

Received: 2012.04.04
Accepted: 2012.09.08
Published: 2012.10.22

Receptory hamujące komórek tucznych*

Mast cell inhibitory receptors

Edyta Bąbolewska, Ewa Brzezińska-Błaszczyk

Zakład Immunologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Komórki tuczne odgrywają ważną rolę w przebiegu wielu różnych procesów fizjologicznych, a także biorą udział w obronie skierowanej przeciwko patogenom. Ponadto współuczestniczą w wielu procesach patologicznych, w tym w reakcjach alergicznych. Wydaje się więc, że niezwykle istotna jest znajomość czynników i receptorów wpływających na aktywność komórek tucznych. Obecnie dobrze wiadomo, że sygnały aktywujące są równoważone przez sygnały hamujące związane z motywem ITIM. Związanie receptorów hamujących prowadzi do fosforylacji reszty tyrozynowej w motywie ITIM, rekrutacji białkowych fosfataz tyrozynowych SHP-1, SHP-2 i/lub SHIP i defosforylacji białek związanych z receptorem aktywującym. Jest coraz więcej danych, że komórki tuczne wykazują ekspresję licznych receptorów hamujących. Celem pracy jest przedstawienie aktualnej wiedzy na temat receptorów hamujących komórek tucznych, takich jak FcγRIIB, PIR-B, CD300, CD172a, gp49B1, CD200R, cząsteczki z rodziny Siglec, CD305, allergin-1, MAFA i CD72. W pracy omówiono także rolę receptorów hamujących w regulacji aktywności komórek tucznych.

Słowa kluczowe:

komórki tuczne • receptory hamujące • aktywność komórek tucznych • przekazywanie sygnału

Summary

Mast cells play an important role in diverse physiological mechanisms as well as taking part in antimicrobial defense. What is more, these cells are important regulators of a number of pathological processes, involving allergic reactions. Therefore, it seems to be very important to know and understand the factors and receptors influencing mast cell activity. Nowadays it is well established that activating signals are counterbalanced by negative or inhibition signals transmitted by inhibitory receptors containing immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motifs (ITIMs). Inhibitory receptor engagement leads to ITIM tyrosine phosphorylation, the recruitment and activation of protein tyrosine phosphatases such as SHP-1, SHP-2 and/or SHIP, and the dephosphorylation of activating receptor associated proteins. There is growing evidence that a number of inhibitory receptors have been identified on mast cells. The scope of this paper is to present the current knowledge on mast cell-associated inhibitory receptors, such as FcγRIIB, paired immunoglobulin-like receptor B (PIR-B), CD300, CD172a, gp49B1, CD200R, sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin (Siglec) molecules, CD305, allergin-1, mast cell function-associated antigen (MAFA), and CD72. The role of these inhibitory receptors in regulation mast cell activity is also discussed.

Key words:

mast cells • inhibitory receptors • mast cell activity • signal transduction

* Praca finansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi (grant nr 503/6-164-01/503-01).

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1015039>

Word count: 4932

Tables: 1

Figures: 2

References: 129

Adres autorki: prof. dr hab. Ewa Brzezińska-Błaszczak, Zakład Immunologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź, Tel.: + 48 42 675 7306; Fax: + 48 42 675 7306, e-mail: ewab@csk.umed.lodz.pl

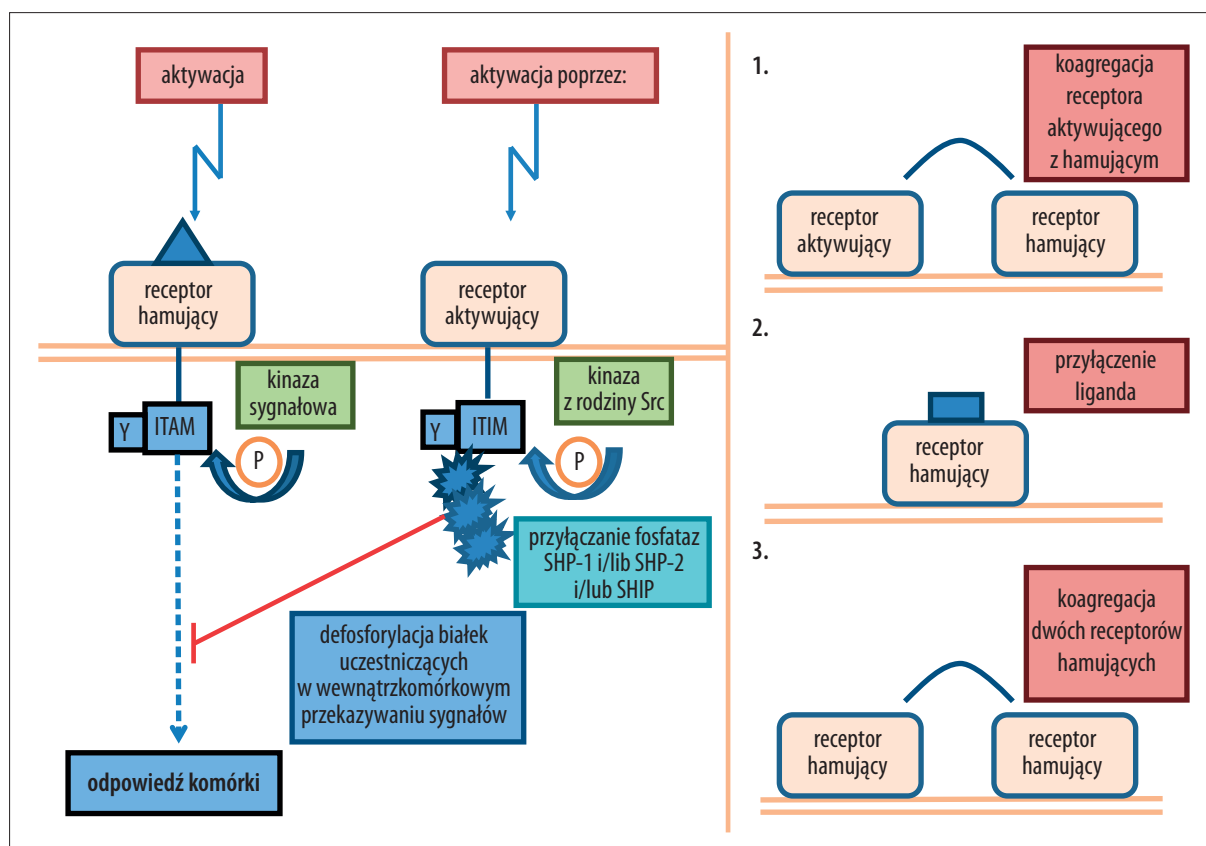
Wykaz skrótów: **AKT** – serynowo-treoninowa kinaza białkowa (serine/threonine protein kinase); **alergin-1** – alergii inhibitory receptor 1; **BMMC** – komórki tuczne pochodzące ze szpiku kostnego (bone marrow-derived mast cells); **CBMC** – komórki tuczne hodowane z krwi pępowinowej (cord blood-derived mast cells); **CD** – kompleks różnicowania (cluster of differentiation); **CRD** – domena rozpoznająca węglowodany (carbohydrate-recognition domain); **EDN** – neurotoksyna eozynofilowa (eosinophil-derived neurotoxin); **ERK** – kinazy białkowe regulowane przez sygnały zewnątrzkomórkowe (extracellular signal-regulated kinases); **GAP** – białko aktywujące GTP-azę (GTP-ase activating protein); **GM-CSF** – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor); **Grb2** – białko adaptorowe (growth factor receptor-bound 2); **HMC** – linia niedojrzałych ludzkich mastocytów (human mast cell); **IAP** – integrin-associated protein; **IFN** – interferon (interferon); **IL** – interleukina (interleukin); **IRp60** – inhibitory receptor protein 60; **ITIM** – immunoreceptor tyrosine-based motif; **JNK** – kinaza N-końca białka c-jun (c-Jun N-terminal kinase); **KLRG1** – killer cell lectin-like receptor G1; **LAD** – linia niedojrzałych ludzkich mastocytów (laboratory of allergic disease mast cells); **LAIR-1** – leukocyte-associated immunoglobulin-like receptor-1; **LAT** – linker of activation of T cell; **LMIR1** – leukocyte mono-Ig-like receptor 1; **LPS** – lipopolisacharyd (lipopolysaccharide); **Lyn** – kinaza tyrozynowa; **LT** – leukotrien (leukotriene); **MAFA** – mast cell function-associated antigen; **MAP** – białko aktywowane przez mitogeny (mitogen-activated protein); **MBP** – główne białko zasadowe (major basic protein); **MEK-1** – kinaza kinaz MAP (mitogen-activated protein kinase kinase); **PBMC** – komórki tuczne hodowane z krwi obwodowej (peripheral blood-derived mast cells); **PCA** – bierna anafilaksja skórna (passive cutaneous anaphylaxis); **PG** – prostaglandyna (prostaglandin); **PI3K** – 3-kinaza fosfatidyloinozytolowa (phosphatidylinositol 3-kinase); **PIR-B** – paired immunoglobulin-like receptor B; **PKC** – kinaza białkowa C (protein kinase C); **PLC** – fosfolipaza C (phospholipase C); **Ras** – rodzina małych GTP-azowych białek G; **RBL-2H3** – szczurze komórki tuczne linii hodowlanej (rat basophilic leukemia cells); **SCF** – czynnik komórek macierzystych (stem cell factor); **SFK** – kinaza z rodziny Src (Src family kinase); **SHIP** – fosfataza polifosforanu inozytolu (SH2 domain-containing inositol-5'-phosphatase); **SHP** – fosfataza tyrozynowa (Src homology region 2 domain-containing phosphatase); **Siglec** – sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin; **Src** – rodzina kinaz tyrozynowych; **SIRP-α** – signal-regulatory protein α; **Stat3** – signal transducer and activator of transcription 3; **Syk** – kinaza tyrozynowa; **TLR** – receptor Toll-podobny (Toll-like receptor); **TNF** – czynnik martwicy nowotworu (tumor necrosis factor).

WPROWADZENIE

Jedną z najważniejszych właściwości organizmów żywych jest ich zdolność do samoregulacji przebiegu wszystkich procesów biologicznych. Jest bezdyskusyjne, że utrzymywanie stanu dynamicznej równowagi wewnętrznej, czyli homeostazy, jest warunkiem *sine qua non* prawidłowego funkcjonowania organizmu. Koordynacja, modulacja i regulacja procesów życiowych, zależna od wzajemnego oddziaływania sygnałów pozytywnych i negatywnych, odbywa się na wielu poziomach. Z pewnością istotnym elementem utrzymywania homeostazy organizmu jest regulacja procesów na poziomie komórkowym. Nie ulega wątpliwości, iż aktywacja komórek w znacznym stopniu wynika z oddziaływania danego liganda z odpowiednią cząsteczką

błonową/receptorem aktywującym. Od niedawna wskazuje się, że przeciwwagą dla tej interakcji mogą stanowić obecne w błonie komórki cząsteczki/receptory hamujące indukujące blokowanie stymulacji komórek zależnej od receptorów aktywujących. Wzajemne oddziaływanie obu typów receptorów warunkujących indukcję sygnałów pozytywnych i negatywnych może wpływać na modulowanie aktywności komórek, a zatem może regulować ich prawidłowe funkcjonowanie.

