

Mastcellen – både ond och god

Dags att omvärdera mastcellens roll vid hälsa och sjukdom



GUNNAR PEJLER, professor,
institutionen för anatomi,
fysiologi och biokemi, Sveriges
Lantbruksuniversitet, Uppsala
gunnar.pejler@afb.slu.se

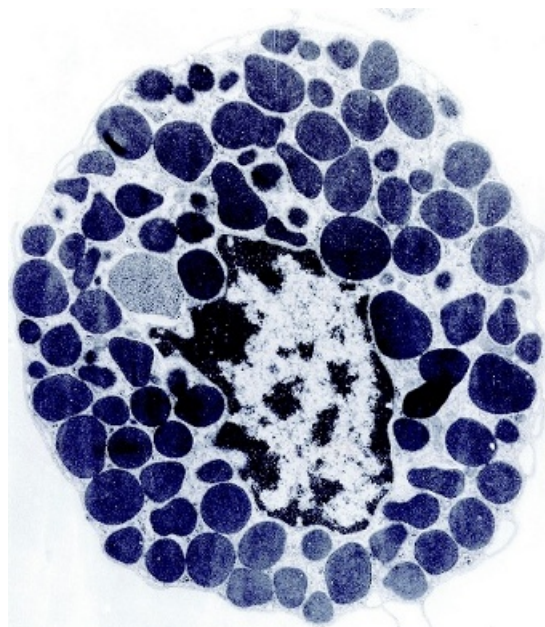
GUNNAR NILSSON,
professor, enheten för klinisk
immunologi och allergi, institu-
tionen för medicin, Karolinska
institutet, Stockholm
gunnar.p.nilsson@ki.se

Mastcellen har mest varit känd (eller snarare ökad) för sina skadliga effekter i samband med allergiska reaktioner. Ny forskning har dock på ett fundamentalt sätt förändrat vår förståelse av mastcellens biologi och funktion och visat att aktivering av mastceller inte bara utgör en patologisk faktor vid allergier utan också vid flera andra typer av sjukdomar, som artrit, inflammatoriska hudsjukdomar, ateroskleros och cancer. Dessutom har det uppenbarats att mastcellen har en viktig funktion i att upprätthålla hälsa och motverka sjukdom, t ex genom att skydda oss mot olika patogener eller genom att i vissa sammanhang dämpa den inflammatoriska reaktionen. De nya forskningsresultaten har resulterat i att det i dag finns goda skäl att undersöka om mastcellen kan utgöra mål för terapi vid en rad sjukdomar men också i insikten att man bör vara försiktig så att man inte stör mastcellens nyttiga funktioner.

Det är välkänt att mastcellen till stor del bär ansvar för de typiska symtomen vid allergiska reaktioner, t ex allergisk rinit eller astma. Karakteristiskt för mastceller är att deras cytoplasma domineras av ett stort antal sekretoriska granula (Figur 1) innehållande en mängd olika typer av komponenter (mediatorer), bl a histamin, cytokiner, proteaser och proteoglykaner (t ex heparin). När mastcellen aktiveras (Figur 2 och Tabell I), t ex i samband med en allergisk reaktion, kan dessa granula frisättas och stora mängder mediatorer därmed utsöndras. Förutom frisättning av de mediatorer som är lagrade i granula sker en nyproduktion av andra proinflammatoriska mediatorer, t ex arakidonsyraderivat såsom prostaglandiner och leukotriener samt ett antal olika cytokiner. Sammantaget kan en stimulerad mastcell således frisätta stora mängder av ett flertal olika mediatorer, varav många har kraftigt inflammatoriska egenskaper. Effekten av detta kan bli mycket dramatisk, där anafylaktisk chock utgör extremfallet.

