

## Similitudes et différences entre les mastocytes et le polynucléaire basophile

## Similarities and differences between mast cells and basophil

M. Arock

CNRS Unité FRE 2444 « Cytokines, hématopoïèse et réponse immune », UFR des sciences pharmaceutiques et biologiques,  
4, avenue de l'Observatoire, 75270 Paris Cedex 06, France

Reçu le 19 août 2003 ; accepté le 10 octobre 2003

### Résumé

Les mastocytes et les polynucléaires basophiles humains sont des éléments d'aspect morphologique relativement similaire, dérivant de la cellule souche hématopoïétique. Leur différenciation se fait sous l'influence de cytokines différentes dont la principale est, pour les mastocytes, le *Stem Cell Factor* et, pour les basophiles, l'Interleukine-3. Tandis que les mastocytes sont des éléments résidant dans les tissus, le basophile est une cellule circulante. Il est à noter que les mastocytes représentent une population hétérogène en fonction de leur localisation tissulaire, ce qui n'est pas le cas du basophile. Ces deux cellules interviennent dans la réaction allergique IgE-dépendante car elles expriment le récepteur de haute affinité des IgE. Néanmoins, les médiateurs libérés par ces cellules au cours de cette activation sont pour certains différents. Par ailleurs, basophiles et surtout mastocytes interviennent dans l'immunité innée. Enfin, certains de leurs médiateurs sont capables d'orienter les réponses immunes de type acquises.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

### Abstract

Human mast cells and basophils are hematopoietic stem cell-derived elements with quite similar morphological features. Their differentiation pathways are under the control of different cytokines, namely Stem Cell Factor for mast cells and Interleukin-3 for basophils. While mast cells are tissue-resident elements, basophils are found exclusively in the bloodstream. In contrast to basophils, mast cells are heterogeneous in morphology and function, depending on their tissue location. Because both cell types express the high affinity receptor for IgE, they can play a critical role in IgE-dependent allergic reactions. Nevertheless, when activated through this receptor, they release somewhat different panels of mediators. In addition, both of these cell types, but particularly mast cells, can also play a role in innate immunity. Through the various mediators they release, they are able to control various adaptive responses of the immune system.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

*Mots clés* : Mastocytes ; Basophile ; Différenciation ; Récepteurs ; Fonctions

*Keywords* : Mast cells; Basophils; Differentiation; Receptors; Functions

### 1. Introduction

Les mastocytes et les basophiles sont connus depuis de nombreuses années comme les principales cellules initiant les réactions d'hypersensibilité immédiate IgE-dépendantes [1]. Plus récemment, leur rôle dans l'immunité innée

ou l'immunité acquise a été mis en évidence (pour une revue sur les fonctions du mastocyte, voir [2]). La phase précoce des réactions IgE-dépendantes (5 à 30 min) est accompagnée de la libération par ces cellules de médiateurs comme l'histamine qui est préformée dans les granules et de dérivés de l'acide arachidonique, qui sont néosynthétisés, induisant un œdème, la contraction des muscles lisses, une vasodilatation et une perméabilité accrue des veinules postcapillaires [3,4].

Adresse e-mail : [arock@pharmacie.univ-paris5.fr](mailto:arock@pharmacie.univ-paris5.fr) (M. Arock).

Quelques heures après cette activation (4 à 12 h), on constate le recrutement et l'activation de polynucléaires basophiles, éosinophiles et d'autres types cellulaires, en rapport avec la sécrétion de diverses cytokines [5,6]. En effet, le mastocyte est une source de nombreuses cytokines possédant des effets pro-inflammatoires, des activités au niveau du système immunitaire, de l'hématopoïèse, de la reconstruction tissulaire et d'autres processus biologiques. Citons, parmi les cytokines que peuvent synthétiser le mastocyte, l'interleukine (IL)-1, l'IL-3, l'IL-4, l'IL-5, l'IL-6, l'IL-8, l'IL-10, l'IL-13, l'IL-16, le TNF- $\alpha$ , le  $\beta$ FGF, le VEGF, le TGF- $\beta$  et plusieurs molécules de la famille des C-C chimiokines, comme le MIP-1 $\alpha$  et le MCP-1 [7,8]. Quoi qu'il en soit, la réaction retardée peut persister au moins deux jours dans les tissus activés, comme les voies aériennes, puis peut éventuellement régresser complètement. Au contraire, l'activation chronique par un allergène peut provoquer des modifications durables dans les tissus atteints, modifications qui régresseront beaucoup plus lentement, voire pas du tout.

Les mastocytes occupent une position tissulaire particulière, près de la porte d'entrée de substances ou organismes étrangers. Ces cellules sont en effet retrouvées au niveau des voies aériennes supérieures et inférieures, des conjonctives, du derme, de la muqueuse gastro-intestinale et autour des vaisseaux. Des études effectuées chez la souris ont démontré un rôle important du mastocyte dans la défense de l'organisme contre les bactéries Gram négatif. En effet, lorsque ces bactéries entrent en contact avec les mastocytes, ceux-ci libèrent un certain nombre de substances, dont du TNF- $\alpha$ , qui attirent et activent sur place les phagocytes professionnels [9,10]. En outre, un rôle du mastocyte dans les réactions à immuns complexes [11,12] et dans la présentation de l'antigène a été démontré chez la souris [13,14]. Il n'est pas certain que les mêmes fonctions aient été conservées au cours de l'évolution, et en particulier chez l'homme, bien que des expériences menées *in vitro* sur des populations de mastocytes humains tendent à le démontrer [15–17].

Les polynucléaires basophiles, qui représentent moins de 1 % des cellules circulantes chez l'homme, ont de nombreuses analogies structurales et fonctionnelles avec les mastocytes. Ils présentent en particulier des granulations métachromatiques et de nombreux médiateurs préformés qu'ils libèrent après activation de leurs récepteurs de haute affinité pour les IgE [18]. Ces cellules peuvent gagner les tissus au cours des réactions inflammatoires, en particulier au cours de la phase précoce des réactions d'hypersensibilité immédiate à IgE ou des réactions d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire [19]. Bien que les mastocytes et les basophiles partagent de nombreuses analogies (expression du récepteur de haute affinité des IgE, capacité à stocker de l'histamine, etc), ces deux types cellulaires diffèrent selon de nombreux critères. En particulier, le basophile ne semble capable de synthétiser qu'un nombre limité de cytokines, principalement l'IL-4 et l'IL-13 [20,21]. En outre, leur mode de différenciation, l'expression de récepteurs membranaires, la réponse à des agonistes autres que les IgE, le contenu en

médiateurs de leurs granulations, et leur aspect morphologique les séparent. Ainsi, par exemple, le noyau des basophiles est segmenté, tandis que celui du mastocyte normal est de forme régulière [22].

Bien que les mastocytes de différents tissus aient en commun de nombreux éléments caractéristiques, on sait depuis les études princeps de MAXIMOV en 1906, effectuées chez le rongeur, qu'ils ne représentent pas une population homogène [23]. Chez l'homme, il existe deux phénotypes différents caractérisés par leur contenu en protéases neutres. En effet, la plupart des mastocytes de la muqueuse intestinale ne contiennent qu'une seule protéase neutre, la tryptase, et sont donc dénommés MC<sub>T</sub>. En revanche les mastocytes cutanés comportent, outre de la tryptase, de la chymase et de la carboxypeptidase et sont appelés MC<sub>TC</sub> [24]. Il semble qu'il existe d'importantes différences du processus de maturation entre ces deux phénotypes et, plus encore, que le phénotype lui-même ne suffise à rendre compte, à lui seul, des nombreuses composantes de l'hétérogénéité des mastocytes, notamment fonctionnelle [25]. Ainsi, les mastocytes des voies aériennes, recueillis par lavage broncho-alvéolaire (LBA), ont un phénotype similaire à celui des mastocytes du tissu pulmonaire, mais sont plus petits, contiennent moins d'histamine et sont plus sensibles aux stimuli IgE-dépendants et à la modulation de la libération d'histamine par le cromoglycate de sodium [26]. Un autre exemple est fourni par les mastocytes cutanés qui sécrètent de l'histamine en réponse à la substance P, contrairement aux mastocytes de la sous-muqueuse intestinale, bien qu'ils soient tous deux du phénotype MC<sub>TC</sub> [27]. Ces exemples font envisager le rôle de l'environnement qui conditionne probablement des différences fonctionnelles des mastocytes locaux, quel que soit leur phénotype.

La participation sélective des basophiles et des différents types de mastocytes dans différentes situations pathologiques, ainsi que la durée, l'intensité et la distribution tissulaire d'une réponse particulière dépendent des caractéristiques de l'agent activateur, du profil immunologique de l'hôte, du tissu en cause et de l'existence d'une pathologie sous-jacente. Dans cette revue, nous nous focaliserons sur les mastocytes et le basophile humains, du fait même de leur participation évidente au cours de diverses pathologies dans notre espèce.

## 2. Différenciation des mastocytes et du basophile

Chez l'homme, la différenciation des mastocytes s'effectue à partir des progéniteurs hématopoïétiques CD34+ ou CD133+ (une sous-population de cellules CD34+ considérées comme particulièrement immatures) présents dans la moelle osseuse, le sang de cordon, le sang périphérique ou le foie fœtal [28–30]. Cette différenciation s'accompagne de l'apparition séquentielle de trois catégories de marqueurs (Fig. 1) : des antigènes précoces présents sur des progéniteurs mastocytaires que l'on retrouve en circulation (ces progéniteurs sont positifs pour le CD34, le CD13 et le c-Kit

