

GRZEGORZ GOGOLEWSKI, ANNA WOLAŃCZYK-MĘDRALA, WOJCIECH MĘDRALA

The Participation of Tryptase in the Pathogenesis of Allergic and Inflammatory Diseases

Udział tryptazy w patomechanizmie chorób o podłożu alergicznym i zapalnym

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii AM

Streszczenie

W pracy przedstawiono budowę, funkcje, rozmieszczenie i podział mastocytów w zależności od wytwarzanych proteaz. Opisano mechanizm aktywacji i degranulacji tych komórek, wytwarzane i uwalniane przez nie substancje czynne oraz wpływ czynników zewnętrznych i wytwarzanych przez organizm związków na aktywność mastocytów. Wyjaśniono potencjalną rolę komórek tucznych w patogenezie wielu chorób, takich jak: miażdżyca, procesy zapalne. Obszernie opisano izoformy, funkcje i rolę proteazy serynowej – tryptazy, która jest uwalniana w procesie degranulacji komórki tucznej w wielu chorobach: astmie oskrzelowej, idiosynkrazji aspirynowej, anafilaksji systemowej. Zwrócono uwagę na metody oznaczania i różnice czułości pomiarów stężenia tryptazy w surowicy z zastosowaniem różnych metod: radioimmunologicznych i ELISA. Przedstawiono wpływ czynników fizycznych i chemicznych na stabilność budowy i aktywność tego enzymu, związane z tym następstwa w oznaczaniu stężenia tryptazy w surowicy oraz możliwość stosowania inhibitorów enzymu w leczeniu niektórych chorób. Wyjaśniono budowę, miejsce występowania, sposób i efekt aktywacji receptorów przez tryptazę. Wykazano przewagę oznaczania tryptazy w surowicy w porównaniu z histaminą w celu badania aktywacji mastocytów (*Adv Clin Exp Med* 2006, 15, 5, 905–909).

Słowa kluczowe: tryptaza, mastocyt, alergia, astma oskrzelowa.

Abstract

In this article was introduced structure, functions, localisation and division of mast cells in dependence on produced proteases. It was described mechanism of activation and degranulation of these cells, production and liberation by it an active substances as well as effect of external agents and substances produced by the organism on mast cells activity. It was explained the potential role of mastocytes in pathogenesis many diseases such as: arteriosclerosis, inflammatory processes. It was also described types, functions and role of tryptase, which is released in process of mastocyte degranulation in many diseases: bronchial asthma, aspirin idiosyncrasy, systemic anaphylaxis. It was paid attention to methods of designation differences of sensitivity of measurement tryptase concentration in serum using many methods: radioimmuno assays and ELISA assays. It was introduced effect of physical and chemical agents on stability of structure and activity of this enzyme, connected with consequences in assay of tryptase concentration in serum and possibility of usage enzyme inhibitors in treatment some diseases. It was explained structure, place of occurrence manner and effect of receptor activation by the tryptase. It was showed superiority tryptase assay in serum in comparison from histamine in aim of investigation of mast cell activation (*Adv Clin Exp Med* 2006, 15, 5, 905–909).

Key words: tryptase, mast cell, allergy, asthma.

Udział mastocytów w reakcjach alergicznych typu I według Gella i Coombsa był od dawna dobrze udokumentowany. Przez wiele lat brakowało dowodów, że komórki te mogą być zaangażowane w patogenezę innych stanów chorobowych. Wykazanie jednak syntezy i uwalniania licznych cytokin oraz

proteaz serynowych przez te komórki spowodowało ponowne rozpatrzenie tego poglądu i zakwalifikowanie mastocytów do kręgu istotnych ogniw patogenetycznych wielu chorób o podłożu zapalnym.

Mastocyty są rozprzestrzenione w całym organizmie. Można je znaleźć w skórze, błonie śluzo-

wej nosa, płucach, migdałkach czy jelicie [1, 2]. Populacja mastocytów nie jest w pełni jednorodna. Wśród nich są komórki zawierające tylko tryptazę (MC_T) oraz mające obie proteazy, tj. tryptazę i chymazę (MC_{TC}). Mastocyty MC_T można znaleźć w ścianie pęcherzyków płucnych, MC_{TC} natomiast znajdują się w skórze, naczyniach krwionośnych i warstwie podśluzowej jelit [3].