Pierwsze informacje o cząsteczkach/receptorach stanowiących koreceptory hamujące dla receptorów aktywujących pochodzą z lat 80 ub.w. [7,97,102], natomiast termin „nadrodzina receptorów hamujących” został po raz pierwszy sformułowany przez Laniera w trakcie badań nad



Ryc. 1. Schematyczne przedstawienie mechanizmów aktywacji receptorów hamujących

aktywnością, a zwłaszcza cytotoksycznością, komórek NK [62,63]. Obecnie wiadomo, że receptory hamujące występują na bardzo wielu populacjach komórkowych i biorą udział w regulacji różnych aktywności tych komórek. Przyjmuje się, że cząsteczki błonowe zaliczane do grupy receptorów hamujących charakteryzują się występowaniem w domenie cytoplazmatycznej motywu ITIM (immunoreceptor tyrosine-based motif), który pełni główną rolę w uruchamianiu sygnału hamującego aktywację komórki. Motyw ITIM został po raz pierwszy opisany w cytoplazmatycznej domenie cząsteczki FcγRIIB, receptora regulującego aktywację limfocytów B zależną od receptora BCR, w obrębie 13-aminokwasowej sekwencji AENTITYSLLKHP [90,113]. Klasyczny motyw ITIM jest sekwencją sześciu reszt aminokwasowych, w tym reszty tyrozynowej, – I/V/LxYxxL/V – gdzie x oznacza dowolny aminokwas [71,113]. Co istotne, liczba tych motywów w domenie cytoplazmatycznej jest zmienna, w zależności od rodzaju receptora hamującego oraz typu komórki, na której dany receptor występuje. Nie poznano jeszcze dokładnie mechanizmu aktywującego ścieżkę hamującą. Przypuszcza się, że mechanizm ten jest uruchamiany w wyniku fosforylacji reszty tyrozynowej obecnej w obrębie motywu ITIM z udziałem kinazy z rodziny Src [125]. W kolejnym etapie dochodzi do przyłączenia kluczowych dla procesu inhibicji fosfatyzacji tyrozynowych SHP-1 i/lub SHP-2 i/lub fosfatyzacji polifosforanu inozytolu (SHIP). Fosfatyzacja odpowiada za defosforylację różnych białek uczestniczących w wewnątrzkomórkowym przekazywaniu sygnału aktywującego. Przyjmuje się, że do osiągnięcia efektu hamującego niezbędna jest koagregacja receptora hamującego z receptorem aktywującym [26], jednak w niektórych sytuacjach taka ligacja obu cząsteczek nie jest konieczna.

Nie obowiązują jeszcze jednoznaczne nazewnictwo receptorów hamujących; każdy receptor jest opisany pod różnymi nazwami. Natomiast jest zgodność co do podziału tych cząsteczek na dwie grupy. Pierwsza grupa receptorów hamujących zaliczana jest do nadrodziny cząsteczek immunoglobulinopodobnych, bowiem w odcinku zewnątrzkomórkowym cząsteczki te zawierają jedną lub więcej domen immunoglobulinopodobnych. Druga grupa receptorów hamujących, mniej liczna, należy do rodziny cząsteczek lektynowych typu C (zależnych od wapnia), charakteryzujących się obecnością domeny rozpoznającej węglowodany (CRD) [26,50,87,125].

Komórki tuczne (mastocyty) współuczestniczą w różnorodnych procesach w organizmach żywych. Z pewnością komórki te biorą udział w utrzymywaniu homeostazy organizmu [80] oraz są zaangażowane w przebieg wielu procesów fizjologicznych [80,83]. Aktywnie uczestniczą w procesach zapalnych [80,85] i pełnią ważną rolę w mechanizmach obronnych skierowanych przeciwko patogenom [19,81]. Komórki tuczne współuczestniczą również w patomechanizmie wielu procesów chorobowych [39,83,116,117], w tym z pewnością odgrywają kluczową rolę w reakcjach nadwrażliwości typu I i mechanizmach chorób alergicznych [109]. Tak szeroki współdziałanie mastocytów w różnych procesach patofizjologicznych bez wątpienia jest wynikiem licznej obecności tych komórek we wszystkich narządach organizmu oraz ich zdolności do syntezy i wydzielania wielu mediatorów i cytokin o wielokierunkowym oddziaływaniu biologicznym. Istotna rola komórek tucznych w organizmie jest w znacznym stopniu uwarunkowana także obecnością wielu różnych receptorów

aktywujących w błonie tych komórek, a w konsekwencji możliwością ich stymulacji przez bardzo różne czynniki [83]. Dlatego wydaje się, iż informacje na temat receptorów hamujących występujących w błonie mastocytów i zwłaszcza ich ewentualnym wpływie na aktywację komórek tucznych są niezwykle istotne. Dane te pozwoliłyby nie tylko lepiej zrozumieć mechanizmy aktywacji komórek tucznych, ale przede wszystkim mogłyby wskazać potencjalne możliwości modulowania aktywności mastocytów w tkankach.

IMMUNOGLOBULINOPODOBNE RECEPTORY HAMUJĄCE MASTOCYTÓW

Cząsteczka FcγRIIB

W grupie immunoglobulinopodobnych receptorów hamujących najlepiej poznany i opisany receptorem wydaje się cząsteczka FcγRIIB (CD32B). Receptor ten należy do grupy receptorów wiążących IgG (FcγR), ale charakteryzuje się bardzo niskim powinowactwem do tej immunoglobuliny [92]. W odcinku zewnątrzkomórkowym ma dwie domeny immunoglobulinopodobne, w domenie wewnątrzkomórkowej jeden motyw ITIM [92,107]. Niemal wszystkie populacje komórek biorących udział w procesach immunologicznych wykazują ekspresję tego receptora, w tym limfocyty B, limfocyty T, makrofagi, monocyty, neutrofile, komórki dendrytyczne [7,65,90,110], płytki krwi [102], komórki NK [84] i bazofile [53]. Dobrze udokumentowana jest także ekspresja receptora FcγRIIB na komórkach tucznych, jednak głównie na liniach komórek hodowlanych, takich jak linia szczurzych komórek RBL-2H3 [29,65,67,75], mysie komórki tuczne pochodzące ze szpiku kostnego (BMMC) [30,35,76,77,82] i ludzkie komórki tuczne hodowane z krwi pępowinowej (CBMC) [54] oraz komórki HMC-1 [129].

Wielu autorów wskazało, że degranulacja komórek BMMC lub RBL-2H3 i uwalnianie serotoniny lub histaminy w odpowiedzi na aktywację w mechanizmie uwarunkowanym reakcją IgE-zależną są znacząco hamowane po krzyżowym związaniu receptora o wysokim powinowactwie do IgE (FcεRI) oraz cząsteczki FcγRIIB [29,30,35,75,82]. Także agregacja FcγRIIB z receptorem aktywującym FcγRIIA hamuje uwalnianie serotoniny z komórek RBL-2H3 w odpowiedzi na stymulację poprzez FcγRIIA [29]. Koagregacja FcεRI z FcγRIIB prowadzi do hamowania IgE-zależnej degranulacji również mastocytów ludzkich [54,129]. Co więcej, w tych warunkach równolegle z obniżaniem stopnia degranulacji dochodzi do znamiennego hamowania zwiększania stężenia jonów Ca²⁺ w cytoplazmie albo poprzez blokowanie mobilizacji tych jonów z magazynów wewnątrzkomórkowych [54] lub poprzez blokowanie ich napływu do komórki [75]. Kepley i wsp. [54] stwierdzili ponadto, iż zahamowanie uwalniania histaminy po krzyżowym związaniu FcεRI i FcγRIIB koreluje z brakiem charakterystycznych dla degranulacji zmian morfologicznych w mastocytach. Agregacja FcεRI z FcγRIIB indukuje również znaczące hamowanie IgE-zależnej syntezy czynnika martwicy nowotworu (TNF) przez komórki CBMC i BMMC [30,54,82] oraz IL-4 przez komórki BMMC [82]. Niezwykle ciekawe informacje przedstawił Mertsching i wsp. [82]. Wykazali bowiem, że agregacja FcεRI z FcγRIIB blokuje synergistyczny efekt FcεRI i receptorów Toll-podobnych (TLR)-4 indukujący zwiększoną syntezę IL-9 i IL-13 przez komórki BMMC.

Obserwacje, że agregacja FcεRI i FcγRIIB w warunkach *in vitro* prowadzi do hamowania IgE-zależnej aktywacji mastocytów zostały poparte badaniami *in vivo*. Zhu i wsp. [129] wykazali, że śródskórne podanie myszom białka fuzyjnego wiążącego się do obu receptorów powoduje zahamowanie natężenia indukowanej reakcji biernej anafilaksji skórnej (PCA). Mertsching i wsp. [82] potwierdzili te obserwacje i ponadto wskazali, że podanie myszom białka o podwójnej swoistości znacząco obniża także natężenie reakcji biernej anafilaksji układowej.

Wielu autorów badało molekularne mechanizmy warunkujące hamowanie IgE-zależnej aktywacji mastocytów poprzez koagregację cząsteczek FcεRI i FcγRIIB. Wykazano, że po koagregacji obu receptorów dochodzi do fosforylacji reszt tyrozynowych w obrębie motywu ITIM [35,75,98], przy czym fosforylacja ta jest bardzo szybka [75]. Nie jest pewne, która kinaza bierze udział w fosforylacji motywu ITIM. Malbec i wsp. [75] wskazują, iż w procesie tym mogą brać udział kinazy Syk i Lyn, kinazy ściśle związane z FcεRI i aktywowane po zagregowaniu tych receptorów *via* IgE i antygen. Jednakże inni autorzy stwierdzili, iż koagregacja FcεRI i FcγRIIB prowadzi do hamowania aktywacji kinazy Syk [54,82]. Jak się wydaje, koagregacja obu cząsteczek skutkuje natychmiastową rekrutacją fosfatazy SHIP [36,54,67,75,95,98], ale nie fosfataz SHP-1 i/lub SHP-2 [35,67,95]. Mertsching i wsp. [82] wskazali jednak, iż mogą być rekrutowane także fosfatazy SHP-1 i SHP-2. Lesourne i wsp. [67] udowodnili natomiast, iż koagregacja FcεRI z FcγRIIB prowadzi przeważnie do rekrutacji fosfatazy SHIP, jednakże przy wysokim poziomie ufosforylowania motywu ITIM w domenie cytoplazmatycznej FcγRIIB jest także zaangażowana fosfataza SHP-1.

Nie ma jednoznacznych danych co do dróg przekazywania sygnałów skutkujących hamowaniem odpowiedzi komórek tucznych na aktywację IgE-zależną. Zaobserwowano, iż po koagregacji FcεRI oraz FcγRIIB następuje zwiększona fosforylacja białek adaptorowych Grb2 [54], Shc i p62dok [98], przy czym nie jest pewne czy przyłączenie p62dok jest konieczne do zahamowania zależnej od FcεRI ścieżki sygnałowej *via* FcγRIIB [98]. Kepley i wsp. [54] sugerują, iż może dochodzić do tworzenia kompleksu SHIP-Grb2-p62dok. W kolejnym etapie ufosforylowane p62dok przyłącza RasGAP, co w konsekwencji prowadzi do negatywnej regulacji białek Ras (następuje inaktywacja białka Ras poprzez obniżenie jego autokatalitycznej aktywności) [54,74,98]. Konsekwencją koagregacji FcεRI z FcγRIIB jest obniżenie aktywności niektórych kinaz kaskady MAP, to jest ERK1/2, JNK i p38 [54,82,98], przy czym zmniejszenie aktywności tych kinaz obserwuje się już w pierwszej minucie po koagregacji i utrzymuje się ono do 30 minut [98].

Malbec i wsp. [74,76,77] oceniali wpływ cząsteczki FcγRIIB na zależną od czynnika komórek macierzystych (SCF) proliferację komórek BMMC. Koagregacja receptora dla SCF (c-kit; CD117) i FcγRIIB prowadzi do hamowania zależnej od SCF proliferacji komórek BMMC oraz ich przejścia z fazy G1 do fazy S poprzez wpływ na cykliny D2, D3 oraz A. Krzyżowe związanie receptora c-kit i FcγRIIB prowadzi do fosforylacji FcγRIIB; nie ma zmian w poziomie fosforylacji receptora c-kit. Równocześnie dochodzi do rekrutacji fosfatazy SHIP, ale nie fosfataz SHP-1 i SHP-2 oraz do zahamowania aktywacji kinaz ERK, JNK oraz p38.