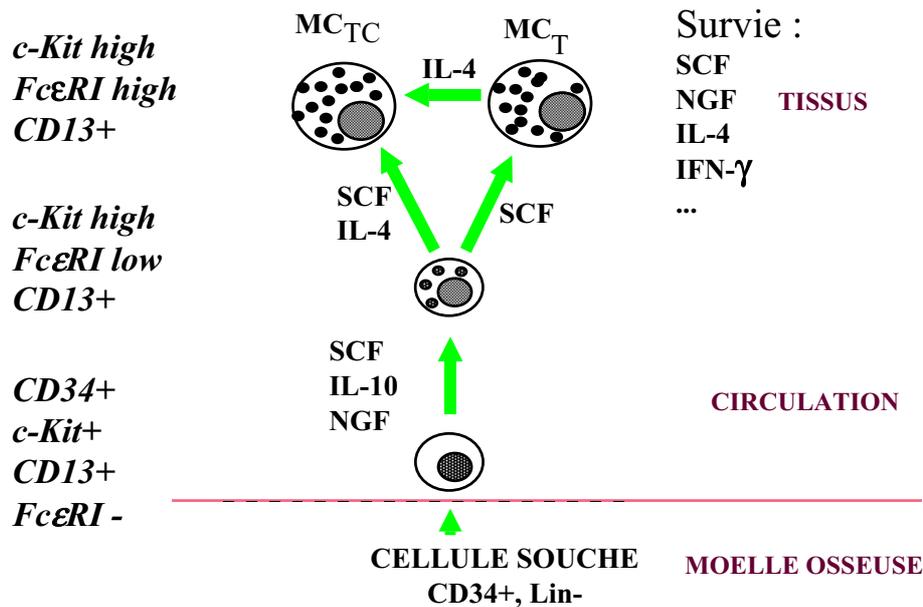


Fig. 1. Schéma simplifié de la différenciation mastocytaire chez l'homme à partir de la cellule souche médullaire (MC<sub>C</sub> : mastocyte tryptase – chymase +; MC<sub>TC</sub> : mastocyte tryptase + chymase +; MC<sub>T</sub> : mastocyte tryptase + chymase –).

ou CD117) [31], des marqueurs de différenciation mastocytaire précoce (FcεRI ou récepteur de haute affinité des IgE, histamine, tryptase) [32], et des marqueurs de différenciation mastocytaire tardive (héparine, chymase) [32]. Ces deux derniers types de marqueurs sont retrouvés uniquement dans les cellules mastocytaires ayant déjà gagné les tissus. Seules les enzymes tryptase et chymase sont spécifiques des mastocytes, la tryptase étant actuellement le marqueur de choix pour identifier ces cellules, car elle est présente dans tous les mastocytes [33]. La chymase est un marqueur mastocytaire beaucoup moins utilisé, car non seulement cette enzyme n'est retrouvée qu'au sein d'une partie des populations de mastocytes, mais aussi qu'à un stade avancé de la différenciation [34].

Différentes cytokines vont agir sur la différenciation et la prolifération des mastocytes humains. La principale d'entre elles est le *stem cell factor* (SCF) qui a pour récepteur spécifique le c-Kit ou CD117, et dont nous détaillerons les principales caractéristiques.

La synthèse du SCF a d'abord été mise en évidence à partir d'une lignée de fibroblastes murins 3T3, qui en coculture avec des progéniteurs humains CD34+, conduit ceux-ci vers la différenciation mastocytaire [28]. D'autres cellules, comme les hépatocytes, les kératinocytes, les cellules stromales médullaires, les cellules stromales thymiques, les cellules endothéliales ou encore les cellules de Langerhans, synthétisent du SCF [35]. Il existe deux formes de SCF dont le gène est situé chez l'homme sur le chromosome 12 : la forme liée à la membrane de la cellule productrice (37–42 kDa) et la forme soluble (20–35 kDa) obtenue par clivage protéolytique du domaine extracellulaire de la forme liée [36]. Le récepteur du SCF, le c-Kit, est une protéine glycosylée de 145 kDa appartenant à la famille des récepteurs de type tyrosine kinase ; ce récepteur est constitué de trois domaines :

un domaine extracellulaire avec cinq motifs structuraux apparentés aux immunoglobulines et impliqué dans la liaison au SCF et dans la dimérisation du récepteur, un domaine transmembranaire, et un domaine intracytosolique possédant la région catalytique tyrosine kinase, elle-même divisée en une région fixant l'ATP et une région de phosphotransférase [37] (Fig. 2). Le c-Kit est le produit du proto-oncogène c-Kit situé sur le chromosome 4 en 4q12 [38]. La région codante est constituée de 21 exons, le domaine catalytique étant codé par les exons 11 à 20 [38]. L'interaction du SCF avec le c-Kit déclenche la transduction du signal ; celle-ci débute par l'homodimérisation du récepteur suivie de sa transphosphorylation qui lui permet d'être ainsi activé pour transmettre le signal à l'intérieur de la cellule [35]. La voie majeure de signalisation du c-Kit est la voie RAS/MAP Kinase, conduisant à l'activation par phosphorylation de nombreuses protéines (Ras, Raf, Mapk) [39]. Une deuxième voie de transduction du signal, celle des STATs, est aussi impliquée au cours de l'activation du c-Kit [40].

Mitsui et al ont montré que la culture in vitro de progéniteurs humains CD34+ en présence de SCF conduit à l'obtention de populations de mastocytes de phénotype MC<sub>T</sub> [41]. Ces mêmes auteurs ont obtenu, par coculture de cellules mononucléées de sang de cordon avec des fibroblastes 3T3 durant 8 semaines, des mastocytes dont plus de 90 % sont de phénotype MC<sub>TC</sub> [42]. Il apparaît donc que d'autres facteurs que le SCF peuvent influencer le degré de maturation des mastocytes humains. Contrairement à ce qui a été observé chez le rongeur, l'IL-3 ne semble pas jouer de rôle majeur dans la différenciation mastocytaire humaine. Cependant, Kirshenbaum et al ont obtenu des mastocytes immatures en cultivant de la moelle osseuse humaine en présence de SCF et d'IL-3 [43]. Dans ce cas, l'IL-3 pourrait présenter un effet synergique avec le SCF sur la différenciation du mastocyte,

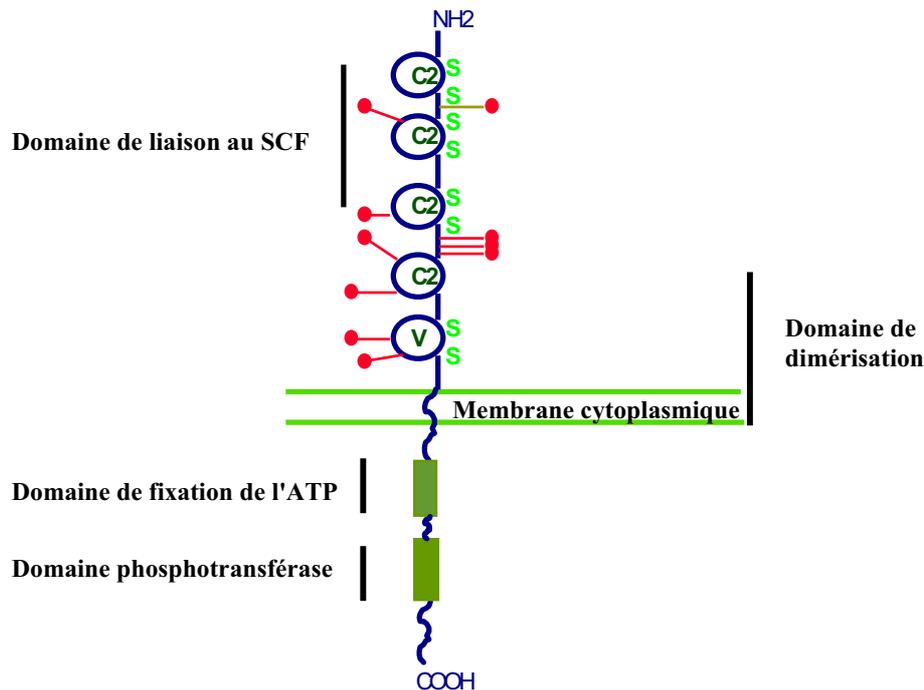


Fig. 2. Structure simplifiée du récepteur du SCF (c-Kit) présent sur les mastocytes humains.

probablement dû à sa capacité à mettre en cycle les précurseurs sensibles à l'effet ultérieur du SCF. En revanche, la formation SCF-dépendante de mastocytes à partir de cellules mononucléées périphériques est freinée, voire même inhibée, par addition d'IL-3 [44]. Par ailleurs, l'IL-4 est aussi impliquée dans la différenciation mastocytaire humaine car elle est capable, en association avec le SCF, d'induire la différenciation des mastocytes MCT en cellules MCTC à partir de progéniteurs de sang de cordon [45] (Fig. 1). De nombreuses autres cytokines peuvent agir positivement ou négativement sur la croissance et la différenciation des mastocytes humains (Tableau 1).

La différenciation des basophiles humains s'effectue aussi à partir des progéniteurs hématopoïétiques CD34+ [43] (et vraisemblablement à partir des cellules CD133+, bien que cela n'ait pas encore été démontré). La principale cytokine capable d'orienter la différenciation de ces précurseurs vers le basophile est l'Interleukine-3 (IL-3), un processus favorisé par la présence de *transforming growth factor* (TGF)- $\beta$  [22].

En revanche, le SCF n'a aucun effet sur la différenciation ou la survie du basophile [44].

Les basophiles et les mastocytes se ressemblent par certaines caractéristiques morphologiques, biochimiques et immunophénotypiques. Cependant, des travaux récents tendent à montrer que ces cellules dérivent de précurseurs différents, les basophiles provenant de cellules qui génèrent également des éosinophiles, alors que les mastocytes dériveraient d'un progéniteur myéloïde plus primitif qui serait spécifique de cette lignée ou partagé avec celle des monocytes/macrophages. En effet, les cellules médullaires humaines CD34+ c-Kit+ CD13+ donnent naissance aux mastocytes et aux monocytes après culture en présence de SCF et d'IL-6, alors qu'elles se révèlent incapables de générer des basophiles ou d'autres lignées hématopoïétiques, quelles que soient les conditions de culture [31]. Des données cliniques sont également en faveur d'une telle dichotomie entre les précurseurs basophiles et mastocytaires. Ainsi, aucune modification du compartiment basophile n'a été décrite au cours des

Tableau 1

Principales cytokines ayant une activité sur la différenciation, la prolifération ou l'activation des mastocytes humains

<b>GM-CSF</b>	Orienté la différenciation des progéniteurs CD34+ myéloïdes vers les granulocytes et monocytes et non vers le mastocyte.
<b>IL-3</b>	Amplifie la prolifération des progéniteurs CD34+ myéloïdes. Aucun effet sur le mastocyte mature.
<b>IL-4</b>	Inhibe la prolifération des progéniteurs mastocytaires. Augmente la survie des mastocytes matures. Diminue l'expression du gène codant pour c-Kit sur les mastocytes matures. Induit l'expression de la chymase et du récepteur de haute affinité pour les IgE sur les mastocytes.
<b>IL-6</b>	Augmente la survie des mastocytes matures.
<b>IL-9</b>	Augmente la prolifération des progéniteurs mastocytaires.
<b>IL-10</b>	Inhibe l'activation mastocytaire.
<b>SCF</b>	Induit la différenciation, la prolifération, l'activation et la survie des mastocytes.
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	Inhibe la différenciation des précurseurs mastocytaires.
<b>NGF</b>	Cofacteur de différenciation des mastocytes.
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	Augmente l'expression du récepteur aux IgE. Agit en synergie avec le SCF sur la survie des mastocytes.

