
Den mångfacetterade mastcellen

ILKKA T. HARVIMA OCH GUNNAR NILSSON

Mastceller är av avgörande betydelse vid snabba överkänslighetsreaktioner, men nya rön tyder på att de har en roll också vid regleringen av immunsystemet. När mastceller aktiveras av olika slags stimuli genomgår de degranulering och fristätter snabbt olika slags mediatorer så som histamin och serinproteaser. De kan också utan att degranuleras utsöndra andra lösliga mediatorer som härstammar från lipider, eller proteiner som cytokiner, kemokiner och tillväxtfaktorer. Ett antal receptorer och ligander uttrycks på mastcellens yta och dessa molekyler kan aktivera och reglera andra celler i immunsystemet, till exempel olika typer av T-celler och antigenpresenterande celler. De senaste åren har man upptäckt en ny funktion för mastcellerna – toleransinduktion och immunsuppression. De mekanismer som ställer om den inflammatoriska effekten till immunsuppressiv effekt eller vice versa, är fortfarande höljda i dunkel.

Inledning

Det är allmänt känt att mastceller är bakomliggande orsaken till symtomen vid snabba överkänslighetsreaktioner, till exempel urtikaria, rinit och astma (1, 2). Mastcellernas fysiologiska roll är oklar, men resultat från djurmodeller tyder på att cellerna är involverade i att skydda vävnaderna från allvarliga bakterie- och parasitinfektioner samt toxireaktioner efter insektsting och ormbett. Dessutom deltar mastcellerna i regleringen av sårhelning efter trauma (1, 2).

Mastceller innehåller stora mängder proteolytiska enzymer, bland annat tryptas, kymas, katepsin G, karboxypeptidas och metalloproteinaser. Beroende på proteas innehållt delas mastceller in i typ MCTC (innehåller tryptas, kymas, karboxypeptidas A och katepsin G) och typ MCT (innehåller endast tryptas), medan förekomsten av celler

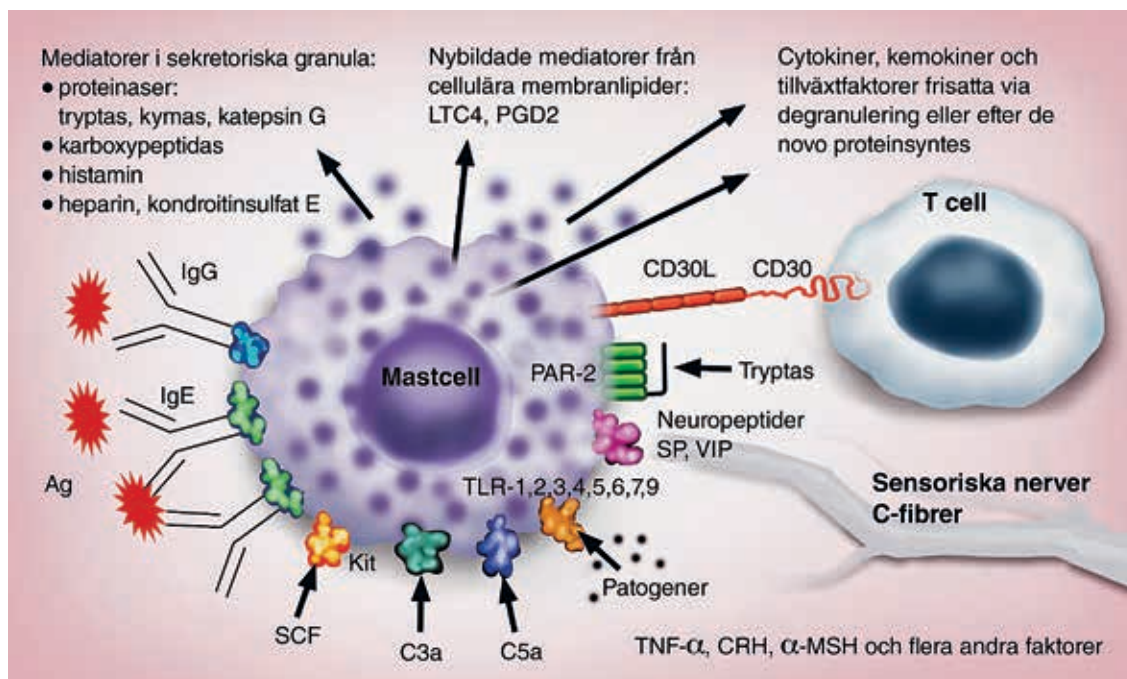
av typ MCC (innehåller kymas och karboxypeptidas A, men inte tryptas) har ifrågasatts (1, 2). Mastceller i human hud och tarmens submukosa är i huvudsak av typ MCTC, medan celler av typ MCT dominerar i lungan och i tarmens mukosa (1, 2). Nyligen har en ny och unik typ av mastcell beskrivits, som uttrycker tryptas och karboxypeptidas A, men inte kymas (3).