Proces uwalniania substancji z ich magazynów w ziarnistościach określa się terminem „degranulacja”. Aktywacja mastocyta może być wywołana zarówno na drodze immunologicznej, jak i nieimmunologicznej. Pierwsza z dróg może się odbywać w dwojaki sposób: w mechanizmie zależnym oraz niezależnym od przeciwciał klasy IgE. Mastocyty mają na błonie komórki receptory dla tych przeciwciał. Przyłączenie wzajemnie się uzupełniających przeciwciała do receptora błonowego mastocyta i następnie kontakt z alergenem powoduje degranulację komórki [2, 3]. Wiele nieswoistych bodźców może jednak także wywołać uwolnienie z komórki jej mediatorów. Należy tu wymienić takie, jak: uraz, wysoka temperatura i toksyny. Poza tym mastocyty skóry, migdałków oraz jelita mogą być aktywowane przez: substancję P, naczynioaktywny peptyd jelitowy (VIP – *vasoactive intestinal peptide*), składowe komplementu C_{5a} , C_{3a} , somatostatynę, morfinę, główne białko zasadowe (MBP – *major basic protein*), czynnik aktywujący płytki (PAF – *platelet activating factor*), czynnik płytkowy 4 (PF4 – *platelet factor 4*), lipidy o bardzo małej gęstości (VLDL – *very low density lipoprotein*) [3, 4].

W cytoplazmie mastocyta znajdują się liczne ziarnistości zasadochłonne, wewnątrz których można znaleźć takie substancje, jak: histaminę, serotoninę, glikozaaminoglikany, peroksydazę, dysmutazę ponadtlenkową, czynniki chemotaktyczne dla eozynofilów (ECF – *eosinophil chemotactic factor*), neutrofilów (NCF – *neutrophil chemotactic factor*), tryptazę, chymazę, heparynę oraz liczne cytokiny. Wśród tych ostatnich można wyróżnić interleukiny – IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-13, IL-16, IL-18 IL-25 oraz granulocytarno-makrofagowy czynnik pobudzający wzrost kolonii (GM-CSF – *granulocyte macrophage colony-stimulating factor*), a także czynnik martwicy guza alfa (TNF- α – *tumor necrosis factor alpha*) [1, 4, 5].

Najdłużej znanym mediatorem preformowanym mastocyta jest histamina. Powstaje z histydyny w aparacie Golgiego, skąd jest transportowana, a następnie magazynowana w postaci zjonizowanej z kwasem glukozaminoglikanowym. Może być uwalniana także przez bazofile, komórki prezentujące antygen i przez bakterie [3]. Skutki działania histaminy są związane z pobudzeniem przez nią receptorów histaminowych H_1 , H_2 , H_3 , H_4 [4].

Pobudzone mastocyty wytwarzają *de novo* eikozanoidy oraz czynnik aktywujący płytki. Skutkiem aktywacji mastocyta na drodze immunologicznej jest odszczepianie kwasu arachidonowego z fosfolipidów błonowych. Związek ten jest następnie przekształcany na drodze dwóch niezależnych szlaków metabolicznych do prostaglandyny D_2 (PGD₂ – *prostaglandin D₂*) i leukotrienu C_4 (LTC₄ – *leukotriene C₄*). Są to główne eikozanoidy wytwarzane przez ludzkie mastocyty [4, 5].

