



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue française d'allergologie xxx (2017) xxx–xxx

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Mise au point

Caractérisation de la machinerie de transport régulant la dégranulation mastocytaire

Characterization of the transport machinery regulating mast cell degranulation

I. Munoz^{a,b}, L. Danelli^c, M. Kurowska^{a,b}, U. Blank^c, G. Ménasché^{a,*,b}

^a Inserm UMR1163, Laboratory of Normal and Pathological Homeostasis of the Immune System, 24, boulevard du Montparnasse, 75015 Paris, France

^b Imagine Institute, Paris Descartes University Sorbonne Paris Cité, 75015 Paris, France

^c Inserm UMR 1149, centre de recherche sur l'inflammation, Centre national de la recherche scientifique (CNRS), ERL (Équipe de recherche labellisé) 8252, Inflamex Laboratory of Excellence, faculté de médecine, université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, site Xavier-Bichat, 75018 Paris, France

Reçu le 15 novembre 2016 ; accepté le 17 novembre 2016

Résumé

Les mastocytes sont des cellules granuleuses préférentiellement localisées au niveau des tissus dont les précurseurs hématopoïétiques sont retrouvés au niveau de la moelle osseuse. Leurs cytoplasmes renferment de très nombreuses granulations contenant des médiateurs préformés. À leurs surfaces, les mastocytes expriment de nombreux récepteurs incluant le récepteur de haute affinité pour les IgE (RFcεI). Son agrégation par le complexe IgE–allergène entraîne une rapide libération du contenu des granules de sécrétion ce qui déclenche la phase immédiate de l'hypersensibilité de type I. La machinerie de sécrétion utilisée par les granules de sécrétion du mastocyte suite à son activation et notamment son interaction avec le cytosquelette reste mal connue. Nous nous sommes particulièrement intéressés au rôle que pourrait jouer la protéine motrice kinésine-1 dans le transport sur le réseau de microtubule des granules contenant les médiateurs vers leur lieu de sécrétion. L'intervention du complexe protéique formé de la petite GTPase Rab27b et de son effecteur *synaptotagmin-like protein 3* (Slp3) est responsable du recrutement de la kinésine-1 sur les granules de sécrétions suite à l'activation du mastocyte par RFcεI. La formation du complexe Rab27b/Slp3/kinésine-1 s'est avéré dépendre de l'activité phosphoinositol 3-kinase (PI3K). Nous proposons ici une brève synthèse des connaissances nouvelles sur la caractérisation de la machinerie de transport régulant la dégranulation mastocytaire.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Mastocyte ; Récepteur IgE ; Trafic vésiculaire ; Moteur moléculaire ; Granule de sécrétion ; Kinésine-1 ; Rab27b ; Slp3 ; PI3K

Abstract

Mast cells (MC) are granulated cells of hematopoietic origin localised to most tissues whose haematopoietic precursors are found in bone marrow. Their cytoplasm holds large numbers of granulations containing preformed mediators. MC express at their surface numerous receptors including the high-affinity IgE receptor (FcεRI). Cross-linking of receptor-bound IgE by specific multivalent antigens triggers the release within minutes of preformed mediators contained in secretory granules (SGs), leading to immediate IgE-mediated type I hypersensitivity reaction. The secretory machinery that allows SG secretion by mast cells and its interaction with the cytoskeleton continue to be a poorly understood. We are particularly interested in analysing the role of kinesin-1 motor protein, a conventional member of the kinesin superfamily, in the transport

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : isabelle.munoz@inserm.fr (I. Munoz), luca.danelli@inserm.fr (L. Danelli), Mathieu.kurowska@inserm.fr (M. Kurowska), ulrich.blank@inserm.fr (U. Blank), Gael.menasche@inserm.fr (G. Ménasché).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2016.11.004>

1877-0320/© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

of SG along the microtubule network to their site of secretion. The protein complex formed by the small GTPase Rab27b and its effector, synaptotagmin-like protein 3 (Slp3), is responsible for the stimulation-dependent recruitment of kinesin-1 to SG upon FcεRI activation. Formation of the Rab27b/Slp3/kinesin-1 complex is dependent on phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) activity. Herein, we propose a brief overview of recent knowledge acquired regarding characterisation of the transport machinery regulating mast cell degranulation.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Mast cell; FcεRI; Vesicle trafficking; Molecular motor; Secretory granule; Kinesin-1; Rab27b; Slp3; PI3K

