

Agrégation des récepteurs à IgE et activation membranaire

U. BLANK, B. DAVID

RÉSUMÉ

Les mastocytes et basophiles expriment à leur surface le récepteur de haute affinité pour les IgE (RFcεI). L'agrégation des IgE liées aux RFcεI par un allergène déclenche une cascade de signaux membranaires qui aboutissent à la libération d'un grand nombre de médiateurs impliqués dans l'inflammation et l'allergie. Le RFcεI est une molécule tétramérique composée d'une chaîne α sur laquelle se fixe l'IgE, d'une chaîne β et deux chaînes γ, dimère lié par des ponts disulfures. N'ayant pas d'activité enzymatique intrinsèque propre, la stimulation du RFcεI dépend de la présence de motifs d'activation (ITAM = Immunoreceptor Tyrosine based Activation Motif) dans les parties intracytoplasmiques de β et γ permettant ainsi le recrutement de protéine-tyrosine-kinases (PTK). Le complexe de signalisation multiprotéique ainsi formé possède une activité enzymatique élevée qui engendre des événements moléculaires successifs nécessaires à la production des médiateurs. Les étapes initiales de l'activation membranaire de ce récepteur suite à son agrégation représentent les premiers éléments essentiels des mécanismes intracellulaires d'une réaction allergique et devraient permettre d'envisager de nouvelles cibles thérapeutiques anti-allergiques.

MOTS-CLÉS: RFcεI. – Mastocyte. – PTK. – IgE. – Signalisation.

INTRODUCTION

Le récepteur de haute affinité pour les IgE (RFcεI) exprimé à la surface des mastocytes et basophiles est la molécule clé qui permet, d'une part, l'agrégation des IgE à la surface membra-

SUMMARY

IgE receptor aggregation and membrane activation. – Mast cells and basophils express on their surface the high affinity receptor for IgE (FcεRI). The aggregation of receptor-bound IgE with an allergen launches a cascade of signals at the membrane which leads to the liberation of a great number of inflammatory and allergic mediators. The FcεRI is a tetramer composed of an IgE-binding subunit, a β chain and a dimer of disulfide-linked γ chains. In the absence of any intrinsic enzymatic activity, the stimulation of the FcεRI depends on the presence of an activation motif, called ITAM (= Immunoreceptor Tyrosine based Activation Motif) within the intracellular tails of β and γ responsible for the recruitment of protein tyrosine kinases (PTK). The formed multiproteic signaling complex with an elevated enzymatic activity is at the origin of the molecular mechanisms leading to the production of mediators. The initial events of membrane activation following receptor aggregation represent the first essential elements of the intracellular mechanisms of an allergic reaction and thus are important new targets for anti-allergic treatment.

KEY-WORDS: RFcεI. – Mast cell. – PTK. – Signalling. – IgE.

naire par un antigène multivalent ou allergène et, d'autre part, déclenche des signaux d'activation cellulaire [11]. Le résultat de cette activation est la libération d'une grande variété de médiateurs proinflammatoires, de facteurs chimiotactiques ainsi qu'un grand nombre de cytokines. L'en-

Institut Pasteur, 28, rue du Docteur-Roux, 75724 PARIS Cedex 15.

Tirés à part: Dr B. David, adresse ci-dessus.

BLANK U., DAVID B. – Agrégation des récepteurs à IgE et activation membranaire. *Rev. fr. Allergol.*, 1998, **38** (10), 878-885.

semble de ces médiateurs, s'ils contribuent à des mécanismes de défense et de régulation du système immunitaire de l'hôte, peuvent aussi avoir un rôle néfaste pour l'organisme dans le cadre d'une réponse allergique [19].

Au cours de cette dernière décennie de nouvelles données expérimentales ont enrichi nos connaissances sur les processus d'activation du RFcεI ce qui a permis d'envisager de futures cibles pour une thérapeutique anti-allergique.

STRUCTURE ET EXPRESSION DU RFcεI

Le RFcεI est une molécule multimérique composée de quatre sous-unités [4]. Il appartient à la famille des immunorécepteurs impliqués dans la reconnaissance de l'antigène (BCR, TCR et certaines RFc) qui partagent de nombreux aspects structuraux et fonctionnels [11]. Il est composé d'une sous-unité α, responsable de la liaison du ligand IgE, d'une sous-unité β avec quatre régions transmembranaires ainsi qu'un dimère de chaînes γ liées par des ponts disulfures (fig. 1) [4]. Les chaînes β et γ jouent un rôle dans la transduction du signal et possèdent dans leurs domaines intracytoplasmiques des motifs d'activation appelés ITAM (Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif) constitués des résidus tyrosine et leucine espacés de façon régulière. La séquence de ce motif ainsi que sa localisation dans les chaînes β et γ sont représentées dans la figure 1.

