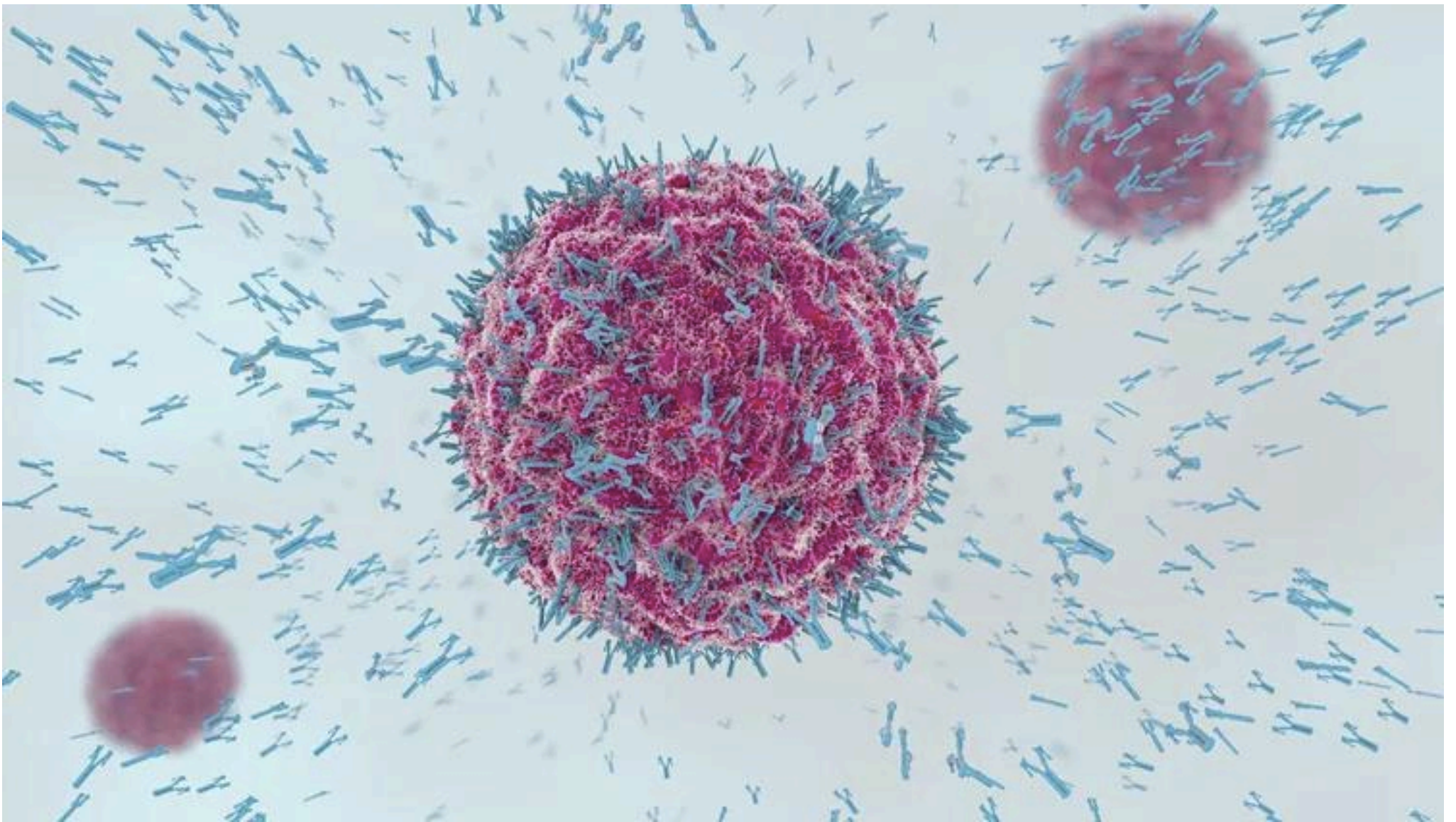


Codice OPIS 2024-25

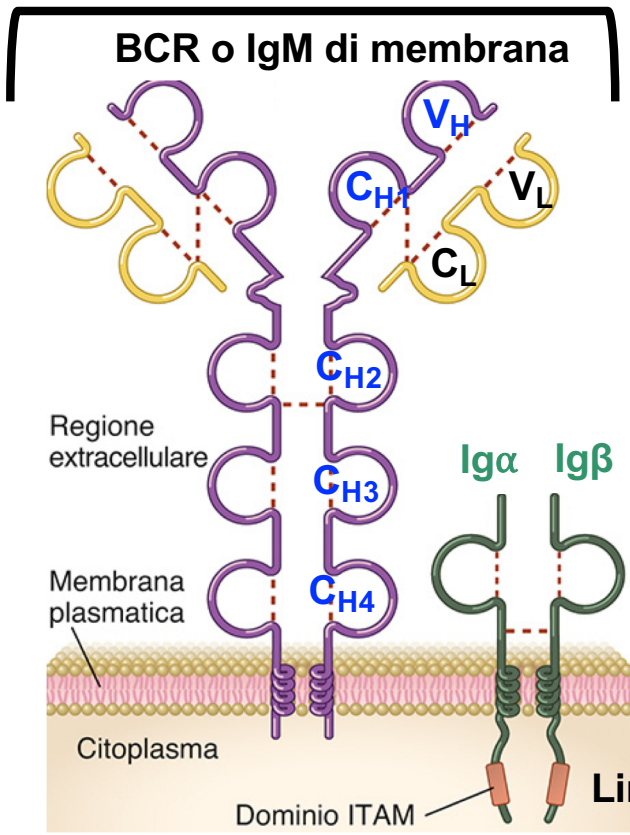
5BFX9D8

**MECCANISMI CELLULARI E MOLECOLARI
DELLA RISPOSTA IMMUNE (1047783)**

SCIENZE BIOLOGICHE (30857)



**BCR, linfociti B e
risposte anticorpali**



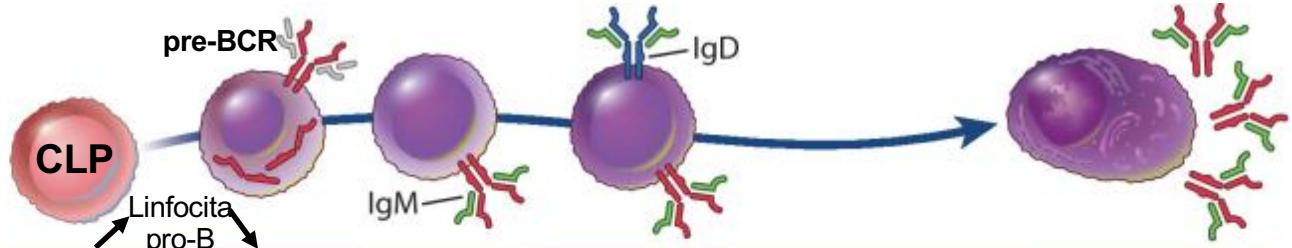
BCR (B cell receptor)

Complesso recettoriale per l'antigene dei linfociti B.

Le IgM espresse sulla superficie dei linfociti B naive maturi sono associate alle molecole non polimorfe **Igα** e **Igβ** che contengono nelle loro code citoplasmatiche le sequenze ITAM in grado di trasdurre il segnale.

Si noti la similitudine con il complesso recettoriale del linfocita T.

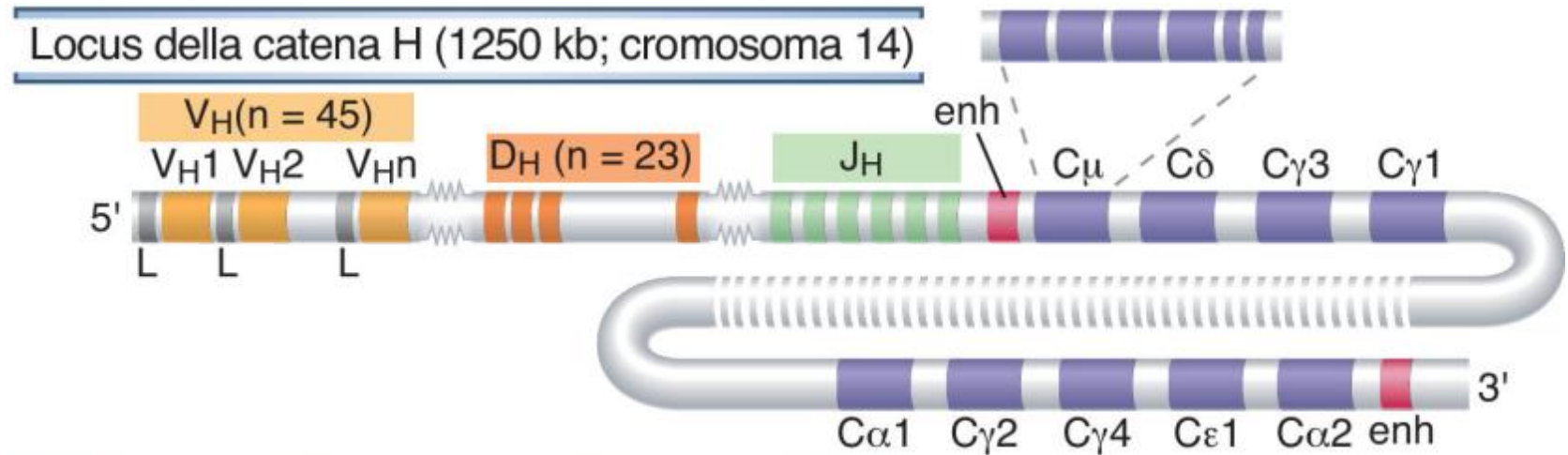
Espressione delle immunoglobuline (Ig) durante la maturazione dei linfociti B



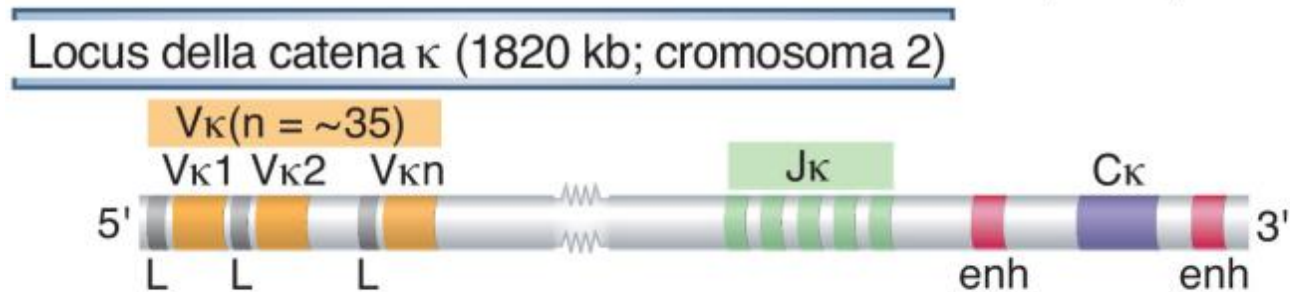
Stadio di maturazione	Cellula staminale	Linfocita pre-B	Linfocita B immaturo	Linfocita B maturo	Linfocita B attivato	Cellula secernente anticorpi
Profilo di produzione delle immunoglobuline	Nessuna	Catena pesante μ citoplasmatica	IgM di membrana	IgM, IgD di membrana	Basso livello di secrezione delle Ig; scambio isotipico delle catene pesanti; maturazione dell'affinità	Elevato livello di secrezione delle Ig; ridotto livello di espressione delle Ig di membrana

