

# Žírne bunky ako potenciálny cieľ molekulárneho vodíka pri regulácii lokálneho tkanivového mikroprostredia.

Poznatky o biologických účinkoch molekulárneho vodíka ( $H_2$ ), plynného vodíka, neustále napredujú, čo je dôvodom na optimizmus viacerých zdravotníckych pracovníkov pri zvládaní viacerých ochorení, vrátane spoločensky významných (zhubné nádory, diabetes mellitus, vírusové hepatitídy duševné poruchy a poruchy správania).

O mechanizmoch, ktoré sú základom biologických účinkov  $H_2$ , sa však stále aktívne diskutuje. V tomto prehľade sa zameriavame na žírne bunky ako potenciálny cieľ pre  $H_2$  na úrovni špecifického tkanivového mikroprostredia.

Molekulárny vodík reguluje spracovanie prozápalových zložiek sekretómu žírnych buniek a ich vstup do extracelulárnej matrice; to môže významne ovplyvniť kapacitu metabolizmu integrovaného pufra a štruktúru imunitného prostredia lokálneho tkanivového mikroprostredia.

Vykonaná analýza poukazuje na niekoľko potenciálnych mechanizmov rozvoja biologických účinkov  $H_2$  a ponúka veľké možnosti na prenesenie získaných poznatkov do klinickej praxe.

## 1. Úvod

V súčasnosti narastá množstvo údajov, ktoré podporujú účasť reaktívnych foriem kyslíka (ROS) na iniciácii a rozvoji zápalu počas chorobného procesu v rôznych vekových obdobiach jedince [1, 2, 3, 4, 5].

Nadmerná produkcia ROS má za následok oxidačný stres, ktorý prispieva k progresii zápalového procesu [6, 7, 8, 9]. V špecifickom tkanivovom mikroprostredí je úloha žírnych buniek (MC) pri regulácii lokálnej homeostázy a metabolického prostredia integrovaného pufra kritická.

Na jednej strane MC exprimujú širokú škálu receptorov, ktoré poskytujú vysoko citlivé mechanizmy na vytvorenie selektívnej reakcie na vonkajšie a vnútorné výzvy.

Na druhej strane môžu MC selektívne vylučovať rôzne triedy mediátorov a alternatívne profily cytokínov a chemokínov, čím poskytujú ciele účinky na imunitnú a stromálnu krajinu špecifického tkanivového mikroprostredia.

Nástroje MC sú tri základné triedy mediátorov – vopred vytvorené mediátory, mediátory odvodené od lipidov a viaceré cytokíny, chemokíny a rastové faktory vytvorené po stimulácii MC na potrebnú modifikáciu fyziologických reakcií a imunitných funkcií [1011].

MC majú osobitný význam pri vývoji prozápalového pozadia, regulujúceho stav mnohých buniek imunitnej a stromálnej krajiny a extracelulárnej matrice spojivového tkaniva [12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21].

ROS majú potenciál modifikovať a aktivovať MC sekrečnú aktivitu je dobre známa [22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32]. Pri oxidačnom strese sa MC stávajú základnou štruktúrnou a funkčnou zložkou a regulácia tejto zložky môže ovplyvniť

integrálny stav miestneho tkanivového mikroprostredia a jeho odolnosť voči rôznym výzvam. Preto je zaujímavé hľadať nové molekulárne činidlá, ktoré môžu využívať vlastnosti MC na manipuláciu lokálneho zápalu – jedno z týchto činidiel, H<sub>2</sub>, má osobitný význam.

Mechanizmy, ktoré sú základom biologických účinkov H<sub>2</sub>, vrátane protizápalových, antiapoptotických, neuroprotektívnych, rádioprotektívnych, adaptívnych, homeostatických atď., boli objasnené, ale nedostatočne [ 33 , 34 , 35 ,36 , 37 , 38 , 39 , 40 ].

V tejto štúdii sa MC považujú za potenciálne H<sub>2</sub> ciele pri regulácii homeostázy integrovaného pufrového metabolického prostredia extracelulárnej matrice a imunitnej krajiny špecifického tkanivového mikroprostredia. Enzýmy uvoľňované MC počas zápalu, ktoré môžu byť bodom vplyvu pre H<sub>2</sub>, sú atraktívnymi bodmi diskusie.

Aktivácia MC je sprevádzaná zvýšenými hladinami ROS. Vzhľadom na to, že MC alebo makrofágy produkujú ROS v ranom štádiu zápalovej reakcie, H<sub>2</sub> možno použiť v najskorších štádiách tvorby lokálnych zápalových ložísk. H<sub>2</sub> je teda úplne integrovaný do zoznamu činidiel, ktoré môžu nepriamo ovplyvniť aktivitu MC prostredníctvom účinku na ROS.

K dnešnému dňu existuje len niekoľko výskumných štúdií týkajúcich sa účinku H<sub>2</sub> na biológiu MC. Expozícia H<sub>2</sub> viedla k zníženiu migrácie a sekrečnej aktivity MC a zníženiu rozsahu zápalových reakcií vo viacerých orgánoch [ 41 , 42 , 43 ]. Okrem toho experiment preukázal pozitívne účinky H<sub>2</sub> na remodeláciu dermis kože v dôsledku stavu MC [ 44 ]. To však zjavne nestačí na odhalenie skutočného potenciálu MC pri vývoji biologických výsledkov H<sub>2</sub>.

Tento prehľadový dokument je zameraný na zameranie pozornosti mnohých odborníkov na MC ako potenciálny cieľ H<sub>2</sub> pod svojimi terapeutickými účinkami na patogenézu stavov sprevádzaných akútnym a chronickým zápalom, ktorých vznik je primárne spôsobený zmenami v bunkovej krajine špecifického tkanivového mikroprostredia a stavmi integrovaného pufrového metabolického prostredia extracelulárnej matrix.

## **2. Molekulárny vodík ako perspektívny prostriedok na reguláciu stavu integrovaného tlmivého metabolického prostredia lokálneho tkanivového mikroprostredia**

H<sub>2</sub> je dvojatómový plyn pozostávajúci z dvoch navzájom kovalentne viazaných atómov vodíka. Bunková biologická dostupnosť H<sub>2</sub> je extrémne vysoká vďaka jeho jedinečným fyzikálno-chemickým vlastnostiam. Jeho malá veľkosť, nízka hmotnosť, neutrálny náboj a nepolárna povaha v kombinácii s vysokou rýchlosťou difúzie mu umožňujú voľne prenikať cez bunkové membrány a difundovať do mitochondrií a jadra [38 , 39 , 45 ] .

Boli preukázané terapeutické a profylaktické účinky H<sub>2</sub> na rôzne orgány. H<sub>2</sub> má antioxidantné vlastnosti, pretože okamžite pôsobí proti hydroxylovým radikálom [ 46 ] a znižuje hladiny peroxydusitanu [ 37 ]. Vďaka svojmu antioxidantnému pôsobeniu udržiava H<sub>2</sub> stabilitu genómu množstvom markerov spomaľujúcich procesy bunkového starnutia a zabezpečuje modifikáciu histónov a udržiavanie telomér

[ 37 ]. Okrem toho môže H<sub>2</sub> inhibovať zápalové procesy a kontrolovať imunitný systém, mechanizmy bunkovej smrti (apoptóza, autofágia a pyroptóza), regulačnú dráhu mTOR, autofágiu, apoptózu a mitochondriálne zdravie [ 37 , 41 , 47 , 48 , 49 50 , 51 ] .

Zápal je vyvolaný uvoľňovaním prozápalových cytokínov, ktoré sú v najväčšom množstve produkované imunokompetentnými bunkami, vrátane makrofágov, MC a neutrofilov. Výsledná nekontrolovaná búrka cytokínov môže viesť k ťažkým stavom s akútnym alebo chronickým zápalom. Mitochondrie generujúce veľké množstvá najpotenciálnejšieho hydroxylového radikálu •OH sa javia ako jeden z hlavných zdrojov ROS. H<sub>2</sub> môže selektívne neutralizovať •OH vytvorenú v mitochondriách a tým produkovať svoje správne účinky [ 52 , 53 , 54 , 55 ] .

Ako sa ukázalo, ROS poskytuje aktiváciu zápalu NLRP3 a to zase spúšťa produkciu prozápalových cytokínov. H<sub>2</sub> prispieva k inhibícii aktivácie zápalu NLRP3 potlačením oxidačného stresu. Táto skutočnosť je spojená s jeho profylaktickým účinkom súvisiacim so zápalovými ochoreniami, vrátane tých v presymptomatickom stave [ 56 , 57 ] .

Nedávno sa objavili zaujímavé výsledky výskumu podporujúce účinnú aplikáciu H<sub>2</sub> ako nového protinádorového činidla a dokazujúce jeho účinok na zmiernenie vedľajších účinkov liečby rakoviny. Pozoruhodné je, že mechanizmy tvorby účinkov H<sub>2</sub> nie sú spôsobené len vyrovnávaním •OH, ale aj reguláciou génovej expresie [ 55 ] . Uvádza sa o rádioprotektívnych účinkoch H<sub>2</sub> na základe eliminácie •OH vplyvom ionizujúceho žiarenia [ 58 ] .

Boli opísané aj neuroprotektívne účinky H<sub>2</sub> v dôsledku antioxidantných, protizápalových, antiapoptotických účinkov, regulácie autofágie, modulácie mitochondriálnej funkcie a hematoencefalickej bariéry. Ako bolo preukázané, H<sub>2</sub> má ochranný účinok na ischemické poškodenie nervového systému, traumatické poranenia, subarachnoidálne krvácanie, neuropatickú bolesť, neurodegeneratívne ochorenia, kognitívne dysfunkcie, depresiu atď. [ 59 ] .

Uvádza sa, že H<sub>2</sub> má rôzne možnosti nepriameho pôsobenia, ktoré sú sprostredkované produkciou rôznych biologicky aktívnych látok za vzniku chronických účinkov [ 35 ] . Avšak hlavné mechanizmy H<sub>2</sub> sú ešte ďaleko od odhalenia a v súčasnosti je potrebné ďalšie hľadanie tkanivových a intracelulárnych cieľov H<sub>2</sub> .

Je potrebné poznamenať, že účinky molekulárneho vodíka na konkrétne tkanivové mikroprostredie môžu závisieť od spôsobu príjmu: pitie hydrogenovanej vody, inhalácia s vodíkom, intravenózne injekcie fyziologického roztoku bohatého na vodík, podávanie tabliet na odvodnenie vodíka atď. schopnosť H<sub>2</sub> difundovať cez tkanivá, možno predpokladať, že dosiahnutie jeho najvyššej koncentrácie v určitom okamihu je možné v tých orgánoch, ktoré sú akousi vstupnou bránou pre vstup H<sub>2</sub> .

Napríklad liečebné kúpele s H<sub>2</sub> bude prospešnejšia na liečbu kožných ochorení a na účely prevencie je najvhodnejšie používanie pitnej vody obohatenej o H<sub>2</sub> [ 60 ] . Zároveň je celkom zrejmé, že ak je potrebné vytvárať najvyššie koncentrácie H<sub>2</sub> v tkanivách, inhalácia vodíka môže byť najúčinnnejším spôsobom.

### 3. Žirne bunky sú kľúčovými regulačnými hráčmi v orgánovo špecifickom tkanivovom mikroprostredí

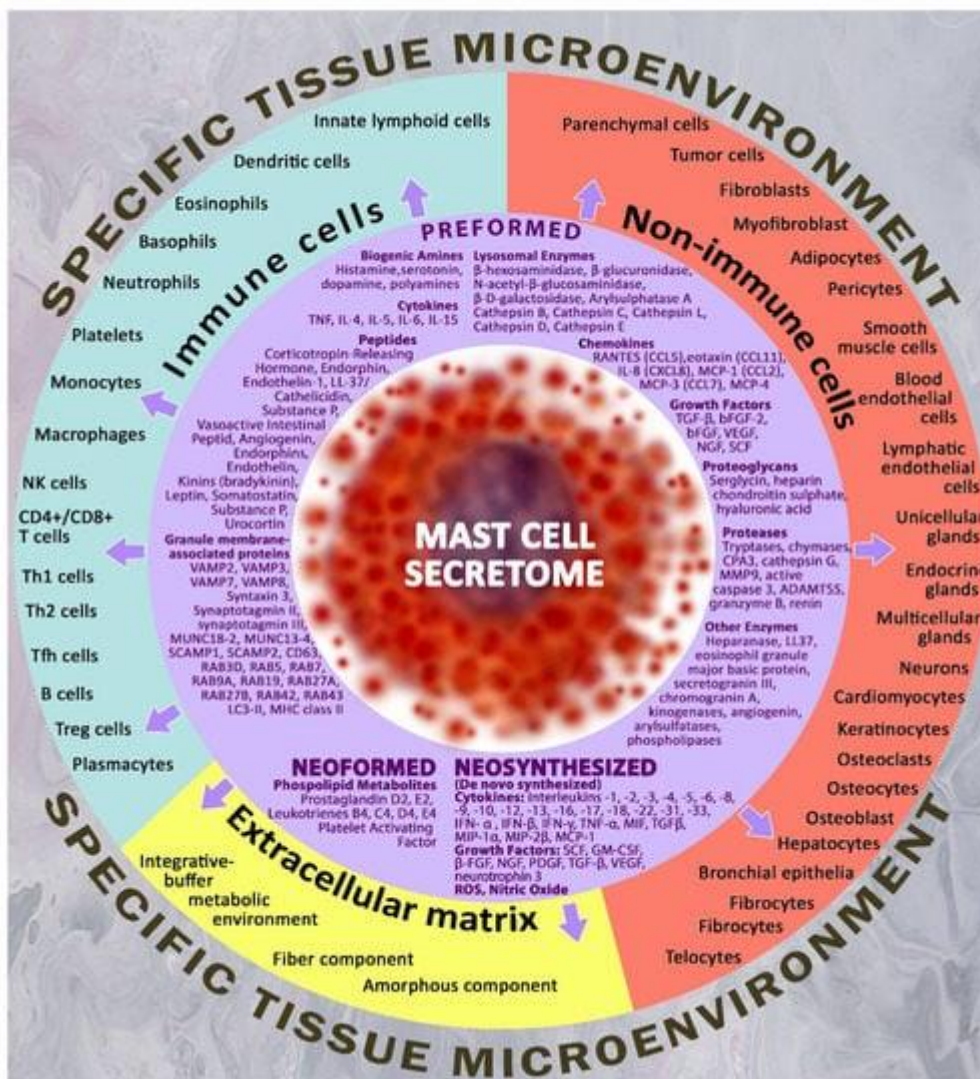
Stav špecifického tkanivového mikroprostredia reprezentovaného cievmi, bunkovou zložkou a extracelulárnou matricou je rozhodujúci pri tvorbe patologického ložiska. Každý orgán má špecializované bunkové zhľuky, ktoré využívajú správne regulačné mechanizmy na udržanie lokálnej homeostázy. MC sa aktívne podieľajú na riadení bunkových kooperácií, monitorujú väčšinu kľúčových parametrov bunkového mikroprostredia [ 10 , 61 , 62].