Z wymienionych wyżej proteaz znajdujących w mastocytach tylko tryptaza może służyć jako swoisty marker degranulacji tej komórki [3, 4, 6]. Tryptaza należy do grupy neutralnych proteaz serynowych, o masie cząsteczkowej 134 kDa. Jej gen kodujący znajduje się na chromosomie 16 [3, 7]. Enzym ten występuje w dwóch głównych formach: jako α -tryptaza oraz β -tryptaza. Ich sekwencja aminokwasów jest w 90% taka sama. α -tryptaza może występować jako jeden z dwóch izoenzymów: α_1 i α_2 , β -tryptaza natomiast ma trzy izoenzymy oznaczone jako β_1 , β_2 i β_3 . W warunkach fizjologicznych we krwi wykrywa się jedynie α -protryptazę. Jest ona uwalniana konstytutywnie przez mastocyty w formie nieaktywnej [3].

Uwalnianie tryptazy po aktywacji komórki zachodzi równolegle do wydzielania histaminy [8]. Aby tryptaza była aktywna, musi występować w formie tetrameru. Forma ta jest stabilizowana dzięki heparynie [7, 8], która stabilizuje tryptazę w neutralnym pH oraz chroni przed działaniem biologicznych inhibitorów proteaz serynowych, takich jak: inhibitor α_1 -proteinazy, α_2 -makroglobulina, aprotynina [3]. Tryptaza wykazuje największą aktywność w pH 6, czyli w tkankach niedotlenionych, optymalna temperatura natomiast to 22–37°C. Przy braku heparyny w obojętnym pH tetrametr tryptazy, mający dużą aktywność biologiczną, przechodzi bardzo szybko w formę monomeru, który jest nieaktywny. Gdy nie ma heparyny, tryptaza zachowuje swoją aktywność w pH kwaśnym w tkankach niedotlenionych. W związku z tym aktywność proteazy pozostaje w ścisłym związku z funkcją heparyny [8].

Tryptaza oraz białka o dużym ciężarze cząsteczkowym podlegają procesowi pinocytozy do wnętrza komórki. Pinocytoza może też działać na zewnątrz i degradować białka powierzchniowe, takie jak kanały lub modulatory kanałowe [5].

Ostatnie lata przyniosły wiele nowych badań i informacji na temat roli tryptazy i innych proteaz serynowych i ich wpływu na receptor PAR-2 (*proteinase-activated receptor*). Rozpoznano 4 typy receptorów PAR (PAR-1, PAR-2, PAR-3 i PAR-4). Należą one do rodziny receptorów związanych z białkiem G [9, 10].

Obecność receptora PAR-2 wykazano w tkankach nabłonka, śródbłonka i mięśniach gładkich, które odgrywają ważną, fizjologiczną rolę w regulacji wielu układów biologicznych, w tym: sercowo-naczyniowego, pokarmowego, oddechowego, obwodowego układu nerwowego skóry, nerek i gruczołów wydzielniczych [9, 11].

Aktywacja receptora PAR wiąże się z przyłączeniem ligandu po wcześniejszym odszczepieniu kilku aminokwasów z N-końcowego łańcucha receptora przez takie enzymy, jak: tryptaza, tripsyna oraz przez aktywny czynnik krzepnięcia VIIa i Xa [12, 13].

Przez białko G jest pobudzana fosfolipaza C (PLC), i powstają wtórne przekaźniki komórkowe, takie jak trójfosforan inozytolu (IP_3) i diacyloglicerol (DAG). W końcowym etapie dochodzi do mobilizacji jonów wapnia i aktywacji kaskady kinaz białkowych, które odgrywają kluczową rolę w regulacji odpowiedzi zapalnej [3]. Skutkiem aktywacji jest między innymi wytworzenie sygnału nocycyptywnego i reakcja bólowa, zwiększenie oporu w drogach oddechowych i nasilenie przepuszczalności naczyń krwionośnych [9, 11, 12].

Z powyższych informacji wynika, że receptory PAR-2 odgrywają istotną rolę w procesie zapalnym przez zwiększenie przepuszczalności naczyń krwionośnych, wytwarzanie cytokin, zwiększenie ekspresji cząsteczek adhezyjnych, co prowadzi w końcowej fazie do akumulacji leukocytów. Aktywacja tego receptora powoduje także wydzielanie prostanoidów i tlenku azotu (NO) [9, 11]. W odróżnieniu od naturalnych agonistów receptora PAR syntetyczne pochodne naśladujące ligand aktywują receptor bez enzymatycznej modyfikacji łańcucha [14].

