

Gözardı edilmiş bir hücrenin dönüşü: mast hücresi ve hematoloji-onkoloji/immunoloji alanlarında tanımlanan yeni rolleri

Öner Özdemir¹, Süreyya Savaşan²

Wayne Devlet Üniversitesi Michigan Çocuk hastanesi (Detroit, ABD) ¹Pediyatrik İmmunoloji-Hematoloji Araştırma Uzmanı, ²Pediyatri Yardımcı Doçenti

SUMMARY: Özdemir Ö, Savaşan S. (Children's Hospital of Michigan, Carman Ann Adams Department of Pediatrics, Division of Hematology/Oncology, Wayne State University, Detroit, MI, USA). Return of an ignored cell: mast cells and their defined new roles in hematology-oncology and immunology. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 85-92.

Recent improvements in mast cell (MC) growth and maintenance in vitro have increased the research efforts. Mast cell maturation, movement across tissues, interactions with surrounding cells and pathogens, and their crucial role in the immune system are better understood. The presence of MC in tumor tissues and their potential role in the disease process in hematology-oncology and their ability to act as an immune effector cells with their cytotoxicity in immunology seem to have opened a new era in MC research. We are currently testing in our laboratory the hypothesis that MC can play a role in the control of the disease process in aplastic anemia, myelodysplastic syndrome and myeloproliferative disorders originating from hematopoietic stem cell through immune modulation.

Key words: mast cell, hematology, oncology, immunology, mast cell-mediated cytotoxicity.

ÖZET: Mast hücrelerinin son zamanlarda in vitro ortamda üretilip idamesinin kolaylaşması bu konudaki araştırmalara hız kazandırmıştır. Mast hücre olgunlaşma süreci, dokular arasındaki hareketleri, çevre hücreler ve patojenlerle etkileşimleri ve özellikle bağışıklık sistemi içerisindeki etkin rolleri daha iyi anlaşılmıştır. Tümör dokusu ile mast hücresi arasında belirlenen ilişkileri hematoloji-onkolojide; bir immün efektör hücre gibi davranabilmesinin ve sitotoksik etkilerinin keşfi de immunolojide mast hücresi araştırmasında çığır açacak niteliktedir. Biz de aplastik anemi, myelodisplastik sendrom ve myeloproliferatif hastalıklar gibi hematopoietik kök hücrenin hedef olduğu durumlarda mast hücrelerinin immün modülatör rolünün hastalık sürecinin kontrolünde rol sahibi olabileceği hipotezini araştıran çeşitli çalışmalarını laboratuvarımızda yürüterek konuya katkıda bulunmayı amaçlamaktayız.

Anahtar kelimeler: mast hücresi, hematoloji, onkoloji, bağışıklık sistemi, mast hücre sitotoksitesisi.

Bu yazıda önce mast hücresi (MH), mediatör içeriği ve fonksiyonları konusunda özet bilgiler aktardıktan sonra MH'nin hematoloji-onkoloji ve immünoloji alanlarında son yıllarda tanımlanmakta olan yeni rollerini gözden geçirecektir. 1878'de Ehrlich tarafından yoğun granüllü sitoplazması nedeniyle "mastzellen" (iyi beslenmiş hücre) olarak tanımlanan MH'nin biyolojik rolü konusundaki çalışmalar sınırlı kalmıştır. Mast hücreleri yüksek afiniteli IgE reseptörleri taşıyan bazofiller ile yapı, içerik ve

aktivasyon mekanizmalarının yakınlığı nedeniyle birlikte düşünülmüş (Tablo I) ve birbirlerine benzetilmişlerdir¹. Özellikle agar kültür ortamında çoğaltılmasının ve idamesinin zorluğuyla tanınan MH'nin, son yıllarda rekombinant sitokinler [interlökin (IL)-3, IL-6, vb.] ve büyüme faktörleri [kök hücre büyüme faktörü-stem cell factor (SCF, c-kit ligandı), vb.] kullanılarak metilsellüloz ortamında üretilebilmesi ile çalışmalar hız kazanmış, MH'nin fizyolojik ve patolojik durumdaki önemi daha

Tablo I. Mast hücresi ve bazofillerin hemato-immün sistem ile ilişkili özellikleri.

Özellikler	Mast hücresi	Bazofil
Populasyonun çeşitliliği	+	-
Vücutta dağılımı	Deri, mukoza, epitelyal değişik doku ve organ	Dolaşım (enfeksiyonlu dokuda)
Enflamasyon alanında çoğalma	+	-
Yaşam süresi	Aylar-yıllar	Saatler
Mikrop öldürme ve fagositoz	+	-
Mikrobik antijenleri işleme ve sunma	+	-
Proenflamatuvar mediatörler salma	+	+
Kemotaksis	+	+
Opsoninden bağımsız mikropa bağlanma	+	+
<i>Değişik opsoninler için reseptörler</i>		
CR3-kompleman	+	+
FcγR	+	+
FcεR	+	+

Kısaltmalar: - yok, + var, CR3 komplemanın üçüncü reseptörü; FcγR/FcεR, IgG/E'nin Fc kısmının reseptörü.

iyi anlaşılmaya başlanmıştır. Önceleri sadece bir bazofil türü veya eşdeğeri olarak düşünülmüş olan MH, son yıllarda ayrı bir hücre olarak ele alınmakta, her geçen gün yeni fonksiyonları belirlenmektedir.