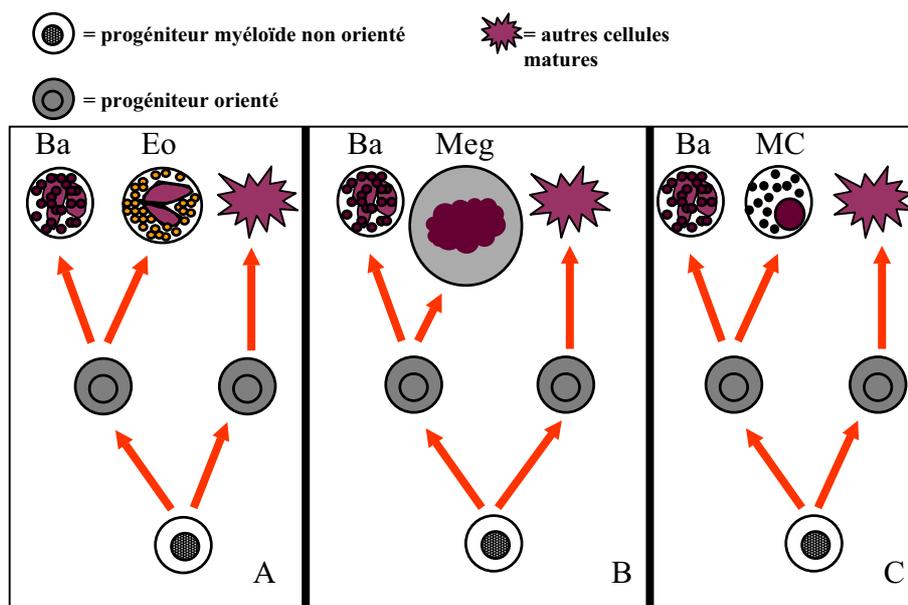


Fig. 3. Les trois hypothèses actuelles envisagées pour la différenciation des basophiles humains à partir du progéniteur hématopoïétique indifférencié. A : Existence d'un progéniteur hybride possédant des potentialités de différenciation basophile et éosinophile (hypothèse soutenue par les résultats des tests clonogéniques *in vitro*). B : Existence d'un progéniteur commun entre basophiles et mégacaryocytes (hypothèse soutenue par l'étude de lignées leucémiques bipotentes basophile/mégacaryocyte). C : Existence d'un progéniteur commun entre basophiles et mastocytes (hypothèse soutenue par la mise en évidence de cellules présentant un phénotype mixte au cours de différentes pathologies humaines). Ba : basophile ; Eo : éosinophile ; Meg : mégacaryocyte ; MC : mastocyte.

mastocytoses alors qu'une monocytose y est fréquemment associée [46]. De même, une augmentation importante du nombre de basophiles est observée au cours de la transformation blastique des leucémies myéloïdes chroniques alors qu'aucune prolifération mastocytaire n'y est notée [22].

Cependant, il faut rappeler que d'autres données de la littérature suggèrent l'existence d'un précurseur commun entre ces deux lignées, notamment des analyses morphologiques mettant en évidence, chez des patients atteints de maladies myéloprolifératives, la présence de cellules de « transition » ayant des caractéristiques ultrastructurales intermédiaires entre basophiles et mastocytes [47]. Une telle possibilité a trouvé un appui dans les travaux récents de Li et al. qui utilisent des critères biochimiques et immunophénotypiques pour mettre en évidence dans le sang de sujets allergiques des cellules hybrides basophiles/mastocytes. Ces cellules ont un noyau polylobé, portent le marqueur Bsp1 spécifique des basophiles, mais expriment également de façon substantielle des protéases spécifiques des mastocytes (tryptase, chymase et carboxypeptidase A), ainsi que le c-Kit qui disparaît normalement au cours de la différenciation basophile, tout en restant présent sur les mastocytes [48]. Bien que la nature exacte de cette cellule ne soit pas encore clairement définie, on ne peut écarter la possibilité de l'existence d'un précurseur mastocytaire d'origine médullaire migrant vers les tissus périphériques pour y terminer sa différenciation. Dans ce cas, son caractère hybride basophile/mastocyte indiquerait une origine commune des deux lignées. En accord avec cette idée, l'antigène reconnu par l'anticorps 97A6 (CD203c) est exprimé à la surface de progéniteurs CD34+ capables de donner naissance à des basophiles et à des mastocytes, tandis qu'aucune autre lignée

myéloïde, érythroïde ou lymphoïde ne l'exprime [49,50]. Il faut cependant noter que si tous les progéniteurs basophiles se trouvent parmi la population CD34+ CD203c+, ceux qui donneront naissance aux mastocytes sont également présents parmi les cellules CD34+ CD203c- [49,50]. Ceci pourrait être expliqué par l'hétérogénéité de la population mastocytaire, en admettant que deux précurseurs distincts généreraient deux types de mastocytes matures. Enfin, pour étayer ces données sur des cellules hybrides basophiles/mastocytes, il faut signaler d'une part, que les lignées leucémiques basophiles comme KU812 expriment les marqueurs mastocytaires c-Kit et tryptase [51] et, d'autre part, que les lignées mastocytaires comme HMC1 comportent un pourcentage significatif de cellules exprimant le marqueur basophile Bsp1 (observation personnelle). Au total, les différentes hypothèses actuelles concernant la différenciation du basophile humain sont présentées dans la Fig. 3.

### 3. Aspects morphologiques du basophile et des mastocytes

Les polynucléaires basophiles ont été initialement identifiés grâce à leurs propriétés métachromatiques, mises en évidence par le bleu de toluidine qui colore les granulations du polynucléaire basophile en rouge violacé, propriété qu'ils partagent avec le mastocyte. Contrairement au mastocyte, les basophiles sont présents et morphologiquement identifiables dans le sang circulant, constituant une population cellulaire mature et homogène. Après coloration au May-Grünwald-Giemsa, le basophile au repos apparaît comme une cellule mononucléée de 10 à 14 µm de diamètre, avec un noyau à

chromatine condensée, dont les lobes sont souvent rapprochés, lui donnant un aspect arrondi ou ovalaire porteur de deux ou trois fissures (aspect dit en « trèfle » ou en « brioche »). Le cytoplasme est rempli de nombreuses granules métachromatiques sécrétoires, rondes ou ovalaires et de taille variable, qui recouvrent partiellement le noyau. En microscopie électronique, la plupart des granulations des basophiles contiennent des particules denses de 20 nm environ ; certaines présentent une structure homogène ou partiellement extraite, ou encore des figures myéliniques. À côté de ces granulations caractéristiques existe une population, moins nombreuse, de petits granules monomorphes qui contiennent les phosphatases acides et correspondent aux lysosomes. Les granules du basophile sont de plus grande taille que ceux du mastocyte mais sont d'une part moins nombreux et d'autre part moins variable en forme et contenu que ceux du mastocyte [52]. L'aspect morphologique des basophiles humains en microscopie optique et électronique est présenté dans la Fig. 4 A et B.

Comme nous l'avons vu précédemment, les mastocytes deviennent morphologiquement identifiables dans les différents tissus de l'organisme au terme de leur différenciation. Ils y sont révélés grâce à leurs propriétés métachromatiques ou par marquage avec un anticorps anti-tryptase. En microscopie optique après coloration par le May-Grünwald Giemsa, le mastocyte au repos est classiquement décrit comme une cellule mononucléée de 8 à 20 µm de diamètre,

de forme variable (ronde, ovalaire, polygonale ou fusiforme), présentant un noyau rond central ou légèrement excentré, et un cytoplasme basophile rempli de très nombreuses granulations denses de 0,3 à 1,5 µm colorées en violet foncé.

Sous l'effet d'une stimulation, les granules deviennent amorphes et sont extrudés, laissant à leur place des lacunes non colorées. Chez la souris, on distingue deux types de mastocytes [53]. Le premier type, correspondant à la description princeps du mastocyte, est rencontré dans les séreuses comme la peau ou la cavité péritonéale. Ce mastocyte est dénommé mastocyte séreux et présente, comme nous l'avons vu, un noyau régulier et un très grand nombre de volumineuses granulations dans son cytoplasme. Un deuxième type de mastocyte, dénommé mastocyte muqueux, est rencontré dans la muqueuse intestinale et présente un noyau découpé et des granulations assez fines [53]. Chez l'homme, des différences morphologiques similaires des mastocytes ont été mises en évidence, en rapport avec la localisation anatomique des cellules. Ainsi, on distingue trois principales populations de mastocytes d'après leur contenu en protéases neutre : les mastocytes ne renfermant que de la tryptase appelés  $MC_T$ , les mastocytes comportant, outre de la tryptase, de la chymase, carboxypeptidase et cathepsine G dénommés  $MC_{TC}$ , et enfin une troisième population minoritaire ne contenant que de la chymase, connus sous le terme  $MC_C$  [24]. D'une façon extrêmement schématique, on peut dire que les mastocytes de type  $MC_T$  seraient des équivalents muqueux, tandis