1. Introduction et contexte

Les mastocytes sont des cellules immunitaires dont les pré-curseurs hématopoïétiques sont retrouvés au niveau de la moelle osseuse [1]. Ils sont localisés au niveau des tissus et plus particulièrement au niveau des tissus en contact avec l'environnement extérieur comme la peau, les bronches et le tube digestif. Leurs localisations leur attribuent des fonctions de cellules sentinelles à l'interface entre l'immunité innée et adaptative. Les mastocytes ont été impliqués dans la défense antimicrobienne et antiparasitaire mais ils peuvent avoir de multiples autres rôles comme dans le remodelage tissulaire, la présentation antigénique, la régulation des réponses lymphocytaires T, etc. [2–7]. Malgré leur rôle indéniable dans la régulation des réponses immunitaires, les mastocytes sont plus connus pour être les cellules effectrices responsables des réactions allergiques immédiates de type I et si la réaction est trop exacerbée d'un choc anaphylactique [8]. Leurs cytoplasmes renferment de très nombreuses granulations contenant les médiateurs préformés comme l'histamine et la sérotonine, des enzymes lysosomales, des protéases et certaines cytokines. À leurs surfaces, les mastocytes expriment de nombreux récepteurs incluant le récepteur de haute affinité pour les IgE (RFcεI). Son agrégation par le complexe IgE–allergène entraîne une rapide libération du contenu des granules de sécrétion (d'un diamètre de 500 nm–1 µm) qui sera responsable de l'hypersensibilité immédiate [9]. Dans un second temps (15 à 30 min après la stimulation) a lieu la libération des médiateurs lipidiques synthétisés à partir des phospholipides membranaires (prostaglandines, leucotriènes et PAF). Après quelques heures d'activation, les mastocytes synthétisent et sécrètent également de nombreuses cytokines (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, TNFα) via des vésicules de sécrétions (d'un diamètre de 80 nm) qui sont distinctes des granules contenant les médiateurs préformés. L'activation mastocytaire peut entraîner la libération totale du contenu des granules de sécrétion ce qui aura pour conséquence des effets biologiques très sévères sur le plan local et systémique. Environ 72 h seront nécessaires aux mastocytes pour recharger ses granules de sécrétion [10].

Les granules de sécrétion (GS) contenant les médiateurs préformés sont considérés comme des organelles apparentées aux lysosomes qui partagent les propriétés des lysosomes et des vésicules de sécrétion (LRO, *lysosome-related organelles*) [11,12]. Les LRO sont retrouvés dans différents types cellulaires de type hématopoïétique comme les plaquettes (les granules denses), les lymphocytes T cytotoxiques (les granules cytotoxiques), les cellules *natural killer* (NK) (les granules cytotoxiques) et non hématopoïétique comme les mélanocytes (les mélanosomes).

Malgré des caractéristiques lysosomales communes, pH acide et marqueurs lysosomales (CD63, Lamp1,2), chaque LRO provenant de ces différents types cellulaires auront un contenu bien spécifique. Il est intéressant de noter que des mécanismes similaires ou identiques de transport ou de fusion vésiculaire pourront être utilisés par ces différents types cellulaires.

Le modèle classique de sécrétion des granules de sécrétion dans les mastocytes nécessite le déplacement des granules sur le réseau de microtubule vers leurs lieux de sécrétion avant les étapes d'arrimage et de fusion des granules avec la membrane plasmique [13] (Fig. 1). Deux autres modes de sécrétion spécifiques de la dégranulation mastocytaire peuvent aussi coexister. Le premier mode fait intervenir une fusion entre granules avant que le granule situé le plus proche de la membrane plasmique ne fusionne avec elle. Ce mécanisme aussi connu sous le nom d'exocytose composée ou cumulative permet de faciliter très rapidement et sans transport la sécrétion des contenus des granules les plus enfouis dans le cytosol en limitant le nombre de fusion direct avec la membrane plasmique [9,14] (Fig. 1). Ce mécanisme facilite le relargage de la totalité du contenu des granules en un minimum de temps. Le deuxième mode n'est pas caractérisé par un mécanisme de fusion membranaire mais par une exocytose progressive du contenu des granules aussi appelé « piecemeal degranulation » pour « dégranulation à l'emporte-pièce » [15] (Fig. 1).

Nous nous sommes particulièrement intéressés au mécanisme de transport utilisé par les granules de sécrétion pour se déplacer sur le réseau de microtubules vers leurs lieux de sécrétion.