Heterogenita MC určuje ich špecifickú úlohu pre každý stav orgánovo špecifického tkanivového mikroprostredia. Fenotypová plasticita MC vytvára veľký potenciál pre tvorbu subpopulácií so špecializovanými vlastnosťami v dôsledku epigenetických mechanizmov na úrovni lokálneho mikroprostredia. Najmä vyvážená regulácia adaptácie MC na špecifické tkanivové mikroprostredie sa dosahuje v každom špecifickom časovom bode v dôsledku rôznych mechanizmov, vrátane účinkov tryptázy na DNA [ 63].

Jedinečnosť MC spočíva na jednej strane v mimoriadnej kombinácii prispôbeného sensorického aparátu na informovanie zmysluplných znakov metabolického prostredia integrovaného pufru a na druhej strane v multifunkčnom efektorovom aparáte reprezentovanom sekretómom. Zmeny existujúce v tkanivovom mikroprostredí zaznamenávajú MC pomocou viacerých receptorov, vrátane povrchových receptorov IgG, receptorov podobných Toll, lektínových receptorov typu C, receptorov podobných génu I indukateľných kyselinou retinovou, receptorov podobných doméne oligomerizácie nukleotidov, siglekov receptory spojené s G-proteínom, lipidové mediátorové receptory, alarmínové receptory, leukocytové Ig-podobné receptory, cytokínové receptory, integríny, tetraspaníny, jadrové receptory atď. [64 , 65 ] .

V prípade nealergickej adekvátnej aktivácie MC a výziev bunkového mikroprostredia môžu MC s vysokou selektivitou vylučovať rôzne biologicky aktívne látky, ktoré možno klasifikovať ako preformované mediátory a mediátory, ktoré sa resyntetizujú počas procesu Aktivácia MC. Vopred nahromadené sekretómové produkty predstavujú biogénne amíny (histamín, polyamíny, dopamín, serotonín), proteázy (chymáza, karboxypeptidáza A, trypáza, katepsín G, granzým B, metaloproteinázy) a enzýmy (kinogenázy, heparanáza, angiogenín, aktívna kaspáza-3), vrátane lyzozómových enzýmov ( $\beta$ -hexosaminidáza,  $\beta$ -glukuronidáza,  $\beta$ -D-galaktozidáza, arylsulfatáza A, katepsíny), proteoglykány (heparín, chondroitín sulfát), cytokíny (TNF, IL-4, IL-15 atď.), chemokíny (RANTES, eotaxín, IL-8, MCP-1 atď.), rastové faktory (TGF- $\beta$ , bFGF, EGF, VEGF, NGF, FGF-2, SCF, PDGF), ako aj početné regulačné peptidy (kortikoliberín, endorfín, endotelín-1, látka P, vazooaktívny črevný peptid, angiogenín, bradykinín, leptín, renín, somatostatín atď. .). Resyntetické produkty zahŕňajú cytokíny odvodené z buniek, rastové faktory, mitogény, chemokíny odvodené od MC a rôzne lipidové metabolity, najmä prostaglandíny a leukotriény. [66 , 67 ] ( **obrázok 1** ).





**Obrázok 1.** Ciele pre komponenty sekretómu žírnych buniek v špecifickom tkanivovom mikroprostredí. Obrázok ukazuje hlavné ciele špecifického tkanivového mikroprostredia pre žirne bunky, vrátane neimunitných buniek, imunokompetentných buniek a cieľov extracelulárnej matrice. Arzenál biologicky aktívnych látok MC pre sekréciu predstavuje široká škála preformovaných, neoformovaných a neosyntetizovaných mediátorov, čo umožňuje vysoko selektívnu reguláciu stavu bunkových a extracelulárnych cieľov v rámci stanovených fyziologických konštánt. Ovplynvením biosyntetických a sekrečných aktivít žírnych buniek je teda molekulárny vodík schopný nepriamo regulovať kľúčové parametre lokálneho mikroprostredia v rámci obmedzených tkanivových kompartmentov a výklenkov.

Fenotypová plasticita MC je ovplyvnená reakciami na špecifické zápalové podnety, čo má za následok ich dlhotrvajúce účinky polarizácie na adaptívne imunitné reakcie. Vzhľadom na vplyv ROS na metyláciu DNA [ 68 ] sa za určitých podmienok pravdepodobne vytvorí prozápalový fenotyp MC. Keďže MC sú dlhoveké a môžu byť vystavené viacerým cyklom aktivácie, pravdepodobne získajú skúsenosti v reakcii na opakované stimuly. Takáto „trénovaná imunita“ po expozícii patogénu bola preukázaná medzi rôznymi imunokompetentnými bunkami [ 69 ]. Schopnosť MC regranulovať kontrastuje s aktivitou väčšiny ostatných imunitných buniek, ktoré po aktivácii podliehajú apoptóze [ 70 ]. Preto majú MC veľký potenciál na remodeláciu tkaniva prostredníctvom indukovanej kolagénovej fibrilogenézy, angiogenézy, hojenia

rán atď., bez dosiahnutia vysokých kvantitatívnych indexov na jednotku plochy tkaniva.

Keďže sú MC bezprostrednou súčasťou rozvíjajúcich sa adaptačných a patologických mechanizmov prostredníctvom sekretómových komponentov, slúžia ako informatívny marker progresie ochorenia a predstavujú sľubný terapeutický cieľ. Zvlášť dôležité sú špecifické MC proteázy – tryptáza, chymáza a karboxypeptidáza A3 [ [71](#) , [72](#) , [73](#) ]. Sekrečné mechanizmy proteáz a rôznych sekretómových zložiek poskytujú rôzne možnosti na vylučovanie látok s vysokou selektivitou do extracelulárnej matrice, čím vytvárajú široké spektrum biologických účinkov [ [74](#) , [75](#) , [76](#) , [77](#) ].

#### 4. Žirne bunky a zápal

MC hrajú ústrednú tému pri iniciácii, zosilnení a regulácii zápalu. Výrazne zvýšený počet MC a aktivácia degranulačných mechanizmov v tkanivách so zápalovými javmi sľubuje vývoj nových terapeutických algoritmov zameraných na ciele reguláciu uvoľňovania špecifických mediátorov. Pri zápale sa počet MC v tkanive dramaticky zvyšuje. Aktivované MC promptne degranulujú a uvoľňujú bioaktívne molekuly zo sekrečných granúl prostredníctvom mnohých mechanizmov, ktoré zabezpečujú selektivitu ich vstupu do extracelulárnej matrice [ [20](#) , [76](#) , [77](#) ]. Aktivované MC reagujú počas akútneho a chronického zápalu okrem sekretómových zložiek a uvoľňujú ROS. Ďalej je fenotyp MC v tkanivách so zápalom charakterizovaný zvýšenou hustotou receptora X2 spojeného s G proteínom (MRGPRX2). Aktivácia MC má za následok uvoľnenie mnohých bioaktívnych zlúčenín, ktoré zohľadňujú priestorové, časové a chemicko-fyzikálne vlastnosti lokálneho tkanivového mikroprostredia, korigujú lokálnu homeostázu počas vývoja zápalu a následnej obnovy homeostázy na normálne hodnoty. Každý z bodov intracelulárneho spracovania zápalových mediátorov v MC a postsekrečný metabolizmus sú teda účinnými cieľmi pre moduláciu zápalu pomocou tropických činidiel. Jedným takým činidlom môže byť H<sub>2</sub> .

Aktivácia MC je riadená niekoľkými receptormi: Fc  $\epsilon$  RI, Toll-like receptors (TLR), KIT receptor, komplementové receptory C5a a C3a, MRGPRX2 atď. [ [78](#) , [79](#) , [80](#) ]. Pri degranulácii MC uvoľňujú tkanivá mediátory s vysokou prozápalovou aktivitou, vrátane špecifických proteáz (tryptáza, chymáza a karboxypeptidázy); prozápalové cytokíny (interleukín (IL)-4,5,6,15), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ); vaskulárne endotelové rastové faktory (VEGF); biogénne amíny (histamín); hydrolázy, ktoré neutralizujú patogény ( $\beta$ -hexosaminidáza) [ [20](#) , [71](#) , [72](#) , [73](#) , [81](#) , [82](#) ]. Najmä aktivácia MC je charakterizovaná zvýšením intra- a extracelulárneho ROS [ [83](#) , [84](#) ]. Dôležité je, že predĺžený pobyt MC v ohnisku zápalu vedie k chronickej aktivácii sprevádzanej zvýšenou expresiou Fc  $\epsilon$  RI a MRGPRX2 receptorov v MC, a teda k zvýšenej citlivosti na aktivačné signály špecifického tkanivového mikroprostredia [ [67](#) , [85](#) ]. Je samozrejmé, že táto situácia každým kruhom zvýši sekréciu cytokínov, chemokínov a enzýmov s prozápalovou aktivitou.

MC za normálnych fyziologických podmienok sa teda budú líšiť od MC v patologickom zameraní charakterizovanom zápalovým mikroprostredím. Tieto údaje poskytujú sľubné príležitosti na zacielenie H<sub>2</sub> na špecifické vlastnosti MC v tkanivách so zápalovým procesom.

## 5. Reaktívne druhy kyslíka v mechanizmoch aktivácie sekrečných dráh žírnych buniek

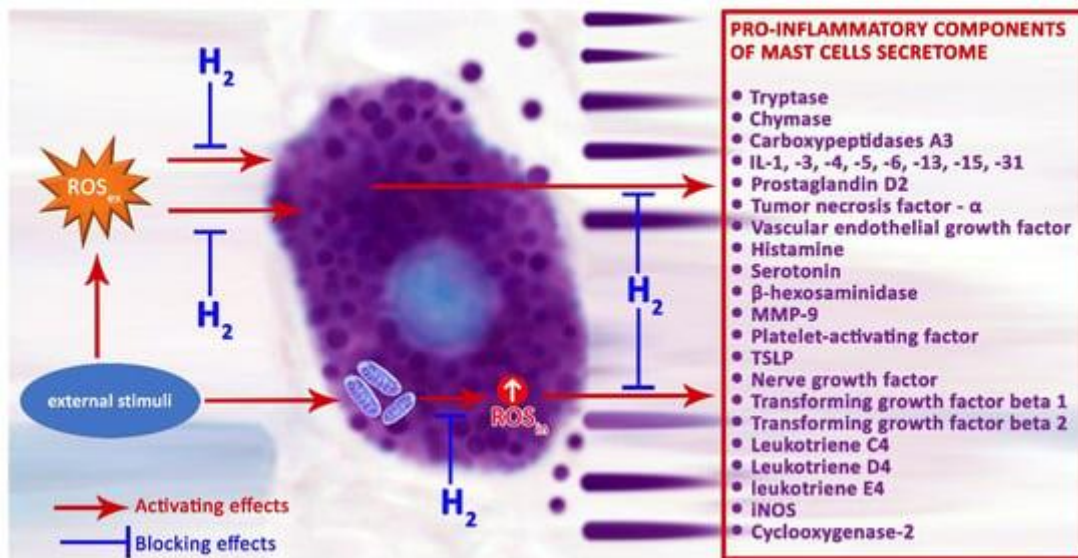
Uvoľňovanie intracelulárnych a extracelulárnych ROS ( $ROS_{in}$  a  $ROS_{ex}$ ) má vplyv na imunokompetentné bunky vrátane makrofágov, neutrofilov a MC [ 31 , 86 , 87 , 88 ]. Je známe, že v závislosti od koncentrácie ROS môžu mať škodlivý účinok na bunkové makromolekuly a spolu s tým pôsobiť ako dôležité mediátory zapojené do regulácie bunkového rastu a diferenciácie, vrátane rôznych typov bunkovej smrti [ 89 , 90 , 91 , 92 , 93 , 94 ]. ROS môžu priamo (ako mutagény) a nepriamo (ako poslovia a regulátory) ovplyvňovať mnohé štrukturálne a funkčné aspekty bunkovej biológie. Nadbytok ROS môže mať za následok genómové mutácie, ale čo viac, môže spôsobiť ireverzibilnú oxidačnú modifikáciu proteínov (oxidáciu a peroxidáciu proteínov), lipidov a proteoglykánov, narušiť ich funkciu a prispieť aj k patologickým zmenám [41 ] . Naopak, lokálne ROS v nízkych koncentráciách sú kritické ako redoxné signálne molekuly v mnohých signálnych dráhach zapojených do udržiavania intracelulárnej homeostázy (MAPK/ERK, PTK/PTP, PI3K-AKT-mTOR atď.) a do regulácie kľúčových transkripčných faktorov (NF $\kappa$ B /I $\kappa$ B, Nrf2/KEAP1, AP-1, p53, HIF-1 atď.) [ 95 ]. Preto môže ROS regulovať mnohé bunkové funkcie vrátane proliferácie, diferenciácie, migrácie a apoptózy. Základné štúdie molekulárnych mechanizmov biologických účinkov ROS a potenciálu ich sily budú základom pre vývoj nových terapeutických prístupov.

