

# Mast Hücrelerinin Mikrobiyolojide Artan Önemi ve Yeni Tanımlanan Rollerini

## GROWING IMPORTANCE AND NEWLY DEFINED ROLES OF MAST CELLS IN MICROBIOLOGY: MEDICAL EDUCATION

Dr. Azize Yasemin GÖKSU,<sup>a</sup> Dr. Öner ÖZDEMİR<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, ISPARTA

<sup>b</sup>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, OH, ABD

### Özet

Mast hücre (MH)'leri, allerjik hastalıklar ve bazı parazitik enfeksiyon tiplerindeki görevleri ile tanınan, çok fonksiyonlu hücrelerdir. Bu hücrelerin, konak savunmasının diğer yönlerine ve bağışıklığın düzenlenmesine (immün regülasyon) esas olarak katılımları, ancak yakın zamanda kabul görmeye başlamıştır. Günümüze değin, MH'si, potansiyel öldürücü anafilaktik reaksiyonlardaki rolleri sebebiyle, birincil olarak zararlı hücrelerden biri olarak kabul edilmekteydi. Ancak, insan sağlığındaki rollerine dair deliller, her geçen gün artmaktadır. Bakteriye enfeksiyon için oluşturulan hayvan modelleri üzerinde yapılan birçok çalışma, MH'lerin konak savunmasında kritik bir rol oynadığını; bazı modellerde ise, MH varlığının konak yaşamının devamı için vazgeçilmez olduğunu göstermiştir. Ayrıca, diğer patojenlere karşı doğal bağışıklığın bir parçası olarak gelişen erken cevaptaki rollerini destekleyen bulgular da artış göstermektedir. MH degranülasyonu ya da mediyatör salınımı üzerine inhibitör etkileri olduğu bilinen glukokortikoidler, siklosporin ve kromolin gibi ilaçları reçete ederken, bu makalede bahsedilen yeni veriler ışığında, MH'lerin konak savunmasındaki merkezi rolü göz önünde tutulmalıdır. Bu makalede, MH'lerin yeni tanımlanan görevleri özetlenmekte ve bu hücrelerin konak savunmasındaki önemli rolleri vurgulanmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Mast hücreleri; mikrobiyoloji

**Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27:577-588**

### Abstract

Mast cells (MCs) are multifunctional cells that are well recognized with their functions in allergic diseases and certain types of parasitic infections. However, their essential contribution to other aspects of host defence and immune regulation has only recently begun to be widely accepted. Until recently, MCs have been considered primarily harmful because of their role in potentially fatal anaphylactic reactions. Nevertheless, there is also growing evidence for their contribution to human health. Animal models of bacterial infections repeatedly demonstrated that MCs played a critical role in host defence, and in some models, the presence of MCs was crucial for host survival. Data on their involvement in early responses of innate immunity to other pathogens is also increasing. The sentinel role of MCs in host defence should be considered in the light of recent data mentioned in this article while prescribing the drugs, which were demonstrated to have inhibitory effects on mast cell functions e.g. degranulation or mediator release, such as glucocorticoids, cyclosporine and cromolynes. This review summarizes newly defined functional aspects of human MCs, and emphasizes their unique role in host defence.

**Key Words:** Mast cells; microbiology

### I. Genel Bilgi

**M**H, mononükleer hücrelerin heterojen bir ailesidir. Yerleşim, boyut, boyanma özellikleri, yüzey reseptörleri, granül içeriği, uyarana cevap, sitokin profili ve anti-allerjik ilaçlara cevap gibi birçok açıdan çeşitlilik gösterir.<sup>1-3</sup> Son zamanlarda, özellikle çeşitli hasta-

lık ve inflamasyon (astımda görülen solunum yollarının kronik inflamasyonu, tümör dokularında oluşan inflamasyon, enfeksiyona/oto-immüniteye bağlı inflamasyon vb.) durumlarında, MH'nin rolü tartışmalı olup, oldukça çelişkili sonuçlar bildirilmiştir.<sup>4,5</sup> MH veya MH-benzeri hücreler, en düşük hayvan cinslerinde (balık, amfibiyan vb.) bile tanımlanmıştır.<sup>6</sup> Bu hücrelerin filogenetik persistansı, konağa vücut savunmasında birçok yönden yararının olabileceğini düşündürmektedir.

Hayvanlardaki MH, dokudaki yerleşimine göre iki sınıfa ayrılmıştır; 1) Mukozal MH: Gastrointestinal mukoza, solunum yolu ve burun mukoza-

Geliş Tarihi/Received: 30.03.2006

Kabul Tarihi/Accepted: 06.07.2006

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Azize Yasemin GÖKSU  
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, ISPARTA  
yasemin.goksu@gmail.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27

577

sının lamina propriasında bulunur. 2) Bağ dokusu MH: Deri, midenin muskularis propriası ve periton boşluğunda yer alır.<sup>1-3</sup> İnsanda MH sınıflaması ise, serin proteaz içeriğine göre yapılmıştır.<sup>3,7</sup> Triptaz içeren MH (MH<sub>T</sub>), mukozada bulunurken; triptaz ve kimaz içeren MH topluluğu (MH<sub>TK</sub>) ise, bağ dokusunda yer alır.<sup>2,3,7,8</sup> MH<sub>TK</sub>, deri ve bağırsak submukozasında belirgin iken; MH<sub>T</sub>, akciğer ve bağırsak mukozasında daha yoğun olarak bulunmaktadır.<sup>3,9</sup>

Başlıca in vivo MH büyüme faktörleri, interlökin (IL)-3 ve kök hücre faktörü (SCF, Kit ligand)'dür.<sup>10,11</sup> Kök hücre faktöründe ya da reseptöründeki (c-kit) bozukluklar, in vivo MH'nin vücutta tamamen yok olmasına/azalmasına sebep olmakta; bu da, MH'den yoksun farelerde, kontrollerle kıyasla, belirgin olarak artmış mortaliteyle sonuçlanmaktadır.<sup>12,13</sup> IL-3 eksikliği ise, helmint enfeksiyonlarında, MH artışının sınırlanmasına yol açmaktadır.<sup>14</sup>

MH, vücuttaki en esrarengiz hücrelerden biri olup, insanda MH'nin tamamen yok olduğu hiçbir durum henüz tanımlanmamıştır.<sup>15</sup> Bu hücreler, insanda özellikle allerjik hastalıklar ve anaflaksideki belirgin rolleri ile göze çarparlar. MH'ler, seçici olarak kan/lenfatik damarların bitişiğinde, nispeten yüksek düzeyde bulunur; ancak, en belirgin olarak, derinin dermis-epidermis katmanlarının tam bitişiğinde ve genitouriner, gastrointestinal ve solunum yolları mukozasında yer alırlar. MH konsantrasyonları, yaklaşık olarak, akciğerde 500-4000/mm<sup>3</sup>, deride 7000-12000/mm<sup>3</sup> ve gastrointestinal kanalda 20000/mm<sup>3</sup> değerlerinde seyredir. Bu bölgeler, sıklıkla enfeksiyon girişi yeri oldukları için; MH'ler, hücum eden patojenlerle ilk karşılaşan inflamatuvar hücre gruplarından birini temsil etmektedirler.<sup>16,17</sup> Yakın zamanda, değişik bir inflamasyon ortamı olan tümör dokusundaki MH yoğunluğunu, doku ile etkileşimlerini ve etkileyen faktörleri ele aldığımız birkaç yazımızda, MH'nin organizmanın doğal savunmasında yabancı etmenlere karşı ne kadar önemli olduğunu in vitro verilerimiz ışığı altında savunduk.<sup>18,19</sup>

