

Atlas de Histología Vegetal y Animal

Tipos celulares **MASTOCITO**

Manuel Megías, Pilar Molist, Manuel A. Pombal

Departamento de Biología Funcional y Ciencias de la Salud.

Facultad de Biología. Universidad de Vigo

(Versión: Agosto 2023)

Este documento es una edición en pdf del sitio
<http://mmegias.webs.uvigo.es/inicio.html>.

Todo el contenido de este documento se distribuye bajo
la licencia Creative Commons del tipo BY-NC-SA
(Esta licencia permite modificar, ampliar, distribuir y usar
sin restricción siempre que no se use para fines comerciales,
que el resultado tenga la misma licencia y que se nombre
a los autores)

La edición de este documento se ha realizado con el software \LaTeX
(<http://www.latex-project.org/>), usando Texstudio
(www.texstudio.org/) como editor.

Contenidos

1 Mastocito	1
2 Mastocito (resumen)	7

1 Mastocito

Los mastocitos son células que abundan en los tejidos conectivos propios, derivan de células mieloides y poseen numerosos gránulos en su interior con sustancias como la histamina y la heparina. Tienen un aspecto redondeado y sus gránulos presentan metacromasia (adquieren un color diferente al del colorante). Los mastocitos están relacionados con el sistema inmune, más concretamente con las reacciones de hipersensibilización y alérgicas.

Fueron descubiertos por Paul Ehrlich a finales del siglo XIX como células que se teñían con la anilina y que poseían unos gránulos metacromáticos en su citoplasma. Las llamó "Mastzellen" (en alemán, bien alimentadas) ya que pensaba que sus gránulos eran restos de un proceso fagocítico de alimentos que tomaban del tejido donde se encontraban. Desde entonces los mastocitos se han encontrado en prácticamente todos los grupos de vertebrados, incluidos algunos grupos de peces, y en tunicados. Por ello son células filogenéticamente antiguas con un papel protector que se ha mantenido hasta las especies de cordados más recientes.

1. Morfología

Al microscopio electrónico se observan microvellosidades o pliegues ondulados en la superficie celular de los mastocitos. Poseen pocas mitocondrias, perfiles de retículo endoplasmático cortos y numerosos ribosomas libres. Sus gránulos secretores están rodeados de membrana y su contenido muestra un aspecto diferente dependiendo de la especie y de su contenido. Su interior puede mostrar diferentes patrones como homogéneo, cristalino, particulado, hilachado o una combinación de varios. Por ejemplo, tienen un aspecto granulado fino en el caso de los roedores, mientras que aparecen en forma de laminillas concéntricas en humanos. El aspecto de los gránulos se puede relacionar en ciertos casos con su contenido. Así, los gránulos con la enzima quimasa tienen un aspecto cristalino u homogéneo en humanos. También a microscopía electrónica se observan gránulos de diferentes densidades a los electrones en una misma célula, lo que demuestra diferentes contenidos dentro de un mismo mastocito.

Aparte de los gránulos, en el citoplasma hay unas estructuras no rodeadas por membranas llamadas cuerpos lípidos. Éstos son frecuentes en los mastocitos de humanos, pero son más escasos en los de roedores. Son un centro de almacén del ácido araquidónico. .

Los mastocitos de un organismo forman una población heterogénea. Ya los estudios de microscopía electrónica identificaron gránulos heterogéneos en mastocitos diferentes. Por sus características morfológicas y funcionales se pueden distinguir dos grandes grupos: los denominados mastocitos de los tejidos conectivos, que se localizan en el conectivo de la piel, el peritoneo y serosas de muchos órganos (Figura 3 y 4), y los mastocitos de las mucosas que se encuentran sobre todo en las mucosas digestivas y respiratorias (Figura 4). Los mastocitos de los tejidos conectivos se caracterizan por poseer gránulos rojos cuando se tiñen con safranina, posiblemente por poseer una mayor concentración de heparina, mientras que los de las mucosas carecen de ella. Pero estudios funcionales más detallados sugieren que existen más de dos tipos de mastocitos ya que se ha encontrado diferente contenido de proteasas en los gránulos de los mastocitos localizados en el mismo tejido pero en diferentes áreas. Estas características diferentes se consiguen una vez que la célula ha llegado al destino donde realizará su función.

Una clasificación interesante de los mastocitos es la basada en su contenido en proteasas, puesto que de ellas dependerá su función. Los mastocitos de diferentes localizaciones tienen diferentes perfiles de enzimas. En función de estos perfiles los mastocitos humanos se dividen en dos grupos: aquellos que contienen triptasas, los cuales se encontraron en la mucosa del sistema respiratorio y digestivo, y siempre cerca de linfocitos T, y aquellos que contienen triptasa y quimasa, además de otras enzimas, que forman otro grupo que se distribuye por la epidermis, submucosa del estómago e intestino, parénquima de los pechos, miocardio, nódulos linfáticos, conjuntiva y sinovio. Posteriormente se ha encontrado otro tipo que posee quimasa sin triptasa, que habita en la submucosa del intestino y estómago. Sin embargo, cuando se atiende a otras características, como la respuesta a linfocitos T, se pueden distinguir más subtipos de mastocitos. En resumen se puede decir que los mas-