Ako bolo opakovane dokázané, degranulácia MC v dôsledku chemických látok (soli Hg a Au, látka 48/80,  $Ca^{2+}$  ionofóry atď.) a fyziologických stimulov (antigény, neurotrofický rastový faktor, látka P atď.) je sprevádzaná zvýšeným obsahom ROS v cytosóle [ 21 , 23 , 96 , 97 , 98 ]. Superoxid ( $O_2^-$ ) a peroxid vodíka ( $H_2O_2$ ) sú dve hlavné zložky ROS v MC [ 99 , 100 , 101 ]. Po aktivácii MC sa  $ROS_{in}$  rýchlo uvoľní, pričom vrchol dosiahne v priebehu niekoľkých minút [21 , 22 , 83 ]. Imunitná aktivácia po identifikácii antigénu komplexom IgE-Fc $\epsilon$ RI, ako aj neimunologická aktivácia thapsigarginom, ionomycínom a inými zlúčeninami, je sprevádzaná zvýšením  $ROS_v$  [ 83 , 102 , 103 ]. Na rozdiel od  $ROS_v$ , neexistuje konsenzus týkajúci sa vydania  $ROS_{ex}$ . Okrem  $ROS_{ex}$  uvoľnených výlučne z MC sú žirne bunky tiež vystavené  $ROS_{ex}$  action v dôsledku blízkosti makrofágov a iných imunokompetentných buniek [ 86 , 104 ].

K dnešnému dňu sú viaceré experimentálne údaje kľúčovou súčasťou ROS pri regulácii degranulácie MC, pokiaľ ide o modely in vitro a in vivo.  $ROS_{in}$  sa aktívne podieľa na aktivácii základných intracelulárnych signálnych dráh a môže stimulovať produkciu množstva prozápalových mediátorov MC. V mitochondriách MC je prítomných viacero zdrojov ROS, ktoré zahŕňajú elektrónový transportný reťazec, dehydrogenázy v matrici, proteíny medzimembránového priestoru, monoaminoxidázy vo vonkajšej membráne atď. [31 , 105 ] . Tieto enzýmy tvoria  $O_2^-$ , ktorý je ďalej zdrojom  $H_2O_2$  a hydroxylové radikály  $\bullet OH$ . MC produkujú ROS po stimulácii vysokoafinitných IgE receptorov (Fc epsilon RI). Ako je známe, existujú ROS-regulované intracelulárne a/alebo plazmatické membránové  $Ca^{2+}$  kanály MC. V MC je aktivita zásobníkového  $Ca^{2+}$  kanála (SOC) regulovaná  $O_2^-$  a  $H_2O_2$ . Generovanie  $H_2O_2$  je závislé od aktivít kinázy rodiny Src a fosfatidylinozitol-3-kinázy. Súčasne je tvorba  $O_2^-$  závislá od  $Ca^{2+}$  v extracelulárnom prostredí. Generovanie  $O_2^-$  a  $H_2O_2$  oddelením signálnych mechanizmov recipročne regulujú aktivitu SOC v MC, ktorá je prezentovaná v signalizácii  $Ca^{2+}$  a aktivite sekrecie mediátora [ 23 , 101 ]. Podmienky, ktoré podporujú tvorbu ROS v MC, môžu viesť k aktivácii MC prostredníctvom vápnikovej signalizácie, vrátane hypoxie, alergie a expozície ligandom receptora arylových uhlíkov [ 27 , 106 , 107 ].



ROS produkované NADPH oxidázou regulujú prozápalovú odpoveď MC [ 83 ]. Pravidelné mitochondriálne funkcie sú nevyhnutné na zabezpečenie fyziologickej bunkovej dynamiky a ich dysfunkcia spúšťa rozvoj mnohých porúch, vrátane porúch imunitného systému. Vplyv vonkajších faktorov na MC môže zvýšiť produkciu  $H_2O_2$  za účasti mitochondriálneho komplexu III, čím sa zvyšuje sekrécia histamínu a serotonínu MC [ 108 ]. Použitie  $H_2$  ako látka s antioxidačnými vlastnosťami je patogeneticky najkritickejším mechanizmom umožňujúcim zníženie degranulačnej aktivity MC a v dôsledku toho teoreticky sľubný potenciál na zníženie zápalového pozadia v špecifickom tkanivovom mikroprostredí (obrázok 2 ). Protónový gradient cez vnútornú mitochondriálnu membránu je hlavnou hnacou silou mitochondriálnej produkcie ROS a môže byť modifikovaný zástupcami rodiny mitochondriálnych uncoupling proteínov (UCP). Z nich je UCP2 odpojená oxidačná fosforylácia so súčasným znížením produkcie ROS účinným regulátorom funkcie MC [ 109 , 110 , 111 ]. Nedávne dôkazy naznačujú, že UCP2 a mitochondriálna translokácia regulujú degranuláciu MC [ 112 ]. UCP2 nielenže neutralizujú ROS, ale tiež zabraňujú ich tvorbe, pričom ovplyvňujú degranuláciu MC nepriamo prostredníctvom zvýšenej koncentrácie  $Ca^{2+}$  [ 113 ]. Preto majú aktivátory UCP2 potenciál znižovať produkciu mitochondriálnych ROS [ 114 ].



**Obrázok 2.** Možné mechanizmy regulácie  $H_2O_2$  na sekrečných dráhach prozápalových mediátorov mastocytov.

ROS môže spôsobiť reverzibilné posttranslačné zmeny v proteínoch zapojených do intracelulárnej signalizácie. Napríklad konkrétne proteíny obsahujú cysteínové zvyšky, ktoré majú schopnosť oxidácie. Každá z týchto modifikácií môže zmeniť aktivitu proteínu, a tým ovplyvniť jeho funkciu v signálnej transdukčnej dráhe [ 41 , 115 ].

Jednou z centrálnych udalostí sprostredkovaných vplyvom ROS a zmien v redoxnom stave bunky je zvýšená cytoplazmatická koncentrácia  $Ca^{2+}$ , ktoré sú kľúčové v mechanizmoch degranulácie MC [ 116 , 117 , 118 ]. Súčasne zmena intracelulárnej koncentrácie  $Ca^{2+}$  ovplyvňuje aj tvorbu ROS [ 88 ]. Aktivácia MC prichádza s produkciou ROS; ROS regulujú rôzne signálne dráhy, čím zabezpečujú uvoľňovanie zápalových mediátorov a produkciu rôznych cytokínov. Proteínové tyrozínfosfatázy (PTP) sú superrodinou enzýmov, ktoré sú hlavnými cieľmi pre ROS v dôsledku nukleofilného cysteínu citlivého na oxidáciu na ich aktívnom mieste



[119]. Ako bolo uvedené, sú možné priame a nepriame regulácie proteínových tyrozínfosfatáz na báze Cys I. a II. triedy (PTEN, LMW-PTP, SHP-2, PTP-PEST, PTP1B, DEP-1, TC45, LAR atď.). Je známe, že fosfatázy SHP-1, SHP-2 a PTEN sa podieľajú na aktivácii MC [120, 121, 122]. Inhibícia fosfatázy  $H_2O_2$  indukuje fosforyláciu tyrozínových zvyškov  $\beta$ - a  $\gamma$ - podjednotiek Fc $\epsilon$ RI, príliv  $Ca^{2+}$  a sekrečnú aktivitu MC [123].

Preto môžu byť redoxne regulované proteíntyrozínfosfatázy cieľom nových možností liečby alergií alebo zápalových ochorení pomocou  $H_2$  [124]. Aktivácia proteínkinázy C závislá od ROS môže byť jedným z mechanizmov regulácie MC pomocou  $H_2$  [125]. Treba tiež poznamenať, že adaptorový proteín LAT (linker pre aktiváciu T buniek) môže slúžiť ako cieľ pre ROS; interakcia s týmto proteínom podporuje indukciu Fc $\epsilon$ RI-dependentnej dráhy aktivácie MC [126]. Naopak, nízkoúrovňové lokálne ROS sú kľúčové ako molekuly redoxnej signalizácie v rôznych dráhach podieľajúcich sa na bunkovej homeostáze (MAPK/ERK, PTK/PTP, PI3K-AKT-mTOR), ako aj ako regulátory kľúčových transkripčných faktorov (NF $\kappa$ B/ IKB, Nrf2/KEAP1, AP-1, p53, HIF-1).

ROS teda môže mať rozhodujúcu úlohu pri regulácii signalizačnej kaskády Fc $\epsilon$ RI pre degranuláciu MC. Ako bolo uvedené, existuje veľa potenciálnych cieľov MC, ktoré sú citlivé na účinky ROS. Výskum skúmajúci vplyv ROS na rôzne cesty aktivácie MC, najmä na dráhu závislú od Fc $\epsilon$ RI, poskytuje veľké príležitosti na ďalší vývoj a implementáciu liekov šitých na mieru na báze antioxidantov a inhibítorov vznikajúcich pri produkcii ROS do klinickej praxe [16, 41].  $H_2$  môže byť použitý ako taký prostriedok, jeho antioxidačné vlastnosti sú široko diskutované [45, 52, 127].  $H_2$  môžu byť použité na účinné terapeutické pôsobenie na patológie spojené s MC, predovšetkým atopického pôvodu.  $H_2$  aplikovaný pomocou rôznych prístupov môže pôsobiť ako blokátory sekrečnej aktivity MC, čo obmedzuje ich potenciál vytvárať prozápalovú pôdu v špecifickom tkanivovom mikroprostredí a môže byť použitý na liečbu viacerých systémových zápalových a alergických porúch [41, 42]. Perorálne požitie vody so zvýšeným obsahom  $H_2$  eliminovalo u myší okamžitú alergickú reakciu [41]. Konkrétne,  $H_2$  zoslabuje fosforyláciu Lyn asociovaného s Fc $\epsilon$ RI a jeho downstream signálnu transdukciu, čím inhibuje aktivitu NADPH oxidázy a znižuje  $H_2O_2$  generácie. Autori tiež preukázali, že pri okamžitej alergickej reakcii môže  $H_2$  vyvinúť svoj priaznivý účinok v dôsledku modulácie rôznych neznámych špecifických signálnych dráh [41].

Pri indukovanom intracerebrálnom krvácaní simulovanom u samcov myší liečba vodíkom znížila fosforyláciu Lyn kinázy a uvoľňovanie tryptázy; znížená akumulácia a degranulácia MC, čo bolo nakoniec sprevádzané oslabeným narušením hematoencefalickej bariéry; znížený edém mozgu; a poskytli lepší neurologický stav [42]. Okrem toho sa zistilo, že podávanie vody bohatej na  $H_2$  znižuje kožnú infiltráciu MC pri liečbe atopickej dermatitídy a sekréciu prozápalových cytokínov, ako je interleukín IL-1 $\beta$  a IL-33 [43]. ROS v a ROS vznikajúce pri aktivácii MC v prísnej časopriestorovej závislosti teda môžu byť rozhodujúce pre ciele pôsobenie  $H_2$ .

## 6. Predformované komponenty sekretómu mastocytov – zápalové stimulanty

Aktivácia MC vedie k uvoľneniu vopred vytvorených mediátorov, z ktorých niektoré majú výrazné prozápalové účinky. Okrem toho chronická aktivácia MC indukuje tvorbu zvýšenej citlivosti na niekoľko zložiek špecifického tkanivového mikroprostredia v dôsledku adaptácie receptorového aparátu. To vyvoláva vyššiu sekréciu biogénnych amínov, cytokínov a proteáz. Zoznam zápalových mediátorov MC je veľmi rôznorodý: špecifické proteázy, histamín, interferón-gama, IL1- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , -

6, -8 a -18, TNF $\alpha$ , LTC4/LTD4, NO, VEGF, NGF, GM-CSF urokortín, LIF, INF-a, IFN-p, atď. [ [14](#) , [128](#) , [129](#) , [130](#) ]. V tomto prehľade by sme však chceli podrobnejšie zvážiť špecifické MC proteázy, ktoré sú spojené s ich vysokým obsahom v MC a vysokou prozápalovou biologickou aktivitou.

### 6.1. Proteázy špecifické pre žirne bunky

Ako bolo uvedené, existujú tri špecifické proteázy ľudských MC: tryptázy, chymáza a karboxypeptidáza A3. Štúdie biologickej úlohy týchto enzýmov, ich aktivity a inhibície poskytnú nové možnosti v cielenej regulácii zápalov špecifického tkanivového mikroprostredia a súvisiacich porúch.

#### 6.1.1. tryptáza

Je zrejmé, že uvoľňovanie tryptázy pri aktivácii MC, riadené v čase a priestore tkanivového mikroprostredia, je najdôležitejšou udalosťou pre rozvoj zápalového procesu. Tryptáza sa vyznačuje vysokou biologickou aktivitou, ktorá má vplyv na stav viacerých bunkových a nebunkových zložiek tkanivového mikroprostredia [ [73](#) , [123](#) , [131](#) , [132](#) ]. Je pozoruhodné, že secernované MC proteázy podporujú ďalšiu zosilnenú degranuláciu pomocou autokrinného mechanizmu a zvyšujú sekrečnú aktivitu iných imunokompetentných buniek.

Zoznam stavov so zápalovými procesmi charakterizovanými postihnutím MC tryptázy je pomerne dlhý, vrátane kardiovaskulárnych, respiračných, tráviacich, reprodukčných, nervových porúch (okrem iného roztrúsenej sklerózy a autoimunitnej encefalomyelitídy), ako aj muskuloskeletálneho systému, kožných porúch, náhlych novorodencov úmrtný syndróm, sepsa atď. Tryptáza má osobitný význam v mechanizmoch onkogenézy, pričom má rôzne cieľové body aplikácie na molekulárne dráhy progresie ochorenia.