Cząsteczka PIR-B

Do rodziny receptorów hamujących immunoglobulinopodobnych należy także cząsteczka PIR-B (paired immunoglobulin-like receptor B). Ten receptor po raz pierwszy został opisany na mysich limfocytach B [58], ale jego ekspresję wykazano również na innych komórkach hematopoetycznych, w tym na makrofagach, neutrofilach oraz komórkach dendrytycznych [59,99]. Charakterystyczną cechą tego receptora jest obecność sześciu zewnątrzkomórkowych domen immunoglobulinopodobnych [58,59]. W domenie cytoplazmatycznej są cztery motywy ITIM, w obrębie których znajdują się cztery reszty tyrozynowe w pozycjach 713, 742, 794 i 824; dodatkowa reszta tyrozynowa, poza motywem ITIM, znajduje się w pozycji 770 [15,73,111]. Jak się obecnie wydaje hamujący efekt PIR-B wiąże się z możliwością fosforylacji trzech reszt tyrozynowych obecnych w sekwencji ITIM znajdujących się w pozycjach 742, 794 i 824 [24,58,111]. Niezwykle intrygujące są informacje, że naturalnym ligandem cząsteczki PIR-B są antygeny zgodności tkankowej klasy I (MHC I) [78,79]. Ekspresję receptora PIR-B, zarówno na poziomie transkryptu, jak i błonowego białka w komórkach BMMC oraz komórkach progenitorowych mastocytów pochodzących ze śledziony płodowej po raz pierwszy opisali Uehara i wsp. [111]. Także komórki BMMC wykazują ekspresję tego receptora [24,78].

Dotychczasowe dane o wpływie receptora PIR-B na aktywność mastocytów są niezwykle intrygujące. W doskonale zaplanowanych i przeprowadzonych badaniach wykazano, że krzyżowe związanie PIR-B i FcεRI, z zastosowaniem przeciwciał o podwójnej swoistości, hamuje indukowany reakcją IgE-zależną wzrost stężenia jonów wapnia w komórce, poprzez blokowanie mobilizacji tych jonów z magazynów wewnątrzkomórkowych i jednocześnie obniża uwalnianie serotoniny przez komórki BMMC [24,111]. Ciekawe są także dane, że krzyżowe związanie cząsteczek PIR-B oraz cząsteczek CD117 powoduje obniżenie indukowanej przez SCF mobilizacji Ca²⁺ oraz hamowanie SCF-zależnej proliferacji komórek BMMC [24]. Bardzo interesujące są wyniki badań Masuda i wsp. [78]. Biorąc pod uwagę dane, iż naturalnym ligandem PIR-B są cząsteczki MHC I autorzy oceniali wpływ kooperacji PIR-B i MHC I na aktywność komórek BMMC w reakcji IgE-zależnej. Wykazano, że PIR-B i MHC I pozostają w ściślejszej asocjacji w błonie mastocytów. Co więcej, mastocyty niewykazujące ekspresji cząsteczek PIR-B lub β2-mikroglobuliny uwalniają więcej histaminy i syntetyzują zwiększone ilości IL-1β, czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF) oraz chemokiny CCL3 w odpowiedzi na stymulację zależną od interakcji antygen-IgE-FcεRI w porównaniu z komórkami z prawidłową ekspresją obu cząsteczek. Komórki BMMC z delecją genów dla PIR-B i β2-mikroglobuliny także syntetyzują większe ilości IL-6, GM-CSF oraz CCL3, w porównaniu z komórkami z prawidłową ekspresją tych cząsteczek, w odpowiedzi na stymulację pod wpływem lipopolisacharydu (LPS). W komórkach BMMC bez ekspresji β2-mikroglobuliny obserwowano istotne zmniejszenie fosforylacji PIR-B, obniżenie aktywności SHP-1 oraz zwiększenie fosforylacji fosfolipazy (PL)C-γ i mobilizacji jonów Ca²⁺. Zdaniem autorów obserwacje te mogą sugerować, iż kooperacja cząsteczek PIR-B i MHC I jest fizjologicznym mechanizmem

hamującym aktywację (nadmierną aktywację?) komórek tucznych w reakcji anafilaktycznej. Przedstawione wyżej dane oparte o badania prowadzone w warunkach *in vitro* potwierdzono również w warunkach *in vivo*. U myszy z delecją genów dla PIR-B lub β2-mikroglobuliny reakcja anafilaktyczna przebiega z większym natężeniem, niż u myszy z prawidłową ekspresją tych genów [78].

Nie jest pewne, czy w przekazywaniu sygnału z udziałem receptora PIR-B biorą udział fosfatazy SHP-1, SHP-2 i/lub SHIP [24,78,111]. Wskazano, że fosforylacja reszt tyrozynowych znajdujących się w motywach ITIM w pozycjach 794 oraz 824 może umożliwić przyłączenie fosfataz SHP-1 oraz SHP-2. Wykluczono natomiast udział SHP-1, SHP-2 oraz SHIP w ścieżce sygnałowej związanej z PIR-B inicjowanej fosforylacją reszty tyrozynowej znajdującej się w pozycji 742. Uehara i wsp. [111] sugerują, iż w przekazywaniu sygnału może brać udział inne białko o masie cząsteczkowej 120 kDa. Wskazano również, iż motywy ITIM znajdujące się w domenie cytoplazmatycznej PIR-B mogą funkcjonować niezależnie od siebie [24,111]. Należy z naciskiem podkreślić, iż konstytutywna fosforylacja PIR-B w spoczynkowych komórkach tucznych jest wysoka [78,111], poziom fosforylacji PIR-B ulega znaczącemu i szybkiemu zwiększeniu pod wpływem krzyżowego związania PIR-B i FcεRI, natomiast w komórkach z delecją β2-mikroglobuliny nie obserwuje się zwiększenia fosforylacji w tych warunkach [78]. Te obserwacje wydają się potwierdzać istotną rolę kooperacji PIR-B z MHC I w regulacji aktywności mastocytów.

Cząsteczka CD300a

Cząsteczka CD300a, opisana również jako IRp60 [6,12,21,88], LMIR1 [60,91] lub CMRF-35 [40] ma jedną domenę immunoglobulinopodobną w odcinku zewnątrzkomórkowym [91]. Cechą charakterystyczną cząsteczki CD300a jest występowanie czterech motywów ITIM w domenie wewnątrzkomórkowej, w tym trzech klasycznych (LHYANL, VEYSTV, LHYASV) oraz jednego nieklasycznego (SDYSVI) [21]. Ekspresję cząsteczki CD300a opisano na komórkach NK, limfocytach T, limfocytach B, eozynofilah, neutrofilach oraz na monocytach [6,21,64,88,106]. W ostatnich latach przekonywujące dane wskazały, że cząsteczka CD300a jest obecna również w błonie mysich komórek BMMC [60,89,91], a także ludzkich komórek tucznych izolowanych z płuc oraz komórkach CBMC i HMC-1 [10,11,12]. Niezwykle ciekawą obserwację przedstawili Bachelet i wsp. [12] wskazując, iż główne białko zasadowe (MBP) eozynofilów oraz neurotoksyna eozynofilowa (EDN) indukują obniżenie ekspresji glikoproteiny CD300a na komórkach CBMC. Intrygująca jest również obserwacja, że naturalnym ligandem CD300a jest występująca na komórkach apoptotycznych fosfatydyloseryna [91].

Wpływ cząsteczki CD300a na aktywację mastocytów nie jest dobrze poznany. Bachelet i wsp. [12] wskazali, że aktywacja tego receptora poprzez związane swoiste przeciwciała anti-CD300a powoduje bardzo duże zmniejszenie, indukowanej reakcją IgE-anty-IgE, degranulacji komórek CBMC i uwalniania β-heksozaminidazy, tryptazy oraz IL-4. W danych warunkach obserwowano również hamowanie napływu jonów Ca²⁺. Autorzy udowodnili także, że związanie CD300a przez swoiste przeciwciała powoduje obniżenie czasu przeżycia

komórek CBMC. W ciekawie zaplanowanych doświadczeniach przeprowadzonych *in vivo* wykazano ponadto, że podanie myszom przeciwciał neutralizujących cząsteczkę LMIR1 powoduje wyraźne zwiększenie natężenia objawów alergicznego zapalenia jamy otrzewnej (zwiększona aktywność tryptazy, podwyższony poziom CCL11, zwiększony napływ eozynofilów). Ta sama grupa badaczy wykazała również, że do hamowania IgE-zależnej degranulacji komórek CBMC dochodzi także poprzez zmostkowanie, z zastosowaniem przeciwciał o podwójnej swoistości, cząsteczki CD300a z IgE związanym z FcεRI [11]. W warunkach *in vivo* przeciwciała anti-CD300a/anti-IgE hamują indukowaną reakcję PCA oraz nasilenie objawów astmy [11]. Związanie CD300a powoduje hamowanie uwalniania tryptazy także z komórek BMMC [89]. Koagregacja CD300a z c-kit na komórkach CBMC prowadzi do znaczącego obniżenia uwalniania tryptazy i napływu jonów Ca²⁺ pod wpływem SCF oraz zmniejszenie czasu przeżycia tych komórek, a w warunkach *in vivo* do hamowania natężenia reakcji PCA u myszy [10].

Niewielu autorów badało ścieżkę przekazywania sygnału poprzez cząsteczkę CD300a (lub jej homolog LMIR1). Wiadomo jedynie, że fosforylacja tej cząsteczki prowadzi do jej aktywacji [12], a w przekazywanie sygnału zaangażowana jest fosfataza SHIP; informacje o udziale fosfataz SHP-1 i SHP-2 są sprzeczne [10,12,60]. Niezwykle ciekawe obserwacje przedstawili Bachelet i wsp. [11]. Autorzy wykazali, że aktywacja CD300a prowadzi do hamowania fosforylacji kinaz Syk, ERK, p38 oraz cząsteczki LAT uczestniczących w ścieżce sygnałowej związanej z aktywacją FcεRI.

Cząsteczka CD172a

Cząsteczka CD172a (inna nazwa: signal-regulatory protein α (SIRP-α)) jest glikoproteiną charakteryzującą się obecnością trzech domen immunoglobulinopodobnych w odcinku zewnątrzkomórkowym oraz czterech motywów ITIM w domenie wewnątrzkomórkowej [36]. Ekspresję cząsteczki CD172a wykazano na monocytach, makrofagach, komórkach dendrytycznych, bazofilach, granulocytach, a także komórkach nerwowych [5,17,33,38]. Naturalnym endogennym ligandem SIRP-α jest cząsteczka CD47 (integrin-associated protein (IAP)) ekspresjonowana na wielu populacjach komórek organizmu [18], w tym także na mastocytach [33,57]. Dobrze udowodniona jest ekspresja cząsteczki CD172a na komórkach tucznych. Transkrypt SIRP-α opisano w komórkach HMC-1 oraz CBMC [70], obecność błonowego białka wykazano na niedojrzałych komórkach linii HMC-1 i CBMC [33,38,70,103], a także na dojrzałych komórkach tucznych izolowanych ze skóry, płuc i przewodu pokarmowego człowieka [33,38,57]. Ekspresję CD172a stwierdzono również na mastocytach izolowanych ze szpiku kostnego chorych na mastocytotę układową [33]. Scherthner i wsp. [103] wykazali, iż białko SIRP-α jest ekspresjonowane od najwcześniejszych stadiów różnicowania i dojrzewania mastocytów, a Florian i wsp. [33] udowodnili, że IL-4, IFN-α oraz IFN-γ nie modulują poziomu ekspresji SIRP-α na komórkach tucznych.

Chociaż dobrze wiadomo, że mastocyty wykazują ekspresję SIRP-α rola tej cząsteczki w regulacji aktywności komórek tucznych jest bardzo mało poznana. Liénard i wsp. [70] w badaniach z zastosowaniem chimerycznej

cząsteczki złożonej z transbłonowej i cytoplazmatycznej domeny SIRP-α oraz zewnątrzkomórkowej domeny FcγRIIB wskazali, że krzyżowe związanie chimery FcγRIIB-SIRP-α z FcεRI, z zastosowaniem przeciwciał o podwójnej swoistości, prowadzi do częściowego zahamowania wydzielania serotoniny, zmniejszenia syntezy i wydzielania TNF oraz obniżenia mobilizacji jonów wapnia z magazynów wewnątrzkomórkowych i napływu tych jonów do komórki. Autorzy udokumentowali przy tym, że aktywacja CD172a prowadzi do jej fosforylacji i zaangażowania fosfataz SHP-1 oraz SHP-2, a koagregacja FcγRIIB-SIRP-α z FcεRI skutkuje zahamowaniem IgE-zależnej fosforylacji kinaz ERK1/2. Badania Valent i wsp. [112] wydają się sugerować, że kooperacja SIRP-α z cząsteczką CD47 może wpływać na proliferację i aktywację mastocytów indukowaną działaniem SCF *via* cząsteczkę CD117.

