

Mast Hücre Heterojenitesi

Turan KARACA✉ Mecit YÖRÜK

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Kampus, 65080, Van

Makale geliş ve kabul tarihleri: 29/03/ 2005 – 23/09/ 2005, ✉ Sorumlu araştırmacı, 432 2251704/1527, turankaraca74@hotmail.com

ÖZET

Mast hücreleri organizmanın histamin ve heparin depo hücreleridir. Bağıdoku bu iri hücreleri granülleri içerisinde histamin ve heparin ile birlikte hayvan türlerine göre değişik oran ve miktarda serotonin, eozinofilik kemotaktik faktör, N - asetil - B - glukosaminidaz, B - glukuronidaz, triptaz, kimaz, prostaglandin D₂, RMCP I ve RMCP II gibi maddeleri de taşımaktadırlar. Bu hücreler, rutin histolojik kesitlerin hematoksilen-eozin boyamasında görülemezler. Bu derlemede, mast hücrelerinin granül içeriği, boyanma özellikleri ve tespitlere karşı verdiği reaksiyonları gibi farklı kriterlerle ortaya çıkan heterojenitesinin açıklanması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Mast hücresi, heterojenite.

Mast Cell Heterogeneity

SUMMARY

Mast cells are the repository for histamine and heparin in the body. These large cells of the connective tissue contain histamine and heparin as well as some other substances such as serotonin, eosinophilic chemotactic factor, N - acetyl - B - glukosaminidase, B - glukuronidase, thyrptase, chymase, prostaglandine D₂, RMCP I and RMCP II in vary rates and amount depending on the animals species. These cells are not seen in the routine histological sections stained with hematoxylin and eosin. This review will give some information concerning the heterogeneity of mast cells in terms of their granules contents staining properties and the reactions againts different fixation solutions.

Keywords: Mast cell, heterogeneity.

GİRİŞ

Köken, yerleşim yerleri ve adlandırma

Mast hücreleri, uygun koşullarda metakromazi gösteren intrasitoplazmik granüllere sahip bağıdoku hücreleridir. Mast hücreleri bağıdoku içerisinde özellikle kan damarları ile ilişkili olarak küçük gruplar halinde bulunurlar (9, 23). Farklı yerleşim gösteren mast hücreleri farklı histokimyasal, sitokimyasal, ultrastruktural ve fonksiyonel özelliklere de sahiptirler (3, 24).

Memeli mast hücreleri ve bazofillerin bir çok sitokimyasal ve fonksiyonel özellikleri benzer olmasına karşın kesinlikle birbirinin aynıları değildirler (14, 29). Mast hücreleri kemik iliğindeki öncül hücrelerinden farklılaşır ve periferel dokularda differensiyasyonunu tamamlarlar (4, 8). Nötrofil ve eozinofillere benzer olarak bazofiller de differensiyasyonunu kemik iliğinde yapmakta (14) ve olgunlaşmasını kan dokuda tamamlamaktadır. Bazofillerin aksine mast hücreleri normal bağıdoku da yaygın olarak bulunmaktadır (3, 4, 14, 26).

Mast hücreleri orijinleri, yerleşim yerleri, kullanılan tespit solüsyonuna verilen cevap, taşıdığı glikozaminoglikanlarının türü, intragranüler serin proteinazın türü (1, 8, 25), histokimyasal farklılıklar, fonksiyonel kriterler ve hücrelerin morfolojik özellikleri gibi unsurlar göz önüne alındığında, bağıdoku mast hücresi (connective tissue mast cell - CTMC) ve mukozal mast hücresi (mucosal mast cell - MMC) olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır (5, 16, 18). Mast hücre popülasyonları arasındaki heterojenitenin

tanımlanmasında, Enerback (10)'ın rat bağırsaklarında tanımladığı adlandırma yaygın olarak kullanılmaktadır. Mukozalarda, özellikle de sindirim ve solunum sistemi mukozalarında bulunan mast hücreleri, diğer bölgelerde bulunan mast hücrelerinden daha küçük ve daha az granül içermektedirler. Bu bölgelerde bulunan mast hücreleri "atipik ya da mukozal mast hücresi (MMC)" olarak adlandırılmaktadır. Diğer yandan deride, damar yakınlarında ve organ serozalarında yerleşen ve daha iri hücreler ise "tipik ya da bağıdoku mast hücresi (CTMC)" olarak isimlendirilmektedir (Tablo 2) (1, 6, 17).