MH'nin geniş yelpazeli bir mikroorganizma topluluğunu ya da onların ürünlerini tanıma ve onlara karşı koyma yeteneği, birçok çalışma ile

ortaya koyulmuştur.<sup>20,21</sup> Literatürde yakın zamanda bildirilmiş birçok rapor, MH'nin çeşitli antimikrobiyal aktivitelere aracılık ettiğini ve bakteriyel enfeksiyonlar esnasında koruyucu bir role sahip olduğunu göstermektedir. Örneğin; MH, vücuda hücum eden *Escherichia coli* gibi patojenik bakterilere karşı erken bağışıklık cevabında, belirgin olarak göze çarpan hücrelerden biridir. MH'nin yeni keşfedilen bu rolünde, kemoatraktanları salarak, nötrofilleri devreye sokması ve bakterileri fagosite ederek, öldürmesi vb. olaylar etkili olmaktadır.<sup>22</sup> Biz de MH'nin daha genel olarak vücut bağışıklığındaki rolünü yakın zamanda yayınlanan ayrı bir makalemizde değerlendirmiş olmakla beraber; bu yazımızda, daha çok mikroorganizmalara karşı vücut savunmasında MH'nin önemi tartışılacaktır.<sup>4</sup>

## II. MH'yi Mikroorganizmalara Karşı Konak Savunması için Kritik Kılan Bazı Özellik ve İşlevleri

**1) MH, stratejik olarak konak-çevre ara biriminde yerleşim gösterir:** Dış çevre ile doğrudan bağlantısı olan deri, ince bağırsak mukoza ve submukozası, alveolar ve bronşiyolar/bronşiyal subepitelial respiratuvar dokular ve burun mukozası gibi bakteri girişine en sık maruz kalan bölgelerde yoğunlaşmışlardır.<sup>15,22</sup> Bu bölgelerde, kan damarlarına çok yakın yerleşim gösterirler ve damar geçirgenliğini ve efektör-hücrelerin devreye girmesini düzenlerler. Her ne kadar derinin Langerhans hücreleri gibi antijen sunan hücrelerin bölgesel toplulukları ile doğrudan bir hücre-hücre temasına sahip olmasalar da; MH'ler, bu hücrelerin ve diğer komşu efektör hücrelerin davranışlarını, mediyatörlerini salmak yoluyla değiştirebilirler.<sup>21,23</sup> Böylece, hücum eden patojenle ilk karşılaşan ve etkileşime giren inflamatuvar hücre tiplerinden biridirler.

**2) MH, bakteriyel ürünler tarafından uyandırılmakta ve uyarılan MH'den geniş çeşitlilikte bir proinflamatuvar madde salınımı olmaktadır:** MH, vücuttaki birçok biyolojik aktif molekülü depolayabilen tek hücre tipidir. Örneğin, MH, hücum eden patojene karşı konağın bağışık ve inflamatuvar cevaplarını başlatmada kritik önemi

olan tümör-nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-4 ve IL-6 gibi sitokinlerin potansiyel bir kaynağıdır.<sup>17,22</sup> Bu moleküller, aktivasyona bağımlı olarak anında salınabilirler ve bakterilere karşı inflamatuvar cevabın oran ve şiddetini etkileme potansiyeline sahiptirler.<sup>15</sup>

**3) MH'ler, kronik enfeksiyon bölgelerinde toplanma eğilimindedirler.**<sup>24,25</sup>

**4) MH'ler, uzun süre yaşayabilen hücrelerdir, hatta bazen yıllarca yaşamlarını sürdürebilirler:** Aynı uyarana, tekrarlayıcı cevap verme kapasitesine de sahiptirler. Böylece, konak ile çevre arasında, aktif bir şekilde, uzun dönem boyunca, patojenlerin hücumunu denetleme görevini üstlenebilirler.<sup>20,26</sup>

Bu sebeplerden dolayı, MH'ler mikrobiyal atağa karşı, konak savunmasında birincil önemi olan bir rol için uygun özelliklere sahip hücrelerdir.

### III. Mikrobiyal İnflamasyonda Aracı Olan MH Mediyatörleri

MH'ler, inflamasyonun güçlü modülatörleridir.<sup>27</sup> Bu modülatör aktiviteyi, büyük oranda, bir dizi pro-inflamatuvar mediyatörü hem spontan, hem de yeniden bir sentezin sonucu olarak başarmaktadırlar.<sup>27,28</sup> MH'lerin sürekli mediyatör salabilme kapasitesi, degranülasyon ve granül rejene-rasyonu döngülerini tekrarlayabilmeleri sayesinde olmaktadır.<sup>29</sup>

MH tarafından üretilen mediyatörler, aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:<sup>21</sup>

**1) Önceden oluşturulmuş granül ile ilişkili mediyatörler:** Histamin, serotonin; heparin ve kondroitin sülfat gibi peptidoglikanlar; triptaz, kimaz, karboksipeptidaz vb. serin proteazlar; TNF- $\alpha$ , vasküler endoteliyal büyüme faktörü (VEGF) ve fibroblast büyüme faktörü 2 (FGF2) bu gruba girmektedirler. Bunların içinde, kimaz ve aşağıda anlatılacak olan TNF- $\alpha$ , ayrı bir öneme sahip olan mediyatörlerdir.

Kimaz'ın, son yıllarda, özellikle inflamatuvar reaksiyonlarda ve vücut savunmasında önemli rolü olduğu ortaya çıkmıştır. Örneğin, kimaz'ın çok çeşitli hedef hücrelerde (endotel, konjunktiva

epiteli, kardiyomiyosit, tümör hücresi vb.) apoptoza yol açtığı birçok çalışma ile gösterilmiştir.<sup>30</sup> Kimaz, bu özelliği ile immüno-sürveyelansta çok önemlidir.<sup>31</sup> Ayrıca, sıçan MH'lerinin, granül kimaz ya da proteaz II salarak, *Schistosoma mansoni*'yi öldürdükleri gösterilmiştir.<sup>32</sup> Yine, son yıllarda, MH'den salınan kimaz'ın diğer inflamatuvar hücrelerin (makrofaj, eozinofil vb.) inflamasyon alanına toplanmasını sağladığı da bildirilmiştir.<sup>33,34</sup> Ayrıca, kimaz, ihtiyaç anında salınabilen nötrofil kaynaklı antimikrobiyal peptidlerden (katepsin G, azurosidin, defensin, katelisin vb.) biri olarak kabul edilmektedir.<sup>35</sup> Kısaca, başlıca MH mediyatörleri olan kimaz ve triptaz, birbirinden farklı görevleri ile vücutta hemostazı sağlayan önemli unsurlardandır.

**2) Yeni üretilen lipid mediyatörler:** Prostaglandin D2 (PGD2), prostaglandin E2 (PGE2), lökotrien B4 (LTB4) ve lökotrien C4 (LTC4); platelet-aktive edici faktör.

MH'nin bazı patojenlere maruz kalmasının ardından, hızlı degranülasyon ve lipid mediyatör salınımı gerçekleşir; bu da, damar yapısındaki değişikliklerin başlamasında, efektör hücrelerin harekete geçmesi ve istihdamında önemli sinyaller sağlar. Konak savunması çerçevesinde, MH tarafından üretilen lipid mediyatörlerden, üzerinde en çok çalışılanlar, lökotrienlerden LTB4 ve LTC4'tür. LTC4, güçlü bir bronkokonstriktör olmakla kalmayıp; aynı zamanda damar geçirgenliğini artırır ve eozinofillerin devreye girmesine yardımcı olur. LTB4 ise, nötrofillerin aktivasyonunu uyandır.<sup>21</sup>

Lökotrienlerin bakteriyel temizlemede önemli etkileri vardır. İn vitro koşullarda, Fim H-ekspres eden tip 1 fimbriyalı *E. coli*'ye maruz kalmasına cevap olarak, MH'nin çok miktarda LTB4 ve LTC4 salgıladığı gösterilmiştir. MH-kaynaklı lökotrienlerin, enfeksiyon bölgelerinde, erken nötrofil akımı ve bakteriyel temizleme yoluyla konak savunmasına katıldığı bildirilmiştir.<sup>36</sup>

**3) Geniş çeşitlilikte sitokinler:** TNF- $\alpha$ , granülosit/makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), lösemi inhibitör faktör (LIF), interferon (IFN)- $\alpha$ , IFN- $\beta$  ve IFN- $\gamma$ ; IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-18, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13,

IL-15 ve IL-16; transforme edici büyüme faktörü- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ve VEGF.