V každom stave má tryptáza svoje správne molekulárne ciele na bunkách alebo zložkách extracelulárnej matrice. Molekulárne účinky tryptázy na úrovni tkanivového mikroprostredia možno rozlíšiť na prozápalové alebo protizápalové. Tryptáza najčastejšie iniciuje zápal, čo vedie k zvýšenej permeabilite kapilárnej steny, zvýšeniu migrácie neutrofilov, bazofilov, eozinofilov a monocytov mimo mikrovaskulatúru. Vyššie uvedené účinky tryptázy sú pravdepodobne sprostredkované indukovanou tvorbou kinínu, IL-1 a IL-8 v endoteli, ktorá je kombinovaná s modifikovanou syntézou intercelulárneho adhézneho proteínu ICAM-1. Ako sa ukázalo, tryptáza je úzko zapojená do procesov angiogenézy [ [133](#) , [134](#) ]. Súčasne je tvorba nových ciev kombinovaná s výraznou remodeláciou extracelulárnej matrice, ktorá súvisí predovšetkým s degradovanými amorfnými a vláknitými zložkami, vylučovanými rastovými faktormi, cytokínmi a chemokínmi a matricovými metaloproteinázami (MMP).

Spoločná sekrécia MMP a tryptázy nie je náhodná, pretože táto môže aktivovať rôzne MMP v tkanivovom mikroprostredí, syntetizované MC, ako aj inými imunitnými a stromálnymi bunkami v neaktívnej forme [ [135](#) ]. To zahŕňa MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9, MMP-13 atď. Aktiváciou MMP teda môže tryptáza poskytnúť ďalekosiahlu reštrukturalizáciu extracelulárnej matrice súvisiacej s degradovanou vláknitou zložkou a zložky základných substancií, vrátane laminínu, fibronektínu, množstva proteoglykánov, atď. Napokon výskumníci preukázali účinky tryptázy na fibroblastické

diferenciálne bunky; tieto účinky vedú k aktívnemu pohybu fibroblastických diferenciálnych buniek, mitotickému deleniu a stimulácii syntézy kolagénových proteínov. Výsledkom je, že účinky tryptázy podporujú hojenie rán a tiež spôsobujú fibrotické následky.

Tryptáza má vysokú afinitu k receptorom PAR-2, čo vyvoláva progresiu zápalových procesov. Receptory PAR-2 lokalizované v rôznych bunkách špecifického tkanivového mikroprostredia môžu mať za následok mitogénne účinky, vyvolanie edému, svrbenia a iných symptómov [ 135 ]. Okrem toho je neurogénny zápal spôsobený účinkom stimulujúcim tryptázu na receptory PAR-2 aferentných neurónov. Trvalo zvýšená expresia PAR-2 receptora v rôznych bunkách je kľúčovým regulačným mechanizmom tryptázy pri potenciácii zápalu. To poskytuje najmä funkčné podmienky na posilnenie bronchospazmu, sekrécie hlienu v sliznici v dýchacích cestách.

Zvýšená expresia PAR-2 receptorov spôsobuje progresiu artritídy v bunkách špecifických oblastí chrupavky [ 133 , 136 , 137 ]. Zvýšené množstvo PAR-2 v bunkách mäkkých tkanív značne zhoršuje pooperačný priebeh po chirurgických zákrokoch. Okrem toho je prvoradým účinkom tryptázy aktivovaná sekrécia prozápalových mediátorov bunkami špecifického tkanivového mikroprostredia, čím sa vytvára zvýšený obsah pozadia mnohých cytokínov a chemokínov.

V kontexte vyššie opísaných účinkov tryptázy je kritická progresia alergických reakcií. Výsledkom tryptázy je stimulovaná sekrécia histamínu z intracelulárnych zásob, čo následne spôsobuje nové zvýšenie extracelulárnej hladiny tryptázy. To prispieva k zapojeniu nových MC do procesu degranulácie, čím sa vytvárajú podmienky na implementáciu biologických účinkov histamínu na väčšej ploche [ 67 , 135 ]. Okrem toho v patogenéze bronchiálnej astmy tryptáza spôsobuje aktivovanú proliferáciu hladkých myocytov, fibroblastov a buniek krycieho a glandulárneho epitelu do rôznych membrán steny dýchacích ciest. Tento komplex bioefektov tryptázy znižuje priechodnosť dýchacích ciest, vrátane tej, ktorá je výsledkom edematózných javov v spojivovom tkanive bronchiálnych membrán; vytvára podmienky pre hyperreaktivitu bronchiálneho stromu na vonkajšie podnety; predlžuje kontrakciu hladkých myocytov; a spôsobuje nábor neutrofilných granulocytov a iných MC. Vzniká tak pretrvávajúci astmatický stav.

Naše štúdie vlastností populácie MC za rôznych patologických podmienok v rámci špecifického tkanivového mikroprostredia mnohých orgánov, vrátane rakoviny krčka maternice, prsníka, močového mechúra, prostaty atď., preukázali vlastnosti lokalizácie MC v špecifickom tkanivovom mikroprostredí. Pozornosť sa venuje kontaktom tryptázovo-pozitívnych MC s pericytmi, ktoré môžu stimulovať tvorbu ďalšieho súboru potrebných bunkových foriem adekvátne súčasnej situácii v rámci obmedzeného mikroregiónu. Kontakty MC s leukocytmi – najmä neutrofilmi, eozinofilmi a lymfocytmi – sú významné [ 73 ]. Prichytenie MC na hladké myocyty je bežný jav. Existujú morfológické dôkazy o kontakte MC s nervovými zakončeniami. Detekcia tryptázovo-pozitívnych MC v perineuriu môže závisieť nielen od stavu extracelulárnej matrix v nervovom kmeni, ale ovplyvňovať aj mechanizmy prenosu nervových vzruchov, čo súvisí aj s tvorbou pocitov bolesti. Často sa detegujú kolagénové vlákna prichádzajúce do kontaktu s MC, aj keď je potrebné zvážiť, že potenciál týchto kontaktov je jednoducho spôsob pripojenia pri migrácii MC [ 73 ].

Nedávne štúdie o základnej hodnote vstupu tryptázy do jadri iných buniek ukázali, že proteáza v jadrách je schopná vykonávať spracovanie jadrových histónov v N-terminálnom chvoste, a tým sa podieľať na regulácii transkripčných procesov [ 138 , 139 140 ] . Ukázalo sa, že molekuly DNA stabilizujú biologickú aktivitu tryptázy; preto proteáza, dokonca aj v neprítomnosti heparínu a iných polyaniónov sekrečných granúl, dokáže okamžite regulovať určité udalosti v bunkových jadrách počas dostatočne dlhých časových období [ 138 , 140 , 141 ]. Tento regulačný princíp epigenetickej modifikácie jadrových histónov je špecifickou funkciou ľudskej MC tryptázy [ 140 ] . Tesná kolokalizácia karboxypeptidázy A3 (CPA3) s tryptázou, ktorú možno pozorovať jej lokalizáciou v sekrečných granulách, vytvára predpoklady na zapojenie CPA3 do viacerých epigenetických účinkov [71 ] .

### 6.1.2. Chymase

Biologická úloha chymázy závisí od variantov sekrécie a je charakterizovaná špecifickými účinkami na bunkové a nebunkové ciele špecifického tkanivového mikroprostredia. Ako je známe, chymáza je úzko zapojená do atopických a zápalových procesov, angiogenézy a onkogenézy, rekonštrukcie extracelulárnej matrice a reštrukturalizácie histoarchitektoniky orgánov. Počet chymáza-pozitívnych MC v intraorgánovej populácii, mechanizmy spracovania a sekretómová degranulácia sú citlivými kritériami na pochopenie stavu vnútorných orgánov. Chymáza je rozhodujúca v signalizačných molekulárno-bunkových integračných mechanizmoch špecifického tkanivového mikroprostredia vrátane nádorového mikroprostredia. [72 , 132 , 142 ] . Chymase si zaslúži osobitný záujem vo svetle základných problémov onkológie, čo podporuje hľadanie ďalšieho štúdia špecifických MC proteáz v základnom výskume a klinickej praxi. Priame alebo nepriame účinky chymázy na tonus hladkého svalstva v kardiovaskulárnych a respiračných orgánoch, vaskulárna mikrovaskulatúrna permeabilita, imunokompetentné bunky, fibroblastické diferenciálne bunky, sekrečný epitel, regulácia bunkového delenia, rastu, diferenciácie a apoptózy, modulácia aktivity cytokínov, chemokínov a faktory rastu, remodelácia extracelulárnej matrice špecifického tkanivového mikroprostredia umožňujú rozšírenie výpovednej hodnoty histologických štúdií týkajúcich sa konkrétneho vnútorného orgánu/tkaniva.

Biologické účinky chymázy rozvíjajúce sa na úrovni špecifického tkanivového mikroprostredia začínajú od okamihu, keď vstúpi do extracelulárnej matrice. U ľudí je význam chymázy spojený s jej aktívnou hydrolýzou angiotenzínu I na angiotenzín II a podieľa sa na lokálnych a systémových mechanizmoch udržiavania krvného tlaku. Angiotenzín II zasa indukuje angiogenézu, regeneráciu, prestavbu tkaniva a rast buniek [ 67 , 143 ] . Chymáza môže podporovať získavanie imunokompetentných buniek za rôznych podmienok od mikrovaskulatúry po tkanivá. Existujú dôkazy o zvýšenej akumulácii rôznych zápalových buniek, vrátane eozinofilov, neutrofilov, lymfocytov a makrofágov, pri pôsobení chymázy [ 142 , 144 , 145 , 146 ] . V súčasnosti nie je jasné, ako chymáza sprostredkuje nábor leukocytov. Chymáza pôsobí priamo na aktivitu rôznych zložiek extracelulárnej matrice, pričom má väčší potenciál v porovnaní s tryptázou [ 135 ] . Najmä chymáza spôsobuje degradáciu fibronektínu, laminínu a vitronektínu. Sprostredkované biologické účinky chymázy sa vyvíjajú prostredníctvom aktivácie kolagenázy a niektorých MMP [ 142 , 147 ] . Zmeny v štruktúre fibronektínu a vimentínu môžu vyvolať programovanú bunkovú smrť vaskulárneho endotelu alebo anoikis v dôsledku zmeny stavu fokálnych adhézných zón a deštrukcie kinázy potrebnej na



udržanie vitálnej aktivity epitelových buniek [ [135147](#) , [148](#) ] . Výskumníci skúmajú varianty degradácie proteínov tesných spojení, čo vedie k zvýšenej permeabilite endotelu, črevného epitelu a epidermis [ [144](#) , [149](#) , [150](#) ].

Prozápalové účinky chymázy sú spojené s aktiváciou cytokínov a rastových faktorov, ako sú IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-18, TRF- $\beta$ , endotelín-1 a -2, proteín aktivujúci neutrofilov-2, atď., čo vedie k náboru granulocytov, lymfocytov a monocytov do tkanivového mikroprostredia [ [142](#) , [151](#) , [152](#) ]. Bola preukázaná korelácia aktivity chymázy s progresiou ochorení spojených so zápalom, konkrétne porúch dýchacieho systému a obličkových patológií, systémovej sklerodermie, artritídy, psoriázy, chronických trofických vredov na nohách, diabetickej nefro- a retinopatie, metabolických ochorení, aneuryzmy aorty, experimentálna autoimunitná encefalomyelitída a roztrúsená skleróza atď.

[ [15](#) , [16142](#) , [146](#) , [147](#) , [151](#) , [153](#) , [154](#) , [155](#) , 156 ] . Chymáza môže spôsobiť degradáciu kontaktov a štruktúr, ktoré zabezpečujú pevnosť prichytenia epitelocytov k sebe a bazálnej membráne, čo má za následok zníženú bariérovú funkciu epitelovej vrstvy [ [157](#) ]. Zosilnením histamínových účinkov súvisiacich so zvýšeným počtom vezikúl a pľuzgierov na koži chymáza podporuje rozklad zložiek epitelialného glykokalyxu dýchacích ciest, stimuluje sekrečnú aktivitu žliaz bronchiálnej sliznice a indukuje syntézu IgE. Chymáza je induktorom ďalšej degranulácie MC a podporuje vstup histamínu do extracelulárnej matrice. Súbežne sa prejavujú účinky chymázy, ako je degradovaný TNF- $\alpha$ , bradykinín, zložka komplementu C3a, eotaxín, preproendotelín-1, substancia P, vazointestinálny peptid, kalikreín, peptid súvisiaci s génom kalcitonínu a množstvo IL: IL-1 $\beta$ , -5, -6, -13, -18, -33 sú tiež známe [ [135](#) , [148](#) , [151](#) , [158](#) ].

Úloha chymázy v biogenéze kolagénu je kritická. Na jednej strane chymáza indukuje zvýšenú mitotickú aktivitu fibroblastov spolu s ich biosyntetickým potenciálom. Okrem toho sa chymáza podieľa na modifikácii molekuly prokolagénu, čím zabezpečuje tvorbu kolagénových fibríl [ [135](#) , [159](#) ]. Uskutočnený výskum [ [160](#) ] dokazuje, že MC sa aktívne podieľajú na fibrilogenéze; toto je vyjadrené induktívnym účinkom na tvorbu vláknitej zložky tkanivového mikroprostredia v pericelulárnom priestore fibroblastických diferenciálnych buniek. Retikulárne vlákna alebo body iniciácie fibrilogenézy boli tiež blízko MC plazmalemy [ [160](#) ].

### 6.1.3. Karboxypeptidáza A3

Napriek množstvu CPA3 v MC je v súčasnosti nedostatok vedomostí o jeho biologických účinkoch v porovnaní s inými špecifickými MC proteázami – tryptázou a chymázou [ [71](#) , [132](#) , [161](#) ]. Ako bolo uvedené, najznámejším faktom je účasť CPA3 na vrodenej imunite; menovite bolo preukázané zapojenie proteázy do obrany tela proti hadím jedom a určitým toxínom [ [162](#) , [163](#) , [164](#) ]. Funkčná hodnota komplexu CPA3 s chymázou bola opakovane študovaná, vrátane aspektov jeho efektívnejšej degradácie substrátu pri kolokalizácii proteázy [ [142](#) , [165](#) ]. Okrem toho sú chymáza a CPA3 schopné interagovať pri enzymatickej degradácii angiotenzínu II [ [166](#) ], kde každý z enzýmov má správnu katalytickú aktivitu voči špecifickým substrátovým proteínom.

