

Rola komórek tucznych w powstawaniu zmian miażdżycowych: działania i przeciwdziałania

Petri T. Kovanen, MD, PhD

Adres do korespondencji:

Petri T. Kovanen, MD, PhD

Wihuri Research Institute, Kallioliinantie 4, 00140 Helsinki, Finlandie.

e-mail: petri.kovanen@wri.fi

Current Atherosclerosis Reports 2009; 11:214-219

Komórki tuczne (mastocyty) są prozapalnymi komórkami efektorowymi obecnymi w błonie wewnętrznej tętnic u ludzi, a także w tworzących się zmianach miażdżycowych. Eksperymenty *in vitro*, doświadczenia *in vivo* na zwierzętach, a także immunohistologiczne badania próbek ludzkich tętnic wieńcowych pozwoliły na ujawnienie mechanizmów, za których pośrednictwem pobudzone komórki tuczne mogą uczestniczyć w rozwoju zmian miażdżycowych. Po aktywacji komórki tuczne natychmiast uwalniają pewną część ziarnistości cytoplazmatycznych, wypełnionych różnymi gotowymi mediatorami związanymi z heparyną. Do tych substancji należą histamina, obojętne proteazy, czynniki wzrostu oraz cytokiny o działaniu prozapalnym. Celami działania tych cząsteczek efektorowych w lokalnym mikrośrodowisku są różne cząsteczki lipoprotein w płynie pozakomórkowym błony wewnętrznej, składniki macierzy pozakomórkowej oraz komórki błony wewnętrznej znajdujące się w sąsiedztwie pobudzonych komórek tucznych. Szczególnie istotne jest to, że w miejscach przewlekłego zapalenia może również dochodzić do długotrwałego wybiórczego uwalniania mediatorów prozapalnych bez degranulacji komórek tucznych. Uważa się, że aktywność różnych mediatorów przyczynia się do powstawania pasm włóknistych oraz tworzenia się niestabilnych blaszek miażdżycowych, które są podatne na pęknięcie. Wydaje się więc, że komórki tuczne stanowią nowe ogniwo łączące zapalenie z aterogenezą.

Wprowadzenie

W skład nacieków z komórek zapalnych, które typowo występują w tworzących się zmianach miażdżycowych, a także w warstwie przydanki pokrywającej te zmiany, wchodzi trzy rodzaje komórek zapalnych: makrofagi, komórki T oraz komórki tuczne [1,2]. W przeciwieństwie do innych przewlekłych stanów zapalnych, komponent zapalny zmiany miażdżycowej występuje w odpowiedzi na

miejscową retencję, a następnie modyfikację lipoprotein [3]. W czasie tej złożonej odpowiedzi zapalnej na zmodyfikowane lipidy aktywacji ulegają wszystkie trzy typy komórek zapalnych, które wchodzi we wzajemne interakcje. Jeżeli chodzi o modyfikację lipoprotein, to komórki tuczne mogą zarówno odpowiadać na ten proces, jak i być jego efektorami. Zmodyfikowane poprzez utlenianie cząsteczki lipoprotein o małej gęstości (LDL) mogą bowiem aktywować komórki tuczne, powodując egzocytozę i uwal-

nianie zawartości ziarnistości cytoplazmatycznych do płynu pozakomórkowego [4], natomiast zawarta w ziarnistościach heparyna wiąże natywne cząsteczki LDL, a będąca także składnikiem ziarnistości obojętna proteaza, chymaza, wywołuje proteolityczną modyfikację LDL [2]. Makrofagi i komórki mięśni gładkich znajdujące się w pobliżu pobudzonych komórek tucznych fagocytują następnie podległe egzocytozie ziarnistości obciążone cząsteczkami LDL, a jeżeli dojdzie do nagromadzenia cholesterolu w komórkach, to powstają komórki piankowate. W ten sposób komórki tuczne mogłyby uczestniczyć we wczesnych stadiach aterogenezy, tj. w fazie ewolucji pasm tłuszczowych.

W bardziej zaawansowanych zmianach pobudzone komórki tuczne mogą blokować biegnące od zewnątrz do wewnątrz komórki szlaki sygnałowe przeżywalności miocytów mięśni gładkich i komórek śródbłonka, skracając w ten sposób czas ich życia, co wykazano w eksperymentach w hodowlach komórkowych [5]. Śmierć komórek powoduje odsłonięcie prozakrzepowej, podśródbłonkowej powierzchni blaszki (erozja) i inicjuje wzrost miejscowej mikroskrzepliny [6], natomiast śmierć komórek mięśni gładkich zmniejsza wytwarzanie macierzy pozakomórkowej i osłabia blaszkę. W podobny sposób, poprzez degradację różnych elementów składowych macierzy pozakomórkowej, która następuje albo bezpośrednio, albo pośrednio, tj. przez aktywację metaloproteaz macierzy, pochodzące z komórek tucznych obojętne proteazy również mogą przyczyniać się do osłabienia blaszek i zwiększenia ich podatności na pęknięcie [5].

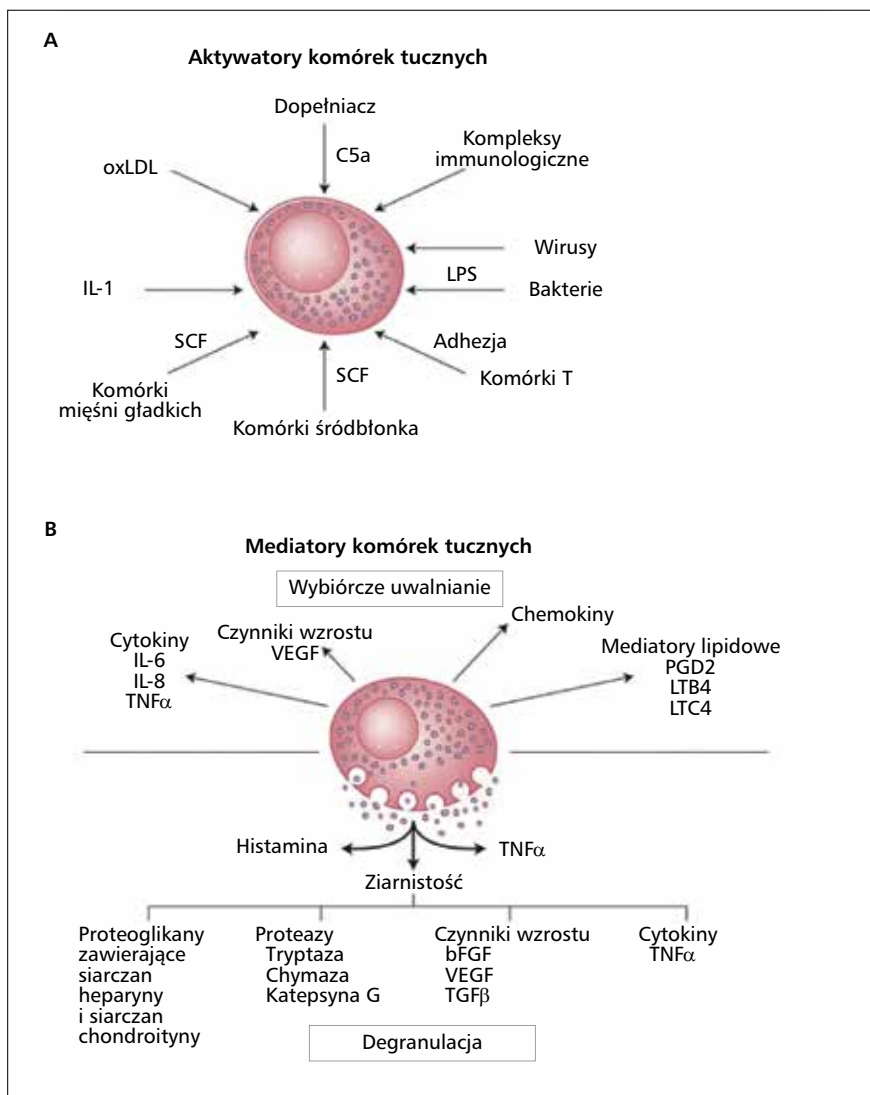
Pochodzenie i los komórek tucznych

Komórki tuczne znajdujące się w tkankach powstają w szpiku kostnym, krążą w postaci komórek progenitorowych, a ostatecznie docierają do różnych tkanek organizmu. Chemokiną odpowiedzialną za migrację tych komórek progenitorowych do tkanek obwodowych, typowo skóry i błon śluzowych, jest czynnik komórek pnia (stem cell factor, SCF), który jest wydzielany przez komórki podścieliska tkankowego, takie jak fibroblasty. Ekspresja SCF następuje zarówno w komórkach śródbłonka, jak i w komórkach mięśni gładkich ściany aorty u ludzi [7]. Wskazywano również na rolę, jaką w rekrutacji progenitorów komórek tucznych do blaszek miażdżycowych u ludzi może odgrywać chemokina – eotaksyna i jej receptor chemokinowy typu 3 (CCR 3) [8]. Podobnie jak w innych tkankach komórki progenitorowe mastocytów pozostają w pobliżu komórek śródbłonka, ulegając tam powolnemu różnicowaniu się w dojrzałe komórki tuczne. Głównym czynnikiem wpływającym na dojrzewanie i fenotypowe różnicowanie komórek tucznych jest SCF, ale pełna lista tych czynników obejmuje wiele różnych cytokin, chemokin i czynników wzrostu [9].