Le clonage des sous-unités qui compose le RFcεI de rat ainsi que son expression dans les cellules COS a définitivement démontré que le tétramère αβγ₂ représente l'entité fonctionnelle pour obtenir la liaison du ligand IgE [4]. Néanmoins, suite au clonage de la sous-unité α humaine, son expression a été mise en évidence sous forme d'un complexe αγ₂ en absence de la chaîne β [20]. Compte tenu de l'expression cellulaire plus large des chaînes α et γ, le RFcεI humain αγ₂ est exprimé sur d'autres cellules, notamment les éosinophiles, monocytes, cellules dendritiques ou encore cellules de Langerhans (tableau I) [9, 16, 17, 25]. L'expression de la chaîne β semble être restreinte aux lignées mastocytaires et basophiliques [7]. Quant à la fonctionnalité des différents complexes exprimés, il a été démontré, dans un modèle de transfection *in vitro*, que la sous-unité γ était suffisante pour transmettre des signaux d'activation vers l'intérieur de la cellule; mais ces signaux sont considérablement augmentés en présence de la chaîne β [13]. Ce rôle amplificateur de la chaîne β a été confirmé *in vivo* par une approche génétique utilisant deux nouveaux

modèles de souris exprimant uniquement des complexes soit αγ₂ soit αβγ₂/αγ₂ [7]. Dans ce cas l'activation des mastocytes *via* le RFcεI a révélé que la présence de RFcβ amplifie la dégranulation ainsi que la production d'IL-6 avec un gain d'environ trois à cinq fois. Il apparaît ainsi que la présence de la chaîne β dans le RFcεI des mastocytes et basophiles pourrait être opérationnelle dans le cadre des activations faibles comme c'est probablement le cas dans les stages précoces de l'activation inflammatoire contre des agents pathogènes infectieux. Les récepteurs αγ₂ pourraient également jouer un rôle dans l'internalisation et la présentation d'antigènes par certaines cellules telles que les monocytes, les cellules de Langerhans et les cellules dendritiques (tableau I) [16].

INTERACTION DU RFcεI AVEC LE LIGAND IgE

La liaison de l'IgE à son récepteur RFcεI se déroule selon une réaction réversible. La constante d'association (k_{+1}) du complexe est de l'ordre de $10^{-5} \text{ M}^{-1} \text{ sec}^{-1}$; la constante de dissociation (k_{-1}) est de l'ordre de 10^{-5} sec^{-1} [20]. Ceci résulte de sa très haute affinité avec un K_A de l'ordre de 10^{10} M^{-1} . La dissociation très lente signifie que plusieurs heures voire plusieurs jours sont nécessaires pour séparer l'ensemble des IgE des cellules par un inhibiteur. Des expériences utilisant des formes solubles du domaine extracellulaire de la sous-unité α humaine ont montré sans équivoque que ce domaine est suffisant pour lier l'IgE avec une haute affinité [3]. L'interaction du RFcεI-IgE a été étudiée soit en utilisant des récepteurs chimériques soit par mutagenèse dirigée sur certains résidus de la chaîne α [5, 14, 18]. Dans le cas des récepteurs chimériques certaines régions de la chaîne α humaine ont été remplacées par des séquences homologues du RFcγII ou du RFcεI de rat. Ces études ont montré que le site de fixation pour l'IgE humaine et de rat est situé au niveau du second domaine de la chaîne α et semble englober plusieurs régions indépendantes comprenant les acides aminés 118-129, 136-150 et 148-162 (fig. 1). Le premier domaine ne semble pas avoir de site particulier pour lier l'IgE, mais il est nécessaire pour assurer une stabilité conformationnelle indispensable à cette liaison. Le deuxième domaine à lui seul ne fixe pas l'IgE. Ces études ont aussi permis de distinguer une région spécifique de l'IgE humaine pour le récepteur de sa propre espèce (AA 159-188); en effet, l'IgE humaine ne se lie pas sur les RFcεI des rongeurs