2. Voie de signalisation en aval du récepteur RFcεI conduisant à la dégranulation mastocytaire

L'activation de la signalisation en aval du récepteur RFcεI suite à son engagement par le complexe IgE–allergène entraîne une réorganisation du cytosquelette de microtubules et un désassemblage du réseau périphérique d'actine [13]. La voie d'activation composée de la protéine tyrosine kinase Src : Fyn, l'adaptateur Gab2 et de la petite GTPase RhoA joue un rôle crucial dans la réorganisation des microtubules en venant recruter et activer la phosphoinositol 3-kinase (PI3K) et ARF1 [13,16] (Fig. 2). Plus récemment, l'atypique guanine nucléotide *exchange factor* pour Rac, DOCK5 de part son association à Nck2 et Akt régule aussi la dynamique des microtubules dans les mastocytes. Ceci nécessite la phosphorylation et l'inactivation de la glycogène synthase kinase 3 bêta (GSK3β) par Akt [17]

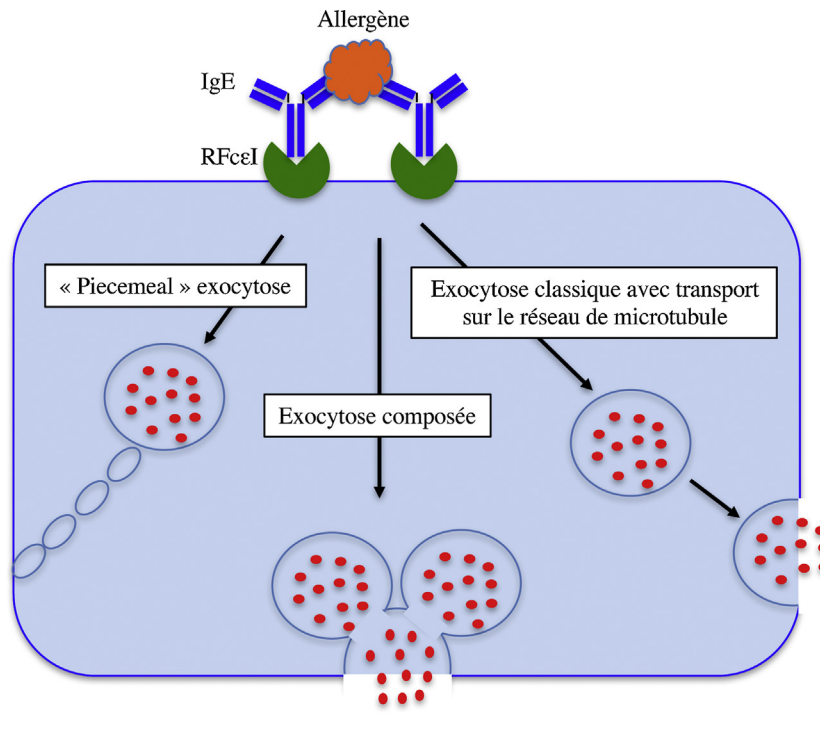


Fig. 1. Représentation des différents modes de sécrétion qui surviennent suite à l'activation du récepteur RFcεI.

(Fig. 2). La réorganisation du cytosquelette est une étape indispensable pour la translocation des GS vers leur lieu de sécrétion.

La mobilisation calcique qui nécessite les kinases Lyn et Syk et les molécules adaptatrices LAT et SLP76 entraîne l'activation de la phospholipase Cγ (PLCγ) permettant l'hydrolyse membranaire du phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate (PIP2) en inositol triphosphate (IP3). L'IP3 permet l'activation des canaux calciques des citernes du réticulum endoplasmique et l'augmentation de la concentration cytosolique des ions Ca^{2+} [13] (Fig. 2). Cette mobilisation calcique est indispensable à l'étape de fusion des GS avec la membrane plasmique qui nécessite la formation du complexe SNARE (Fig. 2).

3. Rôle de la kinésine-1 dans le transport des granules de sécrétion

Les mécanismes moléculaires qui régulent la fusion vésiculaire entre les granules de sécrétion et la membrane plasmique commencent tout juste à être décrits et impliquent les protéines SNARE (*N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptors*) : syntaxine 3, syntaxine 4, SNAP-23 et VAMP8, et la protéine accessoire Munc18-2 [18–20]. La famille Rab27 constituée de Rab27a et Rab27b a été impliquée dans la sécrétion des granules de sécrétion avec un rôle plus prépondérant pour Rab27b [21]. Les protéines Rab sont de petites GTPases qui oscillent entre une forme active qui fixe le GTP (guanine triphosphate) et une forme inactive qui fixe le GDP (guanine diphosphate) [22]. Plusieurs effecteurs interviennent dans la régulation du cycle des Rab. Sous sa forme active, les protéines Rab sont préenylées ce qui leur donnent un ancrage

membranaire. Ces petites protéines G sont de véritables marqueurs d'identité des différents compartiments cellulaires ; par exemple Rab5 cible le compartiment endosomal précoce, Rab11 le compartiment endosomal de recyclage et Rab27 le compartiment endosomal tardif et lysosomal [23]. Les protéines Rab sont aussi connues pour réguler les étapes de transport et de fusion vésiculaire, étapes indispensables à la régulation du trafic intracellulaire.