Błona wewnętrzna tętnic jest szczególną strukturą, ponieważ nie ma w niej naczyń włosowatych, co może być powodem względnie małej liczby komórek tucznych

w głębokich warstwach błony wewnętrznej, położonych z dala od śródbłonka wyściełającego światło naczynia. W przeciwieństwie do błony wewnętrznej, przydanka tętnicy wieńcowej zawiera dużą liczbę komórek tucznych, co można wytłumaczyć obecnością wielu komórek tucznych wokół vasa vasorum w przydince [10]. Dopiero kiedy zmiany miażdżycowe osiągną zaawansowane stadium i nastąpi inwazja naczyń mikrokrążenia do głębokich, hipoksemicznych obszarów blaszki, komórki tuczne spotyka się w tych obszarach dookoła nowo powstałych naczyń mikrokrążenia [11]. Naczynia mikrokrążenia wywodzące się z vasa vasorum w przydince mogą następnie służyć jako wrota, przez które krążące komórki progenitorowe mastocytów docierają do głębiej położonych części blaszek miażdżycowych.

Dojrzałe komórki tuczne są wypełnione cytoplazmatycznymi ziarnistościami wydzielniczymi, które zawierają różne cząsteczki efektorowe. Ziarnistości w każdej komórce tucznej w blaszce miażdżycowej (podobnie jak w innych tkankach człowieka), zawierają macierz heparynowo-proteoglikanową, z którą związane są co najmniej dwie preformowane cząsteczki efektorowe, a mianowicie histamina i tryptaza [9,12]. Oprócz tych dwóch stale występujących mediatorów ziarnistości komórek tucznych zawierają zmienną mieszaninę innych preformowanych mediatorów, takich jak obojętne proteazy – chymaza i katepsyna G. Ludzkie komórki tuczne można podzielić jakościowo na dwa odrębne fenotypy w zależności od zawartych w nich obojętnych proteaz: część komórek tucznych zawiera tylko tryptazę, a część zarówno tryptazę, jak i chymazę. W swoich badaniach autorzy wykazali, że w błonie wewnętrznej tętnic człowieka (zarówno prawidłowych, jak i zmienionych miażdżycowo) odsetek komórek zawierających chymazę jest bardzo zmienny osobniczo. U niektórych osób wszystkie komórki tuczne zawierają chymazę, u innych w ogóle nie stwierdza się chymazy w komórkach tucznych, a u jeszcze innych osób tylko część komórek tucznych zawiera chymazę. W badaniach *in vitro* dotyczących rozwoju komórek tucznych wykazano, że w hodowlach zawierających prekursorów komórek tucznych dodanie wyłącznie SCF wywołuje silną ekspresję tryptazy i jedynie słabą ekspresję chymazy, natomiast SCF w połączeniu z interleukiną 4 (IL-4) zwiększały ekspresję chymazy i katepsyny G [13]. Co więcej, jeżeli hodowla komórek progenitorowych mastocytów zawiera warstwę fibroblastów, to w powstających komórkach tucznych następuje ekspresja chymazy, a więc można sądzić, że niektóre czynniki wytwarzane przez komórki podścieliska są niezbędne do ekspresji chymazy [14]. Ponieważ podścielisko błony wewnętrznej tworzą komórki mięśni gładkich, a komórki T należą raczej do grupy limfocytów T pomocniczych typu 1 (Th1) niż komórek Th2 (w których następuje ekspresja IL-4) [1], bez odpowiedzi pozostaje ważne pytanie, czy to rzeczywiście komórki mięśni gładkich, czy też być może komórki śródbłonka lub makrofagi wydzielają czynniki, które mogą modyfikować fenotyp komórek tucznych z charakteryzującego się ekspresją tryptazy na cechujący się ekspresją zarówno tryptazy, jak i chymazy.



RYCINA

Schematy przedstawiające proponowane aktywatory ludzkich komórek tłuszczowych (A) oraz mediatorzy pochodzące z tych komórek i odgrywające rolę w aterogenezie (B). Wykazano, że czynnik martwicy nowotworu typu α (TNF α) oraz czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF) są uwalniane z pobudzonych komórek tłuszczowych zarówno selektywnie, jak i w ziarnistościach ulegających egzocytozie. Temu wybiórczemu trybowi długotrwałego uwalniania mediatorów może, ale nie musi towarzyszyć poprzedzająca ostra degranulacja. Wybrane mediatorzy są potencjalnie prozapalne i proaterogenne. Wyczerpującą listę mediatorów komórek tłuszczowych u gryzoni i człowieka przedstawili Galli i wsp. [9]. bFGF – zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów; C5a – fragment białkowy (anafilatoksyna) uwalniany z cząsteczki składnika dopełniacza C5; IL – interleukina; LPS – lipopolisacharyd; LTB – leukotrien B; LTC – leukotrien C; oxLDL – utlenione lipoproteiny o małej gęstości; PGD – prostaglandyna D; SCF – czynnik komórek pnia; TGF β – transformujący czynnik wzrostu typu β .

Oprócz proteaz ziarnistości komórek tłuszczowych zawierają również czynniki wzrostowe, takie jak transformujący czynnik wzrostu typu β , zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF) oraz czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), a także różne cytokiny (czynnik martwicy nowotworów typu α [TNF α], IL-4, IL-5, IL-6 i IL-13) [9]. Ta mnogość cząsteczek efektorowych w komórkach tłuszczowych odzwierciedla niejednorodność tych komórek i powoduje fenotypowe zróżnicowanie populacji komórek tłuszczowych w różnych lokalizacjach anatomicznych, a także u różnych gatunków zwierząt [15]. Imigracja komórek tłuszczowych w stadium progenitorowym, z którego może powstawać wiele różnych fenotypów, nadaje tym komórkom zdumiewającą różnorodność fenotypową i wielką elastyczność adaptacji do wymogów środowiska zapalnego, w którym przebywają komórki tłuszczowe. Jeżeli chodzi o fenotyp komórek tłuszczowych w zmienionych miażdżycowo segmentach tętnic wieńcowych u ludzi, to dotychczas poczyniono jedynie pojedyncze obserwacje immunohistochemiczne. Stwierdzono, że oprócz

histaminy, tryptazy, chymazy i katepsyny G niektóre komórki tłuszczowe w tętnicach wieńcowych zawierają bFGF, będący angiogennym czynnikiem wzrostu, a także prozapalną cytokiną TNF α [16].

Stymulacja komórek tłuszczowych: niezbędny warunek ich działania

Aby komórki tłuszczowe mogły działać w swoim mikrośrodoisku, wymagają aktywacji (rycina). Badania w mikroskopii świetlnej ludzkiej tkanki tętnic barwionej metodami immunochemicznymi wykazały, że komórki tłuszczowe w blaszkach miażdżycowych w tętnicach wieńcowych u ludzi są otoczone ziarnistościami zawierającymi tryptazę, które uległy egzocytozie. Posługując się tym kryterium aktywacji, autorzy opracowania stwierdzili [17], że w zaawansowanych zmianach miażdżycowych zwiększona frakcja komórek tłuszczowych, które uległy degranulacji, jest objawem bardziej nasilonego stanu zapalnego. Klasycznie degranu-

lację komórek tucznych opisuje się w sytuacji ostrej reakcji anafilaktycznej, podczas której znaczna część ziarnistości cytoplazmatycznych zostaje wyrzucona z komórek tucznych w różnych kierunkach (co określa się mianem globalnej degranulacji lub złożonej egzocytozy) [18]. W przypadku tego typu aktywacji komórki tuczne znajdujące się na zewnętrznych powierzchniach ciała (w skórze i błonach śluzowych) są narażone na działanie egzogennych antygenów (alergenów), które wiążą się ze swoistymi dla danego alergenu cząsteczkami IgE połączonymi z receptorami IgE na powierzchni uwrażliwionych komórek tucznych [19]. Po degranulacji występuje okres refrakcji, w którym komórki tuczne syntetyzują nowe cząsteczki efektorowe. Po kilku dniach komórki tuczne odzyskują utracone składniki i są gotowe do ponownej degranulacji.

