

A MIKROMŰANYAGOK HATÁSA A LÉGÚTI BETEGSÉGEKRE

Dr. Rónai Zoltán

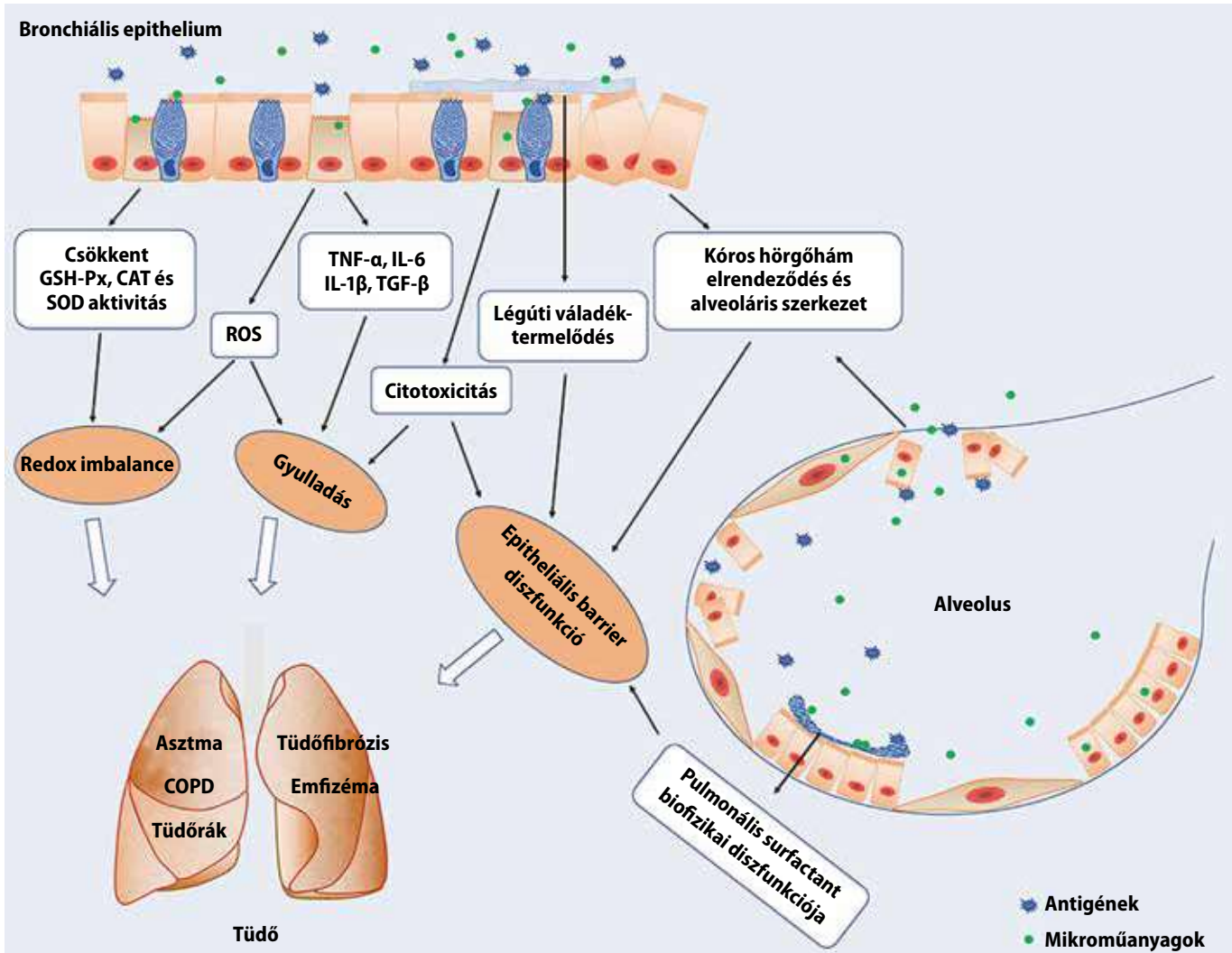
MyClinic Magánklinika, Pécs

A légszennyezettség a tüdőbetegségek egyik fő kockázati tényezője. A mikroműanyagok a beltéri és a kültéri levegőben egyaránt jelen lévő környezetszennyező anyagok. Kimutathatóak a tüdőszövetben és a köpetben is, a tüdőbetegségekre gyakorolt hatásaikról és ezek mechanizmusairól azonban kevés információ áll rendelkezésre. Ebben a közleményben áttekintjük azokat a lehetséges kórmechanizmusokat, amelyeken keresztül a mikroműanyag expozíció befolyásolhatja a tüdőbetegségeket, és egyúttal rámutatunk a jelenlegi tanulmányok korlátaira is.