Organizzazione dei loci per le Ig umane (in configurazione germinativa)

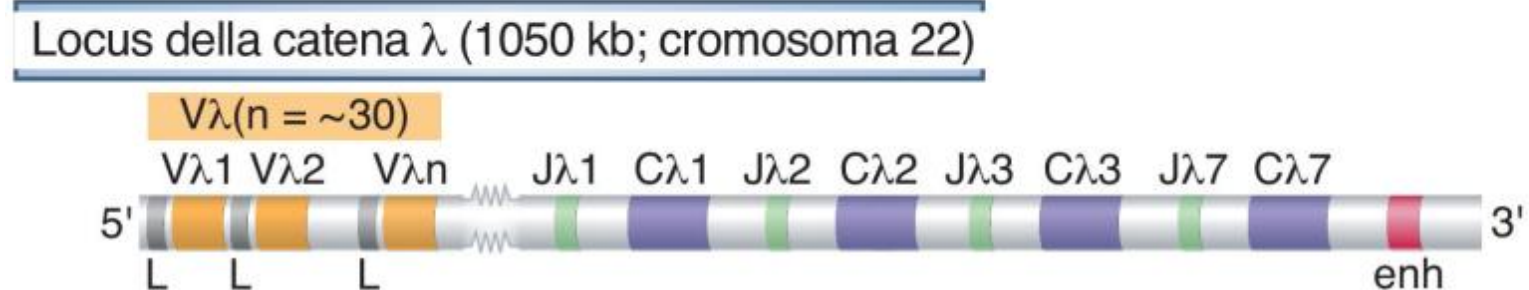
Crom. 14



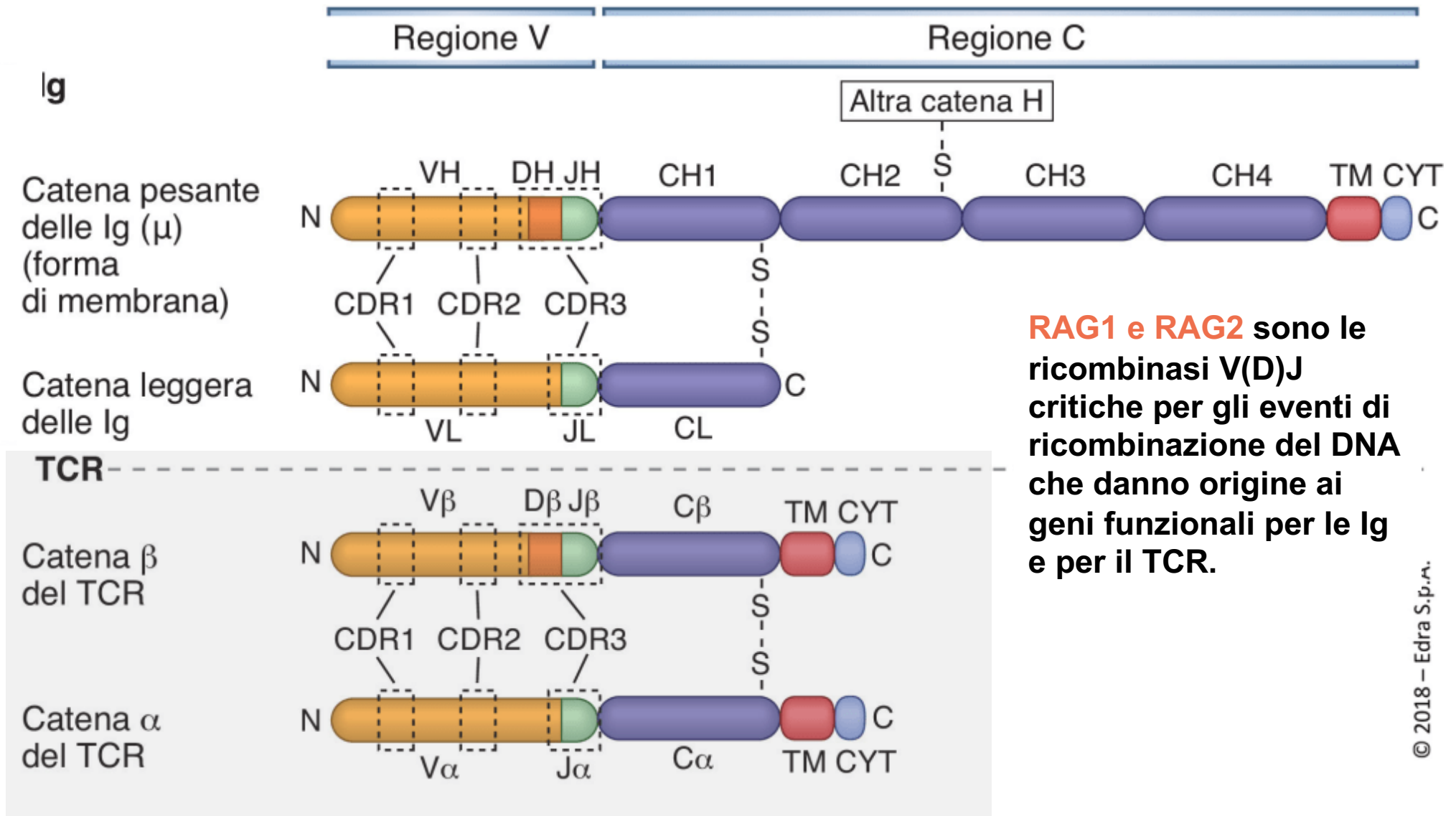
Crom. 2



Crom. 22



Domini delle immunoglobuline e confronto con il TCR

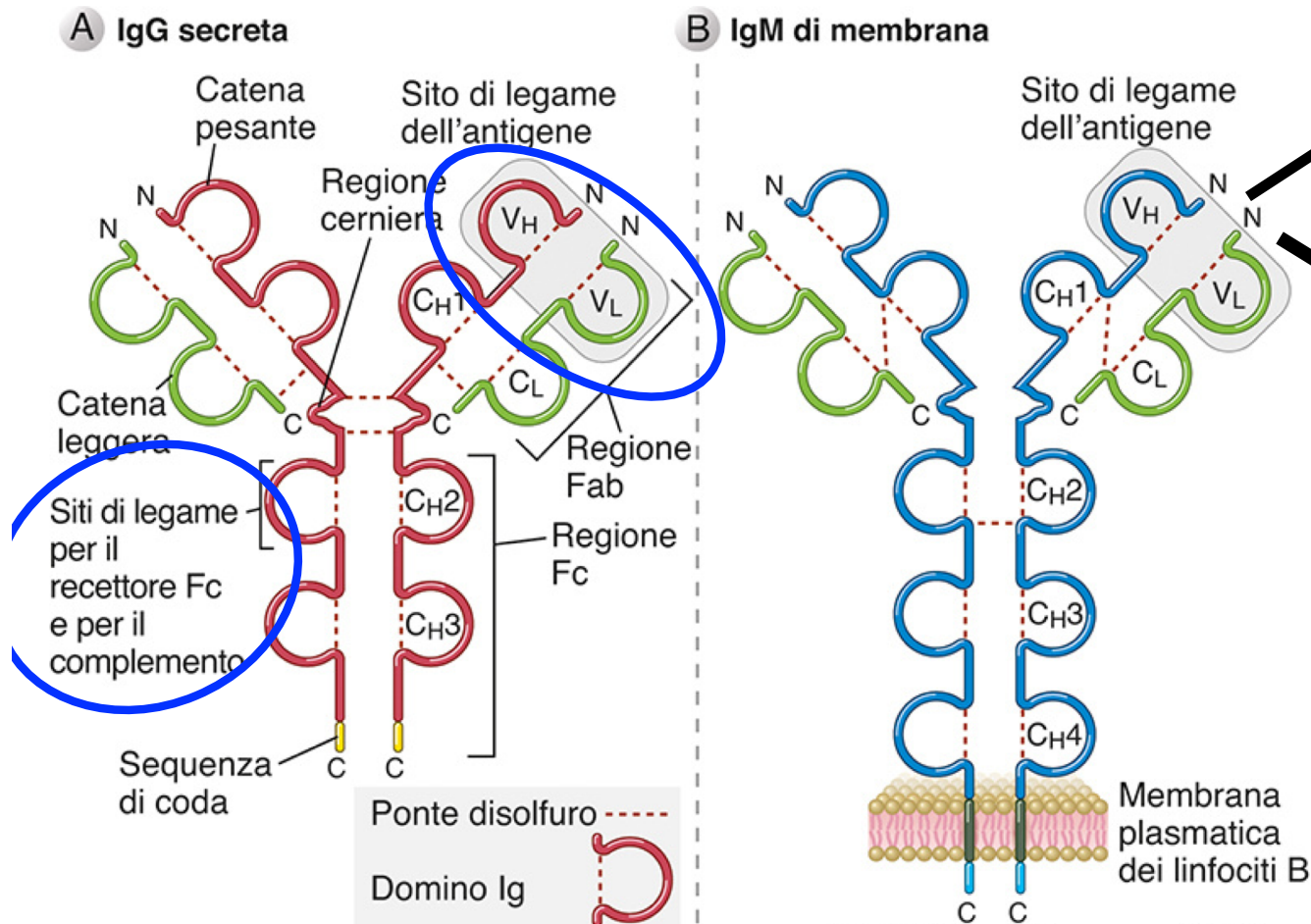


RAG1 e RAG2 sono le ricombinasi V(D)J critiche per gli eventi di ricombinazione del DNA che danno origine ai geni funzionali per le Ig e per il TCR.