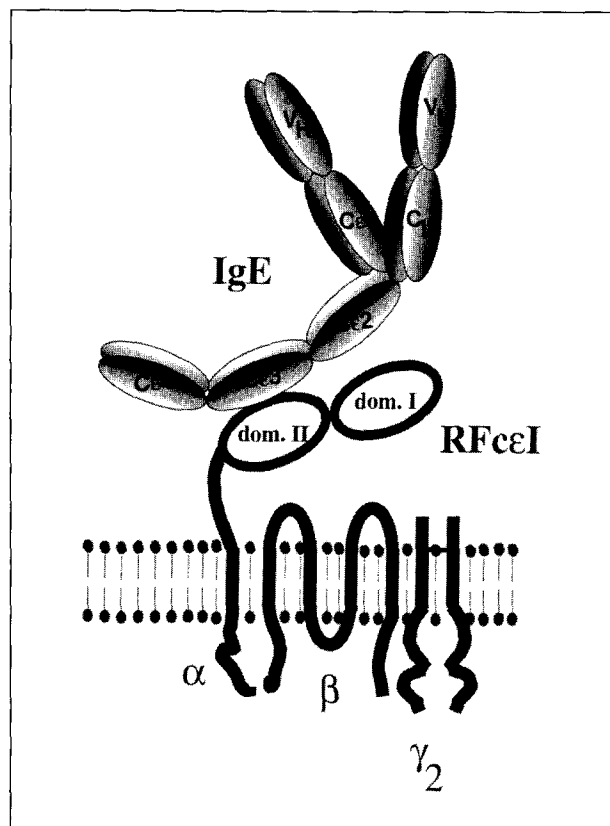


Fig. 2. – Modèle de l'interaction de l'IgE avec le RFcεI. L'IgE comportant deux chaînes lourdes et deux chaînes légères se lie de manière univalente sur le RFcεI. Du fait de la légère inclinaison que semble adopter l'IgE suite à sa fixation, une seule chaîne lourde occupe intégralement le site de liaison. La liaison dépend essentiellement de la troisième région constante (Cε3) et des régions du deuxième domaine Ig du RFcεI. Trente et un résidus différents de la région Cε3 pourraient être impliqués dans la liaison.

alors que l'inverse n'est pas vrai (fig.1). Des études utilisant comme inhibiteur un peptide court correspondant aux résidus 119-129 ainsi que des travaux de mutagenèse dirigée ont confirmé l'implication de cette région dans la liaison de l'IgE.

L'IgE est comme les autres immunoglobulines composée de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères. Sa chaîne lourde comprend quatre domaines constants Cε1, Cε2, Cε3 et Cε4, soit un de plus par rapport aux autres immunoglobulines [1]. L'expression recombinante de fragments Fcε ainsi que des études de mutagenèse dirigée ont permis d'assigner le domaine de liaison à la région Cε3 [2, 10] (fig. 2). Cette interaction semble impliquer une grande zone de surface pouvant engager jusqu'à 31 résidus [10]. Même si la structure dimérique des chaînes lourdes Fcε représente deux sites de fixation pos-

sible, il a été démontré que l'IgE se lie au RFcεI de manière univalente. Suite à cette liaison, l'IgE semble adopter une conformation légèrement inclinée obstruant ainsi probablement le deuxième site (fig. 2). Cette conclusion est confirmée par des expériences de transfert d'énergie utilisant des sondes fluorescentes qui ont montré que les distances entre différents sites à l'intérieur de la molécule IgE changent après sa fixation au récepteur [1].

ACTIVATION TRANSMEMBRANAIRE

Rôle des protéine-tyrosine-kinases (PTK)

En plus d'induire une expression accrue du RFcεI, la simple interaction de l'IgE monomérique avec son récepteur ne semble pas déclencher des réponses physiologiques d'activation cellulaire. Cette activation se produit uniquement à la suite de l'agrégation des récepteurs par un antigène multivalent ou allergène. Dans les secondes qui suivent l'agrégation des RFcεI, on observe la phosphorylation des chaînes β et γ sur des résidus tyrosine des séquences ITAM [11, 22]. Un mécanisme de transphosphorylation impliquant la protéine-tyrosine-kinase (PTK) p53/56lyn serait à l'origine de ces événements précoces [25]. En effet, une faible fraction (estimée de 3 à 20 %) des RFcεI semble être associée de manière constitutive avec lyn par l'intermédiaire de sa chaîne β. La phosphorylation accrue des récepteurs résulterait ainsi de l'apposition de la PTK avec ses substrats dans les récepteurs agrégés. Plus récemment, un modèle différent a été proposé pour expliquer le déclenchement de la réponse [8]. Dans ce modèle l'agrégation des RFcεI par l'antigène induirait l'enrichissement des récepteurs agrégés dans des régions particulières de la membrane plasmique contenant un nombre accru de la PTK lyn, myristylée à son extrémité N-terminale. L'existence réelle de tels micro-domaines membranaires a pu être confirmée très récemment. Les deux modèles sont schématisés dans la figure 3. Une fois phosphorylées, les ITAMs des chaînes β et γ du RFcεI agissent comme sites de recrutement pour de nouvelles molécules de lyn ainsi qu'une autre PTK, la p72syk, par l'intermédiaire des domaines SH2 des kinases [11]. La p72syk se lie préférentiellement sur les ITAMs de la chaîne γ et aucune liaison ne peut être détectée sur les ITAMs non phosphorylés. Finalement, l'activité de la kinase syk augmente en fonction des trois paramètres suivants: changement conformationnel induit par la liaison aux ITAMs, sa phos-