När ett allergen binder till IgE-molekyler på FcεRI-receptorer på cellmembranet aktiveras mastceller att utsöndra mediatorer (Figur 1). Det är mindre känt att mastceller kan aktiveras av en IgG-beroende mekanism eftersom de även kan uttrycka FcγRI- och FcγRIIa-receptorer (4, 5) (Figur 1). Dessa receptors patofysiologiska betydelse är dock oklar. Främmande antigen, exempelvis mikroprodukt, kan bindas inte bara till IgE- och IgG-molekyler utan också till ett antal toll-liknande receptorer på mastcellerna, vilket leder till cellaktivering (6) (Figur 1). Dessutom finns det en mängd endogena peptider och proteiner som kan aktivera mastceller. Till dessa hör komplementprodukterna C3a och C5a, neuropeptiderna substans P och vasoaktiv intestinalpeptid, stamcellsfaktor (SCF), tumörnekrosfaktor (TNF), tryptas, katelicidin LL-37, α-melanocytstimulerande hormon och kortikotropinfrisättande hormon (1, 2) (Figur 1). En nyupptäckt mekanism för mastcellsaktivering och kemokinsekretion är omvänd signalering genom CD30-liganden under interaktionen mellan denna och CD30-receptorn (7) (Figur 1).

FÖRFATTARNA

Ilkka Harvima är professor i hudsjukdomar och allergologi vid Östra Finlands universitet och överläkare på kliniken för hudsjukdomar vid Kuopio universitetssjukhus.

Gunnar Nilsson är professor i experimentell allergiforskning vid Karolinska Institutet i Stockholm.



Figur 1. Mastceller aktiveras av ett stort antal exogena eller endogena molekyler och mekanismer. Efter aktivering utsöndras mediatorer genom olika mekanismer: snabb anafylaktisk degranulering, långsam bitvis degranulering och/eller mediatorsekretion oberoende av degranulering.

Tidigare har den allmänna uppfattningen varit att mastcellen bara kan ha två konfigurationer: den kan vara antingen på- eller avslagen, vilket betyder att den antingen är i viloläge eller att den snabbt och fullständigt genomgår anafylaktisk degranulering. Det har dock visat sig att mastcellen också kan genomgå långsam och partiell bitvis degranulering eller så kan den använda andra sekretionsmekanismer, som exosomsekretion och selektiv sekretion oberoende av degranulering (1, 2).

Efter aktivering utsöndrar mastcellerna ett stort antal mediatorer, bland andra förproducerade mediatorer som lagras i sekretoriska granula, till exempel proteaser, histamin, heparinproteoglykan, kondroitinsulfat E, sura hydroxylaser och olika typer av cytokiner och tillväxtfaktorer. Dessutom kan mastceller syntetisera och frisätta nysyntetiserade mediatorer, bland andra prostaglandin D₂, leukotrien C₄ och olika typer av cytokiner, kemokiner och tillväxtfaktorer (Figur 1). Vidare kan mastceller uttrycka cellmembranreceptorer och ligander (1, 2). Det är troligt att alla dessa molekyler kan vara involverade inte bara i snabba överkänslighetsreaktioner utan också i regleringen av de immunologiska reaktionerna i vävnader. Dessa verkningsmekanismer kan resultera i

antingen inflammation eller immunsuppression. De dominerande proteinerna i mastcellernas sekretoriska granula – tryptas och kymas – har både proinflammatorisk och immunsuppressiv verkan, och deras biologiska nettoeffekt beror därför på balansen mellan dessa verkningsätt i mikromiljön (1, 2).