Cząsteczka gp49B1

Cząsteczka gp49B1 w odcinku zewnątrzkomórkowym ma dwie domeny immunoglobulinopodobne [8], a w domenie cytoplazmatycznej dwa motywy ITIM [52]. Ta glikoproteina została opisana na komórkach NK, neutrofilach, eozynofilach, komórkach dendrytycznych oraz subpopulacjach CD8⁺ i CD4⁺ zaktywowanych limfocytów T [42,47,93,115,128]. Ekspresję cząsteczki gp49B1, zarówno na poziomie mRNA, jak i błonowego białka, wykazano również na niedojrzałych komórkach BMMC, komórkach linii RBL-2H3 [8,23,31,51,52,61,72] oraz na dojrzałych mastocytach izolowanych z jamy otrzewnej myszy [51]. Są dane, iż poziom ekspresji tego receptora może zależeć od stopnia zróżnicowania i dojrzałości komórek tucznych [51]. Naturalnym ligandem cząsteczki gp49B1 jest powszechnie występująca w błonie komórek integryna αvβ3 (CD51/CD61) [22]. Należy przy tym podkreślić, że integryna αvβ3 występuje także w błonie komórek tucznych [94].

Rola cząsteczki gp49B1 w regulacji aktywności mastocytów jest mało poznana. Wiadomo, że pokrewieństwo gp49B1 z FcεRI powoduje hamowanie indukowanej przez IgE egocytozy ziarnistości cytoplazmatycznych i uwalniania β-heksozaminidazy [49,52,72] z równoczesnym hamowaniem uwalniania jonów Ca²⁺ z magazynów wewnątrzkomórkowych i ich napływu do komórki [61,72], a także obniżenie syntezy leukotrienu (LT)C₄ [52]. Niezwykle ciekawe badania przeprowadzone w warunkach *in vivo* na myszach z delecją genu dla gp49B wskazały, iż u tych zwierząt obserwuje się znacząco silniejszą reakcję PCA oraz istotnie zwiększoną śmiertelność w uogólnionej reakcji anafilaktycznej [31]. Norris i wsp. [93] udowodnili ponadto, że u myszy bez cząsteczki gp49B dochodzi do znamiennego zwiększenia natężenia indukowanego zapalenia alergicznego przy jednoczesnym wzroście liczby zdegranulowanych mastocytów w płucach. Feldweg i wsp. [32] wykazali, że receptor gp49B1 uczestniczy także w hamowaniu zależnej od SCF aktywacji komórek tucznych w warunkach *in vivo*. Dane te mogą wskazywać na ważną rolę cząsteczki gp49B w negatywnej regulacji aktywności mastocytów w reakcji nadwrażliwości i rozwoju zapalenia. Interesujące są obserwacje, iż interakcja integryny αvβ3 z cząsteczką gp49B także prowadzi do hamowania aktywacji komórek tucznych stymulowanych *via* FcεRI [22].

Przekazywanie sygnału po aktywacji cząsteczki gp49B jest prawie nieznanne. Wiadomo jedynie, że związanie tej

cząsteczki prowadzi do jej fosforylacji, a następnie przyłączenia fosfataz SHP-1 oraz SHP-2. Nie jest pewne, czy w procesie bierze udział także fosfataza SHIP [61,72].

Cząsteczka CD200R

Jest to glikoproteina zawierająca w odcinku zewnątrzkomórkowym dwie domeny immunoglobulinopodobne [126]. W przeciwieństwie do większości receptorów hamujących cząsteczka ta nie zawiera klasycznego motywu ITIM. W części cytoplazmatycznej znajdują się trzy reszty tyrozynowe w pozycjach 286, 289 oraz 297, przy czym ta ostatnia reszta tyrozynowa występuje w obrębie sekwencji NPxY, która prawdopodobnie pełni funkcję motywu ITIM [119,126,127]. Krytyczną rolę determinującą hamującą funkcję receptora CD200R pełnią reszty tyrozynowe w pozycjach 286 i 297 [127]. Naturalnym ligandem cząsteczki CD200R jest błonowa glikoproteina CD200, znana również pod nazwą OX2 [119]. Cząsteczka CD200R występuje na wielu populacjach komórek, w tym na bazofilach, komórkach dendrytycznych, makrofagach, różnych subpopulacjach limfocytów T, limfocytach B i neutrofilach [56,101,105,118]. Cząsteczka CD200R jest obecna także na komórkach tucznych, w tym na ludzkich komórkach CBMC, mysich BMMC oraz na ludzkich oraz mysich dojrzałych mastocytach izolowanych ze skóry [25,118,126,127].

Badania nad rolą cząsteczki CD200R w aktywacji mastocytów są nieliczne i dotyczą jedynie wpływu tego receptora na stymulację mastocytów *via* FcεRI. Wykazano, że związanie naturalnego liganda z CD200R nie wpływa na IgE-zależną degranulację BMMC, mierzoną stopniem uwalniania β-heksozaminidazy. Co niezwykle ciekawe, aktywacja CD200R na komórkach BMMC wykazujących zwiększoną ekspresję CD200R prowadzi do zmniejszenia zależności od FcεRI aktywacji komórek tucznych, w tym degranulacji i uwalniania β-heksozaminidazy oraz syntezy i wydzielania TNF, IL-6, IL-13 i chemokiny CCL2. Podobnie aktywacja CD200R na komórkach CBMC prowadzi do zmniejszenia IgE-zależnej degranulacji i uwalniania tryptazy. Udowodniono przy tym, że nie jest konieczne krzyżowe wiązanie między FcεRI a CD200R do efektywnego hamowania aktywności mastocytów [25,126,127]. Wpływ aktywacji cząsteczki CD200R na aktywność komórek tucznych potwierdzono również w warunkach *in vivo*, dokumentując, iż aktywacja tego receptora powoduje hamowanie reakcji PCA [25].

Zhang i wsp. [126,127] wykazali, że związanie liganda przez CD200R na komórkach BMMC indukuje fosforylację tej cząsteczki, a następnie wiązanie białka adaptorowego p62dok. Związanie tego białka z receptorem CD200R jest warunkowane fosforylacją reszty tyrozynowej w pozycji 297 w obrębie motywu NPxY. W przekazywaniu negatywnego sygnału poprzez tę cząsteczkę uczestniczy fosfataza SHIP. Dochodzi do przyłączenia RasGAP, asocjacji p62dok z RasGAP, co prowadzi do inhibicji ścieżki sygnałowej Ras/MAPK i znaczącego zmniejszenia fosforylacji kinaz ERK, p38 i JNK warunkujących aktywację komórek tucznych *via* FcεRI.

Receptory Siglec

Rodzina receptorów Siglec (sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin) obejmuje 15 typów cząsteczek, których wspólną cechą charakterystyczną jest zdolność wiązania

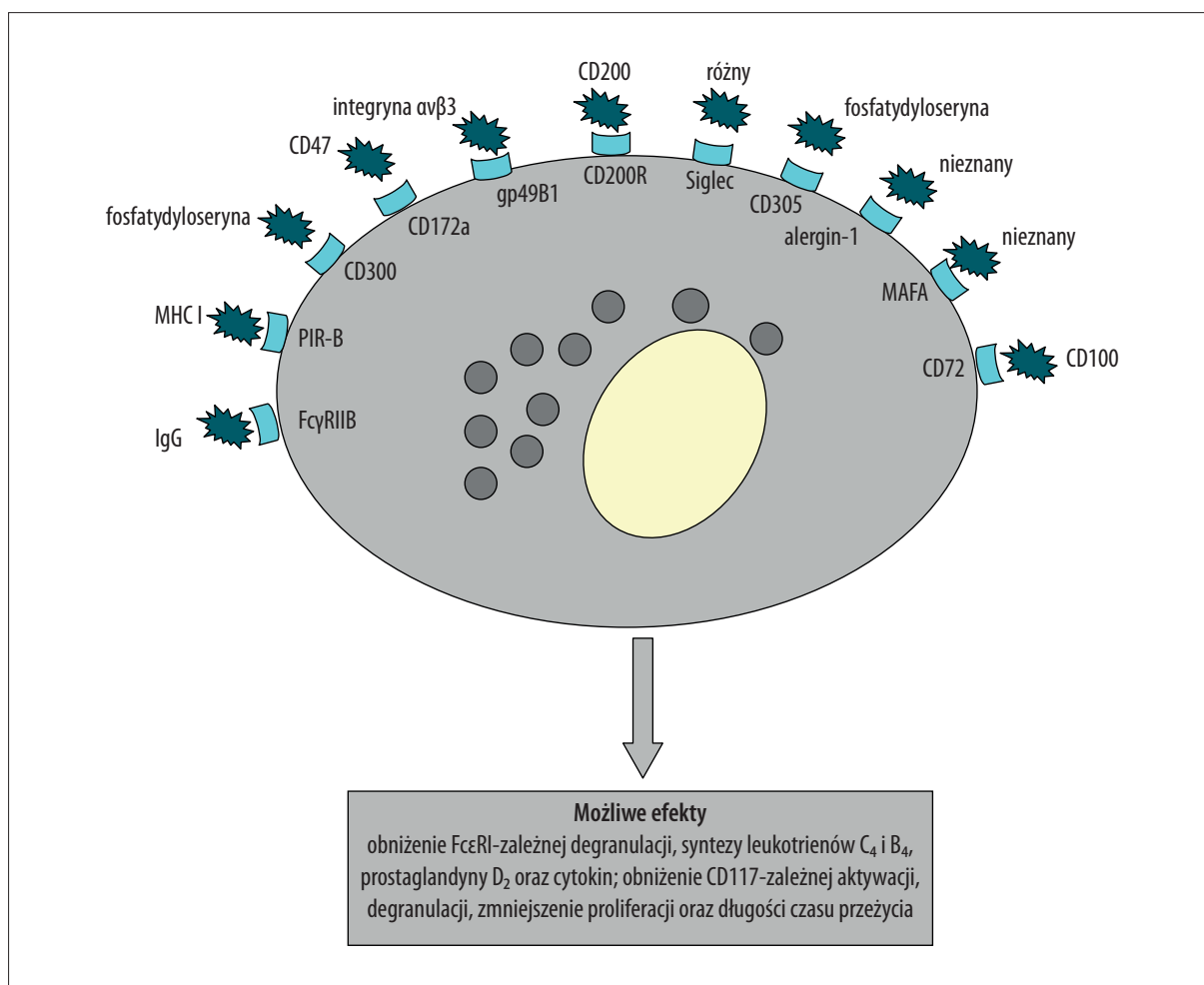
kwasu sialowego przez trzy reszty argininowe znajdujące się w części N-końcowej. W odcinku zewnątrzkomórkowym znajdują się, w różnej liczbie, domeny immunoglobulinopodobne, a w domenie wewnątrzkomórkowej różna liczba motyów ITIM [114]. Ekspresję tych cząsteczek wykazano na wielu populacjach komórek, w tym na eozynofalach, bazofilach, neutrofilach, monocytach, makrofagach oraz komórkach dendrytycznych [9,27,28,100].

Obecnie wiadomo, że niektóre typy cząsteczek Siglec występują również na mastocytach. Yokoi i wsp. [124] jednoznacznie wykazali, że ludzkie komórki PBMC wykazują ekspresję mRNA Siglec-2 (CD22), -3 (CD33), -5, -6, -8 i -10. Komórki PBMC cechują się także ekspresją błonowych białek Siglec-3, -5, -6 oraz -8; błonowa ekspresja białek Siglec-2 i -10 jest niewielka ale, jak sugerują autorzy, oba białka są ekspresjonowane w cytoplazmie. Wskazano, iż ekspresja cząsteczek Siglec na mastocytach może się zmieniać wraz ze stopniem dojrzałości komórek. Podobną ekspresję cząsteczek Siglec wykazują komórki linii LAD, a także mastocyty w pełni dojrzałe. Ekspresję cząsteczek Siglec-6 opisano także na komórkach HMC-1 [34], Siglec-7 i -9 na komórkach RBL-2H3 [9], a Siglec-8 na komórkach CBMC i HMC-1 [46,55,123].