Mastcellens roll vid allergiska reaktioner är således väl känd, men vad som är mindre känt är att mastcellen förmodligen har en viktig roll även i en rad andra typer av sjukdomar och också i kroppens försvar mot olika infektioner. Mycket av denna nya kunskap om mastcellen har genererats under de allra senaste åren, och man ser nu att många forskargrupper börjat innefatta mastcellen i sina studier i takt med att dess medverkan i ett allt vidare spektrum av sjukdomar har etablerats. Som ett tecken på detta publicerades 2007 en artikel i Science där de nya rön om mastcellen diskuterades [1]. Underrubriken i artikeln var »The good, the bad and the ugly«, vilket understryker något mycket väsentligt, nämligen att mastcellen inte nödvändigtvis bara gör skada, som vid allergi, utan också har en rad skyddande egenskaper.

Den sentida utvecklingen inom mastcellsforskningen har till stor del möjliggjorts genom användning av möss som saknar



Figur 1. Elektronmikroskopisk bild av en mastcell. Notera mängden av sekretoriska granula.

mastceller. Dessa möss, s k W/Wv- och Sash-möss, saknar mastceller eftersom receptorn för stamcells faktorn KIT/CD117, den viktigaste tillväxtfaktorn för mastceller, är muterad. Genom att jämföra hur normala och mastcellsdefekta möss reagerar i olika sjukdomsmodeller kan man få viktiga ledtrådar om vilken roll mastcellen spelar i en viss sjukdom eller i försvaret mot patogener. Ytterligare en finess är att de mastcellsdefekta mössen kan rekonstitueras med mastceller, och genom att rekonstituera med antingen normala mastceller eller med mastceller som är defekta i en specifik gen kan man även påvisa vilken specifik mastcells komponent som är av vikt.

Mastcellens goda sidor

Givetvis skulle mastcellen inte ha överlevt evolutionen om den inte gett selektiva fördelar. Mastcellslika celler är evolutionärt

SAMMANFATTAT

Mastceller är främst förknippade med allergiska reaktioner, men ny forskning visar att mastceller också deltar i en rad andra sjukdomar och vid kroppens försvar mot patogener.

Vid stimulering av en mastcell frisätts ett stort antal inflammatoriska mediatorer. Beroende på hur mastcellen aktiveras frisätts olika typer av mediatorer.

Mycket av den nya kunskapen inom mastcellsbiologin har kommit fram genom användning av möss som saknar mastceller och som kan rekonstitueras med mastceller, antingen av vildtyp eller genmodifierade

Det finns goda förutsättningar för att den nya kunskap som just nu genereras inom mastcells fältet kommer att kunna appliceras inom sjukvården.

» ... har en mängd forskningsrön, inte minst under senare år, antytt att mastcellen är viktig vid kroppens medfödda försvar mot infektioner.«

mycket gamla och kan påvisas redan hos sjöpfung, ett djur som är 500 miljoner år skilt från människan. Detta är långt innan förmågan till ett specifikt immunsvaret utvecklades, och det finns därför skäl att tro att mastcellen snarare är involverad i det medfödda immunförsvaret. Mycket riktigt har en mängd forskningsrön, inte minst under senare år, antytt att mastcellen är viktig vid kroppens medfödda försvar mot infektioner.

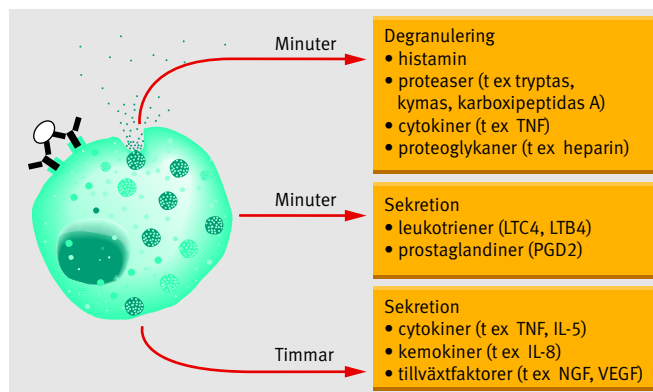
För drygt tio år sedan publicerades två arbeten i samma nummer av Nature, där man visade att möss som saknar mastceller hade mycket sämre överlevnad än mastcellskompetenta möss vid peritonit inducerad genom att cecum perforeras experimentellt [2, 3]. En viktig mastcellskomponent i denna modell visades vara TNF (tumörnekrosfaktor), ett cytokin som har flera viktiga funktioner i den inflammatoriska reaktionen. Viktigt i sammanhanget är att mastcellen lagrar TNF i sina granula och kan därför, till skillnad från makrofager och lymfocyter, snabbt frisätta TNF vid aktivering [4]. Man har också visat att komplementfaktor C3 behövs för att mastcellerna ska aktiveras och fungera optimalt i denna modell för bakterieinfektion [5]. Med hjälp av denna och liknande modeller har man sedan påvisat viktiga funktioner för mastceller vid en rad olika typer av bakterieinfektioner [6]. Bland annat har det visat sig att mastcellerna kan begränsa effekterna av en bakterieinfektion genom att frisätta proteaserna karboxipeptidas A och neurolysin, som reglerar nivåerna av endotelin [7] respektive neurotensin [8].

