano jednak mechanizmów wnikania tych wirusów do komórek. Ciekawe są doniesienia o infekcji dojrzałych mastocytów izolowanych ze skóry człowieka hantawirusami, zarówno szczepem patogennym Hantaan 76-118 (HTNV), jak i szczepem niepatogennym Prospect Hill (PHV) [33]. Autorzy sugerują przy tym, że w procesie wnikania hantawirusów do komórek tucznych mogą pośredniczyć integryny- $\beta 1$ i integryny- $\beta 3$, podobnie jak w przypadku infekcji tym wirusem innych populacji komórkowych [28]. Na modelu komórek BMDC wykazano, że również cytomegalowirus (CMV) mogą wnikać do mastocytów i w nich replikować [31], a reowirusy infekują komórki CBMC [10]. King i wsp. [45,46] wskazali natomiast, że komórki linii KU812 nie są podatne na infekcję wirusem RSV, nawet w obecności swoistej surowicy odpornościowej. Także Shirato i Taguchi [71] wskazali, że komórki linii HMC-1 nie są podatne na infekcję wirusem RSV.

Niezwykle ciekawe i intrygujące są dane dotyczące infekcji mastocytów przez wirus zespołu nabytego braku odporności (HIV-1). W roku 2001 została opublikowana praca Li i wsp. [53], w której wykazano, że prekursorzy komórek tucznych izolowane z krwi obwodowej człowieka, charakteryzujące się między innymi ekspresją cząsteczki CD4 oraz receptorów dla chemokin CCR3, CCR5 i CXCR4, są podatne na infekcję wirusem HIV-1 (szczepem M-tropowym) w warunkach *in vitro*. Co więcej, autorzy stwierdzili, że w krwi pacjentów z AIDS można wykryć komórki tryptazododatnie wykazujące ekspresję wirusowego białka p24. Obserwacje te zostały następnie potwierdzone przez Bannerta i wsp. [3], którzy udokumentowali podatność progenitorowych komórek CBMC na infekcję szczepem M-tropowym, ale nie T-tropowym, wirusa HIV-1 i wskazali, iż komórki te cechują się ekspresją cząsteczek CCR3, CCR5, CXCR4 i, chociaż w mniejszym stopniu, CD4. Wykazali również, iż blokowanie CCR5 swoistymi przeciwciałami powoduje znaczące hamowanie wnikania wirusa do badanych komórek. Ponadto autorzy jednoznacznie udokumentowali, poprzez ocenę ekspresji białka p24, że w komórkach CBMC dochodzi do replikacji wirusa HIV-1. Interesujące wydają się również dane, że replikacja wirusa HIV-1 w komórkach progenitorowych mastocytów jest w znacznym stopniu hamowana przez IL-16, cytokinę wiążącą się z cząsteczką CD4 [68]. Taub i wsp. [84] w doskonałych zaplanowanych doświadczeniach udokumentowali, iż komórki HMC-1, wykazujące wysoką ekspresję cząsteczek CXCR4, ale nie CCR5, i niską cząsteczek CD4, są podatne na infekcję szczepem X4 wirusa HIV-1, zaś mastocyty izolowane z wątroby płodowej, cechujące się znaczącą ekspresją zarówno CXCR4 jak i CCR5, ale niską cząsteczek CD4, mogą być infekowane zarówno szczepem X4 jak i R5. Infekcja komórek HMC-1 była częściowo blokowana przez przeciwciała anti-CXCR4 lub anti-CD4 i całkowicie blokowana przy jednoczesnym zastosowaniu obu swoistych przeciwciał. Po preinkubacji komórek HMC-1 z cytokinami stymulującymi ekspresję CCR5, to jest TNF i transformującym czynnikiem wzrostu (TGF)- $\beta 1$, dochodziło do infekcji komórek szczepem R5, a infekcja była blokowana przez ligandy tego receptora. Wyniki powyższych badań jednoznacznie wskazują, że szczep X4 wirusa HIV-1 wnika do komórek tucznych wiążąc się z cząsteczkami CD4 i CXCR4. Co więcej, dojrzałe mastocyty, niewykazujące ekspresji cząsteczek CCR5, CXCR4 i CD4, są odporne na infekcję wirusem HIV-1 [78].

Bannert i wsp. [3] sugerują, iż dojrzałe komórki tuczne rezydujące w tkankach mogą stanowić idealny rezerwuuar w przewlekłej infekcji wirusem HIV-1. Zgodnie z ich koncepcją znajdujące się w krwiobiegu podatne na wirusa progenitorowe mastocyty zostają zainfekowane wirusem HIV-1 i ostatecznie, po przejściu z naczyń krwionośnych do tkanek, przez długi czas mogą pozostawać w tkankach w stanie infekcji latentnej. Słuszność tej hipotezy została potwierdzona w badaniach Sundstroma i wsp. [80]. Zainfekowane wirusem HIV-1 progenitorowe komórki tuczne człowieka po 12–14 tygodniach hodowli *in vitro* przechodzą w latentnie zainfekowane dojrzałe mastocyty. Co więcej, stymulacja zainfekowanych dojrzałych komórek tucznych agonistami cząsteczek TLR2, TLR4 i TLR9 indukuje ponowną replikację wirusa. Ci sami autorzy jako pierwsi wskazali także, że dojrzałe tkankowe mastocyty izolowane z łożyska kobiet HIV-1⁺ są zainfekowane tym wirusem [78]. Równie interesujące są ostatnie doniesienia, iż u osób zarażonych wirusem HIV-1, z podwyższonym na skutek choroby atopowej lub pasożytniczej poziomem IgE, progenitorowe komórki tuczne są bardziej podatne na infekcję szczepami X4 i R5X4 tego wirusa niż szczepem R5, co jest prawdopodobnie wynikiem zwiększonej ekspresji cząsteczki CXCR4 indukowanej agregacją Fc ϵ RI przez kompleksy IgE-antygen [79]. Rozważając, że także cząsteczka CCR3 może być koreceptorem wirusa HIV-1 [16,30,34] warto podkreślić, iż białko Tat wirusa HIV znacząco zwiększa błonową ekspresję tego receptora na mastocytach [18].

