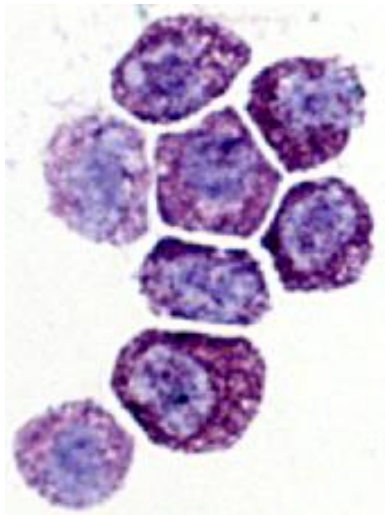


Sveriges lantbruksuniversitet

**Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap**

# **Mastcellens funktion vid försvar mot infektioner**

*Jonna Sundell Johnstedt*



---

Examensarbete, 15 hp

Agronomprogrammet - Husdjur, examensarbete för kandidatexamen

Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi

Uppsala 2011

---



Sveriges lantbruksuniversitet

**Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap**

Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi

Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi

## **Mastcellens funktion vid försvar mot infektioner**

The function of mast cells in defense against infections

*Jonna Sundell Johnstedt*

**Handledare:**

Sara Wernersson, SLU, Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi

**Examinator:**

Gunnar Pejler, SLU, Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi

**Omfattning:** 15 hp

**Kurstitel:** Kandidatarbete i husdjursvetenskap

**Kurskod:** EX0553

**Program:** Husdjursagronomprogrammet

**Nivå:** Grund, G2E

**Utgivningsort:** SLU Uppsala

**Utgivningsår:** 2011

**Omslagsbild:** Sara Wernersson

**On-line publicering:** <http://epsilon.slu.se>

**Nyckelord:** Mastcell, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Toxoplasma gondii*, fästing, Newcastlevirus, Bovine respiratory syncytial virus, vaccin

**Key words:** Mast cell, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Toxoplasma gondii*, tick, Newcastle virus, Bovine respiratory syncytial virus, vaccine

## Abstract

The complexity of the mast cell is becoming more prominent. From being the cell recognized just to contribute to allergic inflammation it is now also associated with wound healing, protection against tumor growth and in recognition and defense against a wide range of pathogens. The location of the mast cell in the barrier between the external and internal environment of the body enables the cell to quickly respond to invading bacteria, virus and parasites. Diarrhea due to *Escherichia coli* infection, listeriosis, toxoplasmosis, Newcastle disease and bovine respiratory syncytial virus are examples of mast cell activating diseases that can affect animals in, as well as outside, the agricultural sector. Additionally, ticks and tick-borne diseases are of concern. Infections and their consequences are an economical loss for farmers as well as an issue for animal welfare. Therefore it is important to understand how mast cell recognize and hinder pathogens, which the mast cell does in many different ways. Also, good knowledge about the mast cell makes it possible to use its characteristics as a model for medical treatment of diseases.

## Sammanfattning

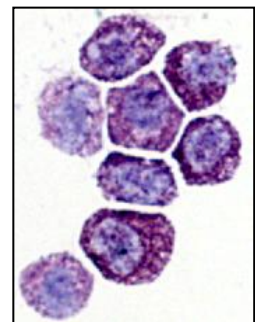
Mastcellens komplexitet blir allt mer framträdande. Från att vara cellen som orsakade allergiska inflammationer är den idag även associerad med sina helande egenskaper vid sårsläkning, den förhindrar cancer tumörers tillväxt och den bygger även upp ett försvar vid infektion av olika patogener. Mastcellens position i barriärer mellan kroppens yttre och inre miljö möjliggör en snabb respons mot invaderande bakterier, virus och parasiter. Diarré till följd av *Escherichia coli*-infektion, listerios, toxoplasmos, Newcastlesjukan och bovine respiratory syncytial virus är mastcellaktiverande sjukdomar som kan drabba djur, både inom och utanför, den agrara sektorn. Fästingangrepp och fästingburna sjukdomar är även de ett bekymmer. Infektioner och dess konsekvenser medför dels en ekonomisk förlust för lantbrukare, dels är de ett problem ur en djurvälståndssynpunkt. Det är därför viktigt att förstå hur mastcellen känner igen och motverkar patogener, vilket den gör på många olika sätt. God kunskap om mastcellen kan även användas för att utnyttja dess särdrag som modell vid sjukdomsbehandling.

## Introduktion

Ett gott immunförsvar är nödvändigt då patogener passerat epitelbarriären och en infektion uppstått i vävnaden. I försvaret finns till exempel en mångfacetterad celltyp, mastcellen, som bland annat mobiliserar immunkomponenter till infektionsplatsen genom att öka permeabiliteten av blodkärlen (Shelburne et al., 2009). Mastcellens betydelse bevisas genom att den evolutionärt sett är bevarad och att ingen människa har rapporterats sakna mastceller (Weller et al., 2011).

Den tyske histologen Paul Ehrlich upptäckte mastcellerna 1878 (Weller et al., 2011) genom att de stora cellerna fick ett karakteristiskt utseende vid histologisk färgning. Molekyler i mastcellens sekretoriska granula, som består av proteoglykaner, tar upp basiska färgämnen, anilin, vilket gör att de syns tydligt (se figur 1). Ordet mastcell betyder ungefär ”välgödd cell” och myntades då Ehrlich hävdade att cellerna försörjde vävnaden med näring (Beaven, 2009). Sedan upptäckten av mastcellen har den varit i

fokus för flera forskningsprojekt och synen på dess funktion har reviderats.



Figur 1. Mastceller.  
Foto: Sara  
Wernersson.

Mastcellen har länge varit associerad med uppkomsten av allergiska reaktioner och inflammationer genom frisättning av bland annat histamin (Pejler et al., 2011). Forskare ställde sig frågande till varför evolutionen skapat en cell som endast hade skadliga effekter för värden. Faktum är att cellen även visat sig ha ett brett spektrum av andra funktioner vid exempelvis sårhäkning och tumörer samt i det medfödda och adaptiva immunförsvaret (Beaven, 2009). Med hjälp av djurmodeller har forskningen bevisat att mastcellerna även har en viktig roll vid försvar mot olika typer av infektioner så som virus (Sun et al., 2009), bakterier (Malaviya & Abraham, 2000) och parasiter (McDermott et al., 2003).