W 1991 roku Kounis [20] opisał jednocześnie występowanie reakcji alergicznych oraz bólu w klatce piersiowej wywołanego przez mediatory zapalenia uwolnione podczas reakcji alergicznej, nazywając ten stan zespołem alergicznej dławicy piersiowej (syndrome of allergic angina). Alergiczna dławica może ulegać progresji do świeżego zawału mięśnia sercowego, który nazwano alergicznym zawałem mięśnia sercowego (allergic myocardial infarction). Te obserwacje wskazują na możliwość, iż w czasie reakcji alergicznych komórki tuczne znajdujące się w błonie wewnętrznej i przydancerze tętnic wieńcowych uwalniają histaminę i leukotrieny, które działają na komórki mięśni gładkich naczyń wieńcowych i wywołują skurcz tętnicy wieńcowej, a enzymy proteolityczne uwalniane z komórek tucznych mogą sprzyjać destabilizacji blaszek miażdżycowych [10,21].

Z możliwym wyjątkiem zespołu alergicznej dławicy piersiowej jest mało prawdopodobne, aby egzogenne alergeny docierały do blaszek miażdżycowych. Wydaje się bowiem, że astma i inne przewlekłe stany alergiczne nie wiążą się z istotnie zwiększonym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, być może dlatego, że egzogenne alergeny aktywują tylko te komórki tuczne, które znajdują się na granicy między światem zewnętrznym a wewnętrznym środowiskiem organizmu. Oznacza to, że w czasie długotrwałego procesu rozwoju miażdżycy w samych blaszkach miażdżycowych muszą istnieć inne bodźce wyzwalające aktywację komórek tucznych. Wydaje się, że w zmienionej miażdżycowo ścianie tętniczej bardziej prawdopodobnym scenariuszem jest przewlekła odpowiedź na niewielkie, ale utrzymujące się bodźce, które mogą co pewien czas wyzwalać egzocytozę pojedynczych ziarnistości, prowadząc do powtarzającego uwalniania się pewnych ilości substancji zawartych w ziarnistościach. W przeciwieństwie do globalnej egzocytozy, ten rodzaj kontrolowanej egzocytozy jest ukierunkowany na wywołujący ją bodziec i służy jako mechanizm celowanego wydzielania zawartości pobudzonych komórek tucznych w wybranych, ogniskowych obszarach.

Kiedy ziarnistości wchodzi w kontakt z płynem pozakomórkowym, niektóre mediatory oddzielają się od macierzy heparyno-proteoglikanowej, natomiast inne pozostają związane z macierzą. Te reszkowe struktury określa

się mianem remnantów ziarnistości (granule remnants). Typowo histamina oddziela się od macierzy, a obojętne proteazy pozostają z nią związane, natomiast TNF α częściowo jest uwalniany, a częściowo pozostaje związany z macierzą. Ponieważ wiele z uwolnionych cząsteczek efektorowych pozostaje związanych z macierzą nawet po egzocytozie ziarnistości, pozostają one w płynie pozakomórkowym do czasu, kiedy remnanty ziarnistości zostaną sfagocytowane przez komórki znajdujące się w sąsiedztwie ulegających degranulacji komórek tucznych, co również wykazano w zmianach miażdżycowych u człowieka [22]. W związku z tym nawet po nagłym uwolnieniu pojedynczej ziarnistości możliwe jest długotrwałe pozakomórkowe działanie proteaz związanych z macierzą ziarnistości.

Poza regulacją stopnia nasilenia degranulacji, od egzocytozy jednej bądź kilku ziarnistości cytoplazmatycznych do uwolnienia wielu lub nawet większości z nich, istnieje również inny mechanizm precyzyjnej regulacji tej odpowiedzi. Mediatory komórek tucznych mogą bowiem być uwalniane nawet bez klasycznej egzocytozy w procesie nazwanym „fragmentaryczną degranulacją” (piece-meal degranulation) [23]. Ten tryb uwalniania mediatorów występuje prawdopodobnie w każdej tkance objętej przewlekłym zapaleniem, w tym również w blaszkach miażdżycowych, jako reakcja na długotrwałą niewielką stymulację. W czasie tej fragmentarycznej degranulacji histamina i inne mediatory są transportowane z ziarnistości cytoplazmatycznych na powierzchnię komórki, a następnie uwalniane do przestrzeni okołokomórkowej za pośrednictwem mikropęcherzykowego systemu transportowego. W przeciwieństwie do egzocytozy całych ziarnistości fragmentaryczna degranulacja umożliwia powolne, długotrwałe uwalnianie mediatorów, pozwalając komórkom tuczonym na udział w przewlekłym zapaleniu o niewielkim nasileniu, które jest związane z przewlekłymi chorobami, takimi jak miażdżycy. Wykrywanie fragmentarycznej degranulacji wymaga oceny poszczególnych komórek tucznych w mikroskopii elektronowej i pozostaje celem przyszłych badań dotyczących roli komórek tucznych jako komórek efektorowych w zmianach miażdżycowych. Wykazanie fragmentarycznej degranulacji dostarczyłoby dowodów aktywności wydzielniczej nawet tych komórek tucznych obecnych w tkankach, które w ocenie innymi metodami sprawiają wrażenie niepobudzonych i są klasyfikowane jako nieaktywne (silent bystanders).

Niektóre z cytokin gromadzonych w ziarnistościach są również wybiórczo syntetyzowane i uwalniane w odpowiedzi na czynniki stymulujące komórki tuczne, których klasycznym przykładem jest TNF α [24]. Ta cytokina jest uwalniana z pobudzonych komórek tucznych w czasie dwufazowej odpowiedzi, na którą składa się natychmiastowe uwalnianie TNF α zgromadzonego w ziarnistościach, a następnie opóźnione uwalnianie TNF α syntetyzowanego *de novo* [24]. Ponadto niektóre z cytokin występujących w ziarnistościach mogą być syntetyzowane i uwalniane z pobudzonych komórek tucznych bez wcześniejszego wydzielania ziarnistości. Kwestię roli tego

zróznicowanego uwalniania mediatorów komórek tucznych w patogenezie przewlekłego zapalenia omówili Theoharides i wsp. [25]. Autorzy ci wykazali, że uwalnianie IL-6 w odpowiedzi na stymulację komórek tucznych za pomocą IL-1 następuje za pośrednictwem pęcherzyków o średnicy 40-80 nm, które, jak się wydaje, nie pochodzą z ziarnistości wydzielniczych. IL-1, będącą jednym z ważnych miejscowych mediatorów aterogenezy, również należy uznać za potencjalny czynnik stymulujący komórki tuczne w zmianach miażdżycowych. Bardzo interesującą obserwacją jest stwierdzenie, że ligand komórek tucznych, CD 30, ulega zwiększonej ekspresji w przebiegu zapalenia w obrębie skóry i jest mediatorem ekspresji chemokin następującej niezależnie od degranulacji [26]. CD30 indukuje w komórkach tucznych wysoce selektywną syntezę *de novo*, a następnie wydzielanie IL-8, białka zapalnego makrofagów typu 1 α (MIP-1 α) oraz MIP-1 β bez uwalniania uprzednio wytworzonych mediatorów nagromadzonych w ziarnistościach. Obserwacja ta może mieć znaczenie również w odniesieniu do zapalenia w przebiegu miażdżycy, ponieważ w blaszkach miażdżycowych u człowieka obecne są komórki zapalne zawierające CD30 [27].

Aktywacja komórek tucznych prowadzi do szybkiej syntezy całego szeregu biologicznie aktywnych mediatorów lipidowych, w tym zwłaszcza nowo wytwarzanych metabolitów kwasu arachidonowego [28]. Pobudzone komórki tuczne wytwarzają trzy eikozanoidy: prostaglandynę D₂, leukotrien B₄ oraz leukotrien C₄ (który jest częścią macierzystą dla leukotrienów cysteinylowych). Te różne eikozanoidy pochodzące z komórek tucznych mogą działać jako mediatory regulujące czynność tych komórek *in vivo* za pośrednictwem złożonych mechanizmów autokrynych i parakrynych. Leukotrieny syntetyzowane miejscowo w zmianach miażdżycowych powodują również działanie prozapalne na komórki śródbłonna i mięśni gładkich tętnic [29], a więc wytwarzanie leukotrienów przez komórki tuczne w tętnicach mogłoby przyczyniać się do ich aktywności proaterogennej.