WIRUSY STYMULUJĄ KOMÓRKI TUCZNE DO WYDZIELANIA MEDIATORÓW

Rozważając potencjalną rolę mastocytów zarówno w patogenezie chorób wirusowych, jak i w mechanizmach przeciwwirusowej odporności wrodzonej i nabytej podstawowe wydaje się ustalenie, czy w trakcie infekcji wirusowej może dochodzić do aktywacji komórek tucznych do degranulacji i w konsekwencji uwalniania szerokiej gamy mediatorów preformowanych oraz/lub syntezy i wydzielania eikozanoidów. Niezmiernie istotne jest także, czy wirusy bezpośrednio lub pośrednio indukują mastocyty do syntezy *de novo* cytokin i chemokin. Nie ulega bowiem wątpliwości, że wydzielane przez te komórki mediatory, cytokiny i chemokiny w różnorodny sposób wpływają na rozwój odporności wrodzonej i nabytej w odpowiedzi na infekcję wirusową, a także modulują przebieg wielu procesów patologicznych [26,27,59,70,87].

Wpływ wirusów na degranulację mastocytów i uwalnianie mediatorów preformowanych był, jak dotychczas, oceniany przez niewielu badaczy. Autorem pionierskiego doniesienia w tym zakresie jest Sugiyama [76], który już w latach 70 ub.w. zaobserwował degranulację i uwalnianie histaminy z komórek tucznych szczura w odpowiedzi na ich bezpośrednią ekspozycję na wirusa Sendai. Znamienną degranulację komórek linii RBL-2H3 oraz LAD, mierzoną stopniem uwalniania β -heksosaminidazy po 60 minutach inkubacji z wirusem dengi, zarówno żywym jak i inaktywowanym UV, opisali St. John i wsp. [75]. Obserwacje te autorzy potwierdzili badaniami z wykorzystaniem skaningowego mikroskopu elektronowego. Bardzo ciekawe dane przedstawili Taub i wsp. [84]. Wykazali bowiem, że komórki HMC-1 i CBMC zainfekowane wirusem HIV uwalniają

histaminę już po 12 godzinach od zakażenia. Co więcej, badane komórki niezainfekowane wirusem HIV uwalniają histaminę w odpowiedzi na stymulację glikoproteiną gp120 oraz kompleksem gp120 ze swoistym przeciwciałem, a reakcja ta jest istotnie hamowana przez przeciwciała anty-CXCR4. W innych badaniach nie obserwowano jednak degranulacji mastocytów i uwalniania mediatorów preformowanych w odpowiedzi na bezpośrednie działanie wirusa. Stwierdzono, że komórki CBMC nie uwalniają β -heksozaminidazy pod wpływem wirusa dengi, żywego lub inaktywowanego, nawet w obecności swoistych przeciwciał [45], a komórki BMMC nie uwalniają serotoniny w odpowiedzi na wirusa RSV [17]. Komórki linii HMC-1 nie uwalniają tryptazy i β -heksozaminidazy pod wpływem wirusa RSV [71], a infekcja komórek HMC-1 i KU812 rynowirusem RV14 nie powoduje ich degranulacji, mierzonej stopniem uwalniania histaminy [37]. Niezwykle intrygująca wydaje się przy tym obserwacja, iż 24 godziny po infekcji wirusem RV14 komórki HMC-1 i KU812 uwalniają znacząco więcej histaminy w odpowiedzi na stymulację pod wpływem anty-IgE w porównaniu z poziomem uwalniania histaminy z komórek niezainfekowanych. Co więcej, zablokowanie swoistymi przeciwciałami cząsteczek adhezji międzykomórkowej (ICAM)-1 znacząco zmniejsza uwalnianie tego mediatora z komórek zainfekowanych wirusem RV14 stymulowanych anty-IgE [37].

Nieliczne dane wskazują, że w trakcie infekcji wirusowej degranulacja mastocytów może zależeć od obecności swoistych przeciwciał przeciwwirusowych. Ida i wsp. [39] stwierdzili, że komórki RBL-2H3 uwalniają histaminę poprzez interakcję wirusa opryszczki i swoistych przeciwciał IgE, natomiast Dakhama i wsp. [17] obserwowali uwalnianie serotoniny z komórek BMMC uczulonych surowicą zawierającą przeciwciała IgE swoiste dla wirusa RSV i stymulowanych tym wirusem. Uwalnianie histaminy z komórek tucznych izolowanych z płuc pod wpływem glikoproteiny gp120 wirusa HIV jest wynikiem wiązania się gp120 z domeną V_H3 IgE [66].

Ciekawe są obserwacje, że w trakcie infekcji wirusowej może dochodzić do pośredniej aktywacji mastocytów do degranulacji. Shirato i Taguchi [71] w przekonywający sposób wykazali, że komórki HMC-1 są aktywowane do uwalniania mediatorów preformowanych przez zainfekowane wirusem RSV komórki nabłonkowe dróg oddechowych, przy czym niezbędny jest bezpośredni kontakt obu populacji komórek. Udokumentowano także, iż komórki tuczne izolowane z serca lub płuc człowieka są aktywowane do uwalniania histaminy i/lub tryptazy pod wpływem białka Fv, białka syntetyzowanego w wątrobie w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby. Autorzy udokumentowali przy tym, że białko Fv wiąże się z domeną V_H3 IgE [29,67].

Obecnie brak jest danych dotyczących bezpośredniego wpływu wirusów na syntezę i wydzielanie przez komórki tuczne eikozanoidów. Jedynie Genovese i wsp. [29] zanotowali syntezę prostaglandyny (PG) D_2 i leukotrienu (LT) C_4 przez mastocyty izolowane z serca człowieka w odpowiedzi na aktywację białkiem Fv. Wykazano natomiast, że niektóre wirusy stymulują wytwarzanie *de novo* cytokin i chemokin przez mastocyty. Wydaje się dobrze udokumentowane, że w odpowiedzi na wniknięcie wirusa dengi komórki tuczne syntetyzują wiele cytokin

i chemokin. Opisano syntezę IL-1 β i IL-6, ale nie czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF), przez komórki KU812, a także chemokin CCL3, CCL4 i CCL5, ale nie CXCL5 i CXCL8, przez komórki linii HMC-1 i KU812 oraz CCL5 przez komórki CBMC [8,45,46]. Najwyższy poziom syntezy IL-1 β i IL-6 oraz chemokin CCL3 i CCL4 obserwowano po 72 godzinach od infekcji; wysoki poziom syntezy CCL5 stwierdzono już 24 godziny od infekcji. Zainfekowane wirusem dengi komórki CBMC i HMC-1 wytwarzają także TNF [6]. Równie ciekawe są badania St. Johna i wsp. [75], którzy zaobserwowali, że infekcja komórek RBL wirusem dengi prowadzi do znaczącego zwiększenia ekspresji TNF, i to już po 1 godzinie, oraz IL-6 i IFN- α , a także chemokin CCL5, CXCL12 i CX3CL1. Co więcej, autorzy w przekonujący sposób udokumentowali, iż do zwiększenia ekspresji CXCL12 i IFN- α w zainfekowanych wirusem dengi komórkach RBL dochodzi po rozpoznaniu wirusowego RNA poprzez cząsteczki RIG-I i MDA5, a nie przez receptor TLR3, zaś do podwyższonej syntezy TNF dochodzi w wyniku detekcji wirusowego RNA przez cząsteczki zarówno RIG-I i MDA5, jak i TLR3.

