

Aus dem  
CharitéCentrum 12 für Innere Medizin und Dermatologie  
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie  
Direktor: Prof. Dr. Wolfram Sterry

## **Habilitationsschrift**

# PHYSIOLOGISCHE FUNKTIONEN VON MASTZELLEN

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Dermatologie und Venerologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Martin Metz

Eingereicht: 03.03.2009  
Dekan: Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich  
1. Gutachter: Prof. Dr. med. Tilo Biedermann, Tübingen  
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Jürgen Grabbe, Aarau, Schweiz

<b>1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>3</b>
<b>2. EINLEITUNG.....</b>	<b>4</b>
<b>2.1. Zur Geschichte der Mastzellforschung.....</b>	<b>4</b>
2.1.1. Die Mastzelle wird entdeckt.....	4
2.1.2. Eine neue Ära der Mastzellforschung: Das Mastzell-Knock in Mausmodell .....	6
<b>2.2. Grundlagen der Mastzellbiologie .....</b>	<b>8</b>
2.2.1. Entwicklung, Verteilung und Phänotyp .....	8
2.2.2. Aktivierung von Mastzellen .....	9
2.2.3. Mediatoren .....	11
2.2.4. Mastzellproteasen.....	12
<b>3. ZUSAMMENFASSUNG EIGENER ARBEITEN IM WISSENSCHAFTLICHEN KONTEXT .....</b>	<b>14</b>
<b>3.1. Physiologische Funktionen von Hautmastzellen .....</b>	<b>14</b>
3.1.1. Mastzellen schützen vor bakteriellen Hautinfektionen und kontrollieren das Ausmaß der Entzündungsreaktion .....	17
3.1.2. Hautmastzellen detektieren und reagieren auf Gefahr durch exogene Noxen .....	32
<b>3.2. Physiologische Funktionen von Mastzellproteasen.....</b>	<b>41</b>
3.2.1. Mastzellproteasen haben essentielle Funktionen die zur Verringerung der Mortalität bei septischer Peritonitis beitragen.....	42
3.2.2. Mastzellen detoxifizieren Schlangen- und andere Tiergifte.....	63
<b>4. DISKUSSION UND AUSBLICK.....</b>	<b>69</b>
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>73</b>
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>75</b>
<b>7. DANKSAGUNG .....</b>	<b>82</b>
<b>8. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....</b>	<b>83</b>

## 1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

CPA	Carboxypeptidase A
ET-1	Endothelin-1
Ig	Immunoglobulin
IL	Interleukin
LT	Leukotrien
mMCP	Murine mast cell protease
PAF	Platelet activating factor
PAR	Protease-activated receptor
PGD	Prostaglandin
SCF	Stem cell factor
TLR	Toll-like receptor
TNF	Tumor necrosis factor
UV	Ultraviolet

## 2. EINLEITUNG

### 2.1. Zur Geschichte der Mastzellforschung

#### 2.1.1. Die Mastzelle wird entdeckt

Im Jahr 1863 publizierte von Recklinghausen seine lichtmikroskopischen Studien „über Eiter- und Bindegewebskörperchen“. In seinen Untersuchungen beschrieb er granulierten Zellen (welche mit heutigem Wissen auch Mastzellen beinhalteten) in Schwänzen von lebenden Kaulquappen, dem Mesenterium von Kaninchen mit septischer Peritonitis und anderen gesunden und entzündlichen Geweben (2). Zwölf Jahre später gliederte Waldeyer diese granulierten Zellen in eine große und heterogene Gruppe von Zellen ein, welche er als versprengte Mitglieder einer gemeinsamen, den „Bildungszellen des embryonalen Körpers“ gleichenden Zellart sieht, die er Embryonal-

oder Plasmazellen nannte. (3). Innerhalb der Plasmazellen beschrieb und zeichnete Waldeyer zum Teil sehr präzise Mastzellen (Abb. 1), identifizierte diese jedoch nicht als eine eigene Zellpopulation. Dies gelang wenig später seinem Schüler Paul Ehrlich, der im Rahmen seiner Doktorarbeit durch histologische Färbemethoden eindeutig die Existenz einer eigenständigen Zellpopulation nachweisen konnte (4) und diese aufgrund ihres gemästeten Aussehens „Mastzellen“ nannte (5, 6).

Paul Ehrlich beschrieb in seinen Arbeiten nicht nur sehr detailliert die Morphologie der Mastzelle und deren Lokalisation im Gewebe (er schilderte z.B. deren präferenzielles Vorkommen entlang von Nerven und Gefäßen), sondern postulierte

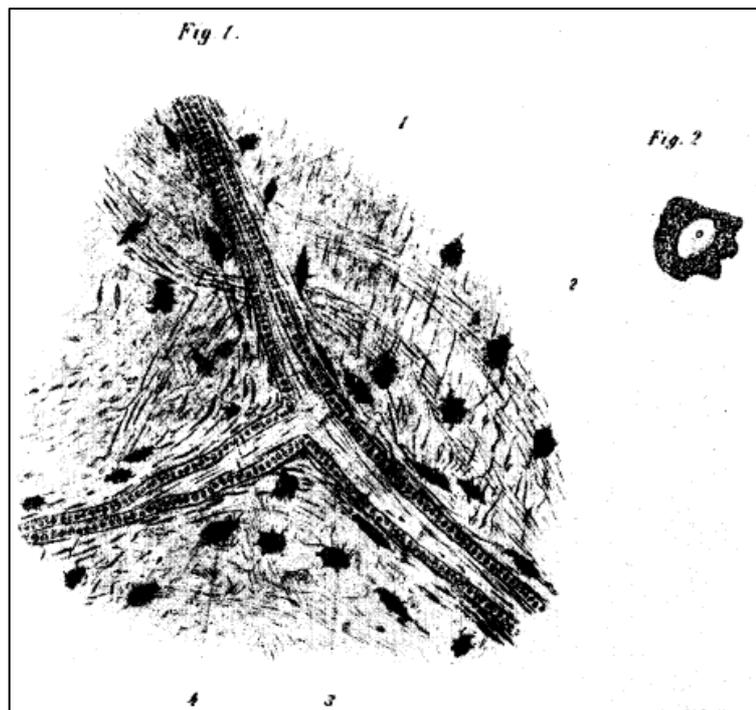


Abbildung 1. Darstellung von „Plasmazellen“ in der Dura mater der Ratte in einer Zeichnung von Waldeyer. In Morphologie und Verteilung sind die dargestellten perivaskulären Zellen eindeutig als Mastzellen zu identifizieren (Darstellung übernommen von (1))

auch erste physiologische und pathophysiologische Funktionen, z.B. eine Beteiligung an der Entstehung von chronischen Entzündungsprozessen und Aufgaben in der Bekämpfung von Karzinomen.

<b>Hypothetische Mastzellfunktion</b>	<b>Autor</b>	<b>Jahr</b>
Schutz vor Tumorentstehung (4)	Ehrlich	1877
Phagozytose/Abwehr von Pathogenen (7)	Metchnikoff	1892
Endokrine Funktionen (8)	Cajal	1896
Lipidmetabolismus (9)	Ciaccio	1913
Kalziummetabolismus (10)	Pautrier	1931
Wachstumskontrolle (11)	Sydenham	1941
Blutgerinnung (12)	Baekeland	1950
Regulation des Haarwachstums (13)	Montagna	1951
Hämatopoese (14)	Messerschmitt	1955
Lokale Entgiftung (15)	Higginbotham	1956
Regulation des Blutdrucks (16)	Keller	1957
pH-Regulation (17)	Caselli	1958
Temperaturregulation (18)	LeBlanc	1959
Aging (19)	Spicer	1960
Stressantworten (20)	West	1962
Fixierung von Fremdkörpern (21)	Selye	1963
Regulation der Schweißsekretion (22)	Szabo	1964
Periphere ‚Memory bank‘(23)	Padawer	1974

**Tabelle 1. Postulierte Funktionen von Mastzellen**

In den folgenden Jahren und Jahrzehnten wurden zahlreiche weitere nützliche Funktionen von Mastzellen postuliert (Tabelle 1), der Beweis für die Existenz dieser Funktionen konnte allerdings zu der jeweiligen Zeit nicht erbracht werden, da kein geeignetes Mausmodell zur Überprüfung der biologischen Funktionen zur Verfügung stand. Nachdem in den 50er Jahren entdeckt wurde, dass aus Mastzellen stammendes Histamin unter anderem für allergische Reaktionen wie Anaphylaxie

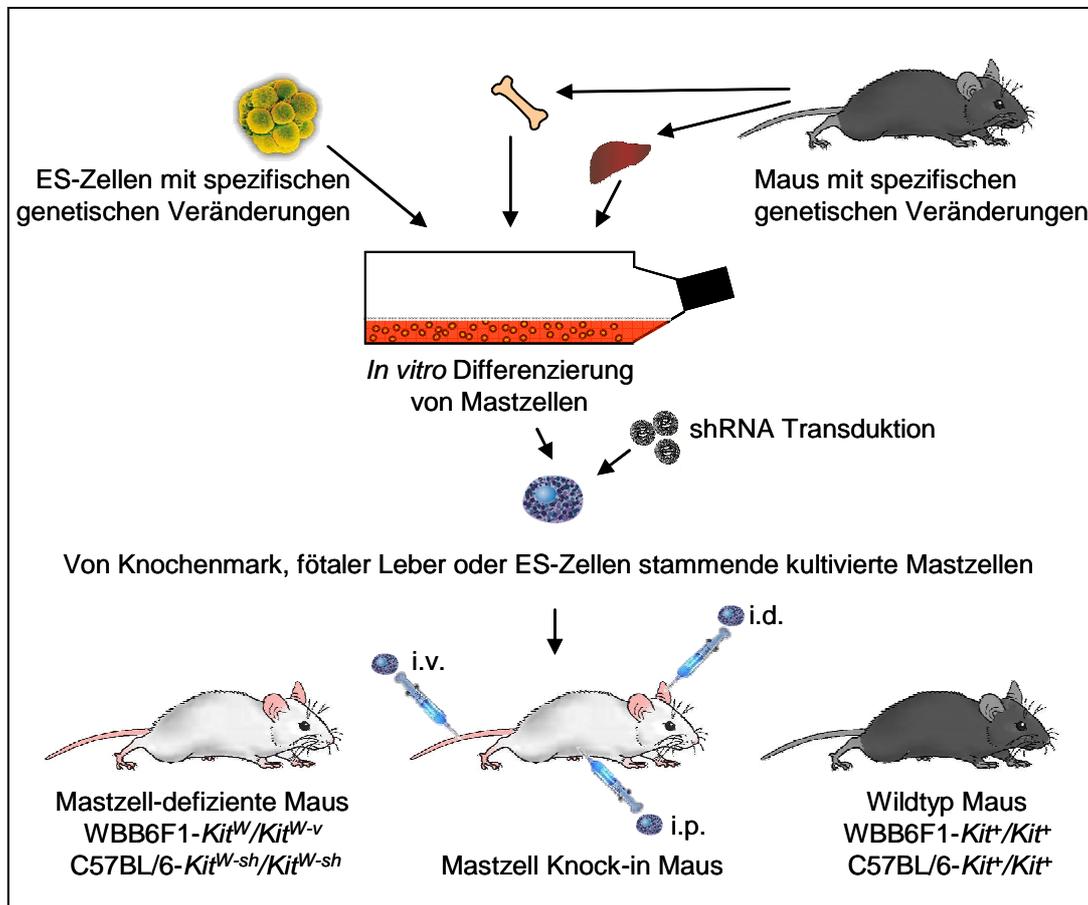
verantwortlich sind (24-27) richtete sich die Mastzellforschung für die nächsten Jahrzehnte auf die Erforschung der Rolle von Mastzellen in allergischen Reaktionen aus und festigte damit das Bild der Mastzelle als „Allergiezelle“. Inzwischen ist die pathophysiologische Rolle von Mastzellen sowohl in allergischen als auch in anderen Mastzellvermittelten Erkrankungen detailliert beschrieben und die involvierten Rezeptoren und Mediatoren gut charakterisiert (28-31).

