

# Mastocyty i ich znaczenie w procesach odpornościowych i nowotworowych

## Mast cells and their role in immunity and cancer

Joanna Kopec-Szlezak

Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

### Streszczenie

*Mastocyty (komórki tuczne), zaliczane do układu odporności wrodzonej, są komórkami wielofunkcyjnymi. Uczestniczą nie tylko w reakcjach alergicznych, lecz także odgrywają istotną rolę w procesach zapalnych, w odporności nabytej oraz wykazują aktywność anty- i pronowotworową. Mastocyty (zwane też leukocytami tkankowymi) pochodzą od macierzystej komórki krwiotwórczej. Ze szpiku do krwi przechodzą w formie niedojrzałej, a dojrzałość, o której świadczy obecność licznych ziaren w cytoplazmie, osiągają w docelowej tkance.*

*Udział mastocytów w procesach odpornościowych warunkuje ich immunofenotyp z ekspresją wielu receptorów, z których najważniejsze to FcεR1 dla IgE, c-Kit dla czynnika komórek macierzystych SCF oraz Toll-like (TLR) dla patogenów bakteryjnych. Aktywacja mastocytów rozpoczyna proces degranulacji i uwalnianie z ziaren zawartych w nich lub syntetyzowanych de novo substancji: histaminy, heparyny, proteaz, leukotrienów i cytokin/chemokin. Proces degranulacji zachodzi głównie drogą egzocytozy przy udziale kompleksu białek SNARE lub drogą wydzielania pęcherzyków zwanych egzosomami. Udział mastocytów w odporności wrodzonej polega na rozpoznawaniu patogenów bakteryjnych poprzez receptory TLR i CD48, a następnie ich likwidacji. W odporności nabytej mastocyty odgrywają rolę immunomodulatora procesów, indukując limfocyty Treg oraz działając jako „nieklasyczne” komórki prezentujące antygen limfocytom T.*

*Mastocyty wykazują aktywność antynowotworową (m.in. wydzielają TNF-α) oraz pronowotworową: uczestniczą w neoangiogenezie i wpływają supresyjnie na układ odpornościowy, współdziałając między innymi z komórkami Treg. Komórki te mogą wykazywać zaburzenia proliferacji, które skutkują zwiększeniem ich liczby i powstaniem mastocytozy układowej w wielu narządach. Szczególną formą mastocytozy jest białaczka mastocytowa.*

**Słowa kluczowe:** mastocyty, udział w procesach odpornościowych, mastocyty w nowotworach

*J. Transf. Med. 2015; 8: 49–59*

## Summary

*Mast cells are important components of the innate immune system. Earlier mast cells were only known for their important role in allergic reactions. Mast cells play a critical role in both innate and adaptive immunity including bacterial and viral infections, and as immunomodulator. Mast cells are active in inflammation, immune tolerance and in cancer development. Mast cells are bone marrow derived long-lived population in tissues, but their immature forms circulate in blood. Mast cells show an expression of membrane receptor FcεR1, Toll-like receptors, c-Kit and complement receptors, which regulate activation and degranulation processes. Also adhesion molecules (ICAM-1, CADM-1) as well as tetraspanins and costimulation molecules are observed on membrane of most mast cells. Mast cells content of dense secretory granules which are filled with large amounts of preformed compounds (histamine, heparine, proteases, TNF-α and de novo synthesized leukotrienes, cytokines and chemokines). Classical degranulation of secretory granules from mast cells SNARE protein involves during fusion of granules with the cell surface. In bacterial and some viral infections mast cells recognize pathogens using TLR receptors and initiate a process of inflammation. In the network of immune interaction functional contacts between mast cells and regulatory T cells (Treg) and stimulation others leukocytes (neutrophils) are observed.*

*Mast cells are a component of cancer microenvironment, as well as anticancer element (recruit cytotoxic cells) and pro-cancer activity (mainly promote cancer growth by stimulation of angiogenesis and enhancing immunosuppression), also in hematological malignancies. Deregulated mast cell development leads to systemic mastocytosis and/or mast cell leukemia.*

**Key words:** mast cells, mast cells in immunity, mast cells in cancer

*J. Transf. Med. 2015; 8: 49–59*

## Wstęp

Mastocyty (komórki tuczne), opisane po raz pierwszy przez Paula Ehrlicha w 1876 roku, były znane przez wiele lat głównie z roli, jaką odgrywały w reakcjach alergicznych. Ostatnie dziesięciolecie przyniosło jednak wiele nowych badań nad mastocytami. Ich wyniki wskazują jednoznacznie, że komórki te uczestniczą również w reakcjach odporności wrodzonej i nabytej (adaptacyjnej), w procesach zapalnych [1, 2], w powstawaniu naczyń krwionośnych oraz w rozwoju nowotworów, w tym nowotworów układu krwiotwórczego [3, 4].

Ukazało się sporo prac na temat pochodzenia, dojrzewania, aktywacji i przebiegu zasadniczego procesu w funkcjonowaniu mastocytów, czyli degranulacji [3]. Podstawą różnorodnej aktywności tych komórek jest wieloskładnikowa zawartość ziaren umieszczonych w cytoplazmie dojrzałych mastocytów, których substancje czynne mogą być uwalniane za pomocą dwóch zasadniczych mechanizmów: poprzez egzocytozę (czyli masywne wydzielanie substancji podczas degranulacji „całkowitej”)

oraz poprzez stopniową (cząstkową) degranulację, głównie w procesach zapalnych i w nowotworach oraz przez wydzielanie egzozomów [5].

Mastocyt określany jest jako leukocyt tkankowy i jednocześnie komórka pochodząca z krwiotwórczej komórki macierzystej [3, 4]. We krwi krążą komórki prekursorowe mastocytu, które nie zawierają jeszcze ziaren charakterystycznych dla komórki dojrzałej, jaką staje się mastocyt po osiedleniu w tkance docelowej. Ważnym elementem różnicowania mastocytu jest kompleks cytokin i innych czynników obecnych w środowisku danej tkanki, zwłaszcza istotny jest czynnik komórek macierzystych (SCF, *stem cell factor*), dla którego receptor c-Kit (CD117) wykazuje ekspresję na mastocytach [4].

W niniejszym opracowaniu przedstawiono ogólną charakterystykę aktywacji i degranulacji mastocytów. Procesy te warunkują udział mastocytów w rozwoju stanów zapalnych, w przebiegu reakcji odpornościowych, a także ich anty- i pronowotworowe działanie (wpływ na rozwój nowotworów litych i układu krwiotwórczego). Jest znamienne, że już Paul Ehrlich zauważył ich obecność i zwią-

szoną liczebność w tkance otaczającej nowotwór, a następnie opisał to w tezach swojego doktoratu.

