

SIGNALNI PUT VISOKOAFINITETNOG IgE-RECEPTORA U LIJEČENJU ALERGIJSKIH BOLESTI

BRANKO PEVEC, MIRA RADULOVIĆ PEVEC, ASJA STIPIĆ MARKOVIĆ i IRENA BATIŠTA¹

*Odjel za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju i ¹Imunološki laboratorij,
Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb, Hrvatska*

Višegodišnji trend porasta prevalencije alergijskih bolesti u industrijaliziranim zemljama, kao i općenito sve veći broj oboljelih, zahtijeva stalno pronalaženje novijih i boljih načina liječenja. U nastanku alergijske upalne reakcije središnju ulogu ima aktivacija mastocita i bazofila, posredovana signaliziranjem putem visokoafinitetnog IgE-receptora, FcεRI. Signaliziranje započinje vezanjem alergena za IgE-protutijela vezana na receptor. Posljedično, unutar stanice nastaje signalna kaskada, koja dovodi do njene aktivacije i otpuštanja niza medijatora odgovornih za nastanak alergijske reakcije. Glavni nedostatak lijekova koji se tradicionalno koriste u liječenju alergijskih bolesti je njihova usmjerenost na pojedinačne medijatore, a ne na cjelokupan složeni niz zbivanja koji dovodi do pojave ranih i kasnih simptoma. Cilj je ovoga rada prikazati složeni niz zbivanja od vezanja alergena do pojave simptoma bolesti ukazujući pritom na važnost signalnog puta IgE-receptora u istraživanjima novih terapijskih modaliteta.

Ključne riječi: IgE-receptor, FcεRI, Syk, PI3K, SHIP, alergija, mastocit, bazofil

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Branko Pevec, dr. med.
Odjel za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju
Klinička bolnica Sveti Duh
Sveti Duh 64
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel: +3851 3712 230; faks: +3851 3712 207
E-pošta: branko.pevec@gmail.com

Alergijske bolesti zahvaćaju sve veći broj ljudi širom svijeta, poprimajući gotovo pandemijske razmjere. Pritom su alergeni unutarnjeg okoliša, posebno grinje kućne prašine, vodeći rizični čimbenik (1). Također su značajne različite vrste peludi, koje karakterizira sezonska pojavnost. Novijim epidemiološkim istraživanjima potvrđena je i u našem području visoka prevalencija simptoma alergijskih bolesti (2), a među alergenima odgovornima za senzibilizaciju, najveću su učestalost pokazivali grinje i pelud trava, epitel psa i mačke te pelud ambrozije i stabala (3).

Senzibilizacija na bilo koji od spomenutih alergena može dovesti do pojave nekoliko kliničkih oblika alergijskih bolesti. Najčešći oblik je, ovisno o uzročnom alergenu, cjelogodišnji ili sezonski alergijski rinitis, često praćen očnim simptomima (4). U velikog broja bo-

lesnika javlja se alergijska astma, a nešto je rjeđi atopijski dermatitis. Poseban je oblik preosjetljivosti, alergija na hranu vezana uz senzibilizaciju na neki od inhalacijskih alergena, primjerice oralni alergijski sindrom pri konzumaciji voća ili povrća u bolesnika senzibiliziranih na pelud breze (5) ili čak teže anafilaktičke reakcije pri konzumaciji morskih plodova u bolesnika senzibiliziranih na grinje kućne prašine (6).

Opisani oblici bolesti pripadaju anafilaktičkom tipu preosjetljivosti, odnosno posredovani su IgE-protutijelima vezanim na membranu efektorskih stanica preko visokoafinitetnog receptora. Vezanjem alergena za protutijela nastaje aktivacijski signal koji se putem receptora prenosi u stanicu i odgovoran je za daljnja zbivanja tijekom alergijske reakcije.

SIGNALIZIRANJE PUTEM VISOKOAFINITETNOG IgE-RECEPTORA AKTIVIRA EFEKTORSKE STANICE ALERGIJSKE REAKCIJE

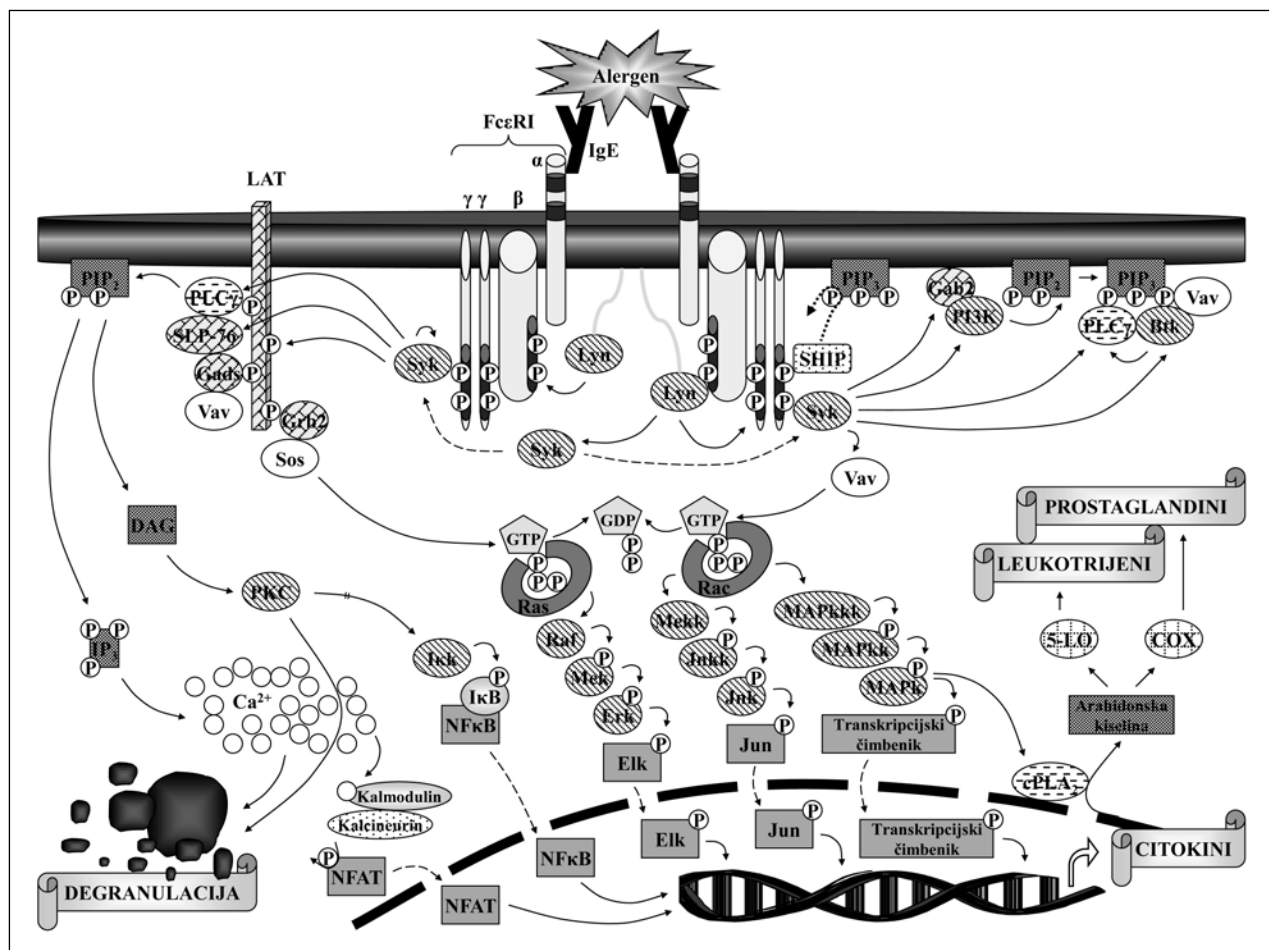
Simptomi alergijske bolesti posljedica su oslobađanja upalnih medijatora iz alergenom aktiviranih efektorskih stanica, mastocita i bazofila.