### 2.1.2. Eine neue Ära der Mastzellforschung: Das Mastzell-Knock in Mausmodell

Mitte der 80er Jahre gelang es Galli, Kitamura und Mitarbeitern ein Mausmodell zu entwickeln welches es ermöglichte die Funktion und Relevanz von Mastzellen *in vivo* zu überprüfen (32-35). Sie beschrieben, dass Mäuse mit einer spontan aufgetretenen Doppelmutationen des Kit Gens, das für den SCF-Rezeptor kodiert, praktisch keine Mastzellen besitzen. An diesen Mäusen lässt sich also prüfen, welche Prozesse in der Abwesenheit von Mastzellen anders verlaufen als normal. Aufgrund der fehlenden Expression von *c-kit* kommt es bei WBB6F1-*Kit<sup>W</sup>/Kit<sup>W-v</sup>* (*Kit<sup>W</sup>/Kit<sup>W-v</sup>*) Mäusen neben der fehlenden Entwicklung von Mastzellen auch zu einer leichten Anämie, einer vollständigen Melanozyten-Defizienz (daher sind diese Mäuse weiß mit schwarzen Augen) und zu Sterilität, während das Immunsystem keine wesentlichen Veränderungen aufweist (normale T- und B-Zellen, Granulozyten, usw.) (36). In den letzten Jahren wurde mit der C57BL/6-*Kit<sup>W-sh</sup>/Kit<sup>W-sh</sup>* (*Kit<sup>W-sh</sup>*) eine weitere auf einer Kit-Mutation basierende Mastzell-defiziente Maus ausführlich beschrieben die ebenfalls keine Melanozyten, aber ansonsten weniger Abnormalitäten als die *Kit<sup>W</sup>/Kit<sup>W-v</sup>* Maus aufweist (37, 38) und daher zunehmend Verwendung in der Mastzellforschung findet.

Unterschiede in *Kit<sup>W</sup>/Kit<sup>W-v</sup>* bzw. *Kit<sup>W-sh</sup>* Mäusen und normalen *Kit+/+* Kontrollmäusen sprechen für eine Beteiligung einer oder mehrerer *c-kit<sup>+</sup>* Zellpopulationen in der Auslösung der untersuchten Reaktion. Um nachzuweisen, dass die Abwesenheit von Mastzellen - und nicht von Melanozyten oder anderen *c-kit<sup>+</sup>* Zellen - für einen beobachteten Defekt in den Mastzell-defizienten Mäusen verantwortlich sind, werden zum Vergleich Mäuse untersucht, deren Mastzell-Defizienz zuvor lokal oder systemisch durch die Gabe von Mastzellen aufgehoben wurde (Abb. 2). Durch diese selektive Rekonstitution mit Mastzellen wird ausschließlich die Mastzell-Defizienz, nicht aber andere durch die *c-kit* Mutation

entstandene Defekte repariert (39). Wenn Mastzellen für eine Reaktion verantwortlich sind, die in Mastzell-defizienten Mäusen nicht normal verläuft, dann muss eine solche Rekonstitution diese Reaktion - zumindest teilweise - normalisieren.



**Abbildung 2. Mastzell Knock-in Mausmodell für die *in vivo*-Analyse von Mastzellfunktionen.** Mastzellen werden generiert aus Knochenmarkszellen (oder anderen hämatopoetischen Zellen, wie z.B. aus der fetalen Leber) von Wildtyp-Mäusen oder Mäusen mit spezifischen genetischen Veränderungen. Alternativ können von embryonalen Stammzellen (ES) stammende kultivierte Mastzellen aus Wildtyp oder genetisch veränderten ES-Zellen generiert werden oder Mastzellen können *in vitro* mit shRNA transduziert werden um spezifische Gene zu supprimieren. Diese Zellen können dann intravenös (i.v.), intraperitoneal (i.p.) oder intradermal (i.d.) in Mastzell-defiziente Mäuse gespritzt werden um Mastzell Knock-in Mäuse zu generieren. Nach einer adäquaten Zeitspanne (je nach Art und Lokalisation der Rekonstitution zwischen 4 Wochen und mehreren Monaten) sind die Mastzellen im Gewebe vollständig ausgereift und in Anzahl, Verteilung und Phänotyp nicht von Mastzellen im Gewebe von Wildtyp-Mäusen unterscheidbar.

Nach der Beschreibung dieses Mausmodells wurde zunächst die Rolle von Mastzellen bei der Entstehung zahlreicher allergischer und anderer entzündlicher

Erkrankungen untersucht (40-43). Hierbei konnte insbesondere gezeigt werden, dass Mastzellen, wie vermutet, tatsächlich essentiell für die Auslösung Typ-I-allergischer Reaktionen sind und auch zur Auslösung T Zell-induzierter allergischer Reaktionen (Typ IV) und Immunkomplex-vermittelter Hypersensitivitätsreaktionen (Typ III) beitragen.

In den folgenden Jahren wurde das Mastzell-Knock in Mausmodell genutzt um zahlreiche weitere, bislang unbekannte oder nur vermutete physiologische und pathophysiologische Funktionen von Mastzellen zu beschreiben. So konnte unter Verwendung dieses Modells zum Beispiel gezeigt werden, dass Mastzellen, zumindest in Mäusen, essentiell für eine normale Immunantwort gegen Bakterien sind (44-47), zum Schutz gegen Parasiten (48-52) und auch zur optimalen Wundheilung beitragen (53), aber auch pathologische Funktionen jenseits der Allergie, z.B. bei rheumatoider Arthritis oder Multipler Sklerose, aufweisen (54, 55). Das Mastzell-Knock in Mausmodell ermöglicht allerdings sehr viel mehr als nur die Charakterisierung der Rolle von Mastzellen in bestimmten biologischen Funktionen. Durch die Möglichkeit der Rekonstitution mit Mastzellen welche von Mäusen mit definierten Mutationen stammen (Abb. 2) können klare Aussagen hinsichtlich des Mechanismus einer Mastzell-abhängigen Funktion getroffen werden. Durch diese Methode konnte z.B. im Rahmen der septischen Peritonitis bei Mäusen gezeigt werden, dass Mastzellen durch Komplementfaktoren und durch direkten Kontakt mit Bakterien und Bakterienbestandteilen aktiviert werden, dadurch TNF freisetzen das zum Einwandern von Neutrophilen und damit zur Reduktion der Bakterienzahl und zu verbessertem Überleben führt (44, 49, 56, 57).

## **2.2. Grundlagen der Mastzellbiologie**

### *2.2.1. Entwicklung, Verteilung und Phänotyp*

Mastzellen stammen von spezifischen Vorläufern im Knochenmark ab welche als unreife Vorläuferzellen im Blut zirkulieren um anschließend im Gewebe zu reifen Mastzellen ausreifen (58). Reife Mastzellen finden sich in fast jedem Gewebe, bevorzugt aber sind sie in Organen lokalisiert deren Oberfläche in Kontakt mit der Umwelt steht, d.h. in der Haut, dem Darm und den Atemwegen (58-60). Dies kann verschiedene Gründe haben, die wahrscheinlichste Erklärung für diese auffällige Verteilung ist jedoch, dass diese Gewebe Hauptangriffspunkte für Infektionen mit

Bakterien, Viren und Parasiten sind. Interessanterweise weisen Mastzellpopulationen in der menschlichen Haut ein spezifisches Verteilungsmuster mit charakteristischer Vermehrung der Mastzellzahl 1) zur Epidermis hin und 2) vom Körperzentrum weg (61). Mit anderen Worten: Die oberflächlichsten Schichten von Hand, Fuß, Gesicht und Haut, also Regionen bei denen das Risiko einer bakteriellen Infektion am höchsten ist, enthalten deutlich mehr Mastzellen als die tiefen Schichten der Haut am Stamm, Regionen bei denen das Risiko einer Infektion am niedrigsten ist (62).

Unterschiede in den Konzentrationen von stem cell factor (SCF, Ligand von *c-kit* und potenter Mastzellwachstumsfaktor), und einigen anderen Zytokinen und Chemokinen, wie z.B. Interleukin (IL)-3, IL-2, IL-4, IL-9, IL-18, MCP-1, RANTES oder NGF in den jeweiligen Geweben und möglicher Weise sogar zwischen verschiedenen Lokalisationen innerhalb des gleichen Gewebes, kann die Zahl, Verteilung und den Phänotyp von Mastzellen am entsprechenden Ort bestimmen (60, 63-66). Diese Flexibilität oder Heterogenität von Mastzellen ermöglicht es ihnen in der jeweiligen Lokalisation adequat auf verschiedene physiologische, immunologische, entzündliche oder andere Reize zu reagieren.

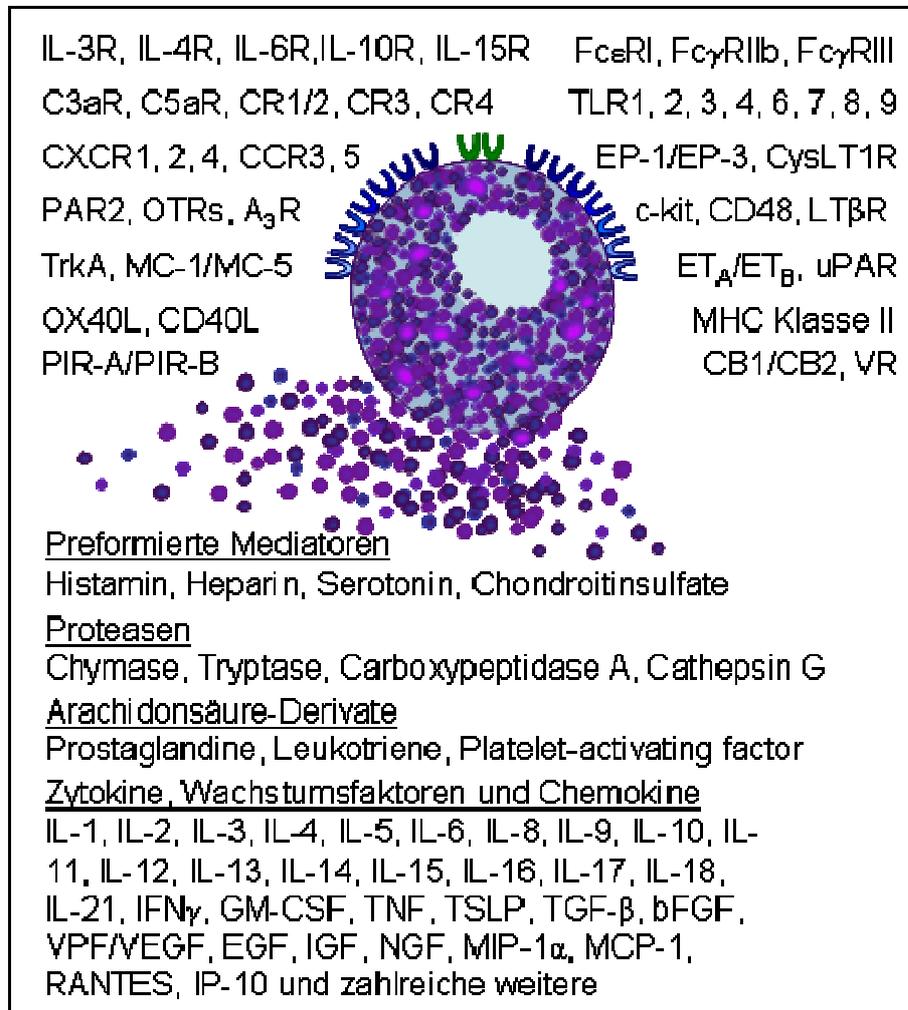
### 2.2.2. Aktivierung von Mastzellen

#### FcεRI-vermittelte Aktivierung

Mastzellen exprimieren FcεRI, den hochaffinen IgE-Rezeptor (48, 59, 60, 67). Bei einer Typ I-Reaktion führt das Erkennen eines relevanten Allergens durch spezifische IgE-Antikörper, die bei entsprechender Sensibilisierung an den Rezeptoren auf Mastzellmembranen gebunden vorliegen, zu einer raschen und umfassenden Aktivierung von Mastzellen (68). Neben Mastzellen und Basophilen, die beide eine sehr hohe konstitutive Expression von FcεRI aufweisen, findet sich beim Menschen auch auf Langerhans-Zellen, dendritischen Zellen im peripheren Blut und auf Monozyten eine geringradige FcεRI Expression (48, 58, 60, 67). Der FcεRI in Mastzellen hat eine tetramere Struktur welche aus einer einzelnen, das IgE-bindenden α Kette, einer einzelnen β Kette und zwei identischen Disulfid-verbundenen γ Ketten besteht. Die β Kette des FcεRI fungiert dabei als ein Verstärker des durch FcεRI vermittelten Signals, was zu einer deutlich erhöhten Mediatorfreisetzung nach FcεRI Aggregation führen kann (67).