Mimo że ekspresja cząsteczek z rodziny Siglec na mastocytach jest dobrze udokumentowana, niewielu autorów oceniało wpływ tych receptorów na aktywność komórek tucznych. Yokoi i wsp. [123] wskazali, że agregacja dwóch cząsteczek Siglec-8 nie wpływa na żywotność komórek CBMC, natomiast powoduje obniżenie stopnia degranulacji komórek z jednoczesnym hamowaniem napływu jonów Ca²⁺. Agregacja cząsteczek Siglec-8 indukuje również hamowanie zależnej od FcεRI syntezy prostaglandyny (PG) D2, ale nie wpływa na syntezę CXCL8. Interesujące wydaje się przy tym to, że hamujący efekt Siglec-8 nie zależy od koagregacji tej cząsteczki z FcεRI. Avril i wsp. [9] stwierdzili, że koagregacja Siglec-7 i -9 z FcεRI indukuje hamowanie degranulacji komórek RBL-2H3, a aktywacja cząsteczek Siglec-7 i -9 przebiega z udziałem fosfataz SHP-1 i SHP-2.

Inne cząsteczki immunoglobulinopodobne

Na komórkach tucznych opisano również cząsteczkę CD305 (inna nazwa: leukocyte-associated immunoglobulin-like receptor-1 (LAIR1)) [34]. Ta cząsteczka występuje na wielu populacjach komórek i ma jedną domenę immunoglobulinopodobną w odcinku zewnątrzkomórkowym oraz dwa motywy ITIM w domenie wewnątrzkomórkowej [86]. Naturalnym ligandem CD305 jest kolagen typu XVII należący do grupy kolagenów przezbłonowych pełniących funkcję cząsteczek adhezyjnych [66]. Brak jest obecnie informacji na temat roli cząsteczki CD305 w aktywacji mastocytów. Niedawno Hitomi i wsp. [45] opisali kolejny receptor z grupy cząsteczek immunoglobulinopodobnych – alergin-1 (allegry inhibitory receptor) występujący na komórkach dendrytycznych, makrofagach, neutrofilach oraz na mysich otrzewnowych mastocytach, komórkach BMMC oraz szczurzych komórkach RBL-2H3. Na komórkach tucznych człowieka opisano dwie izoformy tej cząsteczki, to jest alergin-1L (allegry-1 long form) mający dwie domeny immunoglobulinopodobne oraz alergin-1S – (allegry-1 short form) charakteryzujący się jedną domeną immunoglobulinopodobną. W domenie



Ryc. 2. Receptory hamujące komórek tucznych oraz ich ligandy

wewnątrzkomórkowej cząsteczki znajduje się kilka reszt tyrozynowych, przy czym te w pozycjach 313 i 338 (alergin 1 człowieka) lub w pozycjach 216 i 241 (alergin 1 myszy) wydają się wchodzić w skład motywu ITIM. Po aktywacji cząsteczka alergin 1 ulega fosforylacji i przyłącza fosfatazy SHP-1, SHP-2 oraz SHIP. Badania przeprowadzone na komórkach RBL-BH3 oraz BMDC wykazały, że pokrewieństwo cząsteczki alergin 1 z FcεRI obniża degranulację komórek, mierzonej stopniem uwalniania β-heksozaminidazy. Co więcej, autorzy udokumentowali, że alergin 1 hamuje *in vivo* natężenie reakcji PCA i objawy układowej anafilaksji [45].

RECEPTORY HAMUJĄCE MASTOCYTÓW Z RODZINY LEKTYN TYPU C

Cząsteczka MAFA

Najlepiej poznanym receptorem mastocytów z grupy lektyn typu C jest cząsteczka MAFA (mast cell function-associated antigen). Ta glikoproteina ma krótką domenę wewnątrzkomórkową z jednym motywem ITIM o sekwencji SIYSTL [16,44]. Cząsteczka MAFA została opisana na szczurzych komórkach linii RBL-2H3 [1,16,44,96,97]. Wykazano przy tym, iż MAFA może występować zarówno jako monomer jak i homodimer [44]. Ekspresję MAFA wykazano również na bazofilach [37], natomiast na mysich komórkach NK oraz na aktywowanych wirusem limfocytach

T CD8⁺ udowodniono ekspresję homologu MAFA – cząsteczki KLRG1 (killer cell lectin-like receptor G1), który wykazuje 89% podobieństwo wobec szczurzego MAFA [14,41]. Na ludzkich komórkach NK i bazofilach występuje cząsteczka MAFA-L wykazująca 54% podobieństwo do szczurzego MAFA [20]. Do dzisiaj nie opisano naturalnego liganda dla szczurzej cząsteczki MAFA; wykazano natomiast, że naturalnym ligandem mysiego i ludzkiego odpowiednika MAFA jest E-kadheryna [41,104].

Wpływ cząsteczki MAFA na przebieg aktywacji mastocytów zależnej od FcεRI jest stosunkowo dobrze poznany. Należy przy tym podkreślić, że hamujący wpływ tej cząsteczki na aktywację komórek tucznych obserwuje się zarówno po koagregacji dwóch cząsteczek MAFA, jak i po krzyżowym związaniu cząsteczki MAFA z FcεRI. Silniejszy efekt hamujący jest obserwowany po koagregacji MAFA i FcεRI [13,44,68,69,108,121]. Badania przeprowadzone na komórkach RBL-2H3 wykazały, że krzyżowe związanie dwóch cząsteczek MAFA, a zwłaszcza koagregacja MAFA z FcεRI, znacząco obniża wydzielanie β-heksozaminidazy oraz serotonininy, a także indukuje zmniejszenie syntezy i wydzielania LTC₄ i LTB₄ przez te komórki. W tych warunkach dochodzi również do obniżenia syntezy cytokin IL-1β, IL-4, IL-6 i IL-10 oraz chemokiny CXCL8. Interesujące wydaje się przy tym, że cząsteczka MAFA nie wpływa na poziom syntezy IL-3, -5, -11, -13, TNF oraz chemokiny CCL2 [2,43,96,97].

Tabela 1. Charakterystyka receptorów hamujących komórek tucznych

Receptor	Naturalny ligand	Rola
FcγRIIB (CD32B)	IgG	↓ FcεRI-zależnej degranulacji ↓ FcεRI-zależnej syntezy niektórych cytokin ↓ FcγRIIA-zależnej degranulacji ↓ CD117-zależnej proliferacji
PIR-B	MHC I	↓ FcεRI-zależnej degranulacji ↓ FcεRI-zależnej syntezy niektórych cytokin ↓ CD117-zależnej proliferacji ? fizjologiczna regulacja aktywności komórek tucznych stymulowanych <i>via</i> FcεRI (kooperacja PIR-B – MHC I)
CD300a (IRp60, LMIR1, CMRF-35)	fosfatydyloseryna	↓ FcεRI-zależnej degranulacji ↓ CD117-zależnego dojrzewania ↓ CD117-zależnej długości życia
CD172a (SIRP-α)	CD47 (IAP)	↓ FcεRI-zależnej degranulacji ↓ FcεRI-zależnej syntezy niektórych cytokin ? fizjologiczna regulacja proliferacji i aktywacji komórek tucznych indukowanych SCF (kooperacja CD172a – CD47)
gp49B1	integryna αvβ3	↓ FcεRI-zależnej degranulacji ↓ FcεRI-zależnej syntezy LTC ₄ ↓ CD117-zależnej aktywacji ? fizjologiczna regulacja aktywności komórek tucznych stymulowanych <i>via</i> FcεRI (kooperacja gp49B1 – integryna αvβ3)
CD200R	CD200 (OX2)	↓ FcεRI-zależnej degranulacji ↓ FcεRI-zależnej syntezy cytokin
Siglec	różny (zależy od typu cząsteczki)	↓ FcεRI-zależnej degranulacji ↓ FcεRI-zależnej syntezy PGD ₂
CD305 (LAIR1)	fosfatydyloseryna	nieznana
alergin-1	nieznany	↓ FcεRI-zależnej degranulacji
MAFA	nieznany	↓ FcεRI-zależnej degranulacji ↓ FcεRI-zależnej syntezy LTC ₄ i LTB ₄ ↓ FcεRI-zależnej syntezy niektórych cytokin
CD72	CD100	↓ CD117-zależnej proliferacji ↓ CD117-zależnej degranulacji

Xu i wsp. [121] wykazali, że agregacja cząsteczek MAFA prowadzi do fosforylacji motywu ITIM z udziałem kinazy Lyn, poprzez jej domenę SH2. Dochodzi do przyłączenia fosfatazy SHIP, która wydaje się pełnić główną rolę w aktywacji ścieżki hamującej biegnącej od cząsteczki MAFA oraz fosfatazy SHP-2. Wiązane są białka adaptorowe Shc oraz p62dok, a ufosforylowane białko p62dok przyłącza RasGAP. Dochodzi do zablokowania tworzenia kompleksu Grb2-Sos-Shc, a w konsekwencji do hamowania proliferacji komórek RBL-2H3 [3]. Agregacja MAFA powoduje również hamowanie ścieżki sygnałowej FcεRI związanej z aktywacją PLC-γ, zmniejszając stopień fosforylacji oraz aktywności kinazy Syk i białka LAT, ale nie wpływa na fosforylację podjednostek β i γ FcεRI [2,122]. Abramson i wsp. [2] udowodnili, że krzyżowe wiązanie MAFA i FcεRI obniża okres półtrwania zaktywowanego kompleksu MEK1/ERK1/2, nie wpływając jednak na jego wczesną aktywację, indukuje zmniejszenie fosforylacji białka p38 oraz kinazy białkowej C (PKC), ściśle związanych ze ścieżką MAPK. Po związaniu MAFA z FcεRI zmniejsza się także fosforylacja ERK1/2 i ich translokacja do jądra komórkowego.

Cząsteczka CD72

Cząsteczka CD72, zaliczana do grupy receptorów lektynowych typu C, została opisana na limfocytach B [120]. Ta cząsteczka w domenie wewnątrzkomórkowej ma dwa motywy ITIM [4]. Naturalnym ligandem cząsteczki CD72 jest cząsteczka CD100, ale CD72 może wiązać się również z cząsteczką CD19 [120]. Kataoka i wsp. [48] przekonująco udowodnili, zarówno na poziomie mRNA, jak i białka, że cząsteczka CD72 jest obecna w ludzkich komórkach PBMC, HMC-1 i LAD. Autorzy wykazali także, że ligacja CD72 z cząsteczką CD117 powoduje hamowanie SCF-zależnej proliferacji komórek tucznych, a także obniża ich chemotaksję indukowaną SCF. Ligacja CD72 powoduje również hamowanie syntezy chemokiny CCL2 oraz obniża degranulację i uwalnianie β-heksozaminidazy przez komórki PBMC w odpowiedzi na aktywację pod wpływem SCF. Wydaje się przy tym niezwykle interesujące, że związek cząsteczki CD72 z FcεRI nie ma żadnego wpływu na degranulację mastocytów indukowaną reakcją anafilaktyczną. Autorzy wykazali, że jednoczesna

aktywacja CD72 i CD117 prowadzi do fosforylacji cząsteczki CD72, a następnie przyłączenia fosfatazy SHP-1 i zmniejszenia fosforylacji podstawowych czynników uczestniczących w ścieżce sygnałowej związanej z receptorem CD117 tj. SFK, ERK1/2, ale nie ma zmian w stopniu fosforylacji PI3K/AKT oraz Stat3.

