

Mastocitul și semnificația granulelor mastocitare

Mastocitele (heparinocitele)

Mastocitele sunt celule mari, mononucleate, conjunctive, mobile, prezente, în mod normal în cea mai mare parte a țesuturilor din organismul uman, în special în jurul vaselor din țesutul conjunctiv.

Mastocitele sunt dispersate liber în țesutul conjunctiv moale din pulpa dentară, în special în adventicea vaselor și nervilor.

Paul Ehrlich, în 1879, i-a zis „mastzellen”, iar ulterior francezii au numit-o „mastocit”. Au fost descoperite de Miller în 1978.

Mastocitele sunt celule rotunde, ovale, poliedrice sau neregulate, cu diametrul de până la 25 μ . Au un nucleu mic, rotund sau oval, situat central, cu cromatina fin granulară, care adesea este mascat de către granulațiile din citoplasmă. Nucleul conține 1-2 nucleoli și se poate colora albastru cu albastru de toluidină sau violet cu albastru alcian. Se colorează violet și cu violet de metil.

Citoplasma este slab eozinofilă și conține un număr variabil de granule. Între granule se găsesc organele citoplasmice, slab reprezentate: sunt rare mitocondrii, ribozomi puțini, iar complexul Golgi și RER sunt reduse.

Granulele mastocitului au un diametru variabil de 1-2 μ m. Majoritatea granulelor sunt slab PAS⁺ și metacromatice: puține sunt intens PAS⁺ și ortocromatice.

Granulele se pot colora roșu-violet, bazofil (metacromatic) cu albastru de toluidină, albastru alcian și cu violet de metil.

Sunt slab PAS pozitive, datorită conținutului în mucopolizaharide acide.

Unii cercetători au făcut o descriere mai detaliată a granulelor mastocitare și au făcut o clasificare după aspectul lor morfologic.

Astfel, granulele din mastocite au fost împărțite în trei categorii:

- tip I - sunt electronodense, omogene și se crede că ar conține mediatori preformați, inactivi;
- tip II - sunt mai slab electronodense decât tipul I și conțin o matrice fin granulară. Între membrana perigranulară și matrice se găsește un spațiu clar;

- tip III - mult mai mari și mult mai puțin electronodense comparativ cu tipul II. Sunt formate dintr-o rețea de filamente fine, în ochiurile căreia se observă mici granule electronodense.

Filamentele fine din rețea, adesea sunt atașate la membrana perigranulară, la plasmalema sau membrana granulelor vecine.

Granulele fuzionate în cavități au fost observate și în citoplasma profundă.

Mecanismul exact al exocitozei granulelor, *in vivo*, nu este bine cunoscut. Acestui proces i s-au descris următoarele faze:

1. formarea cavităților cu granule alterate, neregulate;
2. fuzionarea membranelor perigranulare cu plasmalema și formarea de pori pe suprafața mastocitelor;
3. eliminarea conținutului cavităților în spațiul extracelular.

Unele granule exocitate de către mastocite sunt fagocitate de către macrofage.

Membrana celulară (plasmalema) a mastocitului prezintă expansiuni sub formă de văluri, de dimensiuni variabile. Plasmalema mastocitelor conține receptori specifici pentru IgE.

Receptorii de pe suprafața mastocitelor formează agregate mari cu anticorpii care apoi sunt internalizate în vacuole acoperite. Răspunsul mastocitelor la moleculele semnal (hormoni, factori de creștere, mediatori imuni) depinde, de densitatea și distribuția receptorilor plasmalemali.

În plasmalema unor mastocite s-au evidențiat pori cu diametrul de 0,6-0,8 nm sau chiar mai mari. În lumenul unor pori se găsesc corpi rotunzi netezi, probabil sunt granule în curs de eliminare.

Originea mastocitelor este o problemă încă neclarificată. S-au observat asemănări structurale între mastocitele din țesuturile conjunctive moi și bazofilele sanguine. Astfel că, unii cercetători au emis ipoteza că unele mastocite tisulare ar fi leucocite bazofile, migrate din calea sanguină și modificate morfo-funcțional sub acțiunea factorilor de mediu local.

Alți autori au emis ipoteza că și mastocitul tisular s-ar diferenția din aceeași clonă celulară din măduva hematogenă ca și bazofilul sanguin.

S-a documentat și ipoteza că mastocitele se diferențiază din celulele mezenchimale, la embrion și la făt, iar la adult din celule mezenchimale perivasculare.

Alți autori susțin că mastocitele diferențiate își păstrează capacitatea de proliferare prin self-replicare, asigurând linia celulară mastocitară.

Degranularea mastocitelor

Degranularea mastocitului este un proces fiziologic și importanța acestui proces depinde de intensitatea și tipul de stimul.

S-a încercat explicarea degranulării mastocitelor prin mecanisme imunologice și neimunologice. Mecanismele imunologice se bazează pe clasică degranulare mediată de IgE; degranularea este legată de anafilaxinele care aparțin sistemului complement (C_{3a} , C_{4a} , C_{5a}), precum și degranularea legată de stimularea de către limfocine.