## Nicht FcεRI-vermittelte Aktivierung

Neben der Aktivierung durch IgE und Antigen kann eine Vielzahl weiterer nicht-immunologischer Substanzen die Freisetzung von Mastzellmediatoren induzieren (Abb. 3). Unter anderem können z.B. Komplementfaktoren, Neuropeptide,



**Abbildung 3. Mastzellaktivatoren und –mediatoren.** Mastzellen können durch eine Vielzahl von immunologischen und nicht-immunologischen Signalen aktiviert werden und eine große Menge an präformierten oder nach Induktion produzierten Substanzen freisetzen.

Bakterien und bakterielle Bestandteile, Zytokine, Bestandteile von Tiergiften sowie chemische und physikalische Reize die Freisetzung von Mastzellmediatoren hervorrufen (48, 58, 59, 69-71). Ebenso sind einige pharmakologische Substanzen, wie z.B. Morphin, in der Lage zu einer Aktivierung von Mastzellen, insbesondere von Hautmastzellen zu führen. Eine intravenöse Infusion von großen Morphinmengen führt dadurch regelmäßig zu einem Anstieg der Histaminspiegel im Plasma und kann sogar zu Schockereignissen führen (58, 60).

### 2.2.3. Mediatoren

Mastzellen sind in der Lage auf einen spezifischen Reiz hin eine enorm große Bandbreite an potenten biologisch aktiven Mediatoren freizusetzen (58, 60, 65, 72-75). Diese Mastzellprodukte vermitteln zahlreiche physiologische und pathophysiologische Effekte, z.B. in Entzündung, Immunität und Gewebeumbau und können Einfluss auf die Blutgerinnung, das Fibrinolyse-, Komplement- und Kinin-System haben. Einige dieser Substanzen sind präformiert in den zytoplasmatischen Granula gelagert, andere werden erst nach Aktivierung der Zelle durch IgE und Antigen oder andere Stimuli synthetisiert.

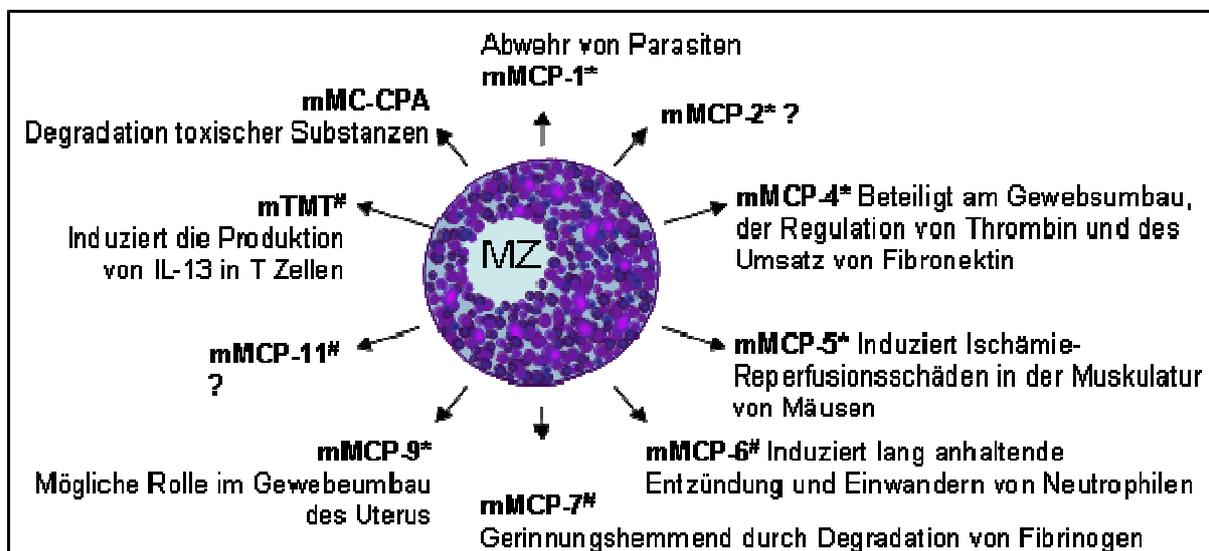
Zu den präformiert in den zytoplasmatischen Granula gespeicherten Mediatoren gehören Histamin, Proteoglykane, Proteasen, geringe Mengen an Sulfatasen und Exoglykosidasen, aber auch Zytokine wie z.B. TNF. Humane Mastzellen haben darüber hinaus unterschiedliche Mengen an Heparin und Chondroitinsulfat-Proteoglykane (48, 60).

Die zweite Gruppe von Mastzellmediatoren entsteht durch die nach Mastzellaktivierung initiierte *de novo* Synthese von Fettsäure-Derivaten. Von besonderer Bedeutung hierbei sind die Cyclooxygenase und Lipoxygenase-Metaboliten der Arachidonsäure, die ausgeprägte entzündliche Aktivitäten aufweisen und möglicherweise auch bei der Modulierung des Freisetzungsvorgang von Mastzellen eine Rolle spielen. Das wichtigste Cyclooxygenase Produkt von Mastzellen ist Prostaglandin D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>), und die bedeutendsten von Mastzellen stammenden Lipoxygenase Produkte sind Leukotrien (LT) C<sub>4</sub> und seine Derivate LTD<sub>4</sub> und LTE<sub>4</sub> (58, 60, 65, 72). Darüber hinaus sind Mastzellen ebenfalls in der Lage LTB<sub>4</sub> zu produzieren (im Vergleich zu PGD<sub>2</sub> oder LTC<sub>4</sub> allerdings in deutlich geringeren Mengen), und einige Mastzellpopulationen sind in der Lage relevante Mengen an platelet activating factor (PAF) zu produzieren.

Weiterhin können Mastzellen auf bestimmte Reize eine große Zahl an Zytokinen, Chemokinen und Wachstumsfaktoren produzieren (Abb. 3). Diese Fähigkeit erweitert die Liste der möglichen Funktionen von Mastzellen in allergischen und immunologischen Erkrankungen, in der Immunabwehr oder der Homöostase erheblich.

#### 2.2.4. Mastzellproteasen

Proteasen machen den größten Teil des Proteingehalts der sekretorischen Granula aus. Die drei wichtigsten Gruppen von Mastzellproteasen sind die Serinproteasen Chymase und Tryptase und die Metalloproteinase Carboxypeptidase A. Bei der Maus wurden fünf verschiedene Chymasen (mouse mast cell protease [mMCP]-1, -2, -4, -5 und -9) und vier verschiedene Tryptasen (mMCP-6, -7 und -11 und mouse transmembrane tryptase [mTMT]) identifiziert (76, 77); beim Menschen hingegen scheint es nur eine Chymase zu geben und vier verschiedene Tryptasen ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  and  $\delta$ ) (76-78). Der Gehalt an den jeweiligen Mastzellproteasen variiert zum Teil erheblich abhängig von der jeweiligen Umgebung in denen die Mastzellen sich befinden.



**Abbildung 4. Die wichtigsten murinen Mastzellproteasen und ihre möglichen Funktionen *in vivo*.**

\* = Chymase, # = Tryptase, mMCP = mouse mast cell protease, mTMT = mouse transmembrane tryptase, mMC-CPA = mouse mast cell-carboxypeptidase A.

Die bisherigen Erkenntnisse über die *in vivo* Funktion von Mastzellproteasen sind überraschender Weise relativ gering (Abb. 4). Die bislang beste Datenlage findet sich zu Chymasen in der Maus, es konnte z.B. gezeigt werden, dass mMCP-1 eine entscheidende Rolle in der Abwehr von Darmparasiten spielt (79, 80) und Tchougounova et al. zeigten das mMCP-4 die Aktivierung von Matrixmetalloprotease-2 und -9 vermittelt, was damit die Vermutung zulässt, dass diese Chymase eine wichtige Funktion in der Homöostase von Bindegeweben spielt (81). Tryptase scheint in der angeborenen Immunabwehr eine Bedeutung zuzukommen, mMCP-6 z.B. induziert nach Injektion in die Bauchhöhle von

Mäusen eine lang anhaltende Entzündungsreaktion mit einer assoziierten Infiltration von neutrophilen Granulozyten (82) und humane Tryptase  $\beta$ 1 schützt Mäuse vor einer Infektion mit *Klebsiella pneumoniae* (83). Darüber hinaus kann Tryptase aus Mastzellen protease-activated receptor (PAR)2 aktivieren was zu einer entzündlichen Reaktion in den Atemwegen, Gelenken und Nieren führen kann (84), aber ebenfalls durch die Induktion einer protektiven entzündlichen Reaktion zu einer optimalen Immunantwort beitragen könnte.

### **3. ZUSAMMENFASSUNG EIGENER ARBEITEN IM WISSENSCHAFTLICHEN KONTEXT**

#### **3.1. Physiologische Funktionen von Hautmastzellen**

Die besondere Lokalisation von Hautmastzellen insbesondere in der oberen Dermis, in der Nähe von Blutgefäßen, Nerven und um den Haarfollikel, erscheint ideal um unmittelbar auf Gefahrensignale wie z.B. in die Haut eingedrungene Pathogene, oder auf physikalische, chemische oder biologische Reize reagieren zu können (Abb. 5). Außerdem wissen wir inzwischen, dass Mastzellen nicht nur funktionelle Rezeptoren zur Detektion von Bakterien (z.B. CD48 (85)) und bakteriellen Produkten (z.B. Toll-like Rezeptor [TLR]-2, -4, -6, -9 (49)) exprimieren, sondern auch durch Substanzen aktiviert werden können welche im Rahmen von bakteriellen Infektionen vermehrt produziert werden, z.B. Komplementfaktoren (44, 47) **Endothelin-1 (69)** oder Neurotensin (86).

Die wichtige Rolle von Mastzellen in der Abwehr bakterieller Infektionen konnte bereits früher gezeigt und verschiedene relevante Mechanismen hierbei charakterisiert werden. So spielt z.B. bei der bakteriellen Peritonitis der Maus das von Mastzellen unmittelbar nach Aktivierung freigesetzte TNF eine wichtige Rolle in der optimalen Immunantwort gegen Bakterien. TNF ist jedoch nicht das einzige Mastzellprodukt das eine schützende Aufgabe bei bakteriellen Infektionen hat. Einen klaren Hinweis hierzu lieferten Untersuchungen an Mäusen mit bakterieller Peritonitis, die zeigten, dass der protektive Effekt von Mastzellen durch eine pharmakologisch induzierte Erhöhung der Mastzellzahl verstärkt werden kann, und zwar zu einem gewissen Grad unabhängig davon ob die Mastzellen der Maus in der Lage sind TNF zu sekretieren oder nicht (46).