### Rozwój i charakterystyka mastocytów

Rozwój mastocytów od krwiotwórczej komórki macierzystej do powstania stadium GMP (granulomonocyt prekursor) jest wspólny dla komórek linii mieloidalnej, natomiast wśród populacji komórek GMP stwierdzono subpopulację o wysokiej zdolności różnicowania się w mastocyty przy jednoczesnej słabej zdolności różnicowania w inne komórki linii mieloidalnej [6].

Komórki tej subpopulacji autorzy badań określili jako prekursorowe dla mastocytów i granulocytów zasadochłonnych. Dalszy rozwój mastocytów jest kontrolowany przez czynnik transkrypcyjny STAT-5 (*signal transducer and activator of transcription*), a kolejny aktywny czynnik transkrypcyjny, MITF (*microphthalmia transcription factor*), okazał się specyficzny dla różnicowania w kierunku mastocytów. Ponadto według najnowszych danych w rozwoju mastocytów u myszy w komórkach progenitorowych granulocytów ekspresja czynnika transkrypcyjnego IRF8 (*interferon regulation factor*) decyduje o rozwoju komórek w kierunku mastocytów [7]. Trzeba też zaznaczyć, że w piśmiennictwie istnieje koncepcja bezpośredniego pochodzenia mastocytów od krwiotwórczej niemieloidalnej komórki progenitorowej, niezależnej od linii granulocytów zasadochłonnych i kwasochłonnych [8].

Mastocyty są uwalniane ze szpiku jako komórki niedojrzałe, bez widocznych ziaren w cytoplazmie, a ostateczne różnicowanie następuje w tkankach, do których migrują. Migrujące w krwi mastocyty charakteryzuje fenotyp CD117+CD49b-FcεR1+ [9]. Stwierdzono, że progenitorowe mastocyty odpowiadają migracją na leukotrieny obecne w tkankach [dzięki temu, że na ich powierzchni znajduje się receptor BLT1 dla leukotrienu B4 (LTB4)] oraz migrują w odpowiedzi na obecność prostaglandyny PGE<sub>2</sub> (*prostaglandin E<sub>2</sub>*). U myszy mastocyty progenitorowe wędrujące do błony śluzowej jelita posiłkują się molekułą adhezyjną, integryną α4β7, przylegając do molekuł VCAM-1 (*vascular adhesion molecule*) i MadCAM (*mucosal addressin cell adhesion molecule*) śródbłonna. „Posługują się” też chemokiną stanowiącą ligand dla receptora CCR2 [10]. Migrację mastocytów do błony śluzowej jelita stymulują także endogenne (komensalne) bakterie jelitowe [11].

Dahlin i Hallgren ustalili, że progenitorowe mastocyty mogą przez jakiś czas przebywać w docelowej tkance, a nawet ulegać podziałom

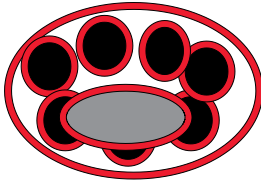
(np. w płucach) bez oznak różnicowania [12]. Progenitorowych mastocytów znajduje się w jelicie stosunkowo dużo i wspomniani badacze uważają, że w zasadzie w wielu tkankach jest pewna stała („zapasowa”) pula komórek progenitorowych mastocytów. Ogólnie mastocyty są zlokalizowane głównie w bliskich okolicach naczyń krwionośnych i limfatycznych oraz często w sąsiedztwie komórek dendrytycznych. Taka strategiczna lokalizacja czyni z nich komórki o znaczeniu wartowniczym dla wnikających do organizmu patogenów (np. bakterii) oraz warunkuje szybką odpowiedź immunologiczną — również dzięki komunikacji z innymi komórkami uczestniczącymi w tym procesie, na przykład z komórkami dendrytycznymi [9]. Czas życia mastocytów liczony jest w tygodniach i miesiącach, a starzejące się komórki przechodzą fragmentację jądra komórkowego podczas wędrówki z krwią do śledziony, gdzie kończą swój cykl życiowy [13].

W organizmie ludzkim wyróżnia się dwa rodzaje mastocytów, a kryterium podziału stanowi zawartość ziaren. Pierwszy rodzaj to komórki z tryptazą zlokalizowane głównie w błonie śluzowej, drugi — to komórki z tryptazą i chymazą znajdujące się w tkance łącznej. Oba rodzaje mastocytów zawierają szereg innych substancji aktywnych. Biogeneza ziaren mastocytów następuje na końcowym etapie ich dojrzewania. Ziarna powstają na skutek fuzji tak zwanych wczesnych jednostek ziaren, pączkujących z aparatu Golgiego, które wędrują do cytoplazmy i w procesie kondensacji tworzą już ziarna ostateczne. W powstawaniu ziaren uczestniczą GTP-azy, białko Rab5 oraz białko VAMP-8 (*vesicular associated membrane protein 8*), które określa wielkość ziaren — zwykle na około 50 nm. Dojrzewanie ziaren jest procesem długotrwałym i może trwać przez kilka miesięcy [14]. W biogenezie ziaren dużą rolę odgrywają proteoglikany, które stymulują gromadzenie składników. Dotyczy to głównie amin biogennych (np. histaminy) i proteaz [15].

Według wielu badaczy składniki ziaren [zwanych też lizosomami wydzielniczymi (*secreting lysosomes*)] można podzielić na preformowane, czyli stale obecne w dojrzałym mastocycie, oraz na syntetyzowane *de novo* pod wpływem aktywatora. Do substancji preformowanych należą: histamina, heparyna, tryptazy i chymaza. To najliczniejsza grupa substancji w ziarnach mastocytów [16]. Ponadto występują enzymy proteolityczne (granzymy B i H, katepsyna G), czynnik martwicy guza α (TNF-α, *tumor necrosis factor α*), transformujący czynnik wzrostu (TGF-β, *transforming growth factor β*) i czynnik wzrostu śródbłonna (VEGF, *vascular*

Tabela 1. Charakterystyka mastocytów [wg 5, 19–21]

Table 1. Characteristics of mast cells [accord. 5, 19–21]

Immunofenotyp	Mastocyt	Zawartość ziaren
<b>A.</b> c-Kit (CD117) FcεR1 <b>B.</b> TLR1-TLR9 <b>C.</b> HLA-II, HLA-I <b>D.</b> ICAM-1 CADM-1 <b>E.</b> CD80, CD40L OX40L (CD252) <b>F.</b> CD9, CD63 <b>G.</b> CXCR4, CCR5	 <p>12–20 μm</p> <p>A. Molekuły dojrzewania i aktywacji  B. Molekuły <i>toll-like</i>  C. Molekuły zgodności tkankowej  D. Molekuły adhezyjne  E. Molekuły kostymulacyjne  F. Tetraspaniny  G. Receptory chemokin</p>	<b>Składniki preformowane:</b> histamina heparyna tryptaza/chymaza katepsyna TNF-α, IL-4 VEGF <b>Składniki syntetyzowane de novo:</b> leukotrieny prostaglandyny PAF katelicydyna cytokiny/chemokiny (ponad 30)

Objaśnienia skrótów w tekście

*endothelial growth factor*) [5, 17]. Po aktywacji mastocytu syntetyzowane są interleukiny, na przykład IL-5, IL-6, IL-10, czynnik stymulujący kolonie granulocytów i makrofagów (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony stimulating factor*), szereg chemokin działających na inne komórki układu odporności i powodujące ich rekrutację, a także leukotrieny, prostaglandyny i czynnik aktywujący płytki (PAF, *platelet activating factor*). Chemokiny CXCL1 i CXCL2 wydzielane przez mastocyty we wczesnym stadium procesu zapalnego działają chemotaktycznie na receptory neutrofilów [18].

