

Received: 2010.06.11
Accepted: 2010.08.05
Published: 2010.08.23

Rola komórek tucznych naciekających guz w modyfikacji funkcji limfocytów regulatorowych CD4⁺CD25⁺Foxp³, limfocytów Th17 oraz limfocytów cytotoksycznych Tc1 w rozwoju i progresji guza nowotworowego

The role of stromal mast cells in the modification of CD4⁺CD25⁺Foxp³ regulatory T cells, Th17 lymphocytes and cytotoxic lymphocytes Tc1 in the development and progression of tumor

Katarzyna Starska, Ewa Brzezińska-Błaszczyk

I Katedra i Klinika Otolaryngologii i Laryngologii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Mimo braku bezpośrednich dowodów na to, iż komórki nadzoru immunologicznego chronią przed rozwojem nowotworu, pośrednie obserwacje kliniczne oraz badania doświadczalne wskazują na ich aktywność w odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko komórkom nowotworowym różnego pochodzenia. Niewiele wiadomo również na temat wpływu komórek tucznych podścieliska nowotworu (MC – mast cells) na aktywność komórek układu odpornościowego, tj. limfocytów T regulatorowych (CD4⁺CD25⁺Foxp³), limfocytów Th17, limfocytów cytotoksycznych Tc1 i ich wzajemnego modulowania funkcji oraz regulację przeciwnowotworową odpowiedzi immunologicznej. Czynniki syntetyzowane przez komórki tuczne podścieliska nowotworowego, m.in. histamina, COX-2, CXCL8 (IL-8), VEGF, IL-6, TNF, iNOS, MMP-8, MMP-9 mogą bezpośrednio wpływać na aktywność komórek układu odpornościowego, m.in. na subpopulacje limfocytów T (iTreg, Tc1, Th17), a tym samym regulować procesy immunologiczne zachodzące w otoczeniu guza. Jednak wpływając na procesy angiogenezy, apoptozy, cykl komórkowy, wydzielanie cytokin oraz ekspresję cząsteczek adhezyjnych, pośrednio mogą determinować progresję procesu nowotworowego. Poznanie mechanizmów regulacyjnych zachodzących w układzie: komórka tuczna podścieliska guza nowotworowego → komórki układu odpornościowego naciekające guz (limfocyty iTreg, Tc1, Th17) → ekspresja czynników związanych z angiogenezą, apoptozą, cyklem komórkowym, wydzielaniem cytokin i cząsteczek adhezyjnych, stwarza możliwość wpływania na proces aktywacji i regulację działania wybranych czynników antyneoplastycznych i proneoplastycznych pojawiających się w otoczeniu nowotworu. Badania nad tymi mechanizmami mogą być początkiem nowego podejścia do walki z rozwijającą się chorobą nowotworową i szansą na wprowadzenie nowych metod terapeutycznych. W pracy przedstawiono najnowsze wiadomości o roli komórek tucznych podścieliska nowotworowego CD117⁺ oraz czynników wydzielanych przez te komórki w aktywacji wybranych subpopulacji limfocytów T, tj. limfocytów regulatorowych iTreg (CD4⁺CD25⁺Foxp³), Th17 i limfocytów cytotoksycznych Tc1 oraz wpływu komórek tucznych na stopień inwazyjności procesu nowotworowego poprzez regulację syntezy czynników wydzielanych przez badane subpopulacje limfocytów, m.in. IL-10 i TGF-β (iTreg), IL-17A i IL-6 (Th17), IFN-γ i IL-2 (Tc1).

Słowa kluczowe: komórki tłuszczowe • limfocyty regulatorowe (CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺) • limfocyty Th17 • limfocyty cytotoksyczne Tc1 • progresja guza

Summary

Despite the lack of direct evidence that immune surveillance cells protect against tumor development, indirect clinical observations and experimental studies indicate activity in the immune response against cancer cells of various origin. Little is known about the effects of the stromal tumor mast cell (MC) in the activity of immune cells, i.e. CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells, Th17 lymphocytes, cytotoxic lymphocytes Tc1 and their mutual modulatory function and regulation of the antitumor immune response. Factors synthesized by stromal tumor mast cells including histamine, COX-2, CXCL8 (IL-8), VEGF, IL-6, TNF, iNOS, MMP-8, and MMP-9 may, on the one hand, directly affect the activity of T lymphocyte subpopulations, i.e. iTreg, Tc1, and Th17, and thus regulate immunological processes occurring in the vicinity of the tumor. On the other hand, through effects on angiogenesis, apoptosis, the cell cycle, secretion of cytokines and the expression of adhesion molecules, they may indirectly determine the progression of the neoplasm. Understanding the regulatory mechanisms occurring in the system: tumor stroma mast cell → immune cells infiltrating the tumor (iTreg, Tc1, Th17 lymphocytes) → expression of factors involved in angiogenesis, apoptosis, the cell cycle, and secretion of cytokines and adhesion molecules creates the future possibility of influencing the activation and regulation of selected pro-neoplastic and antineoplastic factors appearing in the neoplasm environment. Research on these mechanisms may be the beginning of a new approach to the fight against cancer growth and provide an opportunity to introduce new methods of treatment. The aim of this study was to present the current knowledge on the role of stromal tumor CD117⁺ mast cells and factors secreted by these cells in the activation of T lymphocyte subpopulations, i.e. CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells, Th17 lymphocytes, and cytotoxic lymphocytes Tc1, as well as to present their impact on the degree of tumor invasiveness by regulating the synthesis of factors secreted by the lymphocyte subpopulations studied, e.g. IL-10 and TGF-β (iTreg), IL-17A and IL-6 (Th17), IFN-γ and IL-2 (Tc1).

Key words: mast cells • regulatory T cells (CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺) • Th17 lymphocytes • cytotoxic lymphocytes Tc1 • tumor progression

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=917464>

Word count: 2831
Tables: 1
Figures: 2
References: 95

Adres autorki: dr hab. n. med. Katarzyna Starska, I Katedra i Klinika Otolaryngologii i Laryngologii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź; e-mail: katarzyna.starska@umed.lodz.pl

Wykaz skrótów: **CMC** – komórki tłuszczowe w tkance łącznej (connective tissue mast cells); **CTLA-4** – antygen 4 limfocytów cytotoksycznych (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, CD152); **DNAM-1** – cząsteczka adhezyjna leukocytów (leukocyte adhesion molecule); **ECM** – macierz zewnątrzkomórkowa (extracellular matrix); **EMMPRIN** – aktywator metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej (human tumor cell-derived collagenase stimulatory factor); **GATA3** – czynnik wpływający na dojrzewanie komórek T (GATA binding protein 3); **GM-CSF** – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor); **GRO** – onkogen związany ze wzrostem (growth-related oncogene); **HO-1** – oksygenaza hemowa 1 (heme oxygenase 1); **IDO** – 2,3-dioxygenaza indoleaminowa (indoleamine 2,3-dioxygenase); **IP-10** – białko indukowane przez interferon (interferon inducible protein); **LT** – leukotrien (leukotriene); **MBP** – główne białko zasadowe eozynofili (major basic protein); **MCP** – białko chemotaktyczne monocytów (monocyte chemotactic protein); **MIF** – czynnik hamujący migrację makrofagów (macrophage migration inhibitory factor); **MMC** – komórki tłuszczowe w błonach śluzowych (mucosal mast cells); **NAP** – białko aktywujące neutrofile (neutrophil activating protein);

NGF – czynnik wzrostu nerwów (nerve growth factor); **PAF** – czynnik aktywujący płytki krwi (platelet activating factor); **PDGF** – płytkopochodny czynnik wzrostu (platelet-derived growth factor); **PF-4** – czynnik płytkowy 4 (platelet factor 4); **RANTES** – czynnik regulowany przez aktywację; ekspresja i wydzielanie przez prawidłowe limfocyty T (regulation on activation normal T-cells expressed and secreted); **SCF** – czynnik komórek macierzystych (stem cell factor); **SDF** – czynnik pochodzący z komórek zrębowych (stromal cell-derived factor); **SP1** – fosfosfingozyna 1 (sphingosine-1-phosphate); **TGF** – transformujący czynnik wzrostu (transforming growth factor); **TNF** – czynnik martwicy nowotworu (tumor necrosis factor); **VEGF** – czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (vascular endothelial growth factor).

