

## Тучные клетки – ключевые участники патогенеза иммуновоспалительных заболеваний

Баглай Е.О., Дубиков А.И.

ГБОУ ВПО  
«Тихоокеанский  
государственный  
медицинский  
университет»  
Минздрава России,  
Владивосток, Россия  
690002 Владивосток,  
проспект Острякова, 2

Pacific State Medical  
University, Ministry of  
Health of Russia,  
Vladivostok, Russia  
2, Ostryakov Prospect,  
Vladivostok 690002

**Контакты:** Екатерина  
Олеговна Баглай;  
[bagl86@mail.ru](mailto:bagl86@mail.ru)

**Contact:**  
Ekaterina Baglai;  
[bagl86@mail.ru](mailto:bagl86@mail.ru)

Поступила 14.03.14



**Баглай Е.О.** –  
аспирант кафедры факультетской  
терапии ГБОУ ВПО  
«Тихоокеанский государственный  
медицинский университет»  
Минздрава России



**Дубиков А.И.** –  
заведующий кафедрой  
факультетской терапии ГБОУ ВПО  
«Тихоокеанский государственный  
медицинский университет»  
Минздрава России,  
докт. мед. наук, профессор

Тучные клетки являются неотъемлемым звеном патогенетической цепочки иммунного воспаления в тканях организма при различных заболеваниях. Недостаточно изученными остаются механизмы реализации провоспалительных эффектов тучных клеток. Их изучение может способствовать оптимизации терапии различных заболеваний, в том числе хронических артритов.

**Ключевые слова:** тучные клетки; воспаление; ревматоидный артрит; аутоиммунитет.

**Для ссылки:** Баглай ЕО, Дубиков АИ. Тучные клетки – ключевые участники патогенеза иммуновоспалительных заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):182–189.

### MAST CELLS ARE KEY PARTICIPANTS IN THE PATHOGENESIS OF IMMUNOINFLAMMATORY DISEASES Baglay E.O., Dubikov A.I.

Mast cells are an integral component of the pathogenetic chain of immune inflammation in the body's tissues in different diseases. The mechanisms underlying the proinflammatory effects of mast cells remain inadequately investigated. Their study may contribute to the optimization of therapy for different diseases, including chronic arthritis.

**Key words:** mast cells; inflammation; rheumatoid arthritis; autoimmunity.

**For reference:** Baglay EO, Dubikov AI. Mast cells are key participants in the pathogenesis of immunoinflammatory diseases. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(2):182–189.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-182-189>

Тучные клетки (ТК) традиционно рассматривались в качестве клеток врожденного иммунитета, действующих как первичные эффекторы при многих бактериальных инфекциях, и длительно считались эффективными участниками аллергических реакций. Однако последние достижения в сфере изучения аутоиммунных заболеваний показали, что ТК играют определенную роль в адаптивном иммунном ответе, обостряя течение заболевания [1]. На мышинных моделях рассеянного склероза (РС), ревматоидного артрита (РА) и буллезного пемфигоида (БП) была установлена патологическая роль ТК в патогенезе воспаления.

Как при инфекционном процессе, так и при аллергических реакциях ТК необходи-

мы для эффективного привлечения нейтрофилов в места воспаления [1–4]. Хотя данная реакция нейтрофилов, обусловленная действием ТК, является защитной при инфекциях, теоретически допускается, что нейтрофилы способствуют локальному увеличению сосудистой проницаемости и выходу клеток воспаления, ведущему к повреждению тканей. Многие детали нуждаются в уточнении. Недостаточно изучены механизмы активации ТК при различных патологических процессах [2–6]. Мало известно о том, насколько значимы медиаторы, выделяемые ТК, и вовлечены ли они во взаимодействие с другими клетками, в том числе с Т-лимфоцитами, В-клетками и астроцитами, при развитии заболеваний различной этиологии.

**Целью** обзора является анализ данных, подтверждающих участие ТК в развитии различных аутоиммунных заболеваний.

#### Мастоцит – универсальная иммунная клетка

ТК, развивающиеся из CD34+ гемопоэтических клеток-предшественников костного мозга и циркулирующие в крови в незрелом виде, являются частью системы врожденного иммунитета. Только после образования постоянного пула в определенной ткани они завершают свою тканеспецифическую дифференцировку и созревание [1]. ТК рассматриваются как первичное звено защиты против инфекции благодаря их повсеместной распространенности в таких структурах, как кожа, пищеварительный, респираторный и мочеполовой тракт [3]. Выявлена их тесная взаимосвязь с кровеносными и лимфатическими сосудами, нервами. Подобная особенность позволяет ТК реализовывать множество защитных функций и принимать участие в патологических процессах, включая ангиогенез, репарацию и воспаление [2, 3, 5].

ТК могут оказывать влияние на широкий спектр физиологических явлений, в том числе благодаря своей способности активироваться посредством как «иммунных», так и «неиммунных» стимулов. Известна роль ТК в IgE-зависимых реакциях гиперчувствительности. Тканевые ТК являются основной клеточной популяцией, экспрессирующей FcεRI-рецептор, который при взаимодействии с комплексом IgE–антиген индуцирует высвобождение некоторого количества преформированных молекул, накопленных в гранулах ТК, в том числе гистамина, серотонина, триптазы, химазы, а также медиаторов, полученных из липидов, простагландина D2 и лейкотриена B4.

Перечисленные медиаторы оказывают разностороннее воздействие на такие острофазовые компоненты аллергической реакции, как, например, вазодилатация, локальное или системное увеличение сосудистой проницаемости, сокращение гладкой мускулатуры и секреция слизи. Активация ТК вызывает высвобождение вновь образованных медиаторов, которые могут запускать более тяжелые и длительные «поздние» аллергические реакции [4].

IgE-независимая активация ТК преобладает при «неаллергических» реакциях. ТК могут быть активированы посредством комплексов IgE–антиген, PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns, патоген-ассоциированные молекулярные паттерны), взаимодействия клетка–клетка, цитокинов, некоторых лекарств, гормонов и таких физических активаторов, как температура и давление. Данные стимулы могут вызывать высвобождение как преформированных, так и вновь синтезированных медиаторов, в том числе цитокинов и хемокинов, и регулировать экспрессию рецепторов на ТК, делать возможным прямое (клетка–клетка) взаимодействие с Т- и В-лимфоцитами [4, 6].

За последние 10 лет стало очевидным, что ТК являются «ведущими игроками» в защите от некоторых бактериальных, паразитарных и вирусных инфекций. При бактериальных инфекциях, вызванных *Citrobacter rodentium*, *E. coli* и *Helicobacter felis*, наиболее важную роль ТК является синтез фактора некроза опухоли α (ФНОα) и лейкотриенов, которые способствуют раннему привлечению нейтрофилов, усиливая защитные реакции организма [7, 8]. При глистных инвазиях желудочно-кишечного тракта ТК способствуют их разрешению путем выработки растворимых медиаторов (например, лейкотриенов, простагланди-

нов, гистамина, Th2-подобных цитокинов и протеаз), что активизирует ламинарный ток крови, нервную стимуляцию, моторику кишечника, сдерживает развитие воспаления в кишечнике, вызывая удаление паразитов [9, 10].