Mastociti su stanice urođene imunosti prepoznatljive po citoplazmatskim granulama koje se karakteristično boje bazičnim bojama. Smješteni su u koži i sluznicama, što im kao efektorskim stanicama omogućava brzi odgovor na podražaje iz okoliša (7). Biološka im se uloga sastoji u otklanjanju patogena poput bakterija i parazita, razgradnji potencijalno toksičnih peptida i komponenata otrova, kao i u imunomodulaciji koja podrazumijeva utjecaj na novačenje, preživljenje, razvoj, fenotip ili funkcije drugih imunoloških stanica (8). Prekursori mastocita (engl. *mast cell progenitors*), koji potječu od multipotentnih hematopoetskih stanica koštane srži, cirkulirajući krvlju dolaze u tkiva gdje se diferenciraju i sazrijevaju do zrelih mastocita (7-9).

Bazofili su stanice slične mastocitima, čija fiziološka uloga nije do kraja razjašnjena (10). Smatra se da poput

mastocita sudjeluju u otklanjanju različitih vrsta patogena iz organizma. Zbog mogućnosti brzog otpuštanja većih količina proalergijskih citokina (IL-4 i IL-13) nakon stimulacije, vjerojatna je i uloga bazofila u skretanju imunološkog odgovora u Th2-fenotip. Prekursori bazofila (engl. *basophil progenitors*) također potječu od multipotentnih hematopoetskih stanica koštane srži, ali za razliku od prekursora mastocita, diferenciraju se i sazrijevaju u koštanoj srži, dok se zrele stanice nalaze u krvi (8, 9). Postoje i dokazi koji govore u prilog zajedničkog podrijetla tih stanica: u slezeni miša nađeni su bipotentni prekursori (engl. *basophil and mast cell progenitors*) (9); sintetizirano je monoklonsko protutijelo 97A6 koje specifično reagira s mastocitima, bazofilima i njihovim progenitorima, ali niti s jednim drugim staničnim tipom; u bolesnika s astmom i alergijskim bolestima nađeni su bazofili s određenim fenotipskim karakteristikama mastocita (10).

Aktivacija mastocita i bazofila središnje je zbivanje u nastanku alergijske upale. Iz aktiviranih stanica oslobađaju se različiti upalni medijatori koji dovode do pojave rane, a ponekad i kasne alergijske reakcije. Rana reakcija nastaje unutar nekoliko minuta zbog procesa degranulacije, odnosno oslobađanja prethodno sintetiziranih i u granule pohranjenih upalnih medijatora



(vazoaktivni amini - histamin, proteoglikani - heparin, hondroitin sulfat E, neutralne proteaze - triptaza, kimaza), kao i zbog brze *de novo* sinteze lipidnih medijatora (metaboliti arahidonske kiseline - prostaglandini, leukotrijeni). Kasna reakcija, ako se razvije, nastaje nakon nekoliko sati zbog *de novo* sinteze i sekrecije različitih citokina i kemokina. Brojnim učincima oslobođenih medijatora razvija se upalna reakcija u okolnom tkivu. Tako histamin povećava propusnost krvnih žila, a triptaza razgrađuje komponente vezivnog tkiva, čime omogućavaju utok upalnih medijatora i stanica na mjesto reakcije. Prostaglandini, leukotrijeni, citokini i kemokini novače i aktiviraju druge upalne stanice, a određeni citokini mogu aktivirati i druge stanice

urođene imunosti te tako pomoći nastanku adaptivnih imunih odgovora (7).

Aktivacija mastocita i bazofila tijekom alergijskih reakcija posredovana je signaliziranjem putem visokoafinitetnog IgE-receptora, FcεRI (sl. 1). Signaliziranje započinje vezanjem alergena za Fab-fragmente IgE-protutijela vezanih na receptor. Pri tome je potrebno da alergen premosti barem dva IgE-protutijela i tako dovede do agregacije receptora u kolesterolom obojanim područjima stanične membrane (engl. *lipid rafts*), koja sadrže i mnoštvo signalnih molekula (11). Unutar stanice tada nastaje signalna kaskada koja u konačnici dovodi do otpuštanja medijatora.

Sl.1. Pojednostavljeni prikaz signaliziranja putem visokoafinitetnog IgE-receptora.

Vežanje alergena za kompleks IgE-FcεRI dovodi do agregacije receptora i aktivacije s receptorom povezane Lyn-kinaze koja započinje fosforilirati aktivacijske motive (tamno obojena područja) β i γ podjedinica receptora. Vežanje Lyn-kinaze za fosforilirane aktivacijske motive pojačava njenu aktivnost te ona nastavlja fosforilacijom receptora i počinje fosforilirati Syk-kinazu, koja se potom također veže za fosforilirane aktivacijske motive receptora. Tako aktivirana, Syk-kinaza pojačava svoju aktivnost autofosforilacijom, a zatim započinje fosforilirati druge molekule. Fosforilacijom adaptorskog proteina LAT nastaju multimolekularni signalni kompleksi koji sadrže adaptorske proteine Grb2, Gads i SLP-76, GTP izmjenjivače Sos i Vav te enzim PLCγ (LAT-ovisni put signalizacije). Fosforilacijom adaptorskog proteina Gab2 uz staničnu membranu veže se i aktivira PI3K-kinaza, koja fosforiliranjem PIP₂ stvara PIP₃, vezno mjesto za GTP izmjenjivač Vav i enzime PLCγ i Btk (LAT-neovisni put signalizacije). Fosforilacijom signalnih molekula PLCγ, SLP-76, Gab2, PI3K, Btk i Vav, djelovanjem Syk-kinaze dolazi do višestrukog pojačanja signala u oba puta signalizacije.