Tatsächlich können Mastzellen nach einer entsprechenden Aktivierung eine große Anzahl an potenten Substanzen freisetzen welche die unterschiedlichsten Funktionen ausüben können. Für einige dieser Produkte konnte gezeigt werden, dass sie von Bedeutung bei bakteriellen Infektionen sein können: Manche Substanzen wie Cathelicidin oder Chymase haben eine direkte bakterizide Wirkung (87, 88), andere initiieren bzw. unterhalten eine effektive Immunabwehr, z.B. durch Chemotaxis von inflammatorischen Zellen durch die Freisetzung von Leukotrienen (45) oder der Trypsase mMCP-6 (89). Weiterhin können Mastzellen durch die Freisetzung von Proteasen toxische Peptide wie Endothelin-1 oder Neurotensin

degradieren (69, 86) und damit ebenfalls zum Schutz vor den Effekten toxischer Sepsismediatoren beitragen.

Die Fähigkeit von Mastzellen zum Schutz vor Bakterien beitragen zu können erscheint nicht auf bestimmte Arten von Bakterien beschränkt. In Mausmodellen mit Mastzell-defizienten Mäusen konnten zahlreiche Untersuchungen eine Mastzell-abhängige Verbesserung der Immunabwehr gegen verschiedenen Bakterien oder deren Produkte, z.B. gegen *Escherichia coli* (90), *Staphylococcus aureus* (91), *Mycoplasma pulmonis* (92), *Haemophilus influenzae* (93), *Klebsiella pneumoniae* (90), *Citrobacter rodentium* (94), *Helicobacter felis* (95), und *Pseudomonas aeruginosa* (96) gezeigt werden. Die meisten der hier zitierten *in vivo* Arbeiten wurden an Modellen der bakteriellen Peritonitis, also in der Bauchhöhle, durchgeführt. In den letzten Jahren konnte jedoch gezeigt werden, dass die Ergebnisse dieser Untersuchungen auch für andere anatomische Lokalisationen gelten. So konnte z.B. im Mittelohr (93), der Lunge (92) und in der Haut (96) die Bedeutung von Mastzellen in der Abwehr von Bakterien bestätigt werden.

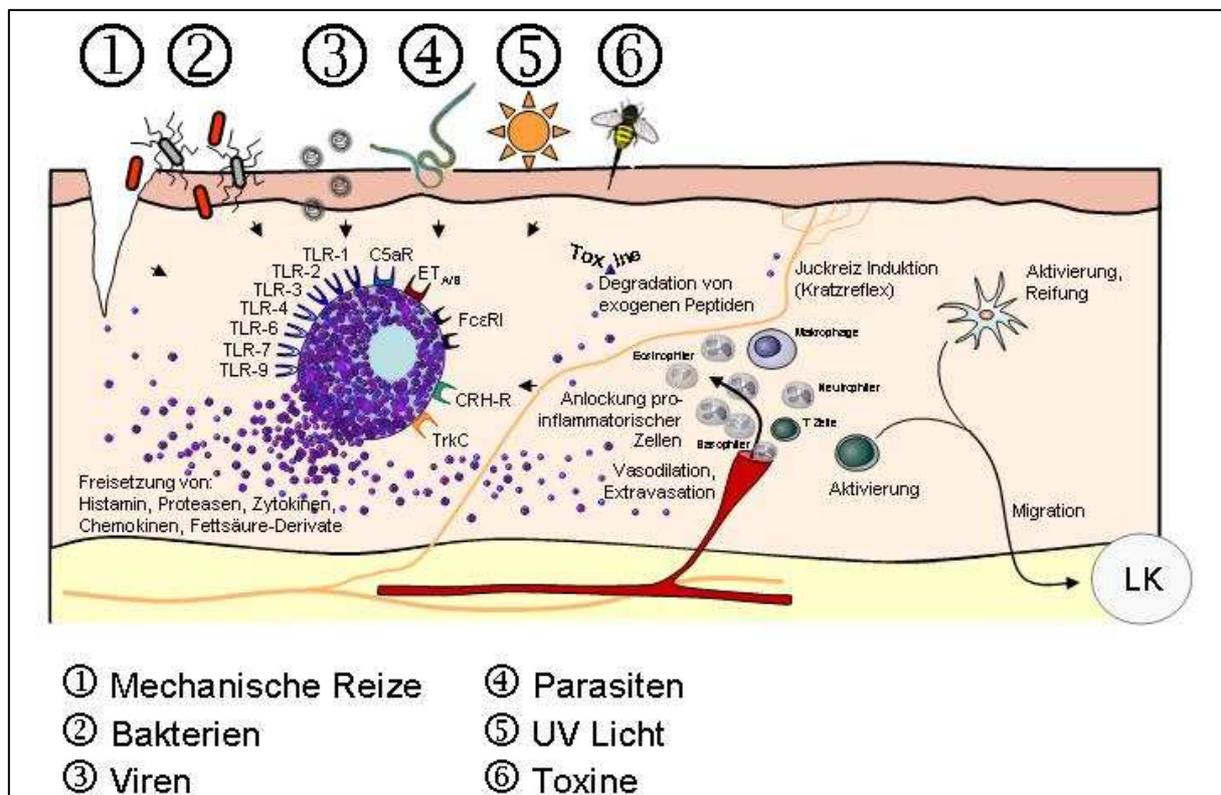


Abbildung 5. Mastzellen erkennen und beseitigen Gefahren.

Diese Arbeit erbrachte den endgültigen Nachweis, dass Mastzellen in der Haut tatsächlich essentiell sind für eine schützende Immunantwort gegenüber bakteriellen Hautinfektionen. Bislang wurde dies nur aufgrund der verschiedenen Indizien vermutet die Nahe legen, dass Hautmastzellen ideal hierfür geeignet sind: Hautmastzellen exprimieren TLR (62) und es wurde gezeigt, dass die Aktivierung von TLR3, -4, -7 und -9 auf murinen Hautmastzellen zur Freisetzung von Zytokinen und Chemokinen führt, was zur Rekrutierung von inflammatorischen Zellen und zur Ausreifung und Modulation von dendritischen Zellen und T Zellen führen kann (97).

Die physiologische Funktion von Hautmastzellen beschränkt sich aber bei weitem nicht auf den Schutz vor Bakterien. Wir haben u.a. zeigen können, dass die Mastzell-abhängige Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten und das anschließende Einwandern von Makrophagen von großer Bedeutung für die Induktion und Entwicklung von Granulomen in der Haut sind (98). Die Granulombildung ist entscheidend für eine effektive Kontrolle und letztlich Elimination zahlreicher intrazellulärer Parasiten. In weiteren Studien an *Leishmania major* infizierten Mäusen konnten wir tatsächlich zeigen, dass Mastzellen die Hautinfektion mit Leishmanien kontrollieren können (52).

Ein weiterer interessanter Aspekt physiologischer Funktionen von Mastzellen ist die Auslösung von ausgeprägtem Juckreiz durch Aktivierung von Mastzellen in der Haut. Die Freisetzung von Histamin und anderen pruritogenen Mediatoren, u.a. Proteasen, Endothelin-1, Neurotrophine, Leukotriene und verschiedene Zytokine kann zur Auslösung von Juckreiz führen (99-101). Die Aktivierung von Mastzellen am Ort der Inokulation von Pathogenen oder dem Eindringen von Fremdkörpern stellt daher einen effektiven Mechanismus dar: Schädliche Substanzen wie Parasiten, Insekten oder Pflanzenbestandteile welche durch die epidermale Barriere gedrungen sind, werden durch das dem Juckempfinden folgende reflektorische Kratzen aus der Haut entfernt bevor sie weiteren Schaden anrichten können (102, 103).

### 3.1.1. Mastzellen schützen vor bakteriellen Hautinfektionen und kontrollieren das Ausmaß der Entzündungsreaktion

**P1** Siebenhaar F, Syska W, Weller K, Magerl M, Zuberbier T, Metz M, Maurer M. Control of *Pseudomonas aeruginosa* skin infections in mice is mast cell-dependent. Am J Pathol. 2007;170:1910-6.

**P2** Metz M\*, Magerl M\*, Kühl NF, Valeva A, Bhakdi S, Maurer M. Mast cells determine the magnitude of bacterial toxin-induced skin inflammation. Exp Dermatol. 2008, in press

Die ersten, bahnbrechenden Hinweise für die wichtige Funktion von Mastzellen in der angeborenen Immunität haben gezeigt, dass Mastzellen in der Maus essentiell für das Überleben einer bakteriellen Peritonitis sind (90, 104). Wir haben in späteren Arbeiten zeigen können, dass Mastzellen nicht nur zum Schutz vor Parasiten beitragen (52), sondern auch vor Infektionen mit pathogenen Bakterien in der Haut schützen. In einem Modell der Hautinfektion mit *Pseudomonas aeruginosa* konnten wir jetzt zeigen, dass die Freisetzung von TNF durch die unmittelbare Aktivierung von Mastzellen am Ort der Inokulation der Bakterien zu einem deutlichen Schutz vor den Pathogenen, gemessen an der entstehenden Hautläsion, beiträgt (**P1**).

Die schützende Wirkung von Mastzellen in diesen bakteriellen Modellen ist jeweils in der akuten, protektiven Entzündungsreaktion zu sehen die durch die sofortige Freisetzung von pro-inflammatorischen Mediatoren aus Mastzellen hervorgerufen wird. Eine zu lange oder überschießende Entzündungsreaktion stellt jedoch eine Gefahr für das Gewebe und den gesamten Organismus dar. Ein wichtiger Bestandteil jeder Entzündung muss daher die Kontrolle und damit die Beendigung der Entzündungsreaktion sein. Überraschender Weise zeigte sich in unseren Untersuchungen mit bakteriellen Hautinfektionsmodellen durch Injektion von bakteriellen Toxinen, dass Mastzellen in der durch *Staphylococcus aureus* induzierten Hautentzündung maßgeblich an der Kontrolle der lang anhaltenden Entzündungsreaktion beteiligt sind (**P2**). Damit bestätigt sich die erst kürzlich erstmals beschriebene Rolle von Mastzellen als pro- aber auch anti-inflammatorischer, bzw. immunmodulatorischer Zelle (105, 106).

**(Seiten 18-31)**

### 3.1.2. *Hautmastzellen detektieren und reagieren auf Gefahr durch exogene Noxen*

**P3** Metz M, Lammel V, Gibbs BF, Maurer M. Inflammatory murine skin responses to UV-B light are partially dependent on endothelin-1 and mast cells. *Am J Pathol.* 2006;169:815-22.

Zusätzlich zu Pathogenen wie Bakterien, Parasiten, Viren und Pilzen ist die Haut auch anderen exogenen Noxen ausgesetzt, z.B. physikalischen Reizen wie Druck, Reibung, Wärme, Kälte und UV Licht (39). Insbesondere UV-Licht stellt eine potentielle Gefahr für die Haut und damit auch den gesamten Organismus dar. Die akute solare Dermatitis (Sonnenbrand) führt zu ausgeprägten Entzündungsreaktionen in der Haut mit Rötung, Überwärmung und Schmerzen. Zusätzlich kann die exzessive Bestrahlung der Haut zu Schädigungen der DNS führen, welche zunächst durch körpereigene Reparaturmechanismen korrigiert werden kann. Die multiple und verlängerte exzessive Bestrahlung der Haut kann jedoch dazu führen, dass die Reparaturmechanismen der Zellen nicht mehr greifen und die Entstehung von Malignomen induziert wird. In diesem Zusammenhang erscheint die sehr ausgeprägte akute Entzündungsreaktion nach exzessiver UV-Bestrahlung als ein Schutzmechanismus, der dazu führt, dass man sich der schädigenden Noxe entzieht und dadurch die Gefahr weiterer, tiefgreifenderer Hautschädigungen verringert. In unserer Arbeit konnten wir zeigen, dass die Auslösung der akuten entzündlichen Hautreaktion nach UV-Bestrahlung zu einem großen Teil verursacht ist durch die Endothelin-1 vermittelte Aktivierung von Hautmastzellen (**P3**, 107).