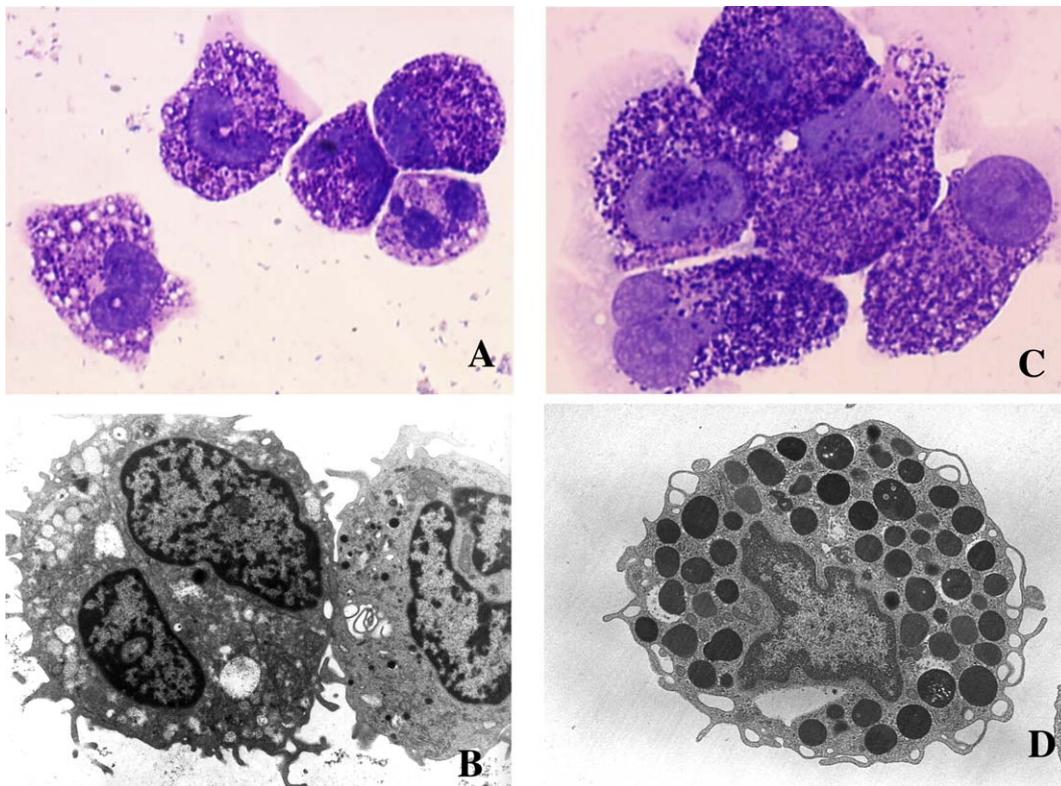


Fig. 4. Aspects morphologiques des basophiles et des mastocytes humains. A : Coloration de May-Grünwald-Giemsa de basophiles obtenus par culture de cellules CD34+ en présence d'IL-3 et de TGF- $\beta$  (grossissement x 1000). B : Aspects ultrastructuraux en microscopie électronique à transmission des mêmes cellules (grossissement x 6000). C : Coloration de May-Grünwald-Giemsa de mastocytes obtenus par culture de cellules CD34+ en présence de SCF (grossissement x 1000). D : Aspects ultrastructuraux en microscopie électronique à transmission des mêmes cellules (grossissement x 6000).

Tableau 2  
Distribution tissulaire des deux types de mastocytes humains

	MC <sub>TC</sub>	MC <sub>T</sub>
<b>Distribution tissulaire</b>		
peau	++	–
sous-muqueuse intestinale	++	+
muqueuse intestinale	+	++
paroi alvéolaire	–	++
bronches, bronchioles	+	++
muqueuse nasale	++	++
tissu conjonctif	++	+
synovie	++	–

que les mastocytes MC<sub>TC</sub> seraient approximativement comparables à des mastocytes séreux. La distribution tissulaire de ces différents types de mastocytes est décrite dans le [Tableau 2](#), tandis que l'aspect morphologique des mastocytes humains en microscopie optique et électronique est présenté dans la [Fig. 4 C et D](#).

#### 4. Récepteurs du basophile et des mastocytes

Les basophiles expriment différents récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines dont le plus connu est le récepteur de haute affinité pour les IgE (FcεRI) dont le niveau d'expression est étroitement régulé par le taux des IgE circulantes. Le basophile n'exprime qu'un seul type de récepteur pour les IgG (FcγRII), tandis que le récepteur pour les IgA paraît absent de ces cellules [54]. Les récepteurs pour les fractions du complément présents sur les basophiles sont le CR3, le CR4, le CR1, et le C5aR ; le CR2 n'est pas retrouvé à la surface des basophiles [55]. Les basophiles circulants présentent à leur surface un nombre important de récepteurs de cytokines parmi lesquels on trouve les récepteurs pour l'IL-1 (CD121), l'IL-2 (CD25), l'IL-3 (CD123), l'IL-4 (CD124), le GM-CSF (CD116), l'INF-γ (CD119). De plus, trois grands types de récepteurs de chimiokines sont portés par les basophiles : - CCR2, récepteur de MCP-1, MCP-2, MCP-3, et MCP-4; - CCR3, récepteur de MCP-3, MCP-4, RANTES, et éotaxine I et II; - MIP-1α R, récepteur de MIP-1α, RANTES, et MCP-3 [56]. Le CCR3, hautement exprimé à la surface des cellules basophiles, constitue le récepteur majeur des chimiokines de ces cellules. Les principales molécules d'adhésion des basophiles sont : LFA-1 (CD11a/CD18), Mac-1 (CD11b/CD18), gp 150/95 (CD11c/CD18), VLA-4 (CD49d/CD29), ICAM-1 (CD54), VCAM-1 (CD106), sialyl Lewis X [57]. Leurs ligands au niveau de l'endothélium sont respectivement ICAM-1 (domaine 1), ICAM-1 (domaine 3), inconnu pour la gp 150/95, VCAM-1, LFA-1, VLA-4, E et P sélectine. Le basophile à l'état normal exprime les antigènes myéloïdes CD13, CD26, CD45, CD33, CD43, CD44, CD54, CD11b, CDw17, CD31, et CD35. Aucun des marqueurs myélonocytaires de type CD14, CD15, CD16, ou des marqueurs B de type CD19, CD20, CD21 n'est retrouvé en surface du basophile. Enfin, le basophile ne porte ni marqueur T (CD3, CD4, CD8), ni

marqueur de cellule NK (CD56, CD57) [55]. Très récemment, Han et al ont utilisé une combinaison spécifique de deux marqueurs pour identifier les cellules basophiles : il s'agit des marqueurs CD19 et CD22 ; en effet, les cellules basophiles expriment le CD22 comme les cellules B mais n'expriment pas le CD19 à la différence des cellules B [58]. Parmi les marqueurs intracellulaires, Knol et al ont décrit à la surface des granules des basophiles le CD63, qui devient détectable au niveau de la membrane cellulaire après dégranulation [59]. Par ailleurs, les basophiles expriment des molécules du CMH de classe I, et l'antigène Bsp-1, marqueur spécifique des cellules basophiles [60]. Le basophile n'exprime habituellement que de faibles quantités de c-Kit en surface et contient très peu de tryptase (de l'ordre de 0,05 pg/cellule), à la différence du mastocyte. Li et al ont observé au cours de réactions allergiques, un phénotype inhabituel des cellules basophiles circulantes ; celles-ci contenaient des quantités significatives de tryptase, chymase, et carboxypeptidase [48]. Il semblerait donc que des situations pathologiques telles que les réactions allergiques puissent modifier le phénotype des basophiles.

Il n'est pas question ici d'établir la liste exhaustive de l'ensemble des marqueurs de surface exprimés par le mastocyte tant ceux-ci sont variés. En outre, et dépendant du tissu à partir duquel ils sont isolés, les mastocytes expriment parfois des marqueurs différents. Néanmoins, les principaux marqueurs exprimés de façon reproductible par les différents types de mastocytes humains sont présentés dans la [Fig. 5](#). Il est par ailleurs à noter que des antigènes normalement non exprimés par le mastocyte normal, tels le CD2 et le CD25, peuvent être exprimés par des mastocytes anormaux tels que ceux rencontrés au cours des mastocytoses [61].

#### 5. Rôles du basophile et des mastocytes dans l'immunité acquise

Le phénomène le mieux étudié d'immunité acquise mettant en jeu les mastocytes et le basophile est celui de la réaction allergique IgE-dépendante. En effet, l'agrégation des récepteurs de haute affinité des IgE (FcεRI) par le couple IgE-allergène est suffisante pour induire une cascade d'événements intracellulaires (très schématiquement présentés dans la [Fig. 6](#)) activant les cellules et aboutissant à la dégranulation et à la synthèse et la sécrétion de médiateurs lipidiques et de cytokines [62]. Les études in vitro et in vivo menées chez la souris ont révélé que le niveau d'expression du FcεRI sur les mastocytes et le basophile est régulé par la présence d'IgE [63,64]. L'augmentation de l'expression du FcεRI par les IgE induit une sécrétion accrue de médiateurs préformés ou néo-synthétisés après administration d'anti-IgE ou d'un antigène et cela pour des concentrations plus faibles d'antigène spécifique [65]. De ce fait, les mastocytes et les basophiles de sujets présentant des taux élevés d'IgE (comme cela est observé fréquemment chez les patients présentant des pathologies allergiques ou parasitaires) ont une capacité fortement augmentée à être activés par la voie IgE.

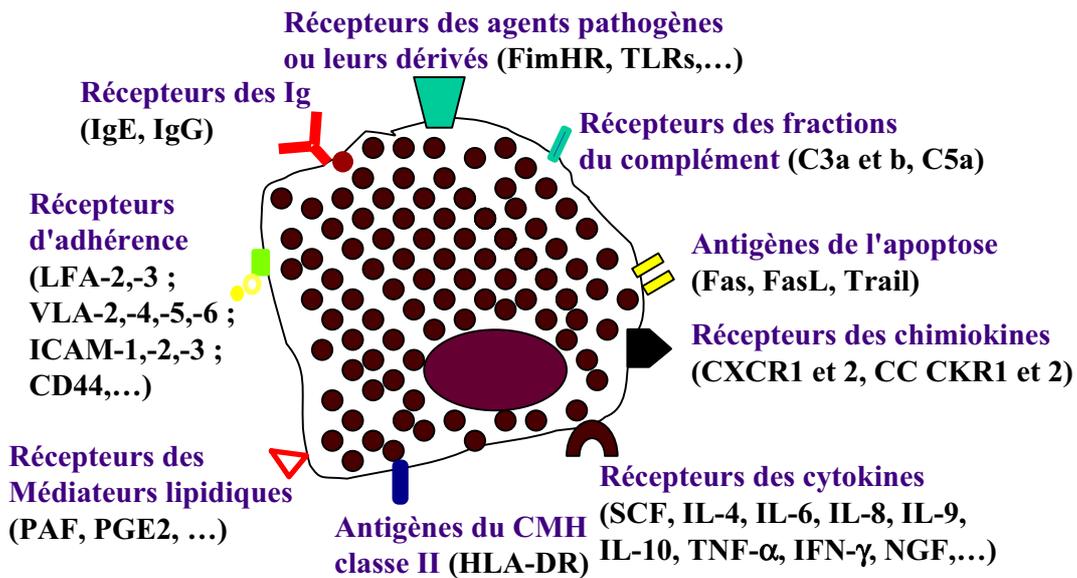


Fig. 5. Principales molécules de surface présentes sur le mastocyte humain impliquées dans les fonctions de ces cellules.