Dar au fost descrise și numeroase mecanisme neimunologice cu acțiune stimulatorie ca:

1.- degranularea mastocitelor de către unele medicamente: aspirina, polixina B, opiaceele, cofeină;

2. degranularea mastocitelor de către nucleotidele adenine: ATP și ADP;

3. stimularea degranulării mastocitelor ar fi și rezultatul acțiunii unor factori variați:

- frig, căldură, radiații;
- hormoni (gastrină, estrogeni, ACTH);
- substanțe chimice (dextran, veninuri, substanțe de contrast);
- variații ale PH-ului;
- substanțe toxice.

Degranularea mastocitelor poate fi inhibată de substanțe ca: teofilina și izoproterenol, care determină o creștere a concentrației de AMP-ciclic sau de citochalazină în mastocite, care la rândul lor vor inhiba activitatea microfilamentelor din citosol.

Funcțiile mastocitelor

Toate mastocitele au în citoplasmă granule care conțin substanțe foarte active, care le conferă un rol foarte important în declanșarea și întreținerea unor reacții imunologice și inflamatorii.

Mastocitele sintetizează două tipuri de mediatori

Tabelul I: Mediatorii prezenți în mastocite

| | |
|--|---|
| I. Mediatorii preformați din granulele de stocaj | - histamina; |
| | - ECFA (factorul chemotactic eozinofilic al anafilaxiei); |
| | -NCF (factorul chemotactic |

neutrofilic):

- heparina;
- enzimele: aril-sulfataza, α,β -hexozaminidaza, β -glicuronidaza, triptaza, superoxid dismutaza.

- HHT (acidul 12 L-hidroxi-5

heptadecatrienoic):

II Mediatori neoformați, care nu sunt prezenți în granule și care derivă din acidul arahidonic

- prostaglandina;
- PAF (factorul activator plachetar);
- HETE (acidul

hidrozicicosatetraenoic);

- leucotrienele C₄, D₄, E₄.

Heparina reprezintă 45% din greutatea uscată a granulelor dintr-un mastocit. Este un glicozaminoglican care stabilește legături temporare cu celelalte molecule din granule. Are următoarele roluri:

- anticoagulant;
- antilipemic (prin activarea lipoproteinlipazei).

Histamina este un derivat al histidinei; este rapid eliberată de mastocite în infecții locale și în reacții imunologice. Are următoarele acțiuni:

1. vasodilatație locală
2. crește permeabilitatea venulelor mici. Această acțiune se realizează datorită reacției celulelor endoteliale.
3. determină contracția celulelor musculare netede.

Leucotriena C crește permeabilitatea vasculară și stimulează contracția musculaturii netede.

Prostaglandinele stimulează adenil-ciclaza.

Factorul chemotactic pentru eozinofile este un mediator chimic mastocitar, format din două tetrapeptide, care atrage eozinofilele din curentul sanguin în țesutul conjunctiv, la locul unde s-au degranulat mastocitele.

Eozinofilele vor elibera enzime și prostaglandine, care vor inhiba acțiunea substanțelor eliberate de către mastocite.

Factorii chemotactici intervin în faza celulară a inflamației. Mastocitele intervin, de manieră diferită, în diverse răspunsuri imunologice.

Mastocitele au activitate enzimatică și imunologică foarte variată.

Tabelul II: Caracteristicile histoenzimologice și imunohistochimice ale mastocitului

| | | |
|---------------------------------------|---|-----|
| I. Activitate enzimatică | - peroxidază | - |
| | - naftol-ASD clor-acetat esterază | ++ |
| | - amino-caproat-esterază | |
| | -triptază | ++ |
| | - chimază (doar în mastocitele din mucoase) | ++ |
| | - fosfataze acide tartrat rezistente | + |
| | | |
| II. Enzimele evidențiate | - elastaza | ++ |
| | - enolaza neuronală specifică | + |
| | - lizozim | |
| | - α_1 -antitripsina | ++ |
| | - α_1 -antichemotripsina | + |
| III. Alte proteine | - vimentina | ++ |
| | - antigen leucocitar comun | ++ |
| | - alte filamente intermediare | - |
| | - factorul VIII | - |
| | - proteina S100 | |
| | - receptori pentru IgE | - |
| | - CD ₁ -CD ₈ (pentru C ₂ -C ₄ uneori) | +/- |
| | - CD ₄₅ RO(UCHL1) | + |
| | - CD ₆₉ -CD ₂₄ | + |
| | - MB ₁ ; K ₁ B ₃ ; L _{eu7} | - |
| | - CD ₁₀ | - |
| | - CD ₃₈ | - |
| | - CD ₂₅ | - |
| | - CD ₁₁ – CD ₁₇ | - |
| - CD ₃₃ CM _{x9} | - | |
| - CD ₆₈ (KP ₁) | + | |