Большая часть исследований ТК при вирусных инфекциях были сконцентрированы на их роли при инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека. Предполагается, что ТК выполняют две функции в патогенезе синдрома приобретенного иммунодефицита. Во-первых, они являются индуцируемым резервуаром вирусных копий [11, 12]. Во-вторых, на всем протяжении инфекции вирусные копии, сбрасывая гликопротеин gp120, постоянно активируют ТК и базофилы посредством IgE, связанного с FcεRI-рецептором, вызывая Th2-управляемую ответную реакцию. Последняя ослабляет защитный противовирусный иммунный ответ [13].

Некоторые особенности иммунного ответа при аутоиммунных заболеваниях и классических аллергических реакциях очень похожи. Складывается впечатление, что важен не характер антигена и место его фиксации, а вариант иммунного ответа, который протекает по гиперергическому типу и определяет патофизиологию заболевания. Возможно, не только Т-клеточные субпопуляции играют основную роль в инициации и управлении иммунным ответом в ткани-мишени, но и другие клетки в равной степени вносят вклад в повреждение тканей в процессе воспаления. Растущая совокупность доказательств свидетельствует, что ТК способны вызывать обострение некоторых аутоиммунных заболеваний.

#### Современные модели изучения тучных клеток

Хотя изучение культур клеток было полезным для расшифровки молекулярной основы действия ТК, значимость данных, полученных *in vitro* в патофизиологии болезни, часто не ясна.

Наиболее точное доказательство участия ТК в процессах получено *in vivo* в исследованиях двух линий мышей с недостаточностью ТК: ((WBxС57BL/6) *F1-KitW/KitWv* (W/Wv) и *C57BL/6KitWsh/KitWsh* (W-sash)). У этих мышей имеется мутация в гене *c-kit*, исторически именуемом как локус белой пятнистости (W). Мутация определяет снижение активности тирозинкиназа-зависимого сигнала *c-kit*, необходимого для надлежащего развития и выживания ТК. W/Wv и W-sash мутации вызывают фенотипические отклонения: у W/Wv мышей – анемию, нейтропению, нарушение меланогенеза и бесплодие, в то время как у фертильных и неанемичных W-sash мышей – нейтрофилез, нарушение пигментации кожи, доказанный неврозоподобный фенотип и развивающуюся со временем деплецию ТК с достижением абсолютного дефицита к возрасту 10–12 нед [14].

Для подтверждения вклада ТК в формирование специфического фенотипа их популяции могут быть воспроизведены на мышах посредством системных или локальных инъекций. Такие «инокулирующие» методики используются для того, чтобы определить, какая локальная субпопуляция ТК значима для развития заболевания, что является трудной задачей, поскольку ТК встречаются повсеместно во всех видах тканей. Например, внутривенное введение ТК восстанавливает их популяцию в любой периферической ткани, но не в паренхиме ЦНС, интракраниальное же введение – в области твердой и мягкой мозговых оболочек и в шейных лимфатических узлах, а внутрикожное – локально в области кожной инъекции.

Несмотря на то что данные модели отвечают современным стандартам функционального анализа ТК, продолжается поиск лучших моделей. Существует острая необходимость в получении ТК с модифицированным геномом.

### Тучные клетки и рассеянный склероз

РС — это заболевание с прогрессирующей демиелинизацией ЦНС, характеризующееся наличием распространенного воспалительного поражения головного и спинного мозга. Симптомы РС являются результатом нарушения передачи нервного импульса по миелинизированным нервным волокнам в ЦНС и включают зрительные нарушения, расстройство функций кишечника и мочевого пузыря, а также сенсорные и моторные нарушения. Могут иметь место когнитивные расстройства, включающие потерю памяти, снижение внимания и замедление обработки информации. ЭАЭ (сочетанное воспаление головного и спинного мозга) является изученной моделью РС на грызунах, которая была впервые описана более 50 лет назад [11, 12]. Как и РС, ЭАЭ характеризуется ранним повреждением гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что способствует появлению воспалительных очагов клеточной инфильтрации в ЦНС с «прицельным» разрушением миелина и олигодендроцитов (клеток, продуцирующих миелин) [15]. Демиелинизация аксонов, часто (при пересечении аксона) сопровождающаяся отеком, ведет к прогрессирующему параличу. CD4 Т-лимфоциты, специфичные для антигенов миелина, являются главными инициаторами патологического иммунного ответа при ЭАЭ. Секретирующие интерферон  $\gamma$  (ИФН $\gamma$ ) Т-хелперы 1-го типа и продуцирующие интерлейкин 17 (ИЛ17) и ИЛ9 клетки Th17 и Th9 также участвуют в развитии заболевания [15]. Специфическая роль этих клеток при РС до сих пор не ясна.

Впервые вклад ТК в развитие РС был определен более 100 лет назад, и данные, подтверждающие их участие в патогенезе РС, продолжают накапливаться [16]. Увеличенное количество ТК обычно наблюдают в местах воспалительной демиелинизации головного и спинного мозга [17, 18]. Повышение уровня триптазы — специфической протеазы ТК —

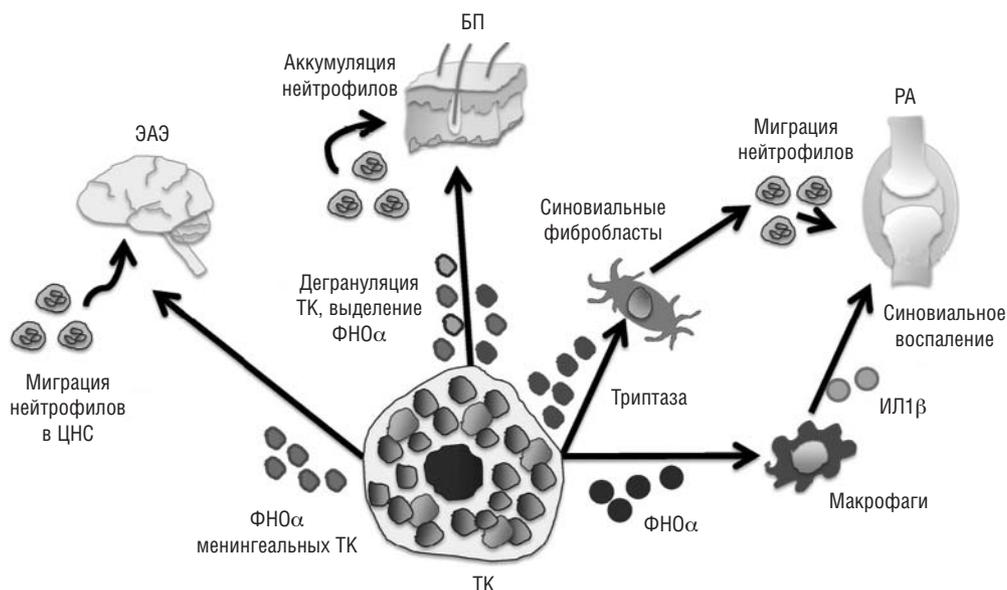
определяется в спинномозговой жидкости пациентов с РС [19]. Секвенирование РНК из очагов поражений при РС показало, что активность транскриптов, кодирующих триптазу, гистамин R1 и рецепторы к IgE, значительно увеличивается.