İnsan mast hücresi heterojenitesinde, son zamanlarda granüllerin taşıdığı nötral proteazların farklılığına göre, T (Tryptase - pozitif, chymase - negatif) ve TC (Tryptase - pozitif, chymase - pozitif) mast hücreleri adlandırılması kullanılmaktadır. Buradaki adlandırma rodentlerdeki MMC ve CTMC'lerin analogudur (12, 19). İmmunohistokimyasal çalışmalar, akciğer ve ince bağırsak mukozalarında T mast hücrelerinin, deri ve sindirim sistemi submukozasında ise TC mast hücrelerin daha yoğun olduklarını ortaya koymuştur (13, 14).

Mast hücre popülasyonlarının taşıdıkları intrastoplazmik granüller biyokimyasal olarak incelendiğinde, rat mast hücreleri iki farklı kimotripsin benzeri mast hücre proteinazı içerdiği görülmektedir. Bunlar rat mast hücresi proteinaz I (RMCP I) ve rat mast hücresi proteinazı II (RMCP II) olarak adlandırılmaktadır (1, 9). Farede mast hücre heterojenitesi, granül glikozaminoglikanlarının fikzasyon özellikleri, histokimyasal boyanmalarındaki farklılıklar, granül

içeriğinin biyokimyasal sınıflandırılması ve granül proteoglikanlarının karşılaştırılması sonucunda belirlenmektedir. Kemik iliği mast hücreleri (bone marrow mast cell – BMMC) çoğunlukla kondroitin sülfat E içerdiği için rattaki mukozal mast hücreleri (22, 33) ve serozal mast hücrelerinde (serosal mast cell- SMC) heparin çoğunlukta olduğu için rat CTMC'leri ile aynı özelliklere sahiptirler (33). Proteaz heterojenitesi insan bağırsak mukoza mast hücrelerinde de saptanmıştır (17, 19). İntestinal mast hücreleri fonksiyon olarak peritoneal mast hücrelerinden (PMC) farklıdır. Subtans P, somatostatin, vasoaktif intestinal polipeptit (VIP), neurotensin ve bradikinin PMC'ler üzerinde potansiyel salgılatıcı etkisi vardır. PMC'lerin aksine MMC'ler yalnızca subtans P ile uyarıldığı zaman büyük miktarda histamin salgırlar (31). Asetilkolin, pentagastrin, bombesin ve motilin PMc ve MMC'ler üzerinde salgılatıcı etkisi yoktur (26, 32).

İn vivo ve in vitro çalışmalar, CTMC'lerin MMC benzeri hücelere dönüşebileceğini göstermiştir. Bununla beraber bu değişikliğin geriye dönebilir olup olmadığı açık değildir (4, 14). Bir kısım in vivo ve in vitro çalışmalarda (21, 22), mast hücre popülasyonlarında MMC ve CTMC'lerin fenotipik özelliklerinin reversibl olduğu bildirilmektedir. Fare mukozal tip mast hücreleri,

bağdoku alanlarına enjekte edildiğinde bunların morfolojik olarak bağdoku tipi mast hücelerine dönüştüğü gösterilmiştir (14).

Boyama özellikleri

Mast hücelerinin boyama özellikleri kullanılan tespit solüsyonun türüne bağlı olarak değişmektedir. Formaldehitin % 4'lük solüsyonu ile tespitinden sonra intestinal mast hüceleri hiçbir boyama yöntemi ile boyanamamaktadır (4, 7, 11). Carnoy, Mota (Basic Lead Asetate-BLA) ve izotonik formol asetik asit (IFAA) tespit solüsyonları ile intestinal mast hüceleri (MMC) toluidine mavisi (TB) ve Azur A boyaları ile iyi bir şekilde boyanmaktadır (Tablo 1). Bununla birlikte TB pH 4'de Carnoy solüsyonunda tespit edilen kesitler IFAA ya da BLA tespitlerine göre daha zayıf boyanmaktadır. Yine IFAA ile tespit edilen kesitlerde TB ile mast hücelerini göstermek için Carnoy ve BLA tespitlerine göre daha yüksek boya konsantrasyonu ve daha uzun süre gerekmektedir (11, 36). Tespit solüsyonlarının pH değerleri ve iyon konsantrasyonları farklı olduğu için farklı tespitlerde tespit edilmiş dokularda mast hücelerinin boyama özellikleri de farklılıklar göstermektedir (27, 35).