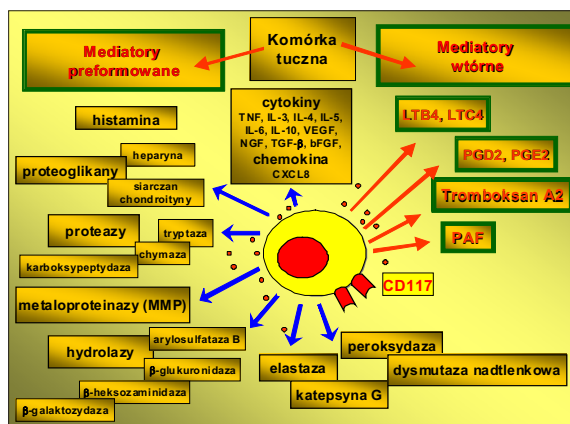
WPROWADZENIE

Rola komórek układu immunologicznego, m.in. komórek tłuszcznych, limfocytów regulatorowych iTreg (CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺), limfocytów CD4⁺ Th17, limfocytów cytotoksycznych CD8⁺ (Tc1) oraz znaczenie interakcji międzykomórkowych zachodzących w otoczeniu nacieku nowotworowego i ich wpływ na stopień inwazyjności i progresję choroby nowotworowej nie są do końca wyjaśnione. Mimo braku bezpośrednich dowodów na to, iż komórki nadzoru immunologicznego chronią przed rozwojem nowotworu, pośrednie obserwacje kliniczne oraz badania doświadczalne wskazują na ich złożoną aktywność w odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko komórkom nowotworowym różnego pochodzenia. Zrozumienie wielorakich interakcji zachodzących w podścielisku guza między różnymi subpopulacjami komórek układu odpornościowego oraz wskazanie dominujących mechanizmów regulacyjnych odpowiedzi immunologicznej *in situ* może mieć zatem istotne znaczenie w ocenie przebiegu choroby nowotworowej oraz rokowaniu. Badania dotyczące zależności i wzajemnych oddziaływań międzykomórkowych w podścielisku nacieku nowotworowego, a więc najbardziej inwazyjnej i najmniej zróżnicowanej jego części, mogą pozwolić na wskazanie czynników najbardziej determinujących i regulujących wzrost, proliferację i inwazyjność nowotworu, a tym samym przyczynić się do postępów w szeroko pojętej immunoterapii nowotworów, stworzeniu szczepionek przeciwnowotworowych. Dokładne poznanie stanu odporności osób z chorobą nowotworową, może być także jednym z czynników prognostycznych branych pod uwagę przy wyborze właściwego modelu opieki pooperacyjnej, tj. wyznaczenie właściwego zakresu kontrolnych badań pooperacyjnych prowadzonych pod kątem wykrycia wczesnej wznowy raka.

Należy podkreślić, że mimo ogromnej liczby opublikowanych prac naukowych dotyczących zjawisk i mechanizmów regulacyjnych odpowiedzi immunologicznej w przebiegu choroby nowotworowej, jedynie pojedyncze prace odnoszą się do analizy roli komórek tłuszcznych (mastocytów) w regulacji funkcji komórek układu odpornościowego występujących w podścielisku guza nowotworowego. Wśród tych nielicznych prac, w żadnej publikacji nie analizowano wzajemnych zależności w autologicznym układzie: izolowana komórka tłuszczna ↔ limfocyty T regulatorowe CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺, limfocyty Th17, limfocyty cytotoksycznych Tc1.

CHARAKTERYSTYKA KOMÓREK TŁUSZCZYNYCH (MASTOCYTÓW)

Mediatory preformowane i wtórne wydzielane przez komórki tłuszczne przedstawia rycina 1.



Ryc. 1. Mediatory preformowane i wtórne wydzielane przez komórki tłuszczne

Regulacja dojrzewania i migracji komórek tłuszcznych

Komórki tłuszczne (mastocyty) odkrył i opisał Paul Ehrlich w 1876 r., są to komórki układu odpornościowego powstające w szpiku kostnym z wielopotencjalnych komórek krwiotwórczych, skąd następnie migrują do krwi, a z krwiobiegu przechodzą do tkanek, nosząc nazwę rozproszonych gruczołów wydzielania wewnętrznego. Komórki tłuszczne ostatecznie różnicują się i dojrzewają głównie w tkance łącznej (connective tissue mast cells – CMC) i błonach śluzowych (mucosal mast cells – MMC), gdzie ich liczebność jest duża i względnie stała [4,35,68]. Różnicowanie mastocytów zachodzi pod wpływem oddziaływania czynnika komórek macierzystych (stem cell factor – SCF), zwanego także czynnikiem wzrostu komórek tłuszcznych (mast cell growth factor – MGF). Wśród komórek tłuszcznych wyróżnia się mastocyty zawierające tryptazę (tryptase containing mast cells – MCT) – występujące głównie w błonach tkankowych i pęcherzykach płucnych oraz mastocyty zawierające tryptazę i chymazę (tryptase-chymotryptase containing mast cells – MCCT) – umiejscowione w skórze, błonie śluzowej jelit i wokół naczyń krwionośnych. Procesy migracji komórek tłuszcznych, zarówno komórek niedojrzałych ze szpiku do krwi, jak i komórek dojrzałych w obrębie tkanek są regulowane przede wszystkim przez cząsteczki adhezji międzykomórkowej, w tym integryny, które umożliwiają adhezję mastocytów do białek macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM), tj. lamininy, fibronektyny, witronektyny i kolagenów [61]. Czynniki chemotaktyczne wpływającymi na migrację mastocytów są także CCL5 (RANTES), eotaksyna, białko chemotaktyczne monocytów (MCP-1), czynnik pochodzący z komórek zrębowych (SDF1α) i białko

indukowane przez interferon CXCL10 (IP-10) oraz chemokiny CXCL8 (IL-8), onkogen związany ze wzrostem (GRO- α) i białko aktywujące neutrofile (NAP-2) [13,17,25,26,79]. Dużą grupę czynników o działaniu chemotaktycznym na komórki tłuszczowe stanowią cytokiny, m.in. SCF, transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β), TNF, IL-3, -4, -6, -15 oraz czynnik wzrostu nerwów (NGF) [65,71,72,73,82]. Wpływ na fenotyp mastocytów oraz ich liczebność w tkankach mają m.in. SCF, IL-3 oraz interleukiny wydzielane przez limfocyty Th2 np. IL-4, -9 i -33, jak też czynnik wpływający na dojrzewanie komórek T (GATA3) oraz integryna $\alpha 4\beta 7$ i cząsteczka adhezyjna MAdCAM-1 [3,19,31,85]. Aktywatorami indukującymi syntetyzowanie i wydzielanie mediatorów przez komórki tłuszczowe są m.in. fosforan sfingozyny (S1P), konkanawalina A (CoA), metacholina, acetylocholina, główne białko zasadowe eozynofili (MBP).