**TNF- $\alpha$ :** Sitokinler içinde TNF- $\alpha$ 'nın rolü, özel bir ilgi odağı haline gelmiştir. Çünkü MH, TNF- $\alpha$ 'yı salgısal granüllerinde depolama yeteneğine sahip olup; bu özelliğe sahip olduğu bilinen tek hücre çeşitidir.<sup>37,38</sup> Aktif MH'ler, böylece TNF- $\alpha$ 'yı önceden oluşturulmuş depolarından anında salabilirler. Bu da, MH kaynaklı TNF- $\alpha$ 'nın, inflamasyonun erken evrelerinde yer aldığı düşünülmektedir. Ayrıca, TNF- $\alpha$ 'nın nötrofillerin bakterisidal özelliklerini ve endotelial hücrelere yapışma oranını arttırdıkları bilinmektedir.<sup>39</sup>

MH, fare akciğer ve peritonunda bakteriyel temizlenmeye yardımcı olmaktadır. Bunu, TNF- $\alpha$  gibi immünomodülatör moleküllerin salınımıyla ve fagositik hücreleri devreye sokmak (nötrofil akışı) yoluyla gerçekleştirdiği bildirilmektedir.<sup>40,41</sup>

Akut septik peritonitin iyileşmesinde, MH'den TNF- $\alpha$  salınımının kritik önemi, bazı çalışmalarla gösterilmiştir. MH'den yoksun farelerde, kontrole kıyasla, belirgin olarak artmış mortalite görülmüştür.<sup>42-44</sup>

**4) Kemokin ligandları ve reseptörler:** CXCL sınıfı kemokin ligandları [CXCL1, CXCL2, CXCL8, CXCL9, CXCL10 ve CXCL11] ve CC sınıfı kemokin ligandları [CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL11 ve CCL20]'nı yüzeylerinde eksprese ederler. Bu tip sitokinler, genellikle degranülasyona yol açmazlar. Ayrıca, MH, CCR3, CXCR1 ve CXCR2 kemokin reseptörlerini kendisine özgü olarak eksprese eder.

**5) Bu sınıflara girmeyen mediyatörler** ise, bakterisidal özelliğe sahip olan nitrik oksit, süperoksit radikalleri ve antimikrobiyal peptidlerdir.<sup>21</sup>

Yakın zamanda yapılan bazı çalışmalar ile MH'nin bazı antimikrobiyal peptidler ürettiği gösterilmiştir. LL37 olarak bilinen insan katelisinleri ya da farenin katelisin-ilişkili antimikrobiyal peptidi (CRAMP), bunlara birer örnektir. CRAMP'tan yoksun MH'lerde, A grubu Streptococci'yi öldürme kabiliyeti azalmıştır; bu da konak savunmasında MH'den salınan antimikrobiyal peptidlerin önemli rolünü gösteren çalışmaları desteklemektedir.<sup>45</sup>

#### IV. MH'yi ve Mikroorganizma Etkileşimini Belirleyen Mekanizmalar MH'nin Mikroorganizmaları Tanınması

Sağlıklı bir konağın invazyonu esnasında, sıklıkla patojenler, doğal antikorlar ve/veya kompleman komponentleri tarafından opsonize edilir.<sup>20</sup> Geleneksel bağışıklık hücrelerine (monosit, makrofaj ve polimorfonükleer lökositlere) benzer olarak, MH hücre zarı, kompleman reseptör 3 (CR3) ve Fc $\gamma$ R (IgG'nin Fc parçasının reseptörü)'ye sahiptir. Bu reseptörler sayesinde, MH, kompleman/IgG tarafından opsonize olmuş patojenleri tanıma kapasitesine sahiptir. Örneğin, kompleman 3b (C3b) ile kaplı *Salmonella typhimurium*, MH hücre zarı üzerindeki CR3 sayesinde tanınmaktadır.<sup>46-48</sup> Ayrıca, MH'nin parazitleri tanıma yeteneğine, MH hücre zarı üzerine bağlanan IgE'nin aracılık ettiği iyi bilinmektedir.<sup>49</sup>

İlginçtir ki, serum opsoninleri, dokuda sınırlı düzeyde bulunur iken; dokuya özgü MH'ler, opsonin yokluğunda bile, patojenleri doğal olarak tanıma yeteneği sergilerler. Bu özelliklerini, belirli bakteriyel bileşenler için hücre yüzey reseptörlerinin varlığına borçludurlar.<sup>11</sup> MH'nin, 'Toll-like' reseptörler 2 ve 4 (TLR-2 ve TLR-4) ve bazı glikozil fosfoinozitol (GPI)-bağlı moleküller aracılığında, çeşitli bakterilere doğrudan bağlandığı bildirilmiştir.<sup>50-52</sup>

CD48 (mannoz-içeren GPI-bağlı molekül), fimbriyal adezyon molekülü olan FimH'yi eksprese eden *E. coli* için bir MH membran reseptörü olarak tanımlanmaktadır. CD48 ile bakteriyel FimH arasındaki etkileşim, MH degranülasyonu ve eş zamanlı olarak, lipid raftlar (sallar) yoluyla bakterilerin hücre içine alınması ile sonuçlanır.<sup>53</sup>

#### MH'nin Aktivasyonu

Konağın patojenlere maruz kalmasının ardından, MH hem direkt hem dolaylı mekanizmalar ile aktive edilebilir. MH, çeşitli direkt ve dolaylı reseptörleri sayesinde, patojene özel ve seçici cevap verme olanağına sahiptir.<sup>21</sup>

**a) Direkt etkileşimler,** Toll-like reseptör (TLR)-aracılıklı olayları ve CD48 gibi diğer bazı reseptör sistemlerince kontrol edilen etkileşimleri içerir. Sıklıkla, TLR-aracılı aktivasyon, degra-

nülasyona sebep olmamakla birlikte; sitokin, kemokin ve lipid-medyatör üretimi bildirilmiştir.

İnsan MH'sinin çeşitli bakteriyel bileşenlere farklı cevaplar verdiği, bu cevapların da TLR yollarına bağımlı olduğu ve sitokin üretimine yol açtığı bilinmektedir. Ayrıca, MH'nin gram negatif bakterilerin lipopolisakarid (LPS)'i ve gram pozitiflerin peptidoglikanı tarafından uyarılmasının, sırasıyla, TLR-4 ve TLR-2 reseptörleri ile etkileşim aracılığıyla gerçekleştiği bildirilmiştir.<sup>54</sup>

Direkt etkileşimin diğer bir örneği olan CD48 reseptör sistemi sayesinde, MH, opsonin yokluğunda bile, *Mycobacterium tuberculosis* bakterisi ve antijenlerini direkt olarak tanıyabilmektedir.<sup>55</sup>

**b) Dolaylı aktivasyonun örnekleri:** Fc-reseptörü, kompleman-reseptörü, proteazla-aktive olan reseptör (PAR), sitokin ve kemokin reseptörleri aracılığıyla gerçekleşen aktivasyondur.

Fc-reseptör-aracılı aktivasyonda, antikor ile antijene özgül etkileşimler ya da B-hücre süperantijenlerinin etkileri, MH aktivasyonuna sebep olur.

Kompleman-reseptör-aracılı MH aktivasyonu ise, kompleman bileşenleri için çeşitli reseptörler (örn., C3b için reseptör olan CR3) ve parçalanmış ürünler için reseptörler (örn., C3a için reseptör olan C3aR) yoluyla gerçekleşir. Ancak, degranülasyon, başlıca C5a reseptörünün aktivasyonu sonucu görülmektedir.