Oba puta mogu aktivirati signalnu kaskadu koja završava s tri konačna učinka: degranulacija, sinteza citokina te sinteza leukotrijena i prostaglandina. Aktivacija PLCγ dovodi do hidrolize PIP₂ u DAG i IP₃. DAG aktivira PKC, dok IP₃ podiže koncentraciju unutarstaničnog Ca²⁺. Oba učinka rezultiraju degranulacijom. Aktivirana PKC preko nekoliko međuprodukata (strelica prekinuta s dvije kose crte) dovodi do aktivacije kinaze inhibitora NFκB (Iκk) koja fosforilira inhibitor NFκB (IκB) nakon čega on disocira s transkripcijskog čimbenika NFκB i tako ga aktivira. Zbog povišene koncentracije unutarstaničnog Ca²⁺ nastaje kompleks kalcij-kalmodulin, koji aktivira kalcineurin, fosfatazu koja defosforiliranjem transkripcijskog čimbenika NFAT dovodi do njegove aktivacije. GTP izmjenjivači (Sos, Vav) zamjenom molekule GDP za molekulu GTP unutar veznog mjesta malih GTP-aza (Ras, Rac) dovode do njihove aktivacije i time pokreću kaskadnu aktivaciju nekoliko enzima sustava različitih MAP-kinaza. Male GTP-aze alosterički aktiviraju prvi enzim u nizu nazvan MAPkkk (kinazine kinaze kinaza), koji fosforilira drugi nazvan MAPkk (kinazina kinaza), a taj pak fosforilira treći nazvan MAPk (kinaza). MAPk (Erk, Jnk, itd.) konačno fosforilira i tako aktivira odgovarajući transkripcijski čimbenik (Elk, Jun, itd.). Svi aktivirani transkripcijski čimbenici prelaze iz citoplazme u jezgru, započinju transkripciju citokinskih gena te dovode do sinteze citokina. MAP-kinaze kao i PKC (nije prikazano) aktiviraju i cPLA₂ koja dovodi do oslobađanja arahidonske kiseline iz membranskih sustava stanice. Njenim metabolizmom putem 5-LO nastaju leukotrijeni, a putem COX prostaglandini.

Vežanje SHIP za fosforilirane aktivacijske motive receptora dovodi do defosforilacije PIP₃ u fosfatidilinozitol 3,4-bisfosfat. Time se smanjuje broj raspoloživih molekula PIP₃, što konačno dovodi do slabljenja aktivacijskih signala.

Kinaze (kose crte): Lyn - *V-yes-1 Yamaguchi sarcoma viral related oncogene homolog*, Syk - *Spleen tyrosine kinase*, PI3K - *Phosphatidylinositol 3-kinase*, Btk - *Bruton's tyrosine kinase*, PKC - *Protein kinase C*, Iκk - *IκB kinase*, MAPkkk - *Mitogen-Activated Protein kinase kinase kinase* (Mekk - *MAP/ERK kinase kinase*, Raf - *Rapidly accelerated fibrosarcoma*), MAPkk - *Mitogen-Activated Protein kinase kinase* (Jnkk - *Jnk kinase*, Mek - *MAP/ERK kinase*), MAPk - *Mitogen-Activated Protein kinase* (Jnk - *Jun N-terminal kinase*, Erk - *Extracellular-signal-regulated kinase*). Fosfataze (točke): SHIP - *Src Homology 2 domain-containing Inositol Phosphatase*, Kalcineurin. Fosfolipaze (isprekidane crte): PLCγ - *Phospholipase Cγ*, cPLA₂ - *Cytoplasmic Phospholipase A₂*, Oksigenaze (mrežasti uzorak): 5-LO - *5-Lipoxygenase*, COX - *Cyclooxygenase*. Adaptorski proteini (uzorak cigle): LAT - *Linker of Activated T cells*, Grb2 - *Growth factor receptor-bound protein 2*, Gads - *Grb2-related adaptor downstream of Shc*, SLP-76 - *SH2 domain-containing leukocyte protein of 76 kDa*, Gab2 - *Grb2-associated binder 2*. Produkti membrana (raster): PIP₂ - *Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate*, DAG - *Diacylglycerol*, IP₃ - *Inositol trisphosphate*, PIP₃ - *Phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate*, Arahidonska kiselina. GTP izmjenjivači (bijela boja): Sos - *Son of sevenless*, Vav - *Vav proto-oncogene*. Gvanin nukleotidi (svijetlo siva boja): GTP - *Guanosine triphosphate*, GDP - *Guanosine diphosphate*. Male GTP-aze (tamno siva boja): Ras - *rat sarcoma*, Rac - *Ras-related C3 botulinum toxin substrate*. Transkripcijski čimbenici (siva boja): NFAT - *Nuclear factor of activated T-cells*, NFκB - *Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells*, Elk - *Ets-like*, Jun - *Jun proto-oncogene*.

Strelice: puna crta - pozitivan učinak (aktivacija), istočkana crta - negativan učinak (inhibicija), iscrtkana crta - premještanje (translokacija).

KLJUČNE KOMPONENTE SIGNALNOG PUTA VISOKOAFINITETNOG IGE-RECEPTORA

Signalna kaskada visokoafinitetnog IgE-receptora sastoji se od nekoliko ključnih komponenata čija aktivacija omogućava daljnje prenošenje signala u stanicu (11-14). Aktivacija fosfolipaze C γ (PLC γ) dovodi do hidrolize fosfatidilinozitol 4,5-bisfosfata (PIP $_2$) u dva sekundarna glasnika, diacilglicerol (DAG) i inozitol 1,4,5-trifosfat (IP $_3$). DAG aktivira protein-kinazu C (PKC), dok IP $_3$ podiže koncentraciju unutarstaničnog Ca $^{2+}$. Oba učinka dovode do degranulacije odnosno otpuštanja prethodno sintetiziranih upalnih medijatora. Proces degranulacije uključuje aktivaciju fosfolipaze D (PLD), koja mijenjajući svojstva membrana omogućava njihovu fuziju te egzocitozu sadržaja granula, ali točan mehanizam njenog djelovanja nije poznat (15). Aktivirana PKC također dovodi do aktivacije transkripcijskog čimbenika NF κ B (engl. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells*), dok povišena koncentracija unutarstaničnog Ca $^{2+}$ aktivira transkripcijski čimbenik NFAT (engl. *nuclear factor of activated T-cells*). Aktivacija malih GTP-aza dovodi do aktivacije nekoliko MAP-kinaza (engl. *mitogen-activated protein kinase*) koje dalje aktiviraju različite dodatne transkripcijske čimbenike. Nakon aktivacije transkripcijski čimbenici prelaze iz citoplazme u jezgru, gdje započinju transkripciju citokinskih gena odnosno sintezu i otpuštanje novostvorenih citokina i kemokina. Konačno, aktivacija citoplazmatske fosfolipaze A $_2$ (cPLA $_2$) dovodi do oslobađanja arahidonske kiseline čijim metabolizmom nastaju prostaglandini i leukotrijeni.

