

Mastocyty i ich udział w patogenezie wybranych chorób skóry

Mast cells and their role in pathogenesis of selected skin diseases

Agata Zawadzka¹, Magdalena Lange², Bogusław Nedoszytko², Monika Sikorska², Michał Żmijewski³,
Agata Zauszkiewicz-Pawlak³, Roman Nowicki²

¹Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku

²Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

³Katedra i Zakład Histologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Mastocyty, powstające w komórkach hematopoetycznych szpiku kostnego, uwalniają wiele substancji biologicznie czynnych (cytokiny, chemokiny, czynniki wzrostu, neuropeptydy oraz enzymy proteolityczne). Na powierzchni mastocytów znajduje się wiele receptorów determinujących ich funkcje oraz umożliwiających ich interakcje z komórkami układu immunologicznego i neuroendokrynnego skóry. W mastocytozie dochodzi do klonalnej proliferacji MCs, które gromadzą się w tkankach, przede wszystkim w skórze i w szpiku kostnym. W ciężkich postaciach układowych choroby nacieczenie narządów prowadzi do upośledzenia ich funkcji. U chorych zarówno na skórą, jak i układową postać mastocytozy dochodzi do rozwoju objawów zależnych od mediatorów uwalnianych przez mastocyty w procesie degranulacji. W atopowym zapaleniu skóry MCs biorą udział w reakcji nadwrażliwości typu I, promują różnicowanie się limfocytów w kierunku Th2 lub Th1, wydzielają mediatory biorące udział w patogenezie świądu, pobudzają chemotaksję limfocytów i komórek dendrytycznych do skóry oraz przyczyniają się do rozwoju przewlekłego stanu zapalnego skóry. W łuszczycy w obrębie zmian skórnych obserwuje się zwiększoną liczbę MCs, które wydzielają cytokiny prozapalne, stymulują migrację neutrofilów, monocytów i limfocytów do skóry oraz wydzielają mediatory indukujące świąd.

Forum Derm. 2016; 2: 1, 12–19

Słowa kluczowe: mastocyty, mastocytoza, atopowe zapalenie skóry, łuszczycza

ABSTRACT

Mast cells derived from bone marrow hematopoietic stem cells, have the ability to release multiple biologically active substances (such as cytokines, chemokines, growth factors, neuropeptides, and proteolytic enzymes). On the surface of mast cells, there are numerous receptors that determine the function of these cells and enable them to interact with the cells of the immune system and the neuroendocrine system of the skin. In mastocytosis, there is a clonal proliferation of mast cells which accumulate in various tissues, particularly in the skin and the bone marrow. In severe forms of systemic disease infiltration of organs leads to an impairment of their function. Both patients with cutaneous and systemic mastocytosis suffer from mast cell mediator-related symptoms. In atopic dermatitis MCs are involved in type I hypersensitivity reactions, promote the differentiation of cells towards Th2 or Th1, secrete mediators involved in the pathogenesis of pruritus, stimulate chemotaxis of lymphocytes and dendritic cells into the skin and contribute to the development of chronic inflammation of the skin. In psoriasis an increased number of MCs was found in skin lesions. Moreover, these cells secrete numerous proinflammatory cytokines, stimulate migration of neutrophils, monocytes and lymphocytes into the skin and secrete mediators which induce itching.

Forum Derm. 2016; 2: 1, 12–19

Key words: mast cells, mastocytosis, atopic dermatitis, psoriasis

Wykaz zastosowanych w tekście oraz w tabelach skrótów:

α-MSH	— α-melanotropina (<i>α-melanocyte-stimulating hormone</i>)
ACTH	— adrenokortykotropina (<i>adrenocorticotropic hormone</i>)
ASM	— agresywna mastocytoza układowa (<i>aggressive systemic mastocytosis</i>)
BDNF	— czynnik neurotropowy pochodzenia mózgowego (<i>brain-derived neurotrophic factor</i>)
bFGF	— zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (<i>basic fibroblast growth factor</i>)
CGRP	— peptyd zależny od genu kalcytoniny (<i>calcitonin gene-related peptide</i>)
CM	— mastocytoza skórna (<i>cutaneous mastocytosis</i>)

Adres do korespondencji:

lek. Agata Zawadzka, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku, ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk, tel.: 601 883 066,
e-mail: agata.zawadzka@gumed.edu.pl