Podsumowując, w wielu przewlekłych chorobach zapalnych związanych z aktywacją komórek tucznych egocytoza ziarnistości tych komórek nie jest jednym mechanizmem uwalniania cząsteczek efektorowych komórek tucznych do miejscowego mikrośrodowiska. Można raczej sądzić, że w zmianach miażdżycowych komórki tuczne wykazują całe spektrum poziomów aktywacji czynnościowej, podobnie jak to następuje w innych tkankach *in vivo* [15]. Z godnym uwagi wyjątkiem stanów pełnej aktywacji związanych z ostrym anafilaktycznym uwalnianiem dużej ilości wszystkich klas mediatorów, poziom aktywacji komórek tucznych w tkankach objętych przewlekłym zapaleniem, takich jak zmiany miażdżycowe, może wahać się od niewielkiej aktywacji i uwalniania małych ilości niektórych mediatorów do stanu rzeczywistego uśpienia komórek. Oznacza to, że samo immunohistochemiczne wykrywanie degranulacji komórek tucznych nie pozwala na ocenę pełnego potencjału komórek tucznych jako komórek efektorowych w blaszkach miażdżycowych, ponieważ metoda ta pozwala na odsłonięcie jedynie wierzchołka góry lodowej.

Aktywacja komórek tucznych w blaszkach miażdżycowych u ludzi: pewne uprawnione spekulacje

Jak zatem może w rzeczywistości przebiegać aktywacja komórek tucznych w rozwijających się zmianach miażdżycowych? Podobnie jak w innych miejscach przewlekłego zapalenia (np. w stawach w przebiegu ich reumatoidalnego zapalenia), komórki tuczne w blaszkach miażdżycowych mogą być aktywowane przez sąsiednie komórki zapalne, a zwłaszcza limfocyty T [30]. W zaawansowanej miażdżycy tętnic wieńcowych u człowieka dochodzi do aktywacji układu dopełniacza, który wytwarza cząsteczki efektorowe, w tym anafilatoksyny C3a i C5a, a w komórkach tucznych w takich zmianach następuje ekspresja receptora C5a (natomiast, jak się wydaje, nie receptora C3a) [31,32]. Jednoczesna obecność liganda C5a i jego receptora w blaszkach miażdżycowych w tętnicach wieńcowych u człowieka powoduje, że miejscowo aktywowany dopełniacz mógłby działać jako jeden z układów pobudzających komórki tuczne w takich zmianach. Co więcej, wykazano, że aktywacja komórek tucznych za pośrednictwem receptora C5a odgrywa ważną rolę przyczynową w inicjowaniu eksperymentalnych chorób wywołanych przez kompleksy immunologiczne, w których głównymi narządami docelowymi są skóra i płuca [33]. Ponieważ wykazano odkładanie się kompleksów immunologicznych w zmienionej miażdżycowo błonie wewnętrznej naczyń u ludzi [34], ta obserwacja może mieć znaczenie również w odniesieniu do zmian miażdżycowych. W eksperymentach *in vitro* stwierdzono aktywację komórek tucznych przez utlenione cząsteczki LDL [4]. Ponieważ ateroscleroza charakteryzuje się miejscowym utlenianiem LDL, ten sposób aktywacji komórek tucznych, jeżeli występuje również *in vivo* w zmianach u człowieka, byłby unikatowy wśród komórek tucznych występujących w różnych miejscach ludzkiego organizmu.

Podsumowanie

Wiele informacji i wniosków przedstawionych w tym artykule opiera się na obserwacjach pobudzonych komórek tucznych i ich fenotypów w ludzkich tkankach, prowadzonych z wykorzystaniem metod immunohistochemicznych. Niektóre z hipotez wygenerowanych na podstawie tych obserwacji zostały zbadane u zwierząt eksperymentalnych (tj. szczurów). Autorzy tego opracowania wykazali na przykład, że pobudzone komórki tuczne w skórze mogą indukować napływ krążących cząsteczek LDL do skóry szczurów [35]. Wykazali również, że pobudzone komórki tuczne otrzewnej szczura mogą indukować wychwyt ziarnistości wypełnionych cząsteczkami LDL przez makrofagi otrzewnej [36], a także hamować wpływ cholesterolu (w postaci lipoprotein o dużej gęstości) z makrofagów znajdujących się w jamie otrzewnej szczura [37]. Jama otrzewnej szczura posłużyła jako idealne miejsce do obserwacji *in vivo*, ponieważ komórki tuczne i ma-

krofagi występują tam razem, otoczone płynem otrzewnowym. Mimo iż jama otrzewnej jest odpowiednim surogatem błony wewnętrznej tętnic, czyli rzeczywistego miejsca aterogenezy, brakuje w niej wielu unikatowych elementów mikrośrodowiska zapalnego charakteryzującego zmiany miażdżycowe. Co więcej, fenotypy komórek tucznych i makrofagów w otrzewnej najprawdopodobniej różnią się od fenotypów tych komórek w ścianie tętniczej. Doświadczenia na szczurach pozwoliły jednak na to, aby badania dotyczące biologii komórek tucznych w miażdżycy wyszły poza wczesną fazę opisowo-obszerną.

Ważnym nowym aspektem jest dostępność myszy poddawanych manipulacjom genetycznym, które otworzyły nowe horyzonty w zakresie rygorystycznej oceny różnych hipotez dotyczących postulowanej roli komórek tucznych w aterogenezie [38]. Takie nowatorskie prace, będące podstawą tworzenia nowych hipotez, przeprowadzono na myszach poddanych manipulacjom genetycznym, które stanowią model umożliwiający oddzielną ocenę roli poszczególnych mediatorów komórek tucznych. Doświadczenia, w których u myszy genetycznie pozbawionych komórek tucznych uzupełniono ten niedobór komórkami tucznymi pochodzącymi od myszy genetycznie pozbawionych pojedynczych mediatorów komórek tucznych, dobitnie wykazały znaczenie cytokin pochodzących z tych komórek w patogenezie eksperymentalnej miażdżycy. Takie badania przeprowadzili Sun i wsp. [39••], którzy przenieśli komórki tuczne pochodzące od myszy pozbawionych różnych cytokin do organizmów innych genetycznie zmodyfikowanych myszy pozbawionych komórek tucznych. Obserwacje poczynione w tych eksperymentach dowiodły bezpośredniego udziału komórek tucznych oraz pochodzących z nich mediatorów, IL-6 i interferonu gamma, w powstawaniu zmian miażdżycowych u myszy, dostarczając nowych mechanistycznych danych na temat patogenezy miażdżycy. Potwierdzają one również koncepcję zróżnicowanego uwalniania mediatorów komórek tucznych, którą omówiono w niniejszym przeglądzie. Innym przykładem rygorystycznych badań *in vivo* dotyczących potencjalnej roli komórek tucznych w aterogenezie jest praca, którą opublikowali Bot i wsp. [40••]. Autorzy ci przeprowadzili u myszy eksperymenty farmakologiczne, które wskazują na udział komórek tucznych w krwawieniach do blaszek miażdżycowych, apoptozie makrofagów, zwiększonej przepuszczalności naczyń, a także rekrutacji kolejnych leukocytów do blaszek miażdżycowych.

Należy także pamiętać o tym, że oceniając możliwy udział komórek tucznych w aterogenezie, jednostronnie wybrano hipotezy, które przypisują tym komórkom niekorzystną rolę. To ograniczenie odnosi się do wszystkich faz rozwoju zmian miażdżycowych, od tworzenia się pasm tłuszczowych do powstawania niestabilnych blaszek, podatnych na erozję i pęknięcie. Do korzystnych aspektów aktywności komórek tucznych może należeć proteolityczna degradacja lipoprotein oraz okołokomórkowych i pozakomórkowych składników ściany tętniczej przez proteazy komórek tucznych, ze szczególnym naciskiem na śmierć lub dysfunkcję różnych typów komórek uczestniczących w aterogenezie. Takie jednostronne po-

dejście wywodzi się z ogólnego rozumienia roli komórek tucznych jako komórek prozapalnych. Ponieważ jednak reakcja zapalna w ścianie tętniczej obejmuje również procesy naprawcze lub gojenia, istnieje możliwość działania komórek tucznych jako korzystnych czynników, podobnie jak postuluje się to w odniesieniu do roli tych komórek w innych przewlekłych chorobach zapalnych [41]. Można mieć nadzieję, że przyszłe prace eksperymentalne dotyczące udziału komórek tucznych w aterogenezie nie tylko wyjaśnią niektóre tajemnice tego enigmatycznego typu komórek, pełniącego w miażdżycy rolę zarówno efektorową, jak i reaktywną, ale także dostarczą informacji na temat nowych mechanizmów odpowiedzi zapalnych w rozwoju miażdżycy. Dopiero kiedy zwiększy się pewność, że wypadkowa rola komórek tucznych w poszczególnych stadiach rozwoju miażdżycy jest niekorzystna, będzie można myśleć o stabilizacji komórek tucznych jako nowej strategii zapobiegania tej powszechnie występującej chorobie.