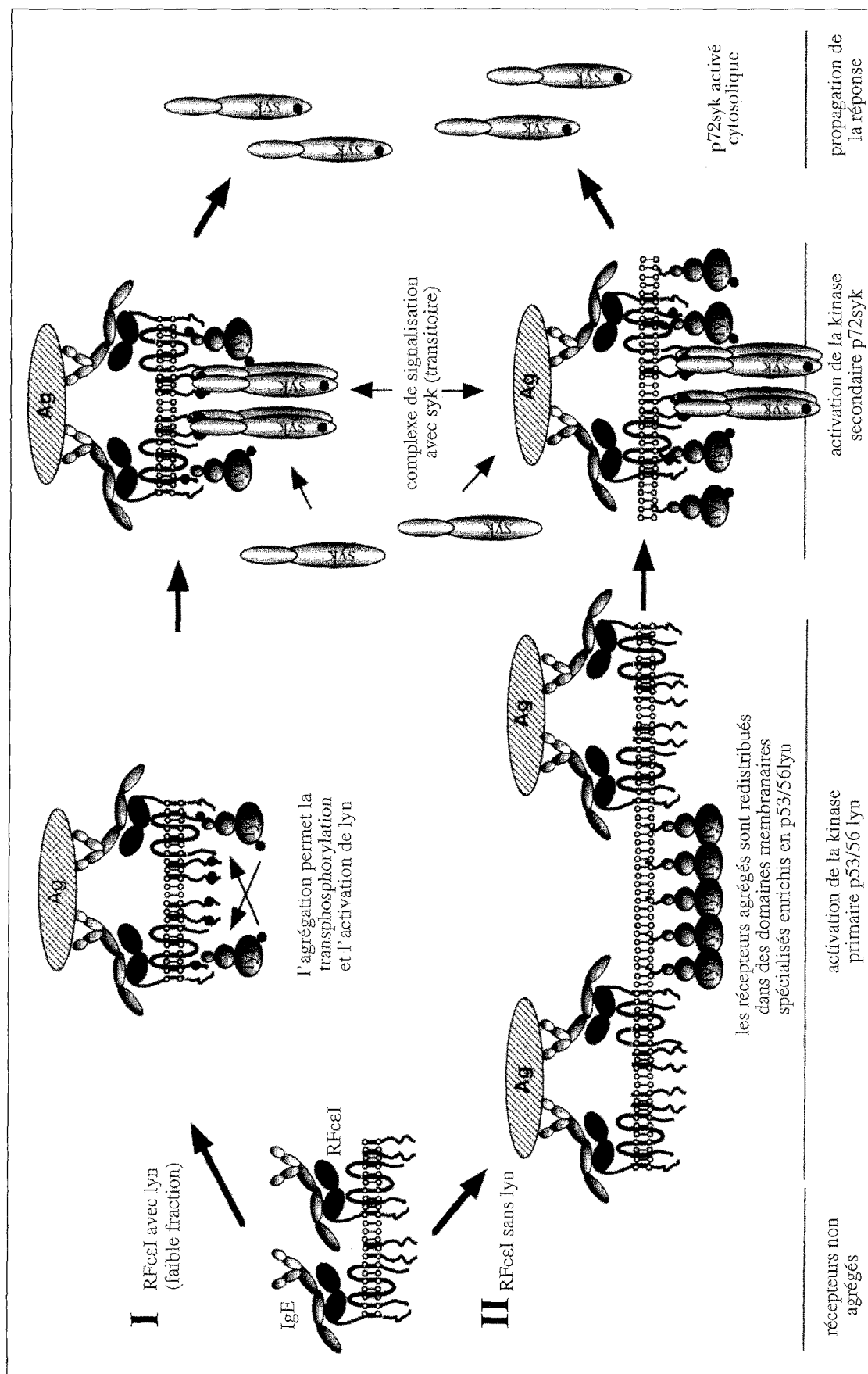


Fig. 3. - Présentation des premières étapes d'activation membranaire du RFcεI suite à son agrégation. Les deux modèles (I et II) proposés diffèrent essentiellement dans le mode d'activation de la kinase primaire lyn. Dans le premier modèle une faible proportion de récepteurs est associée à lyn dans des cellules au repos. L'agrégation des récepteurs conduit à la phosphorylation de lyn par un mécanisme de transphosphorylation ainsi qu'à la phosphorylation des chaînes β et γ , ce qui permet un recrutement d'autres molécules lyn. Dans le deuxième modèle, l'agrégation induit la redistribution de récepteurs non-associés à lyn dans des domaines membranaires spécialisés enrichis en lyn permettant ainsi ultérieurement la phosphorylation de chaînes β et γ . Dans les deux modèles le récepteur phosphorylé permet le recrutement et l'activation de la deuxième kinase syk aux motifs ITAM de la chaîne γ . Le complexe du RFcεI avec syk semble être transitoire et la propagation de la réponse se fait essentiellement via la forme cytosolique de syk activée.

phorylation par lyn et son autophosphorylation en trans. L'interaction de syk avec le RFcεI semble n'être que transitoire puisque la majorité de syk activé se trouve dans des fractions cytosoliques. La p72syk est responsable de la phosphorylation d'un grand nombre de substrats conduisant ainsi à la succession d'événements biochimiques aboutissant à la libération des médiateurs [6].