В условиях эксперимента протеазы ТК разрушают миелин, который непосредственно стимулирует дегрануляцию ТК [20–22]. Лечение ингибиторами дегрануляции ТК (проксикромил), антагонистами рецепторов ангиотензина (ципрогептадин) или препаратами, вызывающими высвобождение вазоактивных аминов из гранул ТК (резерпин), препятствует развитию ЭАЭ [22–24].

Наиболее яркое доказательство участия ТК в механизмах развития ЭАЭ продемонстрировано в исследованиях на мышиных моделях линии W/Wv [25]. В этой модели заболевание вызывается иммунизацией MOG (35–55) белком в сочетании с полным адьювантом Фрейнда и коклюшным токсином.

Недостаток (либо дефект/неполноценность) ТК ведет к развитию заболевания со значительно более скудными клиническими проявлениями. Последние исследования показали участие в процессе ФНО $\alpha$ , синтезируемого менингеальными ТК [25]. Принимая во внимание способность ТК привлекать нейтрофилы в места инфекционного и инфекционно-аллергического ответа, можно думать, что начало ЭАЭ связано с миграцией нейтрофилов в менингеальные оболочки и, далее, в паренхиму ЦНС, где они активно продуцируют ФНО $\alpha$  (см. рисунок) [25].

На мышах новой линии SJL, характеризующейся дефицитом ТК, вновь подтверждена их роль в развитии модели РС [26, 27]. Участие нейтрофилов в развитии РС некоторыми авторами подвергается сомнению, поскольку эти клетки не обнаруживаются в зрелых бляшках при РС [28]. Однако последние исследования показали, что нейтрофилы являются непременным условием повышения проницаемости ГЭБ и развития симптомов заболевания при первично прогрессирующем ЭАЭ [29]. Таким образом, единственная возможная роль ТК при ЭАЭ, а следовательно, и при РС — привлечение и активация нейтрофилов, что становится возможным в условиях повышения проницаемости ГЭБ.



Роль ТК в иммунном воспалении [3]. ЭАЭ — экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит, ИЛ — интерлейкин

### Тучные клетки и ревматоидный артрит

РА является хроническим воспалительным заболеванием, способным поражать многие ткани, хотя первичной целью иммунного ответа является синовиальная оболочка суставов. При РА клетки синовиальной оболочки, главным образом синовиальные фибробласты, подвергаются гиперплазии, образуя «синовиальный паннус», который, распространяясь на хрящ и кость, разрушает их [30]. Хотя РА рассматривается как аутоиммунное заболевание, специфический аутоантиген-мишень не установлен. Ревматоидный фактор, специфичный для Fc-фрагмента IgG, и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду характерны для пациентов с РА [22].

Существует множество экспериментальных моделей для изучения РА, но только три из них используются наиболее широко. У мышей линии K/VxN спонтанно развивается быстропрогрессирующий артрит с ранним дебютом, вызванный аутоантигенами, которые связываются с глюкозо-6-фосфат изомеразой. Сыворотка K/VxN мыши, способствующая развитию заболевания, может пассивно передавать его большинству видов мышей-реципиентов при аутоантигено-индуцированном артрите (АИА) [22]. Коллаген-индуцированный артрит (КИА) вызывается путем иммунизации гетерологичным вторым типом коллагена и полным адьювантом Фрейнда.

Роль ТК была впервые показана на модели АИА, индуцированного в двух группах мышей с дефицитом этого типа клеток, SI/Sid и W/Wv [23]. У этих мышей не было выявлено ни клинических, ни гистологических признаков артрита. Восприимчивость к развитию экспериментального артрита возвращалась после инфузии пула ТК [23].

В норме ТК присутствуют в синовиальной оболочке здоровых людей, но у пациентов с РА они обнаруживаются в увеличенном количестве [24]. Более того, очевидно, что цитокины и протеазы, продуцируемые ТК, в особенности ФНО $\alpha$ , ИЛ1 $\beta$ , ИЛ17 и триптаза, активно участвуют в патогенезе РА [24]. Имеются данные, что ТК являются главным источником ИЛ17 в синовии больных РА [24]. Активированные ТК, находящиеся здесь, также продуцируют ФНО $\alpha$  *de novo*, который в свою очередь стимулирует синтез ИЛ1 $\beta$  (см. рисунок) [25]. Триптаза синовиальной оболочки способна образовывать комплексы с гепарином и оказывать стимулирующее действие на синовиальные фибробласты [27]. Кроме того, триптаза способна усиливать влияние хемотаксических факторов нейтрофилов при АИА, что наводит на мысль о косвенной роли ТК в привлечении нейтрофилов при РА (см. рисунок) [26]. Вызванная триптазой активация протеаза-активированного рецептора 2-го типа в клетках синовиальной оболочки ведет к повышению сосудистой проницаемости последней и может подавлять Fas-зависимый апоптоз синовиальных фибробластов, способствуя их пролиферации и повреждению сустава [27, 28, 31]. При КИА и АИА синовиальные фибробласты продуцируют ИЛ33, активирующий тучные клетки, способствуя синтезу ими большого количества провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ17, ИЛ1 $\beta$ , ИЛ6, ИЛ13, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и хемокинов [24, 29, 32].