Obecność aktywnej tryptazy w tkankach może spowodować:

- zwiększenie nadwrażliwości oskrzeli na histaminę,
- pobudzenie fibroblastów do wzmożonego wytwarzania kolagenu,
- pobudzenie komórek nabłonka do wytwarzania cytokin prozapalnych,
- aktywację procesu nowotworzenia naczyń,
- biodegradację fibrynogenu i kininogenu,
- degradację zewnątrzkomórkowych związków, takich jak: VIP, peptyd związany z genem kalcytoniny (CGRP – *calcytonine gene related peptide*), 72-kDa żelatynazę, fibronektynę, prostromelizynę,
- zwiększenie ekspresji międzykomórkowej molekuly adhezyjnej-1 (ICAM-1 – *intercellular adhesion molecule 1*) komórek nabłonkowych,
- indukcję ekspresji mRNA dla IL-1 β [8, 9, 15].

Tryptaza jest silnym czynnikiem wzrostowym dla komórek mięśni gładkich, fibroblastów i ko-

mórek nabłonka, powodując podczas zapalenia alergicznego pobudzenie wytwarzania IL-8 i zwiększenie ekspresji naczyniowej molekuly adhezyjnej (VCAM-1 – *vascular cell adhesion molecule 1*) [16].

Reaktywacja tryptazy w endosomach komórek ułatwia proces pochłaniania antygeny przez komórki mające taką zdolność [8].

Zdolność tryptazy do bezpośredniej aktywacji innych komórek oraz zdolność do rozszczepiania hormonów peptydowych i aktywacji proenzymów sugeruje jej udział nie tylko w reakcjach alergicznych typu natychmiastowego czy w mastocytozie, ale także w procesach zapalnych, degeneracyjnych i nowotworowych oraz w procesie gojenia ran [17].

Od dawna starano się znaleźć odpowiednią metodę oceny stopnia aktywacji mastocytów. Jedną z nich było oznaczanie histaminy. Opracowano wiele metod ilościowej oceny tej aminy biogennej. Są to metody radioenzymatyczne, immunologiczne i fluorymetryczne. Pozwalają na oznaczanie stężenia histaminy w osoczu i moczu oraz umożliwiają oznaczanie jej uwalniania w warunkach *in vitro* i *in vivo* przez mastocyty i bazofile. Nie są to jednak metody swoiste, aby stwierdzić aktywację mastocyta, gdyż nie wiadomo, jaki procent histaminy, obserwowanej w próbce biologicznej, pochodził z tej komórki, a jaki z bazofila [18].

Znacznie bardziej swoiste okazało się oznaczanie stężenia tryptazy, ponieważ jest niemal wyłącznie wydzielana przez mastocyt, a jej wydzielanie przez granulocyty zasadochłonne jest tak małe, że nie ma żadnego znaczenia [18]. Stężenie tryptazy w bazofilach jest około 100–1 000 razy mniejsze niż w mastocytach [6, 14]. Prawidłowe stężenie tego enzymu w osoczu lub surowicy wynosi poniżej 5×10^{-6} g/l [3]. Badania Browna wykazały, że stężenia tryptazy w surowicy powyżej 12×10^{-6} g/l mogą z wysoką specyficznością, lecz umiarkowaną swoistością wskazywać na reakcję anafilaktyczną. Znacznie czulsze okazuje się seryjne oznaczanie stężenia tryptazy w surowicy. Przyrost powyżej 2×10^{-6} g/l w kolejnych oznaczeniach może z dużą swoistością wskazywać na wstrząs anafilaktyczny. Najbardziej czułe i swoiste jest jednoczesowe oznaczanie stężenia tryptazy i histaminy w surowicy [19].