Hosoda i wsp. [37] stwierdzili, że infekcja komórek linii HMC-1 rynowirusem RV14 nie indukuje syntezy IL-1 β , IL-3, IL-5, TNF, GM-CSF, IFN- γ i CXCL8, a po infekcji komórek KU812 nie obserwowano wytwarzania IL-4 i CCL11 i jedynie niewielką syntezę IL-6. Autorzy stwierdzili przy tym, że zainfekowane wirusem RV14 komórki HMC-1 wydzielają znacząco więcej CXCL8 i GM-CSF, a komórki KU812 istotnie więcej IL-4 i IL-6, w odpowiedzi na stymulację pod wpływem estru forbolu (PMA) z jonoforem wapniowym A23187 lub anty-IgE. Indukcję transkryptów IFN- β i CCL5 i/lub genów stymulowanych przez IFN- β - MxA i ISG15 zaobserwowano w komórkach tucznych izolowanych ze skóry człowieka zainfekowanych *in vitro* hantawirusami; ekspresję mRNA dla CCL5 i IFN- β obserwowano po 24 godzinach, a MxA i ISG15 po 48 godzinach od infekcji [33]. Burke i wsp. [10] wykazali, że komórki CBMC zainfekowane reowirusem generują znaczące ilości chemokiny CXCL8 natomiast Kulka i wsp. [49] zanotowali syntezę IFN- α przez komórki tuczne wyprowadzone z komórek progenitorowych CD34 $^+$ (HCMC). IFN- α jest syntetyzowany także przez komórki HCMC w odpowiedzi na stymulację wirusem grypy PR8 oraz wirusem RSV [49]. Wirus RSV, podobnie jak adenowirusy, nie aktywują natomiast komórek KU812 i HMC-1 do syntezy chemokin CCL5, CCL3 i CCL4 [45]. Wykazano także, że infekcja komórek BMMC przez wirusa Newcastle aktywuje te komórki do syntezy znaczących ilości CCL3 i CCL5 [65].

SYNTEZA I UWALNIANIE MEDIATORÓW POD WPLYWEM SYNTETYCZNYCH LIGANDÓW CZĄSTECZEK TLR3, TLR7/8 I TLR9

W ostatnich latach do oceny wydzielania mediatorów przez mastocyty stosowano syntetyczne analogi genomów wirusowych, to jest kwas poliryboinozylowy: polirybocytydylowego (poly(I: C)) będący analogiem dsRNA i ligandem cząsteczki TLR3, syntetyczny związek imidazolowy R848 będący ligandem cząsteczek TLR7/8 oraz oligonukleotydy DNA zawierające sekwencję CpG (CpG ODN) wiążące się do cząsteczki TLR9. Bez wątpienia badania z użyciem tych syntetycznych ligandów dostarczyły wielu cennych informacji w zakresie aktywacji mastocytów



przez czynniki pochodzenia wirusowego. Zdecydowana większość prac dotyczyła jednak jedynie wpływu aktywacji cząsteczek TLR3, TLR7/8 lub TLR9 na syntezę *de novo* i wydzielanie cytokin i chemokin.

Szerokie badania przeprowadzili Burke i wsp. [10] na komórkach BMMC. Autorzy wykazali, że aktywowane poly(I: C) komórki po 24 godzinach syntetyzują i wydzielają CCL2, CCL4, CXCL2, CXCL8 i CXCL10, ale nie syntetyzują CCL5, CXCL9, CXCL11 oraz cytokin IFN- α i IL-6. Kulka i wsp. [49] udokumentowali, że komórki HMC-1, LAD i HCMC w odpowiedzi na 30-minutową stymulację dsRNA wykazują ekspresję transkryptów IFN- α i IFN- β , a komórki HCMC wydzielają IFN- α po 8 godzinach od aktywacji. W tych samych badaniach wykazano, iż poly(I: C) nie indukuje wytwarzania TNF, IL-1 β , IL-5 i GM-CSF przez komórki HCMC, ale co niezwykle intrygujące, zwiększa syntezę tych cytokin w odpowiedzi na stymulację IgE-zależną. Udokumentowano także, iż stymulacja komórek BMMC poly(I: C) prowadzi do ekspresji transkryptów IFN- β , ISG15, CCL5 i CXCL10 oraz do syntezy i wydzielania CCL3 i CCL5, ale nie IL-6, IL-13 i chemokiny CCL2 [65]. Z kolei Matsushima i wsp. [54] wskazali, że mastocyty izolowane ze skóry płodów mysich syntetyzują cytokiny TNF i IL-6, ale nie IL-13, oraz chemokiny CCL3, CCL4 i CCL5 po stymulacji poly(I: C). Komórki CBMC nie syntetyzują CCL3 w odpowiedzi na poly(I: C), ale w obecności IFN- γ obserwuje się wytwarzanie tej cytokiny [81]. Podobnie wydzielanie IL-6 i IL-13 z komórek P815 pod wpływem poly(I: C) jest zwiększone w obecności GM-CSF [94]. Dane wydają się wskazywać, że aktywacja mastocytów pod wpływem poly(I: C) nie stymuluje degranulacji i uwalniania mediatorów preformowanych [49,54,65] i nie wpływa na stopień degranulacji w reakcji z anty-IgE [49]. Jedynie Kulka i wsp. [49] wykazali, że syntetyczny ligand TLR3 indukuje nieznaczną syntezę LT cysteinowych (cysLT), ale istotnie podwyższa syntezę tych mediatorów przez komórki HCMC w odpowiedzi na stymulację antygenem. Burke i wsp. [10] nie obserwowali syntezy LTC₄ przez komórki CBMC w odpowiedzi na stymulację przez poly(I: C).