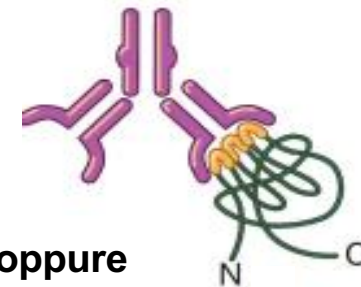
Gli anticorpi o immunoglobuline (Ab o Ig)

- **Immunoglobulina legata alla membrana o BCR** sui linfociti B naive (IgM) funziona come recettore per l'Ag → la stimolazione induce il differenziamento in plasmacellule secernenti Ab.
- **Gli anticorpi (Abs) secreti** si accumulano nel **plasma** (parte fluida del sangue), nel **liquido interstiziale** e nelle **secrezioni mucosali (IgA)**.
- Siero contenente Ab specifici per un Ag è detto **antisiero** e la **sierologia** è lo studio degli Ab e del loro legame agli Ag
- in un individuo adulto sono prodotti **2-3 g di Abs** al giorno principalmente **IgA** prodotte dai linfociti B mucosali e **IgG** nel siero.

Struttura di base delle immunoglobuline o anticorpi

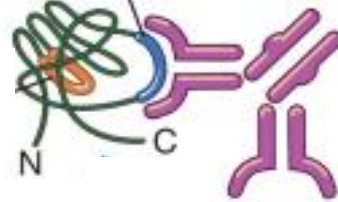


Determinante conformazionale

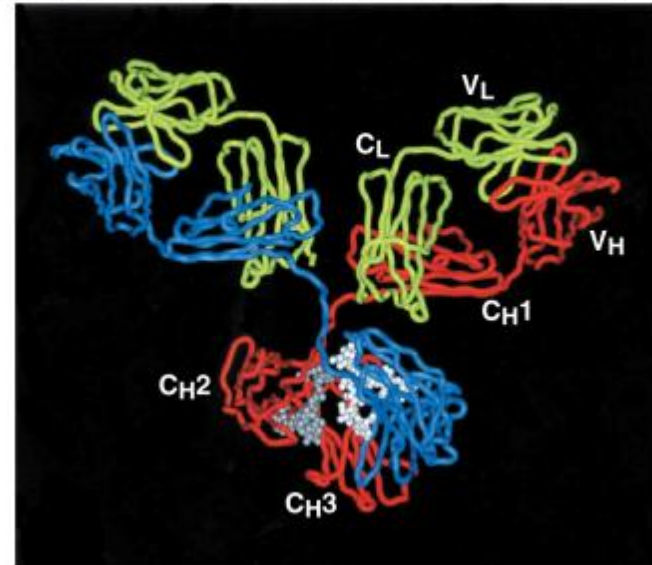


Determinante lineare

Determinante accessibile






Struttura cristallina di una IgG secreta

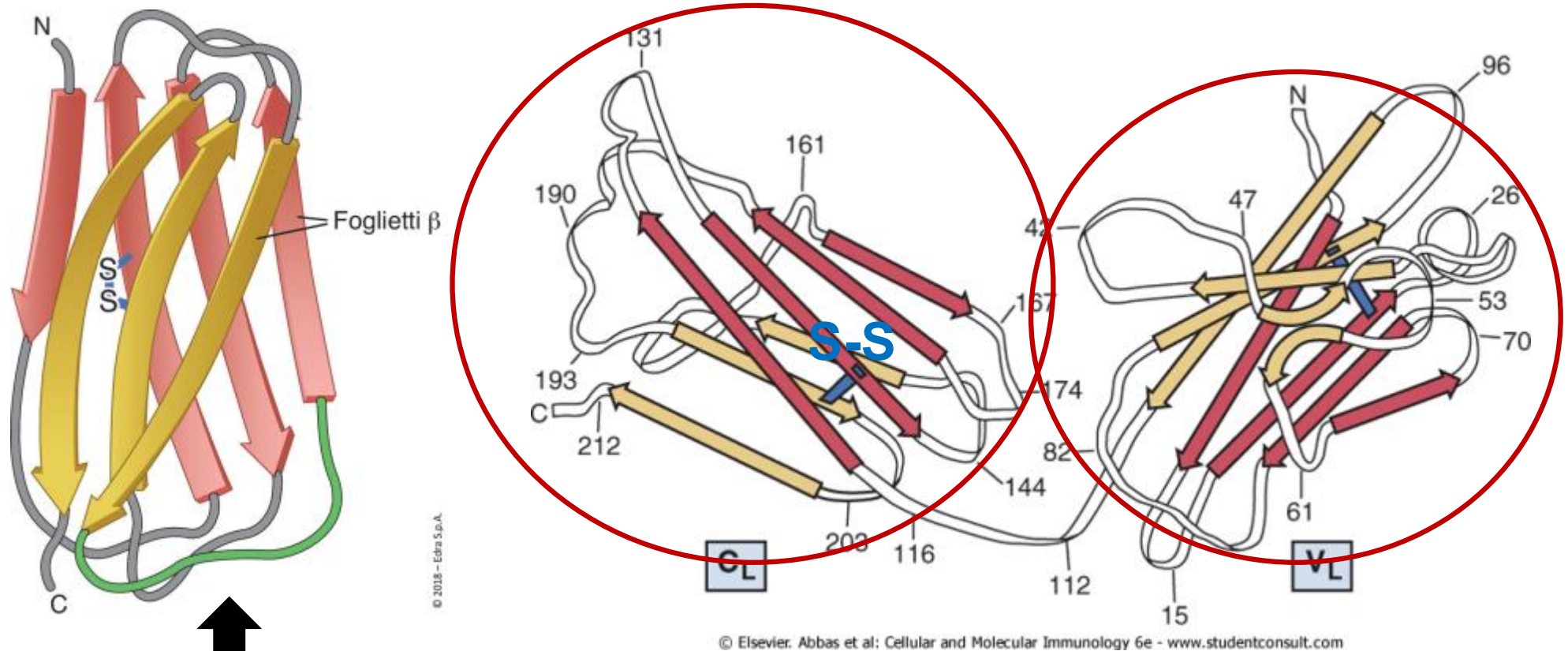


Molecola simmetrica: **due catene pesanti identiche (H)** e **due catene leggere (L) identiche di tipo κ o λ** e ciascuna costituita da domini omologhi ripetuti di circa 110 aa chiamati domini **Ig**

Caratteristiche di legame delle molecole del sistema immunitario che riconoscono l'antigene

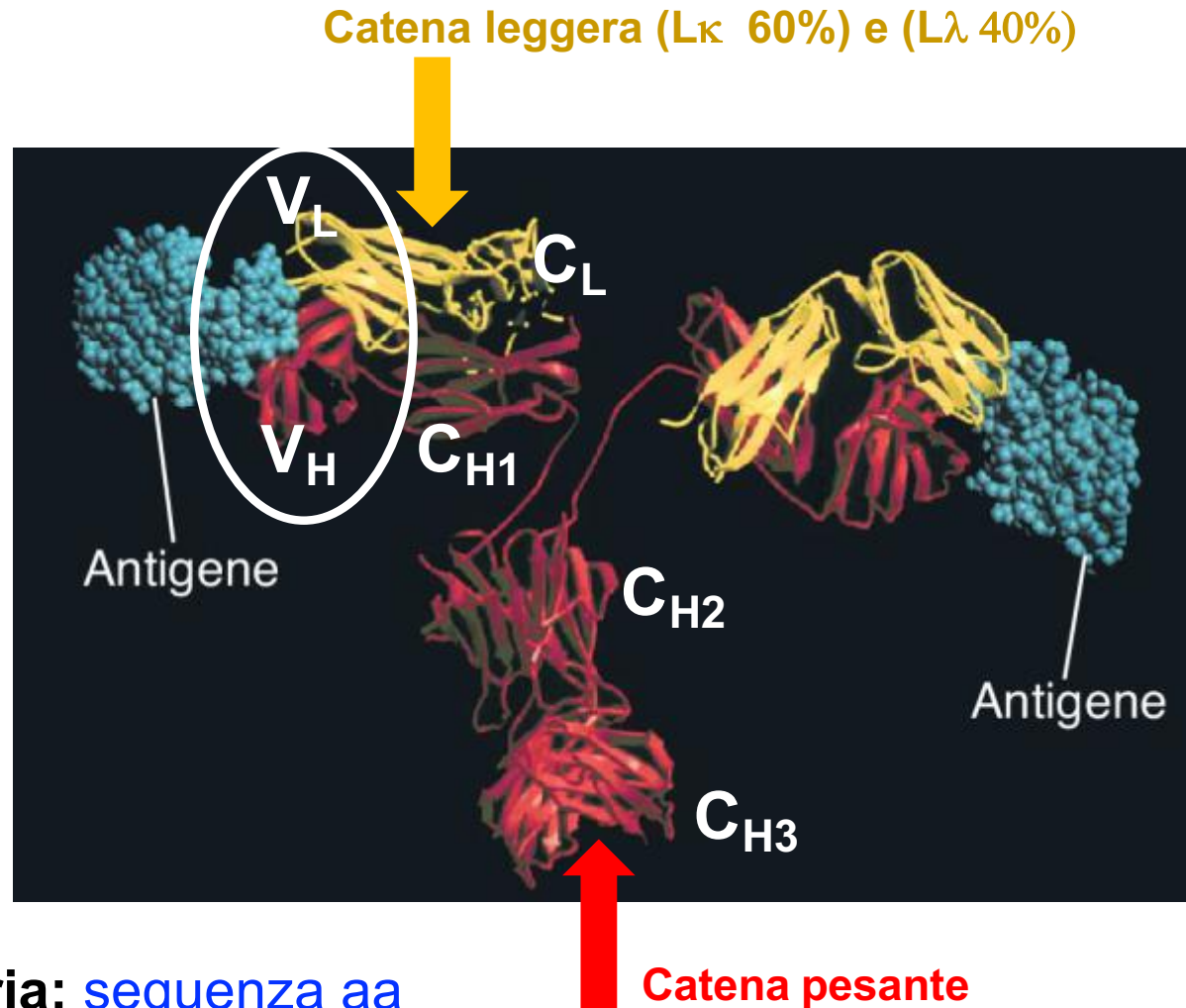
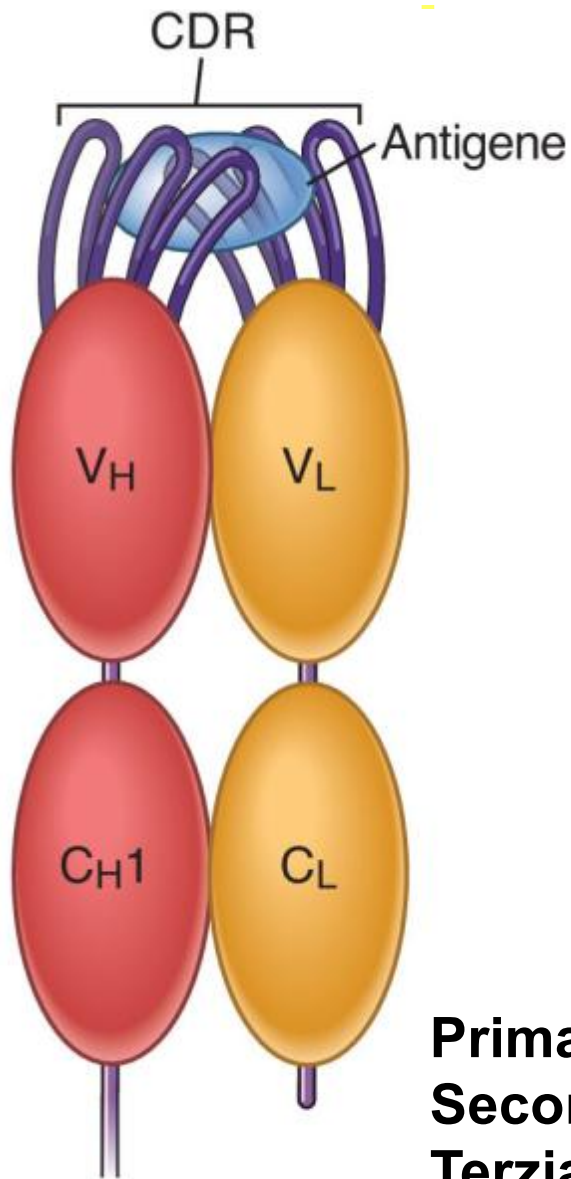
Caratteristica	Molecola che lega l'antigene		
	Immunoglobulina (Ig) 	Recettore delle cellule T (TCR)* 	Molecola MHC* 
Sito di legame	Costituito da tre CDR in V_H e da tre CDR in V_L	Costituito da tre CDR in V_α e da tre CDR in V_β	Tasca di legame dei peptidi costituita dalle catene $\alpha 1$ e $\alpha 2$ (classe I) o da $\alpha 1$ e $\beta 1$ (classe II)
Natura dell'antigene che può essere legato	Macromolecole (proteine, lipidi, polisaccaridi) e piccoli composti chimici	Complessi peptide-MHC	Peptidi
Natura dei determinanti antigenici riconosciuti	Determinanti lineari e conformazionali di varie macromolecole e composti chimici	Determinanti lineari dei peptidi; solamente 2 o 3 residui aminoacidici di un peptide legato a una molecola MHC	Determinanti lineari dei peptidi; solamente alcuni residui aminoacidici di un peptide
Affinità del legame	K_d 10^{-7} - 10^{-11} M; l'affinità media delle Ig aumenta nel corso della risposta immunitaria	K_d 10^{-5} - 10^{-7} M	K_d 10^{-6} - 10^{-9} M; legame estremamente stabile
On-rate e off-rate	On-rate rapido, off-rate variabile	On-rate lento, off-rate lento	On-rate lento, off-rate molto lento
<p>*La struttura e le funzioni dell'MHC e delle molecole TCR sono trattate nei Capitoli 6 e 7, rispettivamente. CDR (<i>Complementary-Determining Region</i>), regione determinante la complementarità; K_d, costante di dissociazione; MHC (<i>Major Histocompatibility Complex</i>), complesso maggiore di istocompatibilità; V_H, dominio variabile delle catene pesanti delle Ig; V_L, dominio variabile delle catene leggere delle Ig; V_α, regione variabile della catena α del TCR; V_β, regione variabile della catena β del TCR (N.d.T.).</p>			