Andra exempel på infektioner där mastcellen har betydelse för kroppens försvar är vid angrepp från diverse parasiter, t ex *Leishmania major*, *Trichinella spiralis*, *Strongyloides venezuelensis* och fästingar. Ett överraskande fynd är att mastceller också kan oskadliggöra vissa orm- och bigifter [9]. Även här fann man att karboxipeptidas A har en nyckelroll genom sin förmåga att bryta ner vissa av de toxiner som finns i ormgift.

Det finns numera ett antal studier som tyder på att mastceller även kan begränsa ett immunsvaret, dvs vara immunsuppressiva. I musmodeller har man nämligen påvisat att mastceller är nödvändiga för UV-inducerad immunsuppression [10] och att mastcellsderivat interleukin-10 är antiinflammatoriskt i en musmodell för kontaktdermatit [11]. Ett annat fynd som fått mycket uppmärksamhet är att mastceller bidrar till utvecklandet av optimal perifer tolerans vid transplantation [12], påvisat genom att möss som saknar mastceller har försämrade förmåga att acceptera hudtransplantat. Mekanismerna bakom mastcellernas immunsuppressiva effekter är i dag i stort sett utforskade men kommer säkerligen vara föremål för intensiv forskning under de närmaste åren.

Mastcellens onda sidor

Hudinflammationer. Vid hudinflammationer, som kutan mastocytos och urtikaria, är det klarlagt att mastcellen spelar en nyckelroll för uppkomsten av symtom [13], men trots det är inte mekanismerna som leder till mastcellsaktivering helt klarlagda. Även vid atopiskt eksem och psoriasis ser man en stark mastcellsinfiltration, och dessutom är det klarlagt att mastcellerna uttrycker proteiner med känd betydelse för patogenesen [14]. Som exempel kan nämnas ko-stimulerande faktorer (t ex CD30L, CD40L och Ox40L), en rad cytokiner (t ex TNF, interleukin-4, interferon- γ), kemokiner (t ex interleukin-



Figur 2. Vid aktivering av en mastcell kan mediatorer frisättas på tre olika sätt: genom degranulering, dvs frisättning av upplagrade mediatorer (sker snabbt); genom nysyntes och sekretion av leukotriener och prostaglandiner (sker inom 30 minuter); genom sekretion av nysyntetiserade cytokiner, kemokiner och tillväxtfaktorer (tar flera timmar).

8) och faktorer som stimulerar angiogenes (t ex vascular endothelial growth factor, VEGF). Dessutom har man i en djurmodell för atopisk dermatit funnit att mastceller är viktiga för reglering av interferon- γ -uttryck och även för IgE-nivåer i serum [15]. Noterbart i detta sammanhang är att hudens mastceller ofta återfinns i närheten av sensoriska nerver, vilket

TABELL 1. Exempel på olika sätt att aktivera mastceller. Vid aktiveringen sker ofta degranulering, varvid en mängd lagrade granulakomponenter frisätts. Mastcellsaktivering med åtföljande frisättning av cytokiner, kemokiner och tillväxtfaktorer kan också ske utan tecken på degranulering. CGRP = kalcitoninrelaterad peptid, CRH = kortikotropinfrisättande hormon, SDF-1 α = stromaderiverad peptid 1 α .