Immunofenotyp mastocytów nie jest całkowicie stabilny: może się zmieniać w zależności od aktualnie wykonywanej czynności czy lokalizacji. Ma zatem cechy plastyczności. Najważniejsze i najczęstsze molekuły wykazujące ekspresję na powierzchni mastocytu można podzielić na kilka grup:

- receptory najistotniejsze w procesach różnicowania i aktywacji mastocytów: c-Kit (CD117 dla SCF), FcεR1 (dla immunoglobuliny IgE), FcγR1 dla IgG, receptory Toll-like (TLR, *Toll-like receptors*) — od TLR 1 do 10, receptory dla cytokin (kluczowy receptor to CXCR4 dla chemokiny SDF-1) [4, 5];
- molekuły adhezyjne, na przykład ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*) i CADM-1 (*cell adhesion molecule-1*); tę drugą uważa się

za decydującą w procesach adhezji mastocytów do innych komórek [19];

- molekuły kostymulacyjne, na przykład CD40L czy CD252, uczestniczące w reakcjach odpornościowych między mastocytami a innymi komórkami, na przykład limfocytami T regulatorowymi (Treg) [5];
- molekuły z grupy tetraspanin, regulujące ekspresję integryn i zlokalizowane blisko nich na błonie komórkowej mastocytu; tetraspanina CD63 występuje także w pobliżu receptora FcεR1 na mastocytach progenitorowych, a CD9 na mastocytach szpiku, w skórze oraz w mastocytozach [20].

Dane dotyczące immunofenotypu mastocytów i zawartości ziaren przedstawiono w tabeli 1.

### Procesy aktywacji i degranulacji mastocytów

Aktywacja mastocytów poprzedza rozpoczęcie degranulacji, która jest podstawą procesu warunkującego uczestnictwo mastocytów w zjawiskach odpornościowych, procesach zapalnych i rozwoju nowotworów.

Aktywacja mastocytów może zachodzić poprzez wiązanie rozmaitych ligandów (aktywatorów) do receptorów mastocytów. Do najważniejszych należą: FcεR1, c-Kit (CD117) i TLR [21].



Receptor FcεR1 zawiera łańcuch α, który wiąże IgE, łańcuch β, wzmacniający sygnał przewodzenia i dwa łańcuchy γ inicjujące przewodzenie sygnału. Po związaniu receptora FcεR1 aktywowane są drogi sygnalizacyjne wewnątrz komórki z udziałem kinaz tyrozynowych Lyn i Fyn, następnie kinazy MAPK-3 (*mitogen-activated protein kinase*) i w końcu czynnik wczesnej odpowiedzi EGr-1 (*early growth response*). Aktywacja za pomocą IgE/FcεR1 powoduje między innymi wydzielanie czynnika TNF-α oraz interleukin IL-4, IL-13 i IL-6 [22]. Aktywatorem mastocytu w procesach zapalnych może być pobudzenie receptora kodowanego przez gen ST2 dla IL-33 [23]. Innymi ligandami mogą być antygeny i lipopolisacharydy (LPS) pochodzenia bakteryjnego, wiążące się do TLR, co skutkuje między innymi wydzielaniem cytokin i likwidowaniem bakterii. Składniki dopełniacza C3a i C5a, zwłaszcza w mastocytach zawierających tryptazę i chymazę, powodują głównie wydzielanie mediatorów lipidowych [21]. Ostatnio stwierdzono, że podczas aktywacji antygenami pod błoną komórkową mastocytu powstaje tak zwana synapsa degranulacyjna z udziałem białka kurczliwego cytoszkieletu — aktyny [24]. Regulatorem procesu aktywowania mastocytów może być ekspresja molekuly CD72 z grupy lektyn, która ma właściwości obniżania ekspresji innej molekuly istotnej dla aktywacji mastocytu — CD117 [25]. Mastocyty mogą odpowiadać na bardzo niski poziom antygenów *in vivo* [26] i wówczas w procesie degranulacji powstaje agregacja receptorów FcεR1 na błonie mastocytu z udziałem elementów cytoszkieletu (mikrotubul) [27].

Podczas degranulacji sposoby wydzielania tych substancji z ziaren są różne, zależnie od tego, czy jest to substancja wytworzona w biogenezie ziarna, czy też syntetyzowana *de novo* pod wpływem czynnika aktywującego. Substancje preformowane są wydzielane głównie drogą egzocytozy w trybie szybkim i albo jest to proces masywny, w którym może zostać wydzielone nawet 100% zawartości ziaren, albo parcjalny, polegający na stopniowym przekazywaniu zawartych w ziarnach substancji poza komórkę. Są to tak zwane klasyczne procesy wydzielnicze. Natomiast mastocyty mogą wydelać substancje czynne drogą formowania pęcherzyków otoczonych błoną, tak zwanych egzosomów, opuszczających mastocyt. Ten proces uważany jest za nieklasyczny [21].

W klasycznym procesie egzocytozy uczestniczy zespół molekuł. Dotyczy to zwłaszcza połączenia ziarna z błoną komórkową mastocytu. Istotną rolę odgrywa kompleks białkowy SNARE

(*soluble N-ethylmaleimide sensitive factor attachment protein receptor*) z takimi białkami, jak kompleksyna i synaptotagmina. Działanie tego zespołu kontrolują białka z rodziny Rab, GTP-azy i białka z rodziny granin. W tym bardzo skomplikowanym i niecałkowicie poznanym procesie uczestniczy też białko VAMP-8, które wchodzi również w skład kompleksu SNARE [28]. W procesie wydzielania substancji drogą nieklasyczną powstają egzosomy o średnicy 30–100 nm, między innymi z fuzji błon siateczki śródplazmatycznej i błony komórkowej lub wskutek uwypuklenia błon aparatu Golgiego. Mogą one zawierać bardzo wiele substancji, na przykład TNF-α, cząsteczki adhezyjne, enzymy, a nawet mRNA i mikroRNA. Egzosomy po opuszczeniu mastocytu przywierają do innych komórek i przekazują im nie tylko substancje czynne, lecz także RNA. Dzięki temu może on wpływać na ekspresję genów w komórkach „pochłaniających” egzosom [29].