A mikroműanyagokat a sűrűn lakott nagyvárosok levegőjében mutatták ki¹⁻³, és az elmúlt években nagy figyelmet kaptak. A levegőben szálló mikroműanyagok típusát és koncentrációját a közösségi életmód, az antropogén tevékenységek és a meteorológiai viszonyok befolyásolják^{4,5}. Az atmoszférikus mikroműanyagok leülepedhetnek a talajon, vagy lebeghetnek a légmozgás hatására. A kis méretük miatt a levegőben szálló mikroműanyagokat az ember közvetlenül is belélegezheti^{4,6}. A mikroműanyagok jelen vannak a beltéri és a kültéri levegőben egyaránt, de koncentrációjuk a beltérben nagyobb, mint a kültéri környezetben. A beltéri eszközök, anyagok és használati tárgyak kopás következtében műanyag törmelék termelnek, és az ezekből származó mikroműanyagok sokkal nagyobb hatással vannak az emberre, mint az élelmiszerekben és az italokban található polimerek⁷.

A műanyag szálak és részecskék belélegzése, különösen a veszélyeztetett munkahelyeken, gyakran vezet panaszokhoz a légutakban és az interstitiumban kialakuló gyulladós reakció miatt. Még nagyon alacsony környezeti koncentrációk esetén is fennáll a léziók kialakulásának veszélye az érzékeny egyéneknél^{8,9}. Kimutatták a mikroműanyagok lerakódását az emberi légzőrendszerben, és dokumentálták a jelenlétüket a tüdőben^{10,11} és a légúti betegségeknél szenvedők köpetében¹² is. A köpetben 565 részecske/10 ml koncentrációban 21 féle mikroműanyagot (poliuretán, poliészter, klórozott polietilén és alkidlakk) azonosítottak. A mikroműanyagok a belégzés során kerülnek a légutakba, és köpettel ürülhetnek ki. A dohányzás és az invazív légúti vizsgálatok hozzájárulnak a mikroműanyag expozícióhoz¹².

A tüdőben lerakódó mikroműanyagok hatásaival kapcsolatos vizsgálatok – különösen a légúti betegekre kifejtett hatások tekinte-



1. ábra: A mikroműanyagok lehetséges légúti hatásai és feltételezett kórmechanizmusai. A mikroműanyag-expozíció megzavarja a pulmonális surfactant működését, károsítja az alveoláris szerkezetet és a barrier funkciót. Gátolja a légúti hámsejtek proliferációját és indukálja a hámsejtek apoptózisát. A légúti hámsejtekben serkenti a proinflammatorikus citokinek, például a TNF- α , IL-6, IL1 β és a TGF- β termelődését. Ezenkívül jelentősen csökkenti az oxidatív stresszhez kapcsolódó glutation-peroxidáz (GSH-Px), kataláz (CAT) és szuperoxid-dizmutáz (SOD) aktivitást, indukálja a reaktív oxigéngyökök (ROS) keletkezését és a redox-egyensúly zavarához vezet.

tében – még csak kezdeti stádiumban vannak. A következőkben áttekintjük a mikroműanyagok légutakra gyakorolt lehetséges hatásait és azok kórmechanizmusait (1. ábra), azzal a céllal, hogy felhívjuk a szakma figyelmét erre az új noxára.