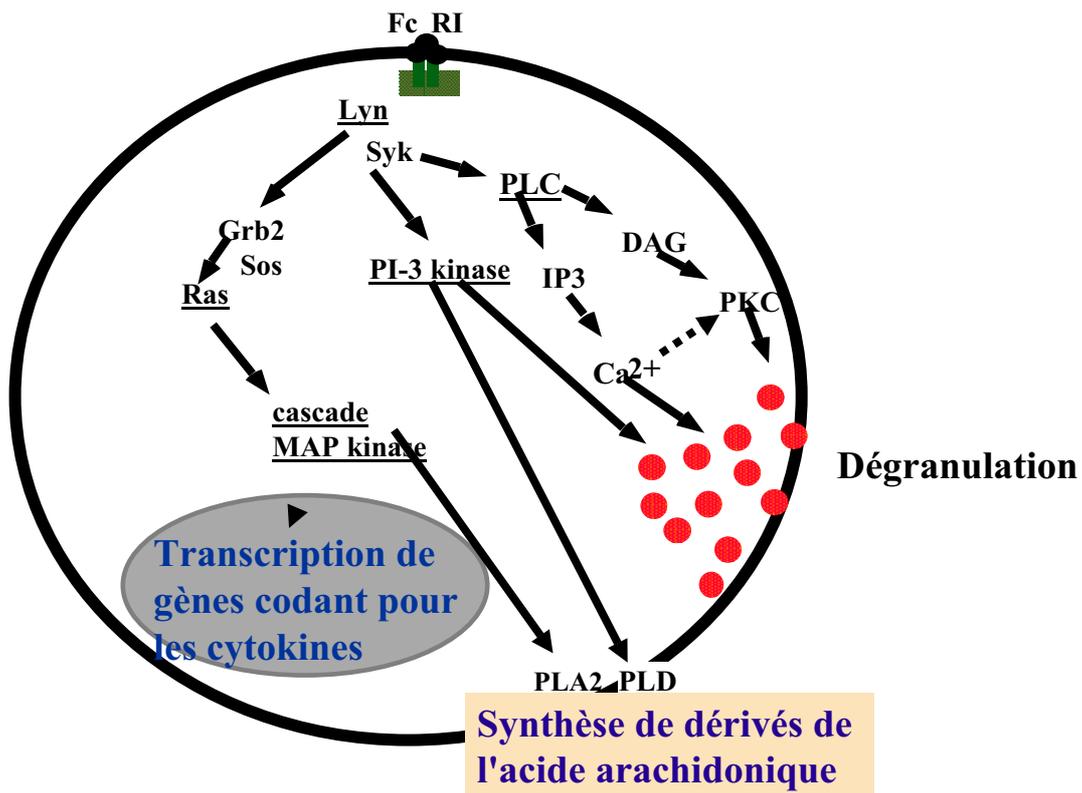


Fig. 6. Principales voies d'activation intracellulaires mises en jeu lors de l'agrégation du récepteur de haute affinité des IgE.

Chez la souris, les mastocytes expriment aussi les récepteurs de type III aux IgG (FcγRIII) et peuvent être activés par les IgG1 [66]. De ce fait, ils peuvent être impliqués dans les réactions de type Arthus. Fait intéressant, certains types de mastocytes expriment le sous-type b du récepteur de type II aux IgG (FcγIIb) et la coagrégation de ce récepteur et du FcεRI inhibe l'activation IgE-dépendante de ces cellules

[67]. En plus de leur capacité à influencer les réponses immunitaires par le biais de la sécrétion de cytokines, les mastocytes (et éventuellement les basophiles) ont des capacités de cellules présentatrices d'antigène et représentent des sources d'activité de costimulation au cours de cette présentation, par exemple en exprimant le CD40 ou son ligand [13-15].

### 5.1. Réponses immunes IgE-dépendantes :

Les expériences utilisant des modèles animaux de souris avec ou sans mastocytes ont montré que ces cellules sont indispensables à l'augmentation de capillarité vasculaire et à l'œdème observés au cours des réactions d'anaphylaxie cutanée passive IgE-dépendantes. De nombreux résultats démontrent que, chez l'Homme, le mastocyte est indispensable à l'observation de la phase aiguë des réactions IgE-dépendantes, dites de type I [2,68]. Néanmoins, cette phase aiguë résultant d'une stimulation allergénique, par exemple au niveau cutané, est suivie 4 à 8 heures après, et ce chez de nombreux patients allergiques, par un œdème persistant et une infiltration massive par des leucocytes [69]. Il apparaît que de nombreuses manifestations cliniques conséquentes à une activation IgE-dépendante, au niveau pulmonaire ou cutané, sont plutôt liées à cette infiltration leucocytaire qu'à un effet direct des médiateurs mastocytaires [70]. De nombreux résultats prouvent que cette infiltration leucocytaire est la conséquence de l'activation des mastocytes in situ et il a été montré qu'aussi bien des cytokines comme le TNF- $\alpha$ , que des protéases mastocytaires, l'histamine ou des médiateurs lipidiques contribuent au recrutement des leucocytes dans ces circonstances [71–74]. Les leucocytes recrutés sont des polynucléaires neutrophiles, éosinophiles ou basophiles, ainsi que des lymphocytes et des monocytes/macrophages [75,76]. L'arrivée de ces leucocytes sur le site d'activation contribue, elle aussi, à l'amplification de la réaction inflammatoire in situ par le biais de la sécrétion par ces cellules de médiateurs pro-inflammatoires et de cytokines.

Par ailleurs, les médiateurs mastocytaires ou du basophile, et en particulier les cytokines, ont la capacité d'agir sur différents aspects physiopathologiques, observés au niveau des réactions allergiques, comme par exemple l'hyperréactivité bronchique, les modifications du tissu conjonctif et l'augmentation de la sécrétion de mucus [77]. De plus, la dégranulation mastocytaire induit au niveau local la libération de protéoglycanes qui, en les fixant, peuvent réguler la fonction et la concentration de nombreuses cytokines ou facteurs de croissance [78]. Des études effectuées en utilisant des souris W/W<sup>v</sup> (souris dépourvues de mastocytes) et leur contrepartie normale ont montré que les mastocytes contribuent à au moins trois des effets à long terme de l'asthme : l'hyperréactivité bronchique, l'infiltration par des éosinophiles et l'augmentation de la prolifération des cellules épithéliales des voies aériennes [79]. Enfin, l'IL-4 qui est libéré par les lymphocytes T et les basophiles, et aussi dans une certaine mesure par les mastocytes, peut contribuer à l'orientation TH2 (donc au versant « pro-allergisant » de la réponse immune), avec comme conséquence, entre autres, une augmentation de synthèse des IgE, donc une augmentation de la survie et de la réactivité mastocytaire [80].

### 5.2. Réponses immunes antiparasitaires :

Les infections parasitaires sont fréquemment accompagnées d'une augmentation du nombre d'éosinophiles et de

basophiles circulants, d'une élévation du taux d'IgE sériques et d'un accroissement du nombre de mastocytes et/ou de basophiles au niveau des tissus atteints. Bien qu'il soit difficile d'en étudier le mécanisme exact, il a été montré que les souris sans mastocytes se débarrassent plus tardivement de certains parasites. De plus, des souris sans mastocytes et incapables de synthétiser de l'IL-3 (souris W/W<sup>v</sup>, IL-3-/-), qui sont incapables de développer une basophilie durant une infection par un nématode, ont une incapacité majeure à se débarrasser de parasites tels *Strongyloides venezuelensis* [81].

Le polynucléaire basophile apparaît indispensable à la résistance à l'infestation cutanée du cochon d'Inde par des stades larvaires de tiques de l'espèce *Amblyomma americanum* [82]. De plus, les mêmes cellules contribuent, chez la souris, à la résistance à l'infection par des stades larvaires de tiques de l'espèce *Dermacentor varibilis* [83]. Néanmoins, il a été montré, toujours chez la souris, que la résistance à l'infection par des stades larvaires de tiques de l'espèce *Haemaphysalis longicornis* est dépendante de la présence de mastocytes [84]. Ces résultats contradictoires suggèrent en fait que les mastocytes et les basophiles peuvent avoir, dans ce cas, des fonctions redondantes, la contribution de l'une ou l'autre de ces cellules étant vraisemblablement liée à l'espèce parasitaire, au type d'hôte et au site de l'infection.

## 6. Rôles du basophile et des mastocytes dans l'immunité innée

Alors que le mastocyte était connu de longue date comme étant l'élément initiateur des réactions allergiques IgE-dépendantes, donc de réactions délétères pour l'organisme, cette cellule est retrouvée conservée tout au long du règne animal. Une telle conservation a fait émettre l'hypothèse que cette cellule pouvait jouer un rôle bénéfique, mais encore inconnu pour l'organisme. Il y a environ dix ans, le rôle du mastocyte dans la défense de l'organisme contre les infections bactériennes a été mis en évidence [85,86]. En effet, des molécules présentes à la surface du mastocyte sont capables de reconnaître et de se lier à des bactéries ou à des parasites. Il existe deux mécanismes d'interaction entre mastocyte et micro-organismes selon qu'ils font intervenir ou non des opsonines. Dans le premier cas, l'opsonine la plus connue est l'IgE, responsable de l'interaction entre mastocyte et helminthe : ces parasites induisent une réponse humorale c'est-à-dire une réponse anticorps par sécrétion d'IgE spécifiques anti-parasitaires qui se fixent sur le Fc $\epsilon$ RI des mastocytes, entraînant, en présence d'antigènes parasitaires, leur stimulation puis la libération de leurs médiateurs qui vont s'attaquer au parasite [87]. Cependant, les interactions entre mastocytes et parasites sont certainement plus complexes dans l'organisme, puisqu'il a été montré que les cellules mastocytaires envahissent le tractus digestif lors de l'infection parasitaire et prolifèrent ensuite in situ pour accélérer l'expulsion du parasite [88]. En ce qui concerne les bactéries, la synthèse