UWAGI KOŃCOWE

Przedstawione informacje niewątpliwie wskazują, że komórki tuczne charakteryzują się ekspresją różnych receptorów hamujących, zarówno z grupy cząsteczek immunoglobulinopodobnych (FcγRIIB, PIR-B, CD300a, CD172a, gp49B1, CD200R, cząsteczki z rodziny Siglec, CD305, allergin-1), jak i z rodziny lektyn typu C (MAFA, CD72) (tab. 1). Trudno jest jednak obecnie sformułować jednoznaczne tezy, czy też uogólnienia o znaczeniu i roli tych cząsteczek w modulowaniu biologii mastocytów. Analiza dostępnych danych pozwala jednak wskazać, iż niektóre cząsteczki z grupy receptorów hamujących, poprzez związek z naturalnymi ligandami, prawdopodobnie mogą współuczestniczyć w fizjologicznej regulacji aktywności komórek tucznych, a więc w utrzymywaniu ich naturalnej homeostazy. Taką rolę może spełniać cząsteczka PIR-B razem z cząsteczką MHC I, cząsteczka gp49B1 z integrzyną αvβ3 oraz cząsteczka CD172a z cząsteczką CD47. Niektóre informacje wskazują, iż receptory hamujące mogą znacząco modulować FcεRI-zależną aktywację mastocytów. Koagregacja receptora hamującego (FcγRIIB, PIR-B, CD300a, CD172a, gp49B, cząsteczki Siglec, allergin-1, MAFA) z cząsteczką FcεRI lub aktywacja

samego receptora hamującego (CD300a, CD200R, cząsteczki Siglec, MAFA) prowadzi do zmniejszenia zależnej od interakcji FcεRI – IgE – antygen (anty-IgE) degranulacji i uwalniania mediatorów preformowanych oraz obniżenia syntezy i wydzielania LTB₄, LTC₄, PGD₂ i niektórych cytokin. Można więc przypuszczać, iż efektem oddziaływania receptorów hamujących jest zmniejszenie natężenia procesów alergicznych indukowanych reakcją anafilaktyczną. W oparciu o aktualne dane należy także rozważać rolę cząsteczek FcγRIIB, PIR-B, CD72, CD300a, gp49B oraz CD72 w regulacji procesów różnicowania, dojrzewania i aktywności komórek tucznych, a zwłaszcza w modulowaniu intensywności proliferacji mastocytów.

Informacje na temat ekspresji receptorów hamujących na komórkach tucznych oraz roli tych cząsteczek w modulacji aktywności mastocytów są niezwykle intrygujące. Z pewnością mogą wskazywać na możliwość wprowadzenia całkowicie nowych metod terapeutycznych, z zastosowaniem przeciwciał o podwójnej swoistości lub białek chimerycznych, w leczeniu chorób alergicznych oraz chorób wynikających z patologicznego rozrostu komórek tucznych (mastocytozy). Trzeba jednak pamiętać, że mastocyty wykazują ekspresję wielu, poza FcεRI i CD117, receptorów, a ich aktywność jest regulowana przez różne czynniki endogenne i egzogenne. Niezbędne są więc dalsze prace mające na celu określenie potencjalnych interakcji receptorów hamujących z innymi receptorami ekspresjonowanymi na komórkach tucznych i poznanie ewentualnego wpływu tych kooperacji na aktywność mastocytów w tkankach.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Abramson J., Licht A., Pecht I.: Selective inhibition of the FcεRI-induced *de novo* synthesis of mediators by an inhibitory receptor. *EMBO J.*, 2006; 25: 323–334
- [2] Abramson J., Pecht I.: Clustering the mast cell function-associated antigen (MAFA) leads to tyrosine phosphorylation of p62^{Dok} and SHIP and affects RBL-2H3 cell cycle. *Immunol. Lett.*, 2002; 82: 23–28
- [3] Abramson J., Rozenblum G., Pecht I.: Stable knockdown of MAFA expression in RBL-2H3 cells by siRNA retrovirus-delivery system. *Immunol. Lett.*, 2004; 92: 179–184
- [4] Adachi T., Flawsinkel H., Yakura H., Reth M., Tsubata T.: The B cell surface protein CD72 recruits the tyrosine phosphatase SHP-1 upon tyrosine phosphorylation. *J. Immunol.*, 1998; 160: 4662–4665
- [5] Adams S., van der Laan L.J., Vernon-Wilson E., Renardel de Lavalette C., Döpp E.A., Dijkstra C.D., Simmons D.L., van den Berg T.K.: Signal-regulatory protein is selectively expressed by myeloid and neuronal cells. *J. Immunol.*, 1998; 161: 1853–1859
- [6] Alvarez Y., Tang X., Coligan J.E., Borroge F.: The CD300a (IRp60) inhibitory receptor is rapidly up-regulated on human neutrophils in response to inflammatory stimuli and modulates CD32a (FcγRIIa) mediated signaling. *Mol. Immunol.*, 2008; 45: 253–258
- [7] Amigorena S., Bonnerot C., Choquet D., Fridman W.H., Teillaud J.L.: FcγRII expression in resting and activated B lymphocytes. *Eur. J. Immunol.*, 1989; 19: 1379–1385
- [8] Arm J.P., Gurish M.F., Reynolds D.S., Scott H.C., Gartner C.S., Austen K.F., Katz H.R.: Molecular cloning of gp49, a cell-surface antigen that is preferentially expressed by mouse mast cell progenitors and is a new member of the immunoglobulin superfamily. *J. Biol. Chem.*, 1991; 266: 15966–15973
- [9] Avril T., Floyd H., Lopez F., Vivier E., Crocker P.R.: The membrane-proximal immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif is critical for the inhibitory signaling mediated by Siglecs-7 and -9, CD33-related Siglecs expressed on human monocytes and NK cells. *J. Immunol.*, 2004; 173: 6841–6849
- [10] Bachelet I., Munitz A., Berent-Maoz B., Mankuta D., Levi-Schaffer F.: Suppression of normal and malignant kit signaling by a bispecific antibody linking kit with CD300a. *J. Immunol.*, 2008; 180: 6064–6069
- [11] Bachelet I., Munitz A., Levi-Schaffer F.: Abrogation of allergic reactions by a bispecific antibody fragment linking IgE to CD300a. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2006; 117: 1314–1320
- [12] Bachelet I., Munitz A., Morreta A., Moretta L., Levi-Schaffer F.: The inhibitory receptor IRp60 (CD300a) is expressed and functional on human mast cells. *J. Immunol.*, 2005; 175: 7989–7995
- [13] Barisac B.G., Smith S.M., Liu J., Song J., Hagen G.M., Pecht I., Roess D.A.: Compartmentalization of the type I Fcε receptor and MAFA on mast cell membranes. *Biophys. Chem.*, 2007; 126: 209–217
- [14] Blaser C., Kaufmann M., Pircher H.: Virus-activated CD8 T cells and lymphokine-activated NK cells express the mast cell function-associated antigen, an inhibitory C-type lectin. *J. Immunol.*, 1998; 161: 6451–6454
- [15] Bléry M., Kubagawa H., Chen C.C., Vély F., Cooper M.D., Vivier E.: The paired Ig-like receptor PIR-B is an inhibitory receptor that recruits the protein-tyrosine phosphatase SHP-1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998; 95: 2446–2451
- [16] Bocek P. Jr., Guthmann M.D., Pecht I.: Analysis of the genes encoding the mast cell function-associated antigen and its alternatively spliced transcripts. *J. Immunol.*, 1997; 158: 3235–3243
- [17] Brooke G.P., Parsons K.R., Howard C.J.: Cloning of two members of the SIRPα family of protein tyrosine phosphatase binding proteins in cattle that are expressed on monocytes and a subpopulation of dendritic cells and which mediate binding to CD4 T cells. *Eur. J. Immunol.*, 1998; 28: 1–11
- [18] Brown E.J., Frazier W.A.: Integrin-associated protein (CD47) and its ligands. *Trends Cell Biol.*, 2001; 11: 130–135
- [19] Brzezińska-Błaszczak E., Rdzany R.S.: The role of mast cells in innate immunity in antibacterial defense. *Postepy Hig. Med. Dośw.*, 2005; 59: 544–553
- [20] Butcher S., Arney K.L., Cook G.P.: MAFA-L, an ITIM-containing receptor encoded by the human NK cell gene complex and expressed by basophils and NK cells. *Eur. J. Immunol.*, 1998; 28: 3755–3762