Mediatory wydzielane przez komórki tłuszczowe oraz ich rola w procesach odpornościowych

Komórki tłuszczowe są źródłem wielu mediatorów, cytokin i chemokin, wśród których wyróżnia się:

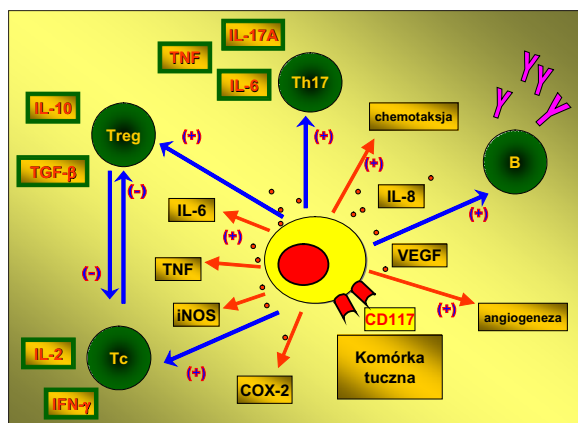
- mediatory preformowane, magazynowane w ziarnistościach zasadochłonnych MC,
- mediatory wtórne syntetyzowane przez MC w wyniku przemian fosfolipidów błonowych,
- mediatory syntetyzowane *de novo* po aktywacji [28,75].

Do grupy mediatorów preformowanych wydzielanych przez mastocyty należą: histamina, proteoglikany (heparyna, siarczan chondroityny), obojętne proteazy (tryptaza, chymaza, karboksypeptydaza), metaloproteinazy MMP-2, MMP-3, MMP-9, peroksydaza i dysmutaza nadlutenkowa, kwasne hydrolazy (arylosulfataza B, β -glukuronidaza, β -heksozaminidaza, β -galaktozydaza), elastaza, katepsyna G, kininogenaza. Do tej grupy zaliczane są także cytokiny, wytwarzane zarówno przez limfocyty Th1, jak i Th2, m.in. TNF, IFN- γ , CXCL8 (IL-8), IL-3, -4, -5, -6, -10, -13, -18, TGF- β , czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF), zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF). Mediatorami wtórnymi syntetyzowanymi przez komórki tłuszczowe są leukotrieny (LTB₄, LTC₄), prostaglandyny (PGD₂, PGE₂), tromboksan A₂, czynnik aktywujący płytki krwi (PAF). Po aktywacji mastocyty wytwarzają także cytokiny m.in. IL-1, -2, -3, -4, -5, -6, -9, -10, -13, -15, -16, -18 i -25 oraz TNF, IFN- γ , czynnik wzrostu nerwów (NGF), TGF- β , SCF, płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF), czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF), a także chemokiny CCL2, CCL3 (MIP-1 α) i CCL4 (MIP-2 α), CCL5 (RANTES), CCL20 (MIP-3 α), CXCL8 (IL-8) [5]. Ponadto komórki tłuszczowe mogą syntetyzować i wydzielać kortykoliberynę (CRH), endotelinę 1, osteopontynę oraz amfregulinę [32,47,63,70,89].

Rola komórek tłuszczowych, nie tylko jako komórek efektorowych np. w chorobach o podłożu alergicznym, ale także jako inicjatorów i efektorów odporności wrodzonej i nabytej, jest bardzo złożona i związana ze współdziałaniem z innymi komórkami układu odpornościowego. Wykazano wzajemne oddziaływanie komórek tłuszczowych oraz komórek dendrytycznych, limfocytów T i B [9,27,55,57,83]. Komórki DC poprzez wydzielanie IL-16, IL-18, CCL5

(RANTES) i PGF₂ wspomagają dojrzewanie i migrację mastocytów, a histamina i prostaglandyny PGE₂ i PGD₂ uwalniane przez MC, wzmagają ekspresję cząsteczek MHC klasy II i cząsteczek kostymulujących na komórkach DC oraz pobudzają ich dojrzewanie w obecności IL-12 [9,83]. Udokumentowane jest także wzajemne oddziaływanie komórek MC i limfocytów T. Z jednej strony limfocyty T mają istotne znaczenie w dojrzewaniu i determinowaniu funkcji mastocytów, z drugiej strony niezmierzony jest wpływ komórek tłuszczowych na migrację limfocytów T. Odbywa się to poprzez oddziaływanie za pośrednictwem wydzielanych przez MC czynników chemotaktycznych m.in. IL-16, limfotaktyny (XCL-1), CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1 α) i CCL4 (MIP-2 α), CCL5 (RANTES), CCL20 (MIP-3 α) i CTB₄ [55]. Komórki tłuszczowe mogą również wpływać na polaryzację limfocytów T poprzez receptory H1 i H2. Pobudzenie przez histaminę receptora H1 aktywuje limfocyty Th1, podczas gdy aktywacja receptora H2 wpływa hamująco na tę subpopulację i determinuje przewagę aktywności limfocytów Th2 [27]. Komórki tłuszczowe migrujące ze skóry do węzłów chłonnych pośrednio wpływają także na funkcje limfocytów T [19]. Mastocyty pozostają również istotnym czynnikiem regulującym przebieg immunologicznej odpowiedzi humoralnej, poprzez wpływ na dojrzewanie limfocytów B oraz syntezę immunoglobulin [57]. MC wzmagając ekspresję IL-4, -5, -6 oraz -13 aktywują dojrzewanie limfocytów B. Ponadto komórki tłuszczowe, mając zdolność ekspresji cząsteczki CD154 (CD40L), indukują syntezę IgE w obecności IL-4 lub adenozyliny, oddziałując na receptor CD40 [57]. Nie bez znaczenia pozostaje to, że komórki tłuszczowe mogą zwiększać ekspresję różnych cząsteczek kostymulujących niezbędnych w wielu reakcjach odpowiedzi immunologicznej, m.in. CD28, 4-1BB, cząsteczki adhezyjne leukocytów (DNAM-1), CCR1 [1].

Mastocyty są komórkami efektorowymi gospodarza w odpowiedzi immunologicznej przeciwzakaźnej, w tym przeciwbakteryjnej i przeciwwirusowej oraz przeciw pasożytniczej, odgrywają też istotną rolę w patogenezie chorób alergicznych zależnych od immunoglobulin klasy IgE [5,9,18,19,20,34,90]. Stymulowanie ludzkich mastocytów IFN- γ powoduje aktywację Fc γ RI, a nie Fc γ RIII, co sugeruje udział tych komórek także w odpowiedzi związanej z immunoglobulinami klasy IgG [91]. Udział mastocytów w odporności wrodzonej związana jest przede wszystkim z ekspresją receptorów Toll-podobnych (TLR) na ich powierzchni, m.in. TLR2, TLR4, TLR1, TLR6, a także TLR5, TLR3 i TLR9 oraz składników dopełniacza (C3a i C5a, C1q, CR1, CR2, CR3), białek endogennych, np. endoteliny 1 i superantigenów, np. proteiny *A Staphylococcus aureus*, i *L Peptostreptococcus magnus* [1,5,24,36,37,39,51,52,54,59,69,74,84,93]. Ekspresja receptorów TLR na komórkach tłuszczowych jest modulowana przez różne cytokiny, m.in. GM-CSF, IFN- γ , białko katelicydynowe LL-37 oraz niektóre składniki bakterii [37,69,92,94]. Mastocyty dzięki obecności cząsteczek kostymulujących CD80/CD86 mogą także pełnić rolę komórek prezentujących antygen. Ponadto komórki tłuszczowe uczestniczą w zachowaniu prawidłowej homeostazy, mogą mieć znaczenie w przebudowie tkanek i gojeniu ran, w tym regeneracji nerwów, jak też przekształcaniu architektury naczyń i procesie angiogenezy [8,53,66].