d'IgE spécifiques a été décrite dans deux cas (ulcère digestif à *Helicobacter pylori* et dermatite atopique à *Staphylococcus aureus*) [89,90]. À côté des IgE, il existe deux autres opsonines, l'IgG ayant pour récepteur le Fc $\gamma$ R et le C3b avec pour récepteur le CR3. D'ailleurs, Prodeus et al. ont récemment rapporté l'implication du C3 dans l'immunité anti-infectieuse liée au mastocyte [91]. Quant au mécanisme opsonine-indépendant, il consiste en une interaction directe entre un récepteur mastocytaire et un ligand complémentaire présent à la surface de l'agent infectieux. Ce mécanisme a été décrit chez la souris par Malaviya et al. avec une entérobactérie, *Escherichia coli* : il s'agit d'une liaison entre un résidu mannose d'un récepteur mastocytaire, le CD48, et un déterminant FimH des fimbriae de type 1 de la bactérie [92]. Il s'ensuit une activation du mastocyte avec libération de ses médiateurs, dont en particulier du TNF- $\alpha$ , responsable de l'arrivée des polynucléaires neutrophiles sur le site de l'infection ainsi que de leur activation, elle-même nécessaire à leur propriété de phagocytose et de bactéricidie [93]. En ce qui concerne le mastocyte humain, nous avons ainsi pu mettre en évidence l'existence d'interactions entre ces cellules et des bactéries de type *E. coli* présentant l'antigène FimH, lectine responsable d'un mode de reconnaissance différent de celui de l'opsonophagocytose [17]. La reconnaissance spécifique des bactéries FimH+ par les mastocytes (par un récepteur non encore identifié chez l'homme) est suivie d'une adhésion et d'une phagocytose des bactéries visualisées par microscopie électronique (Fig. 7). Dans ces conditions, cette stimulation, via le FimH, induit la libération d'histamine, la production et la sécrétion de nitrites, reflet de l'induction de la synthèse de NO par les mastocytes. De plus, les bactéries induisent entre autres la synthèse par les mastocytes de TNF- $\alpha$  et d'IL-5 [17]. Ces résultats suggèrent que

les mastocytes humains sont bien capables d'interagir avec des bactéries de type *E. coli* et pourraient avoir une fonction importante de défense de l'organisme contre les bactéries, d'une part de façon directe en libérant du monoxyde d'azote, agent bactériostatique, et d'autre part de façon indirecte en synthétisant des cytokines modulant la réponse immunitaire et appelant sur le site de l'infection des cellules phagocytaires professionnelles. Les mécanismes d'intervention du mastocyte dans la défense de l'organisme contre les infections bactériennes sont présentés dans la Fig. 8.

Plus récemment, il a été montré que les mastocytes de souris pouvaient être stimulés par des composés bactériens comme le lipopolysaccharide (LPS) dérivé de bactéries Gram négatif obtenu à partir de bactéries Gram positif [94]. Dans une autre publication, il a été en outre montré que les composés bactériens agissent sur ces cellules en se fixant sur récepteurs de type toll (*toll-like receptors* ou TLRs), respectivement TLR2 pour le peptidoglycane (PGN) et TLR4 pour le LPS [95]. Fait intéressant, ce type d'interactions se retrouve au niveau des mastocytes humains. En effet, notre équipe a pu mettre en évidence l'expression des TLR2 et TLR4 par ces cellules [96]. Nous avons ensuite pu établir que de fortes doses de LPS, par le biais d'une fixation sur TLR4, sont capables de stimuler des mastocytes humains et d'induire une libération de TNF- $\alpha$ , mais non d'histamine donc, a priori, sans processus de dégranulation [96]. Toutefois, cette activation nécessite un prétraitement des mastocytes par l'IL-4, cytokine immunomodulatrice qui favorise la maturation et la différenciation des mastocytes humains normaux. De plus, nous avons observé que la réponse du mastocyte au LPS est dépendante de la présence de CD14 soluble retrouvé dans le sérum, et dont la forme membranaire n'est pas exprimée sur le mastocyte [96].

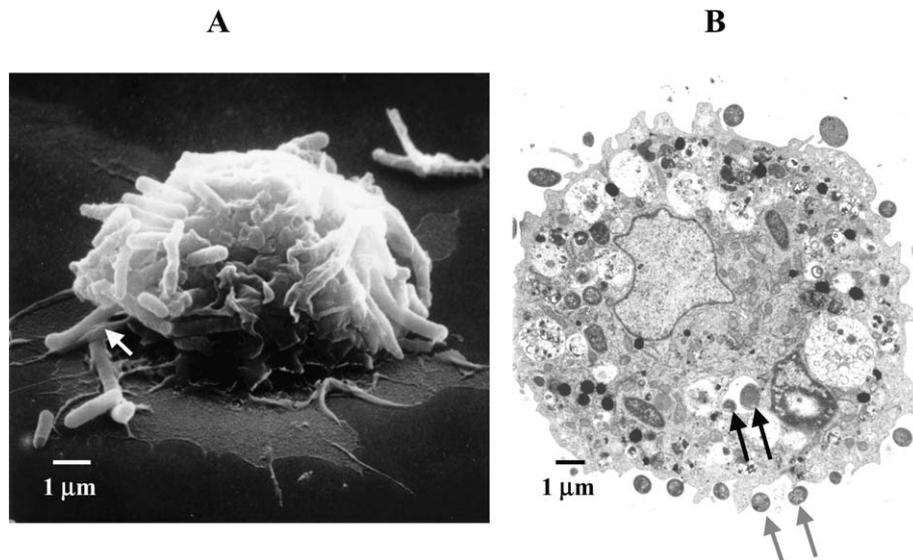


Fig. 7. Interactions entre bactéries de souche *Escherichia coli* et mastocytes humains obtenus par culture de cellules CD34+ en présence de SCF, après trois heures de contact. A : aspect en microscopie électronique à balayage. La surface cellulaire apparaît couverte par plusieurs bactéries adhérentes dont certaines semblent entourées par des expansions membranaires (flèche blanche). B : Aspect en microscopie électronique à transmission. Un nombre important de bactéries semblent accolées à la membrane (flèches grises), tandis que certaines bactéries sont présentes dans le cytoplasme du mastocyte et apparaissent dégradées (flèches noires).

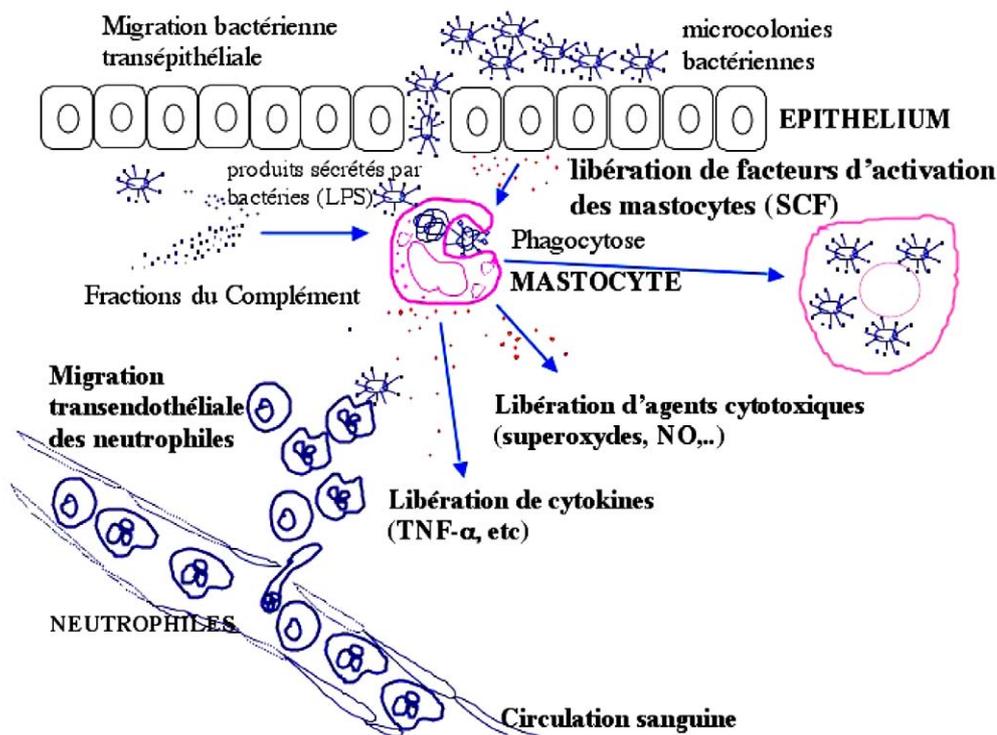


Fig. 8. Principaux mécanismes d'intervention du mastocyte au cours de l'immunité antibactérienne.

Par ailleurs, nous avons démontré que de faibles quantités de PGN, agissant comme agoniste du TLR2, peuvent stimuler le mastocyte humain et induire non seulement une libération importante de TNF- $\alpha$ , mais aussi d'histamine, traduisant un processus de dégranulation [96]. Le prétraitement des mastocytes humains par l'IL-4 n'est pas nécessaire à cette activation, cependant il entraîne une augmentation de la réponse de cette cellule au PGN. Cette stimulation est dépendante du temps, de la dose de PGN utilisée et indépendante de la présence de sérum. Il apparaît ainsi que le mastocyte pourrait être activé non seulement par contact direct avec les bactéries, mais aussi à distance, dans les cas où des métabolites bactériens sont libérés de façon importante dans l'organisme. Ces cellules pourraient ainsi être impliquées dans la physiopathologie des chocs septiques. Cette hypothèse pourrait être explorée en utilisant des souris dépourvues de mastocytes (souris W/W<sup>Y</sup>) et en comparant leur survie après injection de LPS à dose létale à celle de souris normales recevant le même traitement.

Concernant le basophile, des travaux anciens semblent indiquer que cette cellule peut aussi être activée directement par des bactéries [97–99]. De plus, le basophile faisant partie de la série des phagocytes polynucléés, il est donc vraisemblable que cet élément est capable de phagocyter et de détruire un certain nombre de bactéries. Néanmoins, compte tenu du faible nombre de basophiles dans l'organisme et de leur localisation essentiellement circulante, il est probable que le basophile ne joue pas un rôle crucial dans la défense de l'organisme contre les infections bactériennes, contrairement

à ce qui est observé pour le mastocyte. Enfin, le basophile peut être activé par des composés bactériens comme le LPS [99]. Il est probable que, comme tous les polynucléaires, le basophile exprime des récepteurs à diverses substances bactériennes, tels que les TLRs, et peut être activé par le LPS par ce biais.