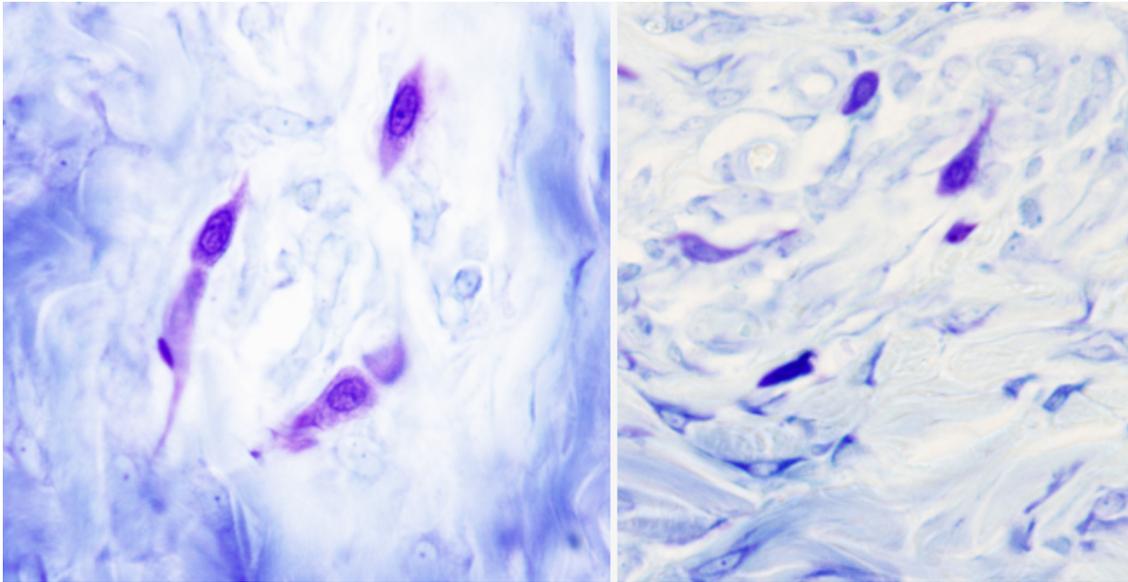


Figura 1: Mastocitos, de color púrpura, en la dermis de la piel de cerdo. La tinción es con azul de toluidina, pero los gránulos de los mastocitos presentan metacromasia y dan al citoplasma el aspecto púrpura. . Compárese con los fibroblastos teñidos de azul en la imagen de la derecha.

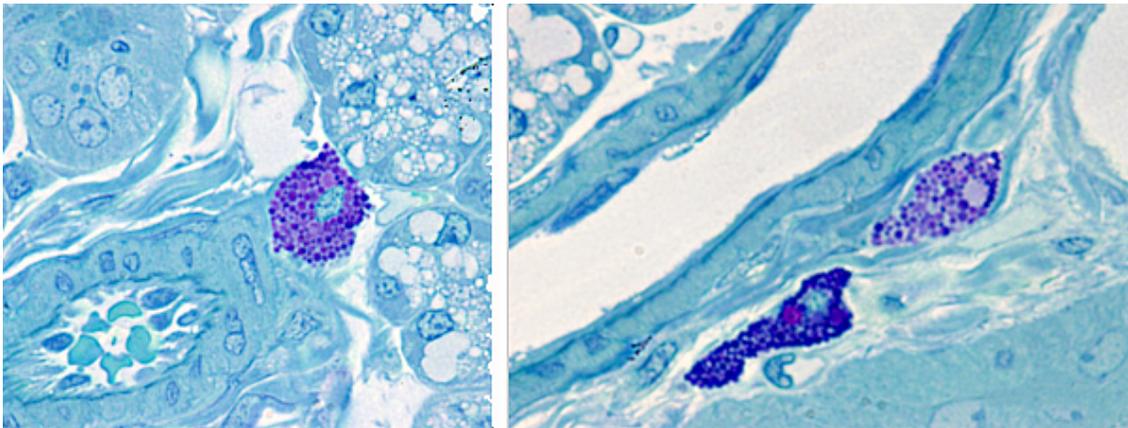


Figura 2: Mastocitos teñidos con azul de toluidina en un corte semifino (0.5 μm). Los gránulos son claramente visibles.

tocitos forman una población heterogénea.

2. Origen y distribución

Por su parecido funcional y morfológico con los leucocitos basófilos se pensó en un principio que se originaban a partir ellos o de un progenitor mielóide común. Pero en realidad, ya en 1977, se comprobó que los mastocitos parecen originarse de una célula madre progenitora hematopoyética que se encuentra en la médula ósea. Además, y a diferencia del basófilo, el mastocito sale de la médula ósea como célula in-

madura agranular, circula por el torrente sanguíneo como célula aún no diferenciada (morfológicamente son leucocitos agranulares). Por tanto, hay una población de células progenitoras circulantes en el torrente sanguíneo, pero también se han encontrado células progenitoras en los ganglios linfáticos, y en otros tejidos. Estas células progenitoras no son distinguibles morfológicamente. Los mastocitos progenitores circulantes abandonan el torrente sanguíneo y migran al tejido conjuntivo para madurar y realizar su función. La inducción de su diferenciación es