Görüldüğü üzere, birincil ve ikincil enfeksiyonlar esnasında, patojenlerin MH'yi aktive edebilmelerindeki yolların bu denli çeşitliliği, MH'lerin etkin bir bekçilik rolüne imkan tanımaktadır.<sup>21</sup>

### **MH'nin Bakterileri Endositoz ile Hücre İçine Alması**

MH'nin *Salmonella*'yı bağlayabildiği ve fagosite edebildiği ve bu etkileşimin kompleman aracılığıyla gerçekleştiği bildirilmiştir.<sup>46</sup> Daha yakın zamanda yapılmış bir çalışma ile, *E. coli*'nin klasik non-invaziv suşları, *Enterobacter cloacae* ve *Klebsiella pneumoniae*'nin, MH tarafından fagosite edilip öldürüldüğü gösterilmiştir.<sup>56</sup>

Bakteri ile MH etkileşiminin bir sonucu olarak, opsonin-aracılıklı bağlanmayı takiben, endositoza uğrayan bakteri, hücre içinde endozom-

lizozom yolu boyunca ilerleyerek öldürülür. Böylece, MH'ler geleneksel fagositlere benzer bir bakterisidal özellik sergilerler.<sup>56</sup> Ayrıca, ilginç olarak, MH'nin Fim-H ekspres eden *E. coli*'yi hücre içine alışının, CD48 ile başlatıldığı ve klasik endozom-lizozom yolundan ayrı bir yol aracılığı ile gerçekleştiği bildirilmiştir.<sup>51,57</sup> Bu hücre içine alınım olayında, MH hücre zarında bulunan, kaveola adı verilen, lipiddin zengin hücresel yapılar rol oynamaktadır.<sup>57</sup>

MH tarafından bakterinin opsonin-bağımlı yolla hücre içine alımı, bakteriyel canlılığın kaybı ile sonuçlanırken, opsonin-bağımsız ya da kaveola-aracılı alımda ise bu durum söz konusu değildir ve MH'ler bakterilerin hücre içinde barınmalarına imkan tanır.<sup>58</sup>

### **MH'nin Temel Mikrobisidal Aktiviteleri**

Nötrofillere ve makrofajlara benzer olarak, MH, oksidatif ve non-oksidatif öldürme sistemlerinin bir kombinasyonu yoluyla bakterileri öldürmektedir. Tip 1 fimbriyalı bakterilere ve antijenlerine maruz kalan MH'de büyük çapta oluşan oksidatif patlama, MH'de oksidatif bir bakterisidal sistemin varlığını göstermektedir.<sup>59</sup> MH'de asit hidrolazlar gibi birçok bakterisidal ajanlar yer almaktadır ve bunların aktivitesi, vakuollerdeki düşük pH ile güçlenmektedir. Non-oksidatif sistemler, fagositik vakuollerin asidifikasyonu ve lizozomal granüllerin vakuolle birleşmesini içermektedir.<sup>16,60</sup>

Ayrıca, MH'nin katelisinleri içerdiği ve etkin bir bakteriyel öldürme için bu peptitlerin varlığının gerekli olduğu, bazı çalışmalar ile ortaya çıkarılmıştır.<sup>45</sup> Katelisinler, nötrofillerde ve bazı epitel dokularında, yüksek miktarda ekspres edilen antimikrobiyal peptidlerdir.<sup>61</sup>

### **MH'nin Diğer Mikrobisidal Özellikleri**

Geleneksel fagositlere ait bakterisidal mekanizmalara ek olarak; MH, henüz karakterize edilememiş bazı mikrobisidal aktiviteler de sergilemektedir. Bu mekanizmaları, genellikle fagositoza çok dirençli olan parazitlere karşı kullanmaktadırlar. Sıçan MH'lerinin, granül kimaz ya da proteaz II salarak, *S. mansoni*'yi öldürdükleri gösterilmiştir.<sup>32</sup>

**Tablo 1.** MH'nin ve geleneksel fagositlerin belli başlı özellikleri.<sup>20</sup>

Özellik	Mast hücresi	Nötrofil	Makrofaj
Hücre topluluğunun heterojenliği	+	-	+
Yaşam süresi	Aylar-yıllar	Saatler	Haftalar-aylar
Normal dağılım	Deri, mukoza, çeşitli doku ve organlar	Dolaşımında; enfeksiyon esnasında dokuda	Çeşitli doku ve organlar
İnflamasyonda toplanma	+	-	+
Antijenleri işleme ve sunma	+	-	+
Kemotaksinlere cevap	+	+	+
Fagositoz kapasitesi	+	+	+
<b>Opsonin reseptörleri</b>			
CR3 (kompleman)	+	+	+
FcγR (IgG)	+	+	+
FcεR (IgE)	+	-	-

CR3: Komplemanın iC3b parçası için reseptör; FcγR: IgG Fc kısmı için reseptör; FcεR: IgE Fc kısmı için reseptör.

Yüksek afiniteli FcεR1 reseptör aracılığında, MH'ye bağlanan parazite-özel IgE tarafından bazı öldürme aktiviteleri tetiklenmektedir.<sup>62,63</sup> Bu yol, eozinofiller için tanımlanan IgE-aracılı öldürme ile analog gibi görünmektedir.<sup>64</sup>

MH ile profesyonel fagositlerin belli başlı özellikler açısından karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmiştir.<sup>20</sup>

### V. MH'nin Farklı Mikroorganizma Gruplarına Karşı Aktivitesi

#### Gram Negatif Bakterilere Karşı MH Cevabı

Enteropatojenik *E. coli* (EPEC) ve enterohemorajik *E. coli* (EHEC) gibi enterik patojenler ile ilişkili bir patojen olan *Citrobacter rodentium*'un, EPEC ve EHEC ile sadece %50 oranında bir gen ortaklığı vardır. Fakat, insanda EPEC ve EHEC tarafından oluşturulana eşdeğer bir hastalığı kemirgenlerde indüklemektedir.<sup>65-68</sup> *C. rodentium* ile indüklenen inflamatuvar cevapta MH'nin rolüne dair yakın zamanda bazı çalışmalar yapılmış ve MH'den yoksun farelerin *C. rodentium*'a bağlı enfeksiyonu takiben, daha ciddi kolon histopatolojisi sergilediği ve daha yüksek mortalite hızına sahip oldukları bildirilmiştir. MH'den yoksun farelerde, sepsise ilerleyen yaygın hayati organ enfeksiyonları görülmüştür. Önemli olan diğer bir nokta ise, MH'nin *C. rodentium*'u doğrudan öldürme yeteneğine sahip olmasıdır.<sup>69</sup>

Yakın zamanda, MH ile *Pseudomonas aeruginosa* arasında da aktif bir etkileşim olduğu tespit edilmiştir.<sup>70</sup> İnsan kordon kanı kaynaklı MH'nin, *P. aeruginosa*'yı fagosite ettiği ve nötrofil göçünü sağlayan mediyatörler saldırdığı gösterilmiştir.<sup>71</sup> Ek olarak, *P. aeruginosa* enfeksiyonu sonrası, insan MH'leri tarafından IL-1, IL-8 ve CCL4 salınımının arttığı ortaya koyulmuştur.<sup>70</sup> Ayrıca, yakın zamanda yapılmış bir çalışmada, sık görülen bir solunum yolu patojeni olan *Moraxella catarrhalis* ve (komensal bir bakteri olan) *Neisseria cinerea*'nın da MH aktivasyonunu ve iki anahtar inflamatuvar sitokin olan IL-6 ve monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) salınımını indüklediği bildirilmiştir.<sup>72</sup>

#### Gram Pozitif Bakterilere Karşı MH Cevabı

MH, özellikle TNF-α üzerinden, gram pozitif bakterilere bağlı enfeksiyonlara karşı konak savunmasında etkin bir rol oynamaktadır. Buna, piyojenik streptokokların majör virülans faktörlerinden biri olan Streptolizin O (SLO)'nun MH'yi uyarması örneği verilebilir. SLO, subletal dozlarda, fare kemik iliği kaynaklı MH'leri aktifleştirerek degranüle olmasına sebep olmakta ve TNF-α'yı da içeren bazı sitokinlerin MH'lerce üretimini hızla uyarmakta ve arttırmaktadır. TNF-α'nın, fare modellerinde oluşturulan akut inflamasyonda koruyucu bir etkiye sahip olduğu bildirilmektedir. Ancak,