Rôle des protéine-tyrosine-phosphatases (PTP)

Quand l'agrégation des récepteurs est interrompue, on observe une déphosphorylation quasiment immédiate des chaînes β et γ du récepteur [22]. Cette déphosphorylation peut même être observée sur des récepteurs en état d'agrégation dû à une quantité limitante de kinase. Ces résultats suggèrent que l'activation du RFcεI dépend d'un équilibre dynamique entre les actions des PTK et celles de protéine-tyrosine-phosphatases (PTP). Bien que les mécanismes d'activation aient été étudiés en détail, l'implication de PTP dans ce processus est beaucoup moins connue. Des résultats récents ont montré dans les cellules RBL-2H3 l'association du RFcεI à deux PTP cytosoliques, appelées SHP-1 et SHP-2 (SH2-containing protein tyrosine phosphatase 1 et 2) [12]. Alors que l'association de SHP-1 semble être de manière constitutive, celle de SHP-2 est observée uniquement suite à l'agrégation du RFcεI, cette dernière étant médiée via les ITAMs de la chaîne β et les domaines SH2 de la phosphatase. Dans des essais *in vitro* les deux PTP ont démontré leur capacité de déphosphoryler les chaînes β et γ du RFcεI. Cependant, l'activité enzymatique de ces deux PTP associées au RFcεI semble être trop faible pour pouvoir expliquer les déphosphorylations rapides observées à la suite de l'agrégation du RFcεI. D'autre part, l'élimination de plus de 99 % des deux PTP (SHP-1 et SHP-2) après absorption avec des anticorps spécifiques n'affecte pas la capacité de déphosphorylation des chaînes du récepteur. D'autres phosphatases avec des cinétiques de déphosphorylation beaucoup plus rapides (environ 100 fois plus actives) ont été retrouvées dans des lysats et des fractions membranaires des cellules RBL-2H3 [15]. En conséquence, grâce à leur capacité de déphosphorylation, les phosphatases constitutivement présentes dans la membrane auraient comme rôle de maintenir un équilibre des récepteurs membranaires et l'activité kinase serait seule responsable du changement d'équilibre vers un état de phosphorylation et partant du premier signal d'activation.

Antagonisme du ligand

Bien que l'activation du RFcεI soit déclenchée à la suite de son agrégation, des résultats récents ont montré que le récepteur ne représente pas un simple « interrupteur binaire » qui traduit la liaison d'un antigène dans un signal d'activation. Dépendant de la nature du ligand l'agrégation du RFcεI peut conduire à un grand spectre de réponses cellulaires (fortes, moyennes et faibles) [23]. Dans cette étude, des ligands d'affinité différente (facteur > 1000 fois), ont été utilisés pour stimuler la lignée mastocytaire RBL-2H3 *via* le RFcεI. Les résultats obtenus montrent que le ligand de faible affinité bien que capable de provoquer un début de réponse, notamment la phosphorylation des chaînes β et γ (elle est même augmentée par rapport à un ligand de haute affinité), n'induit pas de signaux plus tardifs tels que l'activation de syk et la dégranulation (fig. 4). L'explication pour ce phénomène peut être donnée par la durée de vie de l'agrégat qui n'existe pas suffisamment longtemps avec le ligand de faible affinité (constante de dissociation k_{-1} très grande) pour initier une réponse totale. Ces études ont aussi démontré que la réponse à un faible ligand peut inhiber la réponse à un ligand de forte affinité. L'inhibition résulte du fait que le ligand de faible affinité conduit à un début de signalisation séquestrant ainsi une PTK (dans ce cas précis lyn) dans une réponse non productive qui ensuite devient limitante pour les agrégats formés avec le ligand de haute affinité.

LE RFcεI, UNE CIBLE POUR LA THÉRAPIE DE L'ALLERGIE

Par son expression sur un nombre limité de cellules (tableau I) et son rôle important dans le déclenchement de l'hypersensibilité immédiate, le RFcεI représente une cible privilégiée pour une approche thérapeutique de la réponse allergique. Outre l'inhibition de l'expression du RFcεI par administration d'anticorps anti-IgE en immunothérapie (cf. article de J.P. Dessaint dans ce numéro), d'autres stratégies sont envisageables pour inhiber l'activation de ce récepteur.