Struttura del dominio immunoglobulinico (Ig)



Dominio Ig: globulare, di circa 110 aa, composto da due strati a **foglietti β-planari**, colorati in rosso e giallo uniti da un ponte disolfuro. I foglietti sono costituiti da 3-5 **nastri** antiparalleli sormontati da brevi **anse**.

Struttura Ab



Primaria: sequenza aa

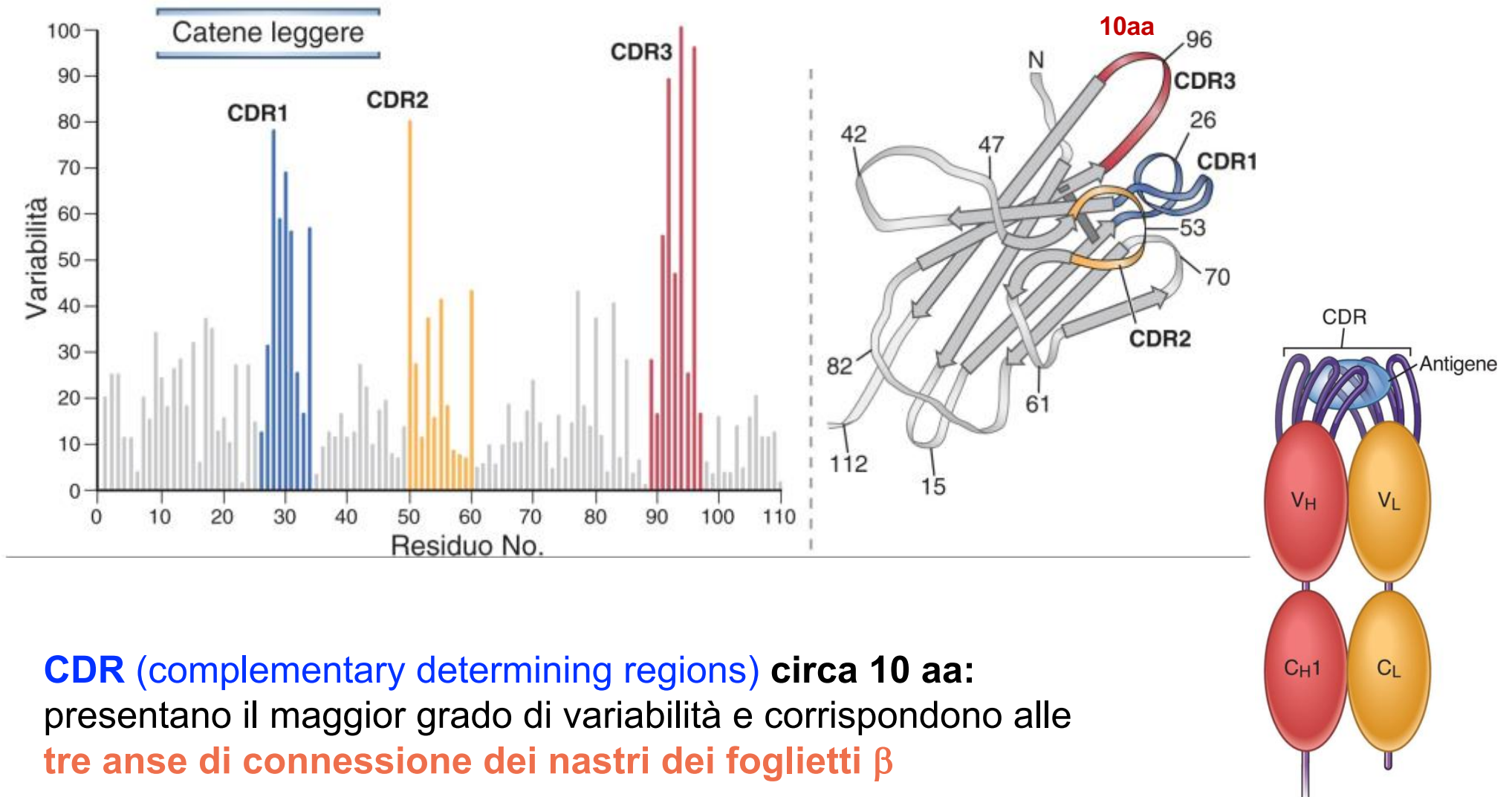
Secondaria: foglietti β

Terziaria: ripiegamento regioni V e C a formare i domini Ig

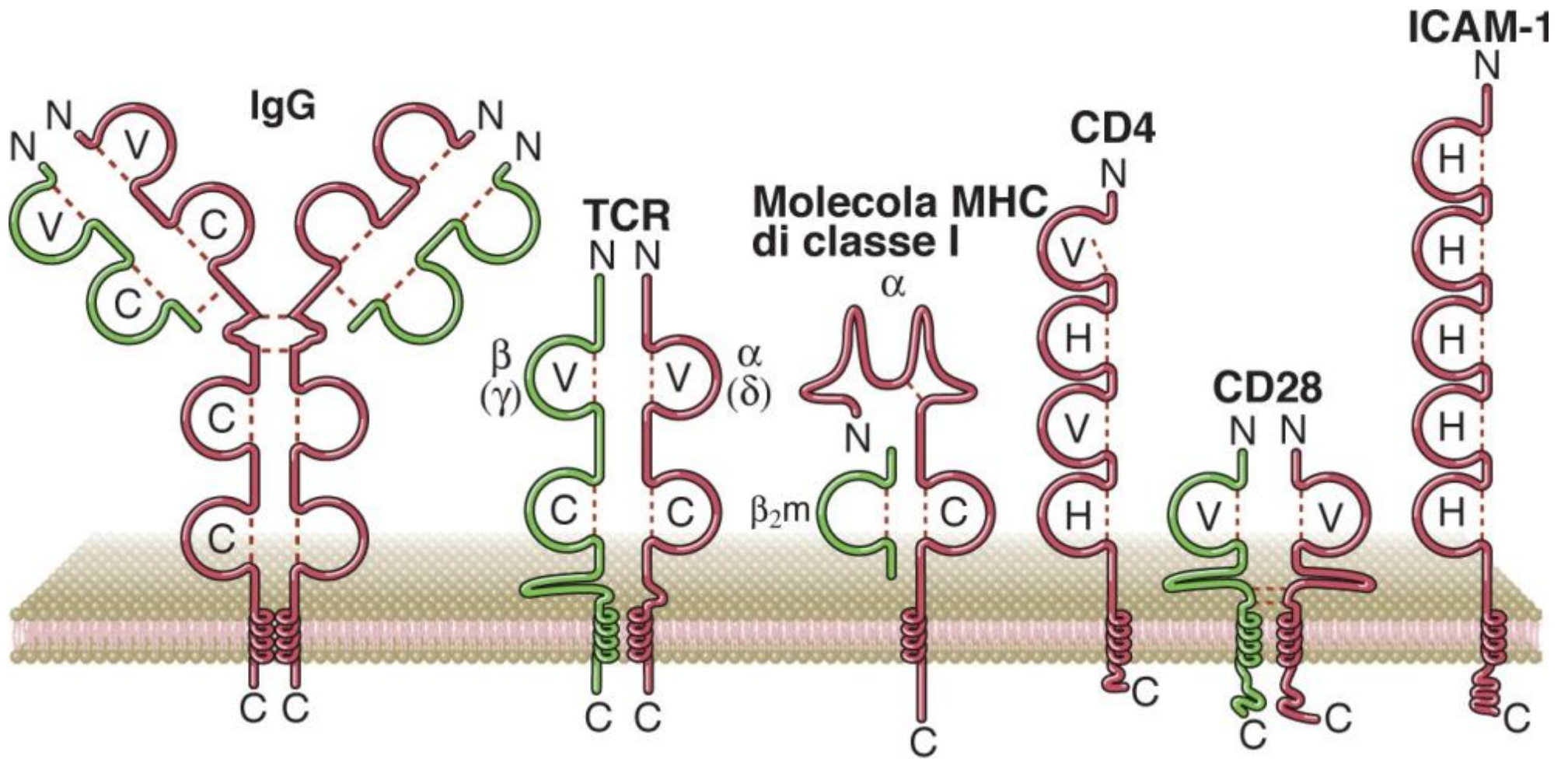
Quaternaria: associazione delle catene L e H per formare le regioni di legame con l'Ag