CRH	— hormon uwalniający kortykotropinę (<i>corticotropin-releasing hormone</i>)
CRHR1	— receptor hormonu uwalniającego kortykotropinę 1 (<i>corticotropin-releasing hormone receptor 1</i>)
CRHR2	— receptor hormonu uwalniającego kortykotropinę 2 (<i>corticotropin-releasing hormone receptor 2</i>)
DCM	— mastocytoza skórna uogólniona (<i>diffuse cutaneous mastocytosis</i>)
ET	— endotelina (<i>endotelin</i>)
GM-CSF	— czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (<i>granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>)
HPA	— oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa (<i>hypothalamic-pituitary-adrenal axis</i>)
ICAM	— cząsteczka adhezji międzykomórkowej (<i>intercellular adhesion molecule</i>)
IFN- γ	— interferon γ (<i>interferon γ</i>)
IL	— interleukina (<i>interleukin</i>)
ISM	— mastocytoza układowa o powolnym przebiegu (<i>indolent systemic mastocytosis</i>)
LPS	— lipopolisacharyd (<i>lipopolysaccharide</i>)
LTC4	— leukotrien C4 (<i>leukotriene C4</i>)
LTD4	— leukotrien D4 (<i>leukotriene D4</i>)
LTE4	— leukotrien E4 (<i>leukotriene E4</i>)
MCL	— białaczka mastocytarna (<i>mast cell leukemia</i>)
MCs	— mastocyty (<i>mast cells</i>)
MCS	— mięsak mastocytarny (<i>mast cell sarcoma</i>)
MPCM	— mastocytoza skórna plamisto-grudkowa (<i>maculopapular cutaneous mastocytosis</i>)
MRGX2	— receptor homologiczny do onkogenu MAS, sprzężony z białkiem G (<i>mas-related gene X2 receptor</i>)
NGF	— czynnik wzrostu nerwów (<i>nerve growth factor</i>)
NK1R	— receptor neurokininy 1 (<i>neurokinin-1 receptor</i>)
NK2R	— receptor neurokininy 2 (<i>neurokinin-2 receptor</i>)
NK3R	— receptor neurokininy 3 (<i>neurokinin-3 receptor</i>)
NO	— tlenek azotu (<i>nitric oxide</i>)
NT	— neurotensyna (<i>neurotensin</i>)
PACAP	— polipeptyd aktywujący przysadkową cyklazę adenylową (<i>pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide</i>)
PAF	— czynnik aktywujący płytki krwi (<i>platelet-activating factor</i>)
PDGF	— płytkopochodny czynnik wzrostu (<i>platelet-derived growth factor</i>)
PGD2	— prostaglandyna D2 (<i>prostaglandin D2</i>)
PGE2	— prostaglandyna E2 (<i>prostaglandin E2</i>)
POMC	— proopiomelanokortyna (<i>proopiomelanocortin</i>)
PTH	— parathormon (<i>parathyroid hormone</i>)
SCF	— czynnik wzrostu komórek macierzystych (<i>stem cell factor</i>)
SM	— mastocytoza układowa (<i>systemic mastocytosis</i>)
SM-AHNMD	— mastocytoza układowa z klonalnym rozrostem linii komórkowych niemastocytarnych (<i>systemic mastocytosis with associated clonal hematologic non-mast-cell lineage disease</i>)
SOM	— somatostatyna (<i>somatostatin</i>)
SP	— substancja P (<i>substance P</i>)
TGF- β	— transformujący czynnik wzrostu β (<i>transforming growth factor β</i>)
TLR	— receptor Toll-podobny (<i>Toll-like receptor</i>)
TNF- α	— czynnik martwicy nowotworu α (<i>tumor necrosis factor α</i>)
TrkA	— tropomyosin receptora kinazy A (<i>tropomyosin receptor kinase A</i>)
TrkB	— tropomyosin receptora kinazy B (<i>tropomyosin receptor kinase B</i>)
TrkC	— tropomyosin receptora kinazy C (<i>tropomyosin receptor kinase C</i>)
VCAM	— cząsteczka adhezji komórkowej naczyń (<i>vascular cell adhesion molecule</i>)
VEGF	— naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (<i>vascular endothelial growth factor</i>)
VIP	— wazoaktywny peptyd jelitowy (<i>vasoactive intestinal peptide</i>)
VPAC-2	— receptor 2 dla wazoaktywnego peptydu jelitowego i polipeptydu aktywującego przysadkową cyklazę adenylową (<i>vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide receptor 2</i>)

MASTOCYTY I ICH ROLA BIOLOGICZNA

Mastocyty to komórki wytwarzane w szpiku kostnym, których prekursorami są jednojądrowe agranulocytarne komórki CD34⁺ [1, 2]. W mikroskopie elektronowym wykazują liczne cytoplazmatyczne ziarnistości mające 0,3–0,8 μm (ryc. 1). Ziarnistości zawierają makromolekularne kompleksy proteoglikanów i proteaz, w których widoczne są delikatne wzory zależne od typu znajdujących się w nich proteaz [3].

Wyróżnia się MCs zawierające tylko tryptazę (fenotyp MCT), przeważające w błonach śluzowych, pęcherzykach płucnych i naciekach zapalnych, MCs zawierające tryptazę, chymazę i karboksypeptydazę A (fenotyp MCTC), zlokalizowane w skórze, błonie śluzowej jelit i wokół naczyń krwionośnych, związane z angiogenezą i remodelingiem tkanek, oraz MCs zawierające chymazę oraz katepsynę G (fenotyp MCC) [1].

Komórki o fenotypie MCT mają ziarnistości sekrecyjne widoczne w przekroju poprzecznym w postaci ultrastrukturalnego wzoru podobnego do zwojów, a komórki z fenotypem MCTC mają siatkową ultrastrukturę [1, 2]. Mastocyty mają liczne wypustki cytoplazmy, zwane pseudopodiami, za pomocą których mogą komunikować się z innymi komórkami. Prekursory MCs migrują ze szpiku kostnego do tkanek, w których dojrzewają i różnicują się pod wpływem środowiska cytokinowego [2, 4, 5]. Kluczową rolę w różnicowaniu się MCs i ich proliferacji odgrywa SCF oraz receptor dla tego czynnika, tzw. receptor Kit [1, 2, 5–7]. Receptor Kit po połączeniu z SCF ulega dimeryzacji lub oligomeryzacji, co skutkuje pobudzeniem wewnętrznej aktywności kinazy tyrozynowej i stymuluje proliferację MCs [7].