L'implication du gène codant pour Rab27a dans le syndrome de Griscelli de type 2, pathologie immunitaire caractérisée par la survenue d'un syndrome d'activation lymphocytaire et macrophagique (connu sous le nom de syndrome hémophagocytaire) dans les premières années de vie, a permis d'identifier un effecteur clé de la machinerie de sécrétion des granules cytotoxiques, effecteur nécessaire à l'étape de transport et d'arrimage des granules cytotoxiques au niveau de son site de sécrétion [24,25]. Le défaut de l'activité cytotoxique de ces cellules tueuses sont à l'origine de cette dérégulation de la réponse immunitaire lors d'une infection ou au cours d'une réponse anti-tumorale. Par ailleurs, la sécrétion de granules cytotoxiques utilise le moteur moléculaire, la kinésine-1 pour réguler le transport terminal des granules vers leur lieu de sécrétion [26]. La kinésine-1 est recrutée sur les granules cytotoxiques par le complexe moléculaire composé de Rab27a/Slp3 (*synaptotagmin-like protein 3*) (Fig. 3). De même dans les neurones, une étude a montré que le transport antérograde sur le réseau de microtubule de vésicules synaptiques est assuré par la kinésine-1 qui vient recruter le complexe Rab27b/Slp1 sur la vésicule par l'intermédiaire de la molécule adaptatrice CRMP2 (*collapsin response mediator protein 2*) [27] (Fig. 3).

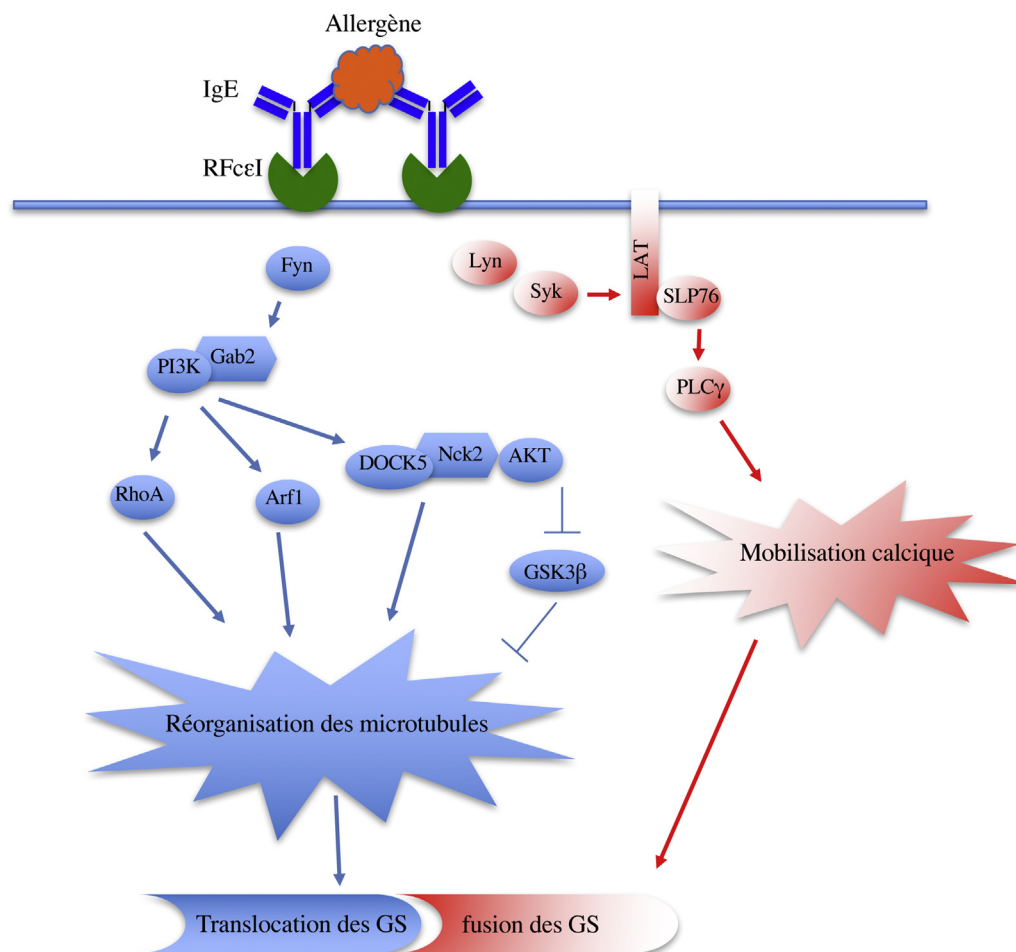


Fig. 2. Représentation des différentes voies de signalisation en aval du récepteur RFcεI qui conduisent à la réorganisation des microtubules et à la mobilisation calcique indispensable à la translocation des GS pour le premier et à la fusion des granules avec la membrane plasmique pour le second.