Mast hücreleri diğer lökositler gibi pluripotent hematopoietik kök hücrelerinden kaynaklanır ve hedef dokuya ulaşmadan olgunlaşmazlar. Diğer bir deyişle dolaşımında adanmış öncül hücreler olarak bulunurlar. İnsanda periferik kan dolaşımında bulunan MH öncülleri CD13⁺/CD34⁺/c-kit⁺/FcεRI⁻ fenotipik özelliklerine sahiptir. Bu öncül hücreler yerleştikleri doku tipi ve ortam şartlarından etkilenerek özgün bir fenotipe ulaşır olgunlaşmalarını tamamlarlar². Diğer lökositlere kıyasla MH'leri çok uzun ömürlü olabilir. Olgun insan MH öncüllerinden ve/veya diğer hücrelerden yüksek oranda c-kit⁺/FcεRI⁺ eksprese etmesi, granüllerinde özellikle heparin ve triptaz içermesi ve dokularda metakromatik boyanmalarıyla ile ayırt edilir. Metakromazi MH'nin heparin (MH'ne özgül) ve kondroitin sülfat (basofil de üretebilir) gibi granül içeriğinden kaynaklanmaktadır. Hayvanlarda MH fiksasyon ve histokimyasal boyanma özelliklerine göre basitçe iki gruba ayrılır: Bağ dokusu ve mukozal mast hücreleri. İnsanlarda histokimyasal boyama farklılığı pek belirgin olmadığından, serin proteaz içeriklerine göre iki grup altında toplanmıştır: MH_T (triptaz

immunoreaktivitesi pozitif olan fakat kimaz içermeyen MH) ve MH_{TC} (triptaz ve kimaz immunoreaktivitesi olan MH) (Tablo II)³. Yalnız kimaz içeren MH_C tipi de tanımlanmış fakat yaygın kabul görmemiştir⁴.

Periferik dokudaki varlıklarını devam ettirebilmeleri yüzeylerinde bir tirozin kinaz olan c-kit ile beraber, ortamda c-kit ligandının (SCF) bulunmasına bağlıdır. Periferik dokulardaki MH sayısı ve fonksiyonunu düzenleyen homeostatik mekanizmalar arasında MH yaşamını devam ettirmesini ve çoğalmasını sağlayan sitokinler (SCF, IL-3, IL-4, IL-10, vb.) önemli bir yer tutmaktadır. Olgun MH'nin hayat döngüsü ve bunun kontrolü özellikle T_H2-cevabının söz konusu olduğu süreçlerde önemlidir. Bu gibi süreçler soucunda gelişebilen MH hiperplazisi ve yoğun MH degranülasyonu kronik enflamasyon gelişmesine katkıda bulunabilir. Fare kemik iliğinden üretilmiş MH üzerinde yapılan çalışmada uzun süre T_H2-kaynaklı sitokinler olan IL-3, IL-4 ve IL-10 ile karşılaşılması sonucunda MH efektör proteinlerinin (c-kit ve FcεR) ekspresyonunun azaldığı ve bunu MH apoptozunun izlediği gözlenmiştir. Bu çalışma ile T_H2 sitokinlerinin hem MH aktivasyonu ve proliferasyonunu başlattığı hem de zaman içerisinde MH ölümüne yol açtığı ileri sürülmüştür. Bu bulgular söz konusu kontrol mekanizmaları devreye girmediği takdirde MH

Tablo II. İki ana insan mast hücre fenotipinin özellikleri

Tipler	MH _T (bağışıklık sistemiyle ilişkili)	MH _{TC} (bağışıklık sistemiyle ilişkisiz)
Bulunduğu dokular	Solunum yolları, GIS mukoza, lamina propria	Deri, GIS submukoza, mikrovasküler-nöronal ağ, konjunktiva
IgE bağımlılığı	IgE'ye bağımlı aktivasyon	IgE'ye bağımlı ve bağımsız aktivasyon
Temel mediatörleri	Triptaz, histamin, heparin	Triptaz, kimaz, karboksipeptidaz, katepsin G, histamin, heparin
Araşidonik asit ürünleri	LTC ₄ , PGD ₂ (↓)	LTC ₄ (↓), PGD ₂
Sitokin içeriği	IL-4 (↓), IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-13, TNF-α, SCF, GM-CSF, TGF-α	IL-3, IL-4, IL-5 (↓), IL-6 (↓), IL-7, IL-8, IL-13, TNF-α, SCF
Patolojik fenotip	Allerji (↓), parazitoz (↑), AIDS, kronik immün yetmezlik (↓)	Fibrozis (↑)
Degranülasyonu		
IgE	++	+++
P maddesi	+/-	+++
Morfin	-	+
Kalsiyum iyonofor	+	+

Kısaltmalar: GIS gastrointestinal sistem, ↑ artma, ↓ azalma, - yok, +/- var/yok, + var, LT lökotrien, PG prostaglandin, GM-CSF granülositer-monositer koloniyi uyaran faktör, TGF-β "transforming" büyüme faktörü.

hiperplazisi ve allerjik/enflamatuar reaksiyonların gelişebileceğini düşündürmüştür⁵.