Wydzielanie substancji syntetyzowanych *de novo* pod wpływem aktywatorów odbywa się na drodze egzocytozy z etapem tworzenia pęcherzyków wydzielniczych. Tak wydzielane są głównie cytokiny i chemokiny, jak TNF-α, który należy jednocześnie do preformowanych składników ziaren. Etap wydzielania składników powstałych *de novo* następuje później niż wydzielanie preformowanych składników ziaren [16, 21].

### Rola mastocytów w odporności wrodzonej

Mastocyty uważane są za komórki odporności wrodzonej, obok takich komórek, jak makrofagi, komórki dendrytyczne oraz neutrofile. Do niedawna sądzono, że rola mastocytów ogranicza się do wydzielania histaminy rozszerzającej naczynia krwionośne i zwiększającej ich przepuszczalność. Ułatwia to przyływ innych komórek układu odporności wrodzonej do miejsc zakażenia. Ta rola jest nadal istotna, ale obecnie uważa się, że mastocyty spełniają jeszcze co najmniej dwie funkcje w procesach odporności wrodzonej. Po pierwsze są swego rodzaju strażnikiem chroniącym przed inwazją patogenów, po drugie — działają jako komórki regulujące przebieg procesów zapalnych od ich rozpoczęcia do wygaszenia. Różnorodność działania mastocytów zależy od ich zdolności do wykrywania patogenów i innych sygnałów zagrożeń oraz wydzielania unikatowego kompleksu mediatorów o własnościach zwalczających patogeny. Odgrywanie roli strażnika umożliwi im rozmieszczenie w pobliżu naczyń krwionośnych, nabłonków

wyścielających drogi oddechowe i pokarmowe czy blisko naskórka, to jest na linii zetknięcia się z patogenami, na które mastocyty reagują uwalnianiem ziaren lub ich zawartości. Mastocyty odpowiadają jako pierwsze z komórek odporności wrodzonej i są określane jako „początkowy czynnik procesu zapalnego” [30].

Kluczową rolę w aktywności mastocytów jako komórek odporności wrodzonej odgrywają TLR, wiążące liczne peptydy bakteryjne. Wiązanie patogenu do jednego z tych receptorów powoduje degranulację mastocytu i powstanie reakcji z wydzielaniem cytokin prozapalnych i chemokin rekrutujących inne komórki układu odpornościowego. Receptor TLR-4 wiąże lipopolisacharydy bakteryjne, a TLR-5 — flagelinę (białko budujące więc bakterii). Podczas tego procesu receptory mogą tworzyć formę dimerów, np. TLR-2 z TLR1 lub TLR-6 [31]. Mastocyty mogą wykazywać ekspresję molekuly CD48, która jest receptorem dla adhezyny FimH obecnej w *Escherichia coli*, a także uczestniczy w odpowiedzi na *Streptococcus aureus* i *Mycobacterium tuberculosis*. Związanie receptora CD48 nie tylko indukuje degranulację mastocytu, lecz także pochłanianie na przykład *E. coli*, bez wewnątrzkomórkowej degradacji. Mastocyty mogą również wytwarzać katelicydynę, która należy do grupy tak zwanych peptydów antybakteryjnych (AMP, *antimicrobial peptides*) i wykazuje działanie bakteriobójcze (podobnie jak w neutrofilach) [30]. Mastocyty reagują też na toksyny bakteryjne, na przykład na hemolizynę *E. coli*, co skutkuje uwalnianiem histaminy i cytokin prozapalnych [32]. Jako inhibitory procesu zapalnego wykazują aktywność poprzez wydzielanie IL-10 i czynnika TGF- $\beta$ , które to obniżają aktywność makrofagów i komórek dendrytycznych [33].

### Rola mastocytów w odporności nabytej i tolerancji immunologicznej

Udział mastocytów w odporności nabytej ma charakter regulacyjny, gdzie pełnią one funkcję tzw. immunomodulatora. Opiera się to głównie na zasadzie kontaktu mastocytów z limfocytami T różnych subpopulacji bezpośrednio bądź pośrednio, na przykład poprzez komórki dendrytyczne. Mastocyty wykazują ekspresję powierzchniową licznych molekuł, pozwalających na bezpośredni kontakt z limfocytami T. Są to przede wszystkim następujące molekuly: molekula adhezyjna ICAM-1 — ligand dla CD11a limfocytu T; molekuly MHC-II i MHC-I; molekuly kostymulacyjne CD80 i CD86 — ligandy dla CD28 limfocytów T; molekula

OX40L (CD252) dla limfocytów Treg [33]. Obecność molekuł MHC wskazuje, że mastocyty mogą funkcjonować jako komórki prezentujące antygen (APC, *antigen presenting cells*), choć nie są uważane za klasyczne komórki APC, tak jak komórki dendrytyczne. Mastocyty aktywują limfocyty T CD4+, wykorzystując molekuly zgodności tkankowej MHC II, co skutkuje między innymi ich proliferacją i wydzielaniem cytokin. Dzięki molekule MHC-I mogą zwiększać aktywność limfocytów T CD8+ oraz proliferację limfocytów Treg. Stwierdzono, że w migdałkach mastocyty występują w sąsiedztwie limfocytów T [34].

Poza aktywowaniem limfocytów T mogą wykazywać funkcje regulacyjne o działaniu supresyjnym na proces odpornościowy, na przykład wobec limfocytów Treg. Poprzez połączenie OX40L (CD252)–OX40 (CD134) powodują „przekierowanie” immunofenotypu i właściwości limfocytów Treg w limfocyty Th 17. Wytwarzana interleukina IL-17 indukuje wydzielanie kolejnych cytokin, wzmagając odpowiedź organizmu.

Jednocześnie ustalono, że to samo połączenie OX40–OX40L pomiędzy Treg a mastocytom powoduje hamowanie degranulacji mastocytu i tym samym daje efekt supresji w procesie odpornościowym [33]. Połączenie OX40L–OX40 funkcjonuje także pomiędzy mastocytom a powierzchnią limfocytu B, indukując limfocyty B do syntezy immunoglobuliny IgE. Interesujące jest, że mastocyty mogą wytwarzać i oddzielać od komórki egzozomy zawierające między innymi cząsteczki OX40L, które także powodują aktywację i proliferację limfocytów B. Mastocyty wytwarzają również liczne cytokiny, jak: IL-4, IL-5, IL-6 i IL-13, które mogą samodzielnie lub w połączeniu z innymi czynnikami aktywować limfocyty B [35]. Skutkiem tej aktywizacji może być różnicowanie limfocytów B w komórki plazmatyczne CD138+ i wytwarzanie immunoglobuliny A (IgA) [36].