**(Seiten 33-40)**

### 3.2. Physiologische Funktionen von Mastzellproteasen

Über 50% des Granulainhalts von reifen Mastzellen sind Proteasen, trotzdem war die Funktion dieser Mastzellprodukte bis vor kurzem noch fast gänzlich unklar. Die wichtigsten Gruppen von Mastzellproteasen in der Maus sind Chymasen (mMCP-1, mMCP-2, mMCP-4, mMCP-5 und mMCP-9), Tryptasen (mMCP-6, mMCP-7, mMCP-11 und transmembrane tryptase [mTMT]) und Carboxypeptidase A (75-77, 108). Obwohl in den letzten Jahren wichtige Effektorfunktionen für einige dieser Proteasen aufgezeigt werden konnten sind noch zahlreiche weitere Untersuchungen notwendig um ihre Aufgaben *in vivo* und ihre Substratspezifität besser zu verstehen (108-111). In den letzten Jahren konnten jedoch bereits vereinzelt Funktionen von murinen Mastzellproteasen *in vivo* aufgezeigt werden. So wurde u.a. gezeigt, dass mMCP-1 eine wichtige Funktion in der Abwehr von Darmparasiten darstellt (79, 80) und dass mMCP-4, was wahrscheinlich das Homolog zur menschlichen Chymase darstellt (112), eine zentrale Rolle in der Aktivierung der Matrixmetalloproteinase (MMP)-2 und MMP-9, und damit in der Bindegewebshomöostase, spielt (81). Außerdem gibt es Hinweise, dass Tryptasen eine Rolle in der angeborenen Immunität haben könnten, da sie nach intraperitonealer Applikation eine lang anhaltende Entzündungsreaktion mit einer Akkumulation von neutrophilen Granulozyten induziert (82) und da die intratracheale Gabe von humaner  $\beta$ 1-Tryptase bei Mastzelldefizienten Mäusen vor einer *Klebsiella pneumoniae* Infektion schützen kann (83). Darüber hinaus kann Mastzelltryptase Protease-activated receptor (PAR)2 aktivieren was zum einen zu einer Entzündung der Atemwege, Gelenke und Nieren führen (84), zum anderen aber auch durch die Einleitung einer protektiven Immunreaktion zur Immunabwehr beitragen kann.

### 3.2.1. *Mastzellproteasen haben essentielle Funktionen die zur Verringerung der Mortalität bei septischer Peritonitis beitragen*

**P4** Maurer M\*, Wedemeyer J\*, Metz M, Piliponsky AM, Weller K, Chatterjea D, Clouthier DE, Yanagisawa MM, Tsai M, Galli SJ. Mast cells promote homeostasis by limiting endothelin-1-induced toxicity. *Nature* 2004; 432:512-6.

**P5** Orinska Z\*, Maurer M\*, Mirghomizadeh F\*, Bulanova E, Metz M, Nashkevich N, Schiemann F, Schulmistrat J, Budagian V, Giron-Michel J, Brandt E, Paus R, Bulfone-Paus S. IL-15 constrains mast cell-dependent antibacterial defenses by suppressing chymase activities. *Nat Med.* 2007;13:927-34.

**P6** Piliponsky AM, Chen CC\*, Nishimura T\*, Metz M, Rios EJ, Dobner PR, Wada E, Wada K, Zacharias S, Mohanasundaram UM, Faix JD, Abrink M, Pejler G, Pearl RG, Tsai M, Galli SJ. Neurotensin increases mortality and mast cells reduce neurotensin levels in a mouse model of sepsis. *Nat Med.* 2008;14:392-8.

Die erstmalige Beschreibung der essentiellen Rolle von Mastzellen für das Überleben einer bakteriellen septischen Peritonitis führte dazu, dass Mastzellen nicht mehr nur als krankheitserzeugende (Allergien) sondern auch als gesundheitserhaltende Zellen angesehen wurden (90, 104). In diesen ersten sowie in folgenden Arbeiten zu diesem Thema wurde gezeigt, dass TNF aus Mastzellen entscheidend für das Überleben einer septischen Peritonitis ist. Darüber hinaus stellte sich aber heraus, dass Mastzellen auch in Abwesenheit von TNF zum Schutz bei septischer Peritonitis beitragen können (46). In unseren Arbeiten konnten wir nun zeigen, dass Mastzellproteasen eine entscheidende Rolle in der Aufrechterhaltung der Homöostase bei bakterieller septischer Peritonitis haben, indem Sie endogene Sepsis-assoziierte toxische Peptide wie Endothelin-1 (**P4**) oder Neurotensin (**P5**) degradieren und zum Teil selber antibakteriell wirksam sind (**P6**).

**(Seite 43-62)**

### 3.2.2. Mastzellen detoxifizieren Schlangen- und andere Tiergifte

**P7** Metz M, Piliponsky AM, Chen CC, Lammel V, Åbrink M, Pejler G, Tsai M, Galli SJ. Mast cells can enhance resistance to snake and honeybee venoms. Science 2006;313:526-30.

Durch den Nachweis, dass Mastzellen effektiv endogene toxische Peptide degradieren und damit inaktivieren, stellte sich die Frage ob dies ebenso für exogene Toxine wie z.B. Tiergifte gültig ist. Seit über 50 Jahren wurde davon ausgegangen, dass Mastzellen maßgeblich zu den pathologischen Effekten nach Schlangenbissen und Bissen und Stichen anderer giftiger Tiere beisteuern (113, 114). Entgegen dieser allgemeinen Annahme haben wir zeigen können, dass Mastzellen im Gegenteil zum Schutz vor verschiedenen Schlangengiften sowie vor Bienengift beitragen in dem sie Proteasen, insbesondere Carboxypeptidase A, freisetzen welche die Toxine degradieren und unschädlich machen können (**P7**).

**(Seite 64-68)**

#### 4. DISKUSSION UND AUSBLICK

Wenn wir unsere Studenten fragen welche Rolle die Mastzelle im menschlichen Körper spielt, so erhalten wir fast ausschließlich die Antwort, dass sie für die Auslösung von allergischen Reaktionen verantwortlich ist. Tatsächlich stellt sich die Frage warum die Evolution eine scheinbar nur lästige und mitunter sogar tödliche Zelle nicht einfach losgeworden ist? Der offensichtliche Grund hierfür ist, dass diese Zelle doch eine nützliche Funktion ausübt. Das dies wirklich der Fall ist, konnten wir und andere in den letzten Jahren zeigen und ist durch die hier beschriebenen Arbeiten dokumentiert. Diese und andere Arbeiten haben dazu geführt, dass die einseitige Sichtweise von Mastzellen als reine „bad guys“ abgelöst wurde von der Einsicht, dass ihnen auch wichtige Rollen in physiologischen Funktionen zukommen. So ist inzwischen unbestritten, dass Mastzellen einen wesentlichen Beitrag zur angeborenen Immunität gegen Bakterien leisten (49, 62, 75) und auch ihre Rolle als Initiator und Mediator einer adaptiven Immunantwort ist in den letzten Jahren immer deutlicher zu Tage getreten (39, 63, 106).

In unseren Arbeiten konnten wir einige neue Mechanismen identifizieren und charakterisieren durch die Mastzellen zur Aufrechterhaltung bzw. zur Wiederherstellung einer normalen Funktion des Organismus, zumindest bei der Maus, beitragen. Die wichtigsten Erkenntnisse aus unseren Arbeiten und denen von anderen Forschergruppen auf diesem Gebiet in den letzten Jahren sind, dass Mastzellen insbesondere in vulnerablen Geweben, also z.B. in den Grenzflächen zur Außenwelt wie der Haut oder dem Gastrointestinaltrakt, als Wächter des Immunsystems fungieren (62). Mastzellen werden also durch eine Vielzahl endogener und exogener Gefahrensignale zur Ausschüttung Ihrer Inhaltsstoffe angeregt welche dann zum einen weitere Komponenten des angeborenen und des adaptiven Immunsystems aktivieren (z.B. durch Anlockung von neutrophilen Granulozyten, Aktivierung von dendritischen Zellen, Interaktion mit T-Zellen), zum anderen direkt die Gefahr eliminieren, z.B. durch die Freisetzung von antibakteriellen Substanzen oder durch Proteasen welche toxische Peptide degradieren und damit unschädlich machen können (39, 63, 75, 106, 115, 116).

Während in den früheren Zeiten der Mastzellforschung das Mastzellprodukt Histamin im Vordergrund stand (26, 117) bekam nach der Entdeckung der wichtigen Rolle von Mastzellen in der angeborenen Immunität insbesondere TNF eine große Bedeutung

in der Arbeit mit Mastzellen (90, 104, 118, 119). In den letzten Jahren wiederum konnten wir und andere Gruppen Proteasen als Mastzellprodukte von großer Bedeutung für physiologische und pathophysiologische Prozesse charakterisieren (69, 70, 86, 88, 120). Die Erforschung der physiologischen und pathophysiologischen Funktionen von Mastzellproteasen steht trotz dieser Untersuchungen jedoch weiterhin erst am Anfang und es ist zu erwarten, dass in den nächsten Jahren zahlreiche neue Erkenntnisse über die vielseitige Rolle von Proteasen gewonnen werden. Ein bislang deutlich limitierender Faktor in der Erforschung der biologischen Bedeutung von Proteasen war und ist die weitgehende Unkenntnis über spezifische Substrate der Proteasen *in vivo* (108). Erst durch den Einsatz von Mausmodellen wie Protease-defizienten Mäusen und pharmakologische und genetische Ansätze in spezifischen Krankheitsmodellen in der Maus, konnten in den letzten Jahren tatsächliche biologische Funktionen charakterisiert und erste Substrate *in vivo* identifiziert werden (70, 81, 86, 112, 120).

Die Verwendung von Mausmodellen zur Untersuchung der Rolle von Mastzellproteasen hat einige entscheidende Vorteile. Der Beitrag von Mastzellproteasen zu jedweder biologischen Funktion in einem Mausmodell kann z.B. durch die Verwendung von Mastzell-defizienten Mäusen bzw. von sogenannten Mastzell-Knock in-Mäusen, d.h. Mastzell-defizienten Mäusen die mit Mastzellen rekonstituiert wurden, getestet werden. Durch die Verwendung von spezifischen Protease-defizienten Mastzellen zur Rekonstitution von Mastzell-defizienten Mäusen erhält man Tiere, die sich gegenüber den Kontrolltieren ausschließlich in der An- oder Abwesenheit von spezifischen Proteasen in den Mastzellen unterscheiden (70, 86). Dies ermöglicht eine exakte Bestimmung der Rolle von spezifischen Mastzellproteasen in verschiedensten Krankheitsmodellen. Andererseits finden sich einige Unterschiede zwischen humanen und murinen Mastzellen und Mastzellproteasen (108, 121), weshalb eine direkte Schlussfolgerung von Ergebnissen aus Mausmodellen auf den Menschen nur bedingt möglich ist. Weitere Untersuchungen in den nächsten Jahren werden daher die Übertragbarkeit der bisherigen Erkenntnisse aus den Mausmodellen auf den Menschen im Detail nachweisen müssen.

Durch die hier beschriebenen Forschungsergebnisse ergeben sich nicht nur wichtige Erkenntnisse über physiologische und pathophysiologische Prozesse sondern auch neuartige Ansätze für innovative Therapien. In dem jetzigen Wissen das Mastzellen

einen entscheidenden Beitrag in der Kontrolle bakterieller Entzündungen sowie von chronischen Entzündungsreaktionen spielen (96, 105, 122, 123) erscheint es möglich durch einen zellulären Ansatz chronische Hautentzündungen, z.B. bei Patienten mit Kontaktekzemen, effektiver zu therapieren. Denkbar und derzeit in ersten experimentellen Ansätzen in der Untersuchung ist z.B. die gezielte Vermehrung von spezifischen „anti-inflammatorischen Mastzellen“ in der Haut. Ebenso könnte eine gezielte Vermehrung von Hautmastzellen prophylaktisch vor kleineren chirurgischen Eingriffen die mit einer Gefahr bakterieller Infektionen einhergehen zum Einsatz kommen um vor postoperativen Komplikationen zu schützen.