Konflikt interesów

Nie zgłoszono żadnych potencjalnych konfliktów interesów odnoszących się do tego artykułu.

©Copyright 2009 Current Medicine Group LLC, a division of Springer Science & Business Media LLC i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. Wszystkie prawa zastrzeżone w języku polskim i angielskim. Żadna część niniejszej publikacji nie może być gdziekolwiek ani w jakikolwiek sposób wykorzystywana bez pisemnej zgody Current Medicine Group LLC i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in any information retrieval system, or transmitted in an electronic or other form without prior written permission of Current Medicine Group LLC and Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

Piśmiennictwo

- interesujące
 - wyjątkowo interesujące
1. Hansson GK: Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005, 352: 1685-1695.
 2. Kovanen PT: Mast cells: multipotent local effector cells in atherothrombosis. *Immunol Rev* 2007, 217: 105-122.
 3. Tabas I, Williams KJ, Borén J: Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation* 2007, 116: 1832-1844.
 4. Kelley J, Hemontolor G, Younis W, et al.: Mast cell activation by lipoproteins. *Methods Mol Biol* 2006, 315: 341-348.
 5. Lindstedt KA, Mäyränpää MI, Kovanen PT: Mast cells in vulnerable atherosclerotic plaques—a view to a kill. *J Cell Mol Med* 2007, 11: 739-758.
 6. Mäyränpää MI, Heikkilä HM, Lindstedt KA, et al.: Desquamation of human coronary artery endothelium by human mast cell proteases: implications for plaque erosion. *Coronary Artery Dis* 2006, 17: 611-621.
 7. Miyamoto T, Sasaguri Y, Sasaguri T, et al.: Expression of stem cell factor in human aortic endothelial and smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 1997, 129: 207-213.
 8. Haley KJ, Lilly CM, Yang JH, et al.: Overexpression of eotaxin and the CCR3 receptor in human atherosclerosis: using genomic technology to identify a potential novel pathway of vascular inflammation. *Circulation* 2000, 102: 2185-2189.
 9. Galli SJ, Nakae S, Tsai M: Mast cells in the development of adaptive immune responses. *Nat Immunol* 2005, 6: 135-142.

10. Laine P, Kaartinen M, Penttilä A, et al.: Association between myocardial infarction and the mast cells in the adventitia of the infarct-related coronary artery. *Circulation* 1999, 99: 361-369.
 11. Lappalainen H, Laine P, Pentikäinen MO, et al.: Mast cells in neovascularized human coronary plaques store and secrete basic fibroblast growth factor, a potent angiogenic mediator. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004, 24: 1880-1885.
 12. Stevens RL, Adachi R: Protease-proteoglycan complexes of mouse and human mast cells and importance of their beta-tryptase-heparin complexes in inflammation and innate immunity. *Immunol Rev* 2007, 217: 155-167.
 13. Lappalainen J, Lindstedt KA, Kovanen PT: A protocol for generating high numbers of mature and functional human mast cells from peripheral blood. *Clin Exp Allergy* 2007, 37: 1404-1412.
 14. Irani AA, Craig SS, Nilsson G, et al.: Characterization of human mast cells developed in vitro from fetal liver cells cocultured with murine 3T3 fibroblasts. *Immunology* 1992, 77: 136-143.
 15. Galli SJ, Kalesnikoff J, Grimbaldeston MA, et al.: Mast cells as „tunable” effector and immunoregulatory cells: recent advances. *Annu Rev Immunol* 2005, 23: 749-786.
 16. Kaartinen M, Penttilä A, Kovanen PT: Mast cells in rupture-prone areas of human coronary atheromas produce and store TNF-alpha. *Circulation* 1996, 94: 2787-2792.
 17. Kovanen PT, Kaartinen M, Paaonen T: Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction. *Circulation* 1995, 92: 1084-1088.
 18. Galli SJ, Dvorak AM, Dvorak HF: Basophils and mast cells: morphologic insights into their biology, secretory patterns, and function. *Prog Allergy* 1984, 34: 1-141.
 19. Kawakami T, Galli SJ: Regulation of mast-cell and basophil function and survival by IgE. *Nat Rev Immunol* 2002, 2: 773-786.
 20. Kounis NG: Kounis syndrome (allergic angina and allergic myocardial infarction): a natural paradigm? *Int J Cardiol* 2006, 110: 7-14.
 21. Kovanen PT: Mast cells and degradation of pericellular and extracellular matrices: potential contributions to erosion, rupture and intraplaque haemorrhage of atherosclerotic plaques. *Biochem Soc Trans* 2007, 35: 857-861.
 22. Kaartinen M, Penttilä A, Kovanen PT: Extracellular mast cell granules carry apolipoprotein B-100-containing lipoproteins into phagocytes in human arterial intima: functional coupling of exocytosis and phagocytosis in neighboring cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995, 15: 2047-2054.
 23. Dvorak AM: Piecemeal degranulation of basophils and mast cells is effected by vesicular transport of stored secretory granule contents. *Chem Immunol Allergy* 2005, 85: 135-184.
 24. Gordon JR, Galli SJ: Mast cells as a source of both preformed and immunologically inducible TNF-alpha/cachectin. *Nature* 1990, 346: 274-276.
 25. Theoharides TC, Kempuraj D, Tegen M, et al.: Differential release of mast cell mediators and the pathogenesis of inflammation. *Immunol Rev* 2007, 217: 65-78.
 26. Fischer M, Harvima IT, Carvalho RF, et al.: Mast cell CD30 ligand is upregulated in cutaneous inflammation and mediates degranulation-independent chemokine secretion. *J Clin Invest* 2006, 116: 2748-2756.
 27. Boyle JJ: Association of coronary plaque rupture and atherosclerotic inflammation. *J Pathol* 1997, 181: 93-99.
 28. Boyce JA: Mast cells and eicosanoid mediators: a system of reciprocal paracrine and autocrine regulation. *Immunol Rev* 2007, 217: 168-185.
 29. Bäck M, Hansson GK: Leukotriene receptors in atherosclerosis. *Ann Med* 2006, 38: 493-502.
 30. Bachelet I, Levi-Schaffer F, Mekori YA: Mast cells: not only in allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006, 26: 407-425.
 31. Oksjoki R, Kovanen PT, Meri S, Pentikäinen MO: Function and regulation of the complement system in cardiovascular diseases. *Front Biosci* 2007, 12: 4696-4708.
 32. Oksjoki R, Laine P, Helske S, et al.: Receptors for the anaphylatoxin C3aR and C5aR are expressed in human atherosclerotic coronary plaques. *Atherosclerosis* 2007, 195: 90-99.
 33. Baumann U, Chouchakova N, Gewecke B, et al.: Distinct tissue site-specific requirements of mast cells and complement components C3/C5a receptor in IgG immune complex-induced injury of skin and lung. *J Immunol* 2001, 167: 1022-1027.
 34. Ylä-Herttua S, Palinski W, Butler SW, et al.: Rabbit and human atherosclerotic lesions contain IgG that recognizes epitopes of oxidized LDL. *Arterioscler Thromb* 1994, 14: 32-40.
 35. Ma H, Kovanen PT: Degranulation of cutaneous mast cells induces transendothelial transport and local accumulation of plasma LDL in rat skin in vivo. *J Lipid Res* 1997, 38: 1877-1887.
 36. Kokkonen JO: Stimulation of rat peritoneal mast cells enhances uptake of low density lipoproteins by rat peritoneal macrophages in vivo. *Atherosclerosis* 1989, 79: 213-223.
 37. Lee-Rueckert M, Kovanen PT: Mast cell proteases: physiological tools to study functional significance of high density lipoproteins in the initiation of reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 2006, 189: 8-18.
 38. Libby P, Shi GP: Mast cells as mediators and modulators of atherogenesis. *Circulation* 2007, 115: 2471-2473.
 39. • Sun J, Sukhova GK, Wolters PJ, et al.: Mast cells promote atherosclerosis by releasing proinflammatory cytokines. *Nat Med* 2007, 13: 719-724.
- These observations establish direct participation of mast cells and mast cell-derived IL-6 and interferon-gamma in mouse atherogenesis and provide new mechanistic insight into the possible links between mast cells and the pathobiology of atherogenesis.
40. • Bot I, de Jager SC, Zerneck A, et al.: Perivascular mast cells promote atherogenesis and induce plaque destabilization in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2007, 115: 2516-2525.
- This is the first study to demonstrate that mast cells play a crucial role in plaque progression and destabilization in vivo.
41. Metz M, Grimbaldeston MA, Nakae S, et al.: Mast cells in the promotion and limitation of chronic inflammation. *Immunol Rev* 2007, 217: 304-328.