Nieliczne prace dokumentują syntezę cytokin przez mastocyty pod wpływem stymulacji poprzez cząsteczki TLR7/8 lub TLR9. Komórki tuczne izolowane ze skóry płodów, ale nie komórki BMMC, wydzielają TNF i IL-6, ale nie IL-13, oraz chemokiny CCL3, CCL4 i CCL5 w odpowiedzi na ligandy zarówno TLR7/8, jak TLR9. W tych samych warunkach R848 i CpG ODN nie indukują degranulacji, mierzonej stopniem uwalniania β -heksozaminidazy, tych komórek [54,98]. Syntetyczny ligand TLR7/8 aktywuje komórki P815 do syntezy IL-6 i IL-13, przy czym synteza tych cytokin jest zwiększana przez GM-CSF [94]. Także ligand TLR9 stymuluje wytwarzanie IL-6, ale nie IL-4 i IL-5, przez komórki BMMC [40,93]. Kulka i wsp. [49] wykazali, że CpG ODN indukuje wydzielanie TNF, IL-1 β oraz syntezę cysLT z komórek HCMC i LAD.

WPLYW STYMULACJI CZĄSTECZEK TLR3, TLR7/8 I TLR9 NA AKTYWNOŚĆ MASTOCYTÓW

W nielicznych pracach wykazano, że stymulacja komórek tucznych syntetycznymi ligandami TLR3, TLR7/8 lub TLR9 może wpływać również na inne, poza

syntezą i wydzielaniem mediatorów, aktywności komórek. Szczególnie intrygujące wydają się obserwacje Kulki i Metcalfe [50]. Autorzy jednoznacznie udokumentowali, że poly(I: C) oraz CpG ODN, w sposób zależny od dawki, hamują adhezję komórek LAD do białek macierzy pozakomórkowej (ECM) fibronektyny i witronektyny. Co więcej, poly(I: C) hamuje adhezję mastocytów nawet we wczesnym etapie procesu i istotnie zmniejsza adhezję komórek LAD do fibronektyny i witronektyny stymulowaną czynnikiem komórek macierzystych (SCF) lub poprzez Fc ϵ RI. Autorzy udokumentowali ponadto, że wzmagana przez fibronektynę degranulacja komórek LAD pod wpływem reakcji IgE-zależnej jest obniżana w obecności poly(I: C).

Aktywacja cząsteczki TLR3 może również wpływać na fenotyp mastocytów. Ciekawe badania przeprowadzili Orinska i wsp. [65]. Autorzy zaobserwowali, że stymulacja tego receptora istotnie wpływa na morfologię dojrzałych komórek tucznych. Mastocyty jamy otrzewnej myszy pod wpływem poly(I: C) wykazują zwiększoną ekspresję cząsteczek MHC klasy II i cząsteczek CD28 i CD80, receptorów dla dopełniacza (CD21/35) oraz Fc γ RII/III. W danych warunkach jednocześnie obserwuje się obniżenie ekspresji CD117. Stymulacja komórek tucznych poly(I: C) indukuje także zwiększenie ekspresji TLR3. Interesujące wydają się obserwacje, że również wirus Newcastle powoduje podwyższenie poziomu ekspresji cząsteczek CD28 i CD80 a obniżenie ekspresji CD117. Inni autorzy zaobserwowali, że poly(I: C) nie moduluje ekspresji Fc ϵ RI i CD117 na komórkach LAD [50]. Stwierdzono także, że poly(I: C) nie moduluje poziomu ekspresji cząsteczek CD29, CD49c i CD49d, ale modyfikuje konformację CD29 i obniża ekspresję miejsca aktywnego tej cząsteczki [50]. Chociaż, jak przedstawiono wcześniej, w miejscach infekcji wirusowej obserwuje się zwiększoną liczebność mastocytów praktycznie nie ma danych, iż wirusy mogą bezpośrednio lub pośrednio indukować ich chemotaksję. Jedynie Taub i wsp. [84] zaobserwowali, że komórki HMC-1 i CBMC zainfekowane wirusem HIV-1 wykazują znacząco zmniejszoną chemotaksję w odpowiedzi na działanie CXCL8, CXCL12 i IL-16, natomiast de Paulis i wsp. [18] wskazali, że białko Tat wirusa HIV-1 jest czynnikiem chemotaktycznym dla komórek tucznych izolowanych z płuc człowieka, a efekt ten jest indukowany poprzez receptor CCR3. Ciekawe informacje przedstawili Brown i wsp. [7]. Autorzy wykazali, że infekcja komórek KU812 wirusem dengi może indukować apoptozę tych komórek. Co ciekawe, komórki tuczne, w których stwierdzono ekspresję białka E wirusa dengi zachowywały żywotność, natomiast komórki niewykazujące ekspresji tego białka ulegały apoptozie.

UWAGI KOŃCOWE

Wiele przesłanek wydaje się wskazywać, że komórki tuczne mogą odgrywać rolę w infekcjach wirusowych. Przesłanki te przedstawiono we wprowadzeniu do niniejszej pracy. Krytyczna analiza aktualnych informacji skłania jednak do konstatacji, iż obecnie nie jest jeszcze możliwe formułowanie jednoznacznych twierdzeń co do ewentualnego współdziałania mastocytów we wrodzonych i nabytych mechanizmach obronnych rozwijanych w trakcie infekcji wirusowej i/lub patomechanizmie chorób wirusowych. Badania nad tym zagadnieniem są jeszcze bardzo nieliczne, a prace prowadzono jedynie z wybranymi

Tabela 1. Wpływ działania wirusów/białek wirusowych/ligandów TLR na odpowiedź komórek tucznych

Wirus/białko wirusowe/syntetyczny ligand	Efekt
Wirus dengi, wirus Sendai, HIV-1, RSV, glikoproteina gp120 HIV-1, wirus opryszczki	degranulacja i uwalnianie mediatorów preformowanych
Białko Fv, poly(I: C), CpG ODN	synteza eikozanoidów
Wirus dengi, HIV-1, RV14, hantawirus, reowirus, poly(I: C), R848, CpG ODN	synteza <i>de novo</i> cytokin (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-13, TNF, IFN- α , IFN- β , GM-CSF)
Wirus dengi, HIV-1, hantawirus, reowirus, wirus Newcastle, poly(I: C), R848, CpG ODN	synteza <i>de novo</i> chemokin (CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CXCL2, CXCL8, CXCL10, CXCL12, CX3CL1)

rodzajami wirusów lub też z wykorzystaniem syntetycznych ligandów, i to często w zupełnie odmiennych warunkach doświadczalnych. Należy także podkreślić, iż większość badań prowadzono z wykorzystaniem różnych linii komórkowych, z pewnością różniących się istotnie tak fenotypowo jak i czynnościowo od komórek tucznych różnicujących się i dojrzewających w tkankach pod wpływem czynników mikrośrodowiska.