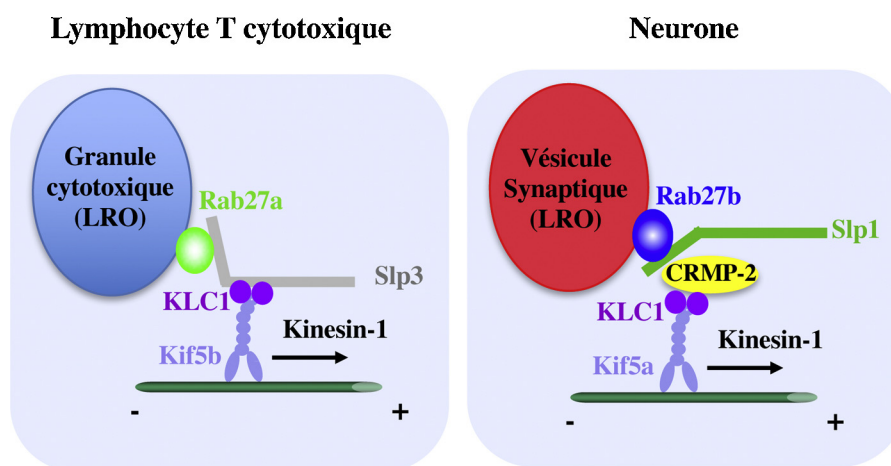


Fig. 3. Schéma illustrant les différents complexes moléculaires qui relient le cargo au réseau de microtubules dans les lymphocytes T cytotoxiques et les neurones.

La kinésine-1, moteur moléculaire conventionnel, est un hétérotrétramère formée d'un homodimère de chaînes lourdes (KHC) et d'un homodimère de chaînes légères (KLC). La chaîne lourde est codée chez les mammifères par 3 gènes : *Kif5a*, *Kif5b* et *Kif5c* [28]. De même, 3 gènes codent pour les chaînes légères : *KLC1*, *KLC2* et *KLC3*. *Kif5b* et *KLC1* sont

retrouvées majoritairement exprimées dans les mastocytes. Les têtes globulaires ou régions motrices de la kinésine-1 codées par les chaînes lourdes s'associent aux microtubules et permettent le mouvement antérograde allant de l'extrémité (–) vers l'extrémité (+) du microtubule par l'hydrolyse d'ATP. Les chaînes légères entremêlées aux chaînes lourdes constituent la

queue du moteur moléculaire, domaine par lequel les cargos sont recrutés [29,30]. Un mécanisme d'autoinhibition est utilisé par différentes familles de kinésines afin de limiter l'interaction de la kinésine avec les microtubules. Certaines kinésines peuvent adopter une conformation repliée sur elle-même ou les domaines impliqués dans l'interaction avec les cargos vont venir interagir avec les domaines moteurs [30]. La conformation d'autoinhibition des kinésines est levée grâce à l'activation cellulaire qui peut moduler la phosphorylation du moteur moléculaire et l'interaction avec ses effecteurs [30].

Afin de mieux comprendre le rôle de la kinésine-1 dans le transport des granules de sécrétion après activation du mastocyte par les RFcεI, nous avons généré un modèle murin qui invalide spécifiquement la chaîne lourde de la kinésine-1 (Kif5b) [31] dans toutes les cellules hématopoïétiques (cKO^{kif5b}) [32]. Ce modèle murin n'a pas montré de défaut de développement ou de localisation des mastocytes in vivo. Par contre, l'induction d'un choc anaphylactique chez ce modèle murin a montré une réponse moins intense que chez les souris témoins avec une diminution de la sécrétion de MCPT-1 dans le sérum 60 min après l'induction du choc anaphylactique [32]. In vitro, la génération de mastocytes à partir de précurseurs de la moelle osseuse déficient pour Kif5b a permis de démontrer le défaut de sécrétion des granules de sécrétion suite à l'activation par les RFcεI [32]. Aucun défaut de sécrétion de cytokines n'a pu être mis en évidence en absence de la kinésine-1. De même, la signalisation proximale en aval du RFcεI ainsi que la réorganisation des microtubules ne sont pas altérées. Ces résultats suggèrent que la kinésine-1 est le moteur moléculaire responsable de la translocation des granules de sécrétion vers leurs lieux d'exocytose après activation par les récepteurs de haute affinité pour les IgE in vivo et in vitro [32].