Udział mastocytów w procesach tolerancji immunologicznej został opisany stosunkowo niedawno. Komórki te uczestniczą w procesach tolerancji między innymi po napromienieniu i w transplantacjach [37]. Po działaniu promieni UVB (290–320 nm) wydzielane cytokiny IL-10 i TGF- $\beta$  indukują procesy immunosupresyjne. Chacon-Salinas i wsp. [38] twierdzą, że promienie UVB aktywują mastocyty w skórze, które uwalniają ziarna z cytokiną IL-10. Następnie ziarna te migrują naczyniami limfatycznymi do węzłów chłonnych, gdzie IL-10 hamuje aktywność limfocytów Th i rozwój zapalenia. W przeszczepach wątroby u doświadczalnych szczurów stwierdzono, że u zwierząt z nieodrzuca-

nym przeszczepem wyższa jest liczba mastocytów oraz stężenie tryptazy pochodzącej z mastocytów. Mastocytom towarzyszyły limfocyty Treg oraz wysoki poziom IL-10 i TGF- $\beta$  [39]. Wspomniani badacze sugerują, że pomiędzy mastocytami a limfocytami Treg zachodzi sprzężenie zwrotne: limfocyty Treg wydzielają SCF aktywujący mastocyty, które to z kolei produkują czynnik TGF- $\beta$  indukujący aktywność Treg. W przeszczepach szpiku u doświadczalnych myszy wytwarzana przez mastocyty IL-10 odgrywa istotną rolę w supresji choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD, *graft versus host disease*). Leveson-Gever i wsp. [40] ustalili, że efekt supresji może nie być związany ze współpracą mastocytów z limfocytami Treg, tylko wynikać z ograniczenia proliferacji napływowych limfocytów T przez mastocyty IL-10. Ci autorzy uważają, że mechanizm tolerancji immunologicznej po przeszczepieniu zależy od rodzaju przeszczepianego narządu. Z przedstawionych informacji wynika, że podstawą tolerancji immunologicznej jest współpraca mastocytów z limfocytami Treg.

### Znaczenie mastocytów w rozwoju nowotworów

Do mikrośrodowiska nowotworu napływa wiele komórek układu odpornościowego, na przykład makrofagi, komórki dendrytyczne oraz mastocyty. Rekrutacja mastocytów do mikrośrodowiska nowotworu jest zwykle wczesna; często napływają one jako pierwsze z komórek układu odpornościowego i gromadzą się na granicy pomiędzy tkanką zdrową a nowotworową, na ogół blisko naczyń krwionośnych. Czynnikiem rekrutującym mastocyty są chemokiny wydzielane przez komórki nowotworu, na przykład CXCL12 (czyli SDF-1) i chemokina CCL5 (poprzednio zwana RANTES, *regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted*). Do rekrutacji mastocytów może dochodzić także dzięki wydzielaniu przez obecne w środowisku nowotworu mastocyty, które wydzielają również chemokinę CCL5, leukotrien TB4 (LTB4) i interleukinę IL-33. Jest to przejaw tak zwanej autokrynnej rekrutacji mastocytów [41].

Mastocyty w mikrośrodowisku nowotworu odgrywają podwójną rolę: działają anty- i pronowotworowo, a efekt tego działania zależy od równowagi obu rodzajów aktywności. Można powiedzieć, że mastocyty „modulują” odpowiedź immunologiczną układu odpornościowego na rozwijający się nowotwór.

Przeciwnowotworowa rola mastocytów przejawia się w kilku rodzajach ich aktywności: mają

bezpośrednie działanie cytotoksyczne na komórki nowotworowe — wytwarzają czynnik TNF- $\alpha$ , oraz działanie pośrednie — wydzielają chemokiny CCL5, CXCL8 i CXCL10 mobilizujące antynowotworowe komórki cytotoksyczne, na przykład komórki NK (*natural killers*) [42]. W środowisku nowotworu aktywację mastocytów wywołują też wydzielane przez rozpadłe komórki nowotworowe alarminy, które działają jako wczesny sygnał aktywacji komórek układu odpornościowego [41].

Działanie pronowotworowe mastocytów polega na ich udziale w trzech procesach: 1. stymulacji angiogenezy; 2. degradacji substancji pozakomórkowej, ułatwiającej migrację komórek nowotworowych; 3. reakcjach immunosupresji poprzez wydzielanie cytokin lub bezpośredni kontakt z komórkami o własnościach immunosupresyjnych i współdziałaniu z tymi komórkami [41].

Stymulacja angiogenezy przez mastocyty następuje wskutek wydzielania czynników proangiogennych, wywołujących proliferację komórek śródbłonna, ich migrację i formowanie naczyń krwionośnych. Mastocyty uwalniają na przykład czynnik wzrostu komórek śródbłonna (VEGF, *vascular endothelial growth factor*). Po aktywowaniu receptora c-Kit na powierzchni mastocytu czynnikiem SCF wydzielanym przez komórki nowotworu mastocyty uwalniają również tak zwany nieklasyczny mediator proangiogeny — tryptazę. Tryptaza (proteaza serynowa) ma właściwość stymulowania komórek śródbłonna do proliferacji i aktywuje metaloproteinazy (MMP, *matrix metalloproteinases*), które degradują substancję pozakomórkową i uwalniają związany z nią czynnik proangiogeny VEGF [43]. Jednocześnie degradacja substancji pozakomórkowej ułatwia migrację/inwazję komórek nowotworowych naciekających większy obszar tkanek [41]. W przerzutach nowotworu żołądka do kości stwierdzono angiogenezę zależną od mastocytów [44].

Działanie immunosupresyjne mastocytów określa się jako bezpośrednie i pośrednie. Wydzielają one interleukinę IL-10 i czynnik TGF- $\beta$ , cytokiny o własnościach supresyjnych wobec komórek cytotoksycznych niszczących komórki nowotworowe. Współdziałają także z komórkami układu odpornościowego o własnościach supresyjnych, czyli z mieloidalnymi komórkami supresyjnymi (MDSC, *myeloid-derived suppressor cells*) i limfocytami Treg. W nowotworze jelita grubego myszy doświadczalnych zaobserwowano, że mastocyty, uwalniając chemokinę CCL2, rekrutują komórki MDSC oraz aktywują je przez bezpośredni kontakt molekuly OX40L z molekułą OX40. Z kolei



komórki MDSC poprzez wydzielanie IL-10 hamują cytotoksyczność komórek o własnościach antynowotworowych oraz uwalniają IL-6, która wspomaga proliferację nowotworową [45]. Ponadto poprzez wiązanie OX40L z molekułą OX40 na limfocytach Treg mastocyty stymulują działanie supresyjne tych limfocytów, skutkujące powstaniem zjawiska tolerancji immunologicznej nowotworu [41]. Przykładem innego mechanizmu działania pronowotworowego mastocytów jest pobudzanie komórek nowotworowych do proliferacji przez wydzielanie egzosomów zawierających białko receptora c-Kit. Egzosomy te są pochłaniane przez komórki gruczolakoraka płuc *in vitro*, wywołując podziały mitotyczne [46].