Obserwacje, że mastocyty mogą być komórkami docelowymi dla niektórych wirusów, takich jak wirus dengi, adenowirusy, hantawirusy, cytomegalowirusy, reowirusy oraz wirus HIV-1, a także że niektóre z nich (wirus dengi, cytomegalowirusy, wirus HIV-1) mogą replikować w mastocytach wydają się dobrze udokumentowane. Nie oznacza to jednak, iż inne wirusy też są zdolne do infekowania komórek tucznych. Proces wnikania wirusów do mastocytów, jak wykazały badania, może zależeć od integrin- β (hantawirusy), przebiegać z udziałem cząsteczek CD4 i/lub receptorów dla chemokin CXCR4, CCR3, CCR5 (wirus HIV-1) lub poprzez receptory Fc γ R z udziałem swoistych dla wirusa przeciwciał IgG (wirus dengi). W oparciu o te dane trudno jeszcze o próbę uogólnienia.

Wyniki aktualnych badań wskazują, że w trakcie infekcji wirusowej może dochodzić do degranulacji mastocytów i, w konsekwencji, do uwalniania mediatorów preformowanych, z których wiele wykazuje działanie prozapalne. W nielicznych pracach obserwowano również, iż komórki tuczne mogą być stymulowane wirusami do wytwarzania i wydzielania silnych mediatorów prozapalnych, to jest cysLT. Dane wydają się natomiast dobrze dokumentować, że wirusy indukują mastocyty do wytwarzania *de novo* wielu cytokin i chemokin, chociaż informacje w tym zakresie nie są do końca jednoznaczne (tab. 1). King i wsp. [46] podkreślają, że syntetyzowana przez mastocyty, w odpowiedzi na infekcję wirusem dengi, IL-6 powoduje zwiększenie przepuszczalności śródbłonna naczyniowego, a wydzielana w tych

samych warunkach IL-1 β w różnorodny sposób moduluje i aktywuje komórki endotelialne. Brown i wsp. [6] wykazali, iż inkubacja komórek śródbłonna z supernatantem z hodowli komórek tucznych zainfekowanych wirusem dengi prowadzi do zwiększenia ekspresji ICAM-1 i cząsteczek adhezji komórkowej naczyń (VCAM)-1 na komórkach endotelialnych. Można zatem sformułować tezę, że w trakcie infekcji wirusowej mastocyty, poprzez różne mediatory, promują rozwój zapalenia. Zapalenie jest ważnym mechanizmem obronnym, jednak gdy rozwija się nadmiernie może prowadzić do zmian patologicznych. Z naciskiem należy podkreślić, że w grupie wydzielanych przez mastocyty pod wpływem wirusów chemokin znajdują się CCL3, CCL4, CCL5 i CXCL8, które są silnymi chemoatraktantami limfocytów Tc. Chemokiny CCL5, CXCL1, CXCL8 i CXCL12 indukują natomiast rekrutację komórek NK. Badania Burke i wsp. [10] jednoznacznie wykazały, że uwalniana w dużej ilości z komórek tucznych pod wpływem poly(I: C) chemokina CXCL8 indukuje migrację komórek NK i T CD56⁺. W doskonale zaplanowanych doświadczeniach Orinska i wsp. [65] udokumentowali natomiast, że u myszy pozbawionych komórek tucznych rekrutacja limfocytów T CD8⁺ w odpowiedzi na dootrzewnową iniekcję poly(I: C) jest znacznie zredukowana; napływ tych limfocytów jest znamienne zwiększony w wyniku rekonstrukcji populacji otrzewnowych mastocytów. Wreszcie podkreślić należy, że wielu autorów wykazało, że w odpowiedzi na infekcję wirusową mastocyty wydzielają IFN typu I, cytokinę o podstawowym znaczeniu w odporności przeciwwirusowej.

Zagadnienie roli komórek tucznych w obronie przeciwwirusowej oraz w patomechanizmie chorób wywołanych przez wirusy jest niezwykle ciekawe i intrygujące. Niestety, informacje w tym zakresie są jeszcze fragmentaryczne i dalece niewystarczające. Nie ulega więc wątpliwości, że konieczne są dalsze, bardziej systematyczne i szczegółowe badania, aby jednoznacznie ustalić udział mastocytów w przebiegu procesów indukowanych infekcją wirusową.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Abraham S.N., St. John A.L.: Mast cell-orchestrated immunity to pathogens. *Nat. Rev. Immunol.*, 2010; 10: 440–452
- [2] Aravalli R.N., Hu S., Rowen T.N., Palmquist J.M., Lokensgard J.R.: Cutting edge: TLR2-mediated proinflammatory cytokine and chemokine production by microglial cells in response to herpes simplex virus. *J. Immunol.*, 2005; 175: 4189–4193
- [3] Bannert N., Farzan M., Friend D.S., Ochi H., Price K.S., Sodroski J., Boyce J.A.: Human mast cell progenitors can be infected by macrophage-tropic human immunodeficiency virus type 1 and retain virus with maturation *in vitro*. *J. Virol.*, 2001; 75: 10808–10814
- [4] Bauernfeind F., Ablasser A., Bartok E., Kim S., Schmid-Burgk J., Cavar T., Hornung V.: Inflammasomes: current understanding and open questions. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2010; 68: 765–783
- [5] Boehme K.W., Guerrero M., Compton T.: Human cytomegalovirus envelope glycoproteins B and H are necessary for TLR2 activation in permissive cells. *J. Immunol.*, 2006; 177: 7094–7102
- [6] Brown M.G., Hermann L.L., Issekutz A.C., Marshall J.S., Rowter D., Al-Afif A., Anderson R.: Dengue virus infection of mast cells triggers endothelial cell activation. *J. Virol.*, 2001; 85: 1145–1150