Dostatočne približná cytologická kolokalizácia chymázy a CPA3 môže pretrvávať aj po sekrécii MC a podieľať sa na štiepení rôznych peptidových cieľov extracelulárnej matrix, čo si vyžaduje synchronnú prítomnosť endo- a exopeptidáz. Dá sa predpokladať, že CPA3 je kritický pri spracovaní a prestavbe vláknitej zložky extracelulárnej substancie. Naopak, komplex CPA3-chymáza môže spôsobiť zvýšenú proliferatívnu aktivitu fibroblastov, ako aj ich biosyntetické

možnosti. Avšak celý tento komplex alebo proteázy samostatne sú schopné podieľať sa na transformácii molekúl prokolagénu, indukujúc tvorbu kolagénových fibríl [ [135](#) , [159](#) ]. MC majú aktívnu úlohu v mechanizmoch fibrilogenézy, čo je vyjadrené indukčným účinkom na tvorbu kolagénových vlákien tkanivového mikroprostredia [ [160](#) ]. Je dokázané, že retikulárne vlákna alebo body iniciácie fibrilogenézy sú blízko plazmalemy MC [ [160](#) ]. Tieto aspekty sú nepriamo podporené štúdiami simulujúcimi adhezívne procesy v brušnej dutine u laboratórných zvierat a štúdiami pľúc a obličiek vystavených chronickému zápalu alebo fibróze [ [167](#) , [168](#) ].

Nekompletná obnova kostného tkaniva bola zistená u myší Cpa3Cre+/línia s deficitom Cpa v MC v dôsledku zníženého počtu intraorganického populácie MC, oneskorenej revaskularizácie, akumulácie a mineralizácie medzibunkovej substancie novovytvoreného osseoidu a modifikovanej aktivity osteoklastov. a makrofágy [ [169](#) ]. Zmeny zistené v expresii CPA3 pri viacerých poruchách zdôrazňujú početné body aplikácie proteázy; ich ďalšie štúdie dokážu identifikovať nové molekulárne potenciály pre cieľnú terapiu na zvýšenie terapeutického účinnosti [ [170](#) , [171](#) , [172](#) , [173](#) ].

Ako bolo uvedené, tryptáza má epigenetické účinky v dôsledku pôsobenia na stav jadrových histónov a stabilizáciu DNA [ [63](#) , [140](#) , [141](#) ]. Blízka kolokalizácia CPA3 s tryptázou poskytuje zvláštny záujem o rozsah zapojenia exopeptidázy do týchto účinkov.

## 7. Záverečné poznámky

MC sú teda úzko zapojené do vývoja biologických účinkov H<sub>2</sub> na úrovni špecifického tkanivového mikroprostredia a môžu sa podieľať na vývoji jeho antialergického, protizápalového, antiapoptického, imunomodulačného, vazotropného a účinky remodelácie extracelulárnej matrice. Existujúci H<sub>2</sub> terapia môže mať cieľné vlastnosti týkajúce sa funkčného potenciálu mediátorov MC a postupnej modulácie receptorového aparátu, vďaka čomu sa vytvára odlišný fenotyp populácie MC. Pretože MC sú kritické v patogenéze niekoľkých zápalových ochorení, predstavujú sľubný cieľ vo vývoji terapeutických prístupov na modifikáciu molekulárneho portréту špecifického tkanivového mikroprostredia, vrátane extracelulárnej matrice a imunitnej krajiny; toto je možné uplatniť pri zvládaní rôznych stavov spojených s rozvojom akútneho a chronického zápalu. Ďalšie štúdie biologických účinkov H<sub>2</sub> sprostredkovaných MC vytvoria nové cesty v personalizovanej a preventívnej medicíne.

## Autorské príspevky

Konceptualizácia, DA, AK a MN; metodika, DA, AV a AN; písanie—recenzia a úprava, IB, DA a MN; vyšetovanie, VS a DE; administrácia projektov, AK a MT; získavanie financií, MT Všetci autori si prečítali a súhlasili s uverejnenou verziou rukopisu.

Nepoužiteľné.

## Vyhlásenie o dostupnosti údajov

Všetky údaje a materiály sú dostupné na základe primeranej požiadavky. Adresa pre IB (e-mail: buchwalow@pathologie-hh.de ) alebo MT (e-mail: mtiemann@hp-hamburg.de) Inštitút pre hematopatológiu, Hamburg, Nemecko.

Výskumné a vzdelávacie centrum pre imunofenotypizáciu, digitálne priestorové profilovanie a ultraštruktúralne analýzy Inovatívne technológie, Univerzita priateľstva národov Ruska Pomenovaná po Patrice Lumumbovi, 117198 Moskva, Rusko  
2

Výskumný ústav experimentálnej biológie a medicíny, Štátna lekárska univerzita Burdenko Voronezh, 394036 Voronezh, Rusko  
3

Hematopatologický ústav, Fangdieckstr. 75a, 22547 Hamburg, Nemecko  
4

Laboratórium patofyziológie, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Univerzita Kyushu, Fukuoka 816-0811, Japonsko  
\*

Autor, ktorému treba adresovať korešpondenciu.

*Pharmaceuticals* **2023** , 16 (6), 817; <https://doi.org/10.3390/ph16060817>

**Prijaté: 30. apríla 2023 / Upravené: 18. mája 2023 / Prijaté: 24. mája 2023 / Zverejnené: 30. mája 2023**

(Tento článok patrí do špeciálneho [terapeutického potenciálu molekulárneho vodíka](#) )

## Referencie

1. Albano, GD; Gagliardo, RP; Montalbano, AM; Profita, M. Prehľad mechanizmov oxidačného stresu: Vplyv na zápal dýchacích ciest. *Antioxidanty* **2022** , 11 , 2237. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
2. Batty, M.; Bennett, MR; Yu, E. Úloha oxidačného stresu pri ateroskleróze. *Cells* **2022** , 11 , 3843. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
3. Resiere, D.; Mehdaoui, H.; Neviere, R. Zápal a oxidačný stres pri poštípaní hadom: Stručný popisný prehľad a klinické dôsledky. *Toxíny* **2022** , 14 , 802. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
4. De Almeida, A.; de Oliveira, J.; da Silva Pontes, LV; de Souza Junior, JF; Goncalves, TAF; Dantas, SH; de Almeida Feitosa, MS; Silva, AO; de Medeiros, IA ROS: Základné pojmy, zdroje, bunková signalizácia a jej dôsledky v dráhach starnutia. *Oxid. Med. Bunka. Longev.* **2022** , 2022 , 1225578. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
5. Villarreal-Garcia, V.; Estupinan-Jimenez, JR; Vivas-Mejia, PE; Gonzalez-Villasana, V.; Vazquez-Guillen, JM; Resendez-Perez, D. Začarovaný kruh pri rakovine prsníka: Súhra medzi zápalom, reaktívnymi formami kyslíka a mikroRNA. *Predné. Oncol.* **2022** , 12 , 980694. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
6. Wlaschek, M.; Scharffetter-Kochánek, K. Oxidačný stres pri chronických venózných vredoch nôh. *Regenerácia na hojenie rán.* **2005** , 13 , 452-461. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
7. Sahakyan, G.; Vejux, A.; Sahakyan, N. Úloha zápalu sprostredkovaného oxidačným stresom vo vývoji T2DM-indukovanej diabetickej nefropatie: Možné preventívne pôsobenie tanínov a iných oligomérnych polyfenolov. *Molekuly* **2022** , 27 , 9035. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
8. Bourgonje, AR; Kloska, D.; Grochot-Przeczek, A.; Feelisch, M.; Cuadrado, A.; van Goor, H. Personalizovaná redoxná medicína pri zápalových ochoreniach čriev: Objavujúca sa úloha HIF-1alfa a NRF2 ako terapeutických cieľov. *Redox Biol.* **2023** , 60 , 102603. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]

9. Wei, Y.; Jia, S.; Ding, Y.; Xia, S.; Giunta, S. Vyvážené bazálne hladiny ROS (redoxná biológia) a veľmi nízke hladiny prozápalových cytokínov (studené zápaly), pretože signálne molekuly môžu zabrániť alebo spomaliť zjavný zápal a starnutie. súvisiaci pokles adaptívnej homeostázy. *Exp. Gerontol.* **2023** , 172 , 112067. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
10. Valent, P.; Akin, C.; Hartmann, K.; Nilsson, G.; Reiter, A.; Hermine, O.; Sotlar, K.; Sperr, WR; Escribano, L.; George, TI; a kol. Žirne bunky ako jedinečná hematopoetická línia a bunkový systém: Od vízií Paula Ehrlicha po koncepty presnej medicíny. *Teranostika* **2020** , 10 , 10743–10768. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
11. Komi, DEA; Wohrl, S.; Bielory, L. Biológia žirnych buniek na molekulárnej úrovni: Komplexný prehľad. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* **2020** , 58 , 342–365. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
12. Caughey, GH Tryptázy a chymázy mastocytov pri zápale a obrane hostiteľa. *Immunol. Rev.* **2007** , 217 , 141-154. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
13. Pejler, G.; Ronnberg, E.; Waern, I.; Wernersson, S. Proteázy žirnych buniek: Mnohostranné regulátory zápalových ochorení. *Krv* **2010** , 115 , 4981–4990. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
14. Frenzel, L.; Hermine, O. Žirne bunky a zápal. *Kĺbová kostná chrbtica* **2013** , 80 , 141–145. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
15. Reber, LL; Daubeuf, F.; Pejler, G.; Abrink, M.; Frossard, N. Žirne bunky prispievajú k zápalu a poraneniu pľúc vyvolanému bleomycínom u myší prostredníctvom mechanizmu závislého od chymázy/proteázy žirnych buniek 4. *J. Immunol.* **2014** , 192 , 1847–1854. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
16. Reber, LL; Frossard, N. Zacielenie na žirne bunky pri zápalových ochoreniach. *Pharmacol. Ther.* **2014** , 142 , 416–435. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
17. Bonnekoh, H.; Scheffel, J.; Kambe, N.; Krause, K. Úloha žirnych buniek pri autoinflamácii. *Immunol.* **2018** , 282 , 265–275. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
18. Varricchi, G.; Raap, U.; Rivellese, F.; Marone, G.; Gibbs, BF Ľudské žirne bunky a bazofily – v čom sú si podobné, ako sa líšia? *Immunol.* **2018** , 282 , 8–34. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
19. Varricchi, G.; Marone, G. Žirne bunky: Fascinujúce, ale stále nepolapiteľné po 140 rokoch od ich objavu. *Int. J. Mol. Sci.* **2020** , 21 , 464. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
20. Galli, SJ; Gaudenzio, N.; Tsai, M. Mast Cells in Inflammation and Disease: Recent Progress and Ongoing Concerns. *Annu. Rev. Immunol.* **2020** , 38 , 49–77. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
21. Raj, S.; Unsworth, LD Zacielenie na aktívne miesta zápalu pomocou inherentných vlastností žirnych buniek rezidentných v tkanive. *Acta Biomater.* **2023** , 159 , 21–37. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
22. Swindle, EJ; Metcalfe, DD; Coleman, JW Rodent a ľudské žirne bunky produkujú funkčne významné intracelulárne reaktívne formy kyslíka, ale nie oxid dusnatý. *J. Biol. Chem.* **2004** , 279 , 48751-48759. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
23. Suzuki, Y.; Yoshimaru, T.; Inoue, T.; Niide, O.; Ra, C. Úloha oxidantov pri aktivácii žirnych buniek. *Alergia na mastocyty. Dis.* **2005** , 87 , 32-42. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
24. Yoshimaru, T.; Suzuki, Y.; Inoue, T.; Niide, O.; Ra, C. Striebro aktivuje žirne bunky prostredníctvom produkcie reaktívnych foriem kyslíka a toku Ca<sup>2+</sup> , ktorý je citlivý na tiolové skupiny. *Volný Radic. Biol. Med.* **2006** , 40 , 1949–1959. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]