Stimulus	Ger degranulering	Ger frisättning av cytokiner, kemokiner, tillväxtfaktorer
<i>Immunreceptormedierade</i>		
IgE (via IgE-receptorn, Fc ϵ RI)	+	+
IgG1 (via IgG-receptorn Fc γ RI)	+	+
<i>Komplementreceptormedierade</i>		
C5a (via receptorn C3aR)	+	?
C3a (via receptorn C3aR)	+	?
<i>Bioaktiva peptider</i>		
Substans P	+	+
CGRP	+	?
Endotelin	+	+
Neurotensin	+	+
<i>Toll-lika receptormedierade</i>		
Peptidoglykan (via TLR2)	(+)	+
dsRNA från virus (via TLR3)	-	+
LPS (endotoxin) (via TLR4)	-	+
<i>Övriga</i>		
CD30	-	+
Stamcells faktor	-	+
Interleukin-1	-	+
SDF-1 α (CXCR12)	-	+
PGE2	-	+
Trombin	-	+
CRH	-	+

möjligan kan relateras till den klåda som ofta associeras med dessa sjukdomar.

Bullös pemfigoid, en hudsjukdom kännetecknad av blådermatos, orsakas av autoantikroppar riktade mot ett antigen som finns mellan dermis och epidermis. Man har påvisat aktivering av mastceller hos patienter med denna sjukdom [16]. Vidare har man i en djurmodell för bullös pemfigoid funnit att mastceller är nödvändiga för att neutrofiler ska vandra in i vävnaden och för att blådermatosen ska uppkomma [17].

Astma. Mastcellens roll vid allergisk astma har diskuterats under många år. Man har t ex sett rekrytering av mastceller i andningsvägarna vid allergisk astma, och man vet också att mastceller aktiveras i samband med astma, påvisat genom att man hittar utsöndrade mastcellsmediatorer i lungsköljvätska och urin i samband med astmareaktioner. Vidare har kliniska studier visat att astma korrelerar starkt med en markant infiltration av mastceller i det lager av glatta muskelceller som finns alldeles under lungepitelet [18] och att antalet mastceller korrelerar med den vävnadsremodellering som är typisk för astma [19]. Dessutom har djurexperimentella studier givit stöd åt teorin att mastceller spelar en viktig roll vid astma, då möss som saknar mastceller utvecklar lägre grad av inflammation och lägre luftvägsreaktivitet än normala möss [20].

Ateroskleros. En rad kliniska studier har visat att ateroskleros i själva verket är en inflammatorisk process som ofta leder till att mastceller rekryteras till de aterosklerotiska plackerna [21]. Det har också föreslagits att mastceller bidrar till ateroskleros genom att utsöndra kymas (Figur 2), ett enzym som kan klyva HDL (high density lipoprotein). Genom denna mekanism motverkas HDL:s förmåga att binda upp och transportera bort kolesterolet, vilket kan leda till ansamling av kolesterol i blodkärlsväggarna. Detta har varit känt sedan länge, men det är inte förrän helt nyligen som man har kunnat visa experimentellt att mastceller kan medverka i aterosklerosprocessen. Tidigare studier har visat att möss som saknar receptorn för LDL (low density lipoprotein) spontant utvecklar aterosklerosliknande skador. Emellertid visade det sig att möss som dessutom saknade mastceller utvecklade betydligt lägre grad av ateroskleros, vilket tyder på att mastcellen kan spela en viktig roll vid uppkomsten av ateroskleros. I studien fann man bevis för att mastcellen bidrog till ateroskleros genom att utsöndra interleukin-6 och interferon- γ [22]. Dessa rön stöds också av en annan nyligen publicerad studie, där man såg att aktivering av mastceller ledde till ökad bildning av aterosklerotiska plack [23].