Początkowo w celu określenia stężeń tryptazy używano metod immunologicznych z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych G5, których wadą była selektywna identyfikacja samej β -tryptazy. Następnie używano kozich przeciwciał poliklonalnych przeciwko tryptazie. Czułość tej metody wynosiła około $2,5 \times 10^{-6}$ g/l. W kolejnych latach użyto przeciwciał G5 i G4 – w celu rozpoznania badanej substancji. Przeciwciała te rozpoznają zarówno β 2-tryptazę, jak i α 1-protryptazę. Modyfi-

kacja oznaczenia umożliwiła wykrywalność mniejszych stężeń tryptazy rzędu 1×10^{-6} g/l. Najnowszą zmianą jest zastosowanie nowego, bardziej czułego przeciwciała, zwanego B12, oraz przeciwciała G4 w celu znakowania badanego enzymu. Czułość tej metody zwiększyła się dwukrotnie, czyli jest możliwe wykrycie stężeń tryptazy rzędu $0,5 \times 10^{-6}$ g/l. Przeciwciała B12 i G4 rozpoznają tak samo dobrze oba typy tryptaz.

Tryptaza dyfunduje w tkankach wolniej niż histamina. Jest to związane z jej dużym ciężarem cząsteczkowym i tworzeniem kompleksów z heparyną. Czas biologicznego półtrwania tryptazy wynosi 1,5–2,5 godz.

Jest ona ważnym markerem anafilaksji systemowej, osiągając największe stężenie w surowicy w czasie 15–120 min od ujawnienia się pierwszych objawów klinicznych. Zwiększone stężenia w surowicy w wyniku wstrząsu anafilaktycznego obserwuje się nawet w 3 dni po śmierci [20].

W systemowych odczynach alergicznych, przebiegających mniej burzliwie, zwiększone stężenia tryptazy we krwi stwierdza się po upływie 1–6 godz. po ekspozycji na alergen, podczas gdy zwiększone stężenie histaminy w tych samych warunkach wykrywa się już po 15 min [3].

Mierzono także stężenia histaminy i tryptazy w surowicy u osób nadwrażliwych na aspirynę, chorych na astmę oskrzelową i alergiczny nieżyt nosa. U tych pacjentów po prowokacji aspiryną zaobserwowano silne lub średnio nasilone reakcje bronchospastyczne z objawami skórnymi i/lub żołądkowo-jelitowymi; stwierdzono u nich znacznie zwiększone stężenie tryptazy ($51\text{--}400 \times 10^{-6}$ g/l). Enzym ten jest wybiórczym wskaźnikiem klinicznych objawów prowokacji aspirynowej [21, 22].

Badania autopsyjne wykazały znaczny wzrost tryptazy w surowicy ciężarnych z zatorem płynem owodniowym [3].

Zwiększenie stężenia tryptazy i liczby zdegranulowanych mastocytów w tkance płucnej wykryto także w popłuczynach z drzewa oskrzelowego u osób z rozstrzeniami oskrzeli [4].

U osób z ciężkimi odczynami systemowymi indukowanymi jadem owadów błonkoskrzydłych można stwierdzić zwiększone stężenia tryptazy

nawet po 14 dniach po użądleniu [23]. Ponieważ α -protryptaza jest proenzymem wytwarzanym konstytutywnie, jej stężenie w surowicy odzwierciedla całkowitą liczbę mastocytów. Stężenie α -protryptazy w surowicy jest zwiększone w chorobach przebiegających z mastocytozą, podczas gdy stężenie β -tryptazy w surowicy zwiększa się w uogólnionej reakcji anafilaktycznej [18]. Relatywnie duże stężenia tryptazy stwierdzono także w popłuczynach oskrzelowych u osób chorych na astmę oskrzelową, z chorobami śródmiąższowymi płuc, w ławazu z nosa u osób z nieżytem alergicznym nosa oraz w płynie stawowym, u osób z zapaleniem stawów, w surowicy w ostrym zapaleniu wyrostka robaczkowego, w hiperpyreksji, w przypadkach skórnych reakcji alergicznych, lecz nie wykazano zwiększenia jej stężeń w surowicy w przypadkach miejscowych reakcji alergicznych [2, 24–26].