Komentarz

*dr hab. n. med. Władysław Sinkiewicz, prof. UMK
II Katedra i Klinika Kardiologii CM w Bydgoszczy
UMK w Toruniu*

OSTRY ZESPÓŁ WIĘNCOWY I ALERGICZNY ZAWAŁ SERCA – RÓŻNE CZY PODOBNE KLINICZNE OBLCZYE AKTYWNOŚCI MASTOCYTA?

Profesor Petri Kovanen, dyrektor Wihuri Research Institute w Helsinkach, jest niekwestionowanym autorytetem na polu badań nad patofizjologią chorób sercowo-naczyniowych. Komentowany artykuł stanowi podsumowanie aktualnej wiedzy eksperymentalnej w świetle wyników badań własnych autora i jego zespołu w zakresie roli komórek tucznych w rozwoju miażdżycy i jej następstw.

Jak aktywność prozapalnej komórki – mastocyta – przekłada się na obraz kliniczny? Czy ostry zespół wieńcowy to wspólny obraz kliniczny destabilizacji blaszki miażdżycowej przez mediatory zapalne aktywowanej komórki tucznej przez różne czynniki, w tym reakcje alergiczne?

Koncepcja roli mastocytów w destabilizacji blaszki miażdżycowej nie jest odkryciem ostatnich lat. Już w 1953 roku Constantinides przypisał mastocytom główną rolę w destabilizacji blaszki miażdżycowej [1], a w 1958 roku Pomerance zaobserwował, że liczba komórek tucznych w przydanie naczyń wzrastała z progresją miażdżycy, przy czym większą liczbę mastocytów stwierdzał w naczyniach wieńcowych zawierających świeże i organizujące się skrzepliny, a mniejszą przy skrzeplinach w pełni zorganizowanych [2]. W następnych latach stwierdzono, że rozwój zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych był związany z większą liczbą komórek tucznych nie tylko w przydanie naczyń wieńcowych, ale znajdujących też między myocytami i w intymie naczyń. Liczba ta przekraczała 200-krotnie liczbę komórek w miejscach tętnic niezmiennych chorobowo [3]. Liczne komórki tuczne znajdowano najliczniej w miejscach pękniętych blaszek miażdżycowych u chorych z zawałem, a zwłaszcza w miejscach brzeżnych blaszek, które są najbardziej podatne na pęknięcie [4].

Jak podkreśla autor artykułu, liczba i różnorodność mediatorów uwalnianych z mastocytów w procesach patologicznych może ukazywać, w zależności od rodzaju pobudzenia, różną aktywność komórki tucznej. Opracowanie metody oznaczania tryptazy z dłuższym okresem półtrwania niż histamina (90 vs 8 minut) jako jednego z głównych i swoistych markerów aktywacji mastocytów otworzyło perspektywę na możliwość klinicznej oceny aktywności komórki tucznej.

Czy przenosząc wyniki badań eksperymentalnych na warunki kliniczne u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi możemy przekonująco oceniać aktywność prozapalną mastocytów?

Na to pytanie na podstawie dotychczasowych wyników badań nie można udzielić jednoznacznie twierdzącej odpowiedzi. Co prawda, w obserwacjach polskich autorów stwierdzano podwyższone stężenie tryptazy u chorych z niestabilną dławicą piersiową [5] i chorych z zawałem bez uniesienia odcinka ST [6], ale z kolei badacze grupy Kovanena [7] nie stwierdzali podwyższonych stężeń tryptazy zarówno u pacjentów z dławicą wysiłkową, u chorych z dławicą niestabilną i chorych z zawałem serca. Podobnie van Haelst i wsp. nie stwierdzali różnic w stężeniach tryptazy w surowicy pomiędzy chorymi ze świeżym zawałem serca, niestabilną dławicą piersiową i osobami z grupy kontrolnej [8]. Cuccolo i wsp. obserwowali co prawda podwyższone stężenia tryptazy w czasie epizodów bólowych spontanicznej dławicy piersiowej, ale nie po niedokrwieniu prowokowanym ergonowiną, co sugeruje, że komórki tuczne w niestabilnej dławicy piersiowej może aktywować nieznany bodziec [9]. Edston i Hage-Hamsten, oznaczając pośmiertne stężenia tryptazy w naczyniach wieńcowych u zmarłych nagłą śmiercią osób z zakrzepem w naczyniu wieńcowym, nie stwierdzili różnic w stężeniach tryptazy, w porównaniu z osobami zdrowymi, mimo że liczba mastocytów w naczyniach wieńcowych była statystycznie o wiele wyższa niż w grupie kontrolnej [10].

Komentując wyniki cytowanych obserwacji, należy zwrócić uwagę, że liczba i różnorodność mediatorów uwalnianych z mastocytów w procesach patologicznych mogą ukazywać, w zależności od rodzaju pobudzenia i czynnika wywołującego, różny stopień aktywności mastocyta. Według Marone'a i wsp., komórki tuczne serca ludzkiego różnią się od innych mastocytów m.in. tym, że ich stymulacja może być aktywowana zarówno przez czynniki immunologiczne, jak i nieimmunologiczne, na przykład przez cząsteczki utlenionych LDL czy endotelinę. Ponadto mastocyty sercowe różnią się od komórek tucznych zlokalizowanych w innych anatomicznie miejscach, np. w skórze czy płucach, nie tylko funkcją i zawartością mediatorów zapalnych, ale ich lokalizacja w samej tkance serca ma również istotne znaczenie dla aktywności komórek i wydzielanych markerów, których stężenia osoczowe nie zawsze osiągają próg uchwytany w badaniach aktualnie stosowanymi metodami [11].

Klasycznym przykładem stymulacji komórki tucznej jest jej aktywacja-degranulacja poprzez immunoglobulinę E związaną z odpowiednim antygenem i połączoną z komórką za pośrednictwem receptorów o wysokiej swoistości $Fc\epsilon RI$.

Objawy niedokrwienia mięśnia sercowego towarzyszące reakcjom alergicznym określane są w piśmiennictwie mianem zespołu Kounisa (alergicznego dławicy piersiowej lub alergicznego zawału serca). Od ogłoszenia przez Kounisa teorii skurczu naczyń wieńcowych indukowanego histaminą w przebiegu reakcji alergicznych w 1991 roku, w piśmiennictwie można coraz częściej znaleźć opisy dobrze udokumentowanych przypadków niedokrwienia mięśnia sercowego w takim mechanizmie. Pierwszy przypadek zawału serca w czasie reakcji alergicznej na penicylinę został opublikowany w *American Heart Journal* w 1950 roku [12].

Zagrażające życiu reakcje alergiczne z zajęciem układu krążenia występują z częstością 7,9-9,1 na 100 000 populacji i dotyczą w 10% żywności, w 18% leków, a w 59% przypadków jadu owadów [13]. Przypuszcza się, że podobne zmiany (skurcz naczyń lub uszkodzenie wcześniej istniejącej blaszki miażdżycowej) mogą dotyczyć także krążenia mózgowego. Nie można wykluczyć, że narządowe reakcje alergiczne są odpowiedzialne za skurcz naczyń wieńcowych w czasie koronarografii. Należy się też zastanowić, czy mechanizmy alergiczne nie odpowiadają za większą niż obecnie rozpoznawane, część nagłych zgonów sercowych.