Le regioni variabili

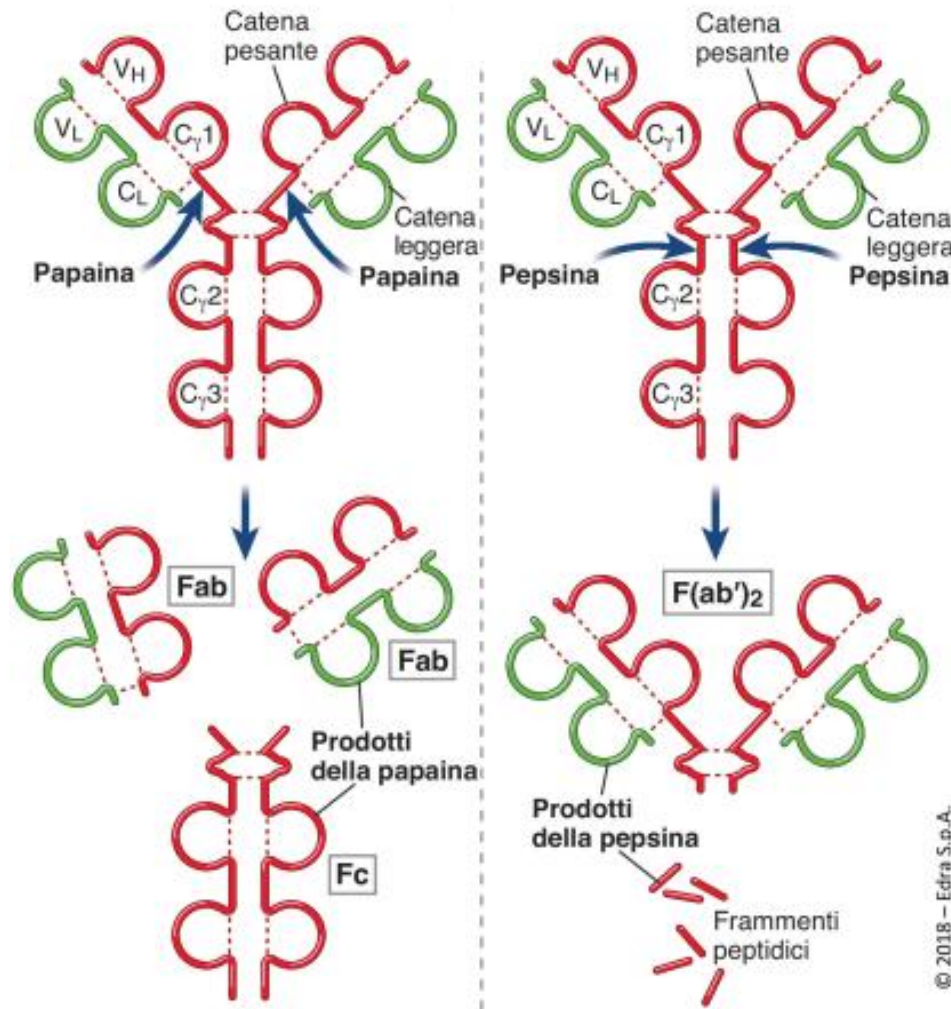
Responsabili dell'interazione specifica con gli Ag e contenenti la maggiore variabilità (**regioni ipervariabili: CDR1, CDR2 e CDR3**)



Esempi di proteine appartenenti alla superfamiglia Ig



Frammenti proteolitici di una IgG

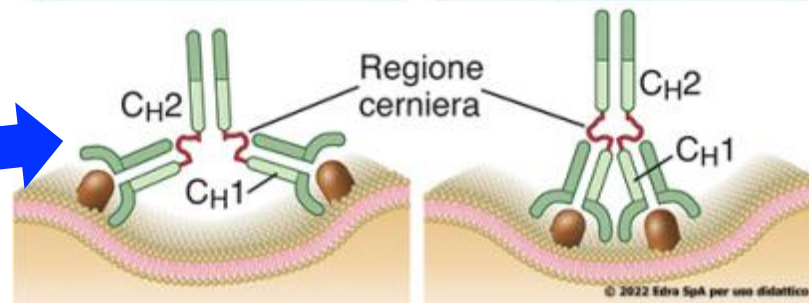


Fc= Frammento cristallizzabile

- Regioni variabili V all’N-terminale e costanti C al C-terminale delle catene pesanti (H) e leggere (L)
- **Le regioni Fab riconoscono l’Ag, le regioni Fc svolgono funzioni effettrici**
- Le catene L hanno 1 dominio V e 1 dominio C
- Le catene H hanno 1 dominio V e 3 o 4 domini C
- V_H e V_L costituiscono il sito di legame per l’Ag
- Digestione con papaina o pepsina crea 2 Fab o Fab₂, rispettivamente, che mantengono la capacità di legare Ag.

© 2018 - Edra S.p.A.

Antigeni ben distanziati sulla superficie cellulare Antigeni strettamente ravvicinati sulla superficie cellulare

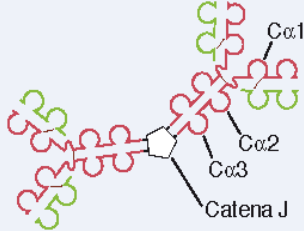
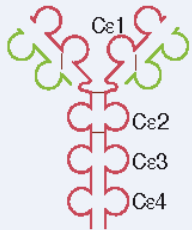
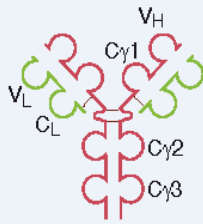
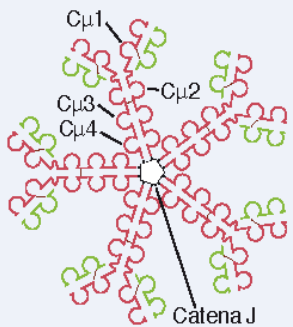