**Tablo 2.** Mast hücrelerinin çeşitli bakteri/bakteri ürünlerini tanınması ve onlara cevabı.

Bakteri	Bakteriyel agonist	MH kaynağı	MH cevabı	Kaynaklar
<i>E. coli</i> , <i>K. pneumonia</i>	FimH	Fare kemik iliği ve peritonu	TNF- $\alpha$ /histamin salınımı; bakteriyel fagositoz	56, 75, 76
<i>E. coli</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>A. hydrophilia</i> , <i>L. monocytogenes</i>	Hemolizin	Sıçan peritonu	Histamin salınımı	77-80
<i>H. influenzae</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. aeruginosa</i>	?	İnsan akciğeri	Histamin salınımı	81-83
<i>Helicobacter pylori</i>	Nötrofil-aktif edici protein (HP-NAP)	Sıçan peritonu	B-heksosaminidaz ve IL-6 salınımı, diğer agonistler tarafından histamin salınımının ↓	84-85
<i>C. difficile</i>	Toksin A	Sıçan bağırsağı	Proteaz II salınımı	86
<i>B. pertussis</i>	Toksin	Fare akciğeri	TNF- $\alpha$ ve IL-6 salınımı, bakteriyel fagositoz	87
<i>V. cholerae</i>	Toksin	Sıçan peritonu	IL-6 salınımı	88
<i>F. nucleatum</i> , <i>B. oralis</i>	LPS	Sıçan peritonu	Histamin salınımı	89, 90
<i>V. cholerae</i>	Toksinin B subüniti			
<i>S. pneumoniae</i>	?	MH kültürü (RBL-2H3 serisi)	Degranülasyon (Granül markeri $\beta$ -heksozaminidaz ↑)	91
<i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Staph. cohnii</i> , <i>Staph. koagülaz</i> (-), <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Peptostreptococcus spp.</i> , <i>Bacteroides capillosus</i> , <i>S. aureus</i> and <i>Strep. agalactiae</i>	?	Sıçan peritonu	Histamin salınımı	92

MH'nin aşırı uyarılması, TNF- $\alpha$ 'nın aşırı miktarda üretimine yol açarak, toksik streptokokal sendromlarının gelişimine doğru tabloyu ilerletebilmektedir.<sup>73,74</sup>

MH'nin çeşitli bakteri/bakteri ürünlerini tanınması ve onlara cevabı açısından karşılaştırılması Tablo 2'de gösterilmiştir.<sup>20,56,75-92</sup>

### Parazitlere Karşı Vücut Savunmasında MH Cevabı

Bilindiği gibi, nematod ile enfekte olmuş mukozal yüzeylerde, Ig-E aracılı tip I allerjik reaksiyonların parazite karşı doğrudan koruyucu bir rolü bulunmaktadır. Mukozal MH, bu mukozal allerjik cevaplara katılımına ek olarak, birçok farklı mekanizma ile parazite karşı vücut savunmasında yer alır. Farelerde yapılan çalışmalar, mukozal MH'nin mukozaya giren bazı nematodlara karşı

koruyucu olduğunu, ancak lümeninde yerleşen nematodlara etkili olmadığını desteklemektedir. Parazitin yer aldığı mukozada bulunan çok sayıda intraepitelyal mukozal MH, mukoza yüzeyine plazma proteinlerinin translokasyonuna izin vererek, epitelyal kapıcı olarak görev yapmaktadırlar.<sup>49,93</sup>

Leishmania parazitleri ile lokal kutanöz enfeksiyonlar esnasında da MH'nin doğal bağışıklık cevabında yer aldığı bildirilmiştir. Parazit antijenleri ile Ig-E (ya da IgG) immün kompleksleri aracılığında MH uyarıldığı zaman, IL-3, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$ 'yı içeren birçok sitokin salgılanmaktadır. Farede Leishmania majör enfeksiyon modelinde, bu sitokinlerin, lezyon büyüklüğünü ve persistansını kontrol etmek yoluyla, konak savunmasını etkilediği gösterilmiştir.<sup>94,95</sup>

Ayrıca, MH'ler, intestinal helmint enfeksiyonlarında, helmintlere karşı koruyucu bağışıklıkta da önemli yer tutmaktadırlar. Farede, giardia enfeksiyonlarının hızla kontrol altına alınmasında MH'nin rolü olduğu saptanmıştır ve bunda MH tarafından üretilen IL-6'nın payı büyüktür. Son yıllarda yapılan çalışmalar, inflamatuvar MH'nin *Giardia lamblia* trofozoitlerinin duodenal büyümesine doğrudan ya da dolaylı olarak etki etme potansiyeli olduğunu göstermektedir.<sup>96</sup>

### Virüs-MH İlişkileri ve Vücut Savunmasındaki Önemi

Her ne kadar bu alanda daha az çalışma yapılmış olsa da, MH'nin bazı viral patojenlere karşı in vivo konak savunmasındaki rolünü destekleyen bazı deliller bulunmuştur. Ancak, MH'nin bazı viral enfeksiyonlara eşlik eden patolojiye katıldığına dair elde net bulgular olsa da, in vivo viral hastalığıdaki koruyucu rolü henüz kesin olarak gösterilememiştir.

MH ve öncüllerinin, Dengue virüs, sitomegalovirüs, adenovirüs ve makrofaj-tropik "Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1)" gibi bazı önemli patojenlerle enfekte olabildiği gösterilmiştir.<sup>97-101</sup> MH öncül hücreleri üzerinde CCR3, CCR5 ve CXCR4 ekspresyonu sebebiyle, bu hücreler HIV enfeksiyonuna duyarlıdır ve AIDS'te, persistan HIV rezervuarı olabilmektedirler.<sup>102</sup> HIV ile enfeksiyon durumunda, MH, TLR-kontrollü sinyaller gibi bazı uyarılar ile tekrar aktifleşebilen bir virüs rezervuarı olabilmektedir.<sup>103</sup>

Patojen ile indüklenen MH-aktivasyonunun bir göstergesi olarak, büyükbaş hayvan ve kemirgenlerde, respiratuvar sinsityal virüs (RSV) ya da Sendai virüsü, MH sayı veya fonksiyonunda bazı değişikliklere yol açmıştır.<sup>104-106</sup> MH'den yoksun farelerin Sindbis virüsü ile enfekte edildiği bir çalışmada, viral enfeksiyonun bir sonucu olarak beyinde indüklenen inflamatuvar cevabın, büyük oranda MH-bağımlı olduğu ortaya çıkmıştır.<sup>107</sup> Benzer olarak, kahverengi Norveç sıçanlarının Sendai virüsü ile enfeksiyonu, MH cevabında artış ile sonuçlanmış ve buna artmış viral yük ve lenfositik infiltratlar eşlik etmiştir.<sup>108</sup>

### Mantar-MH İlişkileri ve Vücut Savunmasındaki Yeri

Virüslere bağlı enfeksiyonlardakine benzer olarak, mantar enfeksiyonlarında da MH'nin etkisi, allerjik fungal sinüzit ya da allerjik bronkopulmoner aspergillozda olduğu gibi, daha çok enfeksiyonu arttırma, ilerletme ya da klinik tablonun oluşmasına bizzat yol açma yönündedir. Fakat, vücut savunmasına ilişkin bir rolü maalesef şu ana kadar net olarak ortaya konamamıştır. Örneğin; allerjik bronkopulmoner aspergilloz, *Aspergillus* antijenlerine karşı MH'nin esaslı rol oynadığı bir astım çeşidi olup; diğer mantarların da astım ve allerjik rinitte MH aracılığındaki rolleri iyi bilinmemektedir.