Ostatnie badania sugerują udział sercowych komórek tłuszczowych w patogenezie miażdżycy tętnic wieńcowych, ich skurczu i niedokrwieniu mięśnia sercowego. W wyniku miejscowego pobudzenia komórki tłuszczowej może dochodzić do powstawania komórek piankowatych przez wychwyt cząstek lipidów o małej gęstości (LDL – *low density lipoprotein*). Jednocześnie aktywowane mastocyty hamują wsteczny obrót cholesterolu z komórek piankowatych z udziałem lipidów o dużej gęstości (HDL – *high density lipoprotein*) [5].

Jak dotychczas nie wykryto *in vivo* inhibitora ludzkiej tryptazy [5].

Opracowano natomiast silny syntetyczny inhibitor – gabeksat. Jest to drobnocząsteczkowy inhibitor proteaz serynowych, odznaczający się ponad 100-krotnie silniejszym działaniem na ludzką tryptazę w porównaniu z działaniem na inne proteazy serynowe, takie jak: trombina i tripsyna. Innym, równie wybiórczym blokerem jest natamostat. W związku z doniosłą rolą mastocytów i wytwarzanych przez nie mediatorów w patogenezie wielu chorób zapalnych i alergicznych zastosowanie inhibitorów proteaz, w tym inhibitorów tryptazy, może okazać się korzystne w terapii [12]. Pomimo obiecujących doświadczeń, inhibitory tryptazy dotychczas nie wyszły poza etap badań naukowych.

Piśmiennictwo

- [1] **Wrzyszczyk M, Dobek R, Mędrała W, Wolańczyk-Mędrała A:** Tryptaza – wskaźnik aktywacji mastocytów. *Pneumonol Alergol Pol* 1996, 64, 5–6, 366–370.
- [2] **He S, Xie H:** Modulation of tryptase release from human tonsil mast cells by protease inhibitors. *Pharmacol Rep* 2005, 57, 523–530.
- [3] **Payne V, Kam PCA:** Mast cell tryptase: a review of its physiology and clinical significance. *Anaesthesia* 2004, 59, 695–703.
- [4] **He SH:** Key role of mast cells and their major secretory products in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2004, 10(3), 309–318.
- [5] **Mussur M, Kobos J, Jegier B, Pawłowski W, Jaszewski R, Zasłanka J:** Rola komórek tłuszczowych w uszkodze-