25. Pignatti, P.; Frossi, B.; Pala, G.; Negri, S.; Omán, H.; Perfetti, L.; Pucillo, C.; Imbriani, M.; Moscato, G. Oxidačná aktivita soli persíranu amónneho na žírnych bunkách a bazofiloch: Dôsledok pri astme kaderníkov. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **2013** , *160* , 409-419. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
26. Zhou, Y.; Tung, HY; Tsai, YM; Hsu, SC; Chang, HW; Kawasaki, H.; Tseng, HC; Plunkett, B.; Gao, P.; Hung, CH; a kol. Arylový uhľovodíkový receptor riadi homeostázu myších žírnych buniek. *Krv* **2013** , *121* , 3195–3204. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
27. Yang, B.; Yang, C.; Wang, P.; Li, J.; Huang, H.; Ji, Q.; Liu, J.; Liu, Z. Degranulácia žírnych buniek vyvolaná potravinovým alergénom je závislá od produkcie reaktívnych foriem kyslíka sprostredkovanej PI3K a regulácie podjednotiek vápnikových kanálov ovládaných sklodom. *Scand. J. Immunol.* **2013** , *78* , 35–43. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
28. Hochman, DJ; Collaco, ČR; Brooks, EG akroleínová indukcia oxidačného stresu a degranulácia v žírnych bunkách. *Environ. Toxicol.* **2014** , *29* , 908-915. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
29. Oh, B.; Lee, CH Nanovláknom potiahnutý stent uvoľňujúci liečivo na stabilizáciu žírnych buniek. *Pharm. Res.* **2014** , *31* , 2463–2478. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
30. Čelombitko, MA; Fedorov, AV; Ilyinskaya, OP; Zinovkin, RA; Chernyak, BV Úloha reaktívnych druhov kyslíka pri degranulácii žírnych buniek. *Biochemistry* **2016** , *81* , 1564–1577. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
31. Pavľučenková, AN; Čelombitko, MA; Fedorov, AV; Kuznecovová, MK; Zinovkin, RA; Razin, E. Odlišné účinky mitochondrií zacielených STAT3 inhibítorov Mitocur-1 a Mitocur-3 na funkcie žírnych buniek a mitochondrií. *Int. J. Mol. Sci.* **2023** , *24* , 1471. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
32. Hunter, KD; Crozier, RWE; Braun, JL; Fajardo, VA; MacNeil, AJ Akútna aktivácia SERCA pomocou CDN1163 zoslabuje aktiváciu žírnych buniek sprostredkovanú IgE prostredníctvom selektívneho poškodenia signalizácie ROS a p38. *FASEB J.* **2023** , *37* , e22748. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
33. Huang, L. Molekulárny vodík: Terapeutický antioxidant a nielen. *Med. Gas Res.* **2016** , *6* , 219–222. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
34. Ge, L.; Yang, M.; Yang, NN; Yin, XX; Song, WG Molekulárny vodík: Preventívny a terapeutický medicínsky plyn na rôzne choroby. *Oncotarget* **2017** , *8* , 102653–102673. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
35. Noda, M.; Uemura, Y.; Yoshii, Y.; Horita, T.; Takemi, S.; Sakata, I.; Sakai, T. Cirkulujúci posol pre neuroprotektiu indukovanú molekulárnym vodíkom. *Môct. J. Physiol. Pharmacol.* **2019** , *97* , 909-915. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
36. Kawamura, T.; Higashida, K.; Muraoka, I. Aplikácia molekulárneho vodíka ako nového antioxidantu v športovej vede. *Oxid. Med. Bunka. Longev.* **2020** , *2020* , 2328768. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
37. Fu, Z.; Zhang, J.; Zhang, Y. Úloha molekulárneho vodíka pri starnutí a chorobách súvisiacich so starnutím. *Oxid. Med. Bunka. Longev.* **2022** , *2022* , 2249749. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
38. LeBaron, TW; Sharpe, R.; Ohno, K. Electrolyzed-Reduced Water: Review I. Molekulárny vodík je výhradným činidlom zodpovedným za terapeutické účinky. *Int. J. Mol. Sci.* **2022** , *23* , 4750. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
39. LeBaron, TW; Sharpe, R.; Ohno, K. Electrolyzed-Reduced Water: Review II: Safety Concerns and Effectiveness as a Source of Hydrogen Water. *Int. J. Mol. Sci.* **2022** , *23* , 4508. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]

40. Nazarov, El; Khlusov, IA; Noda, M. Homeostatické a endokrinné odpovede ako základ pre systémovú terapiu medicínami plynmi: ozón, xenón a molekulárny vodík. *Med. Gas Res.* **2021** , 11 , 174–186. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
41. Itoh, T.; Fujita, Y.; Ito, M.; Masuda, A.; Ohno, K.; Ichihara, M.; Kojima, T.; Nozawa, Y.; Ito, M. Molekulárny vodík potláča transdukciu signálu sprostredkovanú FcepsilonRI a zabraňuje degranulácii žírnych buniek. *Biochem. Biophys. Res. komun.* **2009** , 389 , 651-656. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
42. Manaenko, A.; Lekic, T.; Ma, Q.; Zhang, JH; Tang, J. Inhalácia vodíka zlepšila poškodenie mozgu sprostredkované žírnyimi bunkami po intracerebrálnom krvácaní u myši. *Crit. Care Med.* **2013** , 41 , 1266–1275. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
43. Kajisa, T.; Yamaguchi, T.; Hu, A.; Suetake, N.; Kobayashi, H. Vodíková voda zlepšuje závažnosť lézií podobných atopickej dermatitíde a znižuje infiltráciu interleukínu-1beta, interleukínu-33 a žírnych buniek u myši NC/Nga. *Saudi Med. J.* **2017** , 38 , 928-933. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
44. Atiakshin, D.; Soboleva, M.; Nikityuk, D.; Alexeeva, N.; Klochková, S.; Kostin, A.; Shishkina, V.; Buchwalow, I.; Tiemann, M. Žirne bunky v regenerácii kože pri popáleninách so zvláštnym dôrazom na molekulárny vodíkový efekt. *Pharmaceuticals* **2023** , 16 , 348. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
45. Ohta, S. Molekulárny vodík ako nový antioxidant: Prehľad výhod vodíka pre medicínske aplikácie. *Metódy Enzymol.* **2015** , 555 , 289–317. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
46. Ohsawa, I.; Ishikawa, M.; Takahashi, K.; Watanabe, M.; Nishimaki, K.; Yamagata, K.; Katsura, K.; Katayama, Y.; Asoh, S.; Ohta, S. Vodík pôsobí ako terapeutický antioxidant selektívnym znižovaním cytotoxických kyslíkových radikálov. *Nat. Med.* **2007** , 13 , 688-694. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
47. Yang, M.; Dong, Y.; On, Q.; Zhu, P.; Zhuang, Q.; Shen, J.; Zhang, X.; Zhao, M. Vodík: Nová možnosť v liečbe ľudských chorôb. *Oxid. Med. Bunka. Longev.* **2020** , 2020 , 8384742. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
48. Li, Y.; Li, G.; Suo, L.; Zhang, J. Nedávne pokroky v štúdiách molekulárneho vodíka pri liečbe pankreatitídy. *Life Sci.* **2021** , 264 , 118641. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
49. Rochette, L.; Zeller, M.; Cottin, Y.; Vergely, C. Protinádorová aktivita protónov a molekulárneho vodíka: základné mechanizmy. *Cancers* **2021** , 13 , 893. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
50. Tian, Y.; Zhang, Y.; Wang, Y.; Chen, Y.; Fan, W.; Zhou, J.; Qiao, J.; Wei, Y. Vodík, nová terapeutická molekula, reguluje oxidačný stres, zápal a apoptózu. *Predn. Physiol.* **2021** , 12 , 789507. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
51. Zhang, Y.; Zhang, J.; Fu, Z. Molekulárny vodík je potenciálnym ochranným činidlom pri liečbe akútneho poškodenia pľúc. *Mol. Med.* **2022** , 28 , 27. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
52. Ishibashi, T. Terapeutická účinnosť molekulárneho vodíka: Nový mechanický pohľad. *Curr. Pharm. Des.* **2019** , 25 , 946–955. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
53. Hirano, SI; Yamamoto, H.; Ichikawa, Y.; Sato, B.; Takefuji, Y.; Satoh, F. Molekulárny vodík ako nové protinádorové činidlo: možné mechanizmy podmieňujúce expresiu génov. *Int. J. Mol. Sci.* **2021** , 22 , 8724. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
54. Hirano, SI; Ichikawa, Y.; Sato, B.; Yamamoto, H.; Takefuji, Y.; Satoh, F. Potenciálne terapeutické aplikácie vodíka pri chronických zápalových ochoreniach: možná

- inhibičná úloha pri mitochondriálnom strese. *Int. J. Mol. Sci.* **2021** , 22 , 2549. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
55. Hirano, SI; Ichikawa, Y.; Sato, B.; Yamamoto, H.; Takefuji, Y.; Satoh, F. Molekulárny vodík ako potenciálne klinicky použiteľné rádioprotektívne činidlo. *Int. J. Mol. Sci.* **2021** , 22 , 4566. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
56. Yamamoto, H.; Ichikawa, Y.; Hirano, SI; Sato, B.; Takefuji, Y.; Satoh, F. Molekulárny vodík ako nový ochranný prostriedok proti presymptomatickým ochoreniam. *Int. J. Mol. Sci.* **2021** , 22 , 7211. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
57. Bajgai, J.; Lee, KJ; Rahman, MH; Fadriquel, A.; Kim, CS Úloha molekulárneho vodíka pri kožných ochoreniach a jeho vplyv na krásu. *Curr. Pharm. Des.* **2021** , 27 , 737-746. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
58. Terasaki, Y.; Terasaki, M.; Shimizu, A. Ochranné účinky vodíka proti ožiareniu. *Curr. Pharm. Des.* **2021** , 27 , 679-686. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
59. Chen, W.; Zhang, HT; Qin, SC Neuroprotektívne účinky molekulárneho vodíka: Kritický prehľad. *Neurosci. Bull.* **2021** , 37 , 389-404. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
60. Ichihara, G.; Katsumata, Y.; Moriyama, H.; Kitakata, H.; Hirai, A.; Momoi, M.; Ko, S.; Shinya, Y.; Kinouchi, K.; Kobayashi, E.; a kol. Farmakokinetika vodíka po požití roztoku bohatého na vodík: Štúdia na ošipaných. *Heliyon* **2021** , 7 , e08359. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
61. Krystel-Whittemore, M.; Dileepan, KN; Wood, JG Mast Cell: Multifunkčná hlavná bunka. *Predné. Immunol.* **2015** , 6 , 620. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
62. Da Silva, EZ; Jamur, MC; Oliver, C. Funkcia žírnych buniek: Nová vízia starej bunky. *J. Histochem. Cytochem.* **2014** , 62 , 698-738. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
63. Melo, FR; Wallerman, O.; Paivandy, A.; Calounová, G.; Gustafson, AM; Sabari, BR; Zabucchi, G.; Allis, CD; Pejler, G. Tryptázou katalyzované skrátenie jadra histónu: Nový epigenetický regulačný mechanizmus v žírnych bunkách. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2017** , 140 , 474–485. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
64. Redegeld, FA; Yu, Y.; Kumari, S.; Charles, N.; Blank, U. Non-IgE sprostredkovaná aktivácia žírnych buniek. *Immunol.* **2018** , 282 , 87–113. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
65. Robida, PA; Puzzovio, PG; Pahima, H.; Levi-Schaffer, F.; Bochner, BS Ľudské eozinofily a žirne bunky: Vtáky z peria sa zhlukujú. *Immunol.* **2018** , 282 , **151–167** . [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
66. Ronnberg, E.; Melo, FR; Pejler, G. Proteoglykány žírnych buniek. *J. Histochem. Cytochem.* **2012** , 60 , 950-962. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
67. Mukai, K.; Tsai, M.; Saito, H.; Galli, SJ Žirne bunky ako zdroje cytokínov, chemokínov a rastových faktorov. *Immunol.* **2018** , 282 , 121–150. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
68. On, BF; Wu, YX; Hu, WP; Hua, JL; Han, Y.; Zhang, J. ROS indukoval hypermetyláciu promotora Rab26 na podporu epiteliálneho zápalu dýchacích ciest COPD vyvolaného fajčením cigariet prostredníctvom aktivácie signalizácie MAPK. *Volný Radic. Biol. Med.* **2023** , 195 , 359-370. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
69. Netea, MG; Joosten, LA; Latz, E.; Mills, KH; Natoli, G.; Stunnenberg, HG; O'Neill, LA; Xavier, RJ Trénovaná imunita: Program vrodenej imunitnej pamäte v zdraví a chorobe. *Science* **2016** , 352 , aaf1098. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
70. Suurmond, J.; Habets, KLL; Tatum, Z.; Schonkeren, JJ; Hoen, PAC; Huizinga, TWJ; Laros, JFJ; Prsty na nohách, REM; Kurreeman, F. Opakované spustenie FcepsilonRI odhaľuje modifikovanú funkciu žírnych buniek súvisiacu s chronickými

- alergickými reakciami v tkanive. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2016**, *138*, 869-880. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
71. Atiakshin, D.; Kostin, A.; Trotsenko, I.; Samojlová, V.; Buchwalow, I.; Tiemann, M. Karboxypeptidáza A3 – kľúčová zložka proteázového fenotypu žírnych buniek. *Cells* **2022**, *11*, 570. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
72. Atiakshin, D.; Buchwalow, I.; Tiemann, M. Chymáza žírnych buniek: Morfofunkčné charakteristiky. *Histochem. Cell Biol.* **2019**, *152*, 253–269. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
73. Atiakshin, D.; Buchwalow, I.; Samojlová, V.; Tiemann, M. Tryptáza ako polyfunkčná zložka žírnych buniek. *Histochem. Cell Biol.* **2018**, *149*, 461–477. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
74. Atiakshin, D.; Buchwalow, I.; Horny, P.; Tiemann, M. Proteázový profil normálnych a neoplastických žírnych buniek v ľudskej kostnej dreni s osobitným dôrazom na systémovú mastocytózu. *Histochem. Cell Biol.* **2021**, *155*, 561–580. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
75. Blank, U.; Madera-Salcedo, IK; Danelli, L.; Claver, J.; Tiwari, N.; Sanchez-Miranda, E.; Vazquez-Victorio, G.; Ramirez-Valadez, KA; Macias-Silva, M.; Gonzalez-Espinosa, C. Vezikulárny prenos a signalizácia sekrécie cytokínov a chemokínov v žírnych bunkách. *Predné. Immunol.* **2014**, *5*, 453. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
76. Vukman, KV; Forsonits, A.; Oszvald, A.; Toth, EA; Buzas, EI Sekretóm žírnych buniek: Rozpuštné a vezikulárne zložky. *Semin. Cell Dev. Biol.* **2017**, *67*, 65–73. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
77. Theoharides, TC Neuroendokrinológia žírnych buniek: Výzvy a kontroverzie. *Exp. Dermatol.* **2017**, *26*, 751–759. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
78. Gilfillan, AM; Tkaczyk, C. Integrované signálne dráhy pre aktiváciu žírnych buniek. *Nat. Rev. Immunol.* **2006**, *6*, 218-230. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
79. Galli, SJ; Nakae, S.; Tsai, M. Žirne bunky vo vývoji adaptívnych imunitných reakcií. *Nat. Immunol.* **2005**, *6*, 135-142. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
80. Lu, L.; Raj, S.; Arizmendi, N.; Ding, J.; Eitzen, G.; Kwan, P.; Kulka, M.; Unsworth, LD Identifikácia krátkych peptidových sekvencií, ktoré aktivujú ľudské žirne bunky prostredníctvom člena receptora X2 spojeného s G-proteínom súvisiaceho s Mas. *Acta Biomater.* **2021**, *136*, 159–169. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
81. Wernersson, S.; Pejler, G. Sekrečné granule žírnych buniek: Vyzbrojení do boja. *Nat. Rev. Immunol.* **2014**, *14*, 478–494. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
82. Sahid, MNA; Kiyoi, T. Markery aktivácie žírnych buniek pre in vitro štúdiu. *J. Immunoass. Immunochem.* **2020**, *41*, 778-816. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
83. Inoue, T.; Suzuki, Y.; Yoshimaru, T.; Ra, C. Reaktívne formy kyslíka produkované pred alebo po prúde prítoku vápnika regulujú uvoľňovanie prozápalových mediátorov zo žírnych buniek: Úloha NADPH oxidázy a mitochondrií. *Biochim. Biophys. Acta* **2008**, *1783*, 789-802. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
84. Paivandy, A.; Eriksson, J.; Melo, FR; Sellin, ME; Pejler, G. Lysozomotropná výzva mastocytov spôsobuje intragranulárnu produkciu reaktívnych foriem kyslíka. *Cell Death Discov.* **2019**, *5*, 95. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
85. Manorak, W.; Idahosa, C.; Gupta, K.; Roy, S.; Panettieri, R., Jr.; Ali, H. Upregulácia receptora X2 spojeného s G proteínom v astmatických pľúcnych žírnych bunkách a jeho aktivácia novým neuropeptidom hemokinínom-1. *Respir. Res.* **2018**, *19*, 1. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]