Mastceller ansamlas på ställen med kronisk inflammation

Vid kronisk inflammation ökar antalet mastceller och de visar tecken på aktivering och degranulering, till exempel vid kronisk inflammation i huden (1, 2). Denna ansamling och aktivering kan uppvisa olika mekanismer. Stamcells faktorn (SCF), liganden för Kit-receptorn som stimulerar tillväxt, migration, aktivering och överlevnad av mastceller uttrycks i inflammerad hudvävnad (1, 2). Andra möjliga orsaker till ansamling av mastceller är ökat uttryck av överlevnadsproteinet Bfl-1 i mastceller i den inflammerade huden (8), och rekrytering av mastcellsförstadiet från blodbanan med hjälp av kemokinreceptorer (9). Integrinreceptorn $\alpha\beta1$ på mastcellerna kan ytterligare styra dessa celler att ansamlas nära lamininerna i basalmembranerna i blodkärlen och epidermis (10).

Mastcellerna kan stimulera immunsystemets celler

Förutom att antalet tryptaspositiva mastceller är förhöjt kan cellerna också uttrycka ökad mängd cytokiner som har relevans för kronisk inflammation, till exempel uttrycks IL-4 och interferon- γ av mastceller vid atopiskt eksem respektive psoriasis (11, 12). Vid inflammation i huden ökar också uttrycket av de proinflammatoriska cytokinerna TNF- α och IL-6 samt av cellytemolekylerna CD30-ligand och proteasaktiverad receptor-2 (PAR-2) (7, 13–15). Under det senaste decenniet har en ny roll upptäckts för tryptas: enzymet kan aktivera PAR-2 på inflammatoriska celler och också på själva mastcellerna, vilket resulterar i frisättning av cytokiner och kemokiner (1, 2). Dessa rön antyder att mastcellerna kan formas av den immunologiska miljön och att de är en av de viktigaste celltyperna vid uppkomst av kronisk inflammation. Dessutom kan dessa molekyler samverka med eller aktivera olika typer av T-celler.

Denna nära samverkan mellan mastceller och T-celler är i själva verket välkänd (16). I experiment där mastceller odlas tillsammans med T-celler kan mastcellerna aktivera många typer av T-celler, som CD4+, CD8+, Th1, Th2, Tc1, Tc2, $\gamma\delta$ TCR+ och CD4+CD62L- (17), åtminstone delvis beroende på sekretion av TNF- α och samverkan mellan OX40-liganden på mastcellerna och OX40-receptorn på T-cellerna (18, 19). I experiment med samodling av mastceller, T-effektorceller och regulatoriska T-celler inducerade OX40L från mastcellerna tillsammans med IL-6 från effektorcellerna tillbakagång av suppression förmedlad av regulatoriska T-celler, vilket resulterade i differentiering av Th17-celler (20). Därför kan det hända att liganden OX40 på mastcellerna tillsammans med TNF- α och IL-6 är nödvändiga molekyler vid vävnadsinflammation där T-celler har en väsentlig roll. Vid sidan av direkt T-cellsaktivering av lösliga molekyler eller molekyler på cellytan kan mastcellerna presentera antigener eller superantigener för T-cellerna, eftersom de har förmågan att uttrycka MHC klass I och II såväl som de stimulerande molekylerna CD80, CD86 och ICAM-1 (1, 2, 16, 21). Mastcellerna kan stimulera T-cellerna också utanför vävnaden. Djurmodeller ger rätt gott experimentellt belägg för att mastceller, efter att hudinflammation har inducerats, migrerar eller mastcellsmediatorer diffunderar till lokala lymfknutor där de aktiverar T-celler (22, 23).