### Тучные клетки и буллезный пемфигоид

БП — приобретенное аутоиммунное заболевание кожи, характеризующееся наличием антител к двум антигенам полудесмосом — BP230 и BP180. Основное клиниче-

ское проявление БП — наличие субэпидермальных волдырей [33]. У мышей пассивный перенос аутоантител к антигену BP180 инициирует появление на коже волдырей, связанных с активацией системы комплемента и возникновением нейтрофильных инфильтратов, что можно расценивать как модель БП [34, 35]. Внутрикожная инъекция антител класса IgG к антигену BP180 новорожденным диким мышам вызывает повсеместную дегрануляцию ТК в коже, что предшествует миграции нейтрофилов и появлению волдырей (см. рисунок) [34]. Подобного рода миграция нейтрофилов и развитие повреждения кожи значительно менее выражены у мышей линии W/Wv, дефицитной по ТК [33]. Тем не менее после предварительной обработки кожи мышей рядом с местом введения антител хемоаттрактантом нейтрофилов (ИЛ8) степень повреждения была аналогична таковой у дикой линии мышей [33]. Миграция нейтрофилов и развитие субэпидермальных волдырей полностью блокировалось при введении мышам стабилизатора мембран ТК кромалина [33]. Существует еще одно убедительное доказательство участия ТК в патогенезе БП: в жидкости волдырей больных БП присутствуют высокий уровень гистамина и некоторых хемоаттрактантов ТК, а также повышенный уровень триптазы [36–40].

### Тучные клетки и сахарный диабет 1-го типа

Сахарный диабет (СД) 1-го типа является результатом аутоиммунной агрессии против инсулин-продуцирующих  $\beta$ -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, ведущей к нарушению метаболизма глюкозы с последующим повреждением сосудов и нервных волокон [41]. Широко используемые модели для изучения СД 1-го типа включают мышиную линию NOD (non-obese spontaneously diabetic, мыши с диабетом без ожирения), линию крыс с лимфопенией и спонтанным диабетом и BBDR (+/+) линию крыс с индуцированным диабетом [41]. Линия NOD характеризуется особенно глубоким нарушением иммунной регуляции, сходным с СД 1-го типа человека в виде увеличения количества аутореактивных CD4+ и CD8+ клеток и антитело-продуцирующих В-клеток, а также активацией клеток врожденного иммунитета, заканчивающееся разрушением инсулин-продуцирующих  $\beta$ -клеток [41].

До сих пор нет точных данных, подтверждающих участие ТК в патогенезе диабета. В исследованиях на линии крыс BBDR (+/+) лечение стабилизатором мембраны ТК кромалином значительно задержало начало болезни и продемонстрировало большой пул активированных ТК в лимфатических узлах поджелудочной железы [42]. Согласно данным С. Louvet и соавт. [43], в то время как ингибиторы тирозин-киназы широкого спектра действия сдерживают и поворачивают вспять развитие СД 1-го типа у мышей линии NOD, специфические ингибиторы c-kit тирозин-киназы показали минимальную эффективность.

Необходимо отметить, что ТК задействованы в том числе и в патогенезе не аутоиммунного индуцированного диетой ожирения и диабета у мышей, хотя механизмы их участия остаются неясными [44].

### Предпосылки участия тучных клеток в развитии других аутоиммунных заболеваний

ТК могут принимать участие в патогенезе других аутоиммунных заболеваний, в том числе синдрома Гийена–Барре, вульгарной пузырчатки, системной красной волчанки (СКВ) и болезни/синдрома Шегрена [6].

ТК взаимодействуют с клетками многих типов и регулируют их функцию, реализуя возможность влияния на патогенез аутоиммунного процесса разнообразными способами. Например, ТК обладают возможностью воздействовать на дифференцировку Т-клеток через экспрессию антигенов большого комплекса гистосовместимости II класса. Они обеспечивают прямую костимуляцию рецепторов клеточной поверхности и усиливают пролиферацию и активацию Т-клеток посредством синтеза широкого диапазона цитокинов [2, 6]. ТК влияют на созревание, миграцию и функцию дендритных клеток [6].

Т-регуляторные ( $T_{\text{рег}}$ ) клетки с иммунофенотипом CD4, CD25 и FoxP3 способны подавлять ответ Т-эффекторов и относятся к главным типам клеток, поддерживающих иммунный гомеостаз [45].  $T_{\text{рег}}$  играют важную роль в регуляции толерантности аутореактивных Т-клеток, и существует большая вероятность того, что деятельность aberrантных  $T_{\text{рег}}$ -клеток способствует развитию аутоиммунных процессов [45]. Так как ТК и  $T_{\text{рег}}$  всегда находятся в непосредственной близости от вторичных лимфоидных органов и в местах тканевого воспаления, не удивительно, что их взаимодействие может влиять на функциональные способности обоих типов клеток [45].

Ось OX40-рецептор—OX40-лиганд, возможно, является главной молекулярной детерминантой взаимодействия ТК и  $T_{\text{рег}}$ -лимфоцитов [46, 47]. ТК изначально экспрессируют OX40-лиганд, в то время как  $T_{\text{рег}}$ -лимфоциты — OX40-рецептор [46, 48].

В исследованиях как *in vitro*, так и *in vivo* показана возможность  $T_{\text{рег}}$  регулировать экспрессию FcεRI-рецептора и ингибировать FcεRI-зависимую дегрануляцию ТК [46, 47]. В свою очередь, ТК могут предотвратить супрессию Т-эффекторов клетками  $T_{\text{рег}}$  и снизить восприимчивость Т-эффекторов к супрессии  $T_{\text{рег}}$  [48].

ТК также подавляют активность  $T_{\text{рег}}$  OX40L-независимым способом. В модели устойчивости аллотрансплантата кожи ТК способствуют отторжению последнего [49]. Реципиентов трансплантата сделали нечувствительными к аллоантигенам с помощью предварительного введения антител к CD154-рецепторам в комбинации с аллогенными клетками для имплантации. В этой модели дегрануляция ТК, вызванная взаимодействием IgE и антигена, вела к потере функции  $T_{\text{рег}}$ , снижая их толерантность. Есть основания считать, что за этот процесс ответственен гистамин. Блокада H1-рецепторов  $T_{\text{рег}}$  с помощью специфического антагониста H1-рецепторов лоратадина сохраняет супрессорную функцию  $T_{\text{рег}}$  в присутствии экзогенного гистамина. Несомненно, прямые и реципрокные связи между этими двумя типами клеток при аутоиммунных заболеваниях нуждаются в дальнейшем изучении.

#### Тучные клетки изменяют взаимоотношения

##### $T_{\text{рег}}$ и Th17-клеток

Th17 являются CD4+ Т-лимфоцитами и характеризуются экспрессией фактора транскрипции RORγt, а также множеством характерных цитокинов, в том числе ИЛ17а и ИЛ17f [50, 51].