Rola mastocytów w nowotworach układu krwiotwórczego była obserwowana w chłoniakach nieziarniczych z komórek B (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*), w chłoniaku ziarnicznym (*Hodgkin lymphoma*) oraz w szpiczaku mnogim [47–51]. W chłoniaku NHL z komórek B stwierdzono wysoką liczbę mastocytów, limfocytów Treg i podwyższony poziom IL-9 w surowicy chorych. Autorzy tych badań uważają, że w tym przypadku zachodzi interakcja mastocytów i limfocytów Treg, a IL-9 spełnia funkcję mediatora [47]. W chłoniakach nieziarniczych w mikrośrodoisku nowotworu napływowe mastocyty są ważnym źródłem pochodzenia czynników proangiogennych. Obserwowana wysoka infiltracja mastocytami korelowała dodatkowo z powstawaniem nowych naczyń krwionośnych [48]. Zauważono, że mastocyty aktywne w angiogenezie chłoniaków nieziarniczych charakteryzują ziarna o nietypowym półksiężycowatym kształcie. Badacze sądzą, że ma to związek ze stopniowym, ale ciągłym uwalnianiem czynników proangiogennych przez mastocyty [48]. Komórki chłoniaka Hodgkina oraz mastocyty okazały się wrażliwe na działanie bortezomibu, który spowodował między innymi obniżenie aktywności wydzielniczej mastocytów [49]. W pierwotnym chłoniaku skóry z komórek T stwierdzono wzrost liczby mastocytów, zwłaszcza w biopsjach pobranych z części peryferyjnej nowotworu. Ponadto u chorych z szybką progresją nowotworu liczba mastocytów była wyraźnie wyższa niż u chorych z nowotworem nieprogresywnym i korelowała pozytywnie z gęstością naczyń włosowatych. Autorzy tych badań sugerują ocenę liczby mastocytów jako dodatkowego czynnika rokowniczego [50]. W szpiczaku mnogim plazmocyty przez wydzielanie IL-8 mogą indukować rekrutację i aktywację mastocytów, które wydzielają czynnik angiogeny VEGF [51]. Stwierdzono zależność pomiędzy stopniem

zaawansowania angiogenezy w szpiczaku a liczbą mastocytów [52].

Mediatory wydzielane przez mastocyty mogą mieć zarówno anty-, jak i pronowotworowe działanie, ale znaczenie proangiogenne mastocytów determinuje głównie ich pronowotworowy charakter.

## Mastocytoza i białaczka mastocytowa

Mastocytoza to grupa zaburzeń populacji mastocytów charakteryzująca się proliferacją i nagromadzeniem ich głównie w szpiku, a u dzieci — w skórze. U dorosłych mastocytoza poza szpikiem może obejmować jeden lub więcej narządów, na przykład węzły chłonne, śledzionę i przewód pokarmowy. Częstość zachorowania na mastocytozę wśród dorosłych mieszkańców Europy wynosi 0,01%. Zachorowanie nie zależy od wieku ani płci i ma charakter losowy, choć zanotowano nieliczne przypadki zachorowań rodzinnych [53].

Według danych z bieżącego roku mastocytoza układowa (SM, *systemic mastocytosis*) jest rezultatem klonalnej proliferacji nieprawidłowych mastocytów w jednym lub wielu narządach poza skórą. Kryterium większym (*major criterium*) jest obecność wielu gęstych skupień nieprawidłowych morfologicznie mastocytów w szpiku. Tak zwane mniejsze kryteria diagnostyczne mastocytozy to podniesiony poziom tryptazy w surowicy krwi, nieprawidłowa ekspresja na mastocytach molekuł CD2 i CD25 oraz obecność zmutowanego genu *KIT D816V* [54, 55].

Zgodnie z postanowieniami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2008 roku klasyfikacja mastocytozy układowej obejmuje cztery postaci. Są to:

- powolna mastocytoza (ISM, *indolent mastocytosis*);
- agresywna mastocytoza (ASM, *aggressive mastocytosis*);
- mastocytoza z towarzyszącą chorobą „hematologiczną” linii niemastocytowej (SM-AHNMD, *associated hematologic nonmast cell lineage disorder*);
- białaczka mastocytowa (MCL, *mast cell leukemia*) [54].

W ramach uzupełnienia procesu diagnostyki warto dodać, że za nieprawidłowy kształt mastocytu uznaje się postać wrzecionowatą, wydłużoną oraz w formie rakiety tenisowej (prawidłowy kształt jest zbliżony do owalu). Poza tym co najmniej 25% mastocytów szpiku powinno wykazywać nieprawidłową ekspresję CD2 i/lub CD25. Rozpoznanie mastocytozy powinno opierać się na jednym tak



zwanym większym kryterium diagnostycznym lub na trzech kryteriach mniejszych [53]. Za przykład mastocytozy z współistnieniem choroby hematologicznej innej linii niech posłuży przypadek wystąpienia ostrej białaczki limfoblastycznej u osoby dorosłej i u sześciorga dzieci [56].

Szczególny wariant mastocytozy układowej stanowi białaczka mastocytowa, rzadka forma białaczki z ekspansją niedojrzałych mastocytów do różnych narządów. Jest ona oporna na leczenie i niepomyślnie rokująca, a czas przeżycia od rozpoznania wynosi około 6 miesięcy [53, 57]. Rozpoznanie opiera się na stwierdzeniu obecności w szpiku powyżej 20% mastocytów i/lub w krwi obwodowej 10% tych komórek. Często obserwuje się nieprawidłowe mastocyty o niewielkich rozmiarach (w porównaniu z normą) i niewielkim stopniu ziarnistości. Immunofenotyp mastocytów białaczkowych to CD25+ FcεR1<sup>low</sup>CD123+. Ekspresja molekuly CD123 (receptor dla IL-3) wydaje się charakterystyczna dla mastocytów białaczkowych, podobnie jak występowanie mutacji genu *KIT D816V* [57].

Zaawansowana mastocytoza i białaczka mastocytowa są źle rokującymi chorobami, opornymi na leczenie. U dzieci w mastocytozach skórnych rokowanie jest dobre. Stosuje się różne rodzaje farmakoterapii, na przykład inhibitory kinazy tyrozynowej (dasatynib), interferon alfa (IFN-α) czy chemioterapeutyki (kladrybina) [58]. Na przeszczepienie allogeniczne komórek krwiotwórczych w grupie 57 chorych z agresywną mastocytozą i białaczką mastocytową odpowiedziało 70% chorych, a 3-letnie przeżycie uzyskano u 57% badanych chorych [59].