La première cible se situe au niveau de l'antigène conduisant à son agrégation. Nous avons déjà cité les travaux montrant que des ligands de faible affinité possédaient des propriétés antagonistes [23]. On pourrait imaginer deux stratégies différentes : premièrement celle qui consiste à produi-

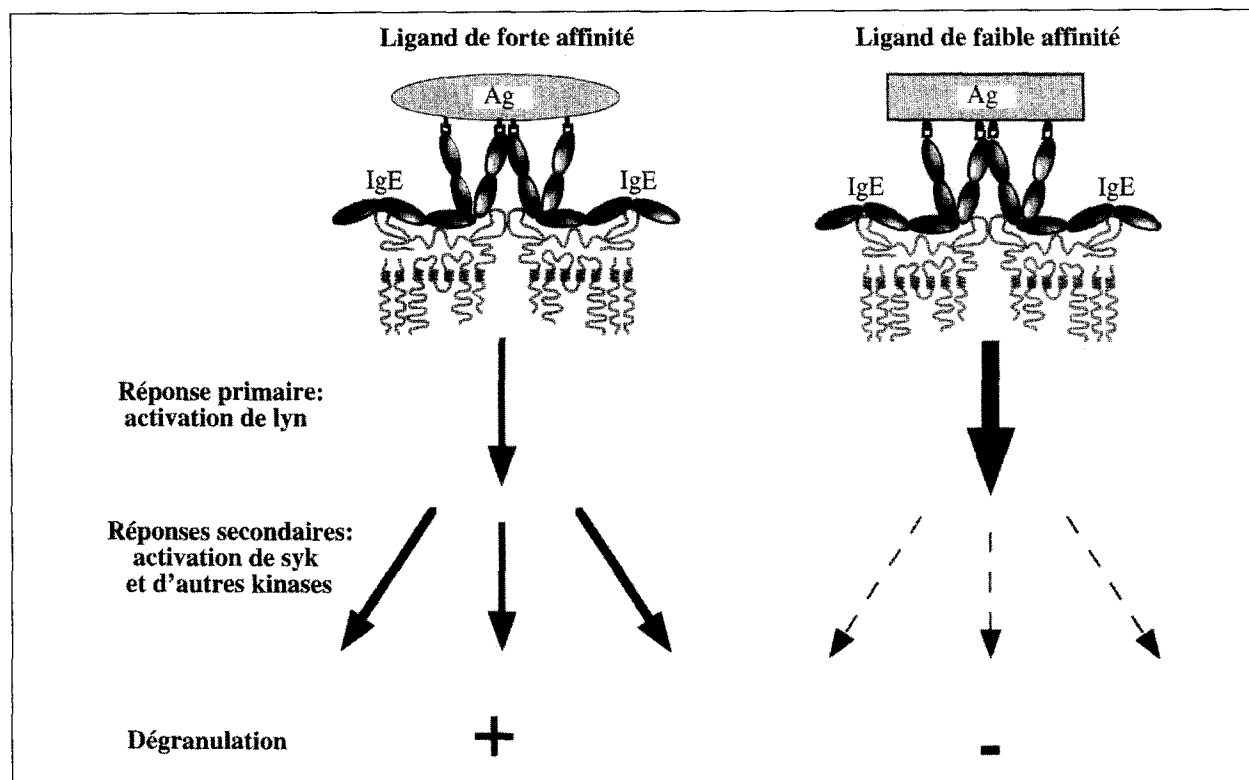


Fig. 4. – Effet antagoniste et agoniste des ligands de faible et forte affinité. Explication de l'activité antagoniste d'un ligand de faible affinité d'après Torigoe *et al.* [23]. Le ligand de faible affinité entraîne de manière similaire au ligand de haute affinité l'agrégation des RFcεI. Grâce à une constante de dissociation k_{-1} plus élevée, la durée de vie de l'agrégat est suffisante pour stimuler la kinase primaire lyn, mais ne permet pas l'activation de la kinase secondaire syk et la propagation de la réponse jusqu'à la dégranulation. Cependant, le ligand de faible affinité peut agréger d'autres récepteurs ce qui explique la forte stimulation primaire observée. La séquestration de molécules lyn dans cette réponse explique également l'inhibition observée après stimulation par les deux ligands. Dans ce cas précis lyn devient limitant pour les récepteurs activés par le ligand de haute affinité.

re des IgE spécifiques de faible affinité utilisant des épitopes allergéniques mutés (anticorps peu réactogène) et deuxièmement celle qui conduit à construire des épitopes mutés de faible affinité pour l'IgE (ligand peu réactogène, mais toujours immunogène). Dans les deux cas on peut espérer une diminution de l'activation du RFcεI.