Совместно с ИФНγ-продуцирующими Th1-клетками они вовлечены в патогенез РС, РА, СД 1-го типа [52]. Th17-клетки происходят из «наивных» CD4+ Т-клеток путем антигенной активации под влиянием уникального цитокинового микроокружения, включая комбинацию тромбоцитарного фактора роста β (ТФРβ), ИЛ6, ИЛ21,

ИЛ23 и ИЛ1β у мышей и людей [53]. ТФРβ является единственным необходимым для развития  $T_{\text{рег}}$ , а их дифференцировка может быть ингибирована ИЛ6. Имеется много доказательств, что провоспалительные Th17-клетки и защитные  $T_{\text{рег}}$  имеют реципрокный характер взаимодействия. Баланс цитокинов, регулирующих экспрессию и транскрипцию RORγt- и FoxP-факторов, определяет процентное соотношение Th17-клеток и  $T_{\text{рег}}$  [54]. При определенных условиях ТК экспрессируют все значимые цитокины (ИЛ6, ИЛ21, ИЛ23 и ТФРβ), которые управляют дифференцировкой и изменчивостью Th17-клеток и  $T_{\text{рег}}$  [54]. В экспериментах со смешанной культурой ТК и Т-клеток ИЛ6 и ФНОα, совместно с ТФРβ-продуцирующими  $T_{\text{рег}}$ , может индуцировать выработку ИЛ17 Т-эффекторными клетками (CD4+CD25-). Цитокины, синтезируемые ТК, могут способствовать изменению фенотипа  $T_{\text{рег}}$  на фенотип Th17 [49]. Такое взаимодействие может играть важную роль в условиях *in vivo*, так как  $T_{\text{рег}}$ , Т-эффекторные клетки и ТК совместно располагаются не только в местах первичного контакта лимфоцитов с антигеном, но и в тканях, где происходит вторичная активация этих клеток.

Подобное влияние ТК на дифференцировку Т-клеток может наблюдаться в микросреде многих тканей, где синтезируемый ТК ИЛ6 определяет развитие провоспалительной Th17-доминантной среды, способствующей возникновению и прогрессированию аутоиммунных процессов [54].

#### Тучные клетки и В-клетки

ТК экспрессируют ряд молекул, регулирующих активность В-лимфоцитов, а также иммуноглобулиновые рецепторы, что подразумевает тесное взаимодействие между этими двумя типами клеток. Мономерный IgE, связанный с FcεRI-рецептором без участия антигена, способствует выживанию и дифференцировке ТК [55]. Кроме FcεRI-рецептора, ТК человека и мышей экспрессируют IgG-рецепторы II (FcγRII) и III (FcγRIII) типов. В случае реакции с этими рецепторами комплекса IgG—антиген запускается процесс дегрануляции ТК [56].

FcγRII- и FcγRIII-рецепторы важны для развития аутоиммунных заболеваний по типу реакций гиперчувствительности I и II типа, таких как БП, РА, СКВ, или по типу реакции гиперчувствительности IV типа, как в случае ЭАЭ [6]. Доказано, что ТК, независимо от их уровня активации, в низких концентрациях эффективно воздействуют на выживание и пролиферацию В-клеток *in vitro*. ТК также способствуют дифференцировке В-клеток в CD138+ плазматические клетки и селективной секреции IgA. Все эти эффекты обусловлены секретлируемым ТК ИЛ6 и экспрессией CD40— CD40L на В-клетках и ТК соответственно [57].

#### Тучные клетки и клетки ЦНС

Известно, что ТК взаимодействуют с резидентными клетками ЦНС. Наиболее изучена кооперация с астроцитом — клеткой, играющей основную роль в механизмах развития РС и ЭАЭ [58]. Астроциты — подтип клеток глии — являются самым многочисленным типом клеток мозга. Они влияют на функцию нейронов посредством высвобождения нейротропных факторов, участвуют в метаболизме нейротрансмиттеров, регулируют проницаемость ГЭБ и способны представлять антиген Т-клеткам. ТК и ас-

троциты находятся в динамической взаимосвязи, возможной благодаря совместной локализации в таламусе и периваскулярных зонах. Совместное культивирование ТК и астроцитов вызывает активацию обоих типов клеток зависимым от CD40—CD40L способом, а также выброс медиаторов, в том числе гистамина, лейкотриенов, цитокинов и хемокинов [59]. Наличие патоген-ассоциированного молекулярного паттерна в присутствии АТФ обеспечивает синтез клетками глии ИЛ33 и ИЛ1 $\beta$ , с дальнейшей стимуляцией продукции ТК большого числа провоспалительных цитокинов [60]. ИЛ13 также присутствует в воспалительном каскаде ТК и поддерживает синтез глией провоспалительных цитокинов, таких как аргиназа 1, ИЛ6, метил-акцептирующий белок хемотаксиса 1 и ФНО $\alpha$  [59, 61].

#### **Активаторы и вещества, синтезируемые тучными клетками**

##### ***Остеопонтин***

Остеопонтин является протеином, несомненно участвующим в механизмах развития РС и ЭАЭ [62]. Первое описание остеопонтина в рамках обсуждаемых заболеваний было связано с его продукцией воспаленным эндотелием во внеклеточном матриксе периваскулярных манжет [62]. Совместно с VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1, васкулярная молекула клеточной адгезии 1) он является связывающим агентом  $\alpha 4\beta 1$ -интегрина — «родной» молекулы, присущей лимфоцитам, мигрирующим в ЦНС. Остеопонтин принимает участие в ремоделировании костной ткани, регенерации тканей, дистрофической кальцификации, коронарном рестенозе и метастазировании опухолевых клеток [63, 64]. Остеопонтин продуцируется множеством иммунных клеток, включая макрофаги, активированные Т-клетки, миелоидные и плазмочитоидные дендритные клетки, НК-клетки и ТК [65–69]. Как при РС, так и при ЭАЭ остеопонтин участвует в развитии рецидива заболевания посредством как минимум двух возможных механизмов: индукцией активности провоспалительных Т-клеток и ингибированием аутореактивного Т-клеточно-апоптоза [62].

О продукции остеопонтина ТК (зародышевыми ТК кожи после стимуляции мономицином) впервые сообщили А. Nagasaka и соавт. [69]. Их исследования показали, что у мышей с делецией гена остеопонтина обнаруживается ослабленная пассивная кожная анафилаксия, вызванная IgE и обусловленная, возможно, способностью остеопонтина регулировать миграцию ТК в места воспаления [69]. Транскрипты остеопонтина, наряду с некоторым количеством специфической для ТК мРНК, относятся к таким веществам, экспрессия которых значительно повышена при повреждении ЦНС по сравнению с нормальной тканью мозга. Не существует прямой взаимосвязи между продукцией ТК остеопонтина и развитием РС. Однако наличие ТК в воспалительных бляшках ЦНС в местах максимальной концентрации данного белка, обладающего способностью регулировать функцию ТК, вызывает большой интерес.