W piśmiennictwie funkcjonuje również pojęcie zespołu aktywności mastocytów (*MACS, mast cell activation syndrom*), zwanego inaczej chorobą aktywacyjną mastocytów (*MCAD, mast cells activation disease*). Może ona przebiegać z zaburzeniami procesów aktywacji mastocytów, zwiększonym wydzielaniem mediatorów z ziaren i niekiedy ze zmutowanym genem dla receptora c-Kit [60].

### **Mastocyty w chorobach autoimmunologicznych**

Rolę mastocytów w chorobach autoimmunologicznych opisano między innymi w toczeniu rumieniowatym układowym i w reumatoidalnym zapaleniu stawów. W zapaleniu kłębuszków nerkowych związanym z toczeniem stwierdzono, że IL-9 z limfocytów Th 9 rekrutuje mastocyty indukujące

rozwój stanu zapalnego [61]. W reumatoidalnym zapaleniu stawów obserwowano wielokrotny wzrost liczby mastocytów w wysięku stawowym i stwierdzono, że wydzielane składniki ziaren mastocytów rekrutują granulocyty obojętnochłonne. Zwiększone wydzielanie cytokin wymaga współdziałania mastocytów ze składnikami dopełniacza C3 i C5 [62]. Podsumowując, mastocyty w chorobach autoimmunologicznych uczestniczą w rozwoju procesów zapalnych i są aktywne w destrukcji tkanek.

Stały rozwój badań nad mastocytami wskazuje, że komórki te są istotnym elementem systemu odporności, nie tylko modulującym procesy alergiczne, lecz także biorącym udział w procesach immunologicznych organizmu i w procesach nowotworowych. Wśród badaczy funkcjonuje opinia, że mastocyty to komórki fascynujące, o wielu aspektach aktywności, i z tego powodu wymagają dalszych badań.

### **Piśmiennictwo**

1. Rodewald H.R., Feyrabend T. Widespread immunological functions of mast cells: fact or fiction? *Immunity* 2012; 37: 13–24.
2. Ribatti D., Crivelatto E. Mast cells angiogenesis and tumour growth. *Bioch. Bioph. Acta* 2012; 1822: 2–8.
3. Gilfillan A.M., Beaven M.A. Regulation of mast cells responses. *Crit. Rev. Immunol.* 2011; 31: 475–529.
4. Waller C.L., Collington S.J., Williams T., Lamb J.R. Mast cells in health and disease. *Clinic. Science* 2011; 120: 473–484.
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.* 2012; 12: 1035–1044.
6. Qi X., Hong J., Chaves L. Antagonistic regulation by the transcription factors C/EBPα and MITF specifies basophil and mast cell fates. *Immunity* 2013; 39: 97–110.
7. Sasaki H., Kurotaki D., Osato N. i wsp. Transcription factor IRF8 plays a critical role in the development of murine basophils and mast cells. *Blood* 2015, 125: 358–368.
8. Gauvreau G.M., Denburg J.A. Human mast cell and basophil/eosinophil progenitors. *Methods Mol. Biol.* 2015; 1220: 59–68.
9. Gurish M.F., Austen K.F. Developmental origin and functional specialization of mast cell subsets. *Immunity* 2012; 37: 25–35.
10. Hallgren J., Gurish M.F. Mast cell progenitor trafficking. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2011; 716: 14–28.
11. Kunii J., Takahashi K., Kasakura K. i wsp. Commensal bacteria promote migration of mast cells into the intestine. *Immunobiology* 2011; 216: 692–697.
12. Dahlin J.S., Hallgren J. Mast cell progenitors: migration to tissues. *Mol. Immunol.* 2015; 63: 9–17.
13. Douaiher J., Succar J., Lancerotto L. i wsp. Development of mast cells and importance of their tryptase and chymase serins proteases in inflammation and wound healing. *Adv. Immunol.* 2014; 12: 211–222.
14. Azouz N.P., Zur N., Efergan A. i wsp. Rab5 is a novel regulator of mast cell secretory granules: impact on size, cargo and exocytosis. *J. Immunol.* 2014; 192: 4043–4053.
15. Ronnberg E., Melo F.R., Pejler G. Mast cell proteoglycans. *J. Histochem. Cytochem.* 2012; 60: 950–962.