De långlivade (Enerbäck & Löwhagen, 1979) och heterogena (Burd et al., 1989) mastcellerna återfinns i flertalet vävnadstyper nära extern miljö (Marshall, 2004). Det kan till exempel vara i huden, runt blodkärl, i bindväv runt olika organ samt i slemhinneepitel kring lungor och mag- och tarmkanal (Galli et al., 2005). Närheten till den externa miljön är en god utgångsposition för att kunna svara på invaderande bakterier, parasiter och virus. De finns också i nära anslutning till andra immunologiska celler och nervceller vilket möjliggör kommunikation vid immunologiska och fysiologiska förändringar (Weller et al., 2011). Beroende på i vilken vävnad de återfinns skiljer sig bland annat granulasammansättningen och karaktären kan även ändras beroende på typ av inflammation och infektion. Mastcellen har en avancerad uppsättning receptorer och signalämnen som möjliggör en effektiv respons mot patogener (Marshall, 2004).

I takt med att mer forskning sker framstår mastcellens komplexitet och mångfunktionalitet allt mer. Hos våra husdjursraser har cellerna visat sig vara inblandade i försvar mot en rad sjukdomstillstånd, vilka orsakar stora ekonomiska förluster inom den agrara sektorn. Av det skälet är det intressant att göra denna litteraturstudie, som syftar till att belysa vilken funktion mastceller har vid olika typer av infektioner, speciellt de relaterade till lantbrukets husdjur. Den frågeställning som ämnas besvaras är; vilka infektioner svarar mastcellen på och på vilket sätt?

## **Mastcellen**

Forskare har beskrivit flera olika typer av mastceller och de skiljer sig i till exempel granulasammansättning (Irani et al., 1989) och lokalisering (Abraham & St. John, 2010). Mastcellen kan frisätta en stor mängd olika ämnen och aktiveras till att göra så på två olika sätt, antingen genom IgE-beroende (Burd et al., 1989) eller IgE-oberoende aktivering (Weller et al., 2011). Genom dess strategiska placering nära extern miljö är mastcellerna bland de första som stöter på invaderande patogener och har därför viktiga funktioner tidigt i infektionsförloppet (Galli et al., 2005).

## **Mastcellstyper**

Mastcellens progenitorer bildas i benmärgen, cirkulerar i blodet som odifferentierade celler och mognar först när de kommit till respektive vävnad (Weller et al., 2011). Hos möss kan cellerna delas in i två grupper: de som återfinns i bindväv, CTMC, (connective tissue mast cell) respektive slemhinnor, MMC (mucosal mast cell). CTMC visas i figur 1. De två grupperna av mastceller innehåller olika typer av enzymer och proteoglykaner i sina sekretoriska granula. Medan CTMC innehåller enzymerna tryptas och kymas bundet till heparin innehåller MMC endast kymaser men då bundet till kondroitin sulfat (Abraham & St. John, 2010). Även hos människan finns två typer av mastceller, MC<sub>T</sub> (mast cell with tryptase) som har granulinnehåll bestående av tryptas, och MC<sub>TC</sub> (mast cell with tryptase and chymase) som innehåller både tryptas och kymas (Irani et al., 1989). Heterogeniteten finns

dels för att uppfylla vävnaders olika behov, dels för att kunna svara på ett brett spektrum av patogener (Abraham & St. John, 2010). Mastcellernas karaktär kan även ändras under en infektion, speciellt under inälvsmaskangrepp som är långvariga (Galli et al., 2005).

## **Aktivering**

Ett sätt varigenom mastcellerna kan aktiveras att frisätta granulainnehållet är genom att antigen binder till IgE-antikroppar på cellens yta (Burd et al., 1989). Fc-receptorerna, Fc $\epsilon$ RI, binder till antikropparna med hög affinitet. Då antigen bundit sker degranuleringen och frisättning av bland annat histamin sker inom några sekunder. Blodflödet ökar till infektionsplatsen och blodkärlens permeabilitet ökar. Vätska ackumuleras i vävnaden liksom fagocyter och lymfocyter (Janeway & Travers, 1997). Då mastcellerna stimuleras via Fc $\epsilon$ RI induceras även transkription för flertalet cytokiner som interleukinerna IL-1, IL-3, IL-4, IL-5 och interferonet IFN- $\gamma$  (Burd et al., 1989).

Mastcellerna kan även aktiveras av proteaser, cytokiner, adenosiner samt stimulering av toll-like receptors (TLRs) (Weller *et al.*, 2011). Invaderande mikroorganismer känns igen av mastcellerna genom så kallade PAMPs (pathogen-associated molecular patterns), dvs. molekylära strukturer som är gemensamma för olika typer av patogener. Mastcellens olika receptorer, t.ex. TLRs binder till dessa PAMPs (Abraham & St. John, 2010).

## **Aktiva ämnen**

Ett av mastcellens särdrag är dess cytoplasmatiske granula, fyllda med en stor mängd olika ämnen, så kallade mediatorer. Exempel på dessa är cytokiner, histamin, flertalet enzymer och proteaser. De aktiva ämnen som mastcellen utsöndrar sammanfattas i tabell 1. Olika typer av de aktiva ämnena återfinns i andra celler medan vissa är specifika just för mastcellen (Pejler et al., 2010). På grund av mastcellens förmåga att frisätta ett stort antal olika mediatorer har den viktiga effekter tidigt vid en infektion (Malaviya & Abraham, 2000). Trots att mastcellen inte alltid har direkt kontakt med antigenpresenterande celler och andra viktiga komponenter i immunförsvaret kan de aktivera dessa celler genom att frisätta dessa olika mediatorer (Galli et al., 2005)

Förutom de granula-upplagrade mediatorerna, som frisätts via exocytos, har mastcellerna även förmåga att syntetisera ämnen vid behov (Benyon et al., 1989). Vid degranulering frigörs histamin, serotonin, heparin, proteaser och kemotaktiska faktorer som ger effekt från sekunder till minuter efter frisättning av mediatorerna. Vid aktivering kan även syntetisering av prostaglandiner, tromboxaner och leukotriener påbörjas. I dessa fall ses effekterna av mediatorerna från minuter till timmar efter det att mastcellerna aktiverats (Agger, 2006). Leukotriener är exempel på en ämnesgrupp som verkar kemotaktiskt på neutrofiler i en infekterad vävnad (Malaviya & Abraham, 2000).