- niu serca – badania nad tryptazą u chorych poddanych chirurgicznej rewaskularyzacji mięśnia sercowego. *Kardiol i Torakochirurgia Polska* 2004, 1(1), 125–136.
- [6] **Sinkiewicz W:** Tryptaza – wskaźnik aktywności komórki tucznej w ostrych zespołach wieńcowych. *Folia Kardiologia* 2002, 9(3), 209–215.
- [7] **Schwartz LB, Min HK, Ren S, Xia HZ, Hu J, Zhao W, Moxley G, Fukuoka Y:** Tryptase precursors are preferentially and spontaneously released, whereas mature tryptase is retained by HMC-1 Cells, Mono-Mac-6 cells, and human skin-derived mast cells. *J Immunol* 2003, 170, 5667–5673.
- [8] **Ren S, Sakai K, Schwartz LB:** Regulation of human mast cell β -tryptase: conversion of inactive monomer to active tetramer at acid pH. *J Immunol* 1998, 160, 4561–4569.
- [9] **He S, Aslam A, Gaca MD, He Y, Buckley MG, Hollenberg MD, Walls AF:** Inhibitors of tryptase as mast cell-stabilizing agents in the human airways: effects of tryptase and other agonists of proteinase-activated receptor 2 on histamine release. *J Pharmacol Exp Ther* 2004, 309, 119–126.
- [10] **Yoshii M, Jikuhara A, Mori S, Iwagaki H, Takahashi HK, Nishibori M, Tanaka N:** Mast Cell Tryptase Stimulates DLD-1 Carcinoma Through Prostaglandin- and MAP Kinase-Dependent Manners. *J Pharmacol Sci* 2005, 98, 450–458.
- [11] **Kanke T, Takizawa T, Kabeya M, Kawabata A:** Physiology and pathophysiology of proteinase-activated receptors (PARs): PAR-2 as a potential therapeutic target. *J Pharmacol Sci* 2005, 97, 38–42.
- [12] **Itoh Y, Sendo T, Oishi R:** Physiology and Pathophysiology of Proteinase-Activated Receptors (PARs): Role of Tryptase/PAR-2 in Vascular Endothelial Barrier Function. *J Pharmacol Sci* 2005, 97, 14–19.
- [13] **Cottrell GS, Amadesi S, Schmidlin F, Bunnett N:** Protease-activated receptor 2: activation, signalling and function. *Biochem Soc Trans* 2003, 31(Pt6), 1191–1197.
- [14] **Jogie-Brahim S, Min HK, Fukuoka Y, Xia HZ, Schwartz LB:** Expression of alpha-tryptase and beta-tryptase by human basophils. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 113(6), 1086–1092.
- [15] **Abraham WM:** Tryptase: potential role in airway inflammation and remodeling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002, 282, L193–L196.
- [16] **Cairns JA, Walls AF:** Mast cell tryptase is a mitogen for epithelial cells. Stimulation of IL-8 production and intercellular adhesion molecule-1 expression. *J Immunol* 1996, 156(1), 275–283.
- [17] **Ludolph-Hauser D, Rueff F, Sommerhoff CP, Przybilla B:** Tryptase, a marker for the activation and localization of mast cells. *Hautarzt* 1999, 50(8), 556–561.
- [18] **Hogan AD, Schwartz LB:** Markers of mast cell degranulation. *Methods* 1997, 13(1), 43–52.
- [19] **Brown SG, Blackman KE, Heddle RJ:** Can serum mast cell tryptase help diagnose anaphylaxis? *Emerg Med Australas* 2004, 16(2), 120–124.
- [20] **Fisher MM, Baldo BA:** Anaphylaxis during anaesthesia: current aspects of diagnosis and prevention. *Eur J Anaesthesiol* 1994, 11(4), 263–284.
- [21] **Bosso JV, Schwartz LB, Stevenson DD:** Tryptase and histamine release during aspirin-induced respiratory reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1991, 88, 830–837.
- [22] **Sladek K, Szczeklik A:** Cysteinyl leukotrienes overproduction and mast cell activation in aspirin-provoked bronchospasm in asthma. *Eur Respir J* 1993, 6, 391–399.
- [23] **Ludolph-Hauser D, Rueff F, Fries C, Schöpf P, Przybilla B:** Basale Mastzelltryptase im Serum und Risiko der Insektenstichgift Allergie. *Allergologie* 1999, 22, 53–54.
- [24] **He SH, Chen HQ, Zheng J:** Inhibition of tryptase and chymase induced nucleated cell infiltration by proteinase inhibitors. *Acta Pharmacol Sin* 2004, 25(12), 1677–1684.
- [25] **He S, Gaca MD, Walls AF:** A role for tryptase in the activation of human mast cells: modulation of histamine release by tryptase and inhibitors of tryptase. *J Pharmacol Exp Ther* 1998, 286, 289–297.
- [26] **Mędrala W, Małolepszy J, Wolańczyk-Mędrala A:** Is mast cell activation during asthmatic reaction reflected in the circulation? *J Invest Allergol Clin Immunol* 1995, 5(6), 343–346.

Adres do korespondencji:

Grzegorz Gogolewski
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii AM we Wrocławiu
ul. Traugutta 57
50-417 Wrocław
tel./fax: +48 071 344 21 64
e-mail: ggogolewski@plusnet.pl

Conflict of interest: None declared

Praca wpłynęła do Redakcji: 24.01.2006 r.

Po recenzji: 25.05.2006 r.

Zaakceptowano do druku: 21.09.2006 r.

Received: 24.01.2006

Revised: 25.05.2006

Accepted: 21.09.2006