MH'nin, *Cryptococcus neoformans*'ı IgE antikorlarının varlığında, nadiren fagosite ettiği in vitro olarak gösterilmişse de, bunun in vivo önemine dair yeterli bilgi henüz bulunmamaktadır.<sup>109</sup>

Ayrıca; son zamanlarda, *Candida* ve *Aspergillus* gibi patojenik mantarlardan salınan bir metabolit olan gliyotoksinin, immünsüpresif ve MH'nin vücut savunmasındaki aktivasyonunu baskılama özelliği olduğu ve böylece insan ve farelerdeki mantar enfeksiyonlarında patolojiye bizzat katkıda bulunduğu öne sürülmüştür.<sup>110</sup>

### VI. Sonuç ve Gelecekte Beklentiler

Bu makalede anlatıldığı gibi, geçmişte önemsenmeyen MH'nin mikrobiyolojideki önemine dair bilgiler her geçen gün artmakta ve MH'nin yeni rolleri keşfedilmektedir. Böylece, MH'nin insan doğal bağışıklığındaki önemi ortaya konulmakta ve diğer benzer hücrelerden farkı anlaşılmaktadır. Bununla beraber, ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. Yakın zamanda geliştirdiğimiz ve MH'nin diğer hücrelere karşı sitotoksitesinin akım sitometri ile ölçülmesine yarayan tekniğimizin bu alanda yapılacak yeni araştırmalar için yardımcı olacağı ümidindeyiz.<sup>111</sup>

Sonuç olarak; özellikle, allerjik ve kronik inflamatuvar hastalıklarda (astım, atopik egzema vb.), geçmişte MH'nin vücut savunmasındaki rolleri göz önüne alınmaksızın MH stabilizanları vb. ile tedavi protokolleri düzenlenmiş olmasına rağmen



men, artık bu yaklaşım kanaatimizce değiştirilmelidir. MH'nin de inflamasyon ve konak savunmasında etken faktörlerden biri olarak düşünüldüğü yeni tedavi yaklaşımlarına büyük bir gereksinim olduğu kanaatindeyiz.

#### KAYNAKLAR

- Katz HR, Kaye RE, Austen KF. Mast cell biochemical and functional heterogeneity. *Transplant Proc* 1991;23:2900-4.
- Schwartz LB. Mast cells: Function and contents. *Curr Opin Immunol* 1994;6:91-7.
- Irani AM, Schwartz LB. Mast cell heterogeneity. *Clin Exp Allergy* 1989;19:143-55.
- Özdemir Ö, Savaşan S. Gözardı edilmiş bir hücrenin dönüşü: Mast hücresi ve hematoloji-onkoloji/immünoloji alanlarında tanımlanan yeni rolleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005;48:85-92.
- Ozdemir O, Savaşan S. The role of mast cells in bone marrow diseases. *J Clin Pathol* 2004;57:108-9.
- Sullivan TJ, Kulczycki A Jr. Immediate hypersensitivity responses. In: Bach MK, ed. *Immediate Hypersensitivity. Modern Concepts and Developments*. 1<sup>st</sup> ed. New York: Dekker; 1973.p.115-42.
- Schwartz LB. Mediators of human mast cells and human mast cell subsets. *Ann Allergy* 1987;58:226-35.
- Schwartz LB, Irani AM, Roller K, Castells MC, Schechter NM. Quantitation of histamine, tryptase, and chymase in dispersed human T and TC mast cells. *J Immunol* 1987;138:2611-5.
- Irani AA, Schechter NM, Craig SS, DeBlois G, Schwartz LB. Two types of human mast cells that have distinct neutral protease compositions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:4464-8.
- Ihle JN, Keller J, Oroszlan S, Henderson LE, Copeland TD, Fitch F, et al. Biologic properties of homogeneous interleukin 3. I. Demonstration of WEHI-3 growth factor activity, mast cell growth factor activity, p cell-stimulating factor activity, colony-stimulating factor activity, and histamine-producing cell-stimulating factor activity. *J Immunol* 1983;131:282-7.
- Tsai M, Shih LS, Newlands GF, Takeishi T, Langley KE, Zsebo KM, et al. The rat c-kit ligand, stem cell factor, induces the development of connective tissue-type and mucosal mast cells in vivo. Analysis by anatomical distribution, histochemistry, and protease phenotype. *J Exp Med* 1991;174:125-31.
- Kitamura Y, Go S. Decreased production of mast cells in S1/S1d anemic mice. *Blood* 1979;53:492-7.
- Kitamura Y, Go S, Hatanaka K. Decrease of mast cells in W/W<sup>v</sup> mice and their increase by bone marrow transplantation. *Blood* 1978;52:447-52.
- Madden KB, Urban JF Jr, Ziltener HJ, Schrader JW, Finkelman FD, Katona IM. Antibodies to IL-3 and IL-4 suppress helminth-induced intestinal mastocytosis. *J Immunol* 1991;147:1387-91.
- Malaviya R, Abraham SN. Clinical implications of mast cell-bacteria interaction. *J Mol Med* 1998;76:617-23.
- Wasserman SI. Mast cell-mediated inflammation in asthma. *Ann Allergy* 1989;63(6 Pt 2):546-50.
- Galli SJ. New concepts about the mast cell. *N Engl J Med* 1993;328:257-65.
- Ozdemir O. Mast cell density, angiogenesis, and their significance in tumor development. *Gynecol Oncol* 2006;100:628-9.
- Özdemir Ö. Mast hücresi ve kanser: Tümör dokusunda mast hücre yoğunluğu, etkileyen faktörler ve mast hücre-tümör etkileşimleri. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2004;5:1-8.
- Abraham SN, Malaviya R. Mast cells in infection and immunity. *Infect Immun* 1997;65:3501-8.
- Marshall JS. Mast-cell responses to pathogens. *Nat Rev Immunol* 2004;4:787-99.
- Feger F, Varadaradjalou S, Gao Z, Abraham SN, Arock M. The role of mast cells in host defense and their subversion by bacterial pathogens. *Trends Immunol* 2002;23:151-8.
- Compton SJ, Cairns JA, Holgate ST, Walls AF. The role of mast cell tryptase in regulating endothelial cell proliferation, cytokine release, and adhesion molecule expression: Tryptase induces expression of mRNA for IL-1 beta and IL-8 and stimulates the selective release of IL-8 from human umbilical vein endothelial cells. *J Immunol* 1998;161:1939-46.
- Cornish J, Vanderwee MA, Ormrod DJ, Miller TE. Mucosal mast cells as a component of the inflammatory response to lower-urinary tract infection. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1986;81:337-42.
- Christmas TJ, Rode J. Characteristics of mast cells in normal bladder, bacterial cystitis and interstitial cystitis. *Br J Urol* 1991;68:473-8.
- Mecheri S, David B. Unravelling the mast cell dilemma: Culprit or victim of its generosity? *Immunol Today* 1997;18:212-5.
- Mekori YA, Metcalfe DD. Mast cells in innate immunity. *Immunol Rev* 2000;173:131-40.
- Wedemeyer J, Tsai M, Galli SJ. Roles of mast cells and basophils in innate and acquired immunity. *Curr Opin Immunol* 2000;12:624-31.
- Dvorak AM. Basophil and mast cell degranulation and recovery. In: Harries JR, ed. *Blood Cell Biochemistry*. 1<sup>st</sup> ed. New York and London: Plenum Press; 1991. p.1-415.
- Ebihara N, Takai S, Miyazaki M, Murakami A. Mast cell chymase induces conjunctival epithelial cell apoptosis by a mechanism involving degradation of fibronectin. *Curr Eye Res* 2005;30:429-35.
- Ozdemir O. Immunosurveillance function of human mast cell? *World J Gastroenterol* 2005;11:7054-6.
- Miller HR, Newlands GF, McKellar A, Inglis L, Coulson PS, Wilson RA. Hepatic recruitment of mast cells occurs in rats but not mice infected with *Schistosoma mansoni*. *Parasite Immunol* 1994;16:145-55.
- Tani K, Ogushi F, Shimizu T, Sone S. Protease-induced leukocyte chemotaxis and activation: Roles in host defense and inflammation. *J Med Invest* 2001;48:133-41.