## 7. Conclusions

La notion communément admise que les mastocytes et le basophile doivent être considérés essentiellement comme des cellules effectrices des réactions d'hypersensibilité immédiate nécessite clairement d'être révisée. Il n'y a pas de doute que ces cellules constituent une source majeure de médiateurs proinflammatoires qu'elles libèrent au cours des réactions IgE-dépendantes en présence de l'allergène et qui contribuent à la pathogénie de l'asthme ou d'autres réactions allergiques. Néanmoins, compte tenu de découvertes récentes, il apparaît que les mastocytes et le basophile contribuent également à la phase retardée inflammatoire et aux modifications de l'orientation de la réponse immune vers un phénotype TH2 [90]. De plus, les études menées en utilisant des souris dépourvues de mastocytes, reconstituées ou non avec ces cellules, montrent que le mastocyte participe à des fonctions biologiques indépendantes de l'IgE, et en particulier au niveau des phénomènes d'immunité innée [10]. Même si la façon dont les mastocytes participent à ces phénomènes de défense innée n'est pas encore complètement élucidée, de

nombreux travaux démontrent que la résistance de l'organisme médiée par le mastocyte, et la survie des animaux infectés, peuvent être augmentées par le SCF, une cytokine qui joue un rôle primordial dans la différenciation, la prolifération, la survie et les fonctions du mastocyte [100]. Bien que des travaux soient encore nécessaires pour mieux comprendre comment le mastocyte intervient dans la défense de l'organisme, aussi bien au niveau inné qu'acquis, le fait que les fonctions du mastocyte puissent être manipulées à des fins thérapeutiques est extrêmement prometteur. En conclusion, ces découvertes récentes et novatrices dans le champ de la recherche sur le mastocyte et du basophile, ainsi que l'utilisation de modèles animaux nouveaux, devraient permettre d'aboutir à terme à de nouvelles voies thérapeutiques visant à moduler les fonctions de ces cellules au bénéfice de l'hôte.

## Références

- [1] Holgate ST, Kay AB. Mast cells, mediators and asthma. *Clin Allergy* 1985;15:221–34.
- [2] Krishnaswamy G, Kelley J, Johnson D, Youngberg G, Stone W, Huang SK, et al. The human mast cell: functions in physiology and disease. *Front Biosci* 2001;6:D1109–27.
- [3] Wasserman SI. Mediators of immediate hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1983;72:101–19.
- [4] Black J. The role of mast cells in the pathophysiology of asthma. *N Engl J Med* 2002;346:1742–3.
- [5] Galli SJ, Dvorak AM. What do mast cells have to do with delayed hypersensitivity? *Lab Invest* 1984;50:365–8.
- [6] Chugh L. Biology of basophils and their role in allergic inflammation. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 1998;40:257–67.
- [7] Galli SJ, Gordon JR, Wershil BK. Mast cell cytokines in allergy and inflammation. *Agents Actions Suppl* 1993;43:209–20.
- [8] Kaplan AP, Kuna P, Reddigari SR. Chemokines and the allergic response. *Exp Dermatol* 1995;4:260–5.
- [9] Abraham SN, Arock M. Mast cells and basophils in innate immunity. *Semin Immunol* 1998;10:373–81.
- [10] Feger F, Varadarajalou S, Gao Z, Abraham SN, Arock M. The role of mast cells in host defense and their subversion by bacterial pathogens. *Trends Immunol* 2002;23:151–8.
- [11] Ramos BF, Zhang Y, Angkathachai V, Jakschik BA. Mast cell mediators regulate vascular permeability changes in Arthus reaction. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;262:559–65.
- [12] Baumann U, Chouchakova N, Gewecke B, Kohl J, Carroll MC, Schmidt RE, et al. Distinct tissue site-specific requirements of mast cells and complement components C3/C5a receptor in IgG immune complex-induced injury of skin and lung. *J Immunol* 2001;167:1022–7.
- [13] Fox CC, Jewell SD, Whitacre CC. Rat peritoneal mast cells present antigen to a PPD-specific T cell line. *Cell Immunol* 1994;158:253–64.
- [14] Frandji P, Oskeritzian C, Cacaraci F, Lapeyre J, Peronet R, David B, et al. Antigen-dependent stimulation by bone marrow-derived mast cells of MHC class II-restricted T cell hybridoma. *J Immunol* 1993;151:6318–28.
- [15] Poncet P, Arock M, David B. MHC class II-dependent activation of CD4+ T cell hybridomas by human mast cells through superantigen presentation. *J Leukoc Biol* 1999;66:105–12.
- [16] Lin TJ, Gao Z, Arock M, Abraham SN. Internalization of FimH+ *Escherichia coli* by the human mast cell line (HMC-1 5C6) involves protein kinase C. *J Leukoc Biol* 1999;66:1031–8.
- [17] Arock M, Ross E, Lai-Kuen R, Averlant G, Gao Z, Abraham SN. Phagocytic and tumor necrosis factor alpha response of human mast cells following exposure to gram-negative and gram-positive bacteria. *Infect Immun* 1998;66:6030–4.
- [18] Schroeder JT, MacGlashan Jr DW, Lichtenstein LM. Human basophils: mediator release and cytokine production. *Adv Immunol* 2001;77:93–122.
- [19] Schwartz LB. Mast cells and basophils. *Clin Allergy Immunol* 2002;16:3–42.
- [20] Arock M, Merle-Beral H, Dugas B, Ouaz F, Le Goff L, Vouldoukis I, et al. IL-4 release by human leukemic and activated normal basophils. *J Immunol* 1993;151:1441–7.
- [21] Li H, Sim TC, Alam R. IL-13 released by and localized in human basophils. *J Immunol* 1996;156:4833–8.
- [22] Arock M, Schneider E, Boissan M, Tricottet V, Dy M. Differentiation of human basophils: an overview of recent advances and pending questions. *J Leukoc Biol* 2002;71:557–64.
- [23] Irani AM, Schwartz LB. Mast cell heterogeneity. *Clin Exp Allergy* 1989;19:143–55.
- [24] Irani AM, Schwartz LB. Human mast cell heterogeneity. *Allergy Proc* 1994;15:303–8.
- [25] Okuda M. Functional heterogeneity of airway mast cells. *Allergy* 1999;54:50–62.
- [26] Denburg JA. Basophils and mast cells in airway inflammation and asthma. *Can Respir J* 1998;5:41A–4A.
- [27] Lee TD, Swieter M, Bienenstock J, Befus AD. Heterogeneity in mast cell populations. *Clin Immunol Rev* 1985;4:143–99.
- [28] Arock M, Hervatin F, Guillosson JJ, Mencia-Huerta JM, Thierry D. Differentiation of human mast cells from bone-marrow and cord-blood progenitor cells by factors produced by a mouse stromal cell line. *Ann NY Acad Sci* 1994;725:59–68.
- [29] Nilsson G, Forsberg K, Bodger M, Ashman L, Zsebo K, Ishizaka T, et al. Phenotypic characterization of stem cell factor-dependent human foetal liver-derived mast cells. *Immunology* 1993;79:325–30.
- [30] Dahl C, Saito H, Nielsen HV, Schiøtz PO. The establishment of a combined serum-free and serum-supplemented culture method of obtaining functional cord blood-derived human mast cells. *J Immunol Methods* 2002;262:137–43.
- [31] Kirshenbaum AS, Goff JP, Semere T, Foster B, Scott LM, Metcalfe DD. Demonstration that human mast cells arise from a progenitor cell population that is CD34(+), c-kit(+), and expresses aminopeptidase N (CD13). *Blood* 1999;94:2333–42.
- [32] Welle M. Development, significance, and heterogeneity of mast cells with particular regard to the mast cell-specific proteases chymase and tryptase. *J Leukoc Biol* 1997;61:233–45.
- [33] Schwartz LB. Tryptase, a mediator of human mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:594–8.
- [34] Beil WJ, Schulz M, Wefelmeyer U. Mast cell granule composition and tissue location—a close correlation. *Histol Histopathol* 2000;15:937–46.
- [35] Boissan M, Feger F, Guillosson JJ, Arock M. c-Kit and c-kit mutations in mastocytosis and other hematological diseases. *J Leukoc Biol* 2000;67:135–48.
- [36] Geissler EN, Liao M, Brook JD, Martin FH, Zsebo KM, Housman DE, et al. Stem cell factor (SCF), a novel hematopoietic growth factor and ligand for c-kit tyrosine kinase receptor, maps on human chromosome 12 between 12q14.3 and 12qter. *Somat Cell Mol Genet* 1991;17:207–14.
- [37] Ashman LK. The biology of stem cell factor and its receptor C-kit. *Int J Biochem Cell Biol* 1999;31:1037–51.
- [38] Auriol L, Mattei MG, Andre C, Galibert F. Localization of the human c-kit protooncogene on the q11-q12 region of chromosome 4. *Hum Genet* 1988;78:374–6.
- [39] Taylor ML, Metcalfe DD. Kit signal transduction. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14:517–35.