- [7] Brown M.G., Huang Y.Y., Marshall J.S., King C.A., Hoskin D.W., Anderson R.: Dramatic caspase-dependent apoptosis in antibody-enhanced dengue virus infection of human mast cells. *J. Leukoc. Biol.*, 2009; 85: 71–80
- [8] Brown M.G., King C.A., Sherren C., Marshall J.S., Anderson R.: A dominant role for FcγRII in antibody-enhanced dengue virus infection of human mast cells and associated CCL5 release. *J. Leukoc. Biol.*, 2006; 80: 1242–1250
- [9] Brzezińska-Błaszczuk E., Rdzany R.S.: The role of mast cells in innate immunity in antibacterial defense. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2005; 59: 544–553
- [10] Burke S.M., Issekutz T.B., Mohan K., Lee P.W., Shmulevitz M., Marshall J.S.: Human mast cell activation with virus-associated stimuli leads to the selective chemotaxis of natural killer cells by a CXCL8-dependent mechanism. *Blood*, 2008; 111: 5467–5476
- [11] Burzyn D., Rassa J.C., Kim D., Nepomnaschy I., Ross S.R., Piazzone L.: Toll-like receptor 4-dependent activation of dendritic cells by a retrovirus. *J. Virol.*, 2004; 78: 576–584
- [12] Busse W.W., Gern J.E.: Viruses in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1997; 100: 147–150
- [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] Castleman W.L., Owens S.B., Brundage-Anguish L.J.: Acute and persistent alterations in pulmonary inflammatory cells and airway mast cells induced by Sendai virus infection in neonatal rats. *Vet. Pathol.*, 1989; 26: 18–25
- [15] Castleman W.L., Sorkness R.L., Lemanske R.F. Jr, McAllister P.K.: Viral bronchiolitis during early life induces increased numbers of bronchiolar mast cells and airway hyperresponsiveness. *Am. J. Pathol.*, 1990; 137: 821–831
- [16] Choe H., Farzan M., Sun Y., Sullivan N., Rollins B., Ponath P.D., Wu L., Mackay C.R., LaRosa G., Newman W., Gerard N., Gerard C., Sodroski J.: The β-chemokine receptors CCR3 and CCR5 facilitate infection by primary HIV-1 isolates. *Cell*, 1996; 85: 1135–1148
- [17] Dakhama A., Park J.W., Taube C., Chayama K., Balhorn A., Joetham A., Wei X.D., Fan R.H., Swasey C., Miyahara N., Kodama T., Alvarez A., Takeda K., Gelfand E.W.: The role of virus-specific immunoglobulin E in airway hyperresponsiveness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2004; 170: 952–959
- [18] de Paulis A., De Palma R., Di Gioia L., Carfora M., Prevet N., Tosi G., Accolla R.S., Marone G.: Tat protein is an HIV-1-encoded β-chemokine homolog that promotes migration and up-regulates CCR3 expression on human FcεR1+ cells. *J. Immunol.*, 2000; 165: 7171–7179
- [19] Dietrich N., Rohde M., Geffers R., Kröger A., Hauser H., Weiss S., Gekara N.O.: Mast cells elicit proinflammatory but not type I interferon responses upon activation of TLRs by bacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010; 107: 8748–8753
- [20] Dolganiuc A., Oak S., Kodys K., Golenbock D.T., Finberg R.W., Kurt-Jones E., Szabo G.: Hepatitis C core and nonstructural 3 proteins trigger toll-like receptor 2-mediated pathways and inflammatory activation. *Gastroenterology*, 2004; 127: 1513–1524
- [21] Domagalski K., Tretyan A., Pawłowska M., Szczepanek J., Halota W.: Działanie interferonów typu III i ich rola w odpowiedziach immunologicznych. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2010; 64: 522–533
- [22] Dulek D.E., Peebles R.S. Jr: Viruses and asthma. *Biochim. Biophys. Acta*, 2011; 11: 1080–1090
- [23] Everard M.L., Fox G., Walls A.F., Quint D., Fifield R., Walters C., Swarbrick A., Milner A.D.: Tryptase and IgE concentrations in the respiratory tract of infants with acute bronchiolitis. *Arch. Dis. Child.*, 1995; 72: 64–69
- [24] Feng B.S., He S.H., Zheng P.Y., Wu L., Yang P.C.: Mast cells play a crucial role in *Staphylococcus aureus* peptidoglycan-induced diarrhea. *Am. J. Pathol.*, 2007; 171: 537–547
- [25] Franceschini B., Russo C., Dioguardi N., Grizzi F.: Increased liver mast cell recruitment in patients with chronic C virus-related hepatitis and histologically documented steatosis. *J. Viral. Hepat.*, 2007; 14: 549–555
- [26] Galli S.J., Grimaldeston M., Tsai M.: Immunomodulatory mast cells: negative, as well as positive, regulators of immunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 2008; 8: 478–486
- [27] Galli S.J., Kalesnikoff J., Grimaldeston M.A., Piliponsky A.M., Williams C.M., Tsai M.: Mast cells as „tunable” effector and immunoregulatory cells: recent advances. *Annu. Rev. Immunol.*, 2005; 23: 749–786
- [28] Gavrillovskaia I.N., Shepley M., Shaw R., Ginsberg M.H., Mackow E.R.: β3 integrins mediate the cellular entry of hantaviruses that cause respiratory failure. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998; 95: 7074–7079
- [29] Genovese A., Borgia G., Bouvet J.P., Deteraki 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
- [30] Ghorpade A., Xia M.Q., Hyman B.T., Persidsky Y., Nukuna A., Bock P., Che M., Limoges J., Gendelman H.E., Mackay C.R.: Role of the β-chemokine receptors CCR3 and CCR5 in human immunodeficiency virus type 1 infection of monocytes and microglia. *J. Virol.*, 1998; 72: 3351–3361
- [31] Gibbons A.E., Price P., Robertson T.A., Papadimitriou J.M., Shellam G.R.: Replication of murine cytomegalovirus in mast cells. *Arch. Virol.*, 1990; 115: 299–307
- [32] Gieryńska M., Schollenberger A.: Molekularne rozpoznawanie zakażeń wirusowych – stymulacja odpowiedzi immunologicznej. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2011; 65: 299–313
- [33] Guhl S., Franke R., Schielke A., John R., Krüger D.H., Babina M., Rang A.: Infection of *in vivo* differentiated human mast cells with hantaviruses. *J. Gen. Virol.*, 2010; 91: 1256–1261
- [34] He J., Chen Y., Farzan M., Choe H., Ohagen A., Gartner S., Busciglio J., Yang X., Hofmann W., Newman W., Mackay C.R., Sodroski J., Gabuzda D.: CCR3 and CCR5 are co-receptors for HIV-1 infection of microglia. *Nature*, 1997; 385: 645–649
- [35] Higuchi H., Hara M., Yamamoto K., Miyamoto T., Kinoshita M., Yamada T., Uchiyama K., Matsumori A.: Mast cells play a critical role in the pathogenesis of viral myocarditis. *Circulation*, 2008; 118: 363–372
- [36] Holt P.G., Sly P.D.: Interactions between RSV infection, asthma, and atopy: unraveling the complexities. *J. Exp. Med.*, 2002; 196: 1271–1275
- [37] 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
- [38] Hsu C.L., Neilsen C.V., Bryce P.J.: IL-33 is produced by mast cells and regulates IgE-dependent inflammation. *Plos One*, 2010; 5: e11944
- [39] 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
- [40] 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
- [41] Inomata N., Tomita H., Ikezawa Z., Saito H.: Differential gene expression profile between cord blood progenitor-derived and adult progenitor-derived human mast cells. *Immunol. Lett.*, 2005; 98: 265–271
- [42] Jolly S., Detilleux J., Desmecht D.: Extensive mast cell degranulation in bovine respiratory syncytial virus-associated paroxysmal respiratory distress syndrome. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2004; 97: 125–136
- [43] Kadowaki N., Liu Y.J.: Natural type I interferon-producing cells as a link between innate and adaptive immunity. *Hum. Immunol.*, 2002; 63: 1126–1132
- [44] Kalesnikoff J., Galli S.J.: New developments in mast cell biology. *Nat. Immunol.*, 2008; 9: 1215–1223
- [45] King C.A., Anderson R., Marshall J.S.: Dengue virus selectively induces human mast cell chemokine production. *J. Virol.*, 2002; 76: 8408–8419
- [46] King C.A., Marshall J.S., Alshurafa H., Anderson R.: Release of vasoactive cytokines by antibody-enhanced dengue virus infection of a human mast cell/basophil line. *J. Virol.*, 2000; 74: 7146–7150
- [47] Kloepper K.M., Gern J.E.: Virus/allergen interactions and exacerbations of asthma. *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, 2010; 30: 553–563
- [48] Kubo Y., Fukuishi N., Yoshioka M., Kawasoe Y., Iriguchi S., Imajo N., Yasui Y., Matsui N., Akagi M.: Bacterial components regulate the expression of Toll-like receptor 4 on human mast cells. *Inflamm. Res.*, 2007; 56: 70–75
- [49] 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
- [50] Kulka M., Metcalfe D.D.: TLR3 activation inhibits human mast cell attachment to fibronectin and vitronectin. *Mol. Immunol.*, 2006; 43: 1579–1586