La deuxième approche concerne l'inhibition de la fixation du ligand IgE. Bien que cette stratégie soit attrayante, plusieurs obstacles restent encore à franchir. Le premier dépend de la haute affinité de l'IgE pour son récepteur, ce qui exclut un mode d'action immédiate de l'inhibiteur potentiel et nécessite un traitement prophylactique. D'autre part, bien que certains peptides courts avec la capacité d'inhiber la liaison de l'IgE aient été décrits [18], le développement de petites molécules inhibitrices n'a pas encore été rapporté à ce jour. En effet, un grand nombre de substances pharmacologiques inhibant une activi-

té enzymatique ont été rapportées sans pour autant empêcher une interaction entre deux protéines qui se fait encore rare. Seule la modélisation moléculaire à partir de la structure tridimensionnelle du RFcεI permettrait le développement d'une telle substance.

La troisième approche d'intervention possible se situe au niveau de la génération précoce d'activation des PTK telle que lyn et syk. Cette approche doit tenir compte du fait que ces PTK ont une distribution cellulaire plus large que le RFcεI. L'inhibition de l'activation de ces kinases pourrait ainsi avoir des conséquences sur d'autres cellules et conduire à des effets non désirés. Néanmoins, les séquences représentant les sites de contact entre le récepteur et les PTK pourraient alors être relativement uniques comme par exemple le site d'interaction entre la kinase lyn avec la chaîne β ou le site des γ TAMs en ce qui concerne le recrutement et l'activation de syk.

Des résultats prometteurs dans ce contexte ont été récemment obtenus avec un composé synthétique, le ER 27319 [21]. Ce composé inhibe fortement l'activation de syk et par suite la dégranulation et la production du TNF- α dans la lignée mastocytaire RBL-2H3. Ces résultats ont été confirmés dans d'autres modèles mastocytaires, notamment les mastocytes péritonéaux de rat ou les mastocytes humains cultivés à partir du sang de cordon. La spécificité de l'action de ce composé est démontrée par le fait que l'activation de syk dans les cellules B *via* le BCR n'est pas affectée. En effet, dans ces cellules, syk interagit avec des ITAMs du BCR légèrement différents de ceux de la chaîne γ du RFc ϵ I. Ce composé semble donc être l'une des substances rares, capable d'intervenir dans une interaction protéique et ceci de manière spécifique.

En conclusion, grâce à une meilleure connaissance de la structure et du fonctionnement du RFc ϵ I il est concevable d'envisager de nouvelles stratégies pour le traitement de l'allergie comme en témoignent les travaux récents et les études actuellement en cours dans de nombreux laboratoires.

ABRÉVIATIONS

BCR : récepteur à l'antigène des cellules B.
 ITAM : « Tyrosine-based Activation Motif ».
 PTK : protéine-tyrosine-kinase.
 PTP : protéine-tyrosine-phosphatase.
 p53/56 lyn : protéine-tyrosine kinase lyn.
 p72syk : protéine-tyrosine kinase syk.
 RBL-2H3 : Rat Basophilic Leukemia cells clone 2H3.
 RFc : récepteur pour la partie Fc.
 RFc ϵ I : récepteur pour la partie Fc des IgE.
 SHP : SH2-containing protein tyrosine phosphatase.
 TCR : récepteur à l'antigène des cellules T.