- [21] Cantoni C., Bottino C., Augugliaro R., Morelli L., Marcenaro E., Castriconi R., Vitale M., Pende D., Sivori S., Millo R., Biassoni R., Moretta L., Moretta A.: Molecular and functional characterization of IRp60, a member of the immunoglobulin superfamily that functions as an inhibitory receptor in human NK cells. *Eur. J. Immunol.*, 1999; 29: 3148–3159
- [22] Castells M.C., Klickstein L.B., Hassani K., Cumplido J.A., Lacouture M.E., Austen K.F., Katz H.R.: gp49B1- $\alpha\text{v}\beta 3$ interaction inhibits antigen-induced mast cell activation. *Nat. Immunol.*, 2001; 2: 436–442
- [23] Castells M.C., Wu X., Arm J.P., Austen K.F., Katz H.R.: Cloning of the gp49B gene of the immunoglobulin superfamily and demonstration that one of its two products is an early-expressed mast cell surface protein originally described as gp49. *J. Biol. Chem.*, 1994; 269: 8393–8401
- [24] Chen C.C., Kong D.W., Cooper M.D., Kubagawa H.: Mast cell regulation via paired immunoglobulin-like receptor PIR-B. *Immunol. Res.*, 2002; 26: 191–197
- [25] Cherwinski H.M., Murphy C.A., Joyce B.L., Bigler M.E., Song Y.S., Zurawski S.M., Moshrefi M.M., Gorman D.M., Miller K.L., Zhang S., Sedgwick J.D., Phillips J.H.: The CD200 receptor is a novel and potent regulator of murine and human mast cell function. *J. Immunol.*, 2005; 174: 1348–1356
- [26] Cooper M.D.: Inhibition of immune cell function. *Immunol. Rev.*, 2008; 224: 7–10
- [27] Crocker P.R.: Siglecs in innate immunity. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2005; 5: 431–437
- [28] Crocker P.R., Paulson J.C., Varki A.: Siglecs and their roles in the immune system. *Nat. Rev. Immunol.*, 2007; 7: 255–266
- [29] Daéron M., Latour S., Malbec O., Espinosa E., Pina P., Pasmans S., Fridman W.H.: The same tyrosine-based inhibition motif, in the intracytoplasmic domain of Fc γ RIIB, regulates negatively BCR-, TCR-, and FcR-dependent cell activation. *Immunity*, 1995; 3: 635–646
- [30] Daéron M., Malbec O., Latour S., Arock M., Fridman W.H.: Regulation of high-affinity IgE receptor-mediated mast cell activation by murine low-affinity IgG receptors. *J. Clin. Invest.*, 1995; 95: 577–585
- [31] Daheshia M., Friend D.S., Grusby M.J., Austen K.F., Katz H.R.: Increased severity of local and systemic anaphylactic reactions in gp49B1-deficient mice. *J. Exp. Med.*, 2001; 194: 227–234
- [32] Feldweg A.M., Friend D.S., Zhou J.S., Kanaoka Y., Daheshia M., Li L., Austen K.F., Katz H.R.: gp49B1 suppresses stem cell factor-induced mast cell activation-secretion and attendant inflammation *in vivo*. *Eur. J. Immunol.*, 2003; 33: 2262–2268
- [33] Florian S., Ghannadan M., Mayerhofer M., Aichberger K.J., Hauswirth A.W., Scherthaner G.H., Printz D., Fritsch G., Böhm A., Sonneck K., Krauth M.T., Müller M.R., Sillaber C., Sperr W.R., Bühring H.J., Valent P.: Evaluation of normal and neoplastic human mast cells for expression of CD172a (SIRP α), CD47, and SHP-1. *J. Leukoc. Biol.*, 2005; 77: 984–992
- [34] Florian S., Sonneck K., Czerny M., Hennersdorf F., Hauswirth A.W., Bühring H.J., Valent P.: Detection of novel leukocyte differentiation antigens on basophils and mast cells by HLDA8 antibodies. *Allergy*, 2006; 61: 1054–1062
- [35] Fong D.C., Malbec O., Arock M., Cambier J.C., Fridman W.H., Daéron M.: Selective *in vivo* recruitment of the phosphatidylinositol phosphatase SHIP by phosphorylated Fc γ RIIB during negative regulation of IgE-dependent mouse mast cell activation. *Immunol. Lett.*, 1996; 54: 83–91
- [36] Fujioka Y., Matozaki T., Noguchi T., Iwamatsu A., Yamao T., Takahashi N., Tsuda M., Takada T., Kasuga M.: A novel membrane glycoprotein, SHPS-1, that binds the SH2-domain-containing protein tyrosine phosphatase SHP-2 in response to mitogens and cell adhesion. *Mol. Cell Biol.*, 1996; 16: 6887–6899
- [37] Geller-Bernstein C., Berrebi A., Bassous Gedj L., Ortega E., Licht A., Pecht I.: Antibodies specific to membrane components of rat mast cells are cross-reacting with human basophils. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1994; 105: 269–273
- [38] Ghannadan M., Hauswirth A.W., Scherthaner G.H., Müller M.R., Klepetko W., Schatzl G., Sperr W.R., Bühring H.J., Valent P.: Detection of novel CD antigens on the surface of human mast cells and basophils. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2002; 127: 299–307
- [39] Gilfillan A.M., Beaven M.A.: Regulation of mast cell responses in health and disease. *Crit. Rev. Immunol.*, 2011; 31: 475–529
- [40] Green B.J., Clark G.J., Hart D.N.: The CMRF-35 mAb recognizes a second leukocyte membrane molecule with a domain similar to the poly Ig receptor. *Int. Immunol.*, 1998; 10: 891–899
- [41] Gründemann C., Bauer M., Schweier O., von Oppen N., Lässig U., Saudan P., Becker K.F., Karp K., Hanke T., Bachmann M.F., Pircher H.: Cutting edge: identification of E-cadherin as a ligand for the murine killer cell lectin-like receptor G1. *J. Immunol.*, 2006; 176: 1311–1315
- [42] Gu X., Laouar A., Wan J., Daheshia M., Lieberman J., Yokoyama W.M., Katz H.R., Manjunath N.: The gp49B1 inhibitory receptor regulates the IFN- γ responses of T cells and NK cells. *J. Immunol.*, 2003; 170: 4095–4101
- [43] Guthmann M.D., Tal M., Pecht I.: A new member of the C-type lectin family is a modulator of the mast cell secretory response. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1995; 107: 82–86
- [44] Guthmann M.D., Tal M., Pecht I.: A secretion inhibitory signal transduction molecule on mast cells is another C-type lectin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995; 92: 9397–9401
- [45] Hitomi K., Tahara-Hanaoka S., Someya S., Fujiki A., Tada H., Sugiyama T., Shibayama S., Shibuya K., Shibuya A.: An immunoglobulin-like receptor, allergin-1, inhibits immunoglobulin E-mediated immediate hypersensitivity reactions. *Nat. Immunol.*, 2010; 11: 601–607
- [46] Hudson S.A., Herrmann H., Du J., Cox P., Haddad E.B., Butler B., Crocker P.R., Ackerman S.J., Valent P., Bochner B.S.: Developmental, malignancy-related, and cross-species analysis of eosinophil, mast cell, and basophil Siglec-8 expression. *J. Clin. Immunol.*, 2011; 31: 1045–1053
- [47] Kasai S., Inui M., Nakamura K., Kakizaki Y., Endo S., Nakamura A., Ito S., Takai T.: A novel regulatory role of gp49B on dendritic cells in T-cell priming. *Eur. J. Immunol.*, 2008; 38: 2426–2437
- [48] Kataoka T.R., Kumanogoh A., Bandara G., Metcalfe D.D., Gilfillan A.M.: CD72 negatively regulates KIT-mediated responses in human mast cells. *J. Immunol.*, 2010; 184: 2468–2475
- [49] Katz H.R.: Inhibition of anaphylactic inflammation by the gp49B1 receptor on mast cells. *Mol. Immunol.*, 2002; 38: 1301–1305
- [50] Katz H.R.: Inhibitory receptors and allergy. *Curr. Opin. Immunol.*, 2002; 14: 698–704
- [51] Katz H.R., Benson A.C., Austen K.F.: Activation- and phorbol ester-stimulated phosphorylation of a plasma membrane glycoprotein antigen expressed on mouse IL-3-dependent mast cells and serosal mast cells. *J. Immunol.*, 1989; 142: 919–926
- [52] Katz H.R., Vivier E., Castells M.C., McCormick M.J., Chambers J.M., Austen K.F.: Mouse mast cell gp49B1 contains two immunoreceptor tyrosine-based inhibition motifs and suppresses mast cell activation when coligated with the high-affinity Fc receptor for IgE. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996; 93: 10809–10814
- [53] Kopley C.L., Cambier J.C., Morel P.A., Lujan D., Ortega E., Wilson B.S., Oliver J.M.: Negative regulation of Fc ϵ RI signaling by Fc γ RII costimulation in human blood basophils. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2000; 106: 337–348
- [54] Kopley C.L., Taghavi S., Mackay G., Zhu D., Morel P.A., Zhang K., Ryan J.J., Satin L.S., Zhang M., Pandolfi P.P., Saxon A.: Co-aggregation of Fc γ RII with Fc ϵ RI on human mast cells inhibits antigen-induced secretion and involves SHIP-Grb2-Dok complexes. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 35139–35149
- [55] Kikly K.K., Bochner B.S., Freeman S.D., Tan K.B., Gallagher K.T., D'alesio K.J., Holmes S.D., Abrahamson J.A., Erickson-Miller C.L., Murdoch P.R., Tachimoto H., Schleimer R.P., White J.R.: Identification of SAF-2, a novel siglec expressed on eosinophils, mast cells, and basophils. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2000; 105: 1093–1100
- [56] Koning N., van Eijk M., Pouwels W., Brouwer M.S., Voehringer D., Huitinga L., Hoek R.M., Raes G., Hamann J.: Expression of the inhibitory CD200 receptor is associated with alternative macrophage activation. *J. Innate Immun.*, 2010; 2: 195–200
- [57] Krauth M.T., Majlesi Y., Florian S., Böhm A., Hauswirth A.W., Ghannadan M., Wimazal F., Raderer M., Wrba F., Valent P.: Cell surface membrane antigen phenotype of human gastrointestinal mast cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2005; 138: 111–120
- [58] Kubagawa H., Burrows P.D., Cooper M.D.: A novel pair of immunoglobulin-like receptors expressed by B cells and myeloid cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997; 94: 5261–5266
- [59] Kubagawa H., Chen C.C., Ho L.H., Shimada T.S., Gartland L., Mashburn C., Uehara T., Ravetch J.V., Cooper M.D.: Biochemical nature and cellular distribution of the paired immunoglobulin-like receptors, PIR-A and PIR-B. *J. Exp. Med.*, 1999; 189: 309–318
- [60] Kumagai H., Oki T., Tamitsu K., Feng S.Z., Ono M., Nakajima H., Bao Y.C., Kawakami Y., Nagayoshi K., Copeland N.G., Gilbert D.J., Jenkins N.A., Kawakami T., Kitamura T.: Identification and characterization of a new pair of immunoglobulin-like receptors LMIR1 and 2 derived from murine bone marrow-derived mast cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003; 307: 719–729