Flessibilità degli anticorpi

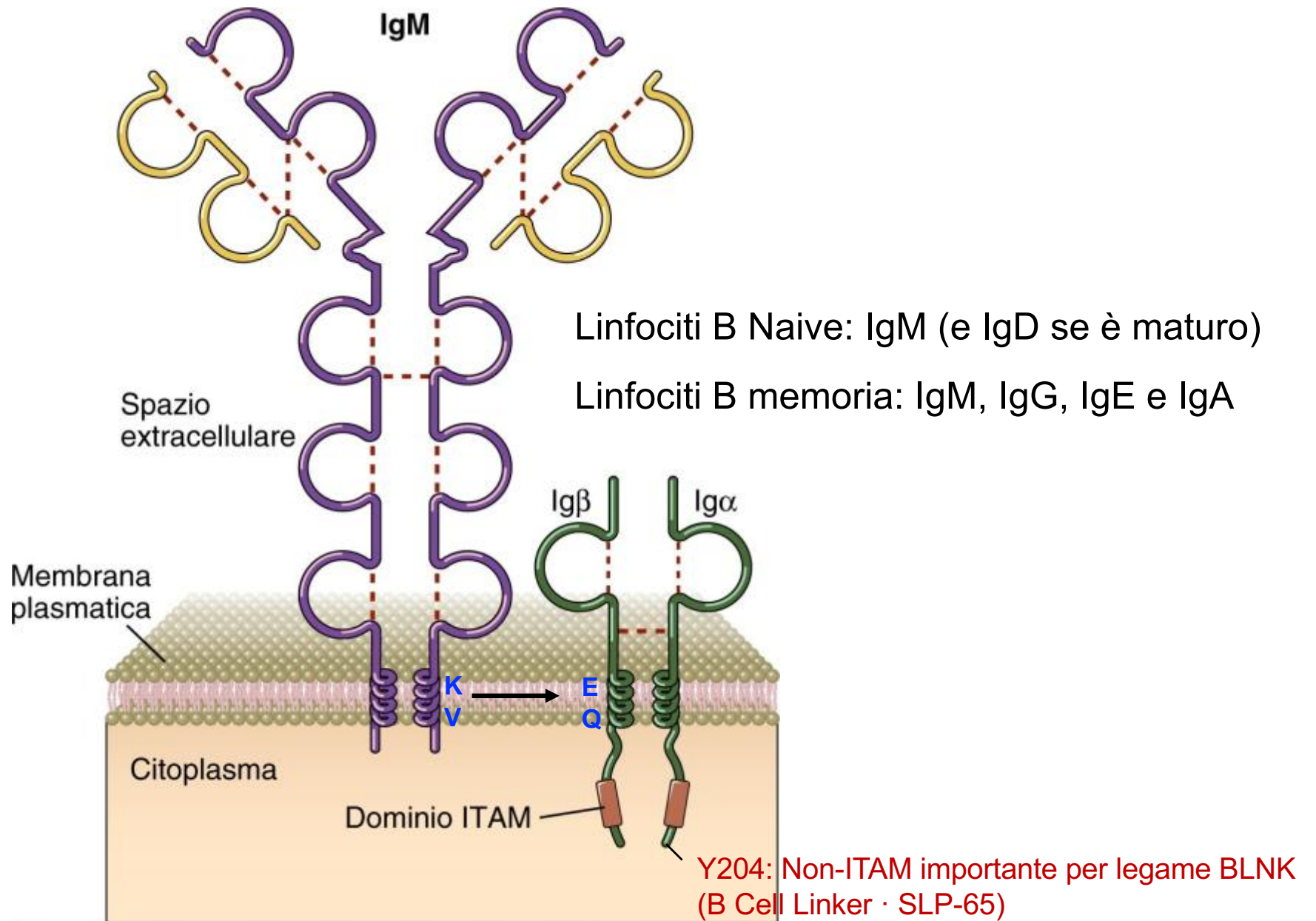


© 2022 Edra SpA per uso didattico

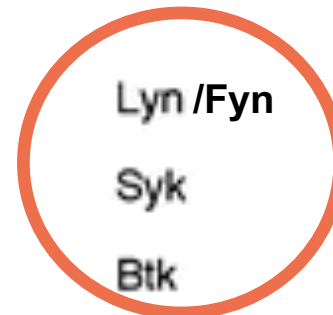
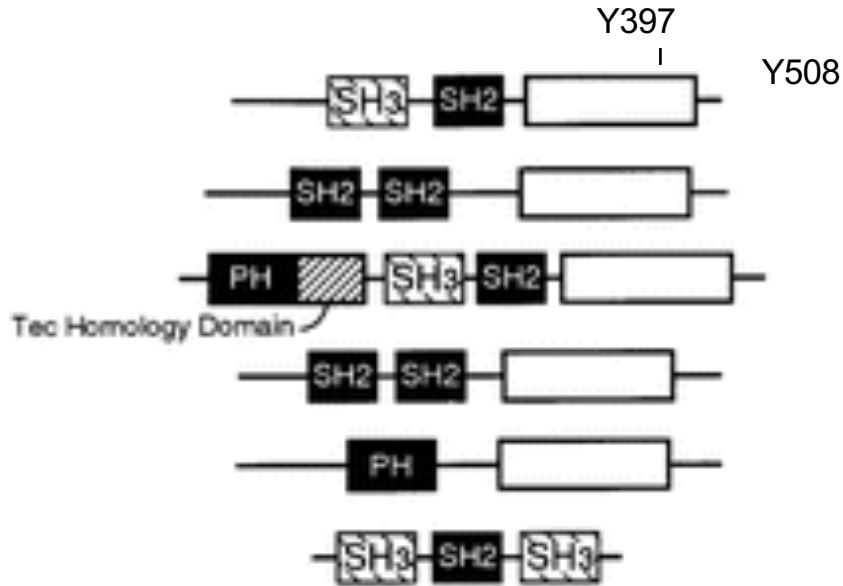
Isotipi o classi degli anticorpi umani

Isotipo dell'anticorpo	Sottotipo (catena H) Sottoclasse	Concentrazione nel siero (mg/mL)	Emivita nel siero (giorni)	Forma secreta		Funzioni
IgA	IgA1,2 (α 1 o α 2)	3,5	6	IgA (dimero) Monomero, dimero,		<ul style="list-style-type: none"> • Immunità delle mucose
IgD	Nessuno (δ)	Tracce	3	Nessuna		<ul style="list-style-type: none"> • Recettore per l'antigene dei linfociti B maturi
IgE	Nessuno (ϵ)	0,05	2	IgE Monomero		<ul style="list-style-type: none"> • Ipersensibilità immediata • Difesa contro gli elminti
IgG	IgG1-4 (γ 1, γ 2, γ 3, o γ 4)	13,5	23	IgG1 Monomero		<ul style="list-style-type: none"> • Opsonizzazione, • Attivazione del complemento • Immunità neonatale • Citotossicità cellulare anticorpo-dipendente • Feedback inibitorio delle cellule B
IgM	Nessuno (μ)	1,5	5	IgM Pentamero		<ul style="list-style-type: none"> • Recettore per l'antigene dei linfociti B naive • Attivazione del complemento

Struttura del complesso recettoriale dei linfociti B



Proteine per la trasduzione del segnale nei linfociti B



SHP-1/ SHP2

Akt

Grb2

BLNK o SLP65

Cbl

PI-3K
(p85 subunit)