86. Blaser, H.; Dostert, C.; Mak, TW; Brenner, D. TNF a ROS Crosstalk in Inflammation. *Trends Cell Biol.* **2016** , 26 , 249–261. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
87. Papayannopoulos, V. Neutrofilné extracelulárne pasce v imunite a chorobe. *Nat. Rev. Immunol.* **2018** , 18 , 134–147. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
88. Čelombitko, MA; Chernyak, BV; Fedorov, AV; Zinovkin, RA; Razin, E.; Paruchuru, LB Úloha mitochondrií pri aktivácii žírnych buniek závislej od FcepsilonRI. *Predné. Immunol.* **2020** , 11 , 584210. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
89. Schieber, M.; Chandel, NS ROS funguje pri redoxnej signalizácii a oxidačnom strese. *Curr. Biol.* **2014** , 24 , R453 – R462. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
90. Slimen, IB; Najar, T.; Ghram, A.; Dabbebi, H.; Ben Mrad, M.; Abdrabbah, M. Reaktívne formy kyslíka, tepelný stres a mitochondriálne poškodenie vyvolané oxidáciou. Recenzia. *Int. J. Hyperth.* **2014** , 30 , 513–523. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
91. Li, L.; Tan, J.; Miao, Y.; Lei, P.; Zhang, Q. ROS a autofágia: Interakcie a molekulárne regulačné mechanizmy. *Bunka. Mol. Neurobiol.* **2015** , 35 , 615–621. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
92. Davalli, P.; Mitic, T.; Caporali, A.; Lauriola, A.; D'Arca, D. ROS, Bunková senescencia a nové molekulárne mechanizmy pri starnutí a chorobách súvisiacich s vekom. *Oxid. Med. Bunka. Longev.* **2016** , 2016 , 3565127. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
93. Srinivas, USA; Tan, BWQ; Vellayappan, BA; Jeyasekharan, AD ROS a reakcia na poškodenie DNA pri rakovine. *Redox Biol.* **2019** , 25 , 101084. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
94. Wu, S.; Jiang, L.; Lei, L.; Fu, C.; Huang, J.; Hu, Y.; Dong, Y.; Chen, J.; Zeng, Q. Presluchy medzi G-kvadruplexom a ROS. *Cell Death Dis.* **2023** , 14 , 37. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
95. Checa, J.; Aran, JM Druhy reaktívneho kyslíka: hnacie sily fyziologických a patologických procesov. *J. Inflamm. Res.* **2020** , 13 , 1057-1073. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
96. Lee, EK; Song, J.; Seo, Y.; Koh, EM; Kim, SH; Jung, KJ Inhibičné účinky AF-343, zmesi *Cassia tora* L., *Ulmus pumila* L. a *Taraxacum officinale* , na alergickú odozvu v bunkách RBL-2H3 sprostredkovanú zlúčeninou 48/80. *Molekuly* **2020** , 25 , 2434. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
97. Wang, Y.; Tang, N.; Mao, M.; Zhou, Y.; Wu, Y.; Li, J.; Zhang, W.; Peng, C.; Chen, X.; Li, J. Jemné častice (PM<sub>2,5</sub>) podporujú aktiváciu žírnych buniek sprostredkovanú IgE prostredníctvom osi ROS/Gadd45b/JNK. *J. Dermatol. Sci.* **2021** , 102 , 47–57. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
98. Li, J.; Huang, J.; Zhang, R.; Lin, Y.; Chen, Q.; Gan, X. Predbežné ošetrenie propofolom obnovuje integritu črevných epitelových buniek narušenú degranuláciou žírnych buniek in vitro. *Physiol. Res.* **2022** , 71 , 849-858. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
99. Swindle, EJ; Metcalfe, DD Úloha reaktívnych foriem kyslíka a oxidu dusnatého v zápalových procesoch závislých na žírnych bunkách. *Immunol. Rev.* **2007** , 217 , 186-205. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
100. Suzuki, Y.; Yoshimaru, T.; Matsui, T.; Inoue, T.; Niide, O.; Nunomura, S.; Ra, C. Signalizácia Fc epsilon RI mastocytov aktivuje intracelulárnu produkciu peroxidu vodíka: Úloha v regulácii vápnikových signálov. *J. Immunol.* **2003** , 171 , 6119-6127. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
101. Suzuki, Y.; Yoshimaru, T.; Inoue, T.; Ra, C. Diskrétna generácia intracelulárneho peroxidu vodíka a superoxidu v žírnych bunkách stimulovaných antigénom: Recipročná regulácia aktivity Ca<sup>2+</sup> + kanála ovládaného

- skladom . *Mol. Immunol.* **2009** , 46 , 2200-2209. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
102. Kuehn, HS; Swindle, EJ; Kim, MS; Beaven, MA; Metcalfe, DD; Gilfillan, AM Aktivácia Btk závislá od fosfoinozítid-3-kinázy je potrebná na optimálnu produkciu eikosanoidov a tvorbu reaktívnych foriem kyslíka v žírnych bunkách stimulovaných antigénom. *J. Immunol.* **2008** , 181 , 7706-7712. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
  103. Suzuki, Y.; Inoue, T.; Yoshimaru, T.; Ra, C. Galektín-3, ale nie galektín-1 indukuje smrť žírnych buniek oxidačným stresom a prechodom mitochondriálnej permeability. *Biochim. Biophys. Acta* **2008** , 1783 , 924-934. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
  104. Swindle, EJ; Hunt, JA; Coleman, JW Porovnanie tvorby reaktívnych foriem kyslíka peritoneálnymi makrofágmi potkanov a žírnymi bunkami s použitím vysoko citlivej chemiluminiscenčnej sondy folazín v reálnom čase: Inhibícia degranulácie žírnych buniek vyvolanej antigénom peroxidom vodíka odvodeným z makrofágov. *J. Immunol.* **2002** , 169 , 5866-5873. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
  105. Pavľučenková, AN; Zinovkin, RA; Makievskaya, CI; Galkin, II; Chelombitko, MA Zlúčeniny na báze trifenyfosfónia zacielené na mitochondrie inhibujú degranuláciu žírnych buniek závislú od FcεRI tým, že bránia mitochondriálnej dysfunkcii prostredníctvom Erk1/2. *Life Sci.* **2022** , 288 , 120174. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
  106. Ramirez-Moreno, IG; Ibarra-Sanchez, A.; Castillo-Arellano, JI; Blank, U.; Gonzalez-Espinosa, C. Žírne bunky sa lokalizujú v hypoxických zónach nádorov a vylučujú CCL-2 pri hypoxii prostredníctvom aktivácie vápnikových kanálov typu L. *J. Immunol.* **2020** , 204 , 1056-1068. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
  107. Wang, HC; Zhou, Y.; Huang, SK SHP-2 fosfatáza riadi stresovú reakciu ER sprostredkovanú arylovým uhlíkovým receptorom v žírnych bunkách. *Arch. Toxicol.* **2017** , 91 , 1739–1748. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
  108. Inoue, T.; Suzuki, Y.; Ra, C. Epigalokatechín-3-galát indukuje produkciu cytokínov v žírnych bunkách stimuláciou extracelulárneho superoxidom sprostredkovaného prítoku vápnika. *Biochem. Pharmacol.* **2011** , 82 , 1930–1939. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
  109. Tagen, M.; Elorza, A.; Kempuraj, D.; Boucher, W.; Kepley, CL; Shirihai, OS; Theoharides, TC Mitochondriálny uncoupling protein 2 inhibuje aktiváciu žírnych buniek a znižuje obsah histamínu. *J. Immunol.* **2009** , 183 , 6313-6319. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
  110. Toda, C.; Diano, S. Mitochondriálny UCP2 v centrálnej regulácii metabolizmu. *Najlepšia prax. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **2014** , 28 , 757-764. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
  111. Hass, DT; Barnstable, CJ Uncoupling proteínov v mitochondriálnej obrane proti oxidačnému stresu. *Prog. Retin. Eye Res.* **2021** , 83 , 100941. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
  112. Sismanopoulos, N.; Delivanis, DA; Alysandratos, KD; Angelidou, A.; Therianou, A.; Kalogeromitros, D.; Teoharidy, TC Mastocyty pri alergických a zápalových ochoreniach. *Curr. Pharm. Des.* **2012** , 18 , 2261–2277. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
  113. Trenker, M.; Malli, R.; Fertschai, I.; Levák-Frank, S.; Graier, WF Uncoupling proteíny 2 a 3 sú základné pre mitochondriálny Ca<sup>2+</sup> uniport. *Nat. Cell Biol.* **2007** , 9 , 445-452. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
  114. Barnstable, CJ; Zhang, M.; Tombran-Tink, J. Uncoupling Proteins as Therapeutic Targets for Neurodegenerative Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* **2022** , 23 , 5672. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]

115. Sena, LA; Chandel, NS Fyziologické úlohy mitochondriálnych reaktívnych foriem kyslíka. *Mol. Cell* **2012** , 48 , 158–167. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
116. Csordas, G.; Hajnoczky, G. SR/ER-mitochondriálna lokálna komunikácia: Vápnik a ROS. *Biochim. Biophys. Acta* **2009** , 1787 , 1352–1362. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
117. Pieseň, MY; Makino, A.; Yuan, JX Úloha reaktívnych foriem kyslíka a redoxu pri regulácii funkcie prechodných kanálov potenciálu receptora. *Antioxid. Redoxný signál.* **2011** , 15 , 1549–1565. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
118. Steiner, P.; Arlt, E.; Boekhoff, I.; Gudermann, T.; Zierler, S. Dvojité kanály regulujú medziorganelárnu homeostázu  $Ca^{2+}$  v imunitných bunkách. *Cells* **2022** , 11 , 1465. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
119. Huu, TN; Park, J.; Zhang, Y.; Duong Thanh, H.; Park, I.; Choi, JM; Yoon, HJ; Park, SC; Woo, HA; Lee, SR Úloha oxidatívnej inaktivácie fosfatázy PTEN a TCPTP pri tukovej chorobe pečene. *Antioxidanty* **2023** , 12 , 120. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
120. Ke, K.; Sul, OJ; Choi, EK; Safdar, AM; Kim, ES; Choi, HS Reaktívne formy kyslíka indukujú asociáciu SHP-1 s c-Src a oxidáciu oboch na zvýšenie prežitia osteoklastov. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **2014** , 307 , E61–E70. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
121. Zhang, R.; Chen, D.; Fan, H.; Wu, R.; Tu, J.; Zhang, FQ; Wang, M.; Zheng, H.; Qu, CK; Elf, SE; a kol. Bunkové signály sa zbiehajú na osi NOX2-SHP-2, aby indukovali redukčnú karboxyláciu v rakovinových bunkách. *Cell Chem. Biol.* **2022** , 29 , 1200–1208.e6. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
122. Heun, Y.; Pircher, J.; Czeremák, T.; Bluem, P.; Hupel, G.; Bohmer, M.; Kraemer, BF; Pogoda, K.; Pfeifer, A.; Woernle, M.; a kol. Inaktivácia tyrozín fosfatázy SHP-2 poháňa vaskulárnu dysfunkciu pri sepse. *EBioMedicine* **2019** , 42 , 120–132. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
123. Hughes, MR; McNagny, KM Predhovor. Žirne bunky. *Metódy Mol. Biol.* **2015** , 1220 , vii–viii. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
124. Heneberg, P.; Draber, P. Regulácia proteínových tyrozínfosfatáz na báze cys prostredníctvom reaktívnych foriem kyslíka a dusíka v žírnych bunkách a bazofiloch. *Curr. Med. Chem.* **2005** , 12 , 1859-1871. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
125. Jang, JY; Min, JH; Chae, YH; Baek, JY; Wang, SB; Park, SJ; Oh, GT; Lee, SH; Ho, YS; Chang, TS Reaktívne formy kyslíka hrajú rozhodujúcu úlohu v kolagénom indukovanej aktivácii krvných doštičiek prostredníctvom oxidácie SHP-2. *Antioxid. Redoxný signál.* **2014** , 20 , 2528–2540. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
126. Lu, SP; Lin Feng, MH; Huang, HL; Huang, YC; Tsou, WI; Lai, MZ Reaktívne formy kyslíka podporujú tvorbu raftov v T lymfocytoch. *Voľný Radic. Biol. Med.* **2007** , 42 , 936-944. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
127. Kura, B.; Bagchi, AK; Singal, PK; Barančík, M.; LeBaron, TW; Valachová, K.; Soltes, L.; Slezák, J. Molekulárny vodík: Potenciál pri zmierňovaní radiačného poškodenia vyvolaného oxidačným stresom. *Môcť. J. Physiol. Pharmacol.* **2019** , 97 , 287–292. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
128. Theoharides, TC; Alysandratos, KD; Angelidou, A.; Delivanis, DA; Sismanopoulos, N.; Zhang, B.; Asadi, S.; Vasiadi, M.; Weng, Z.; Miniati, A.; a kol. Žirne bunky a zápal. *Biochim. Biophys. Acta* **2012** , 1822 , 21–33. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
129. Gonzalez-de-Olano, D.; Alvarez-Twose, I. Žirne bunky ako kľúčoví hráči pri alergiách a zápaloch. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* **2018** , 28 , 365–378. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]