Cytokiner stimulerar till exempel mastceller och även andra immuncellers tillväxt. Även cytokinerna fungerar som kemotaktiska substanser som attraherar vita blodkroppar, neutrofiler och monocyter, till den infekterade vävnaden (Burd et al., 1989). Aktiverade mastceller innehåller och utsöndrar höga koncentrationer av cytokiner vilka snabbt framkallar en inflammation och även migration av Langerhanska celler till den infekterade platsen (Heib et al., 2011). Vissa typer av cytokiner finns lagrade i granula medan vissa syntetiseras vid behov (Benyon et al., 1989).

Tabell 1. Aktiva ämnen som mastcellen kan frisätta

Ämne	Biologisk effekt	Referens
<b>Proteaser</b>		
Tryptas, kymas Karboxypeptidas A3	Rekryterar immunceller Förändrar bindväven Degradering av celljunctions vilket ger en ökad permeabilitet	Woodbury & Neurath, 1978 Pejler et al., 2010
<b>Biogen amin</b>		
Histamin	Ökar blodkärlens permeabilitet	Marshall, 2004
<b>Antimikrobiell peptid</b>		
Katelicidin	Påverkar mikroorganismers membran	DiNardo et al., 2003
<b>Cytokiner</b>		
IL-4, IL-13, IL-3, IL-5, IFN- $\gamma$ TNF- $\alpha$	Stimulerar immuncellers tillväxt Attraherar neutrofiler och monocytter Ökar blodkärlens permeabilitet	Toru et al., 1998 Burd et al., 1989 Shelburne et al., 2009
<b>Lipida mediatorer</b>		
Leukotriener Prostaglandiner	Ökar blodflödet Rekryterar neutrofiler Cytotoxisk (LTB <sub>4</sub> )	Bisgaard, et al., 1982 Henderson & Chi, 1998
<b>Proteoglykaner</b>		
Serglycerin med heparin eller kondroitinsulfat	Förbättrar cytokinfunktion och angiogenes Lagring i granula	Marshall, 2004 Åbrink et al., 2004

Tumour necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) är ett proinflammatoriskt cytokin som finns lagrat i mastcellernas granula. Vid aktivering frisätts det genom exocytos. Efter själva degranuleringen ökar transkriptionen av cytokinet och mediators lager fylls på. TNF- $\alpha$  påverkar adhesionsmolekyler i blodkärlen vilket gör att leukocyter och andra ämnen viktiga vid en infektion kan mobiliseras från blodcirkulationen ut i vävnaden (Walch et al., 1991). Cytokinet kan dessutom vara associerat med olösliga partiklar, till exempel heparinkomplex, efter degranulering och frisätts under en längre tid (Kunder et al., 2009).

Mastcellen producerar även ämnen som direkt kan påverka många olika mikroorganismer. Ett exempel på ett sådant ämne är den antimikrobiella peptiden katelicidin, vilken gör att patogenernas membran förstörs (Di Nardo et al., 2003). Di Nardo et al. (2008) bevisade i en hudinfektionsstudie på möss att katelicidin från mastceller verkar kemotaktiskt för neutrofiler som även de innehåller katelicidin. Tillsammans motverkar mastcellerna och neutrofilerna därmed streptokockinfektion i huden (Di Nardo et al., 2008).

## Infektion

Immunförsvaret utsätts för ett flertal olika infektioner förorsakade av till exempel bakterier, virus och parasiter. Med hjälp av försök på främst möss, men även råttor har information om mastcellens funktion vid infektioner erhållits. Metoden som kan användas är att jämföra tre musstammar med olika mastcelluppsättning; vildtypen, mastcell-”knock-in” och mastcell-defekt. Knock-in musen skapas genom att transplantera mastceller från odling eller från annan musstam som har mastceller med önskade särdrag (Galli et al., 2005). En infektion har sedan inducerats i mössen och därefter kan respons på patogenen undersökas för de olika stammarna (Malaviya & Abraham, 2000).

Studier har gjorts på hur möss som injicerats med antigener mot mediators TNF- $\alpha$  och möss som saknar mastceller reagerar på en bakterieinfektion. Det visade sig att avsaknad av mediators TNF- $\alpha$  inte har dödlig utgång medan 80% av de mössen som inte hade mastceller avled. Det tyder inte bara på mastcellens betydelse utan också på att flertalet mediatorer verkar tillsammans för att försvara mot invaderande patogener (Malaviya & Abraham, 2000). Med hjälp av odlade mastceller *in vitro* har information erhållits kring hur de aktiveras och vilka ämnen som frisätts då (Burd et al., 1989).

I mag- och tarmkanal har mastcellerna effekten att peristaltiken och vätskeutsöndringen ökar vid infektion. I luftvägarna minskar bronkers och bronkiolers diameter samtidigt som slemutsöndringen ökar. Dessa effekter får till följd att invaderande patogener lättare avlägsnas. Mastcellerna påverkar som tidigare nämnt även blodkärlen. Blodflödet och kärlens permeabilitet ökar vilket får till följd att vätskeflödet till lymfknutor förbättras och fler celler kan ansamlas i t.ex. en infekterad vävnad (Janeway & Travers, 1997).

## Bakterieinfektion

Vid en bakterieinfektion startar mastceller både medfödda och adaptiva försvarsmekanismer för att stoppa infektionen. Mastcellerna aktiveras via receptorerna TLRs och dödar bakterierna direkt (Weller et al., 2011), t.ex. genom att frisätta antimikrobiella peptiden katelicidin (Di Nardo et al., 2003). Mastcellerna rekryterar även immunceller och degraderar endogena toxiner (Weller et al., 2011). Mediatorer som t.ex. TNF- $\alpha$  och leukotriener rekryterar neutrofiler till vävnad infekterade med gramnegativa bakterier (Malaviya & Abraham, 2000).

### **Mastcellen och Escherichia coli**

*Escherichia coli* är en vanligt förekommande bakterie i exempelvis tarmkanalen på varmblodiga djur. I en studie på *E. coli*-infekterade möss visade Shelburne et al. (2009) att mastcellerna rekryterar dendritiska celler från blodet till infektionsplatsen. De dendritiska cellerna är specialiserade på att ta upp antigen på infektionsplatsen, migrera till lymfknutorna och där presentera antigenet för T-celler (Campbell et al., 1999). Rekryteringen av dendritcellerna sker genom sekretion av cytokinet TNF- $\alpha$ , vilket ökar permeabiliteten av blodkärlen så att de stora dendritiska cellerna kan passera ut i vävnaden (Shelburne et al., 2009). Det har även visats att antikroppsrespons mot en infektion av bakterien *E. coli* var nedsatt och även mindre skyddande i möss som saknade mastceller än i vildtypen (Shelburne, et al., 2009).