##### ***Субстанция Р***

Как правило, ЦНС рассматривается как непроницаемая среда для иммунных клеток. Тем не менее есть данные, свидетельствующие о том, что это не совсем так. В настоящее время ни у кого не вызывает сомнения, что существует динамическая взаимосвязь между ЦНС и клетками периферической иммунной системы, посредником

между которыми выступают нейропептиды и их рецепторы [70]. В контексте аутоиммунных процессов это прежде всего субстанция Р — пептид-мономер, выделяемый нервными волокнами, макрофагами, эозинофилами, лимфоцитами и дендритными клетками. В отличие от большинства нейропептидов, являющихся противовоспалительными, субстанция Р — провоспалительный агент, играющий определенную роль в индукции иммунного ответа в ЦНС [71]. Субстанция Р является лигандом широко экспрессируемого рецептора нейрокина 1. Их взаимодействии запускает воспаление при таких заболеваниях, как атопический дерматит, астма, саркоидоз, хронический бронхит, синдром раздраженного кишечника и РА [70, 72]. Субстанция Р также является потенциальным активатором экспрессии многих генов, имеющих в ТК, в том числе и гена, контролирующего синтез ФНО $\alpha$  [73]. С учетом роли ФНО $\alpha$  в патофизиологии иммунного воспаления, можно говорить о значимой роли субстанции Р в активации ТК.

##### ***Интерлейкин 33***

ИЛ33 является членом семейства ИЛ1, включающего ИЛ1 $\alpha$ , ИЛ1 $\beta$  и ИЛ18. В отличие от других цитокинов, относящихся к этому семейству, кроме ИЛ1 $\alpha$ , ИЛ33 локализуется преимущественно в ядре, где он может присоединяться к поверхности нуклеосомы и вызывать ремоделирование хроматина [74, 75]. Это событие является решающим в индукции иммунного ответа Th2-типа и глубоко изучено в контексте аллергических заболеваний и глистных инвазий, где оно является защитным [76]. В экспериментальных моделях анафилаксии ИЛ33 вызывает дегрануляцию ТК после сенсибилизации IgE [74]. Существует аутокринная «воспалительная петля», опосредуемая ИЛ33. Точкой приложения для ИЛ33, синтезируемого ТК, является постоянно экспрессируемая субъединица рецептора ST2, которая вместе с добавочным белком рецептора ИЛ1 (IL-1RACp) образует гетеродимерный рецептор для ИЛ33. Однако, подобно ИЛ3 и белковому соединению — регулятору клеточного цикла SCF (белки Skp1, Cul1, F-box), ИЛ33 способен стимулировать секрецию цитокинов и хемокинов ТК без их дегрануляции [74, 75]. Провоспалительная активность ИЛ33 и характер его взаимодействия с ТК определяют актуальность изучения роли ИЛ33 в развитии аутоиммунных заболеваний, связанных, в том числе, с активностью ТК [76].

#### **Заключение**

Обилие новых данных углубило понимание роли ТК в течении иммуновоспалительных заболеваний, однако остается ряд проблем, ожидающих своего решения, недостаточно изучены механизмы активации ТК, степень участия ТК в патогенезе различных заболеваний и их специфический механизм действия. Очевидно, что ТК могут способствовать рецидивам болезни, но, в то же время, обладают и противовоспалительной активностью.

Провоспалительные эффекты ТК в значительной степени связаны с усилением процессов хемотаксиса нейтрофилов. Примечателен тот факт, что ТК несут прямую ответственность за развитие инфильтрации нейтрофилами, вызывая воспалительную реакцию тканей независимо от ее целесообразности.

Таким образом, есть основания для рассмотрения ТК в качестве объекта таргетной терапии в рамках разработки новых подходов к лечению аутоиммунных заболеваний.