Professionella antigenpresenterande celler, som dendritceller och Langerhansceller, är väsentliga för migrationen och för presentationen av antigener för T-cellerna i lymfknutorna, men mekanismen är inte så enkel. Djurmodeller har i själva verket visat att mastceller och deras mediatorer kan aktivera Langerhansceller och dendritceller och få dem att migrera. I en studie på möss var det nödvändigt att aktivera mastceller genom en IgE-beroende mekanism eller med bakteriellt peptidoglykan för att Langerhansceller skulle migrera till lymfknutorna (23). I en annan musmodell av kontaktallergi var mastceller och deras TNF- α nödvändiga för optimal migration av dendritceller till lokala lymfknutor (24). Man kan alltså postulera att mastcellerna dels sätter igång sin egen migration, dels instruerar professionella antigenpresenterande celler att förflytta sig till lymfknutorna.

Mastceller kan dämpa immunsystemet

Mastceller antas främja inflammation, och därför bör behandling av sjukdomssymtom som regel vara inriktad på att motverka deras funktion. De senaste åren har djurmodeller dock visat att cellerna vid vissa tillstånd kan ha immunsuppressiv verkan vid sidan av den mastcellsinducerade inflammationen (25). Det finns flera exempel och experimentella modeller i nyligen publicerad litteratur. I en musmodell av hudallograft var mastceller exempelvis nödvändiga för perifer tolerans inducerad av regulatoriska T-celler, och denna reaktion har samband med IL-9 från regulatoriska T-celler (26). IL-9:s roll har också påvisats i en modell av nefrotoxisk serumnefrit hos möss, där regulatoriska T-celler och IL-9 såväl som mastceller var oundgängliga för en antiinflammatorisk effekt som skyddade njurarna (27).

Det är känt att ultraviolett (UV) solljus orsakar immunsuppression och denna effekt kan användas för att behandla inflammatoriska hudsjukdomar. Trots att mekanismerna är invecklade och omfattar flera celltyper, kan UV-ljusets immunsuppression delvis bero på mastceller. Detta har vistats i en musmodell av kontaktallergi där IL-10 från mastceller dämpade inflammationsreaktionen. En möjlig mekanism för UV-inducerad immunsuppression konstaterades vara bildning av 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3, som i sin tur stimulerade motsvarande VDR-receptor på mastcellerna. Detta resulterade i utsöndring av IL-10 och immunsuppression (28, 29). UV-ljusinducerad immunsuppressionen vid kontaktallergi i

musskinn kan också vara beroende av CXCR4-positiva mastceller, som stimuleras att migrera från skinnet till B-cellsområdet i den lokala lymfknutan av den kemoattraherande molekylerna CXCL-12 (30). IL-10 frisatt av mastceller efter UV-bestrålning kan hämma det humoral immunsvaret. UV-bestrålning av musskinn konstaterades blockera bildningen av germinalcentra i lokala lymfknotor, frisättningen av antikroppar och funktionen av follikulära T-hjälparceller. IL-10 från mastceller befanns vara en nödvändig faktor, och IL-10-positiva mastceller upptäcktes i lokala lymfknotor efter UV-bestrålning (31). Även om det har visats att humana mastceller uttrycker IL-10 in vitro (32), vet man inte om detta immunsuppressiva cytokin uttrycks i tillräcklig mängd i inflammerade humana vävnader och om det spelar en roll vid sjukdomsmekanismer.

Vid maligna hudförändringar kan mastceller vara involverade i carcinogenesen genom immunmodulation, angiogenesinduktion, degradering av komponenter av den extracellulära matrixen och genom att främja mitos i tumörceller (33). Det är känt att UV-strålning är den viktigaste orsaken till carcinogenes i huden, och att mastceller spelar en roll vid UV-inducerad immunsuppression (28–32). Mastceller ansamlas ofta i det stroma som omgärdar cancertumörer, vilket nyligen föreslogs bero på att stromat producerar SCF som binder till Kit-receptorn på mastceller (34). I en musmodell av hepatokarcinom främjade SCF från tumörceller ansamlingen av mastceller från benmärgen i tumören. Adenosin som frigjorts från mastcellerna hämmade T-effektorceller och NK-celler, och immunsuppressionen förstärktes av den ökade närvaron av FoxP3+-regulatoriska T-celler (34). Med samma mushepatokarcinommodell upptäcktes det att mastceller inducerade SCF/Kit-beroende uppkomst av myeloida suppressorcellerna GR-1+ och CD11b+ med ursprung i benmärgen (MDSC). Dessutom ökade antalet regulatoriska T-celler i tumören och de producerade IL-9, ett cytokin som var nödvändigt för mastcellernas tumörfrämjande effekt och överlevnad (35). En cancertumör karaktäriseras ofta av inflammationsceller i stromat kring tumören. Därför kan samverkan mellan mastcellerna och de regulativa T-cellerna vara komplicerad. Ett färskt arbete antyder att mastcellerna kan främja uppkomsten av proinflammatoriska T-celler utan att de förlorar sina T-cellsuppressiva egenskaper (36). Följaktligen kan det vara så att det