Ein anderer möglicher therapeutischer Ansatz basiert auf unseren Ergebnissen zur Rolle von Mastzellproteasen in der Detoxifizierung von Tiergiften (70). Schlangen- und Spinnenbisse sowie Bisse und Stiche anderer giftiger Tiere stellen ein weltweites Gesundheitsproblem dar; so schätzt die WHO z.B., dass über 120.000 Menschen jedes Jahr an den Folgen eines Schlangenbisses sterben. Die einzige spezifische Therapie stellt hierbei die Gabe von Antiseren dar, die jedoch zahlreiche Probleme mit sich bringt: 1) Es ist nicht für jede Schlangen- bzw. Tierart ein Antidot vorhanden, 2) die Antiseren sind spezifisch für eine oder wenige Schlangenarten, 3) sie werden zumeist aus immunisierten Pferden oder Schafen gewonnen und die wiederholte Gabe von Antiserum verursacht daher sehr häufig schwere anaphylaktische Reaktionen, 4) die Antiseren sind teuer und 5) müssen im Kühlschrank aufbewahrt werden. In unseren Untersuchungen konnten wir zeigen, dass Mastzellproteasen wie Carboxypeptidase A, Chymase und Tryptase Toxine aus Tiergiften abbauen und damit detoxifizieren können. Wir postulieren daher, dass die unmittelbare Injektion von rekombinant hergestellten Mastzellproteasen zur Akuttherapie einer Vergiftung durch Bisse oder Stiche giftiger Tiere zum Einsatz kommen könnte (Patentnummer: PCT/US07/14112). Diese Therapie hätte große Vorteile gegenüber der herkömmlichen Therapie da sie billig, leicht transportierbar, sicher und universell einsetzbar wäre. Die Umsetzbarkeit dieser Therapie am Menschen und die Sicherheit und Effektivität muss jedoch in weiteren Untersuchungen noch überprüft werden.

Die Mastzelle hat also eine spannende Entwicklung genommen von einem reinen Bösewicht in allergischen Reaktionen zu einer sehr viel differenzierter betrachteten

Zelle die wichtige Aufgaben in verschiedensten immunologischen und nicht-immunologischen Prozessen erfüllt. Die nächsten Jahre werden ohne Zweifel zahlreiche weitere spannende neue Erkenntnisse über diese faszinierende Zelle zu Tage bringen welche hoffentlich in nicht allzu ferner Zukunft auch zu innovativen und effektiven Therapien verschiedener Erkrankungen führen könnte.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Beim Menschen lassen sich ebenso wie bei allen bislang darauf untersuchten Vertebraten Mastzellen ubiquitär in der Haut, den Schleimhäuten und fast allen Organen finden. Dies weist eindeutig darauf hin, dass Mastzellen relevante physiologische Funktionen im Organismus einnehmen. Trotz dieser auffälligen Verteilung werden Mastzellen noch immer nahezu ausschließlich auf Ihre schädliche Rolle in der Auslösung von allergischen Reaktionen reduziert. Physiologische Funktionen von Mastzellen wurden zwar seit der erstmaligen Beschreibung der Zellen immer wieder postuliert, erst 1996 konnte jedoch erstmals definitiv eine protektive Rolle von Mastzellen nachgewiesen werden. Im Rahmen der experimentellen septischen Peritonitis konnte dabei gezeigt werden, dass Mäuse ohne Mastzellen nicht in der Lage sind eine adäquate Immunabwehr zu initiieren und daher eine deutlich höhere Morbidität und Mortalität aufweisen.

Mit unseren hier beschriebenen Arbeiten konnten wir dazu beitragen weitere, bislang unbekannt wichtige Funktionen von Mastzellen bei der Maus zu charakterisieren. So konnten wir in der Haut z.B. zeigen, dass Mastzellen insbesondere durch die Initiierung einer akuten Entzündungsreaktion als wichtige Sensoren und Effektorzellen agieren, die helfen den Organismus vor Gefahren wie bakteriellen Infektionen, chronischen UV Schäden oder Tiergiften zu schützen. Andererseits konnten wir jedoch zeigen, dass Hautmastzellen auch in der Lage sind chronische, und damit potentiell schädliche, Entzündungsreaktionen zu limitieren, d.h. dass die Mastzelle in der Haut auch antientzündliche Funktionen einnehmen kann.

Eine weitere zentrale Funktion von Mastzellen konnten wir in einem Modell der septischen Peritonitis charakterisieren. Hier spielt die Mastzelle eine entscheidende Rolle in der Aufrechterhaltung der Homöostase. Durch die unmittelbar nach Mastzellaktivierung erfolgende Freisetzung von Proteasen werden Sepsis-assoziierte toxische endogene Peptide wie Endothelin-1 und Neurotensin degradiert und unschädlich gemacht. Einen ähnlichen Mechanismus konnten wir im Rahmen von Bissen und Stichen giftiger Tiere wie Schlangen, Bienen und Spinnen nachweisen. Die Aktivierung von Mastzellen durch die entsprechenden Tiergifte führt zu einer Freisetzung von Proteasen und dadurch zu einer unmittelbar am Ort des Bisses/Stiches stattfindenden Detoxifizierung des Gifts.

Zusammengefasst zeigt sich in den hier präsentierten Arbeiten, dass die Mastzelle neben ihrer unbestrittenen Rolle in der Auslösung allergischer Erkrankungen zahlreiche essentielle physiologische Funktionen hat und deutet an, dass in den nächsten Jahren noch weitere bislang unbekannte Funktionen beschrieben werden.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Riley, J. F. 1961. Tissue mast cells: distribution and significance. *Canadian journal of biochemistry and physiology* 39:633-637.
2. von Recklinghausen, F. 1863. Ueber Eiter- und Bindegewebskörperchen. *Virchows Arch. Path. Anat.* 28:157-197.
3. Waldeyer, W. 1875. Über Bindegewebszellen. *Arch. f. mikroskop. Anat.* 11:176-194.
4. Ehrlich, P. 1877. Beiträge zur Kenntniss der Anilinfärbungen und ihrer Verwendung in der mikroskopischen Technik. *Arch. mikr. Anat.* 13:263-278.
5. Ehrlich, P. 1878. Beiträge zur Theorie und Praxis der histologischen Färbung. I. Teil: Die chemische Auffassung der Färbung. II. Teil: Die Anilinfarben in chemischer, technologischer und histologischer Beziehung. [Thesis]. Leipzig. 65.
6. Ehrlich, P. 1879. Beiträge zur Kenntniss der granulirten Bindegewebszellen und der eosinophilen Leukocythen. *Arch. Anat. Physiol.* 3:166-169.
7. Metchnikoff, E. 1892. *Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation*. Masson, Paris.
8. Ramón y Cajal, S. 1896. *Estudios histológicos sobre los tumores epiteliales*. s.n., Madrid.
9. Ciaccio, C. 1913. Über die Anwesenheit der lipoiden Substanzen in den Mastzellen. *Zentralbl. f. Pathol.*
10. Pautrier, L. M., and R. Zorn. 1931. Calcémie: Teneur en calcium de la peau dans les chéloïdes et les acnés chéloïdiennes. *Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.* 38:953-961.
11. Sylvén, B. 1941. Über das Vorkommen von hoch molekularen Esterschwefelsäuren im Granulationsgewebe und bei Epithelregeneration. *Acta Chir. Scand.* 86:1.
12. Baeckeland, E. 1950. [Influence of implants of blood and fibrin on the number of mastocytes and the tactism of these cells.]. *Comptes rendus des seances de la Societe de biologie et de ses filiales* 144:1005-1007.
13. Montagna, W., H. B. Chase, and H. P. Melaragno. 1951. Histology and cytochemistry of human skin. I. Metachromasia in the mons pubis. *Journal of the National Cancer Institute* 12:591-597.
14. Messerschmitt, J. 1955. [Medullary mastocytosis in repeated hemorrhages.]. *Le Sang* 26:252-260.
15. Higginbotham, R. D., T. F. Dougherty, and W. S. Jee. 1956. Fate of shed mast cell granules. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y)* 92:256-261.
16. Keller, R. 1957. Tissue mast cells in anaphylactic shock and anaphylactoid reactions. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 11:328-341.
17. Caselli, P., and H. Schumacher. 1958. [Buffer function of mast cells toward basic proteins.]. *Zeitschrift fur die gesamte experimentelle Medizin* 130:265-274.
18. Leblanc, J. 1959. Effect of cyanide on some chlorpromazine responses. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y)* 100:635-636.
19. Spicer, S. S., and L. Warren. 1960. The histochemistry of sialic acid containing mucoproteins. *J Histochem Cytochem* 8:135-137.
20. West, G. B. 1962. Function of mast-cells. *J Pharm Pharmacol* 14:618-619.

21. Selye, H., G. Gabbiani, and B. Tuchweber. 1963. The role of mastocytes in the regional fixation of blood-borne particles. *British journal of experimental pathology* 44:38-46.
22. Szabo, E., and C. Meszaros. 1964. Die Rolle der Mastocyten in der Histogenese der Psoriasis. *Zeitschrift fur Haut- und Geschlechtskrankheiten* 36:373-379.
23. Padawer, J. 1974. Editorial: The ins and outs of mast cell function. *The American journal of anatomy* 141:299-302.
24. Mota, I., W. T. Beraldo, A. G. Ferri, and L. C. Junqueira. 1954. Intracellular distribution of histamine. *Nature* 174:698.
25. Mota, I., and I. Vugman. 1956. Effects of anaphylactic shock and compound 48/80 on the mast cells of the guinea pig lung. *Nature* 177:427-429.
26. Riley, J. F. 1953. Histamine in tissue mast cells. *Science* 118:332.
27. Riley, J. F., and G. B. West. 1953. The presence of histamine in tissue mast cells. *The Journal of physiology* 120:528-537.
28. Galli, S. J., M. Tsai, and A. M. Piliponsky. 2008. The development of allergic inflammation. *Nature* 454:445-454.
29. Metcalfe, D. D. 2008. Mast cells and mastocytosis. *Blood* 112:946-956.
30. Vieira dos Santos, R., M. Metz, H. C. Lima, P. Martus, and M. Maurer. 2008. Differential effects of skin nerves on allergic skin inflammation. *Allergy*:in press.
31. Metz, M., A. Giménez-Arnau, E. Borzowa, C. E. H. Grattan, M. Magerl, and M. Maurer. 2008. Frequency and clinical implications of skin autoreactivity to serum versus plasma in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*:in press.
32. Kitamura, Y., S. Go, and K. Hatanaka. 1978. Decrease of mast cells in *W/W<sup>v</sup>* mice and their increase by bone marrow transplantation. *Blood* 52:447-452.
33. Nakano, T., T. Sonoda, C. Hayashi, A. Yamatodani, Y. Kanayama, T. Yamamura, H. Asai, T. Yonezawa, Y. Kitamura, and S. J. Galli. 1985. Fate of bone marrow-derived cultured mast cells after intracutaneous, intraperitoneal, and intravenous transfer into genetically mast cell-deficient *W/W<sup>v</sup>* mice. Evidence that cultured mast cells can give rise to both connective tissue type and mucosal mast cells. *J Exp Med.* 162:1025-1043.
34. Tsai, M., M. A. Grimaldeston, M. Yu, S. Y. Tam, and S. J. Galli. 2005. Using mast cell knock-in mice to analyze the roles of mast cells in allergic responses *in vivo*. *Chem Immunol Allergy* 87:179-197.
35. Tsai, M., S.-Y. Tam, J. Wedemeyer, and S. J. Galli. 2002. Mast cells derived from embryonic stem cells: a model system for studying the effects of genetic manipulations on mast cell development, phenotype, and function *in vitro* and *in vivo*. *Int J Hematol.* 75:345-349.
36. Galli, S. J., and Y. Kitamura. 1987. Genetically mast-cell-deficient *W/W<sup>v</sup>* and *Sl/Sl<sup>d</sup>* mice. Their value for the analysis of the roles of mast cells in biologic responses *in vivo*. *Am J Pathol* 127:191-198.
37. Grimaldeston, M. A., C. C. Chen, A. M. Piliponsky, M. Tsai, S.-Y. Tam, and S. J. Galli. 2005. Mast cell-deficient *W-sash c-kit* mutant *Kit<sup>W-sh/W-sh</sup>* mice as a model for investigating mast cell biology *in vivo*. *Am J Pathol.* 167:835-848.
38. Wolters, P. J., J. Mallen-St Clair, C. C. Lewis, S. A. Villalta, P. Baluk, D. J. Erle, and G. H. Caughey. 2005. Tissue-selective mast cell reconstitution and differential lung gene expression in mast cell-deficient *Kit<sup>W-sh</sup>/Kit<sup>W-sh</sup>* *sash* mice. *Clin Exp Allergy.* 35:82-88.
39. Metz, M., M. A. Grimaldeston, S. Nakae, A. M. Piliponsky, M. Tsai, and S. J. Galli. 2007. Mast cells in the promotion and limitation of chronic inflammation. *Immunol Rev* 217:304-328.