PLC- γ 2

SHIP

Vav

Sos

PTKs

PTPase

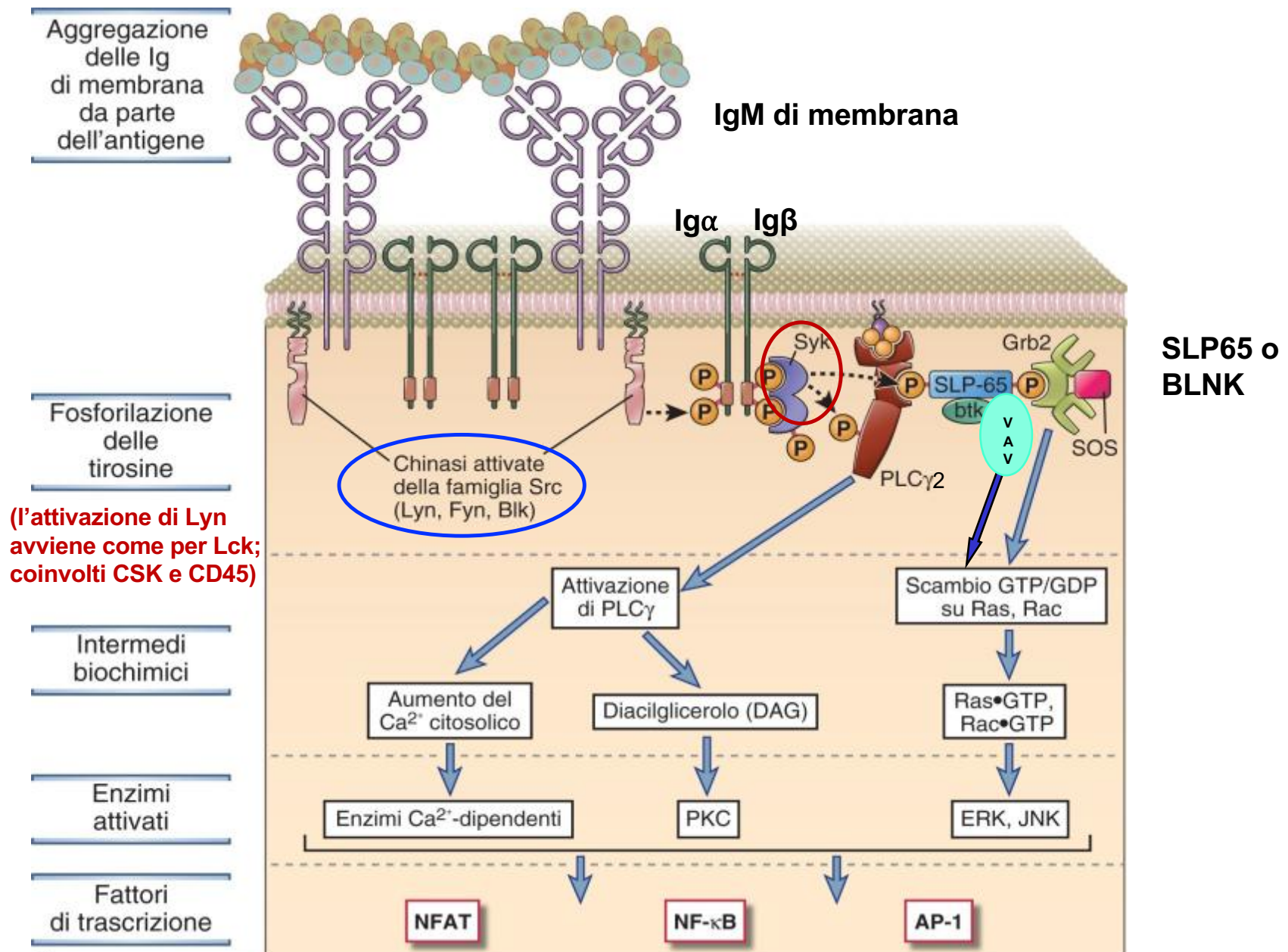
Ser/Thr kinases

Adaptor

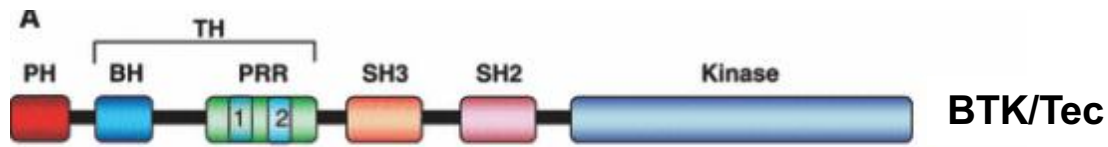
Lipid
metabolizing enzymes

GTPases

Trasduzione del segnale da parte del complesso del BCR

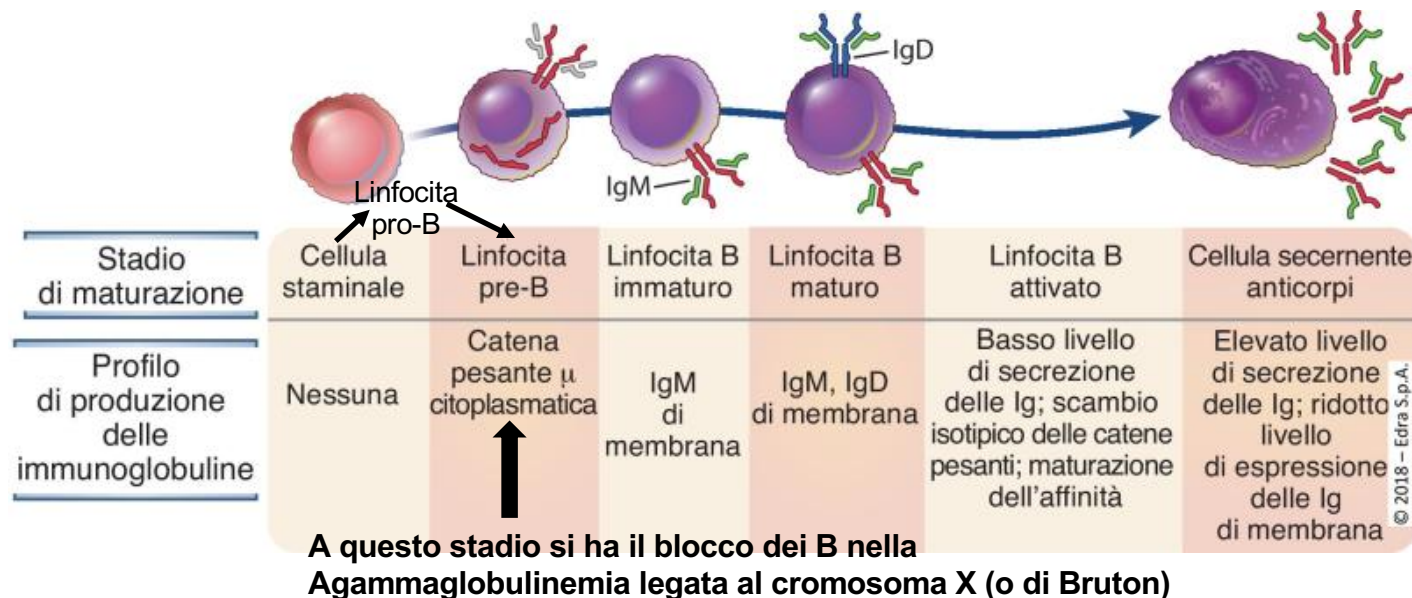


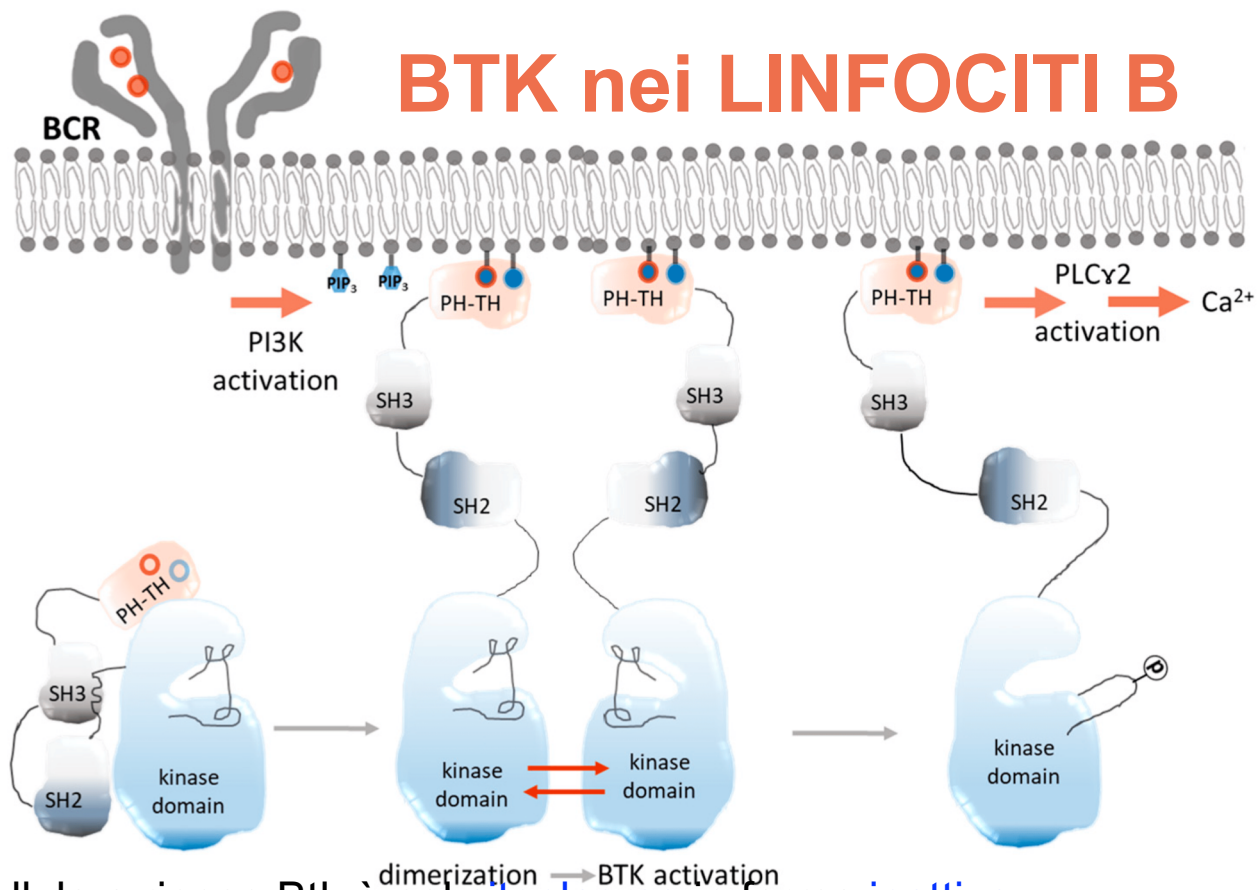
Bruton's tyrosine kinase (BTK)



- Il gene BTK mappa sul cromosoma X ed è stato clonato 1992.
- Sono state identificate oltre 800 mutazioni che causano l'**Agammaglobulinemia legata al cromosoma X (XLA) o di Bruton** nell'uomo.

- Prevalentemente espresso nei linfociti B ma non nelle plasmacellule e regola lo sviluppo, la differenziazione e la segnalazione delle cellule B.
- I topi BTK^{-/-} mostrano **un blocco dello sviluppo** dei linfociti B allo **stadio Pre-B** che porta a una grave riduzione dei linfociti B maturi.
- Il **segno distintivo di XLA è riduzione/assenza di cellule B circolanti**: nessuna produzione di Abs, infezioni batteriche ed enterovirali ricorrenti.
- **Altre mutazioni che inducono up-regolazione della BTK sono legate a tumori a cellule B.**

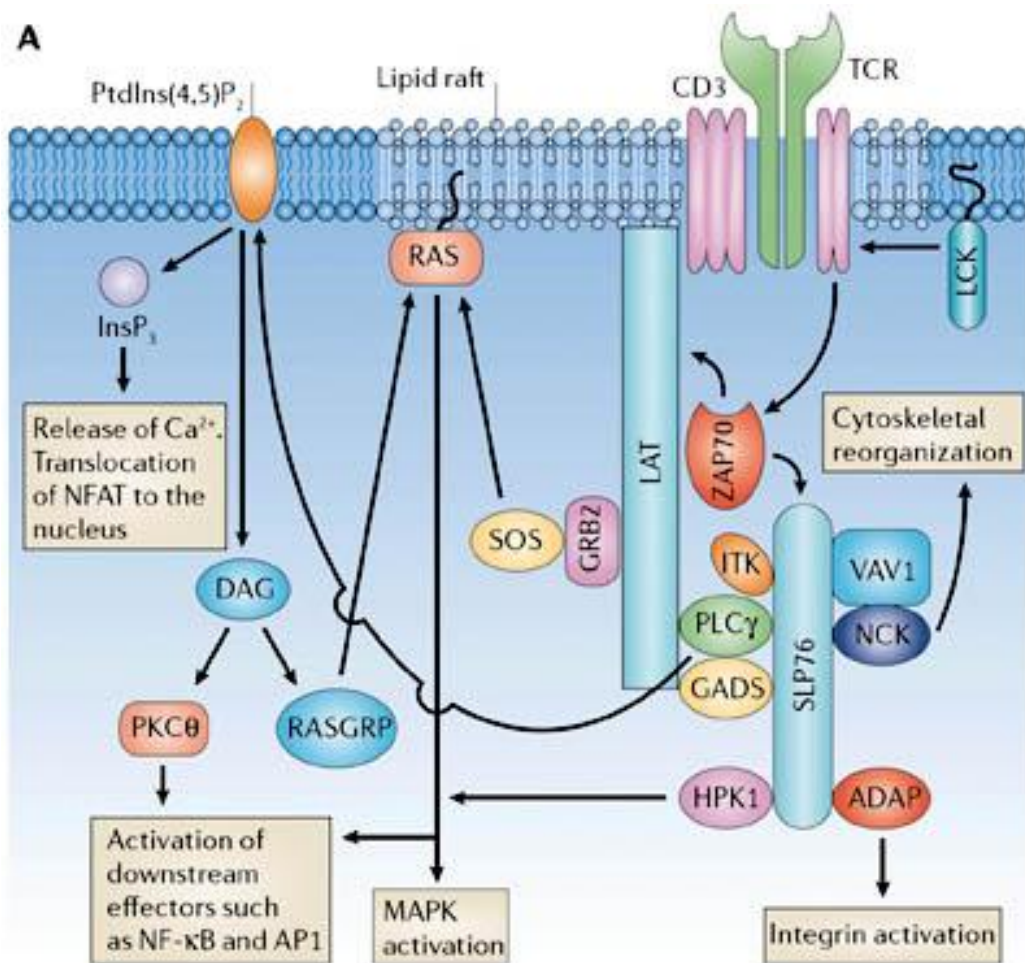




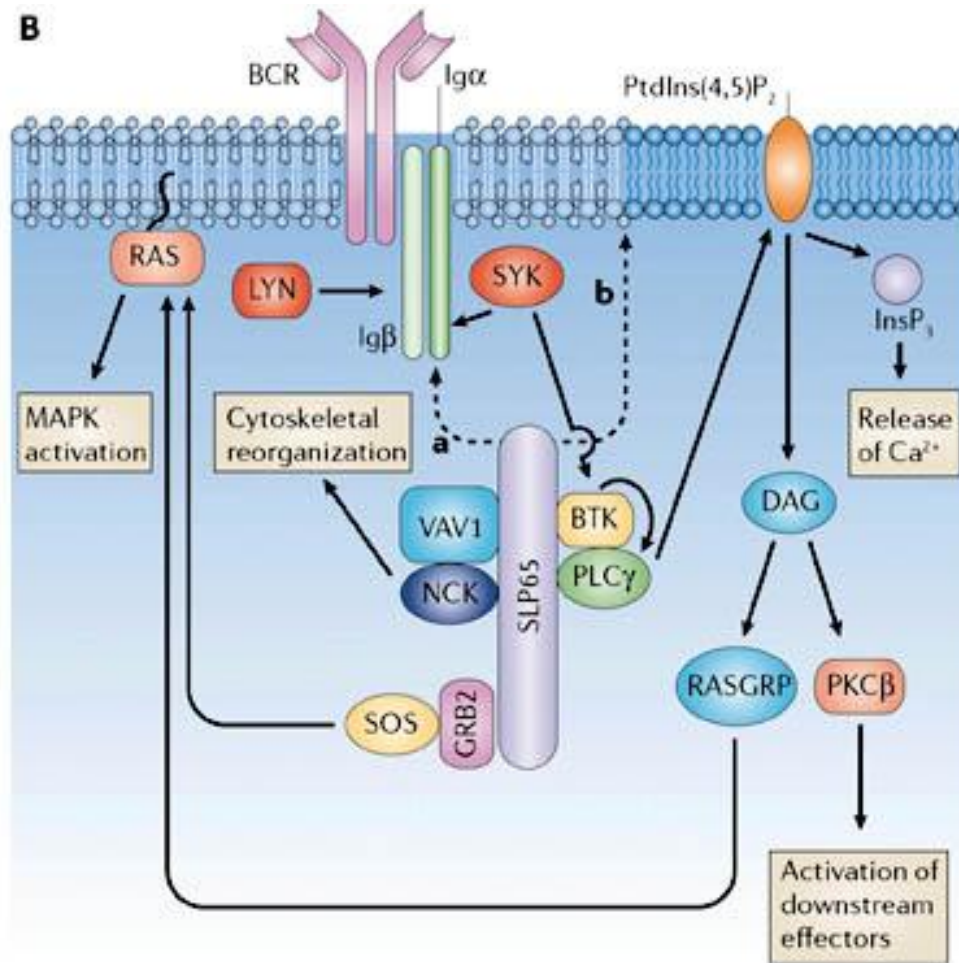
- Nelle cellule a riposo Btk è nel **citoplasma** in forma **inattiva**
- La stimolazione del BCR induce l'attivazione della **PI3K** con **aumento dei PIP3**
- Il legame di Btk ai PIP3 induce un cambiamento conformazionale che permette un **primo evento di fosforilazione da parte delle Src-chinasi**
- il **modulo PH-TH** si lega a **due lipidi PIP3** che innescano la **dimerizzazione** del modulo BTK PH-TH sulla membrana
- Questo a sua volta **attiva BTK** mediante trans-autofosforilazione
- BTK **fosforila PLC γ 2** e la attiva