Tablo 1. Rodent mukozal ve bağdoku mast hüceleri (18)

Özellikler	Mukozal Mast Hüceleri	Bağdoku Mast Hüceleri
Doku yerleşimi	İnce bağırsak mukozası	İnce bağırsak submukozası, deri, iskelet kası ve serozal yüzeyler.
Carnoy, BLA ve IFAA	+	+
Nötral tamponlu formalin	-	+
Alsıyan mavisi / Safrani O	Mavi	Kırmızı
Berberin sülfat	-	+
Sitoplazmik granüllerin büyüklüğü	< 0.2 µm	0.2 – 0.4 µm
T lenfositte bağlı farklılaşma	+	-

Tablo 2. Mast hüceleri granüllerinin içeriğine göre rat mast hüceleri heterojenitesi (3, 22)

	Yerleşim Bölgesi		
	Periton	Kemik İliği	İnce Bağırsak
Heparin	+	0	0
Kondroitin Sülfat di-B	(+)	+	+
RMCP I	+	0	0
RMCP II	0	+	+

+: Mevcut, (+): Çok az miktarda, 0: Yok.

Mast hüceleri granülleri glikozaminoglikanlar içerdiği için toluidin mavisi, metilen mavisi, tiyonin vb. bazik boyalarla boyandıklarında boyaların renginde (mavi) değil de mor-kırmızı renkte boyanırlar. Bu boyama olgusu metakromazi olarak bilinir (2, 20, 28, 38). MMC'leri alcian blue (AB) gibi boyalarla boyayabilmek için Carnoy, Mota solüsyonu, IFAA solüsyonları vb. tespitlere ihtiyaç vardır. Nötral buffer formalin gibi tipik aldehit tespitleri MMC'lerin bu

boyalarla boyanmasını bloke etmektedirler (10, 12). Bağ dokusu mast hüceleri (CTMC) tespit solüsyonuna bağlı olmaksızın boyanabilmektedirler. Hatta Carnoy ile tespit edilen doku kesitlerinde alcian mavisi ile hem MMC'ler hem de CTMC'ler maviye boyanırken, safranin ile boyamalarda ise yalnızca CTMC'ler kırmızıya boyanmaktadır. Benzer olarak da bazik fluorescent bir boya olan berberine sülfatla boyamada, tespitte bağlı olmaksızın CTMC'ler parlak yeşil boyanırken MMC'ler

boyanmamaktadır (12, 26). MMC ve CTMC granüllerinde bulunan glikozaminoglikan ve proteinlerin uzaysal (uzanımsal) dizilimleri açısından da farklılık bulunmaktadır. MMC'lerde heparin yoktur (25, 26). Rat intestinal MMC proteoglikanlarının en önemlisi kondroitin sülfattır. Kondroitin sülfat proteoglikanları, rat serozal mast hücre heparin proteoglikanı gibi yüksek derecede sülfatlanmış ve proteaza karşı dirençli bir proteoglikandır (34).

Mast hücrelerinde bulunan bazı biyoaminler

Mast hücresi granüllerinde bulunan ve salgılanmasına bağlı olarak akut reaksiyonlara sebep olan maddelerden bazıları şunlardır: Histamin, rodentlerde serotonin, heparin, kemotaktik peptid, nötral proteazlar, oksidatif ve asit hidrolaz aktivitedeki enzimler, prostaglandin D₂ (PGD₂), trombosit aktive edici faktör, lökotrienler (30). İnsan mast hücrelerinde histamin biyoamini, rodent mast hücrelerinde histamin ve serotonin bu hücrelerin dominant bileşenleridir. Sığır mast hücreleri dopamin (7, 30) ve 5-hidroksitritamin (5-hydroxytryptamine) içermektedirler (9). Memeliler, kuşlar, balıklar ve sürüngenlerde mast hücresi histamin içeriği düzeyinin belirlenmesi için yapılan bir çalışmada, memeliler gibi kuşlar ve sürüngenlerde histaminin bulunduğu; histamin, serotonin ve dopaminin balıklar ve amphibia'larda bulunmadığı gösterilmiştir (7). Balıklarda, sürüngenlerde ve bir çok memelide histamin depo eden hücre olarak endokrin hücrelerin mast hücrelerinden daha fazla olduğu bildirilmektedir. İnsan, maymun, domuz, kedi, köpek, tavşan ve kirpide ise mast hücreleri endokrin hücrelerden daha fazla veya eşit sayıda bulunmaktadır (15).