Ryc. 2. Udział komórek tucznych podścieliska nowotworowego w regulacji funkcji wybranych komórek układu odpornościowego

ROLA KOMÓREK TUCZNYCH W REGULACJI PROGRESJI PROCESU NOWOTWOROWEGO ORAZ FUNKCJI WYBRANYCH SUBPOPULACJI LIMFOCYTÓW T NACIEKAJĄCYCH GUZ (iTREG, CD4⁺ Th17, CD8⁺ Tc1)

Udział komórek tucznych podścieliska nowotworowego w regulacji funkcji wybranych komórek układu odpornościowego przedstawiają rycina 2 i tabela 1.

Mimo istniejących dowodów na związek i znaczenie obecności nacieków okołonowotworowych z komórek zapalnych (cytotoksyczności limfocytów Tc1, aktywności cytokin wydzielanych przez różne subpopulacje limfocytów T: Th1, Th2, Th17, aktywności komórek NK, cytotoksyczności pobudzonych makrofagów i granulocytów obojętno-chłonnych, aktywności cytokin wydzielanych przez makrofagi) w regulacji inicjacji, promocji i progresji procesu nowotworowego, dokładne mechanizmy regulacyjne, za pośrednictwem których komórki układu odpornościowego

naciekające guz oddziałują na komórki nowotworowe nie jest do końca poznany [30,89].

W piśmiennictwie światowym z ostatnich pięciu lat, dotyczącym omawianego tematu międzynarodowe ośrodki naukowo-badawcze podejmują wielokierunkowe badania nad znaczeniem komórek tucznych (mastocytów) podścieliska guza w regulacji funkcji innych subpopulacji komórek układu odpornościowego występujących w otoczeniu nacieku nowotworu [7,23,33,50,58,60,76,78]. Badacze wskazują na istotną rolę mastocytów naciekających guz w formowaniu mikrośrodowiska nowotworowego poprzez regulację zjawisk immunologicznych i promowaniu proliferacji, hamowaniu różnicowania i nasilenia wzrostu komórek nowotworowych oraz neowaskularyzacji otoczenia guza [7,10,14,23,33,50,58,60,64,76,77,78,86,87].

Mastocyty naciekające tkanki otaczające guz ulegają aktywacji w wyniku czynnika komórek macierzystych SCF wytwarzanego przez komórki nacieku nowotworowego, oddziałującego na receptor CD117 na ich powierzchni [67,80,81]. Migracja komórek tucznych do podścieliska nowotworu oraz ich aktywacja są zależne od stężenia czynnika SCF w środowisku: małe dawki SCF oddziałują chemotaktycznie oraz pobudzają do wytwarzania MMP-9, duże dawki SCF, po związaniu z receptorem CD117, stanowią sygnał do proliferacji i dojrzewania mastocytów oraz wydzielania mediatorów charakterystycznych dla tych komórek [67,68]. Badacze wskazują na pośredni związek czynnika SCF z progresją guza nowotworowego, m.in. w rakach jelita grubego, wątroby, piersi, czerniaku, płuca i prostaty [23]. Aktywacja komórek tucznych poprzez pobudzenie receptora CD117 ma prowadzić do wzmocnienia wydzielania czynników prozapalnych i immunosupresyjnych przez komórki nacieku zapalnego oraz wzrost ekspresji czynnika jądrowego NF-κB i AP-1 w komórkach nowotworowych [23]. Ponadto aktywowane czynnikiem

Tabela 1. Udział komórek tucznych w aktywacji i hamowaniu rozwoju i progresji guza

Mechanizmy związane z aktywacją rozwoju i progresji guza nowotworowego

- Zdolności do wydzielania IL-10 i TGF-β (hamowanie odpowiedzi przeciwnowotworowej)
- Zjawisko immunotolerancji na antygeny guza nowotworowego (w wyniku aktywacji limfocytów regulatorowych CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺)
- Wydzielanie chemokin, m.in. CXCL8 (IL-8), MCP-1 (przyciąganie iTreg do podścieliska nowotworowego)
- Wytwarzanie COX-2, prostaglandyny E2 (PGE₂) i leukotrienu (LTC4) (aktywacja funkcji supresorowych komórek iTreg oraz indukcja ekspresji Foxp3)
- Syntetyzowanie czynnika VEGF, histaminy oraz heparyny (promocja zjawiska angiogenezy, aktywacja migracji komórek endotelialnych i nasilenie zjawiska neowaskularyzacji)
- Wydzielanie enzymów proteolitycznych z grupy metaloproteinaz MMP-8, MMP-9 (niszczenie składników macierzy zewnątrzkomórkowej i pobudzanie do wydzielania czynnika SCF przez komórki guza nowotworowego)
- Nasilenie wydzielania IL-17A przez limfocyty Th17 (czynnik prozapalny, pobudzający inne subpopulacje komórek układu odpornościowego do wydzielania m.in. TNF)
- Pośrednia aktywacja czynników NF-κB i AP-1 w komórkach nowotworowych (nasilenie proliferacji komórek nowotworowych przez indukowanie ekspresji cyklin, inhibicję czynników proapoptotycznych oraz inwazyjności przez indukowanie wytwarzania MIF i EMMPRIN)
- Wydzielanie adenozyliny po stymulacji SCF (wzmaganie zjawisk immunosupresyjnych, wzrost aktywności iTreg, hamowanie wydzielania IFN-γ i IL-2 przez limfocyty CD4⁺)

Mechanizmy związane z hamowaniem rozwoju i progresji guza nowotworowego

- Zdolność do wydzielania IL-4, TNF, IL-6 (czynniki aktywujące komórki efektorowe m.in. limfocyty Tc1, komórki NK, eozynofile i makrofagi w podścielisku nacieku nowotworowego, nasilenie zjawiska apoptozy komórek nacieku nowotworowego, aktywację limfocytów Th2 oraz limfocytów B i wytwarzanie IgE)
- Wydzielanie chemokin m.in. CXCL8 (IL-8), MCP-1 (przyciąganie komórek układu odpornościowego, m.in. makrofagi, limfocyty Th limfocyty T CD8⁺)

SCF komórki tłuszczowe wzmagają zjawiska immunosupresyjne w mikrośrodkowisku nowotworu przez wydzielanie adenozyiny i pobudzanie aktywności limfocytów regulatorowych (iTreg), które oddziałują supresyjnie na inne subpopulacje limfocytów (CD4⁺ Th17, komórki NK i CD8⁺ Tc1) podścieliska nowotworu [23]. Badania te wskazują na znaczącą rolę mastocytów naciekających otoczenie guza nowotworowego jako regulatorów progresji procesu nowotworowego [10,14,64,77,86,87,88]. Relacje zachodzące między komórkami nacieku zapalnego w podścielisku nowotworowym są również wypadkową oddziaływania różnorodnych czynników prozapalnych, regulatorowych, immunosupresyjnych i angiogennych, chemokin, enzymów oraz mediatorów zapalenia na określone subpopulacje komórek układu odpornościowego [2,42]. Wśród nich ważną rolę pełnią komórki tłuszczowe mające zdolność wydzielania cytokin i innych czynników oddziałujących w sposób bezpośredni lub pośredni na różne subpopulacje komórek podścieliska nowotworowego [23,38,46]. Czynniki syntetyzowane przez mastocyty m.in. histamina, tryptaza, chymaza, cyklooksygenaza 2 (COX-2), PGE₂ i LTC₄, CXCL8 (IL-8), MCP-1, VEGF, IL-1, -4, -5, -6, -13, TNF, iNOS, MMP-8, MMP-9, TGF-β, β-FGF mogą wpływać na aktywność komórek układu odpornościowego m.in. subpopulacje limfocytów T, tj. iTreg, Tc1, Th17. Tym samym komórki tłuszczowe mogą regulować procesy immunologiczne zachodzące w otoczeniu guza oraz poprzez wpływ na angiogenezę, apoptozę, cykl komórkowy, wydzielanie cytokin i ekspresję cząstek adhezyjnych pośrednio determinować progresję procesu nowotworowego [11,12,22,23,38,46].