Artrit. Också vid reumatoid artrit (RA) har mastcellens roll diskuterats. En rad kliniska fynd har antytt att mastceller medverkar vid RA. Exempelvis har man sett ökat antal mastceller i synovian i affekterade leder, och man har också påvisat förekomst av mastcellsprodukter i synovialvätska från RA-patienter. Dessutom har imatinib, ett läkemedel som hämmar mastceller (och även andra celltyper) genom att inhibera CD117, visats ha positiv effekt vid RA. Vidare har djurexperimentella studier visat att möss som saknar mastceller är nästan helt okänsliga för experimentellt inducerad artrit [24], och i en nyligen publicerad studie fann vi bevis för att kymas, dvs ett av de proteaser som lagras i mastcellsgranula, bidrar till patogenesen vid autoimmun artrit [25].

Cancer. Ända sedan mastcellen upptäcktes har man sett att mastceller ansamlas i stromat som omger en rad olika tumörer. Man har därför antagit att mastceller på något sätt påverkar

FAKTA 1

Upptäckt. 1878 gjordes upptäckten av den tyske forskaren Paul Ehrlich (nobelpristagare 1908). Ordet mastcell kommer från tyskans »mast«, som betyder »mätt« eller »väl-gödd«. Ehrlich trodde att mastcellerna, på grund av sina många sekretoriska granula (Figur 1), gödde den omgivande vävnaden och benämnde dem därför »Mastzellen« (från grekiskans *mastos* = bröst).

Utveckling. Mastcellernas förstadieceller bildas från den hematopoetiska stamcellen i benmärgen. Dessa progenitorer till mastceller cirkulerar därefter i blodbanan. Därifrån tar de sig till sin slutdestination ute i en mängd olika vävnader, och det är först här de

mognar ut till färdiga mastceller.

Lokalisation i kroppen. Mastceller finns överallt i kroppen, men är särskilt rikt förekommande vid gränssytor mot omvärlden, t ex i hud, lungor och mag-tarmkanal. Mastcellen är därmed en av de första cellerna som angripande patogener stöter på, och denna lokalisation gör att mastcellen är väl lämpad att snabbt initiera ett inflammatoriskt svar.

Aktivering. Kan på många olika sätt stimuleras att frisätta mediatorer (se Tabell I).

Frisättning av mediatorer. Aktivering kan orsaka degranulering, syntes av leukotriener och prostaglandiner och/eller nysyntes av proteiner (Figur 2).

»... mastcellen tycktes underlätta tumörtillväxt genom att bidra till tumörangiogenes ...«

tumörerna, men det har inte varit känt på vilket sätt. Påskynar mastcellen tumörens tillväxt/spridning eller är mastcellen en del av immunsvaret som motverkar tumörtillväxt/spridning? I kliniska studier där man relaterat förekomst av mastceller till prognos har man sett exempel på bägge alternativen. Vid t ex Hodgkins lymfom korrelerar ett ökat antal mastceller med sämre prognos, medan patienter med diffust storcelligt B-cellslymfom eller koloncancer uppvisar bättre prognos med ökat antal mastceller [26, 27]. Vilken funktion mastcellerna har i olika tumörformer och hur de är aktiverade i olika tumörer kan vi än så länge bara spekulera över.

Vid Hodgkins lymfom har vi funnit att mastceller och tumör-celler kan kommunicera med varandra genom en interaktion mellan CD30 på tumörcellerna och CD30-liganden/CD153 på mastcellerna. Via denna interaktion stimuleras tumörcellernas tillväxt, och mastcellerna frisätter kemokiner som kan bidra till det inflammatoriska infiltrat som är karakteristiskt för detta lymfom [28, 29]. En utbredd hypotes är att mastceller stimulerar angiogenes och därmed underlättar tumörens försörjning av näringsämnen [30]. Denna teori grundar sig bl a på ett flertal studier där man använt de mastcellsdefekta mössen. Ett sådant fynd är att utveckling av skivepitelcancer korrelerar kraftigt med infiltration av mastceller, och att proteaser (Figur 2) som finns i mastcellsgranula [31] gynnar tillväxten av skivepitelcancer genom att främja angiogenes [32]. I en nyligen publicerad studie fann man att möss som saknar mastceller inte utvecklar experimentellt inducerad pankreascancer. Ett slående fynd i denna studie, i linje med studien på skivepitelcancer, var att mastcellen tycktes underlätta tumörtillväxt genom att bidra till tumörangiogenes [33].