Mast hücre topluluğunun çok dinamik olduğu, çeşitli dokularda farklı tiplerinin bulunabileceği, ayrıca proteoglikan ve/veya serin proteaz içeriğinin ve buna paralel olarak fonksiyon ve fenotipinin de değişebileceği bilinmektedir. Bir enflamasyon ortamında salınan büyüme faktörleri ve sitokinlerin MH'lerinin granül içeriği ve serin proteaz ekspresyonunu etkileyip MH'lerinin ortama uygun olarak fonksiyon kazanmalarına katkıda buldukları ileri sürülmektedir⁶. Yani ortam ile MH arasında devamlı bir etkileşim söz konusu olup, ortam MH'yi, MH de ortamı etkileyip şekillendirmektedir⁷. In vitro kültür ortamlarında da SCF ve IL-6 ile üretilen insan MH, triptazı iyi eksprese etmesine rağmen çok az ya da hiç kimaz ihtiva etmemektedir. Halbuki IL-4 eklenmesiyle kimaz içeriği artırılabilir. Mast hücrelerinin kimaz içerip içermemesi olgunlaşma ile de ilgili olabilir. Örneğin metilsellüloz kültürlerinde kimaz pozitifliğinin saptanması triptaza göre daha geç olmaktadır⁸. MH'nin tipine göre aktivasyon süreci ve değişik stimulanlara cevabı da farklı (Tablo II) olabilmektedir. Ayrıca bu fonksiyonel farklılık dokudaki anatomik yerleşimle de ilişkili bulunmuştur. MH_{TC} genelde kan yoluyla ulaşan aktive kompleman ile veya komşu dokulardan

salınan nöropeptidlerle uyarılabildiği halde, MH_T bu uyarılara cevapsız kalmaktadır⁹.

Mast hücreleri yeni damarlanma alanı ve solid tümörlerin etrafı gibi farklı immünolojik-enflamatuvar reaksiyon bölgelerinde toplanabilmektedirler. Bu süreç öncül veya olgun MH'nin söz konusu alana yönelmesi ile gerçekleşmektedir. Örneğin IL-3 ve SCF'nin mukozal ve bağ dokusu MH için kemotaktik olduğu bilinmektedir¹⁰. Son zamanlarda vücudun ihtiyacına bağlı olarak ilgili dokuya özgün kemik iliği MH üretiminin mümkün olduğu da ileri sürülmüştür. Bir intestinal nematod olan *Trichinella spiralis* enfeksiyonundan sonra mukozal MH öncüllerinin kemik iliğinden ayrılarak enfeksiyon yerine eriştiği gösterilmiştir. Enfeksiyon sırasında kemik iliğinde, intestinal mukozada olgunlaşmaya adanmış MH dizisi öncüllerinin üretilip periferik kana verilmesi enfeksiyon süreci ile hematopoietik doku arasındaki karşılıklı etkileşimi göstermektedir¹¹. Özetle, MH doğal (innate) ve uyarlanmış (adaptive) bağışıklıkta vücudun ihtiyacına göre rol alabilmekte, çevre şartlarına bağlı olarak kendini göreve hazırlayabilmektedir.

Mast hücre bağışıklık sisteminin düzenlenmesi ve konak savunmasında önemli rol oynayan birçok kuvvetli sitokininin kaynağı olarak bilinir (Tablo II). Mast hücre mediatörleri

genelde iki tipdedirler. Bir kısmı önceden sentezlenerek depolanmış olarak bulunurlar: IL-1 β , IL-3, IL-4, TNF- α , SCF, triptaz, kimaz, karboksipeptidaz, histamin, heparin, kondroitin sülfat, oksidatif enzimler, kemokinler, arilsülfataz, heksozaminidaz ve glukuronidaz, vb. Bazıları da uyarıya cevap olarak sentez edilirler: IL-6, IL-12, IL-13, IL-16, TGF- β , GM-CSF, lökotrienler ve prostaglandinler gibi¹². Klasik olarak bilinen kimaz muküs sekresyonu ve ekstrasellüler matris degradasyonu¹³, triptaz ise nöropetidlerin parçalaması, C3a ve bradikinin oluşumu, kollajenazın dolaylı olarak aktive edilmesi yanında bronşiyal hiperaktivite, fibroblast proliferasyonu ve kemik yeniden yapılanması ile ilgilidir. Son zamanlarda kimazın bir çeşit granzim olduğu ve apoptozu indüklediği de gösterilmiştir¹⁴⁻¹⁷.