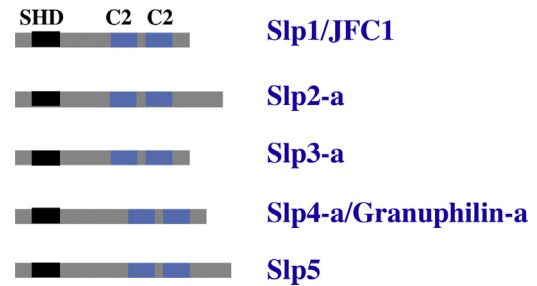


Fig. 4. Schéma illustrant les membres de la famille Slp. Tous composés d'un domaine SHD capable d'interagir avec la forme active de Rab27a/b dans la région amino-terminale et de deux domaines C2 liant le calcium dans la région carboxy-terminale.

4. Caractérisation de la machinerie de transport régulant la dégranulation mastocytaire

Pour mieux comprendre le mode d'action de Rab27a/b dans la régulation de la sécrétion des LRO dans différents types cellulaires, différentes études ont identifié les effecteurs de Rab27a/b en se concentrant plus particulièrement sur les effecteurs capables de s'associer à la forme active de la petite GTPase [26,33,34]. Trois familles d'effecteurs, Slp (*synaptotagmin-like protein*), Slac2 (*Slp homologue lacking C2 domains*) et RBD (*Rab3 binding domain*), comptant une dizaine de membres ont été décrites pour interagir avec la forme active de Rab27a/b [33]. Tous les membres de ces familles ont la particularité de posséder un domaine SHD (*Slp homologue domain*), localisé dans leur région amino-terminale qui est responsable de l'interaction avec Rab27a/b (Fig. 4). La famille Slp est composée de cinq membres, Slp1–5, ayant tous en commun deux domaines C2 dans leur région carboxy-terminale, capables de fixer une molécule de calcium et de s'associer au phospholipide

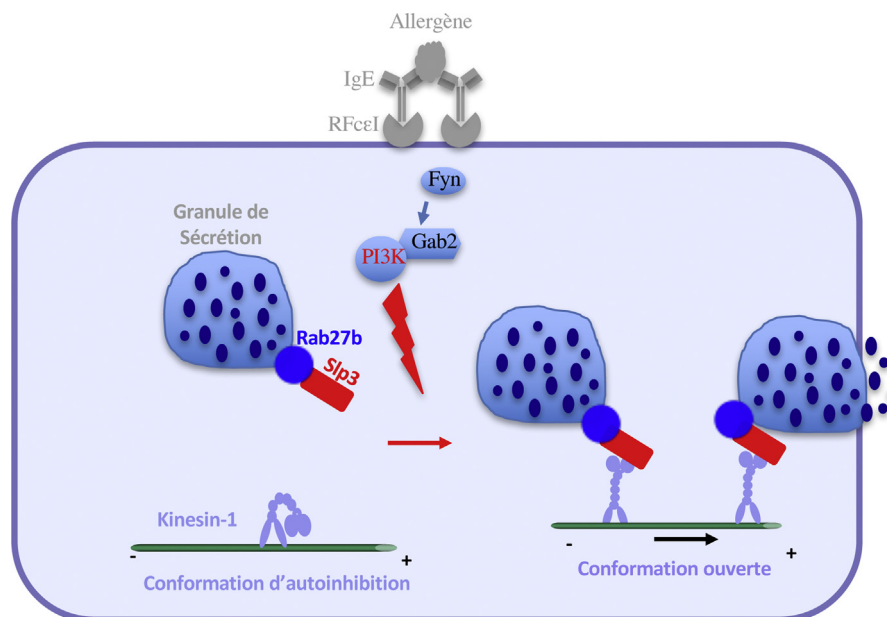


Fig. 5. Modèle de transport des granules de sécrétion faisant intervenir la kinésine-1 dans le mastocyte. Ce mécanisme de transport fait intervenir le complexe moléculaire Rab27b/Slp3 localisé sur les granules de sécrétion et qui suite à l'activation des récepteurs RFcεI via l'activité de la PI3K recrute la kinésine-1 ce qui permet d'assurer la translocation des granules contenant les médiateurs préformés vers leur lieu de sécrétion.