EPITHELIÁLIS BARRIER DISZFUNKCIÓ

Az alveoláris felszínen fehérjékből és lipidekből álló felületaktív réteg (surfactant) található. Ezek a pulmonális felületaktív anyagok komplex folyadék-folyadék határfelületet alkotnak. Stabil filmréteget képeznek az alveolusokban, ami csökkenti a felületi feszültséget,

kilégzéskor megakadályozza az alveolusok kollapszusát, és csökkenti a légzési munkához szükséges energiát. Ezenkívül a pulmonális felületaktív anyagoknak fontos transzport funkciójuk is van a légutakban. A bronchiolus terminális ágakban a feláramló surfactant csökkenti azoknak a folyadékugóknak képződését, amelyek elzárhatnák a kislégutakat a kilégzés végén¹³. A hörgőfán még feljebb haladva, a légúti váladékkal keveredő surfactant javítja a nyák mobilitását, így a csillószőrök könnyebben tudják azt eltávolítani. A hörgőfán feláramló surfactant segít eltávolítani a belégtett légszennyező részecskéket és kórokozókat az alveolusokból és a disztális légutakból egyaránt¹⁴.

Így érthető módon, a felületaktív anyagok károsodása rontja a tüdő védekezőképességét. A mikroműanyagok a vezikulák fúziója révén átkerülnek az alveoláris levegő-víz határfelületre, ahol a surfactant működészavarát okozzák azáltal, hogy átalakítják annak ultrastruktúráját és mobilitását. Mindez a pulmonális surfactant film kollapszusához vezet¹⁵.

A polisztirol mikroműanyagok több foszfolipid komponenst adszorbeálnak a pulmonális surfactantból, mint fehérjét. A polisztirol felgyorsítja az aszkorbinsav–deoxi-aszkorbinsav átalakulást, hidrogén-peroxidot termel a szimulált tüdőfolyadék-modellben és a hidroxilgyök tartalom emelkedéséhez vezet, ami végső soron megváltoztatja a surfactant viselkedését, a felületi feszültségét és a membrán szerkezetét¹⁶. A felületi feszültség változása viszont befolyásolja a nanorészecskék migrációját és a surfactant film kollapszusát. Ezenkívül *in vitro* vizsgálatokban kimutatták, hogy a polisztirol mikroműanyagok csökkentik a transzepitheliális rezisztenciát azáltal, hogy kimerítik a tight junction jellegű sejtkapcsolatok fehérjéit. A celluláris mátrix metallopeptidáz 9 és a felületaktív protein A expressziója megemelkedett a polisztirol mikroműanyag kezelést követően, ami arra utal, hogy a polisztirol expozíció csökkentheti a tüdő védekezőrendszerének helyreállító kapacitását és tüdőkárosodást okozhat¹⁷. Az epitheliális barrier működési zavara megkönnyíti az idegen anyagok (allergének és toxinok) bejutását az interstitiumba és a véráramba, ami tüdőbetegségek (asztma és a krónikus obstruktív tüdőbetegség) kialakulásához vezethet¹⁸.

CITOTOXICITÁS

A légúti hámsejtek a gazdaszervezet és a környezet határfelületén helyezkednek el, ahol közvetlenül ki vannak téve a belélegzett levegőnek és az abban lévő mikroműanyagoknak, melyek képesek beépülni a hámsejtekbe. Az beépülés (internalizáció) sebességét fizikai-kémiai tulajdonságok (részecskeméret és felületi

töltés) befolyásolják. A kis szemcseméretűek gyorsabban internalizálódnak, mint a nagyobbak. A pozitív felületi töltésűek beépülése és sejten belüli felhalmozódása nagyobb, mint a negatív töltésűeké.

In vitro vizsgálatokban kimutatták, hogy a mikroműanyagok internalizálása az alveoláris epitheliális sejtek membránjának kitüremkedéséhez és az apoptózis beindulásához vezet, ciklikusan ismétlődve¹⁷. Egérkísérletben az orra cseppentett 1–5 µm-es mikroműanyagokat ki lehetett mutatni a légutakban, az alveolusokban és az intersticiumban is, ami azt jelzi, hogy a mikroműanyagok áthatolhatnak az alveoláris epitheliális barrieren¹⁹. Patkányoknál a tracheális mikroműanyag injekció után végzett szövettani vizsgálat az alveoláris szerkezet károsodását és a hörgőhámsejtek rendezetlenségét mutatta²⁰. Ezek az adatok arra utalnak, hogy a mikroműanyag expozíció tüdőkárosodást okoz, a hosszan tartó expozíció pedig tüdőbetegségek kialakulásához, illetve a meglévő betegségek progressziójához vezethet.