Mastceller kan även försvara kroppen mot enterobakter genom att fagocytera dem. De binder till ett mannosprotein som bland annat finns på bakterien *E. colis* yta och bakterien tas in i cellen. Patogenerna dödas i den sura miljön i vakuoler inuti mastcellen eller genom att de fagocyterande cellerna frisätter superoxidjoner. Funktionen bevisades *in vivo* på möss och en timme efter infektion var 96% av mastcellerna i kontakt med en eller flera bakterier (Malaviya et al., 1994). Försvar mot de gramnegativa enterobakterna induceras också då mastcellernas TLRs binder till bakteriernas endotoxin lipopolysackarid, LPS. Från mastcellerna sker nyproduktion och frisättning av cytokiner vilka inducerar en inflammation (Supajatura et al., 2001).

### **Mastcellen och Listeria Monocytogenes**

*Listeria monocytogenes* är en grampositiv bakterie som kan orsaka sjukdom hos flertalet husdjursraser. Idisslare kan t.ex. drabbas av hjärnhinneinflammation då de utfodrats med kontaminerat ensilage som lagrats dåligt. Bakterien orsakar inte bara en ekonomisk förlust utan kan också överföras via livsmedelsprodukter till människan (Grey & Killinger, 1966). Mastcellernas roll vid infektionen är att fagocytera bakterien och därefter processa och presentera dess antigen. Antigenet presenteras för T-celler, vita blodkroppar, i det adaptiva immunförsvaret, varpå de aktiveras och förökar sig (Stelekti et al., 2009). I sin tur frisätter de cytokiner som aktiverar B-celler att frisätta antikroppar mot bakterien (Campbell et al., 1999). *L. monocytogenes* orsakar också frisättning av det proinflammatoriska histaminet från mastcellerna. De aktiveras av bakteriens hemolysinmolekyler, som kan orsaka lysering av röda blodkroppar (Scheffer et al., 1988).

### **Parasitinfektion**

Under en parasitinfektion kan förhöjda koncentrationer av antikroppar och mastceller uppmätas (Gurish et al., 2004). Mastcellernas roller i försvaret mot parasiter är till exempel att rekrytera immunceller (Ferreira et al., 2004), reglera tarmpermeabilitet (Baird & O'Malley, 1993) samt att påverka parasiternas överlevnad (Henderson & Chi, 1998).

Parasiter lever och förökar sig ofta i mag- och tarmkanal där mastcellernas roll, utöver att reagera på antigen, är att reglera transport över epitelbarriären (Yu & Perdue, 2001). Vid tarmparasit- (Baird & O'Malley, 1993) och även bakterieinfektion av *E. coli* (Barrett, 1991) kan mastcellen påverka tarmepitelcellernas elektrolyt- och vattenkoncentration. Mediatorer som medverkar är många och exempel på dem är histamin, tryptas och flertalet cytokiner (Yu & Perdue, 2001). I och med förändring i jonkoncentration dras vatten med osmotiskt in i tarmkanalen och diarré uppstår vilket eventuellt kan bidra till att parasiter i tarmen sköljs bort (Baird & O'Malley, 1993).

### **Mastcellen och Toxoplasma gondii**

Toxoplasmos är en zoonos som orsakas av parasiten *Toxoplasma gondii*. Sjukdomen drabbar bland annat nötboskap (Munday, 1978) och får (Buxton & Finlayson, 1986). Får och nötkreatur visar olika mottaglighet för parasiten. Hos får orsakar infektion ofta abort medan vuxna kor sällan visar symptom under normala förhållanden (Esteban-Redondo & Innes, 1997). Hos kalvar orsakar protozon bland annat feber, hosta samt diarré och den kapslar in sig i muskulaturen. Under parasitens utvecklingsstadium förökar den sig endast intracellulärt i fagocyterande celler, till exempel i makrofager. Infekterade celler hindras att frisätta vissa leukotriener som annars skulle kunna motverka parasiten (Yong et al., 1994). Enligt en studie gjord på råttor infekterade med parasiten rapporterades ökat antal mastceller på platsen redan



en timme efter infektionstillfället. Efter 48 timmar hade parasiten avancerat till flertalet organ liksom mastcellerna (Costa et al., 1997).

*In vitro* orsakas frisättning av mastcellernas mediatorer sker genom att *T. gondii* fäster på mastcellens mikrovilli (Henderson & Chi, 1998). Frisatta granula fäster på ytan av parasiten. En av mediatorerna är leukotrien B4 vilken påverkar *T. gondii* så att dess membraner börjar läcka. Vid toxoplasmos kan skadade parasiter även återfinnas inuti mastcellerna (Henderson & Chi, 1998). Henderson och Chi (1998) visade även att till följd av degranulering ökade histaminkoncentrationen från 9 till 72% efter kontakt med *T. gondii* men mediators hade ingen cytotoxisk effekt på parasiten. Därmed är det inte uteslutet att histamin har en viktig roll i parasitförsvaret.

Vid infektion av 12 veckor gamla möss ändrade sig mastcellerna morfologiskt efter kontakt med parasiten, vilket beror på degranuleringsprocesser. Efter degranuleringen observeras ökad migration av neutrofiler och makrofager till den infekterade vävnaden. Neutrofilerna begränsar parasitens tillväxt genom att lysa dem (Ferreira et al., 2004).

### **Mastcellen och dess reaktion mot fästingar**

Fästingar kan orsaka skada samt obehag på djur (Veríssimo et al., 2008) och det finns även flertalet allvarliga sjukdomar som överförs till djuren via parasiten. Exempel på dessa är borrelia och sommarsjuka (Bordon, 2010). Mastcellen har en viktig roll i uppbyggnad av motståndskraft mot fästingar vilket har bevisats genom att mastcellsdefekta möss inte erhåller resistens (Matsuda et al., 1985). En studie av Wada et al. (2010) visade att aktiveringen av mastcellerna inte sker via Fc-receptorer, vilket innebär att motståndskraft mot fästingar i form av antikroppsförsvaret inte medieras av mastcellerna. Basofiler har å andra sidan aktiverats via kontakt med antikroppar och troligtvis samverkar de två celltyperna, basofiler och mastceller, vid uppkomsten av resistens mot fästingar (Min, 2010).