UDZIAŁ KOMÓREK TŁUSZCZYCH W REGULACJI IMMUNOLOGICZNYCH ZJAWISK PRONEOPLASTYCZNYCH

Wielu badaczy podkreśla istotne znaczenie komórek tłuszczowych w nasilaniu immunosupresji procesów immunologicznych *in situ* w przebiegu choroby nowotworowej [23,60,78]. Hamowanie odpowiedzi przeciwnowotworowej z udziałem komórek układu odpornościowego wynika ze zdolności mastocytów do wytwarzania IL-10 i TGF-β, ale także może być związana ze zjawiskiem immunotolerancji na antygeny guza nowotworowego w wyniku aktywacji limfocytów regulatorowych CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺, przyciąganych do otoczenia guza przez wydzielane hemokiny, m.in. CXCL8 (IL-8), MCP-1 i aktywowanych w mechanizmie zależnym od COX-2 oraz PGE₂ i LTC₄ [11,12,38,46]. Limfocyty iTreg przez wydzielanie IL-9 mają również zdolność aktywowania komórek tłuszczowych w mechanizmie sprzężenia zwrotnego [23].

Zaburzenia zarówno ilościowe, jak i czynnościowe subpopulacji iTreg przyczyniają się do rozwoju i progresji choroby nowotworowej [6]. Limfocyty CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ w czasie inicjacji odpowiedzi immunologicznej hamują nie tylko aktywność komórek efektorowych (limfocytów CD8⁺ Tc1, Th1, Th17, komórki NK), ale także innych komórek biorących udział w tej odpowiedzi. W wyniku interakcji cząstek CTLA-4 (CD152) obecnych na iTreg i CD80/CD86 na DC dochodzi do aktywacji enzymu IDO, pobudzanego także przez IFN-γ, który jest wydzielany przez limfocyty Th1. Enzym IDO degraduje tryptofan, którego brak powoduje anergię komórek efektorowych. Jeden z produktów degradacji tryptofanu indukuje ekspresję enzymu HO-1, który pełni także główną rolę w aktywacji supresorowej komórek

iTreg. Limfocyty CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ działają również supresorowo wytwarzając tlenek węgla CO, który wykazuje działanie antyproliferacyjne przez blokowanie wydzielania IL-2. Istotnym jest także to, że na działanie supresyjne limfocytów iTreg wrażliwe są bardziej limfocyty Th1 niż Th2. Limfocyty Treg mogą również hamować proliferację limfocytów B oraz wpływać na aktywność komórek NK [40,45]. Migracja komórek iTreg z obwodu do podścieliska guza pod wpływem chemokiny CXCL8 wydzielanej przez komórkę tłuszczową, może być również dowodem na wytwarzanie swoistej antygenowo tolerancji immunologicznej, którą wykorzystują komórki nowotworowe. Wytwarzana przez komórki guza, ale także przez mastocyty COX-2 oraz prostaglandyna E2 (PGE₂) mogą także nasilać bezpośrednio funkcje supresorowe komórek iTreg oraz indukować ekspresję Foxp3. Sugeruje się również, że same limfocyty iTreg wykazując ekspresję COX-2 bezpośrednio mogą hamować odpowiedź efektorowych limfocytów T (Tc1), w mechanizmie zależnym od PGE₂, a więc pośrednio determinowanym przez komórki tłuszczowe [49].

Istotne znaczenie w progresji i inwazyjności procesu nowotworowego ma również promocja zjawiska angiogenezy, przez wydzielanie przez komórki tłuszczowe czynnika VEGF, histaminy oraz hepariny, które aktywują migrację komórek endotelialnych i nasilanie zjawiska neowaskularyzacji. Nie bez znaczenia pozostaje także wydzielanie przez mastocyty enzymów proteolitycznych z grupy metaloproteinaz MMP-8, MMP-9 niszczących składniki macierzy zewnątrzkomórkowej i pobudzających do wzmożonego wydzielania czynnika SCF przez komórki guza nowotworowego [14,23,56,64,77,86,87]. Bardzo ważną rolę w agresywności nacieku nowotworowego nasilonego pod wpływem mechanizmów immunologicznych z udziałem komórek tłuszczowych pełni cytokina IL-17A, wydzielana przez subpopulację Th17 [95]. IL-17, jako jeden z najbardziej istotnych czynników prozapalnych, pobudza inne subpopulacje komórek układu odpornościowego do wydzielania m.in. TNF, który aktywując czynniki NF-κB i AP-1 w komórkach nowotworowych, nasila ich proliferację przez indukowanie ekspresji cyklin, inhibicję czynników proapoptotycznych oraz inwazyjność przez indukowanie wytwarzania czynnika hamującego migrację makrofagów (MIF) i aktywatora metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej (EMMPRIN) [43]. Komórki tłuszczowe wzmagają również zjawiska immunosupresyjne w mikrośrodkowisku nowotworu poprzez wydzielanie adenozyiny po stymulacji SCF [15,16,23,41]. Adenozyina, z jednej strony, nasila aktywność limfocytów regulatorowych (iTreg) i hamuje wydzielanie IFN-γ i IL-2 przez komórki CD4⁺, z drugiej strony jednak oddziałuje supresyjnie na mastocyty [23].

UDZIAŁ KOMÓREK TŁUSZCZYCH W REGULACJI IMMUNOLOGICZNYCH ZJAWISK ANTYNEOPLASTYCZNYCH

Mimo badań wskazujących na istotne znaczenie mediatorów wydzielanych przez komórki tłuszczowe w nasilaniu zjawiska immunotolerancji na antygeny nowotworowe oraz promocji proliferacji, inwazyjności i wzrostu guza, niektórzy naukowcy wskazują na rolę mastocytów w hamowaniu tych zjawisk. Mechanizmy determinujące przeciwnowotworowe działanie komórek tłuszczowych w podścielisku guza nowotworowego mogą wynikać z generowania przez te komórki czynników aktywujących komórki efektorowe odpowiedzi immunologicznej m.in. IL-4, TNF, IL-6

[23]. Niestety niewiele wiadomo na temat mechanizmów i wzajemnych interakcji między autologicznymi komórkami tucznymi i limfocytami T naciekającymi podścielisko guza nowotworowego oddziałujących za pośrednictwem wydzielanych cytokin. Generowane przez pobudzone mastocyty cytokiny, tj. IL-6 i TNF mogą aktywować limfocyty Tc1 i komórki NK, eozynofile i makrofagi w utkaniu nacieku nowotworowego. Chemokina CXCL8 (IL-8) wydzielana przez mastocyty, ale także przez pobudzone makrofagi i limfocyty T, działając chemotaktycznie na inne komórki współuczestniczące w procesach odpornościowych odgrywa także istotną rolę w mechanizmach immunologicznej odpowiedzi przeciwnowotworowej. Znaczenie subpopulacji limfocytów T CD8⁺ (Tc1) w immunologicznej odpowiedzi przeciwnowotworowej jest bezdyskusyjna. Cytokiny uwalniane przez limfocyty Tc1, np. IL-2, IFN- γ , TNF biorą udział w nasilaniu mechanizmów immunologicznych prowadzących do niszczenia komórek nowotworowych, m.in. poprzez indukcję apoptozy w mechanizmie FAS-FAS-L, a także za pośrednictwem obecnych w ziarnistościach perforyn i granzymów z udziałem kaspaz. Rola limfocytów T CD4⁺ w reakcji immunologicznej na pojawiające się antygeny nowotworowe, jest bardziej złożona, choć oczywistym jest, że komórki te pełnią główną rolę w inicjowaniu i podtrzymywaniu mechanizmów przeciwnowotworowych. Brak limfocytów pomocniczych Th CD4⁺ może być przyczyną występowania anergii limfocytów T CD8⁺ lub ich nasilonego niszczenia. Komórki CD3⁺CD4⁺ są również niezbędne w powstawaniu limfocytów T CD8⁺ pamięci, podczas pierwszej swoistej odpowiedzi immunologicznej na pojawiające się antygeny nowotworowe. Limfocyty T CD4⁺ pełnią także istotną rolę w podtrzymywaniu funkcji limfocytów CD8⁺ po klonalnej adoptywnej repopulacji w immunologicznej odpowiedzi przeciwnowotworowej [62]. Aktywność skierowana przeciw komórkom