Még mindig vita tárgyat képezi, milyen hatással van a mikroműanyagok internalizálása a sejtek életképességére. *Goodman és munkatársai* arról számoltak be, hogy a humán alveoláris A549 sejteken nagy koncentrációjú mikroműanyaggal végzett kezelés nem volt toxikus hatású, a sejtek túlélési aránya 93% feletti volt²¹.

Egy másik vizsgálat eredménye szerint viszont a mikroműanyagok gátolják a sejtproliferációt, és jelentős morfológiai változásokat okoznak. *Yang és munkatársai* a polisztirol mikroműanyagok és a tüdősérülés közötti kapcsolatot vizsgálták humán tüdőhámsejtek és humán alveoláris epitheliális sejtek segítségével, és megállapították, hogy a polisztirol mikroműanyagok dóziszfüggő módon és jelentősen csökkentik a sejtek életképességét¹⁷. Az alveoláris epitheliális sejtekben polisztirol mikroműanyagokkal végzett kezelés után szignifikánsan nagyobb koncentrációban lehetett kimutatni pro-apoptotikus fehérjéket (A549DR5, kaszpáz-3, kaszpáz-8, kaszpáz-9 és

citokróm c), ami arra utal, hogy a polisztirol mikroműanyagok apoptózist indukálhatnak²². Ez összefügghet a mikroműanyagok kémiai tulajdonságaival, a felületi töltéssel, a koncentrációval, az expozíciós idővel, a felület napfény okozta öregedésével, valamint azzal, hogy egyidejűleg más mérgező anyagok is adszorbeálódnak-e a felületen. Egy vizsgálatban például azt figyelték meg, hogy a friss fenol-formaldehid gyanta mikroműanyag kezelésnek nincs jelentős hatása a sejtek életképességére, azonban a napfény hatására előregedett gyanta jelentősen csökkentette a sejtek túlélését²³.

GYULLADÁSOS VÁLASZ ÉS A REDOX-EGYENSÚLY MEGBOMLÁSA

A légúti epithelium, túl azon, hogy egyszerű fizikai gátként is működik, észleli az allergéneket, a mikroműanyagokat és más irritáló anyagokat, majd nagy számú mediátor kibocsátásával megszervezi az immunválaszt. A mikroműanyag expozíció légúti gyulladást vált ki. A proinflammatorikus hatású TNF- α jelentős szereppel bír a mikroműanyagok okozta légúti gyulladás létrejöttében. Állatkísérletben a polisztirol mikroműanyagok transztracheális injekciója fokozta a proinflammatorikus citokinek (TNF- α , IL-6, IL-1 β) expresszióját a patkányok bronchoalveoláris mosófolyadékában²⁰.

Lu és munkatársai megfigyelték, hogy a mikroműanyag expozíció növeli a TNF- α mennyiségét az egerek bronchoalveoláris mosófolyadékában¹⁹. A gyulladást előidéző TGF- β és TNF- α expressziója a polisztirol mikroműanyagok kitett patkányok tüdőszövetében koncentrációfüggő módon nőtt²⁴. *In vitro* vizsgálatokban a polisztirol mikroműanyagok hatására szignifikánsan nőtt a proinflammatorikus citokinek (IL-8, NF- κ β , TNF- α) szintje²². A TNF- α szorosan összefügg a kontrollálatlan légúti gyulladással asztmás betegeknél: részt vesz a hízósejtek és a simaizomsejtek közötti kölcsönhatásban, és szerepe lehet a légúti túlérzékenység kialakulásában is. Ezenkívül a TNF- α elősegíti a neutrofil sejtek toborzását,

a szteroidrezisztencia kialakulását, a simaizomsejtek proliferációját, továbbá stimulálja a fibroblasztok növekedését és érését is²⁵. Ezek olyan, háttérben zajló mechanizmusok, amelyek a refrakter asztmához kapcsolódnak. Mindezek arra utalnak, hogy a mikroműanyagok károsak lehetnek az asztmás betegekre.