Mus och människa

En mycket viktig fråga är förstas om de olika fynden gjorda via

djurexperimentella studier även gäller människa. Dessvärre (eller kanske dessbättre) har man dock aldrig funnit människor som helt eller ens delvis saknar mastceller, så det är därför svårt att extrapolera de fynd som man gjort med hjälp av de mastcellsdefekta mössen till människa. I kliniska studier har man i många fall sett en korrelation mellan mastcells förekomst och ett visst sjukdomstillstånd. Därav kan man dra slutsatsen att mastcellen på något sätt är inblandad, men det kan vara svårt att säga hur. I många fall ligger det nära till hands att man tolkar närvaro av mastceller vid en viss sjukdom som att mastcellen bidrar till sjukdomsförloppet, men det går självfallet inte att utesluta att mastcellen kan vara en del i försvaret mot respektive sjukdom eller att mastcellen är närvarande men inte deltar i någon högre grad.

Självklart har djurexperimentella studier en rad svagheter, t ex är det i många fall omdiskuterat huruvida en viss djurmodell överensstämmer med motsvarande human sjukdom. Vidare finns det genetiska olikheter mellan mus och människa som försvårar tolkningen av resultaten, och dessutom skiljer sig vävnadsdistributionen av mastceller i mus och människa [34]. För att kunna dra slutsatser om mastcellens egentliga funktion vid en viss typ av sjukdom är det därför av vikt att kombinera djurexperimentella studier med motsvarande kliniska studier.

Om man t ex i en viss sjukdom ser att mastceller ansamlas och aktiveras kan man anta att mastcellen är inblandad. För att få ledtrådar om precis hur mastcellen påverkar en sjukdom kan man studera hur de mastcellsdefekta musstammarna reagerar i en modell för motsvarande sjukdom, vilket kan ge mer information om på vilken nivå mastcellen bidrar till sjukdomen. Studier utförda på mus har också fördelen att det numera finns ett stort utbud av möss som saknar en funktionell variant av olika gener, knockoutmöss. Om man således finner att mastcellen bidrar vid en viss sjukdomsmodell kan man med hjälp av specifika knockoutstammar ta reda på vilken (vilka) specifika mastcells-komponent som bidrar till en viss patologisk situation.

Sammantaget kan alltså en kombination av kliniska och djurexperimentella studier ge oss ny, värdefull kunskap om mastcellens roll vid olika sjukdomar. Vi tror att mus är det djurslag som man framför allt kommer att använda sig av i framtida djurexperimentell forskning, men vi ser också en stor potential i att använda djurslag som genetiskt och fysiologiskt liknar människa mer än vad möss gör, t ex hund eller gris. En fördel med att använda sig av dessa djurslag är att de spontant utvecklar flera sjukdomar som påminner om motsvarande sjukdom hos människa.

Kunskapen om mastceller i kliniken

I situationer då man funnit att mastcellen bidrar till en viss sjukdom är det givetvis önskvärt att blockera mastcellen på något sätt. Detta kan göras genom att antingen inhibera mastcellsderiverade mediatorer (t ex antihistaminer eller kymas-/tryptashämmare), förhindra mastcellsdegranulering (t ex kromoglikat, aktiv beståndsdel i Lomudal) eller slå ut mastcellerna helt och hållet. En nackdel med preparat som slår brett är att man kan vilja ha kvar mastcellens skyddande effekter vid t ex bakterieinfektion. Därför är det nödvändigt att utvärdera exakt hur mastcellen verkar vid olika sjukdomstillstånd.