nowotworowym wymaga zatem współpracy różnych typów komórek. Limfocyty Th wydzielając cytokiny wspomagają lub aktywują kolejne subpopulacje komórek układu odpornościowego: limfocyty Th2 poprzez IL-4, IL-5, IL-6 wspomagają syntezę swoistych przeciwciał przez komórki plazmatyczne, limfocyty Th1 i Tc1 przez działanie IFN- γ aktywują makrofagi, tak że nabywają zdolności do niszczenia komórek nowotworowych, a przez wydzielanie IL-2 i IFN- γ aktywują komórki NK, limfocyty Th1 mogą również bezpośrednio niszczyć komórki nowotworowe (limfotoksyny LT- α , LT- β), lub hamować ich proliferację (interferony, limfotoksyny LT- α , LT- β). Cytokiny IL-4 i TNF wydzielane przez komórki układu odpornościowego, w tym komórki tuczne pościeliska guza mogą również wpływać na nasilenie zjawiska apoptozy komórek nacieku nowotworowego, aktywacji limfocytów Th2 oraz limfocytów B i wytwarzanie IgE [22,29,44].

Podsumowując, odpowiedź immunologiczna w przebiegu procesu nowotworowego z udziałem mastocytów podścieliska nowotworowego CD117⁺ jest wypadkową wielokierunkowych oddziaływań między różnymi subpopulacjami komórek układu odpornościowego i obejmuje regulację mechanizmów zarówno pro-, jak i przeciwnowotworowych. Badania dotyczące oceny roli komórek tucznych oraz czynników wydzielanych przez te komórki (COX-2, CXCL8) w aktywacji wybranych subpopulacji limfocytów T, tj. limfocytów regulatorowych iTreg (CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺), limfocytów Th17 i limfocytów cytotoksycznych Tc1, mogą umożliwić zatem, nie tylko poznanie patogenezy procesów immunologicznych w przebiegu choroby nowotworowej, ale również pozwolić na wskazanie tych parametrów odpowiedzi immunologicznej, które w przyszłości mogłyby mieć zastosowanie praktyczne, m.in. w wyborze optymalnego modelu leczenia i prognozowania przebiegu choroby.

PIŚMIENICTWO

- [1] Bachelet I., Levi-Schaffer F.: Mast cells as effector cells: a co-stimulating question. *Trends Immunol.*, 2007; 28: 360–365
- [2] Balkwill F., Charles K.A., Mantovani A.: Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease. *Cancer Cell*, 2005; 7: 211–217
- [3] Bischoff S.C., Gebhardt T.: Role of mast cells and eosinophils in neuroimmune interactions regulating mucosal inflammation in inflammatory bowel disease. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2006; 579: 177–208
- [4] Brzezińska-Błaszczak E., Misiak-Tłoczek A.: The regulation of mast cell migration. Part 2: mast cell chemoattractants. *Postepy Hig. Med. Dosw.*, 2007; 61: 493–499
- [5] Brzezińska-Błaszczak E., Wierzbiński M.: Mast cell Toll-like receptors (TLRs). *Postepy Hig. Med. Dosw.*, 2010; 64: 11–21
- [6] Chorąży-Massalska M., Kontny E., Maśliński W.: Komórki regulatorowe i odpowiedź immunologiczna. *Postepy Biol. Kom.*, 2006; 33: 771–789
- [7] Conti P., Castellani M.L., Kempuraj D., Salini V., Vecchiet J., Tetè S., Mastrangelo F., Perrella A., De Luttiis M.A., Tagen M., Theoharides T.C.: Role of mast cells in tumor growth. *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 2007; 37: 315–322
- [8] Crivellato E., Ribatti D.: Involvement of mast cells in angiogenesis and chronic inflammation. *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy*, 2005; 4: 9–11
- [9] Cumberbatch M., Dearman R.J., Griffiths C.E., Kimber I.: Langerhans cell migration. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2000; 25: 413–418
- [10] Dabiri S., Huntsman D., Makretsov N., Cheang M., Gilks B., Bajdik C., Gelmon K., Chia S., Hayes M.: The presence of stromal mast cells identifies a subset of invasive breast cancers with a favorable prognosis. *Mod. Pathol.*, 2004; 17: 690–695
- [11] Dawicki W., Jawdat D.W., Xu N., Marshall J.S.: Mast cells, histamine, and IL-6 regulate the selective influx of dendritic cell subsets into an inflamed lymph node. *J. Immunol.*, 2010; 184: 2116–2123
- [12] Dawicki W., Marshall J.S.: New and emerging roles for mast cells in host defence. *Curr. Opin. Immunol.*, 2007; 19: 31–38
- [13] de Paulis A., Annunziato F., Di Gioia L., Romagnani S., Carfora M., Beltrame C., Marone G., Romagnani P.: Expression of the chemokine receptor CCR3 on human mast cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2001; 124: 146–150
- [14] Di Girolamo N., Indoh I., Jackson N., Wakefield D., McNeil H.P., Yan W., Geczy C., Arm J.P., Tedla N.: Human mast cell-derived gelatinase B (matrix metalloproteinase-9) is regulated by inflammatory cytokines: role in cell migration. *J. Immunol.*, 2006; 177: 2638–2650
- [15] Duffy S.M., Cruse G., Brightling C.E., Bradding P.: Adenosine closes the K⁺ channel KCa3.1 in human lung mast cells and inhibits their migration via the adenosine A2A receptor. *Eur. J. Immunol.*, 2007; 37: 1653–1662
- [16] Erdmann A.A., Gao Z.G., Jung U., Foley J., Borenstein T., Jacobson K.A., Fowler D.H.: Activation of Th1 and Tc1 cell adenosine A2A receptors directly inhibits IL-2 secretion *in vitro* and IL-2-driven expansion *in vivo*. *Blood*, 2005; 105: 4707–4714
- [17] Fischer M., Juremalm M., Olsson N., Backlin C., Sundström C., Nilsson K., Enblad G., Nilsson G.: Expression of CCL5/RANTES by Hodgkin and Reed-Sternberg cells and its possible role in the recruitment of mast cells into lymphomatous tissue. *Int. J. Cancer*, 2003; 107: 197–201
- [18] 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