40. Galli, S. J. 1997. The Paul Kallos Memorial Lecture. The mast cell: a versatile effector cell for a challenging world. *Int Arch Allergy Immunol* 113:14-22.
41. Mekori, Y. A., and D. D. Metcalfe. 2000. Mast cells in innate immunity. *Immunol Rev* 173:131-140.
42. Williams, C. M. M., and S. J. Galli. 2000. The diverse potential effector and immunoregulatory roles of mast cells in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 105:847-859.
43. Robbie-Ryan, M., and M. Brown. 2002. The role of mast cells in allergy and autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 14:728-733.
44. Gommerman, J. L., D. Y. Oh, X. Zhou, T. F. Tedder, M. Maurer, S. J. Galli, and M. C. Carroll. 2000. A role for CD21/CD35 and CD19 in responses to acute septic peritonitis: a potential mechanism for mast cell activation. *J Immunol* 165:6915-6921.
45. Malaviya, R., and S. N. Abraham. 2000. Role of mast cell leukotrienes in neutrophil recruitment and bacterial clearance in infectious peritonitis. *J Leukoc Biol* 67:841-846.
46. Maurer, M., B. Echtenacher, L. Hültner, G. Kollias, D. N. Männel, K. E. Langley, and S. J. Galli. 1998. The c-kit ligand, stem cell factor, can enhance innate immunity through effects on mast cells. *J Exp Med* 188:2343-2348.
47. Prodeus, A. P., X. Zhou, M. Maurer, S. J. Galli, and M. C. Carroll. 1997. Impaired mast cell-dependent natural immunity in complement C3-deficient mice. *Nature* 390:172-175.
48. Galli, S. J., S. Nakae, and M. Tsai. 2005. Mast cells in the development of adaptive immune responses. *Nat Immunol*. 6:135-142.
49. Marshall, J. S. 2004. Mast-cell responses to pathogens. *Nat Rev Immunol*. 4:787-799.
50. Matsuda, H., K. Fukui, Y. Kiso, and Y. Kitamura. 1985. Inability of genetically mast cell-deficient W/W<sup>v</sup> mice to acquire resistance against larval *Haemaphysalis longicornis* ticks. *J Parasitol* 71:443-448.
51. Matsuda, H., N. Watanabe, Y. Kiso, S. Hirota, H. Ushio, Y. Kannan, M. Azuma, H. Koyama, and Y. Kitamura. 1990. Necessity of IgE antibodies and mast cells for manifestation of resistance against larval *Haemaphysalis longicornis* ticks in mice. *J Immunol*. 144:259-262.
52. Maurer, M., S. Lopez Kostka, F. Siebenhaar, K. Moelle, M. Metz, J. Knop, and E. von Stebut. 2006. Skin mast cells control T cell-dependent host defense in *Leishmania major* infections. *Faseb J* 20:2460-2467.
53. Weller, K., K. Foitzik, R. Paus, W. Syska, and M. Maurer. 2006. Mast cells are required for normal healing of skin wounds in mice. *Faseb J* 20:2366-2368.
54. Lee, D. M., D. S. Friend, M. F. Gurish, C. Benoist, D. Mathis, and M. B. Brenner. 2002. Mast cells: a cellular link between autoantibodies and inflammatory arthritis. *Science*. 297:1689-1692.
55. Secor, V. H., W. E. Secor, C. A. Gutekunst, and M. A. Brown. 2000. Mast cells are essential for early onset and severe disease in a murine model of multiple sclerosis. *J Exp Med*. 191:813-822.
56. Galli, S. J., M. Maurer, and C. S. Lantz. 1999. Mast cells as sentinels of innate immunity. *Curr Opin Immunol* 11:53-59.
57. Männel, D. N., and B. Echtenacher. 2000. TNF in the inflammatory response. *Chem Immunol* 74:141-161.
58. Metz, M., K. Brockow, D. D. Metcalfe, and S. J. Galli. 2008. Mast cells, basophils and mastocytosis. In *Clinical Immunology: Principles and Practice*. R. R. Rich, ed. Mosby Elsevier. 345-360.

59. Galli, S. J., J. Kalesnikoff, M. A. Grimbaldston, A. M. Piliponsky, C. M. Williams, and M. Tsai. 2005. Mast cells as "tunable" effector and immunoregulatory cells: recent advances. *Annu Rev Immunol* 23:749-786.
60. Metcalfe, D. D., D. Baram, and Y. A. Mekori. 1997. Mast cells. *Physiol Rev* 77:1033-1079.
61. Weber, A., J. Knop, and M. Maurer. 2003. Pattern analysis of human cutaneous mast cell populations by total body surface mapping. *The British journal of dermatology* 148:224-228.
62. Metz, M., F. Siebenhaar, and M. Maurer. 2008. Mast cell functions in the innate skin immune system. *Immunobiology* 213:251-260.
63. Grimbaldston, M. A., M. Metz, M. Yu, M. Tsai, and S. J. Galli. 2006. Effector and potential immunoregulatory roles of mast cells in IgE-associated acquired immune responses. *Curr Opin Immunol*.
64. Lu, L. F., E. F. Lind, D. C. Gondek, K. A. Bennett, M. W. Gleeson, K. Pino-Lagos, Z. A. Scott, A. J. Coyle, J. L. Reed, J. Van Snick, T. B. Strom, X. X. Zheng, and R. J. Noelle. 2006. Mast cells are essential intermediaries in regulatory T-cell tolerance. *Nature* 442:997-1002.
65. Marone, G., M. Triggiani, A. Genovese, and A. D. Paulis. 2005. Role of human mast cells and basophils in bronchial asthma. *Adv Immunol* 88:97-160.
66. Sasaki, Y., T. Yoshimoto, H. Maruyama, T. Tegoshi, N. Ohta, N. Arizono, and K. Nakanishi. 2005. IL-18 with IL-2 protects against *Strongyloides venezuelensis* infection by activating mucosal mast cell-dependent type 2 innate immunity. *J Exp Med* 202:607-616.
67. Kinet, J.-P. 1999. The high-affinity IgE receptor (FcεRI): from physiology to pathology. *Annu Rev Immunol* 17:931-972.
68. Nadler, M. J., S. A. Matthews, H. Turner, and J. P. Kinet. 2000. Signal transduction by the high-affinity immunoglobulin E receptor Fc epsilon RI: coupling form to function. *Advances in immunology* 76:325-355.
69. Maurer, M., J. Wedemeyer, M. Metz, A. M. Piliponsky, K. Weller, D. Chatterjea, D. E. Clouthier, M. M. Yanagisawa, M. Tsai, and S. J. Galli. 2004. Mast cells promote homeostasis by limiting endothelin-1-induced toxicity. *Nature* 432:512-516.
70. Metz, M., A. M. Piliponsky, C. C. Chen, V. Lammell, M. Abrink, G. Pejler, M. Tsai, and S. J. Galli. 2006. Mast cells can enhance resistance to snake and honeybee venoms. *Science* 313:526-530.
71. Theoharides, T. C., J. M. Donelan, N. Papadopoulou, J. Cao, D. Kempuraj, and P. Conti. 2004. Mast cells as targets of corticotropin-releasing factor and related peptides. *Trends Pharmacol Sci* 25:563-568.
72. Boyce, J. A. 2003. The role of mast cells in asthma. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 69:195-205.
73. Galli, S. J. 1990. New insights into "the riddle of the mast cells": microenvironmental regulation of mast cell development and phenotypic heterogeneity. *Lab Invest* 62:5-33.
74. Gurish, M. F., and K. F. Austen. 2001. The diverse roles of mast cells. *J Exp Med* 194:F1-5.
75. Metz, M., and M. Maurer. 2007. Mast cells--key effector cells in immune responses. *Trends Immunol* 28:234-241.
76. Caughey, G. H. 2002. New developments in the genetics and activation of mast cell proteases. *Mol Immunol* 38:1353-1357.
77. Hallgren, J., and G. Pejler. 2006. Biology of mast cell tryptase. An inflammatory mediator. *FEBS J* 273:1871-1895.

78. Schwartz, L. B. 2004. Effector cells of anaphylaxis: mast cells and basophils. *Novartis Foundation symposium* 257:65-74; discussion 74-69, 98-100, 276-185.
79. Knight, P. A., S. H. Wright, C. E. Lawrence, Y. Y. Paterson, and H. R. Miller. 2000. Delayed expulsion of the nematode *Trichinella spiralis* in mice lacking the mucosal mast cell-specific granule chymase, mouse mast cell protease-1. *J Exp Med* 192:1849-1856.
80. McDermott, J. R., R. E. Bartram, P. A. Knight, H. R. Miller, D. R. Garrod, and R. K. Grencis. 2003. Mast cells disrupt epithelial barrier function during enteric nematode infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:7761-7766.
81. Tchougounova, E., A. Lundquist, I. Fajardo, J. O. Winberg, M. Abrink, and G. Pejler. 2005. A key role for mast cell chymase in the activation of pro-matrix metalloprotease-9 and pro-matrix metalloprotease-2. *J Biol Chem* 280:9291-9296.
82. Huang, C., A. Sali, and R. L. Stevens. 1998. Regulation and function of mast cell proteases in inflammation. *J Clin Immunol* 18:169-183.
83. Huang, C., G. T. De Sanctis, P. J. O'Brien, J. P. Mizgerd, D. S. Friend, J. M. Drazen, L. F. Brass, and R. L. Stevens. 2001. Evaluation of the substrate specificity of human mast cell tryptase beta I and demonstration of its importance in bacterial infections of the lung. *J Biol Chem* 276:26276-26284.
84. Ossovskaya, V. S., and N. W. Bunnett. 2004. Protease-activated receptors: contribution to physiology and disease. *Physiological reviews* 84:579-621.
85. Malaviya, R., Z. Gao, K. Thankavel, P. A. van der Merwe, and S. N. Abraham. 1999. The mast cell tumor necrosis factor alpha response to FimH-expressing *Escherichia coli* is mediated by the glycosylphosphatidylinositol-anchored molecule CD48. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:8110-8115.
86. Piliponsky, A. M., C. C. Chen, T. Nishimura, M. Metz, E. J. Rios, P. R. Dobner, E. Wada, K. Wada, S. Zacharias, U. M. Mohanasundaram, J. D. Faix, M. Abrink, G. Pejler, R. G. Pearl, M. Tsai, and S. J. Galli. 2008. Neurotensin increases mortality and mast cells reduce neurotensin levels in a mouse model of sepsis. *Nat Med* 14:392-398.
87. Di Nardo, A., A. Vitiello, and R. L. Gallo. 2003. Cutting edge: mast cell antimicrobial activity is mediated by expression of cathelicidin antimicrobial peptide. *J Immunol* 170:2274-2278.
88. Orinska, Z., M. Maurer, F. Mirghomizadeh, E. Bulanova, M. Metz, N. Nashkevich, F. Schiemann, J. Schulmistrat, V. Budagian, J. Giron-Michel, E. Brandt, R. Paus, and S. Bulfone-Paus. 2007. IL-15 constrains mast cell-dependent antibacterial defenses by suppressing chymase activities. *Nat Med* 13:927-934.
89. Thakurdas, S. M., E. Melicoff, L. Sansores-Garcia, D. C. Moreira, Y. Petrova, R. L. Stevens, and R. Adachi. 2007. The mast cell-restricted tryptase mMCP-6 has a critical immunoprotective role in bacterial infections. *J Biol Chem* 282:20809-20815.
90. Malaviya, R., T. Ikeda, E. Ross, and S. N. Abraham. 1996. Mast cell modulation of neutrophil influx and bacterial clearance at sites of infection through TNF- $\alpha$ . *Nature* 381:77-80.
91. Supajatura, V., H. Ushio, A. Nakao, S. Akira, K. Okumura, C. Ra, and H. Ogawa. 2002. Differential responses of mast cell Toll-like receptors 2 and 4 in allergy and innate immunity. *J Clin Invest* 109:1351-1359.