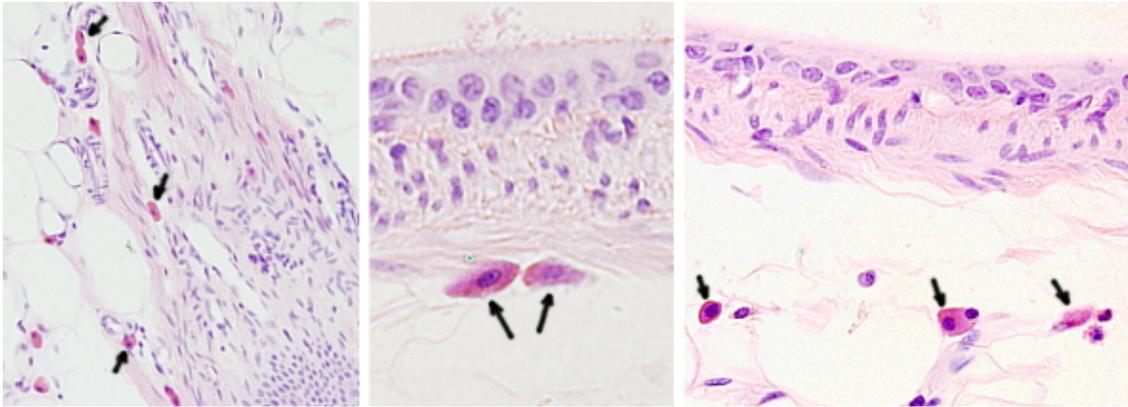


Figura 3: Mastocitos teñidos de una coloración más intensa (flechas) tras una tinción general con hematoxilina-eosina. Se localizan en el tejido conectivo del cáliz renal.

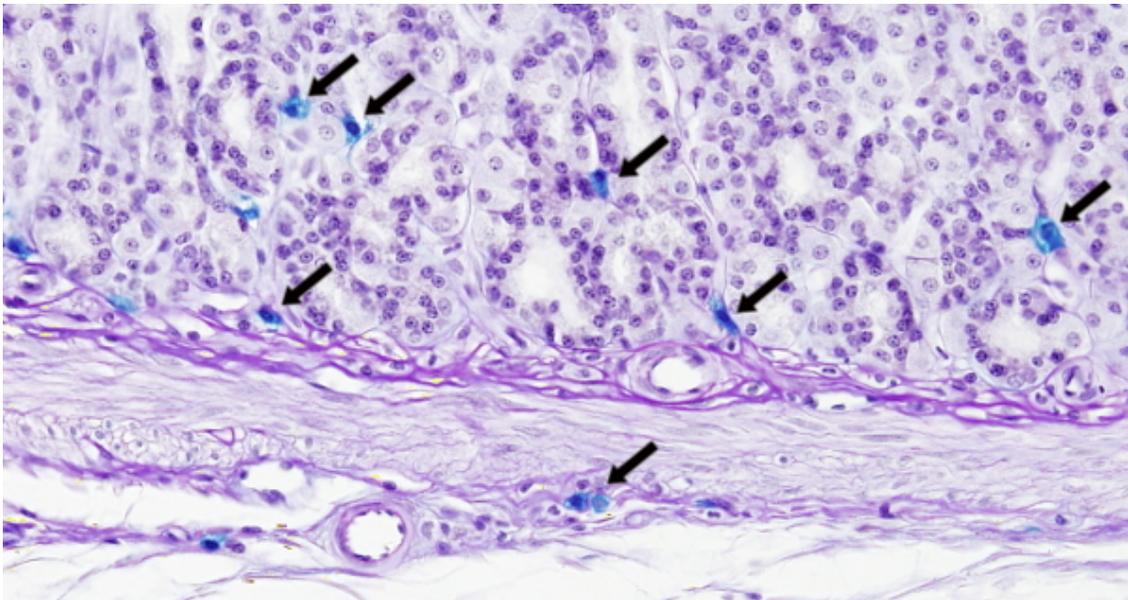


Figura 4: Mastocitos teñidos (flechas) con azul alcian en la mucosa y en la serosa (flecha inferior) del estómago.

por señales locales del tejido. En estos tejidos, las señales más importantes para su diferenciación parecen provenir de los fibroblastos, células endoteliales y células reticulares. No todas las células precursoras que abandonan la sangre se diferencian, sino que algunos mastocitos indiferenciados pueden permanecer en los tejidos en tal estado como células de reserva.

Hay otra población de mastocitos en los tejidos adultos que provienen de células progenitoras generadas en el embrión antes de que existan las células hematopoyéticas. De hecho se ha comprobado que hay mastocitos con gránulo metacromáticos

en los embriones antes de que generen las células hematopoyéticas. Estas células embrionarias quedan como progenitores en los tejidos y se diferencian en mastocitos. Así, en el cuerpo adulto hay mastocitos descendientes tanto de la médula ósea como de células progenitoras embrionarias localizadas en los tejidos. Este doble origen también se ha demostrado para otras células del sistema inmune innato, tales como los macrófagos y ciertos linfocitos.

La capacidad de los mastocitos para residir, moverse e interactuar con la matriz extracelular de los diferentes tejidos es en parte debido a su ad-

hesión, mediada por integrinas, a proteínas de la matriz extracelular como las lamininas, fibronectinas y vitronectinas. En humanos es importante la integrina Alfa4-Beta1, pero también otras. Por ejemplo, los que están en la mucosa expresan la integrina con subunidad Beta7. Los mastocitos también se pueden adherir a células epiteliales, fibroblastos o linfocitos, pero estas uniones parecen estar más relacionadas con la comunicación celular. El número de mastocitos en un tejido es relativamente constante en condiciones normales.