Ezenkívül a TGF- β is hozzájárul a tüdőbetegségek létrejöttéhez. Számos olyan sejtfolyamatot szabályoz, ilyen például a hámsejtek növekedésének gátlása, az alveoláris hámsejtek differenciálódása, a fibroblasztok aktiválása és az extracelluláris mátrix szerveződése, amelyek tüdőfibrózisban és emfizémában a szövetek átépülésével kapcsolatosak. A TGF- β fokozott megjelenése figyelhető meg tüdőfibrózis, emfizéma, asztma és tüdőrák esetén²⁶. A mikroműanyagok által indukált túlzott TGF- β termelés hozzájárulhat ezekhez a légúti betegségekhez.

A redox-egyensúly megbomlása egy további olyan mechanizmus, amellyel a mikroműanyagok hatással lehetnek a krónikus légúti betegségekre. A redox-egyensúlyhiány okozta oxidatív stressz az egyik olyan mechanizmus, amely hozzájárul számos tüdőbetegség (asztma, COPD, akut légzési distressz szindróma) patogeneziséhez²⁷. A környezeti mikroműanyag expozíció az antioxidánsok kimerüléséhez vezetett a szimulált tüdőfolyadékban²⁸, és fokozta a reaktív oxigéngyök termelést az egerek tüdőszövetében. A reaktív oxigéngyökök által kiváltott gyulladás a szövetkárosodáshoz vezető első lépés. A mikroműanyag expozíció megváltoztatja a hörgőhámsejtek oxidatív állapotát és antioxidáns kapacitását is. Az oxidatív stresszel összefüggő glutation-peroxidáz, kataláz és szuperoxid-dizmutáz aktivitásokat a mikroműanyagok dóziszfüggő módon, jelentősen csökkentik, ami túlzott oxidatív stresszhez vezet²⁹.

Mind a gyulladás, mind a redox-egyensúly megbomlása szorosan összefügg a kórélettani folyamatokkal, éppen emiatt kellő figyelmet kell fordítani a belélegzett mikroműanyagok potenciális veszélyeire.

SZINERGISTA HATÁS ALLERGÉNEKKEL

Korábban már említettük, hogy a mikroműanyagok növelik az allergének permeabilitását azáltal, hogy megzavarják az alveoláris barrier működését. Egy vizsgálatban azt találták, hogy az egyidejű mikroműanyag és háziporátka expozíciónak kitett asztmás egerekben fokozódott a légúti váladéktermelés és súlyosbodott a háziporátka által kiváltott légúti gyulladás. Ezenkívül a mikroműanyagok és a háziporátka együttes expozíciója a MALT1 (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma Translocation Protein 1) fokozott expresszióját is indukálta az egerek tüdőszövetében¹⁹. A MALT1 nagy méretű jelátviteli fehérjeként és szubsztrát-specifikus proteázként működik, és széles körben expresszálódik a limfoid sejteken, a hízósejteken és az endothelsejteken. A MALT1 proteáz kettős szerepet játszik az allergiás kórképekben: egyrészt közreműködik a hízósejtek IgE-függő citokintermelésében, másrészt pedig endothelsejtekben a MALT1 proteáz aktiválódik a hisztamin hatására, ami szükséges a hisztamin-indukált permeabilitás fokozódáshoz³⁰. Ez arra utal, hogy az egyidejű mikroműanyag és allergén expozíció egymás hatását fokozva, szinergikusan súlyosbíthatja az allergiás betegségeket.

KRITIKAI MEGJEGYZÉSEK

A hatástani vizsgálatokban különböző kémiai összetételű, szemcseméretű és koncentrációjú mikroműanyagokat használtak, közülük is leggyakrabban a polisztirolt. Ez valóban a légszennyező műanyagok egyik legjelentősebb csoportját képezi, a valós életkörülmények között azonban a polisztirol nem egyedül hat. A levegőben a mikroműanyagok más szennyező

anyagokkal együtt vannak jelen, sőt a felületükön szerves anyagok vagy fémionok is adszorbeálódhatnak, és ezekkel együtt, szinergikusan hatnak. Ezért további vizsgálatokra van szükség a több mikroműanyaggal való kevert expozíció légúti egészségre gyakorolt hatásainak tisztázásához. A mikroműanyagokból kémiai anyagok oldódhatnak ki a természetes környezetükbe vagy akár az expozíciónak kitett élő szervezetbe is, arról azonban még nem számoltak be, hogy ezek jelentenek-e egészségügyi kockázatot.