de la membrane plasmique [33] (Fig. 4). La protéine Slp3 s'est avérée fortement exprimée dans les mastocytes, attirant notre attention sur son rôle potentiel dans la sécrétion des granules contenant les médiateurs préformés. Des expériences utilisant l'inhibition fonctionnelle par des ARN inhibiteurs ciblant Slp3 a permis de confirmer sa participation à la dégranulation mastocytaire [32]. Des approches d'imagerie confocale et de biochimie ont confirmé l'association de Slp3 et Rab27b à la surface des granules de sécrétion [32]. Suite à l'activation des mastocytes par les RFcεI, le complexe moléculaire Rab27b/Slp3 est alors capable d'interagir avec la kinésine-1, événement indispensable à la translocation des granules de sécrétion vers leurs sites d'exocytose à la membrane plasmique (Fig. 5) [32]. De plus, la formation du complexe de transport Rab27b/Slp3/kinésine-1 nécessite l'activité de la PI3K (Fig. 5). En effet, l'utilisation de substance (LY-294002) qui inhibe la PI3K abolit la formation du complexe de transport Rab27b/Slp3/kinésine-1. Par contre, l'inhibition de la mobilisation calcique par le BAPTA ou la dépolymérisation des microtubules par le nocodazole n'a pas d'effet sur la formation du complexe [32].

En conclusion, l'étude d'un modèle murin conditionnel pour la chaîne lourde de la kinésine-1 spécifiquement invalidé dans les cellules de la lignée hématopoïétique a permis de démontrer l'implication de ce moteur moléculaire dans le processus de translocation des granules de sécrétion vers leurs lieux de relargage. Ce mécanisme de transport fait intervenir le complexe moléculaire Rab27b/Slp3 localisé sur les granules de sécrétion et qui suite à l'activation des RFcεI via l'activité de la PI3K recrute la kinésine-1 ce qui permet d'assurer la translocation des granules contenant les médiateurs préformés.

5. Perspectives

Ces résultats ont permis d'approfondir les connaissances sur les mécanismes physiologiques qui conduisent à la dégranulation mastocytaire. En venant décortiquer la machinerie moléculaire responsable de ces mécanismes, on laisse entrevoir l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques inhibant spécifiquement la dégranulation mastocytaire tout en préservant la sécrétion de cytokines qui peuvent avoir des effets bénéfiques en conservant les propriétés immunorégulatrices du mastocyte.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Nous souhaitons remercier la Société française d'allergologie pour son soutien à nos activités de recherche.

Références

- [1] Hallgren J, Gurish MF. Mast cell progenitor trafficking and maturation. *Adv Exp Med Biol* 2011;716:14–28.
- [2] Kumar V, Sharma A. Mast cells: emerging sentinel innate immune cells with diverse role in immunity. *Mol Immunol* 2010;48(1–3):14–25.