Substans P (24, 30), neurotensin ve somatostatin (35, 36) mast hücrelerinden histaminin sekresyonunu stimule, yine somatostatinin anti-IgE ile uyarılmış bazofillerden histamin ve leukotrien D₄'ün salınımını inhibe edici etkisi olduğu bildirilmiştir(37).

SONUÇ

Sonuç olarak; mast hücreleri, anatomik yerleşim bölgesi, taşıdıkları granüllerin içeriği tespit sıvısına verdiği cevap ve farklı boya ile boyanma özellikleri bu hücrelerde bir heterojenitenin varlığını ortaya çıkarmaktadır. Bağ dokusunun bu multifonksiyonel hücreleri üzerine yapılacak yeni araştırmalarla daha bir çok özelliğinin ortaya konulacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Atkins FM, Friedmen MM, Subra Rao PV, Metcalfe DD (1985): Interaction between mast cells, fibroblast and connective tissue components, *Int. Arch. Allergy appl. Imm.*, 77, 96-102.

2. Banks WJ (1986): Appleid Veterinary Histology, Second Edition, Williams and Wilkins Co. Baltimore.

3. Befus AD, Bienenstock J, Denburg JA (1986): eds. Mast cell differentiation and heterogeneity. New York: Raven Pres.

4. Befus D, Goodarce R, Dyck N, Bienenstock J (1985): Mast cell heterogeneity in man. I. Histologic studies of the intestine, *Int. Arch. Allergy appl. Imm.*, 76, 232-236.

5. Canpolat L (1997): Mast hücreleri, *Fırat Tıp Dergisi*, 1(4), 267-274.

6. Chen W, Alley MR, Manktelow BW, Davey P (1990): Mast cells in the ovine respiratory tract: Heterogeneity, morphology and density, *Int. Arch. Allergy appl. Imm.*, 93, 99-106.

7. Chui H, Lagunoff D (1972): Histochemical comparison of vertebrate mast cells, *Histochem. J.*, 4, 135-144.

8. Crowle PK, Reed ND (1984): Bone marrow origin of mucosal mast cells. *Int. Arch. Allergy appl. Immunol.*, 73, 242-247.

9. Dvorak AM, McLeod RS, Onderdonk AB, Monahan-Earley RA, Cullen JB, Antolioni DA, Morgan E, Blair JE, Estrella P, Cisneros RL, Cohen Z, Silen W (1992): Human gut mucosal mast cells: Ultrastructural observations and anatomic variation in mast cell-nerve associations in vivo. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 98, 158-168.

10. Enerback L (1966): Mast cells in rat gastrointestinal mucosa: I. Effects of fixation, *Acta Path. et Microbiol. Scandinav.*, 66, 289-302.

11. Enerback L (1966): Mast cells in rat gastrointestinal mucosa. II. Dye-binding and metachromatic properties, *Acta Pathol. et Microbiol. Scandinav.* 66, 303-312.

12. Enerback L (1981): The gut mucosal mast cell, *Monogr. Allergy*, 17, 222-232.

13. Fox CC, Dvorak AM, Peters SP, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM (1985): Isolation and characterization of human intestinal mucosal mast cells, *J. Immunol.*, 135, 483-487.

14. Galli SJ (1990): New insights into "the riddle of mast cells" microenvironmental regulation of mast cell development and phenotypic heterogeneity, *Lab. Invest.*, 62, 5-33.

15. Hakanson R, Böttcher G, Ekblad E, Panula P, Simonsson M, Dohlsten M (1986): Histamine in endocrine in cells in the stomach, *Histochemistry*, 86, 5-17.

16. Hunt C, Campell AM, Robinson C, Holgate T (1991): Structural and secretory characteristics of bovine lung and skin mast cells: evidence for the existence of heterogeneity, *Clin. Exp. Allergy*, 21, 173-182.