Los mastocitos son prácticamente ubicuos y se pueden encontrar en casi todos los tejidos. Los mastocitos maduros diferenciados aparecen en tejidos no patológicos, lo que los distingue de otras células con origen hematopoyético. Son células móviles que se encuentran en todos los tejidos vascularizados concentrándose alrededor de nervios, vasos sanguíneos y linfáticos de pequeño calibre. El mayor número de mastocitos se observa en los tejidos conectivos de la piel (dermis), de las vías urinarias, y de los tractos respiratorio y digestivo (conjuntivos de mucosas y submucosas), es decir, donde los medios interno y el externo del organismo están próximos, y son potenciales puertas de entrada para patógenos. También residen en espacios vulnerables como las articulaciones y el peritoneo. Pero no aparecen en la matriz ósea, cartílago, ni en la córnea, todos ellos tejidos avasculares. En la piel de humanos se localizan sobre todo próximos a la epidermis y hay más en las áreas de la piel más periférica como nariz o mejillas que en la región del abdomen. En la piel humana hay un reservorio de mastocitos progenitores en el conectivo que rodea a los folículos pilosos. El útero es otra zona con muchos mastocitos, los cuales están regulados por las hormonas reproductivas, tanto en el contenido de sus gránulos como en el número. El tejido adiposo es otro centro importante de almacenamiento de progenitores de mastocitos. En el sistema nervioso aparecen sobre todo asociados a las leptomeninges, pero también aparecen en el hipotálamo, tálamo y duramadre de la médula espinal. Puesto que hay un aporte continuado de nuevos mastocitos a los tejidos se cree el número de mastocitos en una población se mantiene por apoptosis (muerte celular), basada en señales locales del propio tejido. Se ha estimado en humanos

que el conjunto de mastocitos del cuerpo podría formar un órgano como el bazo.

3. Activación

Los mastocitos tienen que ser activados para ejercer su función. Esto puede ocurrir mediante la activación de alguno de los muchos y variados receptores que poseen en su membrana plasmática (Figura 5). Uno de ellos es el receptor denominado Fc-Epsilon-RI que reconoce fracciones constantes de inmunoglobulinas E (IgE). Este receptor también se encuentra en otras células como los basófilos, células de Langerhans y monocitos. Los mastocitos se pueden activar por la estimulación de Fc-Epsilon-RI. Pero también por la activación de receptores Fc-Gamma-RI, KIT y TLR, por la exposición a quimiocinas, anafilotoxinas C3a y C5a, fragmentos de fibrinógeno y fibronectina. La activación no provoca necesariamente la degranulación, por ejemplo, puede liberar algunas interleucinas, proinflamatorias y sustancias quimiotácticas.

Otras moléculas no inmunitarias pueden también activar a los mastocitos, tales como neuropéptidos, sustancias básicas, ciertas drogas como los opiáceos, etcétera. Los mastocitos se caracterizan por poseer una gran cantidad y variedad de receptores en su membrana plasmática que le permiten responder a una gran cantidad de estímulos.

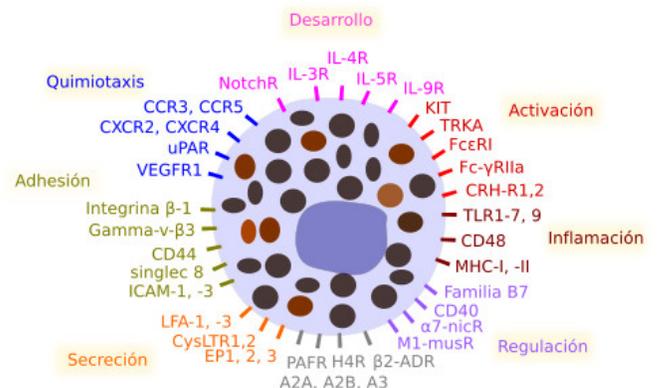


Figura 5: Los mastocitos expresan un repertorio de receptores muy variado y por tanto integran información de muy distinto tipo (Modificado de Ribatti, 2011).

Una vez activados los mastocitos, son probablemente de las primeras células en activarse durante la respuesta inflamatoria, liberan el contenido de sus

gránulos, proceso denominado degranulación. Hay dos tipos de degranulación, la explosiva, anafiláctica o exocitosis mixta, y la degranulación lenta (en inglés "picemeal"). Durante la degranulación explosiva las membranas de los gránulos se fusionan entre sí y después con la membrana plasmática, lo que permite una secreción masiva y puntual. La fusión de las vesículas en zonas más profundas del citoplasma hace que se formen canales secretores que permite la liberación de sustancias desde los gránulos situados más profundamente en la célula. La degranulación explosiva se produce por la agregación de los receptores FC-Epsilon-RI creada por el entrecruzamiento de inmunoglobulinas IgE con antígenos di o multivalentes. Durante este proceso los gránulos se hinchan y pierden densidad. Las membranas de gránulos próximos se fusionan entre sí y con la membrana plasmática, formando grandes compartimentos granulares. Esto permite la liberación de grandes cantidades de sustancias en poco tiempo. Se ha comprobado que estas figuras de gránulos fusionados aparecen tres minutos tras la estimulación. Curiosamente, es muy raro encontrar estas imágenes in vivo y la mayor parte de esta descripción se ha estudiado en cultivos celulares. La degranulación explosiva se da en las respuestas alérgicas.