Visokoafinitetni IgE-receptor (Fc ϵ RI)

Fc ϵ RI pripada skupini imunoreceptora. Na mastocitima i bazofilima nalazi se u obliku tetramera građenog od α -lanca, β -lanca i dva γ -lanca, dok na drugim stanicama poput eozinofila, monocita, Langerhansovih i dendritičnih stanica ima oblik trimera i nedostaje mu β -lanac (11,12). Izvanstanični dio α -lanca sadrži dvije imunoglobulinu slične domene koje visokim afinitetom vežu Fc-fragment IgE-protutijela, dok unutarstanični dijelovi β -lanca i γ -lanca sadrže sljedeće aminokiseline nazvane aktivacijskim motivima (engl. *immunoreceptor tyrosine-based activation motif* - ITAM). Fosforilacija tirozinskih ostataka unutar ovih aktivacijskih motiva nužna je za započinjanje signalne kaskade.

Budući da receptor nema intrinzičnu enzimatsku aktivnost povezan je s tirozin-kinazom Src obitelji, Lyn-kinazom, čija je uloga fosforilacija tirozinskih ostataka aktivacijskih motiva nakon agregacije receptora alergenom (16). Fosforilirani tirozini postaju vezna mje-

sta za molekule koje sadrže SH2 (engl. *Src homology 2*) domenu. Tako vezanje SH2 domene Lyn-kinaze pojačava njenu aktivnost te ona počinje fosforilirati i druge signalne molekule, dok vezanje SH2 domene drugih kinaza (Fyn, Syk) dovodi do njihove aktivacije. Sve zajedno dovodi do prenošenja aktivacijskih signala u stanicu. Vezanje pak SH2 domene fosfataza (SHIP, SHP-1, SHP-2), kao enzima sa suprotnim učinkom, kontrolira nastanak i širenje aktivacijskih signala ograničavajući njihov intenzitet i trajanje (12, 16).

Syk-kinaza (Syk)

Syk-kinaza (engl. *spleen tyrosine kinase*) središnji je pozitivni regulator signaliziranja putem IgE-receptora (16, 17). Njena aktivacija započinje uzvodnim signalima, nakon čega se pojačava autofosforilacijom. Jednom tako aktivirana, Syk-kinaza fosforilira druge molekule. Najvažnija je fosforilacija uz staničnu membranu vezanih adaptorskih proteina LAT1 i LAT2 (engl. *linker of activated T cells* - LAT), koja dovodi do stvaranja multimolekularnih signalnih kompleksa. Stvoreni kompleksi sastoje se od različitih citosolnih adaptorskih proteina (Grb2, Gads, SLP-76), GTP izmjenjivača (Sos, Vav) i enzima (PLC γ 1, PLC γ 2), koji zajedno osiguravaju prostorno-vremensku sredinu za transdukciju signala. Syk-kinaza također fosforilira i tako aktivira različite nizvodno smještene signalne molekule, od kojih neke pripadaju LAT-ovisnom putu (SLP-76, PLC γ), dok su druge o njemu neovisne (Vav, Btk, PI3K, Gab2). Na taj način dolazi do višestrukog pojačanja signala djelovanjem Syk-kinaze.

PI3K-kinaza (PI3K)

PI3K-kinaza (fosfatidilinozitol 3-kinaza) ima ključnu ulogu u komplementarnom, LAT-neovisnom signalnom putu (15). Njeno djelovanje započinje vezanjem uz staničnu membranu preko adaptorskog proteina Gab2 te fosforilacijom putem Fyn- i/ili Syk-kinaze. Ovako aktivirana, PI3K-kinaza fosforilira PIP $_2$ pri čemu nastaje fosfatidilinozitol 3,4,5-trifosfat (PIP $_3$). PIP $_3$ ima sposobnost vezati različite molekule koje sadrže PH (engl. *pleckstrin homology*) domenu (PLC γ , Vav, Btk) te ih tako usmjeriti prema staničnoj membrani gdje dolazi do njihove aktivacije, a time i nizvodnog širenja signala.

SHIP-fosfataza (SHIP)

Inozitol-fosfataza koja sadrži SH2 domenu (engl. *Src homology 2 domain-containing inositol phosphatase* - SHIP) jedan je od najvažnijih negativnih regulatora signaliziranja putem IgE-receptora (12, 18, 19).

Usmjerava se prema staničnoj membrani istodobno s molekulama koje u stanicu prenose aktivacijske signale, kako bi svojim djelovanjem ograničila njihov intenzitet i trajanje. Djelovanje SHIP-fosfataze zasniva se na defosforilaciji PIP_3 pri čemu nastaje fosfatidilinozitol 3,4-bisfosfat. Tako se smanjuje broj raspoloživih molekula PIP_3 , a time i mogućnost vezanja i aktivacije molekula koje sadrže PH domenu, što konačno dovodi do slabljenja aktivacijskih signala. Na taj način SHIP sprječava degranulaciju mastocita vezanjem samog IgE-protutijela za receptor, ograničava degranulaciju do koje je dovelo premoštavanje IgE-protutijela vezanih na receptore alergena te smanjuje *de novo* sintezu upalnih citokina (20).

EKSPRESIJA KOMPONENATA SIGNALNOG PUTA VISOKOAFINITETNOG IgE-RECEPTORA

Već je duže vrijeme poznato da broj raspoloživih molekula visokoafinitetnog receptora za IgE na površini bazofila ovisi o koncentraciji IgE-protutijela u serumu (21). Tako bazofili bolesnika s povišenom koncentracijom IgE-protutijela, neovisno o njenom uzroku (alergijska bolest, hipereozinofilni sindrom, hiper-IgE sindrom, infestacija helmintima i sl.), ekspiriraju veće količine receptora, odnosno postoji značajna podudarnost između broja receptora na bazofilima i koncentracije IgE u serumu (22). Dobivena je i značajna podudarnost između ekspresije FcεRI na mastocitima nosne sluznice bolesnika s cjelogodišnjim alergijskim rinitisom i njihovih serumskih koncentracija ukupnih odnosno specifičnih IgE-protutijela (23). Novija istraživanja pokazala su da IgE kontrolira ekspresiju receptora tako da svojim vezanjem sprječava njihov gubitak sa stanične površine, odnosno endocitozu i unutarstaničnu razgradnju slobodnih receptora putem lizosoma (24, 25). Pritom IgE ne djeluje na proces sinteze receptora te se čini da se ravnoteža njihove ekspresije u određenim uvjetima postiže regulacijom gubitka uz konstantnu sintezu (24). Sintezu receptora povećava se u prisustvu Th2 citokina poput IL-4 (23), a budući da je u takvim uvjetima pojačano i stvaranje IgE-protutijela u B-limfocitima, dolazi do pomaka ravnoteže ekspresije receptora na višu razinu. Na koji način dolazi do pomaka ravnoteže prema nižim vrijednostima pri sniženju koncentracije IgE, za sada nije razjašnjeno.