- [40] Deberry C, Mou S, Linnekin D. Stat1 associates with c-kit and is activated in response to stem cell factor. *Biochem J* 1997;327:73–80.
- [41] Mitsui H, Furitsu T, Dvorak AM, Irani AM, Schwartz LB, Inagaki N, et al. Development of human mast cells from umbilical cord blood cells by recombinant human and murine c-kit ligand. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:735–9.
- [42] Dvorak AM, Mitsui H, Ishizaka T. Stimulation of partial development of human mast cells by supernatant fluid from mouse fibroblast cultures. *Clin Exp Allergy* 1994;24:649–59.
- [43] Kirshenbaum AS, Goff JP, Kessler SW, Mican JM, Zsebo KM, Metcalfe DD. Effect of IL-3 and stem cell factor on the appearance of human basophils and mast cells from CD34+ pluripotent progenitor cells. *J Immunol* 1992;148:772–7.
- [44] Valent P. Cytokines involved in growth and differentiation of human basophils and mast cells. *Exp Dermatol* 1995;4:255–9.
- [45] Toru H, Eguchi M, Matsumoto R, Yanagida M, Yata J, Nakahata T. Interleukin-4 promotes the development of tryptase and chymase double-positive human mast cells accompanied by cell maturation. *Blood* 1998;91:187–95.
- [46] Pauls JD, Brems J, Pockros PJ, Saven A, Wagner RL, Weber R, et al. Mastocytosis: diverse presentations and outcomes. *Arch Intern Med* 1999;159:401–5.
- [47] Samorapoompichit P, Kiener HP, Scherthaner GH, Jordan JH, Agis H, Wimazal F, et al. Detection of tryptase in cytoplasmic granules of basophils in patients with chronic myeloid leukemia and other myeloid neoplasms. *Blood* 2001;98:2580–3.
- [48] Li L, Li Y, Reddel SW, Cherrian M, Friend DS, Stevens RL, et al. Identification of basophilic cells that express mast cell granule proteases in the peripheral blood of asthma, allergy, and drug-reactive patients. *J Immunol* 1998;161:5079–86.
- [49] Bühring HJ, Simmons PJ, Pudney M, Müller R, Jarrossay D, van Aghoven A, et al. The Monoclonal Antibody 97A6 Defines a Novel Surface Antigen Expressed on Human Basophils and Their Multipotent and Unipotent Progenitors. *Blood* 1999;94:2343–56.
- [50] Bühring HJ, Seiffert M, Giesert C, Marxer A, Kanz L, Valent P, et al. The basophil activation marker defined by antibody 97A6 is identical to the ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 3. *Blood* 2001;97:3303–5.
- [51] Saito H, Miura K, Takahashi G, Ebisawa M, Matsumoto K, Shichijo M, et al. Development of tryptase-positive KU812 cells cultured in the presence of Steel factor. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;107:330–2.
- [52] Dvorak AM. Ultrastructural analysis of human mast cells and basophils. *Chem Immunol* 1995;61:1–33.
- [53] Miller HR, Huntley JF, Newlands GF, Mackellar A, Lammas DA, Wakelin D. Granule proteinases define mast cell heterogeneity in the serosa and the gastrointestinal mucosa of the mouse. *Immunology* 1988;65:559–66.
- [54] Anselmino LM, Perussia B, Thomas LL. Human basophils selectively express the Fc gamma RII (CDw32) subtype of IgG receptor. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:907–14.
- [55] Valent P, Majdic O, Maurer D, Bodger M, Muhm M, Bettelheim P. Further characterization of surface membrane structures expressed on human basophils and mast cells. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990;91:198–203.
- [56] Menzies-Gow A, Ying S, Sabroe I, Stubbs VL, Soler D, Williams TJ, et al. Eotaxin (CCL11) and eotaxin-2 (CCL24) induce recruitment of eosinophils, basophils, neutrophils, and macrophages as well as features of early- and late-phase allergic reactions following cutaneous injection in human atopic and nonatopic volunteers. *J Immunol* 2002;169:2712–8.
- [57] Wimazal F, Ghannadan M, Müller MR, End A, Willheim M, Meidlinger P, et al. Expression of homing receptors and related molecules on human mast cells and basophils: a comparative analysis using multi-color flow cytometry and toluidine blue/immunofluorescence staining techniques. *Tissue Antigens* 1999;54:499–507.
- [58] Han K, Kim Y, Lee J, Lim J, Lee KY, Kang CS, et al. Human basophils express CD22 without expression of CD19. *Cytometry* 1999;37:178–83.
- [59] Knol EF, Mul FP, Jansen H, Calafat J, Roos D. Monitoring human basophil activation via CD63 monoclonal antibody 435. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:328–38.
- [60] Bodger MP, Mounsey GL, Nelson J, Fitzgerald PH. A monoclonal antibody reacting with human basophils. *Blood* 1987;69:1414–8.
- [61] Escribano L, Diaz-Agustin B, Nunez R, Prados A, Rodriguez R, Orfao A. Abnormal Expression of CD Antigens in Mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;127:127–32.
- [62] Suzuki H, Takei M, Yanagida M, Nakahata T, Kawakami T, Fukamachi H. Early and Late Events In Fc-Epsilon-RI Signal Transduction In Human Cultured Mast Cells. *Journal of Immunology* 1997;159:5881–8.
- [63] Yamaguchi M, Lantz C, Oettgen H, Katona I, Fleming T, Miyajima I, et al. IgE enhances mouse mast cell Fc(epsilon)RI expression in vitro and in vivo: evidence for a novel amplification mechanism in IgE-dependent reactions. *J Exp Med* 1997;185:663–72.
- [64] MacGlashan Jr D, McKenzie-White J, Chichester K, Bochner BS, Davis FM, Schroeder JT, et al. In vitro regulation of FcepsilonRIalpha expression on human basophils by IgE antibody. *Blood* 1998;91:1633–43.
- [65] Kawakami T, Galli SJ. Regulation of mast-cell and basophil function and survival by IgE. *Nat Rev Immunol* 2002;2:773–86.
- [66] Daeron M, Latour S, Huckel C, Bonnerot C, Fridman WH. Murine Fc gamma RII and III in mast cell activation. *Immunobiology* 1992;185:159–74.
- [67] Daeron M, Malbec O, Latour S, Arock M, Fridman W. Regulation of high-affinity IgE receptor-mediated mast cell activation by murine low-affinity IgG receptors. *J Clin Invest* 1995;95:577–85.
- [68] von Bubnoff D, Novak N, Kraft S, Bieber T. The central role of FcepsilonRI in allergy. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:184–7.
- [69] Broide DH. Molecular and cellular mechanisms of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S65–71.
- [70] Litchfield TM, Lee TH. Asthma: cells and cytokines. *J Asthma* 1992;29:181–91.
- [71] Lewis RA. Leukotrienes and other lipid mediators of asthma. *Chest* 1985;87:5S–10S.
- [72] Kaliner M. Mast cell mediators and asthma. *Chest* 1987;91:171S–6S.
- [73] Kips JC, Tavernier JH, Joos GF, Peleman RA, Pauwels RA. The potential role of tumour necrosis factor alpha in asthma. *Clin Exp Allergy* 1993;23:247–50.
- [74] Bradding P, Holgate S. The mast cell as a source of cytokines in asthma. *Ann NY Acad Sci* 1996;796:272–81.
- [75] Reed CE. The importance of eosinophils in the immunology of asthma and allergic disease. *Ann Allergy* 1994;72:376–80.
- [76] Galli SJ, Costa JJ. Mast-cell-leukocyte cytokine cascades in allergic inflammation. *Allergy* 1995;50:851–62.
- [77] Godfrey S. Airway inflammation, bronchial reactivity and asthma. *Agents Actions Suppl* 1993;40:109–43.
- [78] Stevens R. Mast cell proteoglycans. *Prog Clin Biol Res* 1989;297:131–43 discussion 43–4.
- [79] Williams CM, Galli SJ. Mast cells can amplify airway reactivity and features of chronic inflammation in an asthma model in mice. *J Exp Med* 2000;192:455–62.
- [80] Mazzarella G, Bianco A, Catena E, De Palma R, Abbate GF. Th1/Th2 lymphocyte polarization in asthma. *Allergy* 2000;55:6–9.
- [81] Kobayashi T, Tsuchiya K, Hara T, Nakahata T, Kurokawa M, Ishiwata K, et al. Intestinal mast cell response and mucosal defence against *Strongyloides venezuelensis* in interleukin-3-hyporesponsive mice. *Parasite Immunol* 1998;20:279–84.
- [82] Brown SJ, Galli SJ, Gleich GJ, Askenase PW. Ablation of immunity to *Amblyomma americanum* by anti-basophil serum: cooperation between basophils and eosinophils in expression of immunity to ectoparasites (ticks) in guinea pigs. *J Immunol* 1982;129:790–6.

- [83] Steeves E, Allen J. Tick resistance in mast cell-deficient mice: histological studies. *Int J Parasitol* 1991;21:265–8.
- [84] Matsuda H, Nakano T, Kiso Y, Kitamura Y. Normalization of anti-tick response of mast cell-deficient W/W<sup>v</sup> mice by intracutaneous injection of cultured mast cells. *J Parasitol* 1987;73:155–60.
- [85] Malaviya R, Ross E, Jakschik B, Abraham S. Mast cell degranulation induced by type 1 fimbriated *Escherichia coli* in mice. *J Clin Invest* 1994;93:1645–53.
- [86] Malaviya R, Ross EA, MacGregor JI, Ikeda T, Little JR, Jakschik BA, et al. Mast cell phagocytosis of FimH-expressing enterobacteria. *J Immunol* 1994;152:1907–14.
- [87] Alizadeh H, Urban JF J, Katona I, Finkelman F. Cells containing IgE in the intestinal mucosa of mice infected with the nematode parasite *Trichinella spiralis* are predominantly of a mast cell lineage. *J Immunol* 1986;137:2555–60.
- [88] Barrett K, Neva F, Gam A, Cicmanec J, London W, Phillips J, et al. The immune response to nematode parasites: modulation of mast cell numbers and function during *Strongyloides stercoralis* infections in nonhuman primates. *Am J Trop Med Hyg* 1988;38:574–81.
- [89] Aceti A, Celestino D, Caferro M, Casale V, Citarda F, Conti E, et al. Basophil-bound and serum immunoglobulin E directed against *Helicobacter pylori* in patients with chronic gastritis. *Gastroenterology* 1991;101:131–7.
- [90] Bachert C, Gevaert P, Howarth P, Holtappels G, van Cauwenberge P, Johansson SG. IgE to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in serum is related to severity of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1131–2.
- [91] Prodeus AP, Zhou X, Maurer M, Galli SJ, Carroll MC. Impaired mast cell-dependent natural immunity in complement C3-deficient mice. *Nature* 1997;390:172–5.
- [92] Malaviya R, Gao Z, Thankavel K, van der Merwe PA, Abraham SN. The mast cell tumor necrosis factor alpha response to FimH-expressing *Escherichia coli* is mediated by the glycosylphosphatidylinositol- anchored molecule CD48. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:8110–5.
- [93] Malaviya R, Ikeda T, Ross E, Abraham SN. Mast cell modulation of neutrophil influx and bacterial clearance at sites of infection through TNF-alpha. *Nature* 1996;381:77–80.
- [94] McCurdy JD, Lin TJ, Marshall JS. Toll-like receptor 4-mediated activation of murine mast cells. *J Leukoc Biol* 2001;70:977–84.
- [95] Supajatura V, Ushio H, Nakao A, Akira S, Okumura K, Ra C, et al. Differential responses of mast cell Toll-like receptors 2 and 4 in allergy and innate immunity. *J Clin Invest* 2002;109:1351–9.
- [96] Varadaradjalou S, Feger F, Thieblemont N, Hamouda NB, Pleau JM, Dy M, et al. Toll-like receptor 2 (TLR2) and TLR4 differentially activate human mast cells. *Eur J Immunol* 2003;33:899–906.
- [97] Gross-Weege W, König W, Scheffer J, Nimmich W. Induction of histamine release from rat mast cells and human basophilic granulocytes by clinical *Escherichia coli* isolates and relation to hemolysin production and adhesin expression. *J Clin Microbiol* 1988;26:1831–7.
- [98] Norn S, Skov PS, Jensen C, Jarlov JO, Espersen F. Histamine release induced by bacteria. A new mechanism in asthma? *Agents Actions* 1987;20:29–34.
- [99] Clementsen P, Norn S, Kristensen K, Bach-Mortensen N, Koch C, Permin H. Bacteria and endotoxin enhance basophil histamine release and potentiation is abolished by carbohydrates. *Allergy* 1990;45:402–8.
- [100] Maurer M, Echtenacher B, Itner HL, Kollias G, Mannel DN, Langley KE, et al. The c-kit ligand, stem cell factor, can enhance innate immunity through effects on mast cells. *J Exp Med* 1998;188:2343–8.