TCR e BCR a confronto

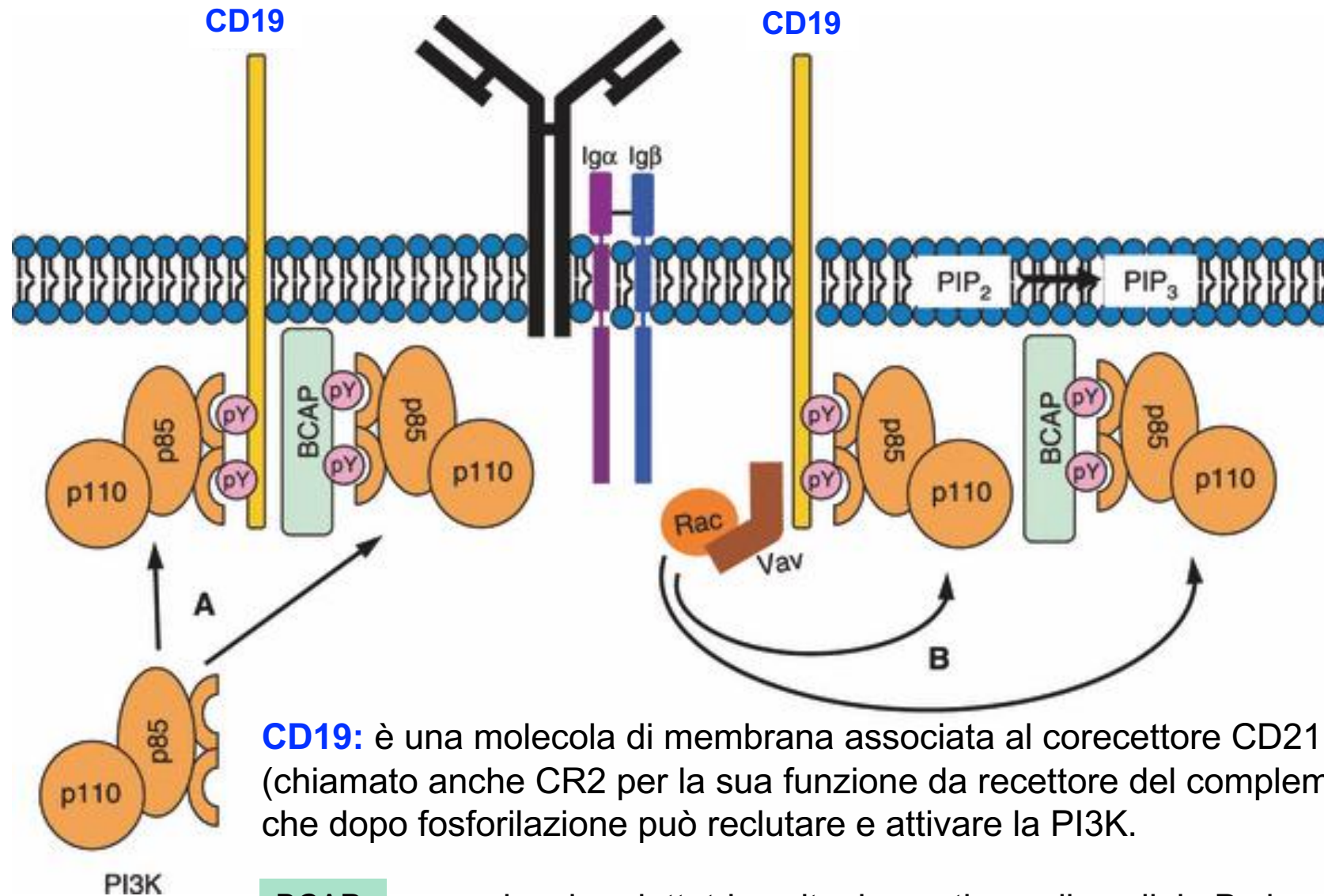
Linfocita T



Linfocita B



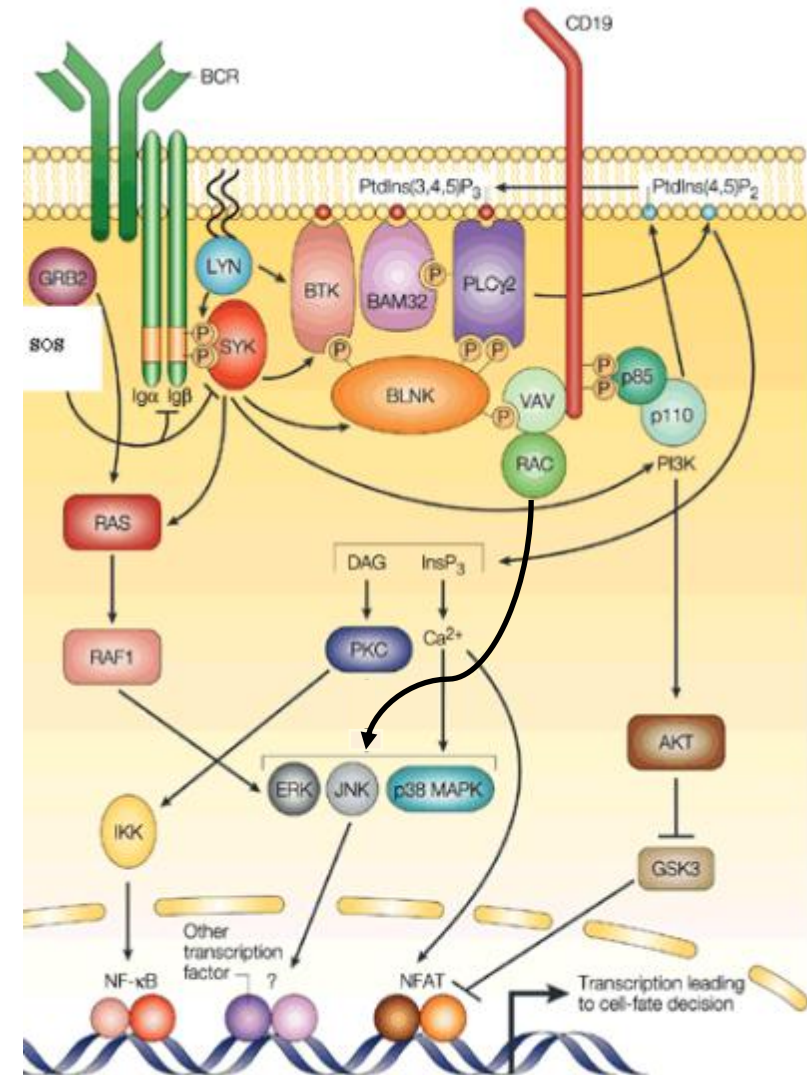
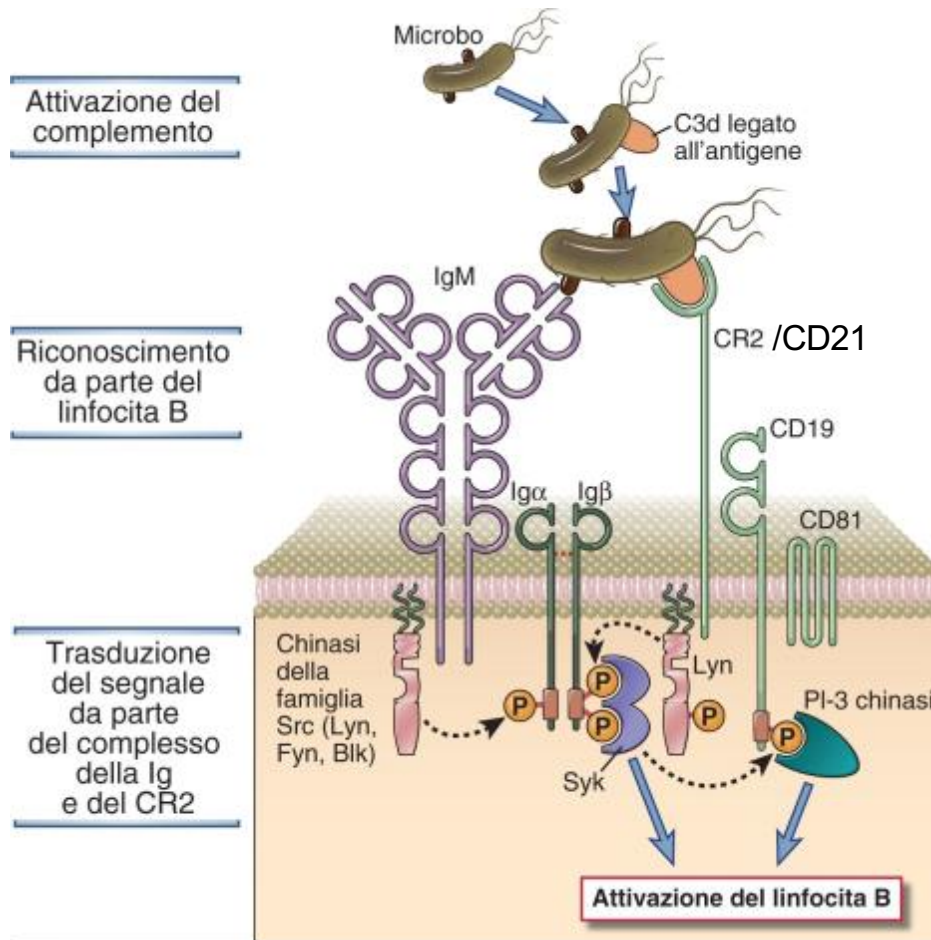
Molecole responsabili del reclutamento e attivazione PI3K (potenziamento della risposta)



CD19: è una molecola di membrana associata al corecettore CD21 (chiamato anche CR2 per la sua funzione da recettore del complemento) che dopo fosforilazione può reclutare e attivare la PI3K.

BCAP: una molecola adattatrice citoplasmatica nelle cellule B che possiede i siti di legame per i domini SH2 della subunità p85 (motivi YxxM) di PI3K.

CD19 e complemento nell'attivazione dei linfociti B



CD19 possiede due **motivi YXXM** per il reclutamento della subunità p85 della PI3K

Similitudine tra CD19 e CD28

Immunita' umorale