La degranulación lenta libera pequeñas cantidades de contenido granular en espacios de tiempo más prolongados. Este tipo lento es el más frecuente y se encuentra en tejidos infiltrados con inflamación crónica o tumorales. La liberación lenta se descubrió porque había mastocitos con zonas citoplasmáticas con gránulos vacíos sin observarse fusiones entre éstos y de éstos con la membrana plasmática. Estos mastocitos también presentaban más retículo endoplasmático liso y vesículas más abundantes, las cuales a veces se les veía fusionadas con los propios gránulos. El mecanismo celular de liberación depende del tráfico vesicular. El contenido granular se incluye en pequeñas vesículas que se originan en los gránulos y se fusionan con la membrana plasmática mediante exocitosis. Un flujo similar de vesículas de endocitosis que se fusionan con los gránulos mantiene el equilibrio de las membranas. Los procesos de degranulación explosiva y lenta tienen propiedades diferentes. El primero es una liberación masiva no acomodativa y no

selectiva en cuanto al tipo de gránulo y contenido que se libera. El segundo es una liberación lenta, puede responder con cambios de intensidad y puede seleccionar qué gránulos son vaciados y qué contenido de éstos.

Función

La función de los mastocitos es muy variada y a veces similar a la de otras células inmunitarias como los basófilos, monocitos y neutrófilos. Son esenciales en la defensa contra bacterios, helmintos, protegen frente a venenos de diversas especies tales como serpientes y abejas. Los mastocitos pueden fagocitar, procesar antígenos, liberar citocinas y liberar sustancias vasoactivas. Son las células en las que se basa las respuestas alérgicas.

Los estudios iniciales, hasta mediados del siglo XX, demostraron que había una correlación entre la cantidad de histamina que un tejido podía liberar y la presencia de mastocitos. La histamina se relacionó entonces con procesos de alergia y anafilaxis, y por tanto los mastocitos podrían contener la histamina. Hoy se sabe que los mastocitos son el principal almacén de histamina de los tejidos. Luego se vio que poseían muchas más sustancias en los gránulos y en el citoplasma, además de la histamina.

Los mastocitos liberan moléculas denominadas mediadores, las cuales actuarán sobre otras células. Se pueden dividir en preformados (mediadores primarios) y en moléculas en forma de precursores que la célula sintetiza según su necesidad (mediadores secundarios). Entre los mediadores primarios se encuentran la histamina, heparina y factores quimiotácticos de eosinófilos y neutrófilos. Entre los secundarios están los derivados de lípidos, del ácido araquidónico, como las prostaglandinas y leucotrienos, y los que no derivan de ellos, como diversas interleucinas (3, 4, 5 y 6) y otros factores (activador de plaquetas, de necrosis tumoral, etcétera).

Alergia. Aunque muchas células están involucradas en las respuestas alérgicas, los mastocitos son los efectores iniciales (Figura 6). El proceso se inicia cuando sobre la superficie del mastocito los receptores Fc-Epsilon-RI reconocen a los complejos inmunoglobulina-E (IgE) - antígeno. Las inmunoglobulinas IgE las gen-

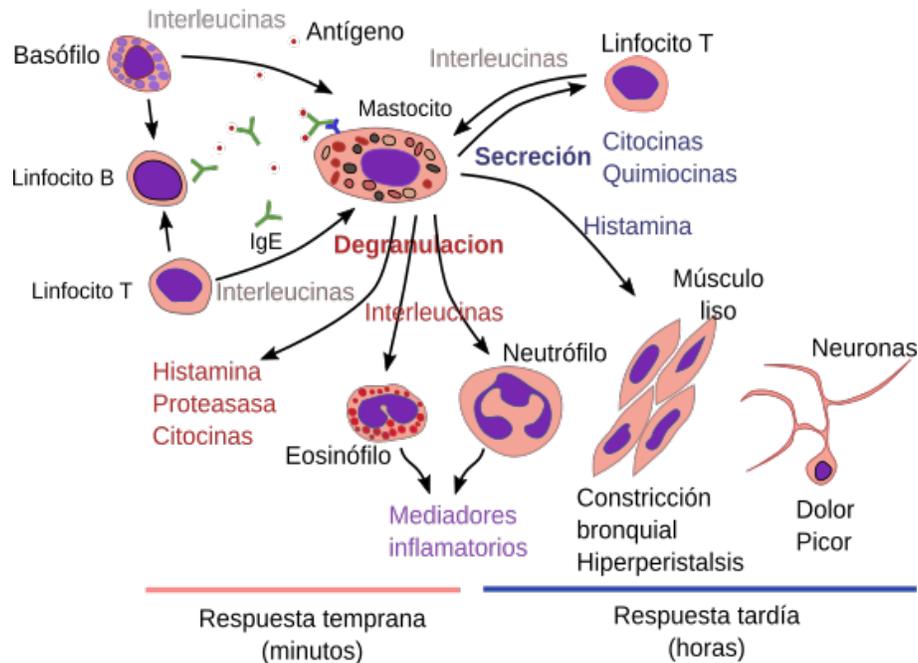


Figura 6: Esquema del inicio de las reacciones alérgicas (modificado de Bischoff 2007).

era el organismo ante la presencia de un antígeno que en este caso llamamos alérgeno. El efecto inmediato es la denominada respuesta rápida (en minutos), que consiste en la liberación de los gránulos de los mastocitos, los cuales contienen moléculas proinflamatorias. En muchas reacciones alérgicas hay una segunda fase que comienza a las 2-4 horas y que consiste en la liberación de citocinas y quimiocinas. El efecto de las reacciones alérgicas depende del tejido en el que se produzca la reacción. Curiosamente los Ig-E sólo se han encontrado en mamíferos.