Mast hücreleri in vitro ortamda periferik kan, kemik iliği, deri, karaciğer ve göbek kordundan elde edilen mononükleer hücrelerden üretilebilmiştir¹⁸. In vitro serum içermeyen metilsellülozlu besi yerlerinde IL-3, IL-6 ve SCF eklenmesiyle kolaylıkla çoğalması MH konusundaki araştırmalara son yıllarda hız katmıştır^{19,20}. Yaklaşık altı hafta içerisinde bu ortamda üreyen hücreler, süspansiyon hücre kültürlerine alınıp uzun süreler (altı aya kadar) idame ettirilebilmektedir. Biz de yürüttüğümüz bir çalışmada insan kemik iliğinden MH'lerini üretip, süspansiyon hücre kültürlerinde 18 haftaya kadar çoğaltarak bu hücrelerin myeloid lösemi hücrelerine karşı sitotoksitenin varlığını gösterdik²¹.

SCF insan MH'nin öncül hücrelerden üretilmesi için en kritik büyüme faktörü olmasına rağmen, T_H2 lenfositler tarafından üretilen IL-3, IL-4, IL-5, ve IL-6 da MH'nin fonksiyonlarını ve farklılaşmasını in vivo ve in vitro ortamlarda özgül reseptörler aracılığıyla düzenleyebilmektedir²². İntestinal dokudan elde edilen olgun insan MH üzerinde yapılan in vitro çalışmada SCF'nin, MH'nin hayatını devam ettirebilmesinde esas olduğu ve kısmen MH proliferasyonu yaptığı gösterilmiştir. Halbuki IL-4'nin kendi başına bir etkisi saptanmamasına rağmen, bu süreçte SCF ile sinerjizm oluşturduğu bulunmuştur. SCF varlığında, MH ağırlıklı olarak proenflamatuvar sitokinler olan TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-16, ve IL-18 sentez etmektedir. IL-4 eklenmesiyle IL-3, IL-5 ve IL-13 gibi T_H2-tip sitokinlerin sentezi uyarılmakta, IL-6 gibi proenflamatuvar sitokinlerin sentezi ise

azalmaktadır. SCF MH_{TC} alt tipinin, IL-4 ise MH_T alt tipinin çoğalmasını sağladığı gösterilmiştir^{5,22}.

Mast hücrelerinin hematoloji-onkolojide tanımlanan yeni rolleri

Son zamanlarda yayınlanan bir çalışmada hipoplastik myelodisplastik sendrom vakalarında MH kimaz ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir²³. Biz de bu araştırmaya cevaben ele aldığımız bir yazıda kemik iliğindeki MH ve granül içeriğinin hipoplastik ve hiperplazik kemik iliği hastalıklarındaki potansiyel rollerine işaret etmiştik²⁴. Ayrıca benzer bir hematolojik hastalık olan aplastik anemide yürüttüğümüz bir çalışmada, MH persistansının kötü prognoza işaret ettiğini saptadık²⁵. Bu bulgular MH'nin kemik iliği hastalıklarında etken veya edilgen olarak patolojik sürece dahil olduğunu düşündürmektedir. Ancak üstlendikleri roller ve bunların önemi konusunda çalışmalara ihtiyaç vardır.

Mast hücrelerinin tümör büyümesi yanı sıra romatoid artrit, ovulasyon, yara iyileşmesi ve doku tamiri gibi durumlarda artmış olarak saptanması, anjiogenez süreci ile ilişkisini düşündürmektedir. MH'nin anjiogenezde rol oynayan TNF- α , IL-8, fibroblast ve damar endoteli büyüme faktörleri olan FGF-beta ve VEGF salgıladıkları bilinir. Triptazın yeni damar gelişimi için gereken sahayı açmak üzere bağ dokusunu yıktığı ve güçlü bir anjiyojenik uyarıcı olduğu da ileri sürülmüştür²⁶. Ösefagus, akciğer kanseri ve melanomada MH yoğunluğu ile tümör büyümesi sırasında gelişen anjiyogenez arasında direkt korelasyon saptanmış ve prognozda önemli olabileceği düşünülmüştür^{27,28}. Tümör anjiyogenezinin MH olmayan farelerde inhibe olduğu ve tümör mikrodamar yoğunluğunun MH sayısı ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.

Mast hücrelerinin dokunun homeostasis, onarım ve yeniden yapılanmasında önemli olduğu ortaya konulmuştur²⁹. Yerel MH infiltrasyonu birçok tümörde (kolorektal ve laryngeal kanser, melanoma, vb.) karşılaşılan bir özellik olmakla beraber, MH ve kanser arasındaki ilişki tartışmalıdır. Mast hücresi tarafından salınan bazı mediatörler (anjiyojenik faktörler gibi) kanser büyümesini artırabildiği gibi bazıları da özellikle kimaz, granzim, TNF- α , IL-4, vb. tümör büyümesini baskılar.