16. Pejler G., Ronnberg E., Waem I., Wernersson S. Mast cell proteases. *Blood* 2010; 115: 4981–4990.
17. Kunder C.A., John A.L.S., Abraham S.N. Mast cell modulation of vascular and lymphatic epithelium. *Blood* 2011; 118: 5383–5393.
18. De Filippo K., Dudeck A., Hasenberg M. i wsp. Mast cells and macrophage chemokines CXCL1/CXCL2 control the early stage of neutrophil recruitment during tissue inflammation. *Blood* 2013; 121: 4930–4937.
19. Moiseeva E.P., Straatman K.R., Leyland M.L., Bradding P. CADM controls actin cytoskeleton assembly and regulates extracellular matrix adhesion in human mast cells. *PLoS One* 2014; 9:e85980.
20. Koberle M., Kaesler S., Kempf W., Wolbing F., Biedermann T. Tetraspanins in mast cells. *Front. Immunol.* 2012; 3. Art 106 doi: 10.3389/fimmu.2012.00106.
21. Moon T.C., Befus A.D., Kulka M. Mast cell mediators: their differential release and the secretory pathways involved. *Front. Immunol.* 2014; 5. Art 569 doi: 10.3389/fimmu.201400569.
22. MacNeil A.J., Yang Y.J., Lin T.J. MAPK kinase 3 specifically regulates FcεR1-mediated IL-4 production by mast cells. *J. Immunol.* 2011; 187: 3374–3384.
23. Sibilano R., Frossi B., Pucillo C.E. Mast cell activation: a complex interplay of positive and negative signaling pathways. *Eur. J. Immunol.* 2014; 44: 2558–2566.
24. Joulia R., Gaudenzio N., Rodrigues M. i wsp. Mast cells form antibody-dependent degranulatory synapse for dedicated secretion and defense. *Nat. Commun.* 2015; 28: 6174.
25. Kataoka T.R., Kumanogoh A., Fukushi N. i wsp. CD72 negatively regulates the expression of KIT and FcεR1. *Int. Immunol.* 2014; pii dxu087.
26. Rios E.J., Kalesnikoff J. FcεR1 expression on mast cells. *Methods Mol. Biol.* 2015; 1220: 239–255.
27. Draber P., Sulimenko V., Draberova E. Cytoskeleton in mast cell signaling. *Front. Immunol.* 2012; 3. Art. 130 doi: 10.3389/fimmu.2012.00130.
28. Lorentz A., Baumann A., Vitte J., Blank U. The SNARE machinery in mast cell secretion. *Front. Immunol.* 2012; 3. Art. 143 doi: 10.3389/fimmu.2012.00143.
29. Ekstrom K., Valadi H., Sjostrand M. i wsp. Characterization of mRNA and microRNA in human mast cell-derived exosomes and their transport to other mast cells. *J. Extracell. Vesicles.* 2012; 1. doi: 10.3492/jev.v1i0.18389.
30. St John A., Abraham S. Innate immunity and regulation by mast cells. *J. Immunol.* 2013; 190: 4458–4463.
31. Sandig H., Bulfane-Paus S. TLR signaling in mast cells. Common and unique features. *Front. Immunol.* 2012; 3. Art. 185 doi: 10.3389/fimmu.2012.00185.
32. Trivedi N.H., Guentzel M.N., Rodriguez A.R. i wsp. Mast cells: multitasking facilitators of protection against bacterial pathogens. *Exp. Rev. Clin. Immunol.* 2013; 9: 129–138.
33. Beghdadi W., Madjane L.C., Benhamou M. i wsp. Mast cells as cellular sensors in inflammation and immunity. *Front. Immunol.* 2011; 2. Art. 37 doi: 10.3389/fimmu.2011.00037.
34. Suurmond J., van Heemst J., van Heiningen J. i wsp. Communication between human mast cells and CD4+ T cells through antigen-dependent interactions. *Eur. J. Immunol.* 2013; 43: 1758–1768.
35. Gri G., Frossi B., D’Inca I. i wsp. Mast cell: an emerging partner in immune reaction. *Front. Immunol.* 2012; 3. Art. 120 doi: 10.3389/fimmu.2012.00120.
36. Merluzzi S., Frossi B., Gri G. i wsp. Mast cells enhanced proliferation of B lymphocytes and drive their differentiation toward IgA-secreting plasma cells. *Blood* 2010; 115: 2810–2817.
37. da Silva E., Jamur C., Oliver C. Mast cells function: a new vision of an old cell. *J. Histochem. Cytochem.* 2014; 62: 698–728.
38. Chacon-Salinas R., Chavez-Blanco A.D., Limon-Flores A., Gonzalez-Estrada A., Ulrich S. E. Mast cell-derived IL-10 suppress T follicular helper cell function. *J. Immunol.* 2011; 186: 25–31.
39. Nakano T., Lai C., Goto S. i wsp. Immunological aspects of hepatic mast cells in liver allograft rejection and tolerance. *PLoS One* 2012; 7: e37202.
40. Leveson-Gower O., Segal E., Kalesnikoff J. i wsp. Mast cells suppress murine GVHD in a mechanism independent of regulatory CD4+CD25+ T cells. *Blood* 2013; 122: 3659–3665.
41. Olford S.A., Marshall J.S. Mast cells as target for immunotherapy of solid tumors. *J. Mol. Immunol.* 2014. doi: 10.1016/j.molimm.2020.
42. Dalton D.K., Noelle R.J. The roles of mast cells in anticancer immunity. *Cancer Immunol. Immunother.* 2012; 61: 1511–1520.
43. Ammendola M., Leporini C., Marech L. i wsp. Targeting mast cell tryptase in tumor microenvironment a potential antiangiogenic strategy. *Biomed. Res. Intern.* 2014; art. ID 154702. dx. doi: org/10.1155/2014/154702.
44. Ammendola M., Marech I., Sammarco G. i wsp. Infiltrating mast cells correlate with angiogenesis in bone metastases from gastric cancer patients. *In. J. Mol. Sci.* 2015; 16: 3237–3250.
45. Danelli L., Frossi B., Gri G. i wsp. Mast cells boost myeloid-derived suppressor cells activity and contribute to the development of tumor favoring microenvironment. *Cancer Immunol. Res.* 2014; pii: canimm.0102.2014.
46. Xiao H., Lasser C., Shelke G. i wsp. Mast cell exosomes promote lung adenocarcinoma cell proliferation; a role of KIT-stem cell factor signaling. *Cell. Comm. Signal.* 2014; 12: 64–69.
47. Feng L.L., Gao J.M., Li P.P., Wang X. IL-9 contributes to immunosuppression mediated by regulatory T cells and mast cells in B-cell non-Hodgkin’s lymphoma. *Clin. Immunol.* 2011; 31: 1084–1094.
48. Ribatti D., Nico B., Renieri G., Specchia G., Vacca A. The role of angiogenesis in human non-Hodgkin lymphomas. *Neoplasia* 2013; 15: 231–238.
49. Mizuno H., Nakayama T., Miyata Y. i wsp. Mast cells promote the growth of Hodgkin’s lymphoma cell tumor by modifying the tumor microenvironment that can be perturbed by bortezomid. *Leukemia* 2012; 10: 2269–2276.
50. Rabenhorst A., Schlaak M., Henkamp L.C. i wsp. Mast cells play a protumorigenic role in the primary cutaneous lymphoma. *Blood* 2012; 12: 2042–2054.
51. Ribatti D., Moschetta M., Vacca A. Microenvironment and multiple myeloma spread. *Thromb. Res.* 2014; 133 (supl. 2): S102–106.
52. Ria R., Reale A., De Luisi A., Feruci A., Moschetta M., Vacca A. Bone marrow angiogenesis and progression in multiple myeloma. *Am. J. Blood Res.* 2011; 1: 76–89.
53. Valent P. Mastocytosis: a paradigmatic example of a rare disease with complex biology and pathology. *Am. J. Cancer Res.* 2013; 3: 159–172.
54. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2015 update on diagnosis risk stratification and management. *Am. J. Hematol.* 2015; 90: 250–262.
55. Bai Y., Bandara G., Ching Chan E. i wsp. Targeting the KIT activating switch control pocket a novel mechanism to inhibit neoplastic mast cell proliferation and activation. *Leukemia* 2013; 27: 278–285.

56. Iliakis T., Rougkala N., Diameantopoulos P.T. i wsp. An adult patient with systemic mastocytosis and B acute lymphoblastic leukemia. *Case Rep. Med.* 2014; 2014:526129. doi: 10.1155/2014/526129.
57. Georjin-Lavialle S., Lhermitte L., Dubreil P., Chandesris M.O., Hermine O., Damaj G. Mast cell leukemia. *Blood* 2013; 121: 1285–1295.
58. Cardet J.C., Akin C., Lee M.J. Mastocytosis: update on pharmacotherapy and future directions. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2013; 14: 2033–2045.
59. Ustun C., Reiter A., Scott B.L. i wsp. Hematopoietic stem-cell transplantation for advanced systemic mastocytosis. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 3264–3274.
60. Afrin L.B., Khoruts A. Mast cell activation disease and microbiotic interactions. *Clin. Ther.* 2015. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.02.008.
61. Leng R.X., Pan H.E., Xu Y. Potential roles of Il-9 in the pathogenesis of SLE. *Am. J. Clin. Exp. Immunol* 2012; 1: 28–32.
62. Walker M.E., Hatfield J.K, Brown A.B. New insights into the role of mast cells in autoimmunity. *Biochim. Bioph. Acta* 2012; 1822: 57–65.