Det räcker alltså inte att veta att mastcellen har en roll, utan vi måste ta reda på de exakta molekylära mekanismerna. Som ett viktigt led i detta har man nu börjat ta fram musstammar som saknar var och en av de komponenter som finns lagrade i mastcellens granula [31]. Vidare finns musstammar som saknar de olika cytokiner som mastcellen antingen lagrar eller frisätter, oberoende av degranulering. Ett problem kan dock vara att många av de senare inte bara produceras av mastceller utan också av en rad andra celltyper. Om man t ex finner att en musstam som saknar ett visst cytokin (t ex TNF) uppvisar en förändrad sjukdomsbild kan det vara svårt att ta reda på om det är TNF producerat av mastcellen eller om det är TNF producerat av en annan celltyp som står för effekten. För att besvara sådana frågeställningar har man nu börjat använda sig av »konditionella« knockoutstammar, där en viss gen kan slås ut selektivt i en enda celltyp. Nyligen publicerades en studie där man tagit fram en musstam som kan användas för att selektivt inaktivera gener i mastceller [35], och vi tror att denna kommer att utgöra ett mycket kraftfullt redskap för att ta reda på mastcellens exakta funktion.

FAKTA 2

Svensk forskningshistoria inom mastcellsområdet

- Erik Jorpes, Karolinska institutet, klarlade i mitten av 1930-talet strukturen för heparin, en av de substanser som finns lagrade i mastcellens granula.
- Börje Uvnäs, Karolinska institutet, studerade mekanismerna för frisättning av histamin och slow-reacting substance of anaphylaxis (SRS-A = leukotriener).
- Lennart Enerbäck, Göteborgs universitet, beskrev på 1960-talet förekomsten av olika typer av mastceller i slemhinna och bindväv.
- Bengt Samuelsson, Karolinska institutet, studerar prostaglandiner och leukotriener. Fick 1982 nobelpris tillsammans med Sune Bergström och John Vane för sina arbeten kring prostaglandiner och relaterade substanser.
- Klas Norrby, Göteborgs universitet, har bedrivit mångåriga studier kring mastceller, deras mediatorer och hur de påverkar angiogenesisen.

När man väl vet hur mastcellen bidrar till ett specifikt sjukdomsförlopp kan man förhoppningsvis skräddarsy behandlingsformer som inriktar sig specifikt på en viss egenskap hos mastcellen. Vi är övertygade om att vår kunskap om mastcellens nyttiga och skadliga funktioner kommer att klarna ytterligare under de närmaste åren, och vi tror att denna nya kunskap kan komma att användas i nya former av terapier, där man på olika sätt siktar in sig på mastcellen.

När man väl vet hur mastcellen bidrar till ett specifikt sjukdomsförlopp kan man förhoppningsvis skräddarsy behandlingsformer som inriktar sig specifikt på en viss egenskap hos mastcellen. Vi är övertygade om att vår kunskap om mastcellens nyttiga och skadliga funktioner kommer att klarna ytterligare under de närmaste åren, och vi tror att denna nya kunskap kan komma att användas i nya former av terapier, där man på olika sätt siktar in sig på mastcellen.

Svensk mastcells-forskning

I Fakta 2 beskrivs flera tidigare fynd gjorda av svenska forskare, där viktiga egenskaper hos mastcellen klargjorts. I dag pågår forskning om mastceller vid en rad svenska laboratorier. Exempelvis leder författarna av denna artikel varsin forskargrupp som i huvudsak inriktar sin forskning på olika aspekter av mastcellens biologi. Ett svenskt nätverk för mastcells-forskning, MacNet, finansierat av Vetenskapsrådet, bildades nyligen. MacNet anordnar bl a årliga möten och kommer att vara ett viktigt forum för utbyte av idéer och för etablering av samarbeten inom svensk forskning på mastceller. Intresserade är välkomna att höra av sig till författarna.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Leslie M. Mast cells show their might. *Science*. 2007;317(5838):614-6.
2. 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(6577):77-80, comment 21-2.
7. Schneider LA, Schlenner SM, Feyereabend TB, Wunderlin M, Rodewald HR. Molecular mechanism of mast cell mediated innate defense