Ösefagusun skuamöz ve derinin bazal hücreli karsinomalarında MH yoğunluğu güvenilir bir prognostik belirleyici olarak tümörün agrevitesinden sorumlu tutulmuştur^{30,31}. Ancak mide kanserinde ve meme kanserli 197 biopsi üzerinde yapılan çalışmalarda MH yoğunluğunun tümörün proliferasyon ve yayılımını inhibe edebileceği ileri sürülmüştür^{32,33}. Tümör dokusunda MH yoğunluğunu değerlendiren en geniş çaplı araştırma, 300 rektal kanserli biopside gerçekleştirilen NSABP (US National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) isimli çalışmadır. Düşük MH yoğunluğu saptanan vakaların prognozu yüksek olanlara göre daha iyi olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada MH'nin granül içeriği çok iyi ortaya konulmamakla beraber, yüksek MH sayısının daha yoğun tümör invazyonuna işaret ettiği düşünülmüştür³⁴. Benign ve malign serviks lezyonlarında MH_T tipi yaygın olarak bulunur ve MH yoğunluğunun malign transformasyonun değişik evrelerinde değişmeden kalmasına rağmen (servikal intraepithelial neoplazi grade 1-3), invaziv karsinoma aşamasında belirgin olarak arttığı ve bu artışın MH_T tipinde olduğu gösterilmiştir. Triptazin anjiogenezi uyarması özelliğinden dolayı tümör ortamında damarlanma belirgindir ve bunun tümörün invazyonuna katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür³⁵.

Mast hücre infiltrasyonu Hodgkin hastalığında kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur³⁶. Bu hastalıkta doku MH'nin CD30L taşıdıkları ve bunların Reed-Sternberg hücrelerini CD30L-CD30 etkileşimi üzerinden aktive ettiği gösterilmiştir. Hodgkin hastası 123 vakada yapılan bir çalışmada MH yoğunluğu noduler skleroz histolojik tipi ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur³⁷. Başka bir çalışmada MH yoğunluğu Reed-Sternberg hücreleri tarafından salınan CCL5 ile ilişkilendirilmiş ve bunun MH kemotaksisine yol açtığı öne sürülmüştür³⁸. Bütün bu çalışmalar MH'nin tümöre karşı gelişen doku reaksiyonunun bir parçası olduğunu ve tümör kontrolünde bazı görevler üstlendiğini düşündürmektedir.

Mast hücresinin bağışıklık sistemi ile ilişkili tanımlanan yeni rolleri

Mast hücresi ve enflamasyon

Mast hücresinin en önemli fonksiyonlarından biri de diğer bağışıklık sistem hücrelerini enflamasyon ve enfeksiyon alanına toplamasıdır.

MH sinir hücreleriyle yakın anatomik ve fonksiyonel temas içindedir. Damar geçirgenliği MH'nin damar, sinir hücresi ve lökositleri modüle eden multifonksiyonel akson-refleks mekanizması ile düzenlenmektedir. Histamin, prostaglandin ve lökotrienlerin vasodilatasyona yol açtığı; TNF- α , IL-4 ve IL-13'ün lökositler için kemotaktik olduğu ve aynı zamanda endotelde adezyon molekülleri olan ICAM-1, VCAM-1, P/E-selektin ekspresyonunu uyardığı bilinmektedir. Enflamatuvar bağırsak hastalığı, interstisyel nefrit ve romatizmal hastalıklarda dokularda MH artışı söz konusudur. Yaygın intestinal MH hiperplazisi, bu hastalığın bir özelliğidir ve MH Crohn hastalığındaki striktür oluşumundan sorumlu tutulmuştur¹². Enflamasyonlu dokulardan yapılmış biopsilerde degranüle olmuş MH'nin çoğunlukta olduğu görülmüştür. Ülseratif kolitli hastalarda kullanılan sulfalazinin MH'nin histamin, prostaglandin salınımı engellediği ve bu hastalıkta faydalı olduğu bilinmektedir. Romatoid sinoviyumda yapılan bir çalışmada MH'lerinin anlamlı bir şekilde arttığı, normal ve osteoartritli hastalarda yapılan karşılaştırma ile ortaya konmuştur. Ayrıca normal sinoviyumda 5:1 olan MH_{TC} /MH_T oranı bu hastalarda 1:1'e yaklaşmış olarak bulunmuş ve bu da özgül MH_T artışı ile açıklanmıştır. Önceden belirttiğimiz gibi bu bulgular MH_T'nin aktif enflamatuvar olaylara katıldığı, MH_{TC}'nin ise bağ dokusu dengesinde rol oynadığına işaret etmektedir^{13,39}.

Doğal (innate) bağışıklık

Mast hücrelerinin parazitlerin elimine edilmesindeki rollerinden öte farklı bağışıklık reaksiyonlarda kilit görevler üstlendikleri ve özellikle immünolojik cevabın başlatılmasındaki temel fonksiyonları yeni çalışmalarla anlaşılmıştır. Mast hücreleri vücudun bağışıklık sisteminde kritik rol oynayacak şekilde yapısal olarak donatılmış ve yerleştirilmişlerdir. Birincisi, MH'nin "engel" dokular olan deri, mukozal yüzeyler, lenf ve kan damarları çevresindeki stratejik yerleşimleri patojen ile çok erken temaslarını sağlarlar. İkincisi, enflamatuvar mediatörleri daha önceden sentez, depolama ve salgılayabilme özellikleri patojene hızlı cevabı olanaklı kılarlar. Üçüncüsü, MH dolaşımında adanmış fakat tam olarak diferansiye olmamış bir aşamada bulduklarından enflamasyon ortamlarına kolayca gider orada proliferere ve