**Прозрачность исследования**

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Okayama Y, Kawakami T. Development, migration, and survival of mast cells. *Immunol Res.* 2006;34:97–115. doi: 10.1385/IR:34:2:97
- Rao KN, Brown MA. Mast cells: multifaceted immune cells with diverse roles in health and disease. *Ann NY Acad Sci.* 2008;1143:83–104. doi: 10.1196/annals.1443.023
- Metz M, Maurer M. Mast cells – key effector cells in immune responses. *Trends Immunol.* 2007;28:234–41. doi: 10.1016/j.it.2007.03.003
- Kalesnikoff J, Galli SJ. New developments in mast cell biology. *Nat Immunol.* 2008;9:1215–23. doi: 10.1038/ni.f.216
- Kneilling M, Rocken M. Mast cells: novel clinical perspectives from recent insights. *Exp Dermatol.* 2009;18:488–96. doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.00860.x
- Sayed BA, Christy A, Quirion MR, Brown MA. The master switch: the role of mast cells in autoimmunity and tolerance. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:705–39. doi: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090320
- Wei OL, Hilliard A, Kalman D, Sherman M. Mast cells limit systemic bacterial dissemination but not colitis in response to *Citrobacter rodentium*. *Infect Immun.* 2005;73:1978–85. doi: 10.1128/IAI.73.4.1978-1985.2005
- Vélin D, Bachmann D, Bouzourene H, Michetti P. Mast cells are critical mediators of vaccine-induced *Helicobacter* clearance in the mouse model. *Gastroenterology.* 2005;129:142–55. doi: 10.1053/j.gastro.2005.04.010
- Lawrence CE, Paterson YY, Wright SH, et al. Mouse mast cell protease-1 is required for the enteropathy induced by gastrointestinal helminth infection in the mouse. *Gastroenterology.* 2004;127:155–65. doi: 10.1053/j.gastro.2004.04.004
- Anthony RM, Rutitzky LI, Urban Jr JF, et al. Protective immune mechanisms in helminth infection. *Nat Rev Immunol.* 2007;7:975–87. doi: 10.1038/nri2199
- Sundstrom JB, Hair GA, Ansari AA, et al. IgE-Fc-epsilon RI interactions determine HIV coreceptor usage and susceptibility to infection during ontogeny of mast cells. *J Immunol.* 2009;182:6401–9. doi: 10.4049/jimmunol.0801481
- Taub DD, Mikovits JA, Nilsson G, et al. Alterations in mast cell function and survival following in vitro infection with human immunodeficiency viruses-1 through CXCR4. *Cell Immunol.* 2004;230:65–80. doi: 10.1016/j.cellimm.2004.09.005
- Becker Y. HIV-1 induced AIDS is an allergy and the allergen is the Shed gp120 – a review, hypothesis, and implications. *Virus Genes.* 2004;28:319–31. doi: 10.1023/B:VIRU.0000025778.56507.61
- Grimbaldeston MA, Chen CC, Piliponsky AM, et al. Mast cell-deficient W-sash c-kit mutant Kit W-sh/W-sh mice as a model for investigating mast cell biology in vivo. *Am J Pathol.* 2005;167:835–48. doi: 10.1016/S0002-9440(10)62055-X
- Steinman L. Multiple sclerosis: a coordinated immunological attack against myelin in the central nervous system. *Cell.* 1996;85:299–302. doi: 10.1016/S0092-8674(00)81107-1
- Jager A, Kuchroo VK. Effector and regulatory T-cell subsets in autoimmunity and tissue inflammation. *Scand J Immunol.* 2010;72:173–84. doi: 10.1111/j.1365-3083.2010.02432.x
- Fletcher JM, Lalor SJ, Sweeney CM, et al. T cells in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Clin Exp Immunol.* 2010;162:1–11. doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04143.x
- Neuman J. Ueber das Vorkommen der sogeannten «Mastzellen» bei pathologischen Veraenderungen des Gehirns. *Arch Pathol Anat Physiol Virchows.* 1890;122:378–81.
- Bebo Jr BF, Yong T, Orr EL, Linthicum DS. Hypothesis: a possible role for mast cells and their inflammatory mediators in the pathogenesis of autoimmune encephalomyelitis. *J Neurosci Res.* 1996;45:340–8. doi: 10.1002/(SICI)1097-4547(19960815)45:4<340::AID-JNR3>3.0.CO;2-9
- Ibrahim MZ, Reder AT, Lawand R, et al. The mast cells of the multiple sclerosis brain. *J Neuroimmunol.* 1996;70:131–8. doi: 10.1016/S0165-5728(96)00102-6
- Rozniecki JJ, Hauser SL, Stein M, et al. Elevated mast cell tryptase in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *Ann Neurol.* 1995;37:63–6. doi: 10.1002/ana.410370112
- Kannan K, Ortmann RA, Kimpel D. Animal models of rheumatoid arthritis and their relevance to human disease. *Pathophysiology.* 2005;12:167–81. doi: 10.1016/j.pathophys.2005.07.011
- Lee DM, Friend DS, Gurish MF, et al. Mast cells: a cellular link between autoantibodies and inflammatory arthritis. *Science.* 2002;297:1689–92. doi: 10.1126/science.1073176
- Hueber AJ, Asquith DL, Miller AM, et al. Mast cells express IL-17A in rheumatoid arthritis synovium. *J Immunol.* 2010;184:3336–40. doi: 10.4049/jimmunol.0903566
- 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;56:230–9. doi: 10.1007/s00011-007-6135-1
- Shin K, Nigrovic PA, Crish J, et al. Mast cells contribute to autoimmune inflammatory arthritis via their tryptase/heparin complexes. *J Immunol.* 2009;182:647–56. doi: 10.4049/jimmunol.182.1.647
- Sawamukai N, Yukawa S, Saito K, et al. Mast cell-derived tryptase inhibits apoptosis of human rheumatoid synovial fibroblasts via rho-mediated signaling. *Arthritis Rheum.* 2010;62:952–9. doi: 10.1002/art.27331
- Palmer HS, Kelso EB, Lockhart JC, et al. Protease-activated receptor 2 mediates the proinflammatory effects of synovial mast cells. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3532–40. doi: 10.1002/art.22936
- Xu D, Jiang HR, Kewin P, et al. IL-33 exacerbates antigen-induced arthritis by activating mast cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105:10913–8. doi: 10.1073/pnas.0801898105
- Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 296–8. [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Moscow: GEOTAR-media; 2010. P. 296–8].
- Дубиков АИ. Апоптоз клеток синовиальной оболочки у больных ревматоидным артритом. Тихоокеанский медицинский журнал. 2008;(4):20–3. [Dubikov AI. Apoptosis in the synovium of patients with rheumatoid arthritis. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal.* 2008;(4):20–3. (In Russ.)].
- Xu D, Jiang HR, Li Y, et al. IL-33 exacerbates autoantibody-induced arthritis. *J Immunol.* 2010;184:2620–6. doi: 10.4049/jimmunol.0902685
- Navi D, Saegusa J, Liu FT. Mast cells and immunological skin diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007;33:144–55. doi: 10.1007/s12016-007-0029-4
- Chen R, Ning G, Zhao ML, et al. Mast cells play a key role in neutrophil recruitment in experimental bullous pemphigoid. *J Clin Invest.* 2001;108:1151–8. doi: 10.1172/JCI11494
- Liu Z, Diaz LA, Troy JL, et al. A passive transfer model of the organ-specific autoimmune disease, bullous pemphigoid, using antibodies generated against the hemidesmosomal antigen, BP180. *J Clin Invest.* 1993;92:2480–8. doi: 10.1172/JCI116856
- Dvorak AM, Mihm Jr MC, Osage JE, et al. Bullous pemphigoid, an ultrastructural study of the inflammatory response: eosinophil, basophil and mast cell granule changes in multiple biopsies from