behövs tillräcklig immunsuppression för att förhindra överdriven inflammation som skadar cancertumören, när tumören i typiska fall omgärdas av inflammationsceller.

Slutsatser

Mastceller är av avgörande betydelse för uppkomsten av symtomen vid snabb överkänslighet. Det börjar finnas allt mer belägg för att de också är involverade i patogenesen vid kroniska inflammatoriska sjukdomar. Många faktorer kan aktivera mastcellerna att antingen snabbt eller långsamt frigöra potenta förproducerade eller nysyntetiserade lösliga mediatorer. Mastceller kan uttrycka ytmolekyler, till exempel ligander eller receptorer, och på så sätt kan alla dessa faktorer modulera eller främja inflammation. Samverkan mellan mastceller, olika typer av T-celler och antigenpresterande celler på inflammationsstället eller i lymfknotor är avgörande för slutresultatet. De senaste åren har man upptäckt en ny funktion för mastcellerna – toleransinduktion eller immunsuppression. De mekanismer som kopplar om inflammation till immunsuppression eller vice versa måste klarläggas ytterligare.

Ilkka T. Harvima
Institutionen för dermatologi
Kuopio universitetssjukhus
PB 100
70029 KYS
ilkka.harvima@kuh.fi

Gunnar Nilsson
Institutionen för medicin
Karolinska Institutet
Solna L2:04
SE-171 76 Stockholm
gunnar.p.nilsson@ki.se

Ilkka Harvima: Inga bindningar.
Gunnar Nilsson: Inga bindningar.

Tack

Författarna vill tacka för den strategiska finansieringen från Östra Finlands cancercentrum och Östra Finlands universitet, COST Action BM1007 (Mast cells and basophils – targets for innovative therapies), specialstatsandelen till Kuopio universitetssjukhus och MacNet (Mast Cell Network) som finansierats av Vetenskapsrådet i Sverige. Marjukka Aronen tackas för att ha gjort grafiken i Figur 1.