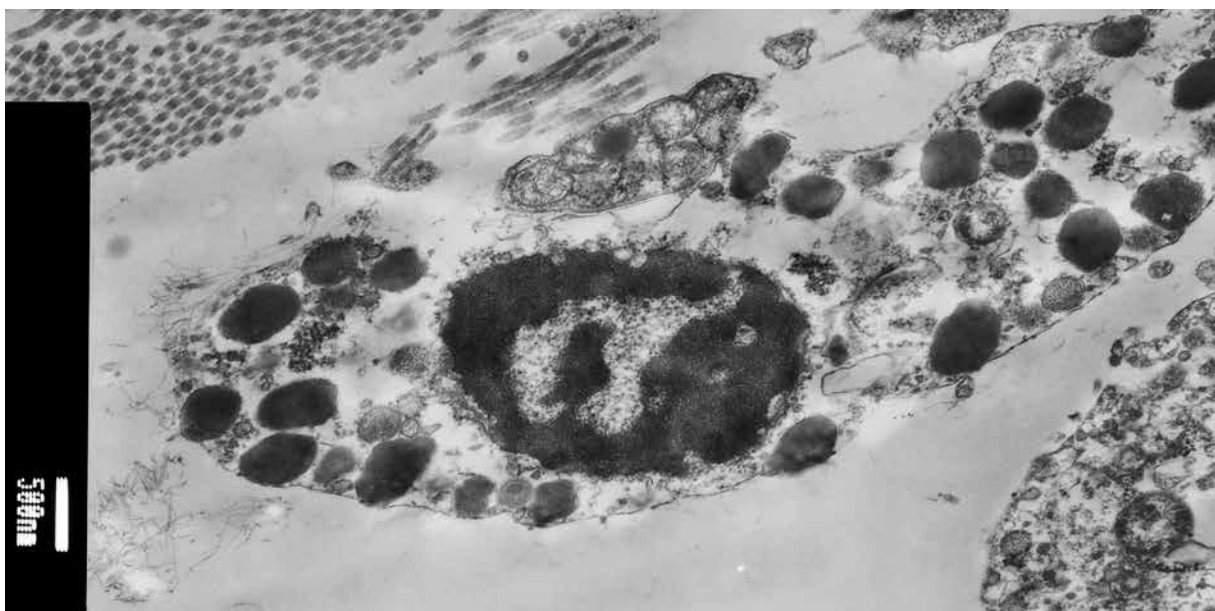
Mastocyty pełnią wyjątkową rolę dzięki wydzielanym przez siebie substancjom aktywnym biologicznie: mediatorom swoistym, magazynowanym w ziarnistościach zasadochłonnych oraz mediatorom wtórnym syntetyzowanym *de novo*, powstającym w wyniku przemian fosfolipidów błonowych lub w wyniku stymulacji ekspresji odpowiednich genów [1, 2].

Do mediatorów gromadzonych w ziarnistościach należą: histamina, proteoglikany (heparyna, siarczan chondroityny), obojętne proteazy (tryptaza, chymaza, karboksypeptydaza), metaloproteinazy MMP-2, MMP-3 i MMP-9, peroksydaza, dysmutaza nadtlenkowa, kwaśne hydrolazy (arylosulfataza B, β -glukuronidaza, β -heksozaminidaza, β -galaktozydaza), elastaza, katepsyna G, kininogenaza, a także cytokiny: TNF- α , IFN- γ , interleukina 8 (IL-8, CXCL8), interleukiny IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, IL-18, TGF- β , VEGF, bFGF [8].

Mediatorami wtórnymi są: leukotrieny (LTB4, LTC4), prostaglandyny (PGD2, PGE2), tromboksan A2, PAF.

Substancjami wydzielanymi po aktywacji MCs są: interleukiny (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, IL-15, IL-16, IL-18, IL-25), TNF- α , IFN- γ , NGF, TGF- β , SCF, PDGF, GM-CSF, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL20, CXCL8, CRH, endotelina 1, osteopontyna [1, 2, 8].

Degranulację MCs mogą powodować: jady owadów błonkoskrzydłych (rzadziej węży, innych owadów, meduz), leki (kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, opiaty, leki zwiotczające mięśnie, antybiotyki, amfoterycyna, chinina, blokery receptorów beta, antagoniści receptorów alfa-adrenergicznych, leki cholinergiczne, polimery, dekstran i koloidy), alergeny pokarmowe, alkohol, środki kontrastowe stosowane w radiologii, zabiegi chirurgiczne.



Rycina 1. Mastocyt w ludzkiej skórze właściwej

giczne/endoskopowe, zakażenia, stres, lęk, czynniki fizyczne (tarcie, wysoka temperatura, wysiłek, nasłonecznienie) [9].

Mastocyty mają na powierzchni receptory, dzięki którym komunikują się z otaczającym je środowiskiem. Receptor FcεRI o wysokim powinowactwie do IgE odgrywa zasadniczą rolę w reakcji alergicznej typu I. Działając na dwie kinazy tyrozynowe: Lyn i Fyn, aktywuje proces degranulacji MCs [1, 2, 5]. Na powierzchni MCs występują także receptory aktywowane przez IgG, takie jak FcγRI, FcγRIIA, FcγRIIB, FcγRIII [2].

Mastocyty wykazują także działanie autokrynne. Substancje przez nie wytwarzane, takie jak między innymi CRH, IL-1, IL-9, IL-33, NT, SCF, SP, powodują aktywację mastocytów. Natomiast IL-10, heparyna, chondroityna, NO i TGF-β przyczyniają się do inhibicji MCs [6].