34. Chertov O, Yang D, Howard OM, Oppenheim JJ. Leukocyte granule proteins mobilize innate host defenses and adaptive immune responses. *Immunol Rev* 2000;177:68-78.
35. Yang D, Chertov O, Oppenheim JJ. The role of mammalian antimicrobial peptides and proteins in awakening of innate host defenses and adaptive immunity. *Cell Mol Life Sci* 2001;58:978-89.
36. Malaviya R, Abraham SN. Role of mast cell leukotrienes in neutrophil recruitment and bacterial clearance in infectious peritonitis. *J Leukoc Biol* 2000;67:841-6.
37. Gordon JR, Galli SJ. Mast cells as a source of both preformed and immunologically inducible TNF-alpha/cachectin. *Nature* 1990;346:274-6.
38. Gordon JR, Galli SJ. Release of both preformed and newly synthesized tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha)/cachectin by mouse mast cells stimulated via the Fc epsilon RI. A mechanism for the sustained action of mast cell-derived TNF-alpha during IgE-dependent biological responses. *J Exp Med* 1991;174:103-7.
39. Zhang Y, Ramos BF, Jakschik BA. Neutrophil recruitment by tumor necrosis factor from mast cells in immune complex peritonitis. *Science* 1992;258:1957-9.
40. Malaviya R, Georges A. Regulation of mast cell-mediated innate immunity during early response to bacterial infection. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002;22:189-204.
41. Malaviya R, Ikeda T, Ross E, Abraham SN. Mast cell modulation of neutrophil influx and bacterial clearance at sites of infection through TNF-alpha. *Nature* 1996;381:77-80.
42. Echtenacher B, Mannel DN, Hultner L. Critical protective role of mast cells in a model of acute septic peritonitis. *Nature* 1996;381:75-7.
43. Echtenacher B, Hultner L, Mannel DN. Cellular and molecular mechanisms of TNF protection in septic peritonitis. *J Inflamm* 1995-1996;47:85-9.
44. Gommerman JL, Oh DY, Zhou X, Tedder TF, Maurer M, Galli SJ, et al. A role for CD21/CD35 and CD19 in responses to acute septic peritonitis: A potential mechanism for mast cell activation. *J Immunol* 2000;165:6915-21.
45. Di Nardo A, Vitiello A, Gallo RL. Cutting edge: Mast cell antimicrobial activity is mediated by expression of cathelicidin antimicrobial peptide. *J Immunol* 2003;170:2274-8.
46. Sher A, Hein A, Moser G, Caulfield JP. Complement receptors promote the phagocytosis of bacteria by rat peritoneal mast cells. *Lab Invest* 1979;41:490-9.
47. Sher A, McIntyre SL. Receptors for C3 on rat peritoneal mast cells. *J Immunol* 1977;119:722-5.
48. Agramonte-Hevia J, Gonzalez-Arenas A, Barrera D, Velasco-Velazquez M. Gram-negative bacteria and phagocytic cell interaction mediated by complement receptor 3. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2002;34:255-66.
49. Miller HR. Mucosal mast cells and the allergic response against nematode parasites. *Vet Immunol Immunopathol* 1996;54:331-6.
50. Supajatura V, Ushio H, Nakao A, Okumura K, Ra C, Ogawa H. Protective roles of mast cells against enterobacterial infection are mediated by Toll-like receptor 4. *J Immunol* 2001;167:2250-6.
51. Shin JS, Gao Z, Abraham SN. Bacteria-host cell interaction mediated by cellular cholesterol/glycolipid-enriched microdomains. *Biosci Rep* 1999;19:421-32.
52. Galbiati F, Razani B, Lisanti MP. Emerging themes in lipid rafts and caveolae. *Cell* 2001;106:403-11.
53. Malaviya R, Gao Z, Thankavel K, van der Merwe PA, Abraham SN. The mast cell tumor necrosis factor alpha response to FimH-expressing *Escherichia coli* is mediated by the glycosylphosphatidylinositol-anchored molecule CD48. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:8110-5.
54. Varadaradjalou S, Feger F, Thieblemont N, Hamouda NB, Pleau JM, Dy M, et al. Toll-like receptor 2 (TLR2) and TLR4 differentially activate human mast cells. *Eur J Immunol* 2003;33:899-906.
55. Munoz S, Hernandez-Pando R, Abraham SN, Enciso JA. Mast cell activation by *Mycobacterium tuberculosis*: Mediator release and role of CD48. *J Immunol* 2003;170:5590-6.
56. Malaviya R, Ross EA, MacGregor JI, Ikeda T, Little JR, Jakschik BA, et al. Mast cell phagocytosis of FimH-expressing enterobacteria. *J Immunol* 1994;152:1907-14.
57. Shin JS, Gao Z, Abraham SN. Involvement of cellular caveolae in bacterial entry into mast cells. *Science* 2000;289:785-8.
58. McLachlan JB, Abraham SN. Studies of the multifaceted mast cell response to bacteria. *Curr Opin Microbiol* 2001;4:260-6.
59. Katz HR, Raizman MB, Gartner CS, Scott HC, Benson AC, Austen KF. Secretory granule mediator release and generation of oxidative metabolites of arachidonic acid via Fc-IgG receptor bridging in mouse mast cells. *J Immunol* 1992;148:868-71.
60. Heggors JP, Haydon S, Ko F, Hayward PG, Carp S, Robson MC. *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A: Its role in retardation of wound healing: the 1992 Lindberg Award. *J Burn Care Rehabil* 1992;13:512-8.
61. Zaiou M, Gallo RL. Cathelicidins, essential gene-encoded mammalian antibiotics. *J Mol Med* 2002;80:549-61.
62. Jarrett EE, Miller HR. Production and activities of IgE in helminth infection. *Prog Allergy* 1982;31:178-233.
63. Finkelman FD, Pearce EJ, Urban JF Jr, Sher A. Regulation and biological function of helminth-induced cytokine responses. *Immunol Today* 1991;12:A62-6.
64. Gounni AS, Lamkhioed B, Ochiai K, Tanaka Y, Delaporte E, Capron A, et al. High-affinity IgE receptor on eosinophils is involved in defence against parasites. *Nature* 1994;367:183-6.
65. Deng W, Li Y, Vallance BA, Finlay BB. Locus of enterocyte effacement from *Citrobacter rodentium*: Sequence analysis and evidence for horizontal transfer among attaching and effacing pathogens. *Infect Immun* 2001;69:6323-35.