Néhány speciális munkahely kivételével a mikroműanyagok koncentrációja a levegőben nagyon alacsony, de a kis dózisu, hosszú időn át tartó expozíció és a légúti betegségek közötti kapcsolat feltárásához több klinikai megfigyelésre és hosszú távú állatkísérletekre lenne szükség. A belélegzett mikroműanyagok a vérkeringés révén átkerülhetnek más szervekbe, ami további kérdéseket vet fel, de ezekre egyelőre még nincs válasz. Milyen hatással vannak ezekre a szervekre az így odakerülő mikroműanyagok? A tüdőben és más szervekben lerakódott mikroműanyagok eltávolíthatók-e a szervezetből? Hogyan távolíthatók el, és ez mennyi ideig tart?

Bár a mikroműanyagok légutakra gyakorolt hatásaival kapcsolatosan még csak most kezdődtek a kutatások, a negatív hatásaik egyértelműnek tűnnek. Ez az összefoglaló áttekinthette a levegőben található mikroműanyagok hatásait, a lehetséges veszélyeket és körmechanizmusokat, és rámutatott a jelenlegi kutatások korlátaira. A szerzők hangsúlyozzák, hogy a kutatóknak és a döntéshozóknak az eddiginél nagyobb figyelmet kellene fordítaniuk a mikroműanyagok okozta egészségügyi veszélyekre. ■

A referátum az alábbi közlemény – Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) alapján készült – rövidített és átdolgozott változata:

Lu K, Zhan D, Fang Y, et al.