- against endothelin and snake venom sarafotoxin. *J Exp Med.* 2007; 204(11):2629-39.
8. Piliponsky AM, Chen CC, Nishimura T, Metz M, Rios EJ, Dobner PR, et al. Neurotensin increases mortality and mast cells reduce neurotensin levels in a mouse model of sepsis. *Nat Med.* 2008;14(4):392-8.
 9. Metz M, Piliponsky AM, Chen CC, Lammel V, Åbrink M, Pejler G, et al. Mast cells can enhance resistance to snake and honeybee venoms. *Science.* 2006;313(5786):526-30.
 11. Grimbaldston MA, Nakae S, Kalesnikoff J, Tsai M, Galli SJ. Mast cell-derived interleukin 10 limits skin pathology in contact dermatitis and chronic irradiation with ultraviolet B. *Nat Immunol.* 2007;8(10):1095-104.
 12. Lu LF, Lind EF, Gondek DC, Bennett KA, Gleeson MW, Pino-Lagos K, et al. Mast cells are essential intermediaries in regulatory T-cell tolerance. *Nature.* 2006;442(7106):997-1002.
 13. Hägglund H, Gülen T, Sääf M, Sander B, Nilsson G. Mastocytos – sjukdom med många ansikten. Utredning och behandling bör ske i samråd med Karolinska Universitetssjukhuset. *Läkartidningen.* 2008; 105(46):3341-7.
 15. Alenius H, Laouini D, Woodward A, Mizoguchi E, Bhan AK, Castigli E, et al. Mast cells regulate IFN-gamma expression in the skin and circulating IgE levels in allergen-induced skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(1):106-13.
 17. Chen R, Ning G, Zhao ML, Fleming MG, Diaz LA, Werb Z, et al. Mast cells play a key role in neutrophil recruitment in experimental bullous pemphigoid. *J Clin Invest.* 2001;108(8):1151-8.
 18. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, Holgate ST, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N Engl J Med.* 2002;346(22):1699-705.
 19. Amin K, Janson C, Boman G, Venge P. The extracellular deposition of mast cell products is increased in hypertrophic airways smooth muscles in allergic asthma but not in nonallergic asthma. *Allergy.* 2005;60(10):1241-7.
 20. Yu M, Tsai M, Tam SY, Jones C, Zehnder J, Galli SJ. Mast cells can promote the development of multiple features of chronic asthma in mice. *J Clin Invest.* 2006;116(6):1633-41.
 22. Sun J, Sukhova GK, Wolters PJ, Yang M, Kitamoto S, Libby P, et al. Mast cells promote atherosclerosis by releasing proinflammatory cytokines. *Nat Med.* 2007;13(6):719-24.
 25. Magnusson S, Pejler G, Kleinau S, Åbrink M. Mast cell chymase contributes to the antibody response and the severity of autoimmune arthritis. *FASEB J.* Epub 2008 Nov 14.
 26. Hedström G, Berglund M, Molin D, Fischer M, Nilsson G, Thunberg U, et al. Mast cell infiltration is a favourable prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2007;138(1):68-71.
 27. Molin D, Edström A, Glimelius I, Glimelius B, Nilsson G, Sundström C, et al. Mast cell infiltration correlates with poor prognosis in Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol.* 2002;119(1):122-4.
 28. Fischer M, Harvima IT, Carvalho RF, Möller C, Naukkarinen A, Enblad G, et al. Mast cell CD30 ligand is upregulated in cutaneous inflammation and mediates degranulation-independent chemokine secretion. *J Clin Invest.* 2006;116(10):2748-56.
 31. Pejler G, Åbrink M, Ringvall M, Wernersson S. Mast cell proteases. *Adv Immunol.* 2007;95:167-255.
 33. Soucek L, Lawlor ER, Soto D, Shchors K, Swigart LB, Evan GI. Mast cells are required for angiogenesis and macroscopic expansion of Myc-induced pancreatic islet tumors. *Nat Med.* 2007;13(10):1211-8.