diferansiye olup, o ortam için gerekli özelliklerle donanımlı görevlerini etkin bir şekilde yerine getirirler. Dördüncüsü de MH yara iyileşmesinde görüldüğü gibi bağ dokusu hücrelerini modüle etme kapasitesine sahiptirler. İçerdikleri kimaz ve triptaz gerektiğinde çevre hücrelerde proliferasyonu, gerektiğinde de apoptozu uyarmada rol alabilir. Nihayet, MH aylardan yıllara kadar uzayan ömrü ile de aynı patojenlerle tekrar karşılaşıldığında ikincil cevabın çok daha güçlü oluşmasını sağlar⁴⁰.

Monosit ve makrofajlar gibi MH de birçok enfeksiyöz ajana karşı doğal bağışıklık sağlayabilir, vücutta onları tanır ve opsonin aracılığıyla veya direkt olarak mikroorganizmlara bağlanabilir. Komplemanın iC3b fragmanı ile kaplı mikroplar MH'nin CR3 reseptörü ile kolayca tanınırlar. Hedef mikroorganizma ile bağlandıktan sonra degranüle olan MH depo halinde bulunan veya uyarı sonrasında sentezlenen geniş bir mediatör panelini ortama salabilirler. Mediatör salınımı da patojenin türüne göre değişebilmektedir. Mesela S. aureus MH'den histamin salınımını uyarmasına karşın, diğer uyarılar (kolera toksini ve lipopolisakarit vb.) depo halinde bulunan mediatörlerinin salınımına yol açmamaktadır.

Mast hücresi sitotoksitesisi

Mast hücresi sitotoksitesisinde TNF- α ve kimaz içeriklerinin çok önemli bir yer tuttuğu düşünülmektedir. Hayvanlardaki bakteriyel peritonit ve bazı parazitlerde TNF- α 'nın sitotoksik rolü uzun bir süredir bilinmektedir. Hayvan deneylerinde MH'lerinin salgıladıkları bir faktör ile hedef hücre ölümüne neden olduğu ve bu faktörün TNF- α 'ya duyarlı hücrelerde etkili olduğu halde TNF- α 'ya dirençli hücre dizilerini etkilemediği ve bu etkinin anti-TNF- α serumu ile nötralize edildiği görülmüştür. Yine stimüle edilmemiş deri MH'leri ile sitotoksitesite saptanmazken, stimüle olmuşlarla saptanması ve 18 saatlik veya daha uzun inkübasyonlarla MH sitotoksitesinin gelişmesi tümör ile MH arasında kontağın önemli olduğunu ve bunda membranöz TNF- α 'nın rolü olabileceğini düşündürmüştür^{41,42}. Yine hayvanlarda bağ dokusu MH'nin TNF- α 'ya bağımlı veya bağımsız mekanizmalarla sitotoksitesiteye yol açarak tümör karşıtı etki gösterdiği de bildirilmiştir⁴³. Yakınlarda MH kimazının kalp kası hücrelerinde apoptozu indükleyebildiği de ileri sürülmüştür⁴⁴.

Biz de laboratuvarımızda insan kemik iliğinden ürettiğimiz MH'leri ile, MH sitotoksitesisini akım sitometrisi (flow cytometry) kullanılarak geliştirdiğimiz tekniklerle gösterdik^{21,45}. Değişik akut myeloid lösemi hücrelerinde (hasta örnekleri ve hücre dizilerinde) etkilerini gösterdikten sonra, insan lenfoma hücrelerine karşı mast hücre sitotoksitesisinin daha kısa zamanda geliştiğini (12 saat) belirledik. Bu gözlem direkt hücreler arası etileşimin önemli olduğu membranöz TNF- α ve FasL gibi moleküllerinin ötesinde MH sekretuar içeriğinin (kimaz, granzim, TNF- α vb.) de sitotoksitede rol alması ile açıklanabilir. Bu bulgular MH'nin malign hematopoiezinin kontrolüne katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Bir ekstrapolasyonla MH'nin normal hemopoiezinin düzenlenmesinde de rolü olabileceği ileri sürülebilir.

Uyarlanmış (adaptif) bağışıklık

Patojenlere karşı MH'nin edinilmiş bağışıklıktaki rolü de iyi bilinmekte olup, en klasik örneğini parazitlere karşı IgE aracılığıyla verdiği cevap oluşturmaktadır. Son zamanlarda MH'nin bağışıklığı düzenlemede görev alan sitokinleri salgılayarak lenfosit cevabını etkilemelerinin, patojenleri direkt olarak işleyip bağışıklık sistem hücrelerine sunmalarının gösterilmesi de bu hücrelerin adaptif bağışıklıktaki önemini kanıtlamaktadır. Mast hücreleri biyolojik maddelerin sanal farmakopesi gibi olup birçok sitokin ve kemokinleri salabilmesiyle T ve B hücre cevaplarını potansiyel olarak etkileyebilme yeteneğindedir. Mast hücreleri aynı zamanda IL-4 ve IL-10'nun da bir kaynağı olduğundan immün cevabı T_H2 tipine de yönlendirebilir. Enflamatuvar ve immün yetmezlik durumlarında da, daha çok MH_T tipinin dokudaki dağılım ve sayısı etkilendiğinden, bu tipin adaptif bağışıklık sisteminde önemli rol oynadığı kabul edilmektedir. Yine MH_T tipinin IL-4, IL-5 ve IL-6, MH_{TC} nin ise IL-4 üretmesi MH_T tipinin bağışıklık modülasyonunda rol oynadığını ve T lenfositlerini T_H2 cevaba doğru yönlendirdiğine işaret etmektedir³⁹.