Referenser

1. Harvima IT, Nilsson G, Suttle M-M, Naukkarinen A. Is there a role for mast cells in psoriasis? *Arch Dermatol Res* 2008;300:461–478.
2. Harvima IT, Nilsson G. Mast cells as regulators of skin inflammation and immunity. *Acta Derm Venereol* 2011;91:644–650.
3. Dougherty RH, Sidhu SS, Raman K, Solon M, Solberg OD, Caughey GH, Woodruff PG, Fahy JV. Accumulation of intraepithelial mast cells with a unique protease phenotype in TH2-high asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1046–53.
4. Zhao W, Kopley CL, Morel PA, Okumoto LM, Fukuoka Y, Schwartz LB. FcγRIIa, not FcγRIIb, is constitutively and functionally expressed on skin-derived human mast cells. *J Immunol* 2006;177:694–701.
5. Tkaczyk C, Okayama Y, Woolhiser MR, Hagaman DD, Gilfillan AM, Metcalfe DD. Activation of human mast cells through the high affinity IgG receptor. *Mol Immunol* 2001;38:1289–95.
6. Dawicki W, Marshall JS. New and emerging roles for mast cells in host defence. *Curr Opin Immunol* 2007;19:31–38.
7. Fischer M, Harvima IT, Carvalho RFS, Möller C, Naukkarinen A, Enblad G, Nilsson G. Mast cell CD30 ligand is up-regulated in cutaneous inflammations and mediates degranulation-independent chemokine secretion. *J Clin Invest* 2006;116:2748–56.
8. Ekoff M, Lyberg K, Krajevaska M, Arvidsson M, Rak S, Reed JC, Harvima I, Nilsson G. Anti-apoptotic Bfl-1 is the major effector in activation-induced human mast cell survival. *PLoS ONE* 2012;7(6):e39117.
9. Juremalm M, Nilsson G. Chemokine receptor expression by mast cells. *Chem Immunol Allergy* 2005;87: 130–144.
10. Sime W, Lunderius-Andersson C, Enoksson M, Rousselle P, Tryggvason K, Nilsson G, Harvima I, Patarroyo M. Human mast cells adhere to and migrate on epithelial and vascular basement membrane laminins LM-332 and LM-511 via α3β1 integrin. *J Immunol* 2009;183:4657–65.
11. Horsmanheimo L, Harvima IT, Järvikallio A, Harvima RJ, Naukkarinen A, Horsmanheimo M. Mast cells are one major source of interleukin-4 in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994;131:348–353.
12. Ackermann L, Harvima IT, Pelkonen J, Ritamäki-Salo V, Naukkarinen A, Harvima RJ, Horsmanheimo M. Mast cells in psoriatic skin are strongly positive for interferon-gamma. *Br J Dermatol* 1999;140:624–633.
13. Ackermann L, Harvima IT. Mast cells of psoriatic and atopic dermatitis skin are positive for TNF-α and their degranulation is associated with expression of ICAM-1 in the epidermis. *Arch Dermatol Res* 1998;290:353–359.
14. Carvalho RF, Nilsson G, Harvima IT. Increased mast cell expression of PAR-2 in skin inflammatory diseases and release of IL-8 upon PAR-2 activation. *Exp Dermatol* 2010;19:117–122.
15. Suttle M-M, Nilsson G, Snellman E, Harvima IT. Experimentally induced psoriatic lesion associates with interleukin (IL)-6 in mast cells and appearance of dermal cells expressing IL-33 and IL-6 receptor. *Clin Exp Immunol* 2012;169:311–319.
16. Sayed BA, Brown MA. Mast cells as modulators of T-cell responses. *Immunol Rev* 2007; 217: 53–64.
17. Nakae S, Suto H, Kakurai M, Sedgwick JD, Tsai M, Galli SJ. Mast cells enhance T cell activation: importance of mast cell-derived TNF. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 2005;102:6467–72.
18. Nakae S, Suto H, Iikura M, Kakurai M, Sedgwick JD, Tsai M, Galli SJ. Mast cells enhance T cell activation: importance of mast cell costimulatory molecules and secreted TNF. *J Immunol* 2006;176:2238–48.
19. Kashiwakura J, Yokoi H, Saito H, Okayama Y. T cell proliferation by direct cross-talk between OX40 ligand on human mast cells and OX40 on human T cells: comparison of gene expression profiles between human tonsillar and lung-cultured mast cells. *J Immunol* 2004;173:5247–57.
20. Piconese S, Gri G, Tripodo C, Musio S, Gorzanelli A, Frossi B, Pedotti R, Pucillo CE, Colombo MP. Mast cells counteract regulatory T cell suppression through interleukin-6 and OX40/OX40L axis toward Th17 cell differentiation. *Blood* 2009;114:2639–48.
21. Brill A, Baram D, Sela U, Salamon P, Mekori YA, Hershkovitz R. Induction of mast cell interactions with blood vessel wall components by direct contact with intact T cells or T cell membranes in vitro. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1725–31.