Microplastics, potential threat to patients with lung diseases

Front Toxicol 2022; 4: 958414. doi: 10.3389/ftox.2022.958414

IRODALOM

1. Liu K, Wang X, Fang T, et al. Source and potential risk assessment of suspended atmospheric microplastics in Shanghai. *Sci Total Environ* 2019; 675: 462-471.
2. Li Y, Shao L, Wang W, et al. Airborne fiber particles: Types, size and concentration observed in Beijing. *Sci Total Environ* 2020; 705: 135967. doi:10.1016/j.scitotenv.2019.135967
3. Wright SL, Ulke J, Font A, et al. Atmospheric microplastic deposition in an urban environment and an evaluation of transport. *Environ Int* 2020; 136: 105411. doi:10.1016/j.envint.2019.105411
4. Chen GL, Feng QY, Wang J. Mini-review of microplastics in the atmosphere and their risks to humans. *Sci Total Environ* 2020; 703: 135504. doi:10.1016/j.scitotenv.2019.135504
5. Mbachu O, Jenkins G, Pratt C, et al. A new contaminant superhighway? A review of sources, measurement techniques and fate of atmospheric microplastics. *Water Air Soil Pollut* 2020; 231, 85. doi:10.1007/s11270-020-4459-4
6. Kaya AT, Yurtsever M, Bayraktar SC. Ubiquitous exposure to microfiber pollution in the air. *Eur Phys J Plus* 2018; 133, 488. doi:10.1140/epjp/i2018-12372-7
7. Rist S, Almroth BC, Hartmann NB, et al. A critical perspective on early communications concerning human health aspects of microplastics. *Sci Total Environ* 2018; 626: 720-726.
8. Atis S, Tutluoglu B, Levent E, et al. The respiratory effects of occupational polypropylene flock exposure. *Eur Respir J* 2005; 25: 110-117.
9. Prata JC. Airborne microplastics: Consequences to human health? *Environ Pollut* 2018; 234: 115-126.
10. Amato-Lourenco LF, Carvalho-Oliveira R, Júnior GR. Presence of airborne microplastics in human lung tissue. *J Hazard Mat* 2021; 416: 126124. doi:10.1016/j.jhazmat.2021.126124
11. Jenner LC, Rotchell JM, Bennett RT, et al. Detection of microplastics in human lung tissue using μ FTIR spectroscopy. *Sci Total Environ* 2022; 831: 154907. doi:10.1016/j.scitotenv.2022.154907
12. Huang S, Huang X, Bi R, et al. Detection and analysis of microplastics in human sputum. *Environ Sci Technol* 2022; 56: 2476-2486.
13. Hermans E, Bhamla MS, Kao P, et al. Lung surfactants and different contributions to thin film stability. *Soft Matter* 2015; 11: 8048-8057.
14. Podgorski A, Gradon L. Dynamics of pulmonary surfactant system and its role in alveolar cleansing. *Ann Occup Hyg* 1990; 34: 137-147. doi:10.1093/annhyg/34.2.137
15. Li L, Xu Y, Li S, et al. Molecular modeling of nanoplastic transformations in alveolar fluid and impacts on the lung surfactant film. *J Hazard Mat* 2022; 427: 127872. doi:10.1016/j.jhazmat.2021.127872
16. Shi W, Cao Y, Chai X, et al. Potential health risks of the interaction of microplastics and lung surfactant. *J Hazard Mat* 2022; 429: 128109. doi:10.1016/j.jhazmat.2021.128109
17. Yang S, Cheng Y, Chen Z, et al. In vitro evaluation of nanoplastics using human lung epithelial cells, microarray analysis and co-culture model. *Ecotoxicol Environ Saf* 2021; 226: 112837. doi:10.1016/j.ecoenv.2021.112837
18. Zhao C, Wang Y, Su Z, et al. Respiratory exposure to PM2.5 soluble extract disrupts mucosal barrier function and promotes the development of experimental asthma. *Sci Total Environ* 2020; 730: 139145. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.139145
19. Lu K, Lai KP, Stoeger T, et al. Detrimental effects of microplastic exposure on normal and asthmatic pulmonary physiology. *J Hazard Mat* 2021; 416: 126069. doi:10.1016/j.jhazmat.2021.126069
20. Fan Z, Xiao T, Luo H, et al. A study on the roles of long non-coding RNA and circular RNA in the pulmonary injuries induced by polystyrene microplastics. *Environ Int* 2022; 163: 107223. doi:10.1016/j.envint.2022.107223
21. Goodman KE, Hare JT, Khamis ZI, et al. Exposure of human lung cells to polystyrene microplastics significantly retards cell proliferation and triggers morphological changes. *Chem Res Toxicol* 2021; 34: 1069-1081.
22. Xu M, Halimu G, Zhang Q, et al. Internalization and toxicity: A preliminary study of effects of nanoplastic particles on human lung epithelial cell. *Sci Total Environ* 2019; 694: 133794. doi:10.1016/j.scitotenv.2019.133794
23. Zhu K, Jia H, Sun Y, et al. Enhanced cytotoxicity of photoaged phenol-formaldehyde resins microplastics: Combined effects of environmentally persistent free radicals, reactive oxygen species, and conjugated carbonyls. *Environ Int* 2020; 145: 106137. doi:10.1016/j.envint.2020.106137
24. Lim D, Jeong J, Song KS, et al. Inhalation toxicity of polystyrene micro(nano)plastics using modified OECD TG 412. *Chemosphere* 2021; 262: 128330. doi:10.1016/j.chemosphere.2020.128330
25. Berry M, Brightling C, Pavord I, et al. TNF-alpha in asthma. *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7: 279-282. doi:10.1016/j.coph.2007.03.001
26. Saito A, Horie M, Nagase T. TGF-Beta signaling in lung health and disease. *Int J Mol Sci* 2018; 19: E2460. doi:10.3390/ijms19082460
27. Hecker L. Mechanisms and consequences of oxidative stress in lung disease: Therapeutic implications for an aging populace. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2018; 314: L642-L653. doi:10.1152/ajplung.00275.2017
28. Abbasi S, Keshavarzi B, Moore F, et al. Distribution and potential health impacts of microplastics and microrubbers in air and street dusts from Asaluyeh County, Iran. *Environ Pollut* 2019; 244: 153-164. doi:10.1016/j.envpol.2018.10.039
29. Li Z, Chang X, Hu M, et al. Is microplastic an oxidative stressor? Evidence from a meta-analysis on bivalves. *J Hazard Mat* 2022; 423: 127211. doi:10.1016/j.jhazmat.2021.127211
30. Alfano DN, Klei LR, Klei HB, et al. MALT1 protease plays a dual role in the allergic response by acting in both mast cells and endothelial cells. *J Immunol* 2020; 204: 2337-2348. doi:10.4049/jimmunol.1900281