Las reacciones alérgicas pueden ser locales, por ejemplo, en la mucosa nasal provocan rinitis, o en los pulmones, que resulta en asma, o puede ser general provocando un choque anafiláctico. En general la liberación de histamina y de diversos mediadores lipídicos aumenta la permeabilidad de las paredes vasculares, lo que induce la salida de proteínas plasmáticas al conjuntivo y favorece la formación de edemas. La liberación de leucotrienos, tales como LTC₄, LTD₄ y LTB₄, inducen la contracción del músculo liso en vías respiratorias. Además, liberan factores quimiotácticos que atraen a eosinófilos y neu-

trófilos que neutralizarían en parte la reacción debido a la anti-histamina que liberan los eosinófilos y a la capacidad de defensa de los neutrófilos. Los signos y síntomas típicos de una reacción alérgica son el prurito, el edema de la piel, el eritema cutáneo (enrojecimiento de la piel), la tumefacción de la mucosa nasal y la secreción nasal acuosa, los espasmos y el aumento de la secreción mucosa en vías respiratorias.

Los mastocitos han sido objeto de recientes estudios que sugieren que por su posición estratégica perivascular y perineural, y la gran cantidad de mediadores que presentan sus gránulos, están involucradas también en el inicio de respuestas inmunes e inflamatorias. En los últimos años se han descubierto una cantidad enorme de receptores que los mastocitos presentan en su membrana plasmática, así como de mediadores químicos presentes en sus gránulos. Esto ha hecho que se hayan descubierto al menos 20 patologías de tipo no alérgico en las cuales estas células participan, entre ellas la arteriosclerosis, dermatitis atópica, cistitis, migrañas, osteoporosis, soriasis y diversos tumores.

2 Mastocito (resumen)

Los mastocitos son células que abundan en los tejidos conectivos propios y poseen numerosos gránulos en su interior. Los mastocitos están relacionados con el sistema inmune, más concretamente con las reacciones de hipersensibilización y alérgicas. Estas células se han encontrado en prácticamente todos los grupos de vertebrados, incluidos algunos grupos de peces.

1. Morfología

Al microscopio óptico los mastocitos presentan una forma redondeada u ovoide y en humanos su diámetro varía entre 8 y 20 micrómetros. Lo más característico de este tipo celular es su citoplasma cargado de gránulos con propiedades metacromáticas. Es decir, que tienen capacidad de virar el color del colorante con que se tiñen (Figuras 7 y 8).

Al microscopio electrónico se observan microvellosidades o pliegues ondulados en la superficie celular. Poseen pocas mitocondrias, perfiles de retículo endoplasmático cortos y numerosos ribosomas libres. Sus gránulos secretores están rodeados de membrana y su contenido muestra un aspecto diferente dependiendo de la especie animal y de su contenido. En el citoplasma hay unas estructuras que no están rodeadas por membranas llamadas cuerpos lipídicos.

Los mastocitos de un organismo forman una población heterogénea (Figuras 9 y 10). Por sus características morfológicas y funcionales se pueden distinguir dos grandes grupos: los denominados mastocitos de los tejidos conectivos, que se localizan en el conectivo de la piel, el peritoneo y serosas de muchos órganos, y los mastocitos de las mucosas, que se encuentran sobre todo en las mucosas intestinales (Figura 10) y respiratorias. Los mastocitos de los tejidos conectivos se caracterizan por poseer gránulos rojos cuando se tiñen con safranina, mientras que los de la mucosa carecen de ellos. Pero estudios funcionales más detallados sugieren que existen más de dos tipos de mastocitos.

Una clasificación interesante de los mastocitos es la basada en su contenido en proteasas, puesto que de ellas dependerá su función. Según estos perfiles los mastocitos humanos se dividen en dos grupos: aquellos

que contienen tripsina y aquellos que contienen tripsina y quimasa. Posteriormente se ha encontrado otro tipo que posee quimasa sin tripsina. En resumen se puede decir que los mastocitos forman una población heterogénea.

2. Origen y distribución

Los mastocitos parecen originarse de una célula madre progenitora hematopoyética que se encuentra en la médula ósea. Además, y a diferencia del basófilo, el mastocito sale de la médula ósea como célula inmadura agranular y circula por el torrente sanguíneo como célula aún no diferenciada (morfológicamente son leucocitos agranulares). Por tanto, hay una población de células progenitoras circulantes en el torrente sanguíneo. Posteriormente abandona el torrente sanguíneo y migra al tejido conjuntivo para madurar y realizar su función. No todas las células precursoras que abandonan la sangre se diferencian, sino que algunos mastocitos indiferenciados pueden permanecer en los tejidos en tal estado como células de reserva.

Los mastocitos son prácticamente ubicuos y se pueden encontrar en la mayoría de los tejidos. Son células móviles que se concentran alrededor de los nervios, vasos sanguíneos y linfáticos de pequeño calibre. El mayor número de mastocitos se observa en los tejidos conectivos de la piel (dermis), de las vías urinarias, y de los tractos respiratorio y digestivo (conjuntivos de mucosas y submucosas), es decir, donde los medios interno y el externo del organismo están próximos, y son potenciales puertas de entrada para patógenos. 3. Función