Mastocyty ulegają aktywacji także podczas infekcji bakteryjnych i pasożytniczych, co determinuje ich udział we wczesnej odpowiedzi przeciwgrzybiczej i przeciwwirusowej. Mają receptory pozwalające na identyfikację patogenów, takie jak receptory z rodziny TLR 1–9 (aktywowane przez antygeny bakteryjne oraz wirusowe) oraz receptory C3a oraz C5a (aktywowane przez składowe układu dopełniacza). Dzięki ekspresji na powierzchni cząsteczek kostymulujących CD80/CD86 MCs mogą również pełnić rolę komórek prezentujących antygen [1, 2].

Ponadto MCs mają wpływ na każdy etap gojenia się ran, od reakcji zapalnej, po epitelializację i rewaskularyzację, aż do rozmieszczenia kolagenu w uszkodzonych tkankach. Komórki te biorą także udział w degradacji kolagenu IV oraz destabilizacji połączeń między skórą a naskórkiem. MCs odgrywają również istotną rolę w zachowaniu homeostazy organów charakteryzujących się stałym wzrostem i remodelingiem takich jak: cebulki włosów czy kości [2].

Szczególnie interesująca i mało poznana jest rola, jaką MCs odgrywają w układzie neuroendokrynnym skóry. Od niedawna wiadomo, że komórki skóry wytwarzają w pełni funkcjonalny analog osi HPA, głównego systemu związanego z odpowiedzią na stres oraz regulacją układu immunologicznego [10–15]. Wydaje się to zrozumiałe, ponieważ skóra stanowi barierę ochronną organizmu i jest stale narażona na działanie szkodliwych czynników zewnętrznych, takich jak promieniowanie ultrafioletowe czy patogeny. Wykazano, że wiele neuropeptydów wydzielanych jest zarówno przez MCs, jak i keratynocyty, fibroblasty, melanocyty, komórki Langerhansa, komórki Merkla, adipocyty, limfocyty, granulocyty, makrofagi oraz monocyty.

Mastocyty zwykle zlokalizowane są w najbliższym sąsiedztwie naczyń krwionośnych i zakończeń nerwowych, które aktywnie odbierają wysyłane im neuroprzekaźniki i wydzielają hormony oraz pobudzają receptory związane z osią HPA [10]. W tabeli 1 przedstawiono receptory MCs związane z układem neuroendokrynnym i ich ligandy. Co ciekawe, same MCs nie tylko posiadają receptory dla CRH, ale i w warunkach stresu wydzielają CRH.

Mastocyty efektywnie syntezują także inną substancję osi HPA — POMC. Wykazano również obecność specyficznych proteaz serynowych (PC1, PC2 oraz FC), niezbędnych w procesie proteolitycznej modyfikacji POMC. Dzięki tym enzymom MCs mogą wydelać kluczowe neuropeptydy, między innymi β-endorfinę, α-MSH oraz ACTH. Wydzielają także urokortynę (mającą duże powinowactwo do receptorów CRH), NT, SP, VIP, SOM, ET oraz CGRP [6, 15]. Część tych neuropeptydów przyczynia się do degranulacji MCs: między innymi CRH, SP, NT, VIP, NGF, PACAP, α-MSH, ACTH, CGRP, PTH, endorfiny, trombina, hemokinina, LPS [6, 15].

Tabela 1. Receptory mastocytów związane z układem neuroendokrynnym i ich ligandy [6]

Receptor	Ligand
CRHR1, CRHR2	Czynnik uwalniający kortykotropinę, urokortyna
Receptor dla leukotrienów 1 i 2	Leukotrieny
Receptor MRGX2	SP, somatostatyna
Receptor neurotensyny	Neurotensyna
Receptory neurokinin: NK1R, NK2R, NK3R, VPAC-2	CGRP, hemokinina, SP, VIP
TrkA	NGF
TrkB	BDNF
TrkC	Neurotrofina 3
Receptor dla urokinazy	Urokinaza
Receptor dla prostaglandyn E: EP2, EP3, EP4	Prostaglandyny E
Receptor dla witaminy D	Witamina D
Receptor dla estrogenu (A, B)	Estrogen
Receptor dla progesteronu	Progesteron
Receptor kanabinoidowy CB2	2-arachidonyloglicerol, anandamid

Co ciekawe, różne są efekty stymulacji MCs przez substancje aktywne biologicznie. Hormon uwalniający kortykotropinę i urokortyna wywołują zależne od MCs reakcje zapalne oraz rozszerzenie naczyń, przy czym CRH powoduje selektywne wydzielanie VEGF, a urokortyna selektywne wydzielanie IL-6 [6]. SP indukuje reakcję zapalną, rozszerzenie naczyń, stymuluje produkcję NO przez śródbłonek oraz wpływa na powstawanie bólu i świądu [15]. SP stymuluje także degranulację MCs, pobudza proliferację keratynocytów, fibroblastów, limfocytów T i B, aktywację komórek dendrytycznych oraz śródbłonek, powoduje wzrost ekspresji ICAM/VCAM, jest także czynnikiem chemotaktycznym dla eozynofili [15].

Innym neurohormonem wydzielanym przez MCs jest VIP, który zwiększa proliferację keratynocytów, moduluje działanie komórek dendrytycznych i limfocytów oraz powoduje rozszerzenie naczyń i zwiększenie ich przepuszczalności. Zarówno VIP, jak i neuropeptydy CGRP i NGF wydzielane przez MCs przyczyniają się do rozwoju neurogenego stanu zapalnego skóry [15, 16]. Peptyd zależny od genu kalcytoniny zwiększa przepuszczalność naczyń na drodze aktywacji receptorów na komórkach mięśni gładkich, wydzielania NO oraz aktywacji MCs. Natomiast NGF, wydzielany przede wszystkim przez MCs, eozynofile, limfocyty Th2 oraz keratynocyty, zwiększa chemotaksję leukocytów i eozynofili, rozszerza naczynia oraz moduluje funkcje fibroblastów, komórek dendrytycznych i limfocytów oraz odgrywa istotną rolę w patogenezie świądu skóry [15].