Jeżeli dochodzi do niedokrwienia mięśnia sercowego, ból w klatce piersiowej o charakterze dławicowym najczęściej rozwija się w kilkadziesiąt minut po zadziałaniu czynnika alergicznego [14]. Niedokrwienie mięśnia sercowego w przebiegu reakcji anafilaktycznej może być konsekwencją niestabilności układu krążenia (spadek wieńcowego ciśnienia perfuzyjnego) i nie różni się wówczas patofizjologicznie od zaburzeń obserwowanych we wstrząsie, niezależnie od jego etiologii. Niedokrwienie mięśnia sercowego może być jednak wywołane samym tylko kurczem naczyń w przebiegu reakcji alergicznej w mięśniu sercowym, nawet przy braku objawów alergii innych narządów. Innym objawem alergii swoistej narządowo jest migotanie komór po uządleniu przez osę bez innych towarzyszących objawów [15].

Bardzo ważnym elementem badania klinicznego w przypadku podejrzenia zespołu Kounisa jest poza oznaczeniem stężenia enzymów sercowych i troponin, potwierdzenie alergicznej etiologii niedokrwienia mięśnia sercowego poprzez pomiar osoczowych stężeń tryptazy – bezpośrednio po początku objawów, po godzinie i po 6-24 godzinach [16].

Rozróżnia się dwa typy zespołu Kounisa [17]. Typ I występuje u pacjentów z angiograficznie prawidłowymi naczyniami wieńcowymi, a skurcz jest jedynym zjawiskiem odpowiedzialnym za wystąpienie

niedokrwienia. Prawdopodobnym mechanizmem umożliwiającym wystąpienie skurczu naczyniowego jest dysfunkcja śródbłonna. W typie II stwierdza się współistnienie zmian miażdżycowych, a obkurczenie ściany naczynia prowadzi do pęknięcia blaszki miażdżycowej najczęściej na jej obrzeżu. W wyniku uszkodzenia blaszki odsłonięciu ulega materiał trombogeny i zapoczątkowany zostaje proces krzepnięcia. Naczynie wieńcowe zostaje więc zamknięte w mechanizmie typowym dla klasycznych ostrych zespołów wieńcowych z rozwojem zawału i jego powikłań łącznie. Sugeruje się, że osoby z atopią, wykazując większą skłonność do nadmiernej degranulacji komórek tucznych, są bardziej narażone na destabilizację blaszki miażdżycowej tętnicy wieńcowej w przebiegu reakcji alergicznych niż osoby bez atopii [18].

Można się więc zastanawiać, czy nie istnieje wspólna prozapalna ścieżka dla niealergicznych i alergicznych zespołów wieńcowych? Przecież mediatory: histamina, neutralne proteazy, produkty kwasu arachidonowego, czynnik aktywujący płytki, czynniki wzrostowe, TNF α i różnorodność cytokin i chemokin wydzielanych z degranulowanych komórek tucznych, stwierdza się w podwyższonych stężeniach zarówno w jednej, jak i drugiej sytuacji klinicznej. Czy zespół Kounisa nie może być więc uważany za wyrazisty model kliniczny, którego etiopatogeneza rzuca światło na potencjalne strategie terapeutyczne stabilizujące błonę komórki tucznej i przez to chroniące blaszkę miażdżycową w pierwotnej i wtórnej prewencji ostrych zespołów wieńcowych?

Należy mieć nadzieję, że nie tylko wyniki badań eksperymentalnych [19], ale przyszłe badania kliniczne przyniosą na to pytanie twierdzącą odpowiedź.

Piśmiennictwo:

1. Constantinides P: Mast cells and susceptibility to experimental atherosclerosis. *Science* 1953, 117: 505-506.
2. Pomerance A. Peri-arterial mast cells in coronary atheroma and thrombosis. *J Pathol Bacteriol* 1958, 76: 55-70.
3. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005, 16: 1685-1695.
4. Kovanen PT, Kaartinen M, Paavonen T: Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction. *Circulation* 1995, 92: 1084-1088.
5. Sinkiewicz W: Tryptaza – marker aktywności komórki tucznej w ostrych zespołach wieńcowych. *Folia Cardiologica* 2002, 93: 209-215.
6. Filipiak KJ, Tarchalska-Krynska B, Opolski G et al.: Trypsinase levels in patients after acute coronary syndromes: the potential new marker of an unstable plaque? *Clin Cardiol* 2003, 8: 366-372.
7. Kervinen H, Kaartinen M, Mäkynen H i wsp. Serum trypsinase levels in acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2005, 104 (2): 138-143.
8. van Haelst PL, Timmer JR, Crijns HJ, et al.: No long lasting or intermittent mast cell activation in acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2001, 78: 75-80.

9. Cuculo A, Summaria F, Schiavino D, et al.: Tryptase levels are elevated during spontaneous ischemic episodes in unstable angina but not after the ergonovine test variant angina. *Cardiologia* 1998, 43: 189-193.
10. Edston E, van Hage-Hamsten M: Immunoglobulin E, mast cell-specific tryptase and the complement system in sudden death from coronary artery thrombosis. *Int J Cardiol* 1995, 52: 77-81.
11. Marone G, de Crescenzo G, Adt M: Immunological characterization and functional importance of human mast cells. *Immunopharmacology* 1995, 31: 1-18.
12. Pfister CW, Pllice SG: Acute myocardial infarction during a prolonged allergic reaction to penicillin. *Am Heart J* 1950, 40: 945-947.
13. Helbling A, Humi T, Mueller UR, Pichler WJ: Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940 000 inhabitants of the Swiss Canton Bern. *Clin Exp Allergy* 2004, 34: 285-290.
14. Sobański P, Sinkiewicz W, et al.: Myocardial infarction provoked by anaphylactic reaction to wasp sting. *Alergia Astma Immunologia* 2006, 4: 218-22.
15. Quercia O, Emiliani F, Foschi FG, Stefanini GF: Ventricular fibrillation after a hymenoptera sting. *Int J Cardiol* 2008, 1: e5-e7.
16. Axon AD, Hunter JM: Editorial III: Anaphylaxis and anaesthesia--all clear now? *Br J Anaesth* 2004, 4: 501-504.
17. Kounis NG: Kounis syndrome (allergic angina and allergic myocardial infarction): a natural paradigm? *Int J Cardiol* 2006 Jun 7, 1: 7-14.
18. Nikolaidis LA, Kounis NG, Gradman AH: Allergic angina and allergic myocardial infarction: a new twist on an old syndrome. *Can J Cardiol* 2002, 18: 508-511.
19. Nemmar A, Hoet PHM, Vermeylen J, et al.: Pharmacological stabilization of mast cells abrogates late thrombotic events induced by diesel exhaust particles in hamsters. *Circulation* 2004, 110: 1670-1677.



Komentarz

*prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego*

DLACZEGO KARDIOLOG POWINIEN INTERESOWAĆ SIĘ MASTOCYTAMI?

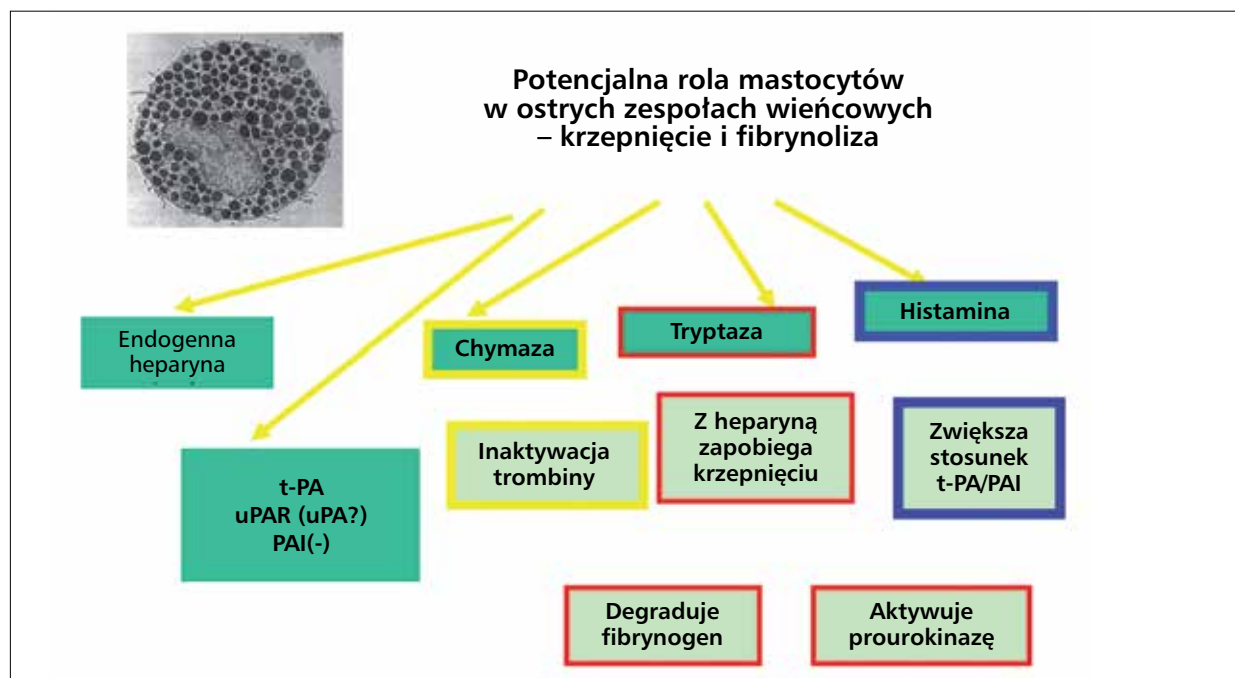
Grupa fińskich badaczy skupiona wokół Petri T. Kovanena od wielu lat zajmuje się zaniedbaną i niedocenianą komórką występującą w blaszkach miażdżycowych – mastocytom. Śledzę prace tej grupy na bieżąco i wiem, że ich mastocytowe apetyty sięgają o wiele dalej. Sugerują oni udział mastocytów w niedokrwieniu ośrodkowego układu nerwowego i udarach mózgu [1], w wybranych typach zapaleń naczyń [2], w apoptozie śródbłonna [3], w metabolizmie cholesterolu HDL [4], degradacji zrębu łącznotkankowego [5], chorobach reumatycznych [6], stenozie aortalnej [7], a nawet powiązania mastocytów z chorobami przyzębia [8]. Niniejszy numer *Kardiologii po Dyplomie* zawiera artykuł poglądowy tego autora, odśladający niektóre aspekty aktualnej wiedzy o potencjalnej roli tych komórek w aterogenezie. Z pełnym uznaniem odnoszę się do wiedzy i osiągnięć tej grupy, chociaż należę do zespołu kilku badaczy, którzy od lat zgłaszają zgoła odmienne od grupy Kovanena wyniki badań dotyczących stężenia tryptazy – markera degranulacji mastocytów w ostrych zespołach wieńcowych i miażdżycy naczyń wieńcowych [9-11].