Europeiska nötraser, Holstein, Brown-Swiss och Jersey, tar stor skada av fästingen *Rhipicephalus microplus* medan Zeburaser, Nelore och Gyr, har hög motståndskraft (Veríssimo et al., 2008). Motståndskraft mot parasiten kan erhållas efter upprepade angrepp (Bordon, 2010) och visar sig genom att fästingar får svårt att lägga ägg och i vissa fall dör de. Parasiterna får svårt att suga blod (Gill, 1986) och fästingar på ett tidigare angripet djur väger mindre än fästingar som träffar på ett icke angripet djur (Wada et al., 2010). Motståndskraften åstadkoms bland annat av att parasiterna påverkas av mediatorer och att hanar får svårt att para sig då de inte kommer intill honan om huden är svullen. Mellan det första infektionstillfället och kommande ändras flödet av immunceller till vävnaden. Antalet basofiler, eosinofiler och neutrofiler ökar ju fler gånger djuren blivit infekterade av fästingar. Däremot rapporteras antalet mastceller minska. Det kan indikera att mediatorer som mastceller frisätter sätter igång processen som ger motståndskraft och därefter behövs mastcellerna inte i lika stor utsträckning (Gill, 1986).

Histamin i mastcellernas granula har visat sig ha stor betydelse i försvar mot parasiten, som släpper värdjuret om det finns histamin i vävnaden. Histamin kan även ha effekten att området kring fästingarna börjar klia och djuren börjar slicka sig vilket minskar parasitpopulationen. (Kemp & Bourne, 1980). Nötboskap med högst motståndskraft har också den högsta koncentrationen mastceller subkutant. Det tyder på att hög koncentration mastceller är associerad med hög motståndskraft mot parasiten. Korsningar mellan Gyr och Holstein är mer immuna mot fästingar än renrasiga Holstein (Veríssimo et al., 2008). Djurens ålder har viss betydelse för mängden fästingar - ju yngre djur desto fler parasiter (Filho et al.,

2006). Vidare kunskap om hur mastceller tillsammans med andra immunceller bygger upp motståndskraft mot fästingar skulle kunna användas vid utveckling av metoder för att motverka fästingburna sjukdomar (Bordon, 2010).

## **Virusinfektion**

Mastcellens funktion vid virusinfektioner är mindre känd och utforskad än den vid bakterie- och parasitinfektion. Det har dock visat sig att mastcellen har en omfattande roll i flertalet virusinfektioner. Virus tar sig oftast in i kroppen genom slemhinnor och om en lokal immunrespons kan aktiveras där, kan en större infektion förhindras (Sun et al., 2008).

### ***Mastcellen och Newcastlejukan***

Newcastlesjukan orsakas av ett virus och ger mycket allvarliga symptom. Sjukdomen påverkar fjäderfås andningsorgan, nervsystem och tarm. Dödligheten är hög och viruset orsakar stora ekonomiska förluster på grund av att drabbade besättningar ofta försätts i handelsförbud och på grund av att stora kvantiteter måste avlivas (Leslie, 2000). Hos kyckling infekterad med viruset rapporteras i en undersökning av Sun et al. (2008) att svåra vävnadsskador uppstått i kräva, tunntarm och blindtarm. I mag- och tarmsystemet var mastcellkoncentrationen förhöjd, vilken hos kontrollgruppen var oförändrad (Sun et al., 2009). Under infektionsförloppet ändrades mastcellernas morfologi då de visade långa utskott av cytoplasma. Somliga var fyllda med granula medan hos andra observerades att degranuleringen hade skett. Histamin (Sun et al., 2009) och proteasenzymet tryptas utsöndrat av mastceller hade en positiv korrelation med antalet mastceller (Sun et al., 2008). Tryptas rekryterar bland annat immunceller som är viktiga i inflammationsprocessen (Woodbury & Neurath, 1978). Dessutom kan flertalet andra mediatorer härstammande från mastcellerna ha betydelse vid virusinfektion, men de undersöktes inte i denna studie (Sun et al., 2008). Mastcellkoncentrationen var som högst 24 timmar efter infektion och avtog därefter (Sun et al., 2009).

### ***Mastcellen och bovine respiratory syncytial virus***

Bovine respiratory syncytial virus drabbar främst kalvar och är en bakomliggande orsak till flertalet lungsjukdomar som till exempel bronkiolit och lunginflammation. Mastcellsdegranulering sker i samband med infektion (Jolly et al., 2004). I en studie av Bryson et al. (1991) återfanns inga mastceller i lungvävnaden vilket kan bero på att mycket unga kalvar användes. Till följd av infektionen bildas vanligtvis ett ödem i lungorna vilket orsakas av mastcellernas proinflammatoriska mediatorer. Hos kalvarna skedde ingen sådan vätskeansamling (Bryson et al., 1991). Mastcellerna har dock inte alltid positiva effekter. Direkta eller indirekta svar på patogener kan initiera en infektion vilken kan förvärra sjukdomen. Till exempel har mastcellens svar på bovine respiratory syncytial virus bidragit till uppkomsten av astma (Marshall, 2004).

## **Mastcellen och vaccin**

Vid allergier och autoimmuna sjukdomar motverkas mastcellernas funktion med medicinering. I andra sjukdomsfall skulle dess aktivitet kunna ökas för att få positiva effekter (Beaven, 2009). Mastcellen har flertalet funktioner vid en infektion, bland annat att förstärka det adaptiva immunförsvaret. Vid vaccinering används ofta hjälpmedel för att göra vaccinet mer effektivt genom att underlätta och aktivera processer som bidrar till immunitet. Studier på möss har visat att en mastcellsaktivator, 48/80, skulle kunna fungera som detta hjälpmedel och på så sätt främja immunitet. Aktiverade mastceller rekryterar dendritceller till lymfknotor

och dessutom skapas en miljö i den vaccinerade vävnaden som liknar miljön vid en infektion. Aktivatorn 48/80 ökar också produktionen av IgA-antikroppar (McLachlan et al., 2008), som har en viktig funktion vid eliminering av patogener och vid immunologiskt minne (Abraham & St. John, 2010).

## Diskussion

Paul Ehrlich var troligtvis ovetande om att mastcellen som han upptäckte för drygt 100 år sedan (Beaven, 2009) skulle ha så många viktiga fysiologiska funktioner vid infektioner. Forskare har sedan upptäckten fått revidera sin syn på mastcellen flertalet gånger. Mastcellen har gått från att vara något som ska bekämpas till något som kan användas i terapeutiska behandlingar mot sjukdomar. Syftet med det här arbetet var att belysa vilken funktion mastceller har vid olika typer av infektioner, speciellt de relaterade till lantbrukets husdjur.