MASTOCYTOZA

Mastocytoza jest heterogenną grupą chorób polegających na nieprawidłowej, wzmożonej proliferacji oraz patologicznej akumulacji zmienionych nowotworowo MCs w skórze, szpiku kostnym, przewodzie pokarmowym, wątrobie, śledzionie i węzłach chłonnych [9, 17]. Obecnie mastocytoza zaliczana jest do grupy chorób mieloproliferacyjnych. Rola patogenetyczna MCs w tym schorzeniu polega z jednej strony na naciekaniu tkanek upośledzającym działanie narządów objętych procesem chorobowym, z drugiej na indukowaniu objawów zależnych od mediatorów uwalnianych z tych komórek w procesie degranulacji [9, 17–19]. Mastocytoza ma postać skórną (CM, *cutaneous mastocytosis*) i układową (SM, *systemic mastocytosis*).

Opublikowany w 2015 roku konsensus *European Competence Network on Mastocytosis* dotyczący CM wyróżnia 3 podstawowe postaci kliniczne mastocytozy: plamisto-grudkową (MPCM, *maculopapular cutaneous mastocytosis*), uogólnioną skórną (DCM, *diffuse cutaneous mastocytosis*) oraz mastocytoma [20].

W postaci układowej wyróżnia się mastocytozę układową o powolnym przebiegu (ISM, *indolent systemic mastocytosis*), SM z klonalnym rozrostem linii komórkowych

niemastocytarnych, agresywną SM, białaczkę mastocytarną, mięsaka mastocytarnego oraz mastocytomę w narządach poza skórą (*extracutaneous mastocytoma*) [9, 17, 18].

Patogeneza mastocytozy jest ściśle związana z mutacją protoonkogenu *KIT*, który koduje powierzchniowy receptor komórkowy dla SCF — receptor KIT. U około 90% chorych na SM można wskazać mutację D816V genu *KIT*, która prowadzi do zamiany kwasu asparaginowego na walinę w kodonie 816 i tym samym konstytutywną aktywację receptora [9, 17, 18]. Wykazano również występowanie innych, rzadszych mutacji genu *KIT* u chorych na mastocytozę (m.in.: D816Y, D816F, D816H, D815K, D820G, V560G, F522C, E839K, V530L, K509I) [17, 18, 21].

W patogenezie mastocytozy wskazywany jest udział innych zaburzeń genetycznych, między innymi mutacji *FIP1L1/PDGFR*, *AML1/ETO*, *JAK2 V617F*, *RAS*, *TET2*, *ASXL1*, *DNMT3A* czy *CBL* [17, 18, 21].

W rozwoju mastocytozy uwzględnia się również zaburzenia procesu apoptozy MCs, nadekspresję SCF oraz nieprawidłowy immunofenotyp MCs, które w przeciwieństwie do prawidłowych MCs wykazują ekspresję CD2 i CD25 [17]. Ekspresja CD2 (LFA-2) na zmienionych nowotworowo MCs może przyczyniać się do gromadzenia się tych komórek w tkankach w wyniku łączenia się receptora z obecnym na powierzchni MCs CD58(LFA-3) [22, 23]. Ekspresja CD30 na powierzchni tych komórek stwierdzana jest w ciężkich postaciach SM [22].

Naciekanie narządów przez MCs w zaawansowanych postaciach SM prowadzi do zaburzenia funkcji i powiększenia wątroby, śledziony oraz węzłów chłonnych, do cytopenii, wyniszczenia, hipoalbuminemii, wodobrzusza, utraty wagi, osteolizy i osteoporozy [9, 17–19].

Zarówno w skórnej, jak i układowej postaci mastocytozy występują objawy związane z uwalnianiem mediatorów z MCs (najczęściej świąd, napadowe zaczerwienienie i pęcherze) [19, 24]. Pojawić się mogą również objawy ogólne zależne od mediatorów MCs, takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha, epizody niedociśnienia, gorączka, zmęczenie, ból głowy, duszność, osteopenia, osteoporoza oraz ciężkie reakcje anafilaktyczne [25].

Rolę mediatorów w indukowaniu objawów mastocytozy przedstawiono w tabeli 2. Typowy dla CM objaw Dariera (obrząk i zaczerwienienie zmian skórnych w wyniku podrażnienia mechanicznego) jest także związany z działaniem mediatorów wydzielanych przez MCs (histamina i PAF); za powstawanie pęcherzy podnaskórkowych odpowiedzialna jest przede wszystkim tryptaza [9, 20, 24]. Obserwacje kliniczne wskazują, że występowanie nasilonych objawów zależnych od mediatorów oraz wstrząsu anafilaktycznego dotyczy przede wszystkim chorych na ISM, CM z rozległymi zmianami skórnymi oraz wysokim stężeniem tryptazy mastocytowej w surowicy [25].