RÉFÉRENCES

- Baird B., Shopes R.J., Oi V.T., Erickson J., Kane P., Holowka D. – Interaction of IgE with its high-affinity receptor. Structural basis and requirements for effective cross-linking. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 1989, 88, 23-28.
- Basu M., Hakimi J., Dharm E., Kondas J.A., Tsien W.H., Pilson R.S., Lin P., Gilfillan A., Haring P., Braswell E.H., Kochan J.P. – Purification and characterization of human recombinant IgE-Fc fragments that bind to the human high affinity IgE receptor. *J. Biol. Chem.*, 1993, 268, 13118-13127.
- Blank U., Ra C.S., Kinet J.P. – Characterization of truncated alpha chain products from human, rat, and mouse high affinity receptor for immunoglobulin E. *J. Biol. Chem.*, 1991, 266, 2639-2646.
- Blank U., Ra C., Miller L., White K., Metzger H., Kinet J.P. – Complete structure and expression in transfected cells of high affinity IgE receptor. *Nature*, 1989, 337, 187-189.
- Cook J.P., Henry A.J., Mc Donnell J.M., Owens R.J., Sutton B.J., Gould H.J. – Identification of contact residues in the IgE binding site of human Fc ϵ RI α . *Biochemistry*, 1997, 36, 15579-15588.
- Costello P.S., Turner M., Walters A.E., Cunningham C.N., Bauer P.H., Downward J., Tybulewicz V.L. – Critical role for the tyrosine kinase Syk in signalling through the high affinity IgE receptor of mast cells. *Oncogene*, 1996, 13, 2595-2605.
- Dombrowicz D., Lin S., Flamand V., Brini A.T., Koller B.H., Kinet J.P. – Allergy-associated Fc ϵ R β is a molecular amplifier of IgE- and IgG-mediated *in vivo* responses. *Immunity*, 1998, 8, 517-529.
- Field K.A., Holowka D., Baird B. – Compartmentalized activation of the high affinity immunoglobulin E receptor within membrane domains. *J. Biol. Chem.*, 1997, 272, 4276-4280.
- Gounni A.S., Lamkhioued B., Ochiai K., Tanaka Y., Delaporte E., Capron A., Kinet J.P., Capron M. – High-affinity IgE receptor on eosinophils is involved in defence against parasites. *Nature*, 1994, 367, 183-186.
- Henry A.J., Cook J.P., Mc Donnell J.M., Mackay G.A., Shi J., Sutton B.J., Gould H.J. – Participation of the N-terminal region of Ce3 in the binding of human IgE to its high-affinity receptor Fc ϵ RI. *Biochemistry*, 1997, 36, 15568-15578.
- Jouvin M.H., Numerof R.P., Kinet J.P. – Signal transduction through the conserved motifs of the high affinity IgE receptor Fc ϵ RI. *Sem. Immunol.*, 1995, 7, 29-35.
- Kimura T., Zhang J., Sagawa K., Sakaguchi K., Appella E., Siraganian R.P. – Syk-independent tyrosine phosphorylation and association of the protein tyrosine phosphatases SHP-1 and SHP-2 with the high affinity IgE receptor. *J. Immunol.*, 1997, 159, 4426-4434.
- Lin S., Cicala C., Scharenberg A.M., Kinet J.P. – The Fc ϵ RI β subunit functions as an amplifier of Fc ϵ RI γ -mediated cell activation signals. *Cell*, 1996, 85, 985-995.
- Mallamaci M.A., Chizzonite R., Griffin M., Nettleton M., Hakimi J., Tsien W.H., Kochan J.P. – Identification of sites on the human Fc ϵ RI α subunit which are involved in binding human and rat IgE. *J. Biol. Chem.*, 1993, 268, 22076-22083.
- Mao S.Y., Metzger H. – Characterization of protein-tyrosine phosphatases that dephosphorylate the high affinity IgE receptor. *J. Biol. Chem.*, 1997, 272, 14067-14073.
- Maurer D., Fiebiger S., Ebner C., Reininger B., Fischer G.F., Wichlas S., Jouvin M.H., Schmitt-Egenolf M., Kraft D., Kinet J.P., Stingl G. – Peripheral blood dendritic cells express Fc ϵ RI as a complex composed of Fc ϵ RI α - and Fc ϵ RI γ -chains and can use this receptor for IgE-mediated allergen presentation. *J. Immunol.*, 1996, 157, 607-616.
- Maurer D., Fiebiger E., Reininger B., Wolff-Winiski B., Jouvin M.H., Kilgus O., Kinet J.P., Stingl G. – Expression of functional high affinity immunoglobulin E receptors (Fc ϵ RI) on monocytes of atopic individuals. *J. Exp. Med.*, 1994, 179, 745-750.
- Mc Donnell J.M., Beavil A.J., Mackay G.A., Jameson B.A., Korngold R., Gould H.J., Sutton B.J. – Structure based design and characterization of peptides that inhibit IgE binding to its high-affinity receptor. *Nature Struct. Biol.*, 1996, 3, 419-426.
- Mécheri S., David B. – Unravelling the mast cell dilemma : culprit or victim of its generosity ? *Immunol. Today*, 1997, 18, 212-215.
- Miller L., Blank U., Metzger H., Kinet J.P. – Expression of high-affinity binding of human immunoglobulin E by transfected cells. *Science*, 1989, 244, 334-337.
- Moriya K., Rivera J., Odom S., Sakuma Y., Muramoto K., Yoshiuchi T., Miyamoto M., Yamada K. – ER-27319, an acridone-related compound, inhibits release of antigen-induced allergic mediators from mast cells by selective inhibition of Fc ϵ receptor I-mediated activation of Syk. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1997, 94, 12539-12544.
- Paolini R., Jouvin M.H., Kinet J.P. – Phosphorylation and dephosphorylation of the high-affinity receptor for immunoglobulin E immediately after receptor engagement and disengagement. *Nature*, 1991, 353, 855-858.
- Torigoe C., Inman J.K., Metzger H. – An unusual mechanism for ligand antagonism. *Science*, 1998, 281, 568-572.
- Wang B., Rieger A., Kilgus O., Ochiai K., Maurer D., Fodinger D., Kinet J.P., Stingl G. – Epidermal Langerhans cells from normal human skin bind monomeric IgE via Fc ϵ RI. *J. Exp. Med.*, 1992, 175, 1353-1365.
- Yamashita T., Mao S.Y., Metzger H. – Aggregation of the high-affinity IgE receptor and enhanced activity of p53/56lyn protein-tyrosine kinase. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1994, 91, 11251-11255.