- [19] Galli S.J., Nakae S., Tsai M.: Mast cells in the development of adaptive immune responses. *Nat. Immunol.*, 2005; 6: 135–142
- [20] Gonzalez-Espinosa C., Odom S., Olivera A., Hobson J.P., Martinez M.E., Oliveira-Dos-Santos A., Barra L., Spiegel S., Penninger J.M., Rivera J.: Preferential signaling and induction of allergy-promoting lymphokines upon weak stimulation of the high affinity IgE receptor on mast cells. *J. Exp. Med.*, 2003; 197: 1453–1465
- [21] Grimaldeston M.A., Nakae S., Kalesnikoff J., Tsai M., Galli S.J.: Mast cell-derived interleukin 10 limits skin pathology in contact dermatitis and chronic irradiation with ultraviolet B. *Nat. Immunol.*, 2007; 8: 1095–1104
- [22] Grizzi F., Franceschini B., Chiriva-Internati M., Liu Y., Hermonat P.L., Dioguardi N.: Mast cells and human hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.*, 2003; 9: 1469–1473
- [23] Huang B., Lei Z., Zhang G.M., Li D., Song C., Li B., Liu Y., Yuan Y., Unkles J., Xiong H., Feng Z.H.: SCF-mediated mast cell infiltration and activation exacerbate the inflammation and immunosuppression in tumor microenvironment. *Blood*, 2008; 112: 1269–1279
- [24] Ikeda T., Funaba M.: Altered function of murine mast cells in response to lipopolysaccharide and peptidoglycan. *Immunol. Lett.*, 2003; 88: 21–26
- [25] Inamura H., Kurosawa M., Okano A., Kayaba H., Majima M.: Expression of the interleukin-8 receptors CXCR1 and CXCR2 on cord-blood-derived cultured human mast cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2002; 128: 142–150
- [26] Juremalm M., Olsson N., Nilsson G.: Selective CCL5/RANTES-induced mast cell migration through interactions with chemokine receptors CCR1 and CCR4. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2002; 297: 480–485
- [27] Jutel M., Watanabe T., Klunker S., Akdis M., Thomet O.A., Malolepszy J., Zak-Nejmark T., Koga R., Kobayashi T., Blaser K., Akdis C.A.: Histamine regulates T-cell and antibody responses by differential expression of H1 and H2 receptors. *Nature*, 2001; 413: 420–425
- [28] Kalesnikoff J., Galli S.J.: New developments in mast cell biology. *Nat. Immunol.*, 2008; 9: 1215–1223
- [29] Karin M.: NF- κ B as a critical link between inflammation and cancer. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2009; 1: a000141
- [30] Karin M., Lawrence T., Nizet V.: Innate immunity gone awry: linking microbial infections to chronic inflammation and cancer. *Cell*, 2006; 124: 823–835
- [31] Kawakami T., Galli S.J.: Regulation of mast-cell and basophil function and survival by IgE. *Nat. Rev. Immunol.*, 2002; 2: 773–786
- [32] Kempuraj D., Papadopoulou N.G., Lytinas M., Huang M., Kandere-Grzybowska K., Madhappan B., Boucher W., Christodoulou S., Athanassiou A., Theoharides T.C.: Corticotropin-releasing hormone and its structurally related urocortin are synthesized and secreted by human mast cells. *Endocrinology*, 2004; 145: 43–48
- [33] Kinet J.P.: The essential role of mast cells in orchestrating inflammation. *Immunol. Rev.*, 2007; 217: 5–7
- [34] Kobayashi T., Miura T., Haba T., Sato M., Serizawa I., Nagai H., Ishizaka K.: An essential role of mast cells in the development of airway hyperresponsiveness in a murine asthma model. *J. Immunol.*, 2000; 164: 3855–3861
- [35] Krishnaswamy G., Ajitawi O., Chi D.S.: The human mast cell: an overview. *Methods Mol. Biol.*, 2006; 315: 13–34
- [36] Krishnaswamy G., Kelley J., Johnson D., Youngberg G., Stone W., Huang S.K., Bieber J., Chi D.S.: The human mast cell: functions in physiology and disease. *Front. Biosci.*, 2001; 6: D1109–D1127
- [37] 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
- [38] Kulbe H., Thompson R., Wilson J.L., Robinson S., Hagemann T., Fatah R., Gould D., Ayhan A., Balkwill F.: The inflammatory cytokine tumor necrosis factor- α generates an autocrine tumor-promoting network in epithelial ovarian cancer cells. *Cancer Res.*, 2007; 67: 585–592
- [39] Kulka M., Metcalfe D.D.: TLR3 activation inhibits human mast cell attachment to fibronectin and vitronectin. *Mol. Immunol.*, 2006; 43: 1579–1586
- [40] La Cava A., Van Kaer L., Fu-Dong-Shi S.: CD4⁺CD25⁺ Tregs and NKT cells: regulators regulating regulators. *Trends Immunol.*, 2006; 27: 322–327
- [41] Lappas C.M., Rieger J.M., Linden J.: A2A adenosine receptor induction inhibits IFN- γ production in murine CD4⁺ T cells. *J. Immunol.*, 2005; 174: 1073–1080
- [42] Lawrence T.: Inflammation and cancer: a failure of resolution? *Trends Pharmacol. Sci.*, 2007; 28: 162–165
- [43] Lee S.H., Park H.H., Kim J.E., Kim J.A., Kim Y.H., Jun C.D., Kim S.H.: Allose gallates suppress expression of pro-inflammatory cytokines through attenuation of NF- κ B in human mast cells. *Planta Med.*, 2007; 73: 769–773
- [44] Li Z., Chen L., Qin Z.: Paradoxical roles of IL-4 in tumor immunity. *Cell. Mol. Immunol.*, 2009; 6: 415–422
- [45] Lim H.W., Hillsamer P., Banham A.H., Kim C.H.: Cutting edge: direct suppression of B cells by CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells. *J. Immunol.*, 2005; 175: 4180–4183
- [46] Lin W.W., Karin M.: A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *J. Clin. Invest.*, 2007; 117: 1175–1183
- [47] Liu Y., Yamada H., Ochi J.: Immunocytochemical studies on endothelin in mast cells and macrophages in the rat gastrointestinal tract. *Histochem. Cell Biol.*, 1998; 109: 301–307
- [48] Lu L.F., Lind E.F., Gondek D.C., Bennett K.A., Gleason M.W., Pinolagos K., Scott Z.A., Coyle A.J., Reed J.L., Van Snick J., Strom T.B., Zheng X.X., Noelle R.J.: Mast cells are essential intermediaries in regulatory T-cell tolerance. *Nature*, 2006; 442: 997–1002
- [49] Mahic M., Yaqub S., Johansson C.C., Taskén K., Aandahl E.M.: FOXP3⁺ CD4⁺CD25⁺ adaptive regulatory T cells express cyclooxygenase-2 and suppress effector T cells by a prostaglandin E2-dependent mechanism. *J. Immunol.*, 2006; 177: 246–254
- [50] Maltby S., Khazaie K., McNagny K.M.: Mast cells in tumor growth: angiogenesis, tissue remodelling and immune-modulation. *Biochim. Biophys. Acta*, 2009; 1796: 19–26
- [51] Marshall J.S.: Mast-cell responses to pathogens. *Nat. Rev. Immunol.*, 2004; 4: 787–799
- [52] 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
- [53] Maurer M., Theoharides T., Granstein R.D., Bischoff S.C., Bienenstock J., Henz B., Kovanen P., Piliponsky A.M., Kambe N., Vliagoftis H., Levi-Schaffer F., Metz M., Miyachi Y., Befus D., Forsythe P., Kitamura Y., Galli S.: What is the physiological function of mast cells? *Exp. Dermatol.*, 2003; 12: 886–910
- [54] McCurdy J.D., Lin T.J., Marshall J.S.: Toll-like receptor 4-mediated activation of murine mast cells. *J. Leukoc. Biol.*, 2001; 70: 977–984
- [55] Mekori Y.A.: The mastocyte: the „other” inflammatory cell in immunopathogenesis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2004; 114: 52–57
- [56] Mekori Y.A., Baram D.: Heterotypic adhesion-induced mast cell activation: biologic relevance in the inflammatory context. *Mol. Immunol.*, 2002; 38: 1363–1367
- [57] Merluzzi S., Frossi B., Gri G., Parusso S., Tripodo C., Pucillo C.: Mast cells enhance proliferation of B lymphocytes and drive their differentiation toward IgA-secreting plasma cells. *Blood*, 2010; 115: 2810–2817
- [58] 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
- [59] Metz M., Maurer M.: Mast cells – key effector cells in immune responses. *Trends Immunol.*, 2007; 28: 234–241
- [60] Miettinen M., Lasota J.: KIT (CD117): a review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutations and their clinicopathologic correlation. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.*, 2005; 13: 205–220
- [61] Misiak-Tłoczek A., Brzezińska-Błaszczyk E.: Regulacja migracji komórek tłuszczowych. Część 1: Cząsteczki adhezji międzykomórkowej. *Postepy Hig. Med. Dosw.*, 2007; 61: 485–492
- [62] Morgan R.A., Dudley M.E., Wunderlich J.R., Hughes M.S., Yang J.C., Sherry R.M., Royal R.E., Topalian S.L., Kammula U.S., Restifo N.P., Zheng Z., Nahvi A., de Vries C.R., Rogers-Freerzer L.J., Mavroukakis S.A., Rosenberg S.A.: Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science*, 2006; 314: 126–129
- [63] Nagasaka A., Matsue H., Matsushima H., Aoki R., Nakamura Y., Kambe N., Kon S., Ueda T., Shimada S.: Osteopontin is produced by mast cells and affects IgE-mediated degranulation and migration of mast cells. *Eur. J. Immunol.*, 2008; 38: 489–499
- [64] Nakayama T., Yao L., Tosato G.: Mast cell-derived angiopoietin-1 plays a critical role in the growth of plasma cell tumors. *J. Clin. Invest.*, 2004; 114: 1317–1325