Özetle, MH'nin in vitro metilsellülozlu ortamlarda üretilebilmesi ve idamesinin rekombinant sitokinlerle kolaylaşması ile bu konudaki araştırmalarda kazanılan hız devam edeceğe benzemektedir. Bu alanda cevap beklemekte olan birçok soru vardır. Özellikle son zamanlarda MH'nin doğal bağışıklıktaki rolünün ve

birçok hastalıkla ilişkilerinin günümüzde saptanılması konunun önemine işaret etmektedir. Biz de bu konuda yapılan araştırmalar özellikle mast hücre sitotoksitesisi alanında katkıda bulunmaya çalışmaktayız.

KAYNAKLAR

- 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: 151-158.
- Gurish MF, Austen KF. The diverse roles of mast cells. *J Exp Med* 2001; 194: F1-5.
- Nagata M, Shijubo N, Walls AF, Ichimiya S, Abe S, Sato N. Chymase-positive mast cells in small sized adenocarcinoma of the lung. *Virchows Arch* 2003; 443: 565-573.
- Li L, Meng XW, Krilis SA. Mast cells expressing chymase but not tryptase can be derived by culturing human progenitors in conditioned medium obtained from a human mastocytosis cell strain with c-kit ligand. *J Immunol* 1996; 156: 4839-4844.
- Shelburne CP, Ryan JJ. The role of Th2 cytokines in mast cell homeostasis. *Immunol Rev* 2001; 179: 82-93.
- Friend DS, Ghildyal N, Gurish MF, et al. Reversible expression of tryptases and chymases in the jejunal mast cells of mice infected with *Trichinella spiralis*. *J Immunol* 1998; 160: 5537-5545.
- Swieter M, Mergenhagen SE, Siraganian RP. Microenvironmental factors that influence mast cell phenotype and function. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992; 199: 22-33.
- Toru H, Eguchi M, Matsumoto R, Yanagida M, Yata J, Nakahata T. Interleukin-4 promotes the development of tryptase and chymase double-positive human mast cells accompanied by cell maturation. *Blood* 1998; 91: 187-195.
- Irani AM, Schwartz LB. Human mast cell heterogeneity. *Allergy Proc* 1994; 15: 303-308.
- Meininger CJ, Yano H, Rottapel R, Bernstein A, Zsebo KM, Zetter BR. The c-kit receptor ligand functions as a mast cell chemoattractant. *Blood* 1992; 79: 958-963.
- Pennock JL, Grecis RK. In vivo exit of c-kit+/CD49dhi/ β 7+ mucosal mast cell precursors from the bone marrow following infection with the intestinal nematode *Trichinella spiralis*. *Blood* 2004; 103: 2655-2660.
- Dowdall JF, Winter DC, Baird AW, Bouchier-Hayes D. Biological role and clinical implications of mast cells in surgery. *Surgery* 2002; 132: 1-4.
- Banovac K, De Forteza R. The effect of mast cell chymase on extracellular matrix: studies in autoimmune thyroiditis and in cultured thyroid cells. *Int Arch Allergy Immunol* 1992; 99: 141-149.
- Edwards KM, Kam CM, Powers JC, Trapani JA. The human cytotoxic T cell granule serine protease granzyme H has chymotrypsin-like (chymase) activity and is taken up into cytoplasmic vesicles reminiscent of granzyme B-containing endosomes. *J Biol Chem* 1999; 274: 30468-30473.
- Leskinen M, Wang Y, Leszczynski D, Lindstedt KA, Kovanen PT. Mast cell chymase induces apoptosis of vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 516-522.
- Garcia-Sanz JA, MacDonald HR, Jenne DE, et al. Cell specificity of granzyme gene expression. *J Immunol* 1990; 145: 3111-3118.
- Pemberton AD, McEuen AR, Scudamore CL. Characterisation of tryptase and a granzyme H-like chymase isolated from equine mastocytoma tissue. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 83: 253-267.
- Kambe N, Kambe M, Kochan JP, Schwartz LB. Human skin-derived mast cells can proliferate while retaining their characteristic functional and protease phenotypes. *Blood* 2001; 97: 2045-2052.
- Saito H, Kempuraj D, Tomikawa M, Tomita H, Ahn K, Iikura Y. Human mast cell colony-forming cells in culture. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 24: 301-313.
- Saito H, Sakaguchi N, Matsumoto K, et al. Growth in methylcellulose of human mast cells in hematopoietic colonies by steel factor, a c-kit ligand. *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 103: 143-151.
- Özdemir Ö, Ravindranath Y, Savaşan S. Evaluation of long-term liquid culture grown human bone marrow mast cell cytotoxicity against human leukemia cells. (44th annual meeting of the American Society of Hematology, Philadelphia, Pennsylvania, December 6-10, 2002). *Blood* 2002; 100: 45b.
- Yanagida M, Fukamachi H, Ohgami K, et al. Effects of T-helper 2-type cytokines, interleukin-3 (IL-3), IL-4, IL-5, and IL-6 on the survival of cultured human mast cells. *Blood* 1995; 86: 3705-3714.
- Horny HP, Greschniok A, Jordan JH, Menke DM, Valent P. Chymase expressing bone marrow mast cells in mastocytosis and myelodysplastic syndromes: an immunohistochemical and morphometric study. *J Clin Pathol* 2003; 56: 103-116.
- Özdemir Ö, Savaşan S. The role of mast cells in bone marrow diseases. *J Clin Path* 2004; 57: 108-109.
- Chien M, Abella E, Rabah R, Ravindranath Y, Savaşan S. Mast cell persistence is associated with poor outcome in childhood severe aplastic anemia following immune suppression. *Pediatr Res* 2003; 53: 292A.
- Hiromatsu Y, Toda S. Mast cells and angiogenesis. *Microsc Res Tech* 2003; 60: 64-69.
- Imada A, Shijubo N, Kojima H, Abe S. Mast cells correlate with angiogenesis and poor outcome in stage I lung adenocarcinoma. *Eur Respir J* 2000; 15: 1087-1093.
- Ribatti D, Ennas MG, Vacca A, et al. Tumor vascularity and tryptase-positive mast cells correlate with a poor prognosis in melanoma. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 420-425.
- Crivellato E, Finato N, Isola M, Ribatti D, Beltrami CA. Low mast cell density in the human duodenal mucosa from chronic inflammatory duodenal bowel disorders is associated with defective villous architecture. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 601-610.
- Elpek GO, Gelen T, Aksoy NH, et al. The prognostic relevance of angiogenesis and mast cells in squamous cell carcinoma of the oesophagus. *J Clin Pathol* 2001; 54: 940-944.