- [3] Joulia R, Gaudenzio N, Rodrigues M, Lopez J, Blanchard N, Valitutti S, et al. Mast cells form antibody-dependent degranulatory synapse for dedicated secretion and defence. *Nat Commun* 2015;6:6174.
- [4] Theoharides TC, Kempuraj D, Tagen M, Conti P, Kalogeromitros D. Differential release of mast cell mediators and the pathogenesis of inflammation. *Immunol Rev* 2007;217:65–78.
- [5] Galli SJ, Nakae S, Tsai M. Mast cells in the development of adaptive immune responses. *Nat Immunol* 2005;6(2):135–42.
- [6] Gaudenzio N, Espagnol N, Mars LT, Liblau R, Valitutti S, Espinosa E. Cell-cell cooperation at the T helper cell/mast cell immunological synapse. *Blood* 2009;114(24):4979–88.
- [7] Kambayashi T, Allenspach EJ, Chang JT, Zou T, Shoag JE, Reiner SL, et al. Inducible MHC class II expression by mast cells supports effector and regulatory T cell activation. *J Immunol* 2009;182(8):4686–95.
- [8] Wernersson S, Pejler G. Mast cell secretory granules: armed for battle. *Nat Rev Immunol* 2014;14(7):478–94.
- [9] Blank U, Madera-Salcedo IK, Danelli L, Claver J, Tiwari N, Sanchez-Miranda E, et al. Vesicular trafficking and signaling for cytokine and chemokine secretion in mast cells. *Front Immunol* 2014;5:453.
- [10] Blank U. The mechanisms of exocytosis in mast cells. *Adv Exp Med Biol* 2011;716:107–22.
- [11] Marks MS, Heijnen HF, Raposo G. Lysosome-related organelles: unusual compartments become mainstream. *Curr Opin Cell Biol* 2013;25(4):495–505.
- [12] Raposo G, Marks MS, Cutler DF. Lysosome-related organelles: driving post-Golgi compartments into specialisation. *Curr Opin Cell Biol* 2007;19(4):394–401.
- [13] Nishida K, Yamasaki S, Ito Y, Kabu K, Hattori K, Tezuka T, et al. FcεRI-mediated mast cell degranulation requires calcium-independent microtubule-dependent translocation of granules to the plasma membrane. *J Cell Biol* 2005;170(1):115–26.
- [14] Behrendorf N, Dolai S, Hong W, Gaisano HY, Thorn P. Vesicle-associated membrane protein 8 (VAMP8) is a SNARE (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor) selectively required for sequential granule-to-granule fusion. *J Biol Chem* 2011;286(34):29627–34.
- [15] Dvorak AM. Piecemeal degranulation of basophils and mast cells is effected by vesicular transport of stored secretory granule contents. *Chem Immunol Allergy* 2005;85:135–84.
- [16] Nishida K, Yamasaki S, Hasegawa A, Iwamatsu A, Koseki H, Hirano T. Gab2, via PI-3K, regulates ARF1 in FcεRI-mediated granule translocation and mast cell degranulation. *J Immunol* 2011;187(2):932–41.
- [17] Ogawa K, Tanaka Y, Urano T, Duan X, Harada Y, Sanematsu F, et al. DOCK5 functions as a key signaling adaptor that links FcεRI signals to microtubule dynamics during mast cell degranulation. *J Exp Med* 2014;211(7):1407–19.
- [18] Brochetta C, Suzuki R, Vita F, Soranzo MR, Claver J, Madjene LC, et al. Munc18-2 and syntaxin 3 control distinct essential steps in mast cell degranulation. *J Immunol* 2014;192(1):41–51.
- [19] Tiwari N, Wang CC, Brochetta C, Ke G, Vita F, Qi Z, et al. VAMP-8 segregates mast cell-preformed mediator exocytosis from cytokine trafficking pathways. *Blood* 2008;111(7):3665–74.
- [20] Lorentz A, Baumann A, Vitte J, Blank U, The SNARE. Machinery in mast cell secretion. *Front Immunol* 2012;3:143.
- [21] Mizuno K, Tolmachova T, Ushakov DS, Romao M, Abrink M, Ferenczi MA, et al. Rab27b regulates mast cell granule dynamics and secretion. *Traffic* 2007;8(7):883–92.
- [22] Stenmark H. Rab GTPases as coordinators of vesicle traffic. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009;10(8):513–25.
- [23] Pfeffer SR. Rab GTPase regulation of membrane identity. *Curr Opin Cell Biol* 2013;25(4):414–9.
- [24] Menasche G, Pastural E, Feldmann J, Certain S, Ersoy F, Dupuis S, et al. Mutations in RAB27A cause Griscelli syndrome associated with haemophagocytic syndrome. *Nat Genet* 2000;25(2):173–6.
- [25] de Saint Basile G, Menasche G, Fischer A. Molecular mechanisms of biogenesis and exocytosis of cytotoxic granules. *Nat Rev Immunol* 2010;10(8):568–79.

- [26] Kurowska M, Goudin N, Nehme NT, Court M, Garin J, Fischer A, et al. Terminal transport of lytic granules to the immune synapse is mediated by the kinesin-1/Slp3/Rab27a complex. *Blood* 2012;119(17):3879–89.
- [27] Arimura N, Kimura T, Nakamuta S, Taya S, Funahashi Y, Hattori A, et al. Anterograde transport of TrkB in axons is mediated by direct interaction with Slp1 and Rab27. *Dev Cell* 2009;16(5):675–86.
- [28] Hirokawa N. Kinesin and dynein superfamily proteins and the mechanism of organelle transport. *Science* 1998;279(5350):519–26.
- [29] Hirokawa N, Noda Y, Tanaka Y, Niwa S. Kinesin superfamily motor proteins and intracellular transport. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009;10(10):682–96.
- [30] Verhey KJ, Hammond JW. Traffic control: regulation of kinesin motors. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009;10(11):765–77.
- [31] Cui J, Wang Z, Cheng Q, Lin R, Zhang XM, Leung PS, et al. Targeted inactivation of kinesin-1 in pancreatic beta-cells in vivo leads to insulin secretory deficiency. *Diabetes* 2011;60(1):320–30.
- [32] Munoz I, Danelli L, Claver J, Goudin N, Kurowska M, Madera-Salcedo IKG, et al. Kinesin-1 controls mast cell degranulation and anaphylaxis through PI3K-dependent recruitment to the granular Slp3/Rab27b complex. *J Cell Biol* 2016;215(2):203–16.
- [33] Kuroda TS, Fukuda M, Ariga H, Mikoshiba K. The Slp homology domain of synaptotagmin-like proteins 1-4 and Slac2 functions as a novel Rab27A binding domain. *J Biol Chem* 2002;277(11):9212–8.
- [34] Menasche G, Menager MM, Lefebvre JM, Deutsch E, Athman R, Lambert N, et al. A newly identified isoform of Slp2a associates with Rab27a in cytotoxic T cells and participates to cytotoxic granule secretion. *Blood* 2008;112(13):5052–62.