- [51] Kurt-Jones E.A., Chan M., Zhou S., Wang J., Reed G., Bronson R., Arnold M.M., Knipe D.M., Finberg R.W.: Herpes simplex virus 1 interaction with Toll-like receptor 2 contributes to lethal encephalitis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004; 101: 1315–1320
- [52] Kurt-Jones E.A., Popova L., Kwinn L., Haynes L.M., Jones L.P., Tripp R.A., Walsh E.E., Freeman M.W., Golenbock D.T., Anderson L.J., Finberg R.W.: Pattern recognition receptors TLR4 and CD14 mediate response to respiratory syncytial virus. *Nat. Immunol.*, 2000; 1: 398–401
- [53] Li Y., Li L., Wadley R., Reddel S.W., Qi J.C., Archis C., Collins A., Clark E., Cooley M., Kouts S., Naif H.M., Alali M., Cunningham A., Wong G.W., Stevens R.L., Krilis S.A.: Mast cells/basophils in the peripheral blood of allergic individuals who are HIV-1 susceptible due to their surface expression of CD4 and the chemokine receptors CCR3, CCR5, and CXCR4. *Blood*, 2001; 97: 3484–3490
- [54] Matsushima H., Yamada N., Matsue H., Shimada S.: TLR3-, TLR7-, and TLR9-mediated production of proinflammatory cytokines and chemokines from murine connective tissue type skin-derived mast cells but not from bone marrow-derived mast cells. *J. Immunol.*, 2004; 173: 531–541
- [55] McCurdy J.D., Olynch T.J., Maher L.H., Marshall J.S.: Cutting edge: distinct Toll-like receptor 2 activators selectively induce different classes of mediator production from human mast cells. *J. Immunol.*, 2003; 170: 1625–1629
- [56] McLachlan J.B., Abraham S.N.: Studies of the multifaceted mast cell response to bacteria. *Curr. Opin. Microbiol.*, 2001; 4: 260–266
- [57] Medzhitov R.: Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature*, 2007; 449: 819–826
- [58] Metcalfe D.D., Baram D., Mekori Y.A.: Mast cells. *Physiol. Rev.*, 1997; 77: 1033–1079
- [59] Metz M., Grimaldeston M.A., Nakae S., Piliponsky A.M., Tsai M., Galli S.J.: Mast cells in the promotion and limitation of chronic inflammation. *Immunol. Rev.*, 2007; 217: 304–328
- [60] Mokhtarian F., Griffin D.E.: The role of mast cells in virus-induced inflammation in the murine central nervous system. *Cell. Immunol.*, 1984; 86: 491–500
- [61] Mrabet-Dahbi S., Metz M., Dudeck A., Zuberbier T., Maurer M.: Murine mast cells secrete a unique profile of cytokines and prostaglandins in response to distinct TLR2 ligands. *Exp. Dermatol.*, 2009; 18: 437–444
- [62] Murawski M.R., Bowen G.N., Cerny A.M., Anderson L.J., Haynes L.M., Tripp R.A., Kurt-Jones E.A., Finberg R.W.: Respiratory syncytial virus activates innate immunity through Toll-like receptor 2. *J. Virol.*, 2009; 83: 1492–1500
- [63] Murray C.S., Simpson A., Custovic A.: Allergens, viruses, and asthma exacerbations. *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 2004; 1: 99–104
- [64] 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
- [65] Orinska Z., Bulanova E., Budagian V., Metz M., Maurer M., Bulfone-Paus S.: TLR3-induced activation of mast cells modulates CD8⁺ T-cell recruitment. *Blood*, 2005; 106: 978–987
- [66] Patella V., Florio G., Petraroli A., Marone G.: HIV-1 gp120 induces IL-4 and IL-13 release from human FcεRI⁺ cells through interaction with the V_H3 region of IgE. *J. Immunol.*, 2000; 164: 589–595
- [67] Patella V., Giuliano A., Bouvet J.P., Marone G.: Endogenous super-allergen protein Fv induces IL-4 secretion from human FcεRI⁺ cells through interaction with the V_H3 region of IgE. *J. Immunol.*, 1998; 161: 5647–5655
- [68] Qi J.C., Stevens R.L., Wadley R., Collins A., Cooley M., Naif H.M., Nasr N., Cunningham A., Katsoulotos G., Wanigasek Y., Roufogalis B., Krilis S.A.: IL-16 regulation of human mast cells/basophils and their susceptibility to HIV-1. *J. Immunol.*, 2002; 168: 4127–4134
- [69] Sato A., Linehan M.M., Iwasaki A.: Dual recognition of herpes simplex viruses by TLR2 and TLR9 in dendritic cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006; 103: 17343–17348
- [70] Shelburne C.P., Abraham S.N.: The mast cell in innate and adaptive immunity. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2011; 716: 162–185
- [71] Shirato K., Taguchi F.: Mast cell degranulation is induced by A549 airway epithelial cell infected with respiratory syncytial virus. *Virology*, 2009; 386: 88–93
- [72] Sigurs N.: Epidemiologic and clinical evidence of a respiratory syncytial virus-reactive airway disease link. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001; 163: S2–S6
- [73] Sorden S.D., Castleman W.L.: Virus-induced increases in airway mast cells in brown Norway rats are associated with enhanced pulmonary viral replication and persisting lymphocytic infiltration. *Exp. Lung Res.*, 1995; 21: 197–213