- onepatient. *J Invest Dermatol.* 1982;78:91–101. doi: 10.1111/1523-1747.ep12505711
37. Baba T, Sonozaki H, Seki K, et al. An eosinophil chemotactic factor present in blister fluids of bullous pemphigoid patients. *J Immunol.* 1976;116:112–6.
  38. Katayama I, Doi T, Nishioka K. High histamine level in the blister fluid of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol Res.* 1984;276:126–7. doi: 10.1007/BF00511070
  39. D'Auria L, Pietravalle M, Cordiali-Fei P, Ameglio F. Increased tryptase and myeloperoxidase levels in blister fluids of patients with bullous pemphigoid: correlations with cytokines, adhesion molecules and anti-basement membrane zone antibodies. *Exp Dermatol.* 2000;9:131–7. doi: 10.1034/j.1600-0625.2000.009002131.x
  40. Brockow K, Abeck D, Hermann K, Ring J. Tryptase concentration in skin blister fluid from patients with bullous skin conditions. *Arch Dermatol Res.* 1996;288:771–3. doi: 10.1007/BF02505295
  41. Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature.* 2010;464:1293–300. doi: 10.1038/nature08933
  42. Geoffrey R, Jia S, Kwitek AE, et al. Evidence of a functional role for mast cells in the development of type 1 diabetes mellitus in the BioBreeding rat. *J Immunol.* 2006;177:7275–86. doi: 10.4049/jimmunol.177.10.7275
  43. Louvet C, Szot GL, Lang J, et al. Tyrosine kinase inhibitors reverse type 1 diabetes in non obese diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105:18895–900. doi: 10.1073/pnas.0810246105
  44. Liu J, Divoux A, Sun J, et al. Genetic deficiency and pharmacological stabilization of mast cells reduce diet induced obesity and diabetes in mice. *Nat Med.* 2009;15:940–5. doi: 10.1038/nm.1994
  45. Buckner JH. Mechanisms of impaired regulation by CD4(+)CD25(+)FOXP3(+) regulatory T cells in human autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol.* 2010;10:849–59. doi: 10.1038/nri2889
  46. Gri G, Piconese S, Frossi B, et al. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress mast cell degranulation and allergic responses through OX40-OX40L interaction. *Immunity.* 2008;29:771–81. doi: 10.1016/j.immuni.2008.08.018
  47. Kashyap M, Thornton AM, Norton SK, et al. Cutting edge: CD4 T cell-mast cell interaction alters IgE receptor expression and signaling. *J Immunol.* 2008;180:2039–43. doi: 10.4049/jimmunol.180.4.2039
  48. Piconese S, Gri G, Tripodo C, et al. Mast cells counteract regulatory T-cell suppression through interleukin-6 and OX40/OX40L axis toward Th17-cell differentiation. *Blood.* 2009;114:2639–48. doi: 10.1182/blood-2009-05-220004
  49. De Vries VC, Wasiuk A, Bennett KA, et al. Mast cell degranulation breaks peripheral tolerance. *Am J Transplant.* 2009;9:2270–80. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02755.x
  50. Von Vietinghoff S, Ley K. IL-17A controls IL-17F production and maintains blood neutrophil counts in mice. *J Immunol.* 2008 Aug 15;181(4):2799–805.
  51. Forward NA, Furlong SJ, Yang Y, et al. Mast cells down-regulate CD4+CD25+ T regulatory cell suppressor function via histamine H1 receptor interaction. *J Immunol.* 2009;183:3014–22. doi: 10.4049/jimmunol.0802509
  52. Hemdan NY, Birkenmeier G, Wichmann AM, et al. Interleukin-17-producing T helper cells in autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2010;9:785–92. doi: 10.1016/j.autrev.2010.07.003
  53. Tripodo C, Gri G, Piccaluga PP, et al. Mast cells and Th17 cells contribute to the lymphoma-associated pro-inflammatory microenvironment of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Am J Pathol.* 2010;177:792–802. doi: 10.2353/ajpath.2010.091286
  54. Zhu J, Paul WE. Heterogeneity and plasticity of T helper cells. *Cell Res.* 2010;20:4–12. doi: 10.1038/cr.2009.138
  55. Kawakami T, Kitaura J, Xiao W, Kawakami Y. IgE regulation of mast cell survival and function. *Novartis Found Symp.* 2005;271:100–7; discussion 108–14, 145–51.
  56. Malbec O, Daeron M. The mast cell IgG receptors and their roles in tissue inflammation. *Immunol Rev.* 2007;217:206–21. doi: 10.1111/j.1600-065X.2007.00510.x
  57. Merluzzi S, Frossi B, Gri G, et al. Mast cells enhance proliferation of B lymphocytes and drive their differentiation toward IgA secreting plasma cells. *Blood.* 2010;115:2810–7. doi: 10.1182/blood-2009-10-250126
  58. Minagar A, Shapshak P, Fujimura R, et al. The role of macrophage/microglia and astrocytes in the pathogenesis of three neurologic disorders: HIV-associated dementia, Alzheimer disease, and multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2002;202:13–23. doi: 10.1016/S0022-510X(02)00207-1
  59. Kim DY, Jeoung D, Ro JY. Signaling pathways in the activation of mast cells cocultured with astrocytes and colocalization of both cells in experimental allergic encephalomyelitis. *J Immunol.* 2010;185:273–83. doi: 10.4049/jimmunol.1000991
  60. Bulanova E, Bullone-Paus S. P2 receptor-mediated signaling in mast cell biology. *Purinergic Signa.* 2010;6(1):3–17. doi: 10.1007/s11302-009-9173-z
  61. Hudson CA, Christophi GP, Gruber RC, et al. Induction of IL-33 expression and activity in central nervous system glia. *J Leukoc Biol.* 2008;84:631–43. doi: 10.1189/jlb.1207830
  62. Steinman L. A molecular trio in relapse and remission in multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(6):440–7. doi: 10.1038/nri2548
  63. Rangaswami H, Bulbule A, Kundu GC. Osteopontin: role in cell signaling and cancer progression. *Trends Cell Biol.* 2006;16:79–87. doi: 10.1016/j.tcb.2005.12.005
  64. Denhardt DT, Burger EH, Kazanek C, et al. Osteopontin-deficient bone cells are defective in their ability to produce NO in response to pulsatile fluid flow. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;288:448–53. doi: 10.1006/bbrc.2001.5780
  65. O'Regan AW, Hayden JM, Berman JS. Osteopontin augments CD3-mediated interferon-gamma and CD40 ligand expression by T cells, which results in IL-12 production from peripheral blood mononuclear cells. *J Leukoc Biol.* 2000;68:495–502.
  66. Renkl AC, Wussler J, Ahrens T, et al. Osteopontin functionally activates dendritic cells and induces their differentiation toward a Th1-polarizing phenotype. *Blood.* 2005;106:946–55. doi: 10.1182/blood-2004-08-3228
  67. Shinohara ML, Lu L, Bu J, et al. Osteopontin expression is essential for interferon-alpha production by plasmacytoid dendritic cells. *Nat Immunol.* 2006;7(5):498–506. doi: 10.1038/ni1327
  68. Diao H, Kon S, Iwabuchi K, et al. Osteopontin as a mediator of NKT cell function in T cell mediated liver diseases. *Immunity.* 2004;21:539–50. doi: 10.1016/j.immuni.2004.08.012
  69. Nagasaka A, Matsue H, Matsushima H, et al. Osteopontin is produced by mast cells and affects IgE-mediated degranulation and migration of mast cells. *Eur J Immunol.* 2008;38:489–99. doi: 10.1002/eji.200737057
  70. O'Connor TM, O'Connell J, O'Brien DI, et al. The role of substance P in inflammatory disease. *J Cell Physiol.* 2004;201:167–80. doi: 10.1002/jcp.20061
  71. Reinke E, Fabry Z. Breaking or making immunological privilege in the central nervous system: the regulation of immunity by neuropeptides. *Immunol Lett.* 2006;104:102–9. doi: 10.1016/j.imlet.2005.11.009
  72. Theoharides TC, Donelan JM, Papadopoulou N, et al. Mast cells as targets of corticotropin-releasing factor and related peptides. *Trends Pharmacol Sci.* 2004;25:563–8. doi: 10.1016/j.tips.2004.09.007
  73. Ansel JC, Brown JR, Payan DG, Brown MA. Substance P selectively activates TNF-alpha gene expression in murine mast cells. *J Immunol.* 1993;150:4478–85.
  74. Oboki K, Ohno T, Kajiwara N, et al. IL-33 and IL-33 receptors in host defense and diseases. *Allergol Int.* 2010;59:143–60. doi: 10.2332/allergoint.10-RAI-0186
  75. Roussel L, Erard M, Cayrol C, Girard JP. Molecular mimicry between IL-33 and KSHV for attachment to chromatin through the H2A-H2B acidic pocket. *EMBO Rep.* 2008;9:1006–12. doi: 10.1038/embor.2008.145
  76. Liew FY, Pitman NI, McInnes IB. Disease-associated functions of IL-33: the new kid in the IL-1 family. *Nat Rev Immunol.* 2010;10:103–10. doi: 10.1038/nri2692