Regulacija ekspresije FcεRI putem IgE-protutijela, a time i reaktivnosti stanice prema alergenu, poznata je u bazofila, mastocita, monocita i plazmocitoidnih dendritičnih stanica. Suprotno tome, neutrofilni kao stanice koje imaju ulogu u određenim podtipovima alergijske astme, mogu ekspirirati FcεRI, ali je ta ekspresija minimalna i neovisna o koncentraciji IgE (26).

Postoje dokazi da razina genske ekspresije, odnosno količina stvorenih produkata gena za pojedine komponente signalnog puta IgE-receptora, utječe na funkcionalni odgovor mastocita i bazofila, a time i na težinu simptoma alergijske bolesti.

Bazofili u kojih nakon podražaja alergenom izostaje odgovor u obliku otpuštanja upalnih medijatora (engl. *non-releaser basophils*), imaju nemjerljivu ili vrlo nisku razinu ekspresije Syk-kinaze (27, 28). Nastanak takvog fenotipa smatra se posljedicom prisutnosti slabije potentnog oblika IL-3 (IL-3/P8, koji kao osmu aminokiselinu u slijedu ima prolin umjesto serina), budući da IL-3 regulira ekspresiju Syk-kinaze sprječavanjem njene razgradnje na proteasomima. Značajna je i podudarnost između količine otpuštenog histamina iz podraženih bazofila i razine ekspresije Syk-kinaze u njima (28). Istraživanje međuodnosa tih dviju varijabli, pokazalo je da je ekspresija Syk-kinaze dobar prediktor sekretorne funkcije bazofila (29).

Podražaj bazofila alergenom dovodi do smanjenja ekspresije Syk-kinaze (30). Smanjenje je postupno i nastavlja se tijekom nekoliko sati nakon podražaja, čak i nakon prestanka izlučivanja upalnih medijatora. Smatra se da takav nestanak Syk-kinaze, a možda i drugih signalnih elemenata, dovodi do refraktornog stanja bazofila i mastocita, odnosno tolerancije daljnjih podražaja. Tim se procesom objašnjava nestanak kliničke reaktivnosti u bolesnika tijekom brze (engl. *rush*) desenzibilizacije.

Budući da inhibira signaliziranje putem PI3K-kinaze, SHIP-fosfataza pokazuje inhibitorni učinak na aktivaciju mastocita i bazofila. Taj je učinak posebno izražen kod viših (supraoptimalnih), ali je prisutan i kod nižih (optimalnih i suboptimalnih) koncentracija alergena (31). Inhibitorni učinak SHIP-fosfataze na aktivaciju mastocita potvrđen je i rezultatima *in vivo* pokusa: miševi koji ne ekspiriraju SHIP-fosfatazu (*Ship1^{-/-}*) imaju sistemsku hiperplaziju mastocita (kao posljedicu pojačanog stvaranja IL-6 i TNF, čimbenika važnih za razvoj mastocita) te pojačanu sklonost anafilaksiji, dok miševi kojima nedostaju mastociti (*Kit^{W-sh/W-sh}*) pri rekonstituciji *Ship1^{-/-}* mastocitima pokazuju teže oblike astmatskih reakcija nego pri rekonstituciji *Ship1^{+/+}* mastocitima (32). Iz tih je istraživanja vidljivo da i jačina signala koji nastaje nakon podražaja IgE-receptora alergenom i ekspresija signalnih enzima utječe na kinetiku stvaranja citokina, a time i na konačni stupanj stanične aktivacije.

Ranije spomenuto istraživanje Syk-kinaze kao dobrog prediktora sekretorne funkcije bazofila (29), pokazalo je također da ekspresija SHIP-fosfataze utječe na oslobađanje histamina, ali je njen doprinos kao prediktora nešto slabiji. U istraživanju bolesnika s kroničnom idio-

patkom urtikarijom, mastociti koji su nakon senzibilizacije IgE-protutijelima pokazivali pojačano spontano otpuštanje histamina, eksprimirali su veće količine Syk-kinaze te manje količine SHIP2-fosfataze u odnosu na mastocite koji nisu pojačano otpuštali histamin kao i na mastocite zdravih osoba (33). SHIP2 je fosfataza po strukturi i enzimskoj aktivnosti vrlo slična SHIP-fosfatazi. U mastocitima također djeluje kao negativni regulator aktivacije stanica pri signaliziranju putem IgE-receptora, ali neovisno i različitim mehanizmima u odnosu na SHIP (34). Rezultati tih istraživanja ukazuju na važnost ravnoteže kinaza kao pozitivnih i fosfataza kao negativnih regulatornih elemenata signalnog puta IgE-receptora za normalnu aktivaciju mastocita i bazofila.

Nedvojbeno je da Syk, PI3K i SHIP imaju ključne uloge u signaliziranju putem IgE-receptora. Međutim, te su komponente signalnog puta rasprostranjene i u drugim hematopoetskim, pa čak i nehematopoetskim stanicama, gdje obavljaju niz različitih zadataka. Tako Syk-kinaza sudjeluje u signaliziranju putem različitih vrsta imunoreceptora, posredujući stanične procese poput proliferacije, diferencijacije i fagocitoze, kao i u signaliziranju putem integrinskih receptora, regulirajući odgovor fagocitnih stanica na okolišne podražaje (35). Među nehematopoetskim stanicama Syk-kinaza je pronađena u fibroblastima, epitelnim stanicama, hepatocitima, neuronima i stanicama endotela krvnih žila, gdje također ima još uvijek nedovoljno istražene uloge u diferencijaciji, proliferaciji, migraciji i staničnom preživljavanju (36). Syk i PI3K zajedno sudjeluju u aktivaciji trombocita putem receptora vezanih uz G protein (37). Prisutnost u različitim tipovima stanica i regulatorna uloga u procesima staničnog preživljavanja, kretanja staničnih vezikula, morfologije stanice, kemotaksije, proliferacije i diferencijacije dokazani su i za PI3K-kinazu (38, 39). Rasprostranjenost SHIP-fosfataze (SHIP1) ograničena je na stanice imunološkog, odnosno hematopoetskog sustava, dok je homologna SHIP2-fosfataza znatno šire rasprostranjena te se može naći i u nehematopoetskim stanicama (40). Vežanjem na fosforilirane tirozinske ostatke inhibicijskih motiva (engl. *immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif* - ITIM), različitih inhibitornih receptora, SHIP ostvaruje svoju ulogu negativnog regulatora proliferacije, diferencijacije, preživljavanja i aktivacije mijeloidnih stanica (40, 41). Dokazane su i uloge SHIP-fosfataze u diferencijaciji makrofaga u klasični M1-fenotip odgovoran za ubijanje mikroorganizama (41, 42), u regulaciji Th1/Th2 odgovora T-limfocita, kao i u izotipskom prekapčanju u B-limfocitima (42).