YB₅B₈; MAX₁; MAX₃

+

La om, mastocitele participă la reacțiile alergice de hipersensibilitate imediată; de exemplu, în astm, urticarie, alergie, șoc anafilactic. Mecanismul acțiunii mastocitelor este următorul: prezența anti-genilor umorali va induce diferențierea de plasmocite care vor sintetiza și elibera anticorpi specifici de tip IgE. Anticorpii IgE se fixează pe receptorii IgE de pe plasmalema mastocitelor. La un nou contact cu același tip de antigen, aceștia se vor cupla cu anticorpi IgE, legați la plasmalema mastocitelor și se formează complexe antigen-anticorp, care vor leza plasmalema și astfel sunt eliminate granulele mastocitare, în număr mare (clasmatoză) în matricea extracelulară. Substanțele din compoziția granulelor vor determina fenomene clinice caracteristice reacțiilor de hipersensibilitate imediată: edem, durere, febră, stare de șoc, vasodilatatorie, hipotensiune etc.

Aceste fenomene clinice sunt determinate de substanțele sintetizate și secretate de către mastocite.

Tabelul III: Substanțe sintetizate și eliminate de către mastocite

| | |
|--------------------------------------|--|
| | -decarboxilaza |
| | -ATP-aza |
| 1 . Enzime pe care le stochează | -fosfataza acidă |
| | -fosfataza alcalină |
| | -β-glicuronidaza |
| | - leucotriena C |
| 2. Substanțe pe care nu le stochează | -prostaglandinele |
| | - PAF (factorul activator plachetar) |
| | :- bradichinina |
| | - leucotaxina |
| 3. Ar mai produce și alte substanțe | - acetilcolina |
| | - produși ai metabolismului O ₂ ; |

Funcțiile mastocitelor sunt reglate de unii hormoni ca: STH, tiroxina, hormonii corticosuprarenalei.

Degranularea mastocitului se produce, în general, în reacțiile de apărare de tip imediat.

În reacțiile de apărare imunologică de tip imediat, s-a observat o scădere a numărului mastocitelor în țesuturi. Această scădere a numărului de mastocite ar fi rezultatul reacțiilor masive antigen-anticorp. Anticorpii pot fi IgG sau IgM sau activarea sistemului complement sau IgE.

Degranularea mastocitelor, ca și depleția tisulară mastocitară, au loc în fazele precoce, care preced criza anafilactică (astm, dermită, pulpită etc.).

În reacțiile de tip întârziat, are loc o creștere a numărului de mastocite, dar care nu suferă o degranulare evidentă.

Creșterea numărului de mastocite, în reacțiile de apărare imunologică de tip întârziat, s-ar datora unei limfochine, produsă de către limfocitele T sensibilizate. Această limfochină a fost numită MCGF.

Există o relație între creșterea numărului de mastocite și apariția unei fibroze. Se crede că aceste fibroze ar fi rezultatul eliberării de către mastocite a unor mediator chimici ca: heparina, histamina, prostaglandina F, care influențează la diferite nivele sinteza de colagen de către fibroblaste.

Experimental, in vitro, s-a observat că activarea mastocitelor induce mitoze ale fibroblastelor. Stimularea paracrină mitogenică a acestor celule se realizează prin mecanisme moleculare încă neelucidate.

Histamina stimulează și proliferarea celulelor endoteliale din vasele mici și capilare.

Dar, s-a observat că secrețiile mastocitare stimulează activitatea fagocitară, metabolismul celulelor vecine; induce angiogeneza.

Mastocitele joacă un rol fundamental în procesele inflamatorii, între faza necelulară și faza celulară a inflamației. În faza precoce a inflamațiilor, mastocitele eliberează numeroși mediator chimici ca: histamina, factorii chemotactici .

Există o corelație și între numărul mastocitelor și densitatea fibrelor nervoase. Farmacologic, s-a dovedit că neuropeptidele și catecolaminle afectează secreția mastocitelor. Astfel, s-a emis ipoteza că mastocitele și nervii interacționează în procesele de homeostazie normală și de reparație tisulară.

Tabelul IV: Rolul mastocitelor

- Sinteza de acid hialuronic și de MPZ-acide;
- Influențează formarea colagenului;

- Reglează funcția fibrelor nervoase adrenergice și colinergice;
- Reglează metabolismul lipidic;
- Reglează hidratarea locală;
- Reglează permeabilitatea capilară;
- Mențin fluiditatea lichidelor tisulare;
- Leagă metalele și microbi;
- Intervine în procese anabolice (neogeneză capilară, reparație tisulară);
- Participă la apărarea organismului.

BIBLIOGRAFIE

1. Maria Niță – „*Histologia pulpei dentare*”;
2. Maria Niță – “*Histologia cavității bucale*”;
3. Dr. Irina Draga Căruntu – “*Histologia sistemului somatognat*”.