92. Xu, X., D. Zhang, N. Lyubynska, P. J. Wolters, N. P. Killeen, P. Baluk, D. M. McDonald, S. Hawgood, and G. H. Caughey. 2006. Mast cells protect mice from *Mycoplasma pneumoniae*. *Am J Respir Crit Care Med* 173:219-225.
93. Ebmeyer, J., M. Furukawa, K. Pak, U. Ebmeyer, H. Sudhoff, D. Broide, A. F. Ryan, and S. Wasserman. 2005. Role of mast cells in otitis media. *J Allergy Clin Immunol* 116:1129-1135.
94. Wei, O. L., A. Hilliard, D. Kalman, and M. Sherman. 2005. Mast cells limit systemic bacterial dissemination but not colitis in response to *Citrobacter rodentium*. *Infect Immun* 73:1978-1985.
95. Velin, D., D. Bachmann, H. Bouzourene, and P. Michetti. 2005. Mast cells are critical mediators of vaccine-induced *Helicobacter* clearance in the mouse model. *Gastroenterology* 129:142-155.
96. Siebenhaar, F., W. Syska, K. Weller, M. Magerl, T. Zuberbier, M. Metz, and M. Maurer. 2007. Control of *Pseudomonas aeruginosa* skin infections in mice is mast cell-dependent. *Am J Pathol* 170:1910-1916.
97. Matsushima, H., N. Yamada, H. Matsue, and S. Shimada. 2004. TLR3-, TLR7-, and TLR9-mediated production of proinflammatory cytokines and chemokines from murine connective tissue type skin-derived mast cells but not from bone marrow-derived mast cells. *J Immunol* 173:531-541.
98. von Stebut, E., M. Metz, G. Milon, J. Knop, and M. Maurer. 2003. Early macrophage influx to sites of cutaneous granuloma formation is dependent on MIP-1alpha /beta released from neutrophils recruited by mast cell-derived TNFalpha. *Blood* 101:210-215.
99. Paus, R., M. Schmelz, T. Biro, and M. Steinhoff. 2006. Frontiers in pruritus research: scratching the brain for more effective itch therapy. *J Clin Invest* 116:1174-1186.
100. Metz, M., and S. Ständer. 2008. Chronischer Pruritus. *CME Dermatologie* 3:66-76.
101. Ständer, S., E. Weisshaar, and T. A. Luger. 2008. Neurophysiological and neurochemical basis of modern pruritus treatment. *Exp Dermatol* 17:161-169.
102. Ikoma, A., M. Steinhoff, S. Stander, G. Yosipovitch, and M. Schmelz. 2006. The neurobiology of itch. *Nature reviews* 7:535-547.
103. Ständer, S., E. Weisshaar, M. Steinhof, T. A. Luger, and D. Metz. 2003. [Pruritus--pathophysiology, clinical features and therapy--an overview]. *J Dtsch Dermatol Ges* 1:105-118.
104. Echtenacher, B., D. N. Männel, and L. Hültner. 1996. Critical protective role of mast cells in a model of acute septic peritonitis. *Nature* 381:75-77.
105. Metz, M., M. Magerl, N. F. Kuhl, A. Valeva, S. Bhakdi, and M. Maurer. 2008. Mast cells determine the magnitude of bacterial toxin-induced skin inflammation. *Exp Dermatol*:in press.
106. Galli, S. J., M. Grimbaldston, and M. Tsai. 2008. Immunomodulatory mast cells: negative, as well as positive, regulators of immunity. *Nat Rev Immunol* 8:478-486.
107. Metz, M., V. Lammel, B. F. Gibbs, and M. Maurer. 2006. Inflammatory murine skin responses to UV-B light are partially dependent on endothelin-1 and mast cells. *Am J Pathol* 169:815-822.
108. Pejler, G., M. Abrink, M. Ringvall, and S. Wernersson. 2007. Mast cell proteases. *Advances in immunology* 95:167-255.
109. Abonia, J. P., D. S. Friend, W. G. Austen, Jr., F. D. Moore, Jr., M. C. Carroll, R. Chan, J. Afnan, A. Humbles, C. Gerard, P. Knight, Y. Kanaoka, S. Yasuda, N. Morokawa, K. F. Austen, R. L. Stevens, and M. F. Gurish. 2005. Mast cell

- protease 5 mediates ischemia-reperfusion injury of mouse skeletal muscle. *J Immunol* 174:7285-7291.
110. Huang, C., G. W. Wong, N. Ghildyal, M. F. Gurish, A. Sali, R. Matsumoto, W. T. Qiu, and R. L. Stevens. 1997. The tryptase, mouse mast cell protease 7, exhibits anticoagulant activity *in vivo* and *in vitro* due to its ability to degrade fibrinogen in the presence of the diverse array of protease inhibitors in plasma. *J Biol Chem* 272:31885-31893.
  111. Hunt, J. E., D. S. Friend, M. F. Gurish, E. Feyfant, A. Sali, C. Huang, N. Ghildyal, S. Stechschulte, K. F. Austen, and R. L. Stevens. 1997. Mouse mast cell protease 9, a novel member of the chromosome 14 family of serine proteases that is selectively expressed in uterine mast cells. *J Biol Chem* 272:29158-29166.
  112. Tchougounova, E., G. Pejler, and M. Abrink. 2003. The chymase, mouse mast cell protease 4, constitutes the major chymotrypsin-like activity in peritoneum and ear tissue. A role for mouse mast cell protease 4 in thrombin regulation and fibronectin turnover. *J Exp Med* 198:423-431.
  113. Dutta, N. K., and K. G. Narayanan. 1952. Release of histamine from rat diaphragm by cobra venom. *Nature* 169:1064-1065.
  114. Weisel-Eichler, A., and F. Libersat. 2004. Venom effects on monoaminergic systems. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol* 190:683-690.
  115. Maurer, M., T. Theoharides, R. D. Granstein, S. C. Bischoff, J. Bienenstock, B. Henz, P. Kovanen, A. M. Piliponsky, N. Kambe, H. Vliagoftis, F. Levi-Schaffer, M. Metz, Y. Miyachi, D. Befus, P. Forsythe, Y. Kitamura, and S. Galli. 2003. What is the physiological function of mast cells? *Exp Dermatol* 12:886-910.
  116. Metz, M., and M. Maurer. 2006. Viewpoint 5: Who is really in control of skin immunity under physiological circumstances - lymphocytes, dendritic cells or keratinocytes? *Exp Dermatol* 15:924-925.
  117. Ehrlich, W. E. 1953. Histamine in mast cells. *Science* 118:603.
  118. Gordon, J. R., and S. J. Galli. 1990. Mast cells as a source of both preformed and immunologically inducible TNF-alpha/cachectin. *Nature* 346:274-276.
  119. Zhang, Y., B. F. Ramos, and B. A. Jakschik. 1992. Neutrophil recruitment by tumor necrosis factor from mast cells in immune complex peritonitis. *Science* 258:1957-1959.
  120. Mallen-St Clair, J., C. T. Pham, S. A. Villalta, G. H. Caughey, and P. J. Wolters. 2004. Mast cell dipeptidyl peptidase I mediates survival from sepsis. *J Clin Invest* 113:628-634.
  121. Bischoff, S. C. 2007. Role of mast cells in allergic and non-allergic immune responses: comparison of human and murine data. *Nat Rev Immunol* 7:93-104.
  122. Kalesnikoff, J., and S. J. Galli. 2008. New developments in mast cell biology. *Nat Immunol* 9:1215-1223.
  123. Grimbaldston, M. A., S. Nakae, J. Kalesnikoff, M. Tsai, and S. J. Galli. 2007. Mast cell-derived interleukin 10 limits skin pathology in contact dermatitis and chronic irradiation with ultraviolet B. *Nat Immunol* 8:1095-1104.

## 7. DANKSAGUNG

Mein herzlichster Dank gilt all denen die mich während meiner Forschungsarbeiten und meiner klinischen Ausbildung begleitet und unterstützt haben. In den ersten Jahren waren dies insbesondere **Prof. Ralf Paus** und sämtliche Mitglieder seiner damaligen Arbeitsgruppe. Ralf hat mir nicht nur die Faszination der wissenschaftlichen Arbeit vermittelt sondern hat unter anderem durch die Anbahnung der Auslandsaufenthalte während meiner Studienzeit sowie durch deren finanzielle und moralische Unterstützung die Basis für meinen weiteren persönlichen und wissenschaftlichen Werdegang gelegt.

Zwei dieser Aufenthalte führten mich zu **Marcus Maurer**, dem ich von Beginn an - und noch immer – für so viel zu danken habe dass ich es hier nicht alles auflisten kann. In aller Kürze bin ich dankbar ihn seit so vielen Jahren meinen Freund, Mentor, Kollegen und Chef nennen zu können.

Herrn **Prof. Jürgen Knop** und allen klinisch und wissenschaftlich tätigen Kollegen und Kolleginnen in seiner Klinik möchte ich herzlich dafür danken, dass ich immer mit großer Freude an meine Zeit als Weiterbildungsassistent in Mainz denken werde. Stellvertretend für alle danke ich dabei insbesondere **Anneke Vonend, Petra Staubach, Esther von Stebut-Borschitz, Kerstin Steinbrink** und **Markus Magerl**.

Ein besonderer Dank gilt **Prof. Steve Galli** den ich nicht nur als einen hervorragenden Wissenschaftler kennengelernt habe, sondern insbesondere auch als strahlendes Vorbild für den Umgang mit Mitarbeitern und Kollegen. Stellvertretend für das gesamte Galli lab möchte ich außerdem meinen guten Freunden und Kollegen **Janet Kalesnikoff** und **Adrian Piliponsky** danken.

Herrn **Prof. Torsten Zuberbier** und Herrn **Prof. Wolfram Sterry** möchte ich herzlich für die persönliche Unterstützung und das von Ihnen in mich gesetzte Vertrauen danken.

Großer Dank gebührt natürlich allen aus der **AG Mastzelle**, sowohl im Labor als auch in der Klinik. Egal ob in Mainz oder in Berlin, es ist immer die beste Truppe weit und breit. Es sind inzwischen zu viele geworden um sie alle namentlich zu nennen, daher beschränke ich mich hier auf **Markus Magerl** mit dem ich seit gefühlten Ewigkeiten meinen studentischen, klinischen und wissenschaftlichen Weg gegangen bin. Ich bin sehr froh, dass wir ihn noch immer gemeinsam weitergehen.

Meiner Frau **Isabel Metz** danke ich von Herzen für Ihre seelische und moralische Unterstützung in all den Jahren, ihre Bereitschaft sämtliche Umzüge im In- und Ausland mitzumachen und für vieles, vieles mehr. Meinen Kindern **Lili, Henry** und **Helene** danke ich dafür, dass mein persönliches Glück nicht von der Arbeit abhängig ist. Meinen Eltern **Margret** und **Jörg Metz** danke ich für das unerschütterliche Vertrauen in mich und für jegliche Form der Unterstützung, die ich von ihnen in den letzten 37 Jahren erfahren habe.

## 8. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

### Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....  
Datum

.....  
Unterschrift