130. Zhang, Z.; Kurashima, Y. Dve strany mince: Žírne bunky ako kľúčový regulátor alergie a akútneho/chronického zápalu. *Cells* **2021**, *10*, 1615. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
131. O'Connell, poslanec; Lyons, JJ Riešenie genetiky ľudských tryptáz: Dôsledky pre zdravie, choroby a klinické použitie ako biomarker. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* **2022**, *22*, 143–152. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
132. Hellman, L.; Akula, S.; Fu, Z.; Wernersson, S. Proteázy zo žírnych buniek a basofilov – ciele a funkcie in vivo. *Predné. Immunol.* **2022**, *13*, 918305. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
133. Vitte, J. Ľudská tryptáza zo žírnych buniek v biológii a medicíne. *Mol. Immunol.* **2015**, *63*, 18–24. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
134. Longo, V.; Tamma, R.; Brunetti, O.; Pisconti, S.; Argentiero, A.; Silvestris, N.; Ribatti, D. Žírne bunky a angiogenéza pri duktálnom adenokarcinóme pankreasu. *Clin. Exp. Med.* **2018**, *18*, 319–323. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
135. Pejler, G.; Abrink, M.; Ringvall, M.; Wernersson, S. Proteázy žírnych buniek. *Adv. Immunol.* **2007**, *95*, 167-255. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
136. Chimenti, MS; Sunzini, F.; Fiorucci, L.; Botti, E.; Fonti, GL; Conigliaro, P.; Triggianese, P.; Costa, L.; Caso, F.; Giunta, A.; a kol. Potenciálna úloha cytochrómu c a tryptázy v patogenéze psoriázy a psoriatickej artritídy: Zameranie na odolnosť voči apoptóze a oxidačnému stresu. *Predné. Immunol.* **2018**, *9*, 2363. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
137. Lucena, F.; McDougall, JJ Receptory aktivované proteázou a artritída. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 9352. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
138. Melo, FR; Víta, F.; Berent-Maoz, B.; Levi-Schaffer, F.; Zabucchi, G.; Pejler, G. Proteolytická modifikácia histónov tryptázou žírnych buniek, sekrečnou granulovou proteázou závislou od serglycínu proteoglykánu. *J. Biol. Chem.* **2014**, *289*, 7682–7690. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
139. Melo, FR; Martin, SS; Sommerhoff, CP; Pejler, G. Exozómami sprostredkované vychytávanie tryptázy žírnych buniek do jadra melanómových buniek: Nová os na reguláciu proliferácie nádorových buniek a génovej expresie. *Cell Death Dis.* **2019**, *10*, 659. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
140. Alanazi, S.; Melo, FR; Pejler, G. Tryptáza reguluje epigenetickú modifikáciu jadrových histónov v leukemických bunkách mastocytov. *Predné. Immunol.* **2021**, *12*, 804408. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
141. Alanazi, S.; Grujic, M.; Lampinen, M.; Rollman, O.; Sommerhoff, CP; Pejler, G.; Melo, FR Beta-tryptáza mastocytov je enzymaticky stabilizovaná DNA. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 5065. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
142. Pejler, G. Nový pohľad do funkcie chymázy mastocytov in vivo: lekcie z knockoutov a inhibítorov. *J. Innate Immun.* **2020**, *12*, 357–372. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
143. Kosanovič, D.; Luitel, H.; Dahal, BK; Cornitescu, T.; Janssen, W.; Danser, AH; Garrelds, IM; De Mey, JG; Fazzi, G.; Schiffrers, P.; a kol. Chymase: Multifunkčný hráč pri pľúcnej hypertenzii spojenej s pľúcnou fibrózou. *Eur. Respir. J.* **2015**, *46*, 1084-1094. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
144. On, S.; Steny, AF Chymáza ľudských žírnych buniek indukuje akumuláciu neutrofilov, eozinofilov a iných zápalových buniek in vivo. *Br. J. Pharmacol.* **1998**, *125*, 1491-1500. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
145. Terakawa, M.; Tomimori, Y.; Goto, M.; Fukuda, Y. Chymáza žírnych buniek indukuje expresiu chemokínov pre neutrofilu v eozinofilných bunkách EoL-1 a eozinofiloch



- myšacej peritonitídy. *Eur. J. Pharmacol.* **2006** , 538 , 175-181. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
146. Takato, H.; Yasui, M.; Ichikawa, Y.; Waseda, Y.; Inuzuka, K.; Nishizawa, Y.; Tagami, A.; Fujimura, M.; Nakao, S. Špecifický inhibítor chymázy TY-51469 potláča akumuláciu neutrofilov v pľúcach a znižuje pľúcnu fibrózu vyvolanú oxidom kremičitým u myší. *Exp. Lung Res.* **2011** , 37 , 101-108. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
147. Takai, S.; Jin, D. Patofyziologická úloha chymázou aktivovanej matricovej metaloproteinázy-9. *Biomedicína* **2022** , 10 , 2499. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
148. On, A.; Shi, GP chymáza žírnych buniek a tryptáza ako ciele pre kardiovaskulárne a metabolické ochorenia. *Curr. Pharm. Des.* **2013** , 19 , 1114-1125. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
149. Groschwitz, KR; Ahrens, R.; Osterfeld, H.; Gurish, MF; Han, X.; Abrink, M.; Finkelman, FD; Pejler, G.; Hogan, SP Žirne bunky regulujú homeostatickú migráciu intestinálneho epitelu a bariérovú funkciu mechanizmom závislým od chymázy/Mcpt4. *Proc. Natl. Akad. Sci. USA* **2009** , 106 , 22381–22386. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
150. Banková, LG; Lezcano, C.; Pejler, G.; Stevens, RL; Murphy, GF; Austen, KF; Gurish, MF Myšie proteázy žírnych buniek 4 a 5 sprostredkovávajú epidermálne poškodenie prostredníctvom prerušenia tesných spojení. *J. Immunol.* **2014** , 192 , 2812–2820. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
151. Suttle, MM; Harvima, IT Chymáza žírnych buniek pri experimentálne indukovanej psoriáze. *J. Dermatol.* **2016** , 43 , 693–696. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
152. Puri, N.; Roche, PA Žirne bunky majú odlišné podskupiny sekrečných granúl, ktorých exocytóza je regulovaná rôznymi izoformami SNARE. *Proc. Natl. Akad. Sci. USA* **2008** , 105 , 2580-2585. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
153. Magnusson, SE; Pejler, G.; Kleinau, S.; Abrink, M. Chymáza žírnych buniek prispieva k protilátkovej odpovedi a závažnosti autoimunitnej artritídy. *FASEB J.* **2009** , 23 , 875-882. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
154. Desbiens, L.; Lapointe, C.; Gharagozloo, M.; Mahmoud, S.; Pejler, G.; Gris, D.; D'Orleans-Juste, P. Významný príspevok myšej mastocytárnej proteázy 4 v skorých fázach experimentálnej autoimunitnej encefalomyelitídy. *Mediat. Inflamm.* **2016** , 2016 , 9797021. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
155. Vibhushan, S.; Bratti, M.; Montero-Hernandez, JE; El Ghoneimi, A.; Benhamou, M.; Charles, N.; Daugas, E.; Blank, U. Chymáza žírnych buniek a ochorenie obličiek. *Int. J. Mol. Sci.* **2020** , 22 , 302. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
156. Dong, X.; Geng, Z.; Zhao, Y.; Chen, J.; Cen, Y. Zapojenie chymázy mastocytov do hojenia popálenín u škrečkov. *Exp. Ther. Med.* **2013** , 5 , 643–647. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
157. Lin, L.; Bankaitis, E.; Heimbach, L.; Li, N.; Abrink, M.; Pejler, G.; An, L.; Diaz, LA; Werb, Z.; Liu, Z. Duálne ciele pre myšaciu proteázu žírnych buniek-4 pri sprostredkovaní poškodenia tkaniva v experimentálnom bulóznom pemfigoide. *J. Biol. Chem.* **2011** , 286 , 37358-37367. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
158. Waern, I.; Lundquist, A.; Pejler, G.; Wernersson, S. Chymáza žírnych buniek moduluje hladiny IL-33 a kontroluje alergickú senzibilizáciu pri zápale dýchacích ciest vyvolanom prachovými roztočmi. *Mucosal Immunol.* **2013** , 6 , 911-920. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]

159. Dell'Italia, LJ; Collawn, JF; Ferrario, CM Multifunkčná úloha chymázy pri akútnom a chronickom poškodení a prestavbe tkaniva. *Circ. Res.* **2018** , 122 , 319–336. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
160. Atiakshin, D.; Buchwalow, I.; Tiemann, M. Žirne bunky a kolagénová fibrilogenéza. *Histochem. Cell Biol.* **2020** , 154 , 21–40. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
161. Akula, S.; Hellman, L.; Aviles, FX; Wernersson, S. Analýza karboxypeptidázy A3 exprimovanej žírnyimi bunkami a jej štruktúrálnej a evolučnej vzťah k iným karboxypeptidázam stavovcov. *Dev. Comp. Immunol.* **2022** , 127 , 104273. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
162. Metz, M.; Piliponsky, AM; Chen, CC; Lammel, V.; Abrink, M.; Pejler, G.; Tsai, M.; Galli, SJ Žirne bunky môžu zvýšiť odolnosť voči hadím a včelím jedom. *Science* **2006** , 313 , 526–530. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
163. Rivera, J. Hadie uhryznutie a včelie bodnutie: Žirna bunka vracia úder. *Nat. Med.* **2006** , 12 , 999-1000. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
164. Asai, S.; Sato, T.; Tada, T.; Miyamoto, T.; Kimbara, N.; Motoyama, N.; Okada, H.; Okada, N. Absencia prokarboxypeptidázy R indukuje komplementom sprostredkovaný letálny zápal u myši s primárnou aktiváciou lipopolysacharidmi. *J. Immunol.* **2004** , 173 , 4669-4674. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
165. Kokkonen, JO; Vartiainen, M.; Kovanen, PT Degradácia lipoproteínov s nízkou hustotou sekrečnými granulami potkaních žírnych buniek. Sekvenčná degradácia apolipoproteínu B granulovanou chymázou a karboxypeptidázou A. *J. Biol. Chem.* **1986** , 261 , 16067-16072. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
166. Lundequist, A.; Tchougounová, E.; Abrink, M.; Pejler, G. Spolupráca medzi karboxypeptidázou žírnych buniek A a proteázou 4 žírnych buniek chymázy pri tvorbe a degradácii angiotenzínu II. *J. Biol. Chem.* **2004** , 279 , 32339-32344. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
167. Okamoto, Y.; Takai, S.; Miyazaki, M. Význam inhibície chymázy pre prevenciu tvorby adhézií. *Eur. J. Pharmacol.* **2004** , 484 , 357-359. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
168. Siddhuraj, P.; Clausson, CM; Sanden, C.; Alyamani, M.; Kadivar, M.; Marsal, J.; Wallengren, J.; Bjermer, L.; Erjefalt, JS pľúcne žirne bunky majú vysokú konštitutívnu expresiu mRNA karboxypeptidázy A3, ktorá je nezávislá od CPA3 uloženého v granulách. *Cells* **2021** , 10 , 309. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
169. Ramirez-GarciaLuna, JL; Chan, D.; Samberg, R.; Abou-Rjeili, M.; Wong, TH; Li, A.; Feyerabend, TB; Rodewald, HR; Henderson, JE; Martineau, PA Chybná oprava kostí u myši Cpa3Cre/+ s deficitom žírnych buniek. *PLoS ONE* **2017** , 12 , e0174396. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
170. Balzar, S.; Fajt, ML; Comhair, SA; Erzurum, SC; Bleecker, E.; Busse, WW; Castro, M.; Gaston, B.; Izrael, E.; Schwartz, LB; a kol. Fenotyp, lokalizácia a aktivácia žírnych buniek pri ťažkej astme. Údaje z Programu výskumu ťažkej astmy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2011** , 183 , 299-309. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
171. Fricker, M.; Gibson, PG; Powell, H.; Simpson, JL; Yang, IA; Upham, JW; Reynolds, PN; Hodge, S.; James, AL; Jenkins, C.; a kol. Signatúra 6-génu v spúte predpovedá budúce exacerbácie nedostatočne kontrolovanej astmy. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2019** , 144 , 51–60.e11. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
172. Collins, MH; Martin, LJ; Wen, T.; Abonia, JP; Putnam, PE; Mukkada, VA; Rothenberg, ME Skóre remisie histológie eozinofilnej ezofagitídy: Významné súvislosti s mierami aktivity a symptómov ochorenia. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2020** , 70 , 598-603. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]

173. Yan, Z.; Liu, L.; Jiao, L.; Wen, X.; Liu, J.; Wang, N. Bioinformatická analýza a identifikácia základných biomarkerov potenciálne spájajúcich alergickú rinitídu a astmu. *Med. Sci. Monit.* **2020** , 26 , e924934. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]

**Vyhlásenie/Poznámka vydavateľa:** Vyhlásenia, názory a údaje obsiahnuté vo všetkých publikáciách sú výlučne vyjadreniami jednotlivých autorov a prispievateľov a nie MDPI a/alebo editorov. MDPI a/alebo editor(i) sa zriekajú zodpovednosti za akékoľvek zranenie osôb alebo majetku vyplývajúce z akýchkoľvek nápadov, metód, pokynov alebo produktov uvedených v obsahu.

© 2023 od autorov. Držiteľ licencie MDPI, Bazilej, Švajčiarsko. Tento článok je článok s otvoreným prístupom distribuovaný za podmienok licencie Creative Commons Attribution (CC BY) ( <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> ).

ZDROJ

<https://www.mdpi.com/1424-8247/16/6/817>