31. Erkilic S, Erbagci Z. The significance of mast cells associated with basal cell carcinoma. *J Dermatol* 2001; 28: 312-315.
32. Jiang YA, Zhang YY, Luo HS, Xing SF. Mast cell density and the context of clinicopathological parameters and expression of p185, estrogen receptor, and proliferating cell nuclear antigen in gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 1005-1008.
33. Nechushtan H, Razin E. Regulation of mast cell growth and proliferation. *Crit Rev Oncol Hematol* 1996; 23: 131-150.
34. Lauria de Cidre L, Sacerdote de Lustig E. Mast cell kinetics during tumor growth. *Tumour Biol* 1990; 11: 196-201.
35. Cabanillas-Saez A, Schalper JA, Nicovani SM, Rudolph MI. Characterization of mast cells according to their content of tryptase and chymase in normal and neoplastic human uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12: 92-98.
36. Molin D, Edstrom A, Glimelius I, et al. Mast cell infiltration correlates with poor prognosis in Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2002; 119: 122-124.
37. Crocker J, Smith PJ. A quantitative study of mast cells in Hodgkin's disease. *J Clin Pathol* 1984; 37: 519-522.
38. Fischer M, Juremalm M, Olsson N, et al. 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.
39. McNeil HP, Gotis-Graham I. Human mast cell subsets—distinct functions in inflammation? *Inflamm Res* 2000; 49: 3-7.
40. Abraham SN, Malaviya R. Mast cells in infection and immunity. *Infect Immun*. 1997; 65: 3501-3508.
41. Clarke GR, Shirzadeh H, Pang G, Beagley KW, Burton RC, Smart YC. TNF-alpha is not the sole mediator of WEHI-164 tumour cell killing in natural cytotoxicity. *Cytokine* 1997; 9: 254-262.
42. Benyon RC, Bissonnette EY, Befus AD. Tumor necrosis factor-alpha dependent cytotoxicity of human skin mast cells is enhanced by anti-IgE antibodies. *J Immunol* 1991; 147: 2253-2258.
43. Tharp MD, Kasper C, Thiele D, Charley MR, Kennerly DA, Sullivan TJ. Studies of connective tissue mast cell-mediated cytotoxicity. *J Invest Dermatol* 1989; 93: 423-428.
44. Hara M, Matsumori A, Ono K, et al. Mast cells cause apoptosis of cardiomyocytes and proliferation of other intramyocardial cells in vitro. *Circulation* 1999; 100: 1443-1449.
45. Özdemir Ö, Savaşan S. Cell-mediated cytotoxicity evaluation using monoclonal Antibody staining for target or effector cells with annexinV/propidium iodide Co-labeling by fluorosphere-adjusted counts on three-color flow cytometry. *Cytometry- Part A* 2003; 56A: 53-60.