66. Vallance BA, Deng W, Jacobson K, Finlay BB. Host susceptibility to the attaching and effacing bacterial pathogen *Citrobacter rodentium*. *Infect Immun* 2003;71:3443-53.
67. Higgins LM, Frankel G, Douce G, Dougan G, MacDonald TT. *Citrobacter rodentium* infection in mice elicits a mucosal Th1 cytokine response and lesions similar to those in murine inflammatory bowel disease. *Infect Immun* 1999;67:3031-9.
68. Bry L, Brenner MB. Critical role of T cell-dependent serum antibody, but not the gut-associated lymphoid tissue, for surviving acute mucosal infection with *Citrobacter rodentium*, an attaching and effacing pathogen. *J Immunol* 2004;172:433-41.
69. Wei OL, Hilliard A, Kalman D, Sherman M. Mast cells limit systemic bacterial dissemination but not colitis in response to *Citrobacter rodentium*. *Infect Immun* 2005;73:1978-85.
70. Sun G, Liu F, Lin TJ. Identification of *Pseudomonas aeruginosa*-induced genes in human mast cells using suppression subtractive hybridization: up-regulation of IL-8 and CCL4 production. *Clin Exp Immunol* 2005;142:199-205.
71. Lin TJ, Garduno R, Boudreau RT, Issekutz AC. *Pseudomonas aeruginosa* activates human mast cells to induce neutrophil transendothelial migration via mast cell-derived IL-1 alpha and beta. *J Immunol* 2002;169:4522-30.
72. Chi DS, Walker ES, Hossler FE, Krishnaswamy G. Bacterial activation of mast cells. *Methods Mol Biol* 2006;315:383-92.
73. Stassen M, Muller C, Richter C, Neudorfl C, Hultner L, Bhakdi S, et al. The streptococcal exotoxin streptolysin O activates mast cells to produce tumor necrosis factor alpha by p38 mitogen-activated protein kinase- and protein kinase C-dependent pathways. *Infect Immun* 2003;71:6171-7.
74. Dalldorf FG, Anderle SK, Brown RR, Schwab JH. Mast cell activation by group A streptococcal polysaccharide in the rat and its role in experimental arthritis. *Am J Pathol* 1988;132:258-64.
75. Malaviya R, Ross E, Jakschik BA, Abraham SN. Mast cell degranulation induced by type 1 fimbriated *Escherichia coli* in mice. *J Clin Invest* 1994;93:1645-53.
76. Gross-Weege W, König W, Scheffer J, Nimmich W. Induction of histamine release from rat mast cells and human basophilic granulocytes by clinical *Escherichia coli* isolates and relation to hemolysin production and adhesin expression. *J Clin Microbiol* 1988;26:1831-7.
77. König B, König W, Scheffer J, Hacker J, Goebel W. Role of *Escherichia coli* alpha-hemolysin and bacterial adherence in infection: Requirement for release of inflammatory mediators from granulocytes and mast cells. *Infect Immun* 1986;54:886-92.
78. Scheffer J, Vosbeck K, König W. Induction of inflammatory mediators from human polymorphonuclear granulocytes and rat mast cells by haemolysin-positive and -negative *E. coli* strains with different adhesins. *Immunology* 1986;59:541-8.
79. König W, Faltin Y, Scheffer J, Schoffler H, Braun V. Role of cell-bound hemolysin as a pathogenicity factor for *Serratia* infections. *Infect Immun* 1987;55:2554-61.
80. Scheffer J, König W, Braun V, Goebel W. Comparison of four hemolysin-producing organisms (*Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Aeromonas hydrophila*, and *Listeria monocytogenes*) for release of inflammatory mediators from various cells. *J Clin Microbiol* 1988;26:544-51.
81. Clementsen P, Larsen FO, Milman N, Skov PS, Norn S. *Haemophilus influenzae* release histamine and enhance histamine release from human bronchoalveolar cells. Examination of patients with chronic bronchitis and controls. *APMIS* 1995;103:806-12.
82. Church MK, Norn S, Pao GJ, Holgate ST. Non-IgE-dependent bacteria-induced histamine release from human lung and tonsillar mast cells. *Clin Allergy* 1987;17:341-53.
83. Friedl P, König B, König W. Effects of mucoid and non-mucoid *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients on inflammatory mediator release from human polymorphonuclear granulocytes and rat mast cells. *Immunology* 1992;76:86-94.
84. Montemurro P, Nishioka H, Dundon WG, de Bernard M, Del Giudice G, Rappuoli R, et al. The neutrophil-activating protein (HP-NAP) of *Helicobacter pylori* is a potent stimulant of mast cells. *Eur J Immunol* 2002;32:671-6.
85. Lutton DA, Bamford KB, O'Loughlin B, Ennis M. Modulatory action of *Helicobacter pylori* on histamine release from mast cells and basophils in vitro. *J Med Microbiol* 1995;42:386-93.
86. Pothoulakis C, Castagliuolo I, LaMont JT, Jaffer A, O'Keane JC, Snider RM, et al. CP-96,345, a substance P antagonist, inhibits rat intestinal responses to *Clostridium difficile* toxin A but not cholera toxin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:947-51.
87. Mielcarek N, Hornquist EH, Johansson BR, Loch C, Abraham SN, Holmgren J. Interaction of *Bordetella pertussis* with mast cells, modulation of cytokine secretion by pertussis toxin. Interaction of *Bordetella pertussis* with mast cells, modulation of cytokine secretion by pertussis toxin. *Cell Microbiol* 2001;3:181-8.
88. Leal-Berumen I, Snider DP, Barajas-Lopez C, Marshall JS. Cholera toxin increases IL-6 synthesis and decreases TNF-alpha production by rat peritoneal mast cells. *J Immunol* 1996;156:316-21.
89. Nygren H, Dahlen G. Complement-dependent histamine release from rat peritoneal mast cells, induced by lipopolysaccharides from *Bacteroides oralis*, *Fusobacterium nucleatum* and *Veillonella parvula*. *J Oral Pathol* 1981;10:87-94.
90. Sugimoto K, Kasuga F, Kumagai S. Effects of B subunit of cholera toxin on histamine release from rat peritoneal mast cells. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;105:195-7.
91. Barbuti G, Moschioni M, Censini S, Covacci A, Montecucco C, Montemurro P. *Streptococcus pneumoniae* induces mast cell degranulation. *Int J Med Microbiol* 2006;296:325-9.

92. Brzezinska-Blaszczyk E, Wasieła M. Vaginal bacterial flora activates rat peritoneal mast cells. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2002;15:233-8.
93. Pennock JL, Grecis RK. The mast cell and gut nematodes: Damage and defence. *Chem Immunol Allergy* 2006;90:128-40.
94. Bidri M, Vouldoukis I, Mossalayi MD, Debre P, Guillosson JJ, Mazier D, et al. Evidence for direct interaction between mast cells and *Leishmania* parasites. *Parasite Immunol* 1997;19:475-83.
95. Lantz CS, Boesiger J, Song CH, Mach N, Kobayashi T, Mulligan RC, et al. Role for interleukin-3 in mast-cell and basophil development and in immunity to parasites. *Nature* 1998;392:90-3.
96. Li E, Zhou P, Petrin Z, Singer SM. Mast cell-dependent control of *Giardia lamblia* infections in mice. *Infect Immun* 2004;72:6642-9.
97. King CA, Anderson R, Marshall JS. Dengue virus selectively induces human mast cell chemokine production. *J Virol* 2002;76:8408-19.
98. King CA, Marshall JS, Alshurafa H, Anderson R. Release of vasoactive cytokines by antibody-enhanced dengue virus infection of a human mast cell/basophil line. *J Virol* 2000;74:7146-50.
99. Gibbons AE, Price P, Robertson TA, Papadimitriou JM, Shellam GR. Replication of murine cytomegalovirus in mast cells. *Arch Virol* 1990;115:299-307.
100. Li Y, Li L, Wadley R, Reddel SW, Qi JC, Archis C, et al. Mast cells/basophils in the peripheral blood of allergic individuals who are HIV-1 susceptible due to their surface expression of CD4 and the chemokine receptors CCR3, CCR5, and CXCR4. *Blood* 2001;97:3484-90.
101. Bannert N, Farzan M, Friend DS, Ochi H, Price KS, Sodroski J, et al. Human Mast cell progenitors can be infected by macrophage-tropic human immunodeficiency virus type 1 and retain virus with maturation in vitro. *J Virol* 2001;75:10808-14.
102. Juremalm M, Nilsson G. Chemokine receptor expression by mast cells. *Chem Immunol Allergy* 2005;87:130-44.
103. Sundstrom JB, Little DM, Villinger F, Ellis JE, Ansari AA. Signaling through Toll-like receptors triggers HIV-1 replication in latently infected mast cells. *J Immunol* 2004;172:4391-401.
104. Kimman TG, Terpstra GK, Daha MR, Westenbrink F. Pathogenesis of naturally acquired bovine respiratory syncytial virus infection in calves: Evidence for the involvement of complement and mast cell mediators. *Am J Vet Res* 1989;50:694-700.
105. van Schaik SM, Tristram DA, Nagpal IS, Hintz KM, Welliver RC 2nd, Welliver RC. Increased production of IFN-gamma and cysteinyl leukotrienes in virus-induced wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:630-6.
106. Castleman WL, Sorkness RL, Lemanske RF Jr, McAllister PK. Viral bronchiolitis during early life induces increased numbers of bronchiolar mast cells and airway hyperresponsiveness. *Am J Pathol* 1990;137:821-31.
107. Mokhtarian F, Griffin DE. The role of mast cells in virus-induced inflammation in the murine central nervous system. *Cell Immunol* 1984;86:491-500.
108. Sorden SD, Castleman WL. Virus-induced increases in airway mast cells in brown Norway rats are associated with enhanced pulmonary viral replication and persisting lymphocytic infiltration. *Exp Lung Res* 1995;21:197-213.
109. Feldmesser M, Casadevall A, Kress Y, Spira G, Orloffsky A. Eosinophil-Cryptococcus neoformans interactions in vivo and in vitro. *Infect Immun* 1997;65:1899-907.
110. Niide O, Suzuki Y, Yoshimaru T, Inoue T, Takayama T, Ra C. Fungal metabolite gliotoxin blocks mast cell activation by a calcium- and superoxide-dependent mechanism: Implications for immunosuppressive activities. *Clin Immunol* 2006;118:108-16.
111. Ozdemir O. A New Method for Evaluation of Mast Cell Mediated Cytotoxicity: Flow Cytometric Mast Cell Cytotoxicity Assay. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;96:135.