SIGNALNI PUT VISOKOAFINITETNOG IgE-RECEPTORA KAO ZAHVATNA TOČKA U LIJEČENJU ALERGIJSKIH BOLESTI

Budući da simptomi alergijske bolesti nastaju kao posljedica oslobađanja upalnih medijatora, u liječenju se tradicionalno koriste lijekovi koji blokiraju njihov učinak (antihistaminici, antileukotrijeni), odnosno lijekovi koji inhibiraju njihovo stvaranje (kortikosteroidi). Nedostatak je usmjerenost spomenutih lijekova na jedan medijator ili jednu skupinu medijatora pa je za potpuni terapijski učinak često potrebna istodobna primjena više lijekova. Osim toga, kortikosteroidi vrlo potentno inhibiraju stvaranje čitavog spektra proupalnih citokina u mastocitima i bazofilima te blokiraju niz upalnih zbivanja u drugim efektorskim stanicama, ali ne djeluju na degranulaciju i posljedičnu ranu fazu alergijske reakcije. Početak djelovanja im je odgođen pa je za potpuni učinak potrebno nekoliko sati do nekoliko dana, a pri sistemskoj primjeni mogu dovesti i do ozbiljnih nuspojava. Noviji pristup liječenju je djelovanje na visokoafinitetni IgE-receptor i njegov signalni put, čime se nastoji postići inhibicija stvaranja i oslobađanja svih upalnih medijatora iz mastocita i bazofila.

Monoklonsko protutijelo omalizumab (anti-IgE)

Monoklonsko protutijelo omalizumab vežanjem za konstantnu regiju cirkulirajućih IgE-protutijela sprječava njihovo vežanje za IgE-receptor (43). Smanjuje se koncentracija IgE u serumu i posljedično ekspresija FcεRI na površini mastocita i bazofila (44, 45), ali i drugih FcεRI⁺ stanica, poglavito dendritičnih (46). Takav učinak na mastocite i bazofile smanjuje efektorsku fazu alergijske upale, dok učinak na dendritične stanice smanjuje fazu alergijske senzibilizacije (smanjena obrada i prezentacija alergena T-limfocitima i posljedično diferencijacija i aktivacija Th2-limfocitnog odgovora). Kombiniranom djelovanju na obje faze imunološkog odgovora pripisuje se povoljan terapijski učinak lijeka u bolesnika s alergijskom astmom te sezonskim i cijelogodišnjim alergijskim rinitisom (43). Omalizumab se danas s potvrđenom učinkovitošću i sigurnošću primjenjuje u školske djece, adolescenata i odraslih osoba s umjerenom do teškom trajnom alergijskom astmom koja nije uspješno kontrolirana kombinacijom visoke doze inhalacijskog kortikosteroida i dugodjelujućeg β₂-agonista (47). Međutim, opisani mehanizmi djelovanja upućuju na moguću korist i kod drugih IgE-posredovanih alergijskih bolesti poput alergijskog rinitisa, alergije na hranu, urtikarije, alergije na otrove insekata i drugih. U tijeku su istraživanja kojima bi se indikacije za njegovu primjenu potencijalno proširile i na neka od tih stanja (48, 49).

Inhibitori Syk-kinaze

Među komponentama unutarstanične signalne kaskade, zbog svoje uloge središnjeg pozitivnog regulatora signaliziranja, Syk-kinaza bila je prvi izbor kao zahvatno mjesto prema kojemu će se usmjeriti djelovanje potencijalnih lijekova. Tako su se najprije razvili upravo inhibitori ovog enzima (50). Najbolje je poznat R112, spoj iz skupine 2,4-diaminopirimidina, koji selektivno blokira aktivnost Syk-kinaze. U pokusima *in vitro* doveo je do potpune inhibicije degranulacije te stvaranja metabolita arahidonske kiseline i citokina u humanim mastocitima aktiviranim putem FcεRI receptora (51). Učinak na inhibiciju stvaranja citokina bio je prisutan i kada je R112 primijenjen nakon završene degranulacije. U kliničkim istraživanjima na bolesnicima s alergijskim rinitisom, izloženim alergenu tijekom provokativnog nazalnog testa (52) ili tijekom boravka u parku (53), lokalno primijenjen R112 doveo je do brzog i znatnog poboljšanja simptoma te značajnog smanjenja stvaranja upalnih medijatora. Međutim, zbog kratkoće djelovanja, ovaj spoj nije pogodan za kliničku upotrebu (50). U tijeku su istraživanja srodnih i još potentnijih inhibitora Syk-kinaze (54).

Inhibitori PI3K-kinaze i aktivatori SHIP-fosfataze

Regulacija količine PIP₃ u stanici, a time i nizvodnog širenja signala, ovisi o dinamičnom međuodnosu PI3K-kinaze odgovorne za njegovo stvaranje i fosfataze SHIP, SHIP2 i PTEN (engl. *Phosphatase and Tensin Homolog*) odgovornih za njegovu razgradnju. Tako se širenje aktivacijskog signala u stanicu može smanjiti inhibicijom PI3K-kinaze ili aktivacijom fosfataze. Među fosfatazama koje razgrađuju PIP₃, najbolji kandidat za aktivaciju potencijalnim lijekovima je SHIP. Zbog njene ograničene rasprostranjenosti unutar hematopoetskog sustava, djelovanje lijekova biti će usmjereno upravo na ciljne stanice, dok će neželjeni učinci na druga tkiva biti minimalni (55).

Inhibitor PI3K-kinaze LY294002 istražen je na modelu astme u miša (56). Primijenjen intratrahealno nakon provokacije alergenom, LY294002 doveo je do smanjenja količine Th2 citokina (IL-5, IL-13, ali ne i IL-4), eotaksina i posljedično broja eozinofila u bronhoalveolarnom lavatu, smanjenja tkivne eozinofilije i produkcije sluzi te smanjenja bronhalne hiperreaktivnosti na udahnuti metakolin. Klasični inhibitori PI3K-kinaze, LY294002 i wortmanin, nisu se uspjeli razviti za kliničku primjenu (57). Mogućim razlogom neuspjeha smatra se činjenica da neselektivno inhibiraju sve izooblike ovog široko rasprostranjenog enzima. U tijeku su istraživanja inhibitora specifičnih za pojedine izooblike PI3K.

Nedavno su sintetizirana dva selektivna aktivatora SHIP-fosfataze, AQX-016A i AQX-MN100 (55). Oba spoja su u pokusima *in vitro* inhibirala alergenom potaknutu aktivaciju mastocita, dok su u mišjim modelima *in vivo* pokazala protuupalno djelovanje. Inicijalni pokusi toksičnosti pokazali su njihovu dobru podnošljivost. Dodatna istraživanja su u tijeku.