Mastcellerna svarar på en mängd infektioner som drabbar lantbrukets husdjur. De infektioner som presenterats är bakterieinfektioner av *E. coli*, *L. monocytogenes*, parasitinfektioner av *T. gondii* och fästingar, samt infektion av Newcastlevirus och bovine respiratory syncytical virus. Viktigt är att ha i åtanke att mastcellerna har viktiga funktioner även vid infektion av andra patogener än de som presenteras här. Dessutom finns fler mediatorer och aktiverings sätt relaterade till mastcellerna utöver de som nämnts i denna litteraturstudie.

Försvaret mot invaderande patogener sker genom att mastcellerna frisätter mediatorer som direkt påverkar patogenen (Galli et al., 2005) eller indirekt genom att viktiga immunkomponenter rekryteras (Malaviya & Abraham, 2000). Mastcellerna kan även fagocytera bakterier och presentera antigen för andra försvarsceller (Malaviya et al., 1994). Intressant är att mastcellerna inte endast verkar lokalt genom sina igenkänningsmekanismer för patogener, utan de amplifierar även det adaptiva immunförsvaret genom att till exempel rekrytera dendritiska celler (Shelburne et al., 2009). De fungerar som en länk mellan det medfödda och det adaptiva immunförsvaret då de initierar utvecklingen av en specifik reaktion mot en viss patogen (Heib et al., 2011). Den här immunregulatoriska funktionen har bevisats genom att den, som sagt, rekryterar celler från blodet. Kanske är denna rekryterande funktionen viktigare än den direkta effektorfunktionen vid en infektion? Till exempel var i en studie av Sun et al., (2009) mastcellskoncentrationen högst 24 timmar efter infektion av Newcastlevirus och avtog därefter. Anledningen till detta kan vara att mastcellerna spelar störst roll tidigt under immunresponsen och att det är själva rekryteringen som är av störst betydelse.

Irani et al. (1989) beskrev att det finns olika mastceller beroende på vilken vävnad som undersöks. Det skulle kunna indikera att beroende på var en patogen tränger igenom epitelvävnaden kan försvarsmekanismerna skilja sig åt. Dock borde mastceller i slemhinnor respektive bindväv vara väl anpassade till försvar mot just de patogener som kan anträffas i vävnaden. Mastcellens mångfunktionalitet ökar dessutom genom att den kan aktiveras genom olika mekanismer och frisätta en mängd olika mediatorer. Mastcellens komplexitet borde försvåra forskningen. Om mastcellens funktion utreds i en specifik vävnad, vid en specifik infektion tror jag att resultatet kan skilja sig mot nästa gång en studie görs på liknande sätt. Om det finns skillnader mellan mastcellspopulationer hos olika djurslag och rentav mellan populationer hos olika raser är det viktigt att studera mastcellen vid infektion på fler djur än möss. Det är också viktigt att komplettera forskning in vitro med forskning in vivo.

I samband med att besättningar drabbas av sjukdomsutbrott kan stora ekonomiska förluster uppstå. Förståelse för hur mastcellen bidrar till ett immunologiskt skydd mot olika typer av infektioner kan bidra till rätt medicinering och behandling. Mastcellerna har förmågan att inte bara påverka det kortvariga försvaret mot patogener utan kan även starta processer som ger motståndskraft, studerat vid exempelvis en fästinginfektion hos nöt (Gill, 1986). Kunskap om hur resistens mot fästingar uppstår är positivt ur ett djurvälståndsperspektiv, och kunskapen om vilka raser som är mer motståndskraftiga mot fästingar kan också användas för att välja passande ras vid avel. Studier visade att Nelore och Gyr var mer motståndskraftiga än de europeiska raserna (Veríssimo et al, 2008).

Åldern hos det infekterade djuret verkar vara av betydelse för mastcellsresponsen. Kalvar som drabbats av Bovine respiratory syncytial virus fick inget ödem till följd av aktiverade mastceller i lungorna som vuxna djur får (Bryson et al., 1991). Ferreira et al. (2004) gjorde sin studie om *T. gondii* på 12 veckor gamla möss. Kanske mastcellsvaret sett annorlunda ut om samma studie gjorts på äldre möss eftersom mastcellerna verkar utvecklas med åldern. Ålderns inverkan visar även en studie om motståndskraft mot fästingar på nötkreatur av Filho et al. (2006). Ju yngre djur, desto fler parasiter.

Idag finns vetskap om hur mastcellen kan användas som hjälpmedel vid vaccin (McLachlan et al., 2008). Ju mer kunskap som fås om cellens försvarsmekanismer, desto mer borde denna kunskap kunna utnyttjas i behandling mot patogener. Eventuellt skulle aktiveringen av mastcellerna kunna regleras för att få rätt respons och liksom i vaccinterapier skulle mastcellernas kemotaktiska egenskaper kunna utnyttjas mer frekvent. Mastcellen har i vissa fall negativa effekter då den bland annat har rapporterats orsaka astma (Marshall, 2004). Jag ställer mig frågande till hur försvaret mot infektioner påverkas vid medicinering mot mastcellerna eftersom de visat sig ha en så viktig roll i många fall. I en studie på mastcellsdefekta möss av Malaviya and Abraham (2000) dog 80 % av mössen som inte hade mastceller vid en bakterieinfektion. Det tyder på mastcellens betydelse i försvaret mot invaderande patogener. Jag undrar om fler möss hade avlidit om mössen levt längre, men att undersöka det kan vara fel ur ett djuretiskt perspektiv.

Mastcellens funktion vid virusinfektioner är mindre känd och utforskad än den vid bakterie- och parasitinfektion. Funktionen av mastcellerna har dock visat sig vara viktiga vid virusinfektioner. Sun et al., (2008) konstaterade efter en studie på Newcastlevirus-infekterade höns att fler mediatorer härstammande från mastcellerna, än de som undersöktes, kan ha betydelse vid infektionen. Inom detta område behövs kompletterande forskning för att få en tydlig bild av mastcellens roll.

Sammanfattningsvis svarar alltså mastcellen på en mängd olika typer av infektioner relaterade till våra husdjur. Mastcellen gör det på flertalet skilda sätt. Intressant är att forskningsframsteg kring mastcellens funktion vid infektioner sker dagligen och med den allt större kunskapen om cellen kan dess karaktärer utnyttjas i behandling mot sjukdomar, vilket är en utmaning både idag och i framtiden.