- [74] Sorden S.D., Castleman W.L.: Virus-induced increases in bronchiolar mast cells in Brown Norway rats are associated with both local mast cell proliferation and increases in blood mast cell precursors. *Lab. Invest.*, 1995; 73: 197–204
- [75] 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
- [76] Sugiyama K.: Histamine release from rat mast cells induced by Sendai virus. *Nature*, 1977; 270: 614–615
- [77] Sun Q., Wang D., She R., Li W., Liu S., Han D., Wang Y., Ding Y.: Increased mast cell density during the infection with velogenic Newcastle disease virus in chickens. *Avian Pathol.*, 2008; 37: 579–585
- [78] Sundstrom J.B., Ellis J.E., Hair G.A., Kirshenbaum A.S., Metcalfe D.D., Yi H., Cardona A.C., Lindsay M.K., Ansari A.A.: Human tissue mast cells are an inducible reservoir of persistent HIV infection. *Blood*, 2007; 109: 5293–5300
- [79] Sundstrom J.B., Hair G.A., Ansari A.A., Secor W.E., Gilfillan A.M., Metcalfe D.D., Kirshenbaum A.S.: IgE-FcεRI interactions determine HIV coreceptor usage and susceptibility to infection during ontogeny of mast cells. *J. Immunol.*, 2009; 182: 6401–6409
- [80] Sundstrom J.B., Little D.M., Villinger F., Ellis J.E., Ansari A.A.: Signaling through Toll-like receptors triggers HIV-1 replication in latently infected mast cells. *J. Immunol.*, 2004; 172: 4391–4401
- [81] 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
- [82] Takeuchi O., Akira S.: Innate immunity to virus infection. *Immunol. Rev.*, 2009; 227: 75–86
- [83] Tan W.C.: Viruses in asthma exacerbations. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2005; 11: 21–26
- [84] Taub D.D., Mikovits J.A., Nilsson G., Schaffer E.M., Key M.L., Petrow-Sadowski C., Ruscetti F.W.: Alterations in mast cell function and survival following *in vitro* infection with human immunodeficiency virus-1 through CXCR4. *Cell. Immunol.*, 2004; 230: 65–80
- [85] Thompson A.J., Locarnini S.A.: Toll-like receptors, RIG-I-like RNA helicases and the antiviral innate immune response. *Immunol. Cell Biol.*, 2007; 85: 435–445
- [86] Thompson M.R., Kaminski J.J., Kurt-Jones E.A., Fitzgerald K.A.: Pattern recognition receptors and the innate immune response to viral infection. *Viruses*, 2011; 3: 920–940
- [87] Tsai M., Grimaldeston M., Galli S.J.: Mast cells and immunoregulation/immunomodulation. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2011; 716: 186–211
- [88] Tuchinda M., Dhorranintra B., Tuchinda P.: Histamine content in 24-hour urine in patients with dengue haemorrhagic fever. *Southeast Asian J. Trop. Med. Publ. Health*, 1977; 8: 80–83
- [89] Varadaradjalou S., Féger F., Thiebtemont N., Hamouda N.B., Pleau J.M., Dy M., Arock M.: Toll-like receptor 2 (TLR2) and TLR4 differentially activate human mast cells. *Eur. J. Immunol.*, 2003; 33: 899–906
- [90] Wang D., Liu Y., She R., Xu J., Liu L., Xiong J., Yang Y., Sun Q., Peng K.: Reduced mucosal injury of SPF chickens by mast cell stabilization after infection with very virulent infectious bursal disease virus. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2009; 131: 229–237
- [91] Wang D., Xiong J., She R., Liu L., Zhang Y., Luo D., Li W., Hu Y., Wang Y., Zhang Q., Sun Q.: Mast cell mediated inflammatory response in chickens after infection with very virulent infectious bursal disease virus. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2008; 124: 19–28
- [92] 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
- [93] 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; 36: 760–769
- [94] Yang H., Wei J., Zhang H., Lin L., Zhang W., He S.: Upregulation of Toll-like receptor (TLR) expression and release of cytokines from P815 mast cells by GM-CSF. *BMC Cell. Biol.*, 2009; 10: 37



- [95] 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
- [96] Yoshioka M., Fukuishi N., Kubo Y., Yamanobe H., Ohsaki K., Kawasoe Y., Murata M., Ishizumi A., Nishii Y., Matsui N., Akagi M.: Human cathelicidin CAP18/LL-37 changes mast cell function toward innate immunity. *Biol. Pharm. Bull.*, 2008; 31: 212–226
- [97] Yu M., Levine S.J.: Toll-like receptor, RIG-I-like receptors and the NLRP3 inflammasome: key modulators of innate immune responses to double-stranded RNA viruses. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2011; 22: 63–72
- [98] Zhu F.G., Marshall J.S.: CpG-containing oligodeoxynucleotides induce TNF- α and IL-6 production but not degranulation from murine bone marrow-derived mast cells. *J. Leukoc. Biol.*, 2001; 69: 253–262

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.