22. Wang H-W, Tedla N, Lloyd AR, Wakefield D, McNeil HP. Mast cell activation and migration to lymph nodes during induction of an immune response in mice. *J Clin Invest* 1998;102:1617–26.
23. Jawdat DM, Rowden G, Marshall JS. Mast cells have a pivotal role in TNF-independent lymph node hypertrophy and the mobilization of Langerhans cells in response to bacterial peptidoglycan. *J Immunol* 2006;177:1755–62.
24. Suto H, Nakae S, Kakurai M, Sedgwick JD, Tsai M, Galli SJ. Mast cell-associated TNF promotes dendritic cell migration. *J Immunol* 2006 176:4102–12.
25. Hershko AY, Rivera J. Mast cell and T cell communication: an amplification and control of adaptive immunity. *Immunol Lett* 2010;128 98–104.
26. Lu L-F, Lind EF, Gondek DC, Bennett KA, Gleeson MW, Pino-Lagos K, Scott ZA, Coyle AJ, Reed JL, van Snick J, Strom TB, Zheng XX, Noelle RJ. Mast cells are essential intermediaries in regulatory T-cell tolerance. *Nature* 2006;442:997–1002.
27. Eller K, Wolf D, Huber JM, Metz M, Mayer G, McKenzie ANJ, Maurer M, Rosenkranz AR, Wolf AM. IL-9 production by regulatory T cells recruits mast cells that are essential for regulatory T cell-induced immune suppression. *J Immunol* 2009;186:83–91.
28. Grimbaldston MA, Nakae S, Kalesnikoff J, Tsai M, Galli SJ. Mast cell-derived interleukin 10 limits skin pathology in contact dermatitis and chronic irradiation with ultraviolet B. *Nat Immunol* 2007; 8:1095–1104.
29. Biggs L, Yu C, Fedoric B, Lopez AF, Galli SJ, Grimbaldston MA. Evidence that vitamin D3 promotes mast cell-dependent reduction of chronic UVB-induced skin pathology in mice. *J Exp Med* 2010;207:455–463.
30. Byrne SN, Limón-Flores AL, Ullrich SE. Mast cell migration from the skin to the draining lymph nodes upon ultraviolet irradiation represents a key step in the induction of immune suppression. *J Immunol* 2008; 180:4648–55.
31. Chacón-Salinas R, Limón-Flores AY, Chávez-Blanco AD, Gonzales-Estrada A, Ullrich SE. Mast cell-derived IL-10 suppresses germinal center formation by affecting T follicular helper cell function. *J Immunol* 2011;186:25–31.
32. Royer B, Varadaradjalou S, Saas P, Gabiot AC, Kantelip B, Féger F, Guillosson JJ, Kantelip JP, Arock M. Autocrine regulation of cord blood-derived human mast cell activation by IL-10. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:80–86.
33. Ch'ng S, Wallis RA, Yuan L, Davis PF, Tan ST. Mast cells and cutaneous malignancies. *Mod Pathol* 2006;19:149–159.
34. Huang B, Lei Z, Zhang G-M, Li D, Song C, Li B, Liu Y, Yuan Y, Unkeless J, Xiong H, Feng Z-H. SCF-mediated mast cell infiltration and activation exacerbate the inflammation and immunosuppression in tumor microenvironment. *Blood* 2008;112:1269–79.
35. Yang Z, Zhang B, Li D, Lv M, Huang C, Shen G-X, Huang B. Mast cells mobilize myeloid-derived suppressor cells and Treg cells in tumor microenvironment via IL-17 pathway in murine hepatocarcinoma model. *PLoS ONE* 2010;5:e8922.
36. Blatner NR, Bonertz A, Beckhove P, Cheon EC, Krantz SB, Strouch M, Weitz J, Koch M, Halverson AL, Bentrem DJ, Khazaie K. In colorectal cancer mast cells contribute to systemic regulatory T-cell dysfunction. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 2010;107:6430–35.

Summary

The fascinating mast cell

Mast cells are crucial in immediate-type allergy but also regulate the immune system. Upon activation, mast cells undergo rapid anaphylactic or slow piecemeal degranulation or degranulation-independent mediator secretion, resulting in release of soluble mediators, serine proteinases, histamine, lipid-derived mediators, cytokines, chemokines, and growth factors. Receptors and ligands are expressed on the cell surface and activate and regulate other cells of the immune system such as T cells and antigen-presenting cells. A new function for mast cells has emerged – induction of tolerance or immunosuppression. The mechanisms that switch the inflammatory function to an immunosuppressive one, or vice versa, are obscure.