Specifična imunoterapija

Važnost signalnog puta IgE-receptora dokazana je i prilikom istraživanja mehanizama specifične imunoterapije, jedinog uzročnog oblika liječenja alergija. Rezultati naše istraživačke skupine pokazali su da uspješna specifična imunoterapija smanjuje bazalnu ekspresiju gena za pozitivne i povećava ekspresiju gena za negativne regulatorne elemente signaliziranja, a postignute promjene odgovaraju razini ekspresije opaženoj u zdravoj populaciji (58). Takvi rezultati u skladu su s ranijim opažanjima da razina ekspresije pojedinih gena signalnog puta IgE-receptora utječe na funkcionalni odgovor mastocita i bazofila te posredno i na težinu simptoma alergijske bolesti.

ZAKLJUČAK

Farmakološko liječenje alergijskih bolesti usmjereno je na supresiju upalnih medijatora efektorskih stanica. Nastoje se pronaći lijekovi koji bi učinkovito inhibirali kompletnu kaskadu stvaranja i oslobađanja medijatora tijekom alergijske reakcije, pri čemu istraživanja usmjerena na signalni put IgE-receptora zauzimaju važno mjesto. Za buduća istraživanja važna je i spoznaja da specifična imunoterapija dovodi do promjena genske ekspresije pojedinih komponenata ovoga puta.

LITERATURA

1. Barnes C, Tuck J, Simon S, Pacheco F, Hu F, Portnoy J. Allergenic materials in the house dust of allergy clinic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 517-23.
2. Stipić-Marković A, Pevec B, Radulović Pevec M, Čustović A. Prevalencija simptoma astme, alergijskog rinitisa i konjunktivitisa te atopijskog ekcema: ISAAC u populaciji školske djece u Zagrebu. *Acta Med Croatica* 2003; 57: 281-5.
3. Stipić-Marković A, Pevec B, Radulović Pevec M, Turkalj M, Zimić L, Čvorišćec B. High prevalence of skin sensitization to inhalant allergens in school children from Zagreb, Croatia. *Period Biol* 2007; 109: 161-4.

4. Bachert C, van Cauwenberge P, Khaltaev N; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. In collaboration with the World Health Organization. Executive summary of the workshop report. 7-10 December 1999, Geneva, Switzerland. *Allergy* 2002; 57: 841-55.
5. Pevec B, Radulović Pevec M, Stipić Marković A, Batišta I. Alergija na hranu biljnog podrijetla: jabuka kao model. *Acta Med Croatica* 2008; 62: 481-91.
6. Mikita CP, Padlan EA. Why is there a greater incidence of allergy to the tropomyosin of certain animals than to that of others? *Med Hypotheses* 2007; 69: 1070-3.
7. Metcalfe DD, Baram D, Mekori YA. Mast cells. *Physiol Rev* 1997; 77: 1033-79.
8. Galli SJ, Grimbaldeston M, Tsai M. Immunomodulatory mast cells: negative, as well as positive, regulators of immunity. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 478-86.
9. Okayama Y, Kawakami T. Development, migration, and survival of mast cells. *Immunol Res* 2006; 34: 97-115.
10. Falcone FH, Haas H, Gibbs BF. The human basophil: a new appreciation of its role in immune responses. *Blood* 2000; 96: 4028-38.
11. Rivera J, Fierro NA, Olivera A, Suzuki R. New insights on mast cell activation via the high affinity receptor for IgE. *Adv Immunol* 2008; 98: 85-120.
12. Abramson J, Pecht I. Regulation of the mast cell response to the type 1 Fcε receptor. *Immunol Rev* 2007; 217: 231-54.
13. Kambayashi T, Koretzky GA. Proximal signaling events in FcεRI-mediated mast cell activation. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 544-52.
14. Kopeć A, Panaszek B, Fal AM. Intracellular signaling pathways in IgE-dependent mast cell activation. *Arch Immunol Ther Exp* 2006; 54: 393-401.
15. Rivera J, Olivera A. Src family kinases and lipid mediators in control of allergic inflammation. *Immunol Rev* 2007; 217: 255-68.
16. Gilfillan AM, Rivera J. The tyrosine kinase network regulating mast cell activation. *Immunol Rev* 2009; 228: 149-69.
17. Siraganian RP, de Castro RO, Barbu EA, Zhang J. Mast cell signaling: The role of protein tyrosine kinase Syk, its activation and screening methods for new pathway participants. *FEBS Lett* 2010; 584: 4933-40.
18. Kalesnikoff J, Baur N, Leitges M i sur. SHIP negatively regulates IgE + antigen-induced IL-6 production in mast cells by inhibiting NF-κB activity. *J Immunol* 2002; 168: 4737-46.
19. Huber M, Helgason CD, Damen JE, Liu L, Humphries RK, Krystal G. The src homology 2-containing inositol phosphatase (SHIP) is the gatekeeper of mast cell degranulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 11330-5.
20. Huber M, Kalesnikoff J, Reth M, Krystal G. The role of SHIP in mast cell degranulation and IgE-induced mast cell survival. *Immunol Lett* 2002; 82: 17-21.
21. Malveaux FJ, Conroy MC, Adkinson NF Jr, Lichtenstein LM. IgE receptors on human basophils. Relationship to serum IgE concentration. *J Clin Invest* 1978; 62: 176-81.
22. Saini SS, Klion AD, Holland SM, Hamilton RG, Bochner BS, MacGlashan DW Jr. The relationship between serum IgE and surface levels of FcεR on human leukocytes in various diseases: correlation of expression with FcεRI on basophils but not on monocytes or eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 514-20.
23. Pawankar R, Okuda M, Yssel H, Okumura K, Ra C. Nasal mast cells in perennial allergic rhinitis exhibit increased expression of the FcεRI, CD40L, IL-4, and IL-13, and can induce IgE synthesis in B cells. *J Clin Invest* 1997; 99: 1492-9.
24. MacGlashan D Jr, Xia HZ, Schwartz LB, Gong J. IgE-regulated loss, not IgE-regulated synthesis, controls expression of FcεRI in human basophils. *J Leukoc Biol* 2001; 70: 207-18.
25. MacGlashan DW Jr. Endocytosis, recycling, and degradation of unoccupied FcεRI in human basophils. *J Leukoc Biol* 2007; 82: 1003-10.
26. Mora J, Riggs EK, Fu J i sur. Expression of the high affinity IgE receptor by neutrophils of individuals with allergic asthma is both minimal and insensitive to regulation by serum IgE. *Clin Immunol* 2009; 132: 132-40.
27. Kepley CL, Youssef L, Andrews RP, Wilson BS, Oliver JM. Syk deficiency in nonreleaser basophils. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 279-84.
28. Kumar P, Singh B, Lal R, Rembhotkar GW, Singh AB. Histamine releasability and expression of Lyn and Syk kinases in Indian subjects and role of less potent IL-3 in non-releaser basophils. *Cytokine* 2007; 37: 200-5.
29. MacGlashan DW Jr. Relationship between spleen tyrosine kinase and phosphatidylinositol 5' phosphatase expression and secretion from human basophils in the general population. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 626-33.
30. MacGlashan D Jr, Miura K. Loss of syk kinase during IgE-mediated stimulation of human basophils. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1317-24.
31. Gibbs BF, Råthling A, Zillikens D, Huber M, Haas H. Initial FcεRI-mediated signal strength plays a key role in regulating basophil signaling and deactivation. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1060-7.
32. Haddon DJ, Antignano F, Hughes MR i sur. SHIP1 is a repressor of mast cell hyperplasia, cytokine production, and allergic inflammation *in vivo*. *J Immunol* 2009; 183: 228-36.
33. Saini SS, Paterniti M, Vasagar K, Gibbons SP Jr, Sterba PM, Vonakis BM. Cultured peripheral blood mast cells from chronic idiopathic urticaria patients spontaneously degranulate upon IgE sensitization: Relationship to expression of Syk and SHIP-2. *Clin Immunol* 2009; 132: 342-8.
34. Leung WH, Bolland S. The inositol 5'-phosphatase SHIP-2 negatively regulates IgE-induced mast cell degranulation and cytokine production. *J Immunol* 2007; 179: 95-102.
35. Berton G, Mócsai A, Lowell CA. Src and Syk kinases: key regulators of phagocytic cell activation. *Trends Immunol* 2005; 26: 208-14.
36. Yanagi S, Inatome R, Takano T, Yamamura H. Syk expression and novel function in a wide variety of tissues. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 288: 495-8.
37. Yanagi S, Sada K, Tohyama Y i sur. Translocation, activation and association of protein-tyrosine kinase (p72syk) with phosphatidylinositol 3-kinase are early events during platelet activation. *Eur J Biochem* 1994; 224: 329-33.