Tabela 2. Rola mediatorów mastocytów w indukowaniu objawów mastocytozy [1, 6, 9, 24]

Objaw	Mediator
Świąd	Histamina, tryptaza, IL-31, PAF
Powstawanie pęcherzy	Tryptaza, IL-6, PGD2, PAF
Ból brzucha, biegunka	Histamina, LTC4, PAF
Hipotensja	Histamina, LTC4, LTD4, LTE4, PGD2, PAF, ET
Napadowe zaczerwienienie	Histamina, PGD2
Duszność	Histamina, LTC4, LTD4, PGD2, PGE2, PAF, ET
Zmęczenie, zmniejszenie masy ciała	TNF- α , IL-1 β , IL-6
Ból głowy	Histamina, PGD2
Osteopenia	Tryptaza i inne proteazy
Osteoporoza	Heparyna, IL-6, tryptaza, TGF- β

ATOPOWE ZAPALENIE SKÓRY

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest przewlekłą, zapalną chorobą o nawrotowym charakterze i złożonej patogenezie, w której biorą udział czynniki immunologiczne, genetyczne i środowiskowe. U większości chorych stwierdza się podwyższone stężenie IgE w surowicy, które koreluje z ciężkością przebiegu choroby [26].

Na powierzchni MCs znajdują się receptory Fc ϵ RI, które po związaniu się z wolnym IgE powodują natychmiastową reakcję alergiczną w mechanizmie I według Gella i Coombsa. W ostrej fazie choroby następuje aktywacja odpowiedzi humoralnej Th2 i zwiększenie wydzielania IL-4, IL-5 oraz IL-13 w wyniku zahamowania wydzielania IL-12 przez komórki dendrytyczne. Katecholaminy powodują aktywację w leukocytach fosfodiestrazy 4, co skutkuje zwiększonym wydzielaniem IL-4 i różnicowaniem się leukocytów w kierunku Th2.

W AZS dochodzi także do aktywacji limfocytów B, wzrostu syntezy IgE, wzrostu liczby eozynofili oraz stymulacji proliferacji i aktywacji MCs uwalniających wiele mediatorów, między innymi CRH, SP, somatostatynę, VIP, urokortynę, endorfiny, ACTH, kininy, α -MSH. Substancje te indukują aktywację receptorów włókien nerwowych, keratynocytów, komórek Merkla i melanocytów do wydzielania neuropeptydów, przyczyniając się do rozwoju neurogenego stanu zapalnego skóry [15].

Zwiększone wydzielanie neurotrofin, w tym NGF, neuropeptydów, IL-33, IL-31, IL-25 i IL-2 oraz mediatorów: histaminy, tryptazy i serotoniny wpływa na zwiększenie liczby włókien nerwowych w skórze chorych na AZS i przyczynia się do indukowania świądu. Czynniki wzrostu nerwów wydzielany przez MCs zwiększa stężenie substancji P oraz CGRP zarówno w skórze zdrowej, jak i chorej. Wzrasta także liczba włókien nerwowych wykazujących ekspresję SP, VIP i CGRP,

a zmniejsza się liczba włókien o ekspresji SOM. Włókna nerwowe wnikają do głębszych warstw naskórka i dlatego łatwiej je podrażnić oraz uszkodzić [15].

W fazie przewlekłej AZS MCs stymulują różnicowanie limfocytów do Th1 z udziałem IL-12 i IL-18. Modułują także różnicowanie, aktywację oraz migrację naiwnych limfocytów T przez czynniki chemotaktyczne [27]. Mastocyty mogą również wpływać na przebieg choroby poprzez sekrecję IL-6, której genetyczny wariant 358Ala receptora został powiązany z atopowym zapaleniem skóry [28].

Rola IL-6 w patogenezie AZS nie była przez długi czas wyjaśniona. Wiedzano, że MCs wydzielają zarówno IL-6, jak i chymazę mającą zdolność degradacji IL-6. Wyniki badań prowadzonych w ostatnich latach dowiodły, że u chorych na AZS w zmienionej chorobowo skórze występują MCs ze zmniejszonym poziomem chymazy, a w skórze zdrowej stwierdza się zwiększony odsetek MCs wykazujących ekspresję IL-6 [28].

ŁUSZCZYCA

Łuszczyca jest chorobą autoimmunologiczną zależną od limfocytów T charakteryzującą się hiperplazją naskórka oraz przewlekłym stanem zapalnym. Mastocyty odgrywają istotną rolę w patogenezie tej choroby. Należy podkreślić, że MCTC są trwale obecne w zmianach łuszczykowych. W zmianach tych następuje znaczny wzrost liczby MCs oraz dochodzi do ich aktywacji.

Dowodzono, że poziom SCF jest wyższy w zmianach łuszczykowych niż w zdrowej skórze. Co ciekawe, tryptaza wydzielana przez MCs może aktywować komórki śródbłonna do wydzielania MCP1, IL-8 i chemokin, które powodują migrację neutrofilów. Proteaza pobudza także monocyty znajdujące się we krwi obwodowej do sekrecji TNF- α , IL-6, IL-1 β oraz neutrofile do wydzielania IL-6 [29, 30]. Tryptaza oddziałuje na błonę podstawną, keratynocyty oraz wpływa na degradację fibronektyny, między innymi aktywując metaloproteinazy takie jak MMP3 i MMP9 oraz prourokinazę. Natomiast chymaza produkowana przez MCs stymuluje chemotaksję monocytów, neutrofilów oraz limfocytów *in vitro* oraz może aktywować prekursorów cytokin z rodziny IL-1 [31]. Chymaza pośrednio zwiększa ilości aktywnego, rozpuszczalnego SCF przez dysocjację SCF związanego z błoną komórkową komórek zrębu [32, 33].

W przebiegu przewlekłego zapalenia w skórze wzrasta liczba włókien nerwowych wykazujących ekspresję SP oraz ilość SP i VIP w tkankach [32, 34]. Stwierdzono również, że istnieje oddziaływanie pomiędzy SP i CGRP-pozytywnymi włóknami nerwowymi a MCs w skórze chorych na łuszczycę [32].