Los mastocitos tienen que ser activados para ejercer su función. Se caracterizan por poseer una gran cantidad y variedad de receptores en su membrana plasmática que les permiten responder a una gran cantidad de estímulos. Una vez activados liberan el contenido de sus gránulos, proceso denominado degranulación. Hay dos tipos de degranulación: la explosiva, anafiláctica o excitosis mixta, y la degranulación lenta. Durante la degranulación explosiva las membranas de los gránulos se fusionan entre sí y después con la membrana plasmática, lo que permite una secreción masiva y puntual. La degranulación lenta libera pequeñas cantidades de contenido granular en espacios de tiempo más prolongados. Este

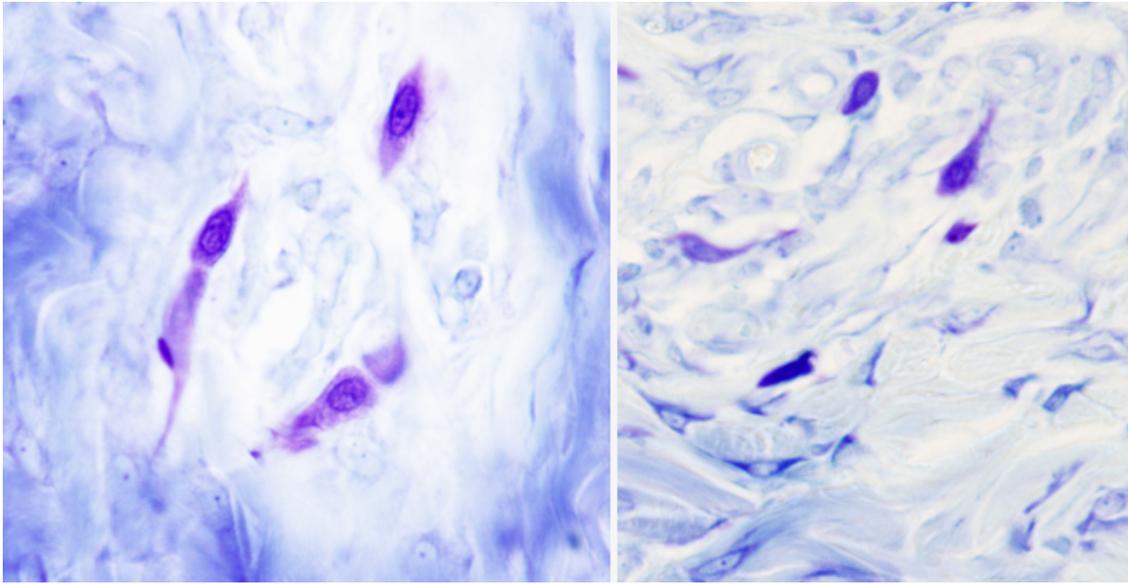


Figura 7: Mastocitos, de color púrpura, en la dermis de la piel de cerdo. La tinción es con azul de toluidina, pero los gránulos de los mastocitos presentan metacromasia y dan al citoplasma el aspecto púrpura. . Compárese con los fibroblastos teñidos de azul en la imagen de la derecha.

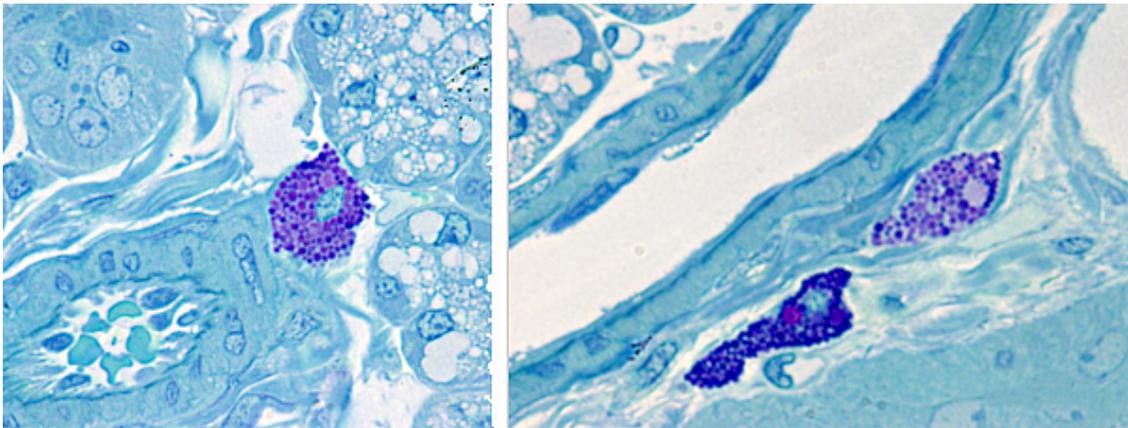


Figura 8: Mastocitos teñidos con azul de toluidina en un corte semifino (0.5 μm). Los gránulos son claramente visibles.

tipo lento es el más frecuente y se da en tejidos infiltrados con inflamación crónica o tumorales, mientras que la rápida sólo se encuentra en respuestas alérgicas. Los procesos de degranulación explosiva y lenta tienen propiedades diferentes. El primero es una liberación masiva, no acomodaticia y no selectiva en cuanto al tipo de gránulo y contenido que se libera. El segundo es una liberación lenta, puede responder con cambios de intensidad y puede seleccionar qué gránulos son vaciados y el contenido de éstos.

La función de los mastocitos es muy variada y a

veces similar a la de otras células inmunitarias como los basófilos, monocitos y neutrófilos. Los mastocitos pueden fagocitar, procesar antígenos, liberar citocinas y liberar sustancias vaso-activas. Son las células en las que se basan las respuestas alérgicas. Sus gránulos citoplasmáticos, además de enzimas, contienen moléculas denominadas mediadores, las cuales actuarán sobre otras células.