38. Anderson RA, Boronenkov IV, Doughman SD, Kunz J, Loijens JC. Phosphatidylinositol phosphate kinases, a multifaceted family of signaling enzymes. *J Biol Chem* 1999; 274: 9907-10.
39. Rameh LE, Cantley LC. The role of phosphoinositide 3-kinase lipid products in cell function. *J Biol Chem* 1999; 274: 8347-50.
40. Krystal G. Lipid phosphatases in the immune system. *Semin Immunol* 2000; 12: 397-403.
41. Rauh MJ, Kalesnikoff J, Hughes M, Sly L, Lam V, Krystal G. Role of Src homology 2-containing-inositol 5'-phosphatase (SHIP) in mast cells and macrophages. *Biochem Soc Trans* 2003; 31: 286-91.
42. Leung WH, Tarasenko T, Bolland S. Differential roles for the inositol phosphatase SHIP in the regulation of macrophages and lymphocytes. *Immunol Res* 2009; 43: 243-51.
43. Holgate S, Casale T, Wenzel S, Bousquet J, Deniz Y, Reiser C. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 459-65.
44. MacGlashan DW Jr, Bochner BS, Adelman DC i sur. Down-regulation of FcεRI expression on human basophils during *in vivo* treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol* 1997; 158: 1438-45.
45. Lin H, Boesel KM, Griffith DT i sur. Omalizumab rapidly decreases nasal allergic response and FcεRI on basophils. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 297-302.
46. Prussin C, Griffith DT, Boesel KM, Lin H, Foster B, Casale TB. Omalizumab treatment downregulates dendritic cell FcεRI expression. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 1147-54.
47. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest* 2011; 139: 28-35.
48. Ben-Shoshan M. Omalizumab for asthma: indications, off-label uses and future directions. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2010; 4: 183-92.
49. Kopp MV. Omalizumab: Anti-IgE therapy in allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011; 11: 101-6.
50. Masuda ES, Schmitz J. Syk inhibitors as treatment for allergic rhinitis. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21: 461-7.
51. Rossi AB, Herlaar E, Braselmann S i sur. Identification of the Syk kinase inhibitor R112 by a human mast cell screen. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 749-55.
52. Guyer B, Shimamoto S, Bradhurst A, Grossbard E, Dreskin SC, Nelson HS. The effect of a novel inhibitor of mast cell activation on mediators, symptoms, and nasal patency in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113 (Supl.): S28-9.
53. Meltzer EO, Berkowitz RB, Grossbard EB. An intranasal Syk-kinase inhibitor (R112) improves the symptoms of seasonal allergic rhinitis in a park environment. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 791-6.
54. Matsubara S, Li G, Takeda K i sur. Inhibition of spleen tyrosine kinase prevents mast cell activation and airway hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 56-63.
55. Ong CJ, Ming-Lum A, Nodwell M i sur. Small-molecule agonists of SHIP1 inhibit the phosphoinositide 3-kinase pathway in hematopoietic cells. *Blood* 2007; 110: 1942-9.
56. Duan W, Aguinaldo Datiles AMK, Leung BP, Vlahos CJ, Wong WSE. An anti-inflammatory role for a phosphoinositide 3-kinase inhibitor LY294002 in a mouse asthma model. *Int Immunopharmacol* 2005; 5: 495-502.
57. Rückle T, Schwarz MK, Rommel C. PI3Kγ inhibition: towards an 'aspirin of the 21st century'? *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 903-18.
58. Pevec B, Radulovic Pevec M, Stipic, Markovic A i sur. House dust mite-specific immunotherapy alters the basal expression of T regulatory and FcεRI pathway genes. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; u tisku.

S U M M A R Y

THE HIGH-AFFINITY IgE-RECEPTOR SIGNALING PATHWAY IN THE TREATMENT OF ALLERGIES

B. PEVEC, M. RADULOVIĆ PEVEC, A. STIPIĆ MARKOVIĆ AND I. BATIŠTA¹

*Department of Clinical Immunology, Pulmology and Rheumatology, and
¹Immunological Laboratory, Sveti Duh University Hospital, Zagreb, Croatia*

The rise in a prevalence of allergic diseases observed in industrialized countries over many years, and generally a rising number of the patients, require constant searching for newer and better ways of treatment. The central event in the formation of the allergic inflammation, the activation of mast cells and basophils, is mediated by signaling through the high-affinity IgE receptor, FcεRI. The signaling starts by cross-linking of receptor-bound IgE with an allergen. This initiates a cascade of signaling events that activates the cell and ultimately causes the release of mediators responsible for allergic responses. The major flaw of medications traditionally used for the treatment of allergies is their orientation to single mediators, and not to the whole sequence of complex events leading to the onset of early and late symptoms. The aim of this paper was to review a complex sequence of events from the allergen binding to the onset of symptoms, highlighting the importance of the IgE-receptor signaling pathway in searching for new therapeutic modalities.

Key words: IgE-receptor, PI3K, FcεRI, SHIP, allergy, mast cell, basophil