- [65] Nilsson G., Butterfield J.H., Nilsson K., Siegbahn A.: Stem cell factor is a chemotactic factor for human mast cells. *J. Immunol.*, 1994; 153: 3717–3723
- [66] Noli C., Miolo A.: The mast cell in wound healing. *Vet. Dermatol.*, 2001; 12: 303–313
- [67] Okayama Y.: Mast cell-derived cytokine expression induced via Fc receptors and Toll-like receptors. *Chem. Immunol. Allergy*, 2005; 87: 101–110
- [68] Okayama Y., Kawakami T.: Development, migration, and survival of mast cells. *Immunol. Res.*, 2006; 34: 97–115
- [69] Okumura S., Kashiwakura J., Tomita H., Matsumoto K., Nakajima T., Saito H., Okayama Y.: Identification of specific gene expression profiles in human mast cells mediated by Toll-like receptor 4 and FcεRI. *Blood*, 2003; 102: 2547–2554
- [70] Okumura S., Sagara H., Fukuda T., Saito H., Okayama Y.: FcεRI-mediated amphiregulin production by human mast cells increases mucin gene expression in epithelial cells. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2005; 115: 272–279
- [71] Olsson N., Piek E., Sundström M., ten Dijke P., Nilsson G.: Transforming growth factor-β-mediated mast cell migration depends on mitogen-activated protein kinase activity. *Cell. Signal.*, 2001; 13: 483–490
- [72] Olsson N., Taub D.D., Nilsson G.: Regulation of mast cell migration by TH1 and TH2 cytokines: identification of tumour necrosis factor-α and interleukin-4 as mast cell chemotaxins. *Scand. J. Immunol.*, 2004; 59: 267–272
- [73] Olsson N., Ulfgren A.K., Nilsson G.: Demonstration of mast cell chemotactic activity in synovial fluid from rheumatoid patients. *Ann. Rheum. Dis.*, 2001; 60: 187–193
- [74] Piliponsky A.M., Chen C.C., Grimbaldston M.A., Burns-Guydish S.M., Hardy J., Kalesnikoff J., Contag C.H., Tsai M., Galli S.J.: Mast cell-derived TNF can exacerbate mortality during severe bacterial infections in C57BL/6-KitW-sh/W-sh mice. *Am. J. Pathol.*, 2010; 176: 926–938
- [75] 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
- [76] Ribatti D., Crivellato E.: The controversial role of mast cells in tumor growth. *Int. Rev. Cell Mol. Biol.*, 2009; 275: 89–131
- [77] Ribatti D., Crivellato E., Roccaro A.M., Ria R., Vacca A.: Mast cell contribution to angiogenesis related to tumour progression. *Clin. Exp. Allergy*, 2004; 34: 1660–1664
- [78] Rojas I.G., Spencer M.L., Martinez A., Maurelia M.A., Rudolph M.I.: Characterization of mast cell subpopulations in lip cancer. *J. Oral Pathol. Med.*, 2005; 34: 268–273
- [79] Romagnani P., De Paulis A., Beltrame C., Annunziato F., Dente V., Maggi E., Romagnani S., Marone G.: Tryptase-chymase double-positive human mast cells express the eotaxin receptor CCR3 and are attracted by CCR3-binding chemokines. *Am. J. Pathol.*, 1999; 155: 1195–1204
- [80] Samayawardhena L.A., Hu J., Stein P.L., Craig A.W.: Fyn kinase acts upstream of Shp2 and p38 mitogen-activated protein kinase to promote chemotaxis of mast cells towards stem cell factor. *Cell. Signal.*, 2006; 18: 1447–1454
- [81] Samayawardhena L.A., Kapur R., Craig A.W.: Involvement of Fyn kinase in Kit and integrin-mediated Rac activation, cytoskeletal reorganization, and chemotaxis of mast cells. *Blood*, 2007; 109: 3679–3686
- [82] Sawada J., Itakura A., Tanaka A., Furusaka T., Matsuda H.: Nerve growth factor functions as a chemoattractant for mast cells through both mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathways. *Blood*, 2000; 95: 2052–2058
- [83] Steinman R.M., Inaba K.: Myeloid dendritic cells. *J. Leukoc. Biol.*, 1999; 66: 205–208
- [84] Supajatura V., Ushio H., Nakao A., Akira S., Okumura K., Ra C., Ogawa H.: Differential responses of mast cell Toll-like receptors 2 and 4 in allergy and innate immunity. *J. Clin. Invest.*, 2002; 109: 1351–1359
- [85] Taghon T., Yui M.A., Rothenberg E.V.: Mast cell lineage diversion of T lineage precursors by the essential T cell transcription factor GATA-3. *Nat. Immunol.*, 2007; 8: 845–855
- [86] Tataroglu C., Kargi A., Ozkal S., Esrefoglu N., Akkoçlu A.: Association of macrophages, mast cells and eosinophil leukocytes with angiogenesis and tumor stage in non-small cell lung carcinomas (NSCLC). *Lung Cancer*, 2004; 43: 47–54
- [87] Theoharides T.C., Conti P.: Mast cells: the Jekyll and Hyde of tumor growth. *Trends Immunol.*, 2004; 25: 235–241
- [88] Tlsty T.D., Coussens L.M.: Tumor stroma and regulation of cancer development. *Annu. Rev. Pathol.*, 2006; 1: 119–150
- [89] Wang S.W., Oh C.K., Cho S.H., Hu G., Martin R., Demissie-Sanders S., Li K., Moyle M., Yao Z.: Amphiregulin expression in human mast cells and its effect on the primary human lung fibroblasts. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2005; 115: 287–294
- [90] Williams C.M., Galli S.J.: Mast cells can amplify airway reactivity and features of chronic inflammation in an asthma model in mice. *J. Exp. Med.*, 2000; 192: 455–462
- [91] Woolhiser M.R., Brockow K., Metcalfe D.D.: Activation of human mast cells by aggregated IgG through Fc RI: additive effects of C3a. *Clin. Immunol.*, 2004; 110: 172–180
- [92] 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
- [93] 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
- [94] 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: 212–216
- [95] Yu J.J., Gaffen S.L.: Interleukin-17: a novel inflammatory cytokine that bridges innate and adaptive immunity. *Front Biosci.*, 2008; 13: 170–177

Autorka deklaruje brak potencjalnych konfliktów interesów.