## Litteraturförteckning

- Abraham, S.N., St. John, A. L. 2010. Mast cell-orchestrated immunity to pathogens. Nature Reviews 10, 440-452.
- Agger, R., Andersen, V., Leslie, G., Aasted, B. 2006. Immunologi. 206. Narayana Press.

- Baird, A.W., O'Malley, K.E. 1993. Epithelial ion transport - possible contribution to parasite expulsion. *Parasitology Today* 9, 141-143.
- Barrett, K.E. 1991. Immune-related intestinal chloride secretion. III. Acute and chronic effects of mast cell mediators on chloride secretion by a human colonic epithelial cell line. *Journal of Immunology* 147, 959-946.
- Beaven, M.A. 2009. Our perception of the mast cell from Paul Ehrlich to now. *European Journal of Immunology* 39, 11-25.
- Benyon, R.C., Robinson, C., Church, M.K. 1989. Differential release of histamine and eicosanoids from human skin mast cells activated by IgE-dependent and non-immunological stimuli. *British Journal of Pharmacology* 97, 898-904.
- Bisgaard, H., Kristensen, J., Sondergaard, J. 1982. The effect of leukotriene C<sub>4</sub> and D<sub>4</sub> on cutaneous blood flow in humans. *Prostaglandins* 23, 797-801.
- Bordon, Y. 2010. Ticked off basophils end banquet. *Nature Reviews Immunology* 10, 1038.
- Bryson, D.G., McConnell, S., McAliskey, M., McNulty, M.S. 1991. Ultrastructural features of alveolar lesions in induced respiratory syncytial virus pneumonia of calves. *Veterinary Pathology* 28, 286-292.
- Burd, P.R., Rogers, H.W., Gordon, J.R., Martin, C.A., Jayaraman, S., Wilson, S.D., Dvorak, A.M., Galli, S.J., Dorf, M.E. 1989. Interleukin 3-dependent and independent mast cells stimulated with IgE and antigen express multiple cytokines. *Journal of Experimental Medicine* 170, 245-257.
- Buxton, D., Finlayson, J. 1986. Experimental infection of pregnant sheep with *Toxoplasma gondii*: Pathological and immunological observations on the placenta and foetus. *Journal of Comparative Pathology* 96, 319-333.
- Campbell, N.A., Reece, J.B., Mitchell, L.G. 1999. *Biology* (eds. Mulligan, E.), 846-849 & 910. Benjamin/Cummings.
- Costa, A.J., Araujo, F.G., Costa, J.O., Lima, J.D., Nascimento, E. 1977. Experimental infection of bovines with oocysts of *Toxoplasma gondii*. *Journal of Parasitology* 63, 212-218.
- Di Nardo, A., Vitiello, A., Gallo, L.R. 2003. Mast cell antimicrobial activity is mediated by expression of cathelicidin antimicrobial peptide. *Journal of Immunology* 170, 2274-2278.
- Di Nardo, A., Yamasaki, K., Dorschner, R.A., Lai, Y., Gallo, R.L. 2008. Mast cell cathelicidin antimicrobial peptide prevents invasive group A *Streptococcus* infection of the skin. *Journal of Immunology* 180, 7565-7573.
- Enerbäck, L., Löwhagen, G.B. 1979. Long term increase of mucosal mast cells in the rat induced by administration of compound 48/80. *Cell Tissue Research* 198, 209-215.
- Engracia Filho, J.R., Bechera, G.H., Teodoro, R.L. 2006. Dermal Mast Cell Counts in F2 Holstein x Gir Crossbred Cattle Artificially Infested with the Tick *Boophilus microplus* (Acari: Ixodidae). *Annals of the New York Academy of Science* 1081, 476-478.
- Esteban-Redondo, I., Innes, E.A. 1997. *Toxoplasma gondii* infection in sheep and cattle. *Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Diseases* 20, 191-196.
- Ferreira, G.L.S., Mineo, J.R., Oliveira, J.G., Ferro, E.A.V., Souza, M.A., Santos, A.A.D. *Toxoplasma gondii* and mast cell interactions in vivo and in vitro: experimental infection approaches in *Calomys callosus* (Rodentia, Cricetidae). 2004. *Microbes and Infection* 6, 172-181.
- Galli, S.J., Nakae, S., Tsai, M. 2005. Mast cells in the development of adaptive immune responses. *Nature Immunology* 6, 135-142.
- Gill, H.S. 1986. Kinetics of mast cell, basophil and eosinophil populations at *Hyalomma anatolicum* feeding sites in cattle and the acquisition of resistance. *Parasitology* 93, 305-315.
- Gurish, M.F., Bryce, P.J., Tao, H., Kisselgof, A.B., Thornton, E.M., Miller, H.R., Friend, D.S., Oettgen, H.C. 2004. IgE enhances parasite clearance and regulates mast cell responses in mice infected with *Trichinella spiralis*. *Journal of Immunology* 172, 1139-1145.