- [61] Kuroiwa A., Yamashita Y., Inui M., Yuasa T., Ono M., Nagabukuro A., Matsuda Y., Takai T.: Association of tyrosine phosphatases SHP-1 and SHP-2, inositol 5-phosphatase SHIP with gp49B1, and chromosomal assignment of the gene. *J. Biol. Chem.*, 1998; 273: 1070–1074
- [62] Lanier L.L.: Natural killer cells: from no receptors to too many. *Immunity*, 1997; 6: 371–378
- [63] Lanier L.L.: NK cell receptors. *Annu. Rev. Immunol.*, 1998; 16: 359–393
- [64] Lankry D., Simic H., Klieger Y., Levi-Schaffer F., Jonjic S., Mandelboim O.: Expression and function of CD300 in NK cells. *J. Immunol.*, 2010; 185: 2877–2886
- [65] Latour S., Fridman W.H., Daëron M.: Identification, molecular cloning, biologic properties, and tissue distribution of a novel isoform of murine low-affinity IgG receptor homologous to human FcγRIIB1. *J. Immunol.*, 1996; 157: 189–197
- [66] Lebbink R.J., de Ruiter T., Adelmeijer J., Brenkman A.B., van Helvoort J.M., Koch M., Fardale R.W., Lisman T., Sonnenberg A., Lenting P.J., Meyaard L.: Collagens are functional, high affinity ligands for the inhibitory immune receptor LAIR-1. *J. Exp. Med.*, 2006; 203: 1419–1425
- [67] Lesourne R., Bruhns P., Fridman W.H., Daëron M.J.: Insufficient phosphorylation prevents FcγRIIB from recruiting the SH2 domain-containing protein-tyrosine phosphatase SHP-1. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 6327–6336
- [68] Licht A., Abramson J., Pecht I.: Co-clustering activating and inhibitory receptors: impact at varying expression levels of the latter. *Immunol. Lett.*, 2006; 104: 166–170
- [69] Licht A., Pecht I., Schweitzer-Stenner R.: Regulation of mast cells' secretory response by co-clustering the type 1 Fcε receptor with the mast cell function-associated antigen. *Eur. J. Immunol.*, 2005; 35: 1621–1633
- [70] Liénard H., Bruhns P., Malbec O., Fridman W.H., Daëron M.: Signal regulatory proteins negatively regulate immunoreceptor-dependent cell activation. *J. Biol. Chem.*, 1999; 274: 32493–32499
- [71] Long E.O.: Negative signaling by inhibitory receptors: the NK cell paradigm. *Immunol. Rev.*, 2008; 224: 70–84
- [72] Lu-Kuo J.M., Joyal D.M., Austen K.F., Katz H.R.: gp49B1 inhibits IgE-initiated mast cell activation through both immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motifs, recruitment of src homology 2 domain-containing phosphatase-1, and suppression of early and late calcium mobilization. *J. Biol. Chem.*, 1999; 274: 5791–5796
- [73] Maeda A., Kurosaki M., Ono M., Takai T., Kurosaki T.: Requirement of SH2-containing protein tyrosine phosphatases SHP-1 and SHP-2 for paired immunoglobulin-like receptor B (PIR-B)-mediated inhibitory signal. *J. Exp. Med.*, 1998; 187: 1355–1360
- [74] Malbec O., Attal J.P., Fridman W.H., Daëron M.: Negative regulation of mast cell proliferation by FcγRIIB. *Mol. Immunol.*, 2002; 38: 1295–1299
- [75] Malbec O., Fong D.C., Turner M., Tybulewicz V.L., Cambier J.C., Fridman W.H., Daëron M.: Fcε receptor I-associated lyn-dependent phosphorylation of Fcγ receptor IIB during negative regulation of mast cell activation. *J. Immunol.*, 1998; 160: 1647–1658
- [76] Malbec O., Fridman W.H., Daëron M.: Negative regulation of c-kit-mediated cell proliferation by FcγRIIB. *J. Immunol.*, 1999; 162: 4424–4429
- [77] Malbec O., Schmitt C., Bruhns P., Krystal G., Fridman W.H., Daëron M.: Src homology 2 domain-containing inositol 5-phosphatase 1 mediates cell cycle arrest by FcγRIIB. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 30381–30391
- [78] Masuda A., Nakamura A., Maeda T., Sakamoto Y., Takai T.: Cis binding between inhibitory receptors and MHC class I can regulate mast cell activation. *J. Exp. Med.*, 2007; 204: 907–920
- [79] Matsushita H., Endo S., Kobayashi E., Sakamoto Y., Kobayashi K., Kitaguchi K., Kuroki K., Söderhäll A., Maenaka K., Nakamura A., Strittmatter S.M., Takai T.: Differential but competitive binding of Nogo protein and class I major histocompatibility complex (MHC I) to the PIR-B ectodomain provides an inhibition of cells. *J. Biol. Chem.*, 2011; 29: 25739–25747
- [80] Maurer M., Theoharides T., Granstein R.D., Bischoff S.C., Bienenstock J., Henz B., Kovanen P., Piliponsky A.M., Kambe N., Vliagoftis H., Levi-Schaffer F., Metz M., Miyachi Y., Befus D., Forsythe P., Kitamura Y., Galli S.: What is the physiological function of mast cells? *Exp. Dermatol.*, 2003; 12: 886–910
- [81] McLachlan J.B., Abraham S.N.: Studies of the multifaceted mast cell response to bacteria. *Curr. Opin. Microbiol.*, 2001; 4: 260–266
- [82] Mertsching E., Bafetti L., Hess H., Perper S., Giza K., Allen L.C., Negrou E., Hathaway K., Hopp J., Chung J., Perret D., Shields M., Saxon A., Kehry M.R.: A mouse Fcγ-Fcε protein that inhibits mast cells through activation of FcγRIIB, SH2 domain-containing inositol phosphatase 1, and SH2 domain-containing protein tyrosine phosphatases. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2008; 121: 441–447
- [83] Metcalfe D.D., Baram D., Mekori Y.A.: Mast cells. *Physiol. Rev.*, 1997; 77: 1033–1079
- [84] Metes D., Ernst L.K., Chambers W.H., Sulica A., Herberman R.B., Morel P.A.: Expression of functional CD32 molecules on human NK cells is determined by an allelic polymorphism of the FcγRIIC gene. *Blood*, 1998; 91: 2369–2380
- [85] Metz M., Grimbaldeston M.A., Nakae S., Piliponsky A.M., Tsai M., Galli S.J.: Mast cells in the promotion and limitation of chronic inflammation. *Immunol. Rev.*, 2007; 217: 304–328
- [86] Meyaard L., Adema G.J., Chang C., Woollatt E., Sutherland G.R., Lanier L.L., Phillips J.H.: LAIR-1, a novel inhibitory receptor expressed on human mononuclear leukocytes. *Immunity*, 1997; 7: 283–290
- [87] Munitz A.: Inhibitory receptors on myeloid cells: new targets for therapy? *Pharmacol. Ther.*, 2010; 125: 128–137
- [88] Munitz A., Bachelet I., Eliashar R., Morreta A., Levi-Schaffer F.: The inhibitory receptor IRp60 (CD300a) suppresses the effects of IL-5, GM-CSF, and eotaxin on human peripheral blood eosinophils. *Blood*, 2006; 107: 1996–2003
- [89] Munitz A., Bachelet I., Levi-Schaffer F.: Reversal of airway inflammation and remodeling in asthma by a bispecific antibody fragment linking CCR3 to CD300a. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2006; 118: 1082–1089
- [90] Muta T., Kurosaki T., Misulovin Z., Sanchez M., Nussenzweig M.C., Ravetch J.V.: A 13-amino-acid motif in the cytoplasmic domain of FcγRIIB modulates B-cell receptor signalling. *Nature*, 1994; 368: 70–73
- [91] Nakahashi-Oda C., Tahara-Hanaoka S., Honda S., Shibuya K., Shibuya A.: Identification of phosphatidylserine as a ligand for the CD300a immunoreceptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2012; 417: 646–650
- [92] Nimmerjahn F., Ravetch J.V.: Fcγ receptors: old friends and new family members. *Immunity*, 2006; 24: 19–28
- [93] Norris H.H., Peterson M.E., Stebbins C.C., McConchie B.W., Bundoc V.G., Trivedi S., Hodges M.G., Anthony R.M., Urban J.F. Jr., Long E.O., Keane-Myers A.M.: Inhibitory receptor gp49B regulates eosinophil infiltration during allergic inflammation. *J. Leukoc. Biol.*, 2007; 82: 1531–1541
- [94] Oki T., Kitaura J., Eto K., Lu Y., Maeda-Yamamoto M., Inagaki N., Nagai H., Yamanishi Y., Nakajima H., Kumagai H., Kitamura T.: Integrin α_{IIb}β₃ induces the adhesion and activation of mast cells through interaction with fibrinogen. *J. Immunol.*, 2006; 176: 52–60
- [95] Ono M., Bolland S., Tempst P., Ravetch J.V.: Role of the inositol phosphatase SHIP in negative regulation of the immune system by the receptor FcγRIIB. *Nature*, 1996; 383: 263–266
- [96] Ortega E., Schneider H., Pecht I.: Possible interactions between the Fcε receptor and a novel mast cell function-associated antigen. *Int. Immunol.*, 1991; 3: 333–342
- [97] Ortega Soto E., Pecht I.: A monoclonal antibody that inhibits secretion from rat basophilic leukemia cells and binds to a novel membrane component. *J. Immunol.*, 1988; 141: 4324–4332
- [98] Ott V.L., Tamir I., Niki M., Pandolfi P.P., Cambier J.C.: Downstream of kinase, p62dok is a mediator of FcγIIB inhibition of FcεRI signalling. *J. Immunol.*, 2002; 168: 4430–4439
- [99] Pereira S., Zhang H., Takai T., Lowell C.A.: The inhibitory receptor PIR-B negatively regulates neutrophil and macrophage integrin signaling. *J. Immunol.*, 2004; 173: 5757–5765
- [100] Rashmi R., Bode B.P., Panesar N., King S.B., Rudloff J.R., Gartner M.R., Koenig J.M.: Siglec-9 and SHP-1 are differentially expressed in neonatal and adult neutrophils. *Pediatr. Res.*, 2009; 66: 266–271
- [101] Rijkers E.S., de Ruiter T., Baridi A., Veninga H., Hoek R.M., Meyaard L.: The inhibitory CD200R is differentially expressed on human and mouse T and B lymphocytes. *Mol. Immunol.*, 2008; 45: 1126–1135
- [102] Rosenfeld S.I., Ryan D.H., Looney R.J., Anderson C.L., Abraham G.N., Leddy J.P.: Human Fcγ receptors: stable inter-donor variation in quantitative expression on platelets correlates with functional responses. *J. Immunol.*, 1987; 138: 2869–2873
- [103] Scherthner G.H., Hauswirth A.W., Baghestanian M., Agis H., Ghannadan M., Worda C., Krauth M.T., Printz D., Fritsch G., Sperr W.R., Valent P.: Detection of differentiation- and activation-linked cell surface antigens on cultured mast cell progenitors. *Allergy*, 2005; 60: 1248–1255

- [104] Schwartzkopff S., Gründemann C., Schweier O., Rosshart S., Karjalainen K.E., Becker K.F., Pircher H.: Tumor-associated E-cadherin mutations affect binding to the killer cell lectin-like receptor G1 in humans. *J. Immunol.*, 2007; 179: 1022–1029
- [105] Seeds R.E., Gordon S., Miller J.L.: Characterisation of myeloid receptor expression and interferon alpha/beta production in murine plasmacytoid dendritic cells by flow cytometry. *J. Immunol. Methods*, 2009; 350: 106–117
- [106] Silva R., Moir S., Kardava L., Debell K., Simhadri V.R., Ferrando-Martínez S., Leal M., Peña J., Coligan J.E., Borrego F.: CD300a is expressed on human B cells, modulates BCR-mediated signaling, and its expression is down-regulated in HIV infection. *Blood*, 2011; 117: 5870–5880
- [107] Sondermann P., Huber R., Jacob U.: Crystal structure of the soluble form of the human Fcγ-receptor IIb: a new member of the immunoglobulin superfamily at 1.7 Å resolution. *EMBO J.*, 1999; 18: 1095–1103
- [108] Song J., Hagen G., Smith S.M., Roess D.A., Pecht I., Barisas B.G.: Interactions of the mast cell function-associated antigen with the type I Fcε receptor. *Mol. Immunol.*, 2002; 38: 1315–1321
- [109] Stelekati E., Orinska Z., Bullfone-Paus S.: Mast cells in allergy: innate instructors of adaptive responses. *Immunobiology*, 2007; 212: 505–519
- [110] Su K., Yang H., Li X., Li X., Gibson A.W., Cafardi J.M., Zhou T., Edberg J.C., Kimberly R.P.: Expression profile of FcγRIIb on leukocytes and its dysregulation in systemic lupus erythematosus. *J. Immunol.*, 2007; 178: 3272–3280
- [111] Uehara T., Bléry M., Kang D.W., Chen C.C., Ho L.H., Gartland G.L., Liu F.T., Vivier E., Cooper M.D., Kubagawa H.: Inhibition of IgE-mediated mast cell activation by the paired Ig-like receptor PIR-B. *J. Clin. Invest.*, 2001; 108: 1041–1050
- [112] Valent P., Ghannadan M., Hauswirth A.W., Scherthaner G.H., Sperr W.R., Arock M.: Signal transduction-associated and cell activation-linked antigens expressed in human mast cells. *Int. J. Hematol.*, 2002; 75: 357–362
- [113] Vivier E., Daëron M.: Immunoreceptor tyrosine-based inhibition motifs. *Immunol. Today*, 1997; 18: 286–291
- [114] von Gunten S., Bochner B.S.: Basic and clinical immunology of Siglecs. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2008; 1143: 61–82
- [115] Wang L.L., Blasioli J., Plas D.R., Thomas M.L., Yokoyama W.M.: Specificity of the SH2 domains of SHP-1 in the interaction with the immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif-bearing receptor gp49B. *J. Immunol.*, 1999; 162: 1318–1323
- [116] Weller C.L., Collington S.J., Williams T., Lamb J.R.: Mast cells in health and disease. *Clin. Sci.*, 2011; 120: 473–484
- [117] Wierzbicki M., Brzezińska-Błaszczyk E.: The role of mast cells in the development of inflammatory bowel diseases. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2008; 62: 642–650
- [118] Wright G.J., Cherwinski H., Foster-Cuevas M., Brooke G., Puklavec M.J., Bigler M., Song Y., Jenmalm M., Gorman D., McClanahan T., Liu M.R., Brown M.H., Sedgwick J.D., Phillips J.H., Barclay A.N.: Characterization of the CD200 receptor family in mice and humans and their interactions with CD200. *J. Immunol.*, 2003; 171: 3034–3046
- [119] Wright G.J., Puklavec M.J., Willis A.C., Hoek R.M., Sedgwick J.D., Brown M.H., Barclay A.N.: Lymphoid/neuronal cell surface OX2 glycoprotein recognizes a novel receptor on macrophages implicated in the control of their function. *Immunity*, 2000; 13: 233–242
- [120] Wu H.J., Bondada S.: CD72, a coreceptor with both positive and negative effects on B lymphocyte development and function. *J. Clin. Immunol.*, 2009; 29: 12–21
- [121] Xu R., Abramson J., Fridkin M., Pecht I.: SH2 domain-containing inositol polyphosphate 5'-phosphatase is the main mediator of the inhibitory action of the mast cell function-associated antigen. *J. Immunol.*, 2001; 167: 6394–6402
- [122] Xu R., Pecht I.: The protein tyrosine kinase Syk activity is reduced by clustering the mast cell function-associated antigen. *Eur. J. Immunol.*, 2001; 31: 1571–1581
- [123] Yokoi H., Choi O.H., Hubbard W., Lee H.S., Canning B.J., Lee H.H., Ryu S.D., von Gunten S., Bickel C.A., Hudson S.A., Macglashan D.W.Jr., Bochner B.S.: Inhibition of FcεRI-dependent mediator release and calcium flux from human mast cells by sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin 8 engagement. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2008; 121: 499–505
- [124] Yokoi H., Myers A., Matsumoto K., Crocker P.R., Saito H., Bochner B.S.: Alteration and acquisition of Siglecs during *in vitro* maturation of CD34⁺ progenitors into human mast cells. *Allergy*, 2006; 61: 769–776
- [125] Yokoyama W.M.: Inhibitory receptors signal activation. *Immunity*, 2008; 29: 515–517
- [126] Zhang S., Cherwinski H., Sedgwick J.D., Phillips J.H.: Molecular mechanisms of CD200 inhibition of mast cell activation. *J. Immunol.*, 2004; 173: 6786–6793
- [127] Zhang S., Phillips J.H.: Identification of tyrosine residues crucial for CD200R-mediated inhibition of mast cell activation. *J. Leukoc. Biol.*, 2006; 79: 363–368
- [128] Zhou J.S., Friend D.S., Feldweg A.M., Daheshia M., Li L., Austen K.F., Katz H.R.: Prevention of lipopolysaccharide-induced microangiopathy by gp49B1: evidence for an important role for gp49B1 expression on neutrophils. *J. Exp. Med.*, 2003; 198: 1243–1251
- [129] Zhu D., Kopley C.L., Zhang M., Zhang K., Saxon A.: A novel human immunoglobulin Fcγ-Fcε bifunctional fusion protein inhibits FcεRI-mediated degranulation. *Nat. Med.*, 2002; 8: 518–521

Autorki deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.