Mastocyty wpływają na rozwój zmian łuszczykowych, aktywując oraz przyczyniając się do sekrecji histaminy i prozapalnych mediatorów, takich jak MCP1, IL-8, RANTES, TNF- α , IL-3 oraz GM-SCF pod wpływem zwiększonego wydzielania

neuropeptydów SP oraz VIP [32, 35]. Neuropeptydy, NGF i inne neurotrofiny oraz receptor o wysokim powinowactwie do TrkA odgrywają rolę w indukcji świądu, przy czym NGF powoduje wzrost liczby włókien nerwowych w zmianach łuszczycowych [32, 36–38]. MCs posiadają cząsteczki powierzchniowe oraz kostymulujące molekuly, które mogą aktywować poszczególne podtypy limfocytów T [39, 40]. Wykazano, że w kokulturach mysich MCs i limfocytów TNF- α może powodować proliferację limfocytów T, a MCs mogą aktywować limfocyty T: CD4⁺, CD8⁺, Th1, Th2, Tc1, Tc2, $\gamma\delta$ TCR⁺ i CD4⁺CD62L⁺ [41].

PODSUMOWANIE

Mastocyty, będące istotnym elementem układu immunologicznego, odgrywają znaczącą rolę w patogenezie dermatoz alergicznych, łuszczycy, pęcherzycy, pemfigoidu i twardziny. Przyczyniają się do rozwoju wielu schorzeń ogólnoustrojowych, przede wszystkim mastocytozy, chorób alergicznych, autoimmunologicznych, nowotworowych, osteoporozy, nieswoistego zapalenia jelit oraz stwardnienia rozsianego [6, 8, 9].

W mastocytozie, stanowiącej w większości przypadków chorobę układową przebiegającą z zajęciem skóry, z jednej strony dochodzi do patologicznej proliferacji MCs, z drugiej do rozwoju objawów zależnych od mediatorów uwalnianych z tych komórek.

W patogenezie AZS, oprócz udziału w reakcji nadwrażliwości typu I związanej z obecnością na powierzchni MCs receptora Fc ϵ RI, komórki te wpływają na różnicowanie się limfocytów T w kierunku odpowiedzi Th2 w ostrej fazie choroby oraz Th1 w fazie przewlekłej, a wydzielane przez nie mediatory przyczyniają się do rozwoju przewlekłego stanu zapalnego i świądu skóry.

Odgrywają również istotną rolę w patogenezie łuszczycy, ponieważ wydzielane przez nie substancje biologicznie czynne zwiększają napływ neutrofilów, monocytów i limfocytów oraz wpływają na proliferację i różnicowane subpopulacji limfocytów.

Wydzielanie przez MCs NGF oraz ich znaczący udział w układzie neuroendokrynnym skóry tłumaczy zaostrezenia przebiegu wielu dermatoz pod wpływem stresu oraz występowanie świądu.

PIŚMIENNICTWO

1. Metcalfe D.D. Mast cells and mastocytosis. *Blood* 2008; 112: 946–956.
2. Rao K.N., Brown M.A. Mast cells: multifaceted immune cells with diverse roles in health and disease. *Ann. NY Acad. Sci.* 2008; 1143: 83–104.
3. Weidner N., Austen K.F. Ultrastructural and immunohistochemical characterization of normal mast cell at multiple body sites. *J. Invest. Dermatol.* 1991; 96: 265.
4. Dahlin J.S., Hallgren J. Mast cell progenitors: origin, development and migration to tissues. *Mol. Immunol.* 2015; 63: 9–17.
5. Galli S.J., Borregaard N., Wynn T.A. Phenotypic and functional plasticity of cells of innate immunity: macrophages, mast cells and neutrophils. *Nat. Immunol.* 2011; 12: 1035–1044.