17. Huntley JF (1992): Mast cells and basophils: A review of their heterogeneity and function, *J. Comp. Path.*, 107, 349-372.

18. Irani AA, Schwartz LB (1989): Mast cell heterogeneity (Review), *Clin. Exp. Allergy*, 19, 143-155.

19. Irani AA, Schechter NM, Craig SS, DeBlois

G, Schwartz LB (1986): Two human mast cell subsets with distinct neutral protease compositions, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 83(12), 4464-4468.

20. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO (1992): Basic Histology; 4th Ed. Lange Medical Publications, California.

21. Kanakura Y, Thompson H, Nakano T, Yamamura T, Asai H, Kitamura Y, Metcalfe DD, Galli SJ (1988): Multiple bidirectional alterations of phenotype and changes in proliferative potential during the in vitro and in vivo passage of clonal mast cell populations derived from mouse peritoneal mast cells, Blood, 72, 877-882.

22. Kitamura Y, Kanakura Y, Sonoda S, Asai H, Nakano T (1987): Mutual phenotypic changes between connective tissue type and mucosal mast cell, Int. Arch Allergy applied Imm., 82, 244-248.

23. Lee TD, Swięter M, Bienenstock J, Befus AD (1985): Heterogeneity in mast cell populations. Clin. Immunol. Rev., 4(2), 143 - 199.

24. Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA (1988): Text / Atlas of Histology, WB Saunders CO, Philadelphia.

25. Pearce FL (1986): On the heterogeneity of mast cells (Current Review), Pharmacology, 32, 61-71.

26. Ribatti D, Contino R, Quondamatteo F, Formica V, Tursi A (1992): Mast cell populations in the chick embryo lung and their response compound 48/80 and dexamethasone, Anatomy and Embryology, 186, 241-244.

27. Saavedra-Delgado AMP, Turpin S, Metcalfe DD (1984): Typical and atypical mast cells of the rat gastrointestinal system: distribution and correlation with tissue histamine, Agents and Actions, 14(1), 1-7.

28. Sağlam M, Aştı RN, Özer A (1997): Genel Histoloji, Genişletilmiş 5. Baskı, Yorum Basın Yayın Sanayi Ltd. Şti., Ankara.

29. Schwartz LB (1989): Heterogeneity of mast cells in humans, in "Mast cell and basophil differentiation

and function in health and disease" Editors, SJ Galli, KF Austen, Raven Press, New York.

30. Schwartz LB, Austen KF (1984): Structure and function of the chemical mediators of mast cells, Prog. Allergy (Karger Basel), 34, 271-321.

31. Shanahan F (1994): The Intestinal Immune System, in "Physiology of the Gastrointestinal Tract", Editor-in-Chief: LR Johnson, 3th Ed., Vol. 1, 643-684, Raven Press, New York.

32. Shanahan F, Denburg JA, Fox J, Bienenstock J, Befus D (1985): Mast cell heterogeneity: Effects of neuroenteric peptides on histamine release, J. Immunol., 135(2), 1331-1337.

33. Sredni B, Freidmen M, Bland C, Metcalfe D (1983): Ultrastructural biochemical and functional characteristics of histamine containing cells cloned from mouse bone marrow: tentative identification as mucosal mast cells, J. Immunol., 131, 915-920.

34. Stevens RL, Lee TD, Seldin DC, Austen KF, Befus AD, Bienenstock J. (1986): Intestinal mucosal mast cells from rats infected with *Nippostrongylus brasiliensis* contain protease-resistant chondroitin sulfate di-B proteoglycans, J. Immunol., 137(1), 291-295.

35. Wang T (1991): Mast cells in chicken digestive tract. I. Development, Tokai J. Exp. Clin. Med., 16(1), 21-26.

36. Wang T (1991): Mast cells in chicken digestive tract. II. Fixation, distribution, histochemistry and ultrastructure, Tokai J. Exp. Clin. Med., 16(1), 27-32.

37. Wingren U, Enerback L (1983): Mucosal mast cells of the rat intestine: a re-evaluation of fixation and staining properties, with special reference to protein blocking and solubility of the granular glycosaminoglycan, Histochem. J., 15, 571-582.

38. Yörük M (1994): Koyun ve Keçi Derisinde Mast Hücreleri Üzerinde Morfolojik ve Histometrik Araştırmalar, Doktora Tezi, A.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ankara.