El proceso de alergia (Figura 11) se inicia cuando sobre la superficie del mastocito los receptores Fc-IR reconocen a los complejos inmunoglobulina-E (IgE)

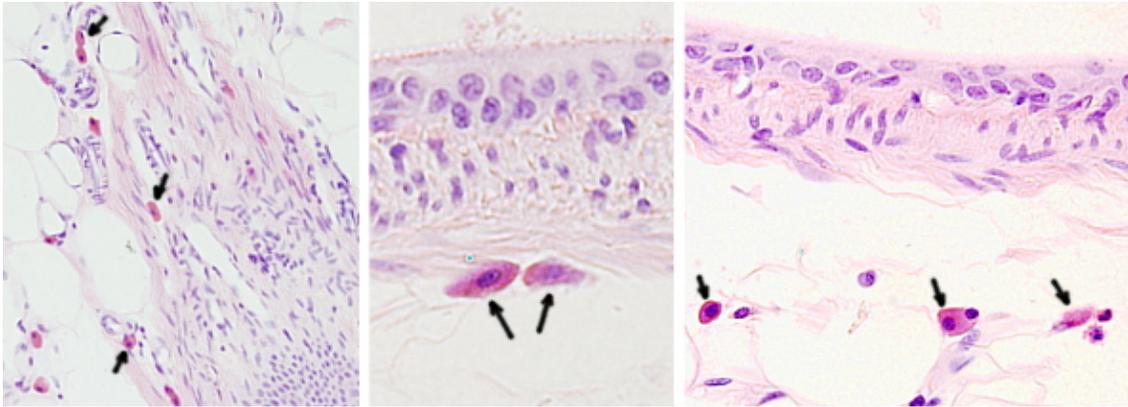


Figura 9: Mastocitos teñidos de una coloración más intensa (flechas) tras una tinción general con hematoxilina-eosina. Se localizan en el tejido conectivo del cáliz renal.

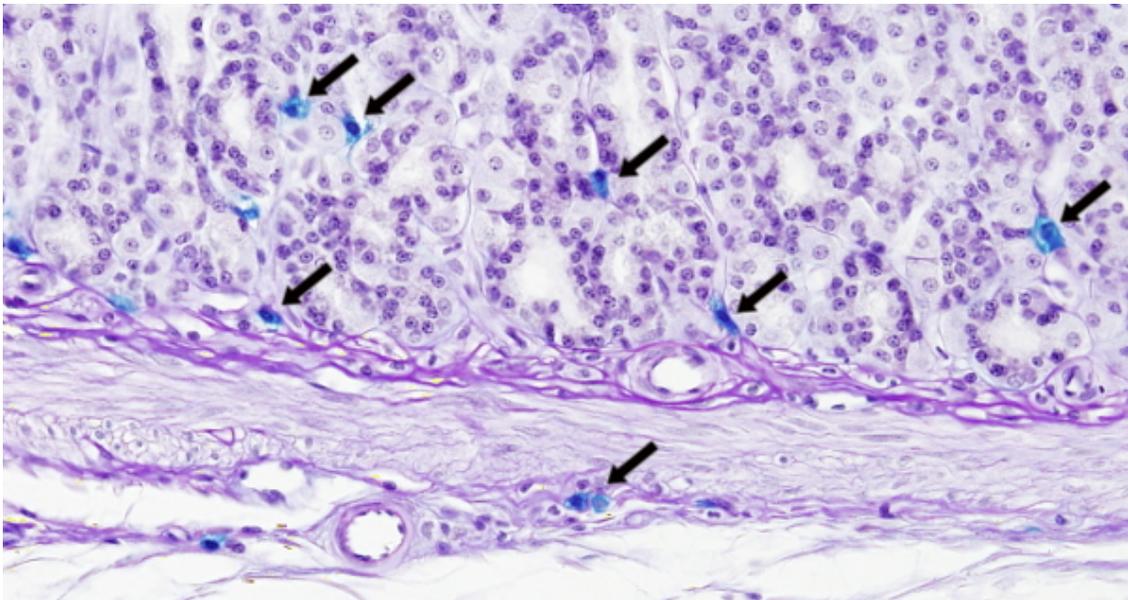


Figura 10: Mastocitos teñidos (flechas) con azul alcian en la mucosa y en la serosa (flecha inferior) del estómago.

- antígeno. El efecto inmediato es la denominada respuesta rápida (en minutos), que consiste en la liberación de los gránulos de los mastocitos, los cuales contienen moléculas proinflamatorias. En muchas reacciones alérgicas hay una segunda fase que comienza a las 2-4 horas y que consiste en la liberación de citocinas y quimiocinas.

Los mastocitos han sido objeto de recientes estudios que sugieren que por su posición estratégica perivascular y perineural, y la gran cantidad de mediadores que presentan sus granos, están involucrados también en el inicio de respuestas inmunes e inflamatorias.

Bibliografía

Bischoff SC. 2007. Role of mast cells in allergic and non-allergic immune responses: comparison of human and murine data. *Nature reviews in immunology* 7: 93-104.

Metcalfe DD, Baram D, Mekori YA. 1997. Mast cells. *Physiological reviews* 77:1033-1079.

Molderings GJ. 2010. Mast cell function in physiology and pathophysiology. *Biotrend reviews* 5:1-12.

Ribatti D, Crivellato E. 2011. *The Mast Cell*.