- Heib, V., Becker, M., Warger, T., Rechtsteiner, G., Tertilt, C., Klein, M., Bopp, T., Taube, C., Schild, H., Schmitt, E., Stassen, M. 2007. Mast cells are crucial for early inflammation, migration of Langerhans cells and CTL responses following topical application of TLR7 ligand in mice. *Blood* 110, 946-953.
- Henderson, Jr., W.R., Chi, E.Y. 1998. The importance of leukotrienes in mast cell-mediated *Toxoplasma gondii* cytotoxicity. *Journal of Infectious Diseases* 177, 1437-1443.
- Irani, A.A., Schechter, N.M., Craig, S.S., DeBlois, G., Schwartz, L.B. 1989. Two types of human mast cells that have distinct neutral protease compositions. *Proceedings of the National Academy of Science* 83, 4464-4468.
- Janeway, Jr., A.C., Travers, P. 1997. *Immunobiology – the immune system in health and disease*. 8:29-8:31. Stamford press.
- Jolly, S., Detilleux, J., Desmecht, D. 2004. Extensive mast cell degranulation in bovine respiratory syncytial virus-associated paroxysmic respiratory distress syndrome. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 97,125-136.
- Kemp, D.H., Bourne, A. 1980. *Boophilus microplus*: the effect of histamine on the attachment of cattle-tick larvae-studies in vivo and in vitro. *Parasitology* 80, 487-496.
- Kunder, C.A., St. John, A.L., Li, G., Leong, K.W., Berwin, B., Staats, H.F., Abraham, S.N. 2009. Mast cell-derived particles deliver peripheral signals to remote lymph nodes. *Journal of Experimental Medicine* 206, 2455-2467.
- Leslie, J. 2000. Newcastle disease: outbreak losses and control policy costs. *The Veterinary Record* 146, 603-606.
- Malaviya, R., Abraham, S.N. 2000. Role of mast cell leukotrienes in neutrophil recruitment and bacterial clearance in infectious peritonitis. *Journal of Leukocyte Biology* 67, 841-846.
- Malaviya, R., Ross, E.A., MacGregor, J.I., Ikeda, T., Little, J.R., Jakschick, B.A., Abraham, S.N. 1994. Mast cell phagocytosis of FimH-expressing enterobacteria. *Journal of Immunology* 152, 1907-1914.
- Marshall, J. S. 2004. Mast-cell responses to pathogens. *Nature Reviews* 4, 787-799.
- Matsuda, H., Fukui, K., Kiso, Y., Kitamura, Y. 1985. Inability of genetically mast cell-deficient W/W<sup>v</sup> mice to acquire resistance against larval *Haemaphysalis longicornis* ticks. *Journal of Parasitology* 71, 443-448.
- McDermott, J.R., Bartram, R.E., Knight, P.A., Miller, H.R.P., Garrod, D.R., Grecis, R.K. 2003. Mast cells disrupt epithelial barrier function during enteric nematode infection. *Proceedings of the National Academy of Science* 100, 7761-7766.
- McLachlan, J.B., Shelburne, C.P., Hart, P.J., Pizzo, S.V., Goyal, R., Booking-Dixon, R., Staats, H.F., Abraham, S.N. 2008. Mast cell activators: a new class of highly effective vaccine adjuvants. *Nature Medicine* 14, 536-541.
- Min, B. 2010. Mice that “conditionally” lack basophils, AT LAST. *Journal of Clinical Investigation* 120, 2648-2651.
- Munday, B.L. 1978. Bovine toxoplasmosis: experimental infections. *International Journal for Parasitology* 8, 285-288.
- Pejler, G., Rönnberg, E., Waern, I., Wernersson, S. 2010. Mast cell proteases: multifaceted regulators of inflammatory disease. *Blood* 115, 4981-4990.
- Scheffer, J., König, W., Braun, W., Goebel, W. 1988. Comparison of four hemolysin-producing organisms (*Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Aeromonas hydrophila* and *Listeria monocytogenes*) for release of inflammatory mediators from various cells. *Journal of Clinical Microbiology* 26, 544-551.
- Shelburne, C.P., Nakano, H., St. John, A.L., Chan, C., McLachlan, J.B., Gunn, M.D., Staats, H.F., Abraham, S.N. 2009. Mast cells augment adaptive immunity by orchestrating dendritic cell trafficking through infected tissues. *Cell Host & Microbe* 6, 331-342.

- Stelekati, E., Bahri, R., D'Orlando, O., Orinska, Z., Mittrücker, H-W., Langenhaun, R., Glatzel, M., Bollinger, A., Paus, R., Bulfone-Paus, S. 2009. Mast cell-mediated antigen presentation regulates CD8<sup>+</sup> T cell effector functions. *Immunity* 31, 665-676.
- Sun, Q., Li, W., She, R., Wang, D., Han, D., Han, D., Li, R., Ding, Y., Yue, Z. 2009. Evidence for a role of mast cells in the mucosal injury induced by Newcastle disease virus. *Poultry Science* 88, 544-561.
- Sun, Q., Wang, D., She, R., Li, W., Liu, S., Han, D., Wang, Y., Ding, Y. 2008. Increased mast cell density during the infection with velonic Newcastle disease virus in chickens. *Avian Pathology* 37, 579-585.
- Supajatura, V., Ushio, H., Nakao, A., Okumura, K., Ra, C., Ogawa, H. 2001. Protective roles of mast cells against enterobacterial infection are mediated by toll-like receptor 4. *Journal of Immunology* 167, 2250-2256.
- Toru, H., Eguchi, M., Matsumoto, R., Yanagida, M., Yata, J., Nakahata, T. 1998. Interleukin-4 promotes the development of tryptase and chymase double-positive human mast cells accompanied by cell maturation. *Blood* 91, 187-195.
- Veríssimo, J. C., Bechara, H. G., Mukai, S. L., Otsuk, P. I., Pozzi Arcaro, R. J. 2008. Mast cell counts correlate with *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* tick load in different cattle breeds. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology* 1, 81-87.
- Wada, T., Ishiwata, K., Koseki, H., Ishikura, T., Ugajin, T., Ohnuma, N., Obata, K., Ishikawa, R., Yoshikawa, S., Mukai, K., Kawano, Y., Minegishi, Y., Yokozeki, H., Watanabe, N., Karasuyama, H. 2010. Selective ablation of basophils in mice reveals their nonredundant role in acquired immunity against ticks. *Journal of Clinical Investigation* 8, 2867-2875.
- Walch, L.J, Trinchieri, G., Waldorf, H.A., Whitaker, D., Murphy, G.F. 1991. Human dermal mast cells contain and release tumor necrosis factor  $\alpha$  which induces leukocyte adhesion molecule 1. *Proceedings of the National Academy of Science* 88, 4220-4224.
- Weller, C.L., Collington, S.J., Williams, T., Lamb, R. J. 2011. Mast cells in health and disease. *Clinical Science* 120, 473-484.
- Woodbury, R.G., Leurath, H. 1978. Purification of an atypical mast cell protease and its levels in developing rats. *Biochemistry* 17, 4298-4304.
- Yong, E.C., Chi, E.Y., Henderson, W.R. Jr. 1994. *Toxoplasma gondii* alters eicosanoid release by human mononuclear phagocytes: role of leukotrienes in interferon  $\gamma$ -induced antitoxoplasma activity. *Journal of Experimental Medicine* 180, 1637-1648.
- Yu, L.C.H., Perdue, M.H. 2001. Role of mast cell in intestinal mucosal function: studies in models of hypersensitivity and stress. *Immunological Reviews* 179, 61-73.
- Åbrink, M., Grujic, M., Pejler, G. 2004. Serglycin is essential for maturation of mast cell secretory granule. *Journal of Biological Chemistry* 279, 40897-40905.