6. Theoharides T.C., Alysandratos K.D., Angelidou A. i wsp. Mast cells and inflammation. *Biochim. Biophys. Acta* 2012; 1822: 21–33.
7. Dráber P., Sulimlenko V., Dráberová E. Cytoskeleton in mast cell signaling. *Front. Immunol.* 2012; 3: 1–18.
8. Starska K., Brzezińska-Błaszczak E. Rola komórek tucznych naciekających guzów w modyfikacji funkcji limfocytów regulatorowych CD4⁺CD25⁺Foxp3, limfocytów Th17 oraz limfocytów cytotoksycznych Tc1 w rozwoju i progresji guza nowotworowego. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2010; 6: 408–416.
9. Carter M.C., Metcalfe D.D., Komarow H.D. Mastocytosis. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 2014; 34: 181–196.
10. Zmijewski M.A., Slominski A.T. Neuroendocrinology of the skin an overview and selective analysis. *Dermatoendocrinol.* 2011; 3: 3–10.
11. O’Kane M., Murphy E.P., Kirby B. The role of corticotropin-releasing hormone in immune-mediated cutaneous inflammatory disease. *Exp. Dermatol.* 2006; 15: 143–153.
12. Slominski A.T., Manna P.R., Tuckey R.C. On the role of skin in the regulation of local and systemic steroidogenic activities. *Steroids* 2015; 103: 72–88.
13. Zmijewski M.A., Slominski A. Emerging role of alternative splicing of CRF1 receptor in CRF signaling. *Acta Biochim. Pol.* 2010; 57: 1–13.
14. Slominski A.T., Zmijewski M.A., Zbytek B., Tobin D.J., Theoharides T.C., Rivier J. Key role of CRF in the skin stress response system. *Endocr. Rev.* 2013; 34: 827–884.
15. Nedoszytko B. Czy układ nerwowy wpływa na rozwój atopowego zapalenia skóry? W: Nowicki R. (red.). ABC atopowego zapalenia skóry AZS w pytaniach i odpowiedziach. Termedia, Poznań 2015: 50–71.
16. Teresiak-Mikołajczak E., Czarnańska-Operacz M., Jenerowicz D., Silny W. Neurogenic markers of the inflammatory process in atopic dermatitis: relation to the severity and pruritus. *Postep. Derm. Alergol.* 2013; 30: 286–292.
17. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2015. Update on diagnosis, risk stratification and management. *Am. J. Hematol.* 2015; 88: 613–624.
18. Valent P. Mastocytosis: a paradigmatic example of a rare disease with complex biology and pathology. *Am. J. Cancer Res.* 2013; 3: 159–172.
19. Lange M., Ługowska-Umer H., Nedoszytko M. i wsp. Diagnosis of mastocytosis in children and adults in daily clinical practice. *Acta Derm. Venereol.* 2016; 96: 292–297.
20. Hartmann K., Escribano L., Grattan C. i wsp. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergology, Asthma and Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137: 35–45.
21. Ustun C., DeRemer D.L., Akin C. Tyrosine kinase inhibitors in the treatment of SM. *Leuk. Res.* 2011; 35: 1143–1152.
22. Valent P., Sotlar K., Horny H.P. Aberrant expression of CD30 in aggressive systemic mastocytosis and mast cell leukemia: a differential diagnosis to consider in aggressive hematopoietic CD30-positive neoplasms. *Leuk. Lymph.* 2011; 52: 740–774.
23. Valent P., Cerny-Reiterer S., Herrmann H. i wsp. Phenotypic heterogeneity, novel diagnostic markers, and target expression profiles in normal and neoplastic human mast cells. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2010; 23: 3, 369–378.
24. Kleewein K., Lang R., Diem A. i wsp. Diffuse cutaneous mastocytosis masquerading as epidermolysis bullosa. *Pediatr. Dermatol.* 2011; 28: 720–725.
25. Alvarez-Twose I., Vano-Galvan S., Sanchez-Munoz L. i wsp. Increased serum baseline tryptase levels and extensive skin involvement are predictors for the severity of mast cell activation episodes in children with mastocytosis. *Allergy* 2012; 67: 813–821.
26. Kawakami T., Ando T., Kimura M., Wilson B.S., Kawakami Y. Mast cells in atopic dermatitis. *Curr. Opin. Immunol.* 2009; 21: 666–678.
27. Mu Z., Zhao Y., Liu X., Chang C., Zhang J. Molecular biology of atopic dermatitis. *Clinic. Rev. Allerg. Immunol.* 2014; 47: 193–218.
28. Ilves T., Harvima I.T. Decrease in chymase activity is associated with increase in IL-6 expression in mast cells in atopic dermatitis. *Acta Derm. Venereol.* 2015; 95: 411–416.
29. Malamud V., Vaaknin A., Abramsky O. i wsp. Tryptase activates peripheral blood mononuclear cells causing the synthesis and release of TNF- α , IL-6 and IL-1 β ; possible relevance to multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 2003; 138: 115–122.
30. Li T., He S. Induction of IL-6 release from human T cells by PAR-1 and PAR-2 agonists. *Immunol. Cell Biol.* 2006; 84: 461–466.

31. Tani K., Ogushi F., Kido H. i wsp. Chymase is a potent chemoattractant for human monocytes and neutrophils. *J. Leukoc. Biol.* 2000; 67: 585–589.
32. Harvima I.T., Nilsson G., Suttle M.M., Naukkarinen A. Is there a role for mast cells in psoriasis? *Arch. Dermatol. Res.* 2008; 300: 461–478.
33. Longley B.J., Tyrrell L., Ma Y. i wsp. Chymase cleavage of stem cell factor yields a bioactive, soluble product. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1997; 94: 9017–9021.
34. Eedy D.J., Johnston C.F., Shaw C., Buchanan K.D. Neuropeptides in psoriasis: an immunocytochemical and radioimmunoassay study. *J. Invest. Dermatol.* 1991; 96: 434–438.
35. Gibbs B.F., Wierecky J., Welker P., Henz B.M., Wolff H.H., Grabbe J. Human skin mast cells rapidly release preformed and newly generated TNF- α and IL-8 following stimulation with anti-IgE and other secretagogues. *Exp. Dermatol.* 2001; 10: 312–320.
36. Chang S.E., Han S.S., Jung H.J., Choi J.H. Neuropeptides and their receptors in psoriatic skin in relation to pruritus. *Br. J. Dermatol.* 2007; 156: 1272–1277.
37. Nakamura M., Toyoda M., Morohashi M. Pruritogenic mediators in psoriasis: comparative evaluation of itch-associated cutaneous factors. *Br. J. Dermatol.* 2003; 149: 718–730.
38. Xiang Z., Nilsson G. IgE receptor-mediated release of nerve growth factor by mast cells. *Clin. Exp. Allergy* 2000; 30: 1379–1386.
39. Mekori Y.A., Metcalfe D.D. Mast cell-T cell interactions. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: 517–523.
40. Sayed B.A., Brown M.A. Mast cells as modulators of T-cell responses. *Immunol. Rev.* 2007; 217: 53–64.
41. Nakae S., Suto H., Likura M. i wsp. Mast cells enhance T cell activation: importance of mast cell-derived TNF. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005; 102: 6467–6472.