Mastocyty (zwane również w polskim piśmiennictwie medycznym – komórkami tucznyymi) są bliższe alergologom niż kardiologom. To w końcu alergologowie zajmują się na co dzień degranulacją komórek tucznych i markerami tej degranulacji – histaminą, tryptazą i chymazą. Odkrycia ostatnich lat pobeżnie przedstawione w artykule przez

Kovanena wraz z opisaniem w 1991 roku zespołu Kounisa (alergiczna postać zawału serca) dają jednak podstawy do łączenia wiedzy kardiologicznej z alergologiczną (kardioalergologia?), co w Polsce z powodzeniem czyniły przed laty prace prof. Szczeklika z Krakowa, a obecnie prof. Sinkiewicza z Bydgoszczy [12-14].

Warto zapamiętać z artykułu ważną uwagę, aby nie postrzegać komórek tucznych jedynie jako komórek prozapalnych. Reakcja zapalna w ścianie tętniczej (i w blaszce miażdżycowej) obejmuje również elementy, które trzeba traktować jako naprawcze lub nawet gojące, stąd też – pisze Kovanen – „istnieje możliwość działania komórek tucznych jako korzystnych czynników, podobnie jak postuluje się to w odniesieniu do roli tych komórek w innych przewlekłych chorobach zapalnych.” Jakie potencjalnie korzystne działania mastocytów i ich degranulacji ma Kovanen na myśli? O czym powinien pamiętać kardiolog?

Podstawową wiedzę dla kardiologa zaproponowałem na dołączonej do komentarza rycinie. Proszę zwrócić uwagę, że mastocyt to bogate źródło substancji profibrynolitycznych i przeciwkrzepliwych (mediatory zaznaczone na rycinie na ciemno-zielonym tle). Wiele z jego uwolnionych mediatorów po degranulacji komórki tucznej wykazuje potencjalnie korzystne działanie, rozpuszczając zakrzep na blaszce i korzystnie modulując endogenny układ fibrynolizy. Mastocyt uwalnia t-PA (tkankowy aktywator plazminogenu), prawdopodobnie uPA (urokinazopodobny aktywator plazminogenu – na rycinie za-



RYCINA

Potencjalne korzystne działanie mediatorów zdegranulowanej komórki tucznej w modelu ostrych zespołów wieńcowych; znaczenie poszczególnych skrótów i użytych kolorów na rycinie – patrz tekst komentarza; rycina autorska – K.J. Filipiak, 2009.

znaczone to prawdopodobieństwo znakiem zapytania), na pewno wydziela receptor dla uPA (uPAR), jest też bodajże jedyną ludzką komórką syntetyzującą t-PA, a niewalniająca jednocześnie przeciwdziałających mu inhibitorów aktywatorów plazminogenu (PAI – na rycinie brak wydalania ich przez mastocyty zaznaczono minusem). Jest jeszcze: endogenna heparyna, tryptaza, chymaza i histamina (na rycinie ich korzystne działanie przeciwkrzepliwo-profibrynolityczne zaznaczono tymi samymi kolorami – obwodami ramek: żółtą dla chymazy, czerwoną dla tryptazy, niebieską dla histaminy). Czy znają Państwo „bardziej przyjazną” kardiologom komórkę? Czy może ona być w pewnych sytuacjach naszym sprzymierzeńcem? Pozostawiam czytelników *Kardiologii po Dyplomie* z tymi przemyśleniami i, mam nadzieję, zasiadnym ziarnem zainteresowania tą intrygującą komórką.

Piśmiennictwo:

1. Strbian D, Kovanen PT, Karjalainen-Lindsberg ML: An emerging role of mast cells in cerebral ischemia and hemorrhage. *Ann Med* 2009, 1: 1-13. [Epub ahead of print].
2. Mäyränpää MI, Trosien JA, Nikkari ST, Kovanen PT: Mast cells associate with T-cells and neointimal microvessels in giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2008, 26 (3 Suppl 49): S63-66.
3. Heikkilä HM, Lähti S, Leskinen MJ, et al.: Activated mast cells induce endothelial cell apoptosis by a combined action of chymase and tumor necrosis factor-alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008, 28 (2): 309-14.
4. Lee-Rueckert M, Vikstedt R, Metso J, et al.: Association of cholesterol ester transfer protein with HDL particles reduces its proteolytic inactivation by mast cell chymase. *Jauhiainen M, Kovanen PT. J Lipid Res* 2008, 49 (2): 358-68.
5. Kovanen PT: Mast cells and degradation of pericellular and extracellular matrices: potential contributions to erosion, rupture and intraplaque haemorrhage of atherosclerotic plaques. *Biochem Soc Trans* 2007, 35 (Pt 5): 857-61.
6. Sandler C, Lindstedt KA, Joutsiniemi S, et al.: Selective activation of mast cells in rheumatoid synovial tissue results in production of TNF-alpha, IL-1beta and IL-1Ra. *Inflamm Res* 2007, 56 (6): 230-9.
7. Helske S, Syväranta S, Kupari M, et al.: Possible role for mast cell-derived cathepsin G in the adverse remodeling of stenotic aortic valves. *Eur Heart J* 2006, 27 (12): 1495-504.
8. Oksaharju A, Lappalainen J, Tuomainen AM, et al.: Pro-atherogenic lung and oral pathogens induce an inflammatory response in human and mouse mast cells. *J Cell Mol Med* 2008 Feb 24. [Epub ahead of print]
9. Filipiak KJ, Tarchalska-Krynska B, Opolski G, et al.: Trypsin levels in patients after acute coronary syndromes: the potential new marker of an unstable plaque? *Clin Cardiol* 2003; 26 (8): 366-72.
10. Kervinen H, Kaartinen M, Mäkyinen H, et al. Serum trypsin levels in acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2005; 104 (2): 138-43.
11. Deliargyris EN, Upadhyaya B, Sane DC, et al. Mast cell trypsinase: a new biomarker in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2005; 178 (2): 381-6.
12. Sinkiewicz W, Błazejewski J, Bujak R, et al. Immunoglobulin E as a marker of the atherothrombotic process in patients with acute myocardial infarction. *Cardiol J* 2007; 14 (3): 266-73.
13. Szczeklik A, Dropiński J, Góra PF. Serum immunoglobulin E and sudden cardiac arrest during myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 1993; 4 (11): 1029-32.
14. Szczeklik A, Sladek K, Szczerba A, Dropiński J. Serum immunoglobulin E response to myocardial infarction. *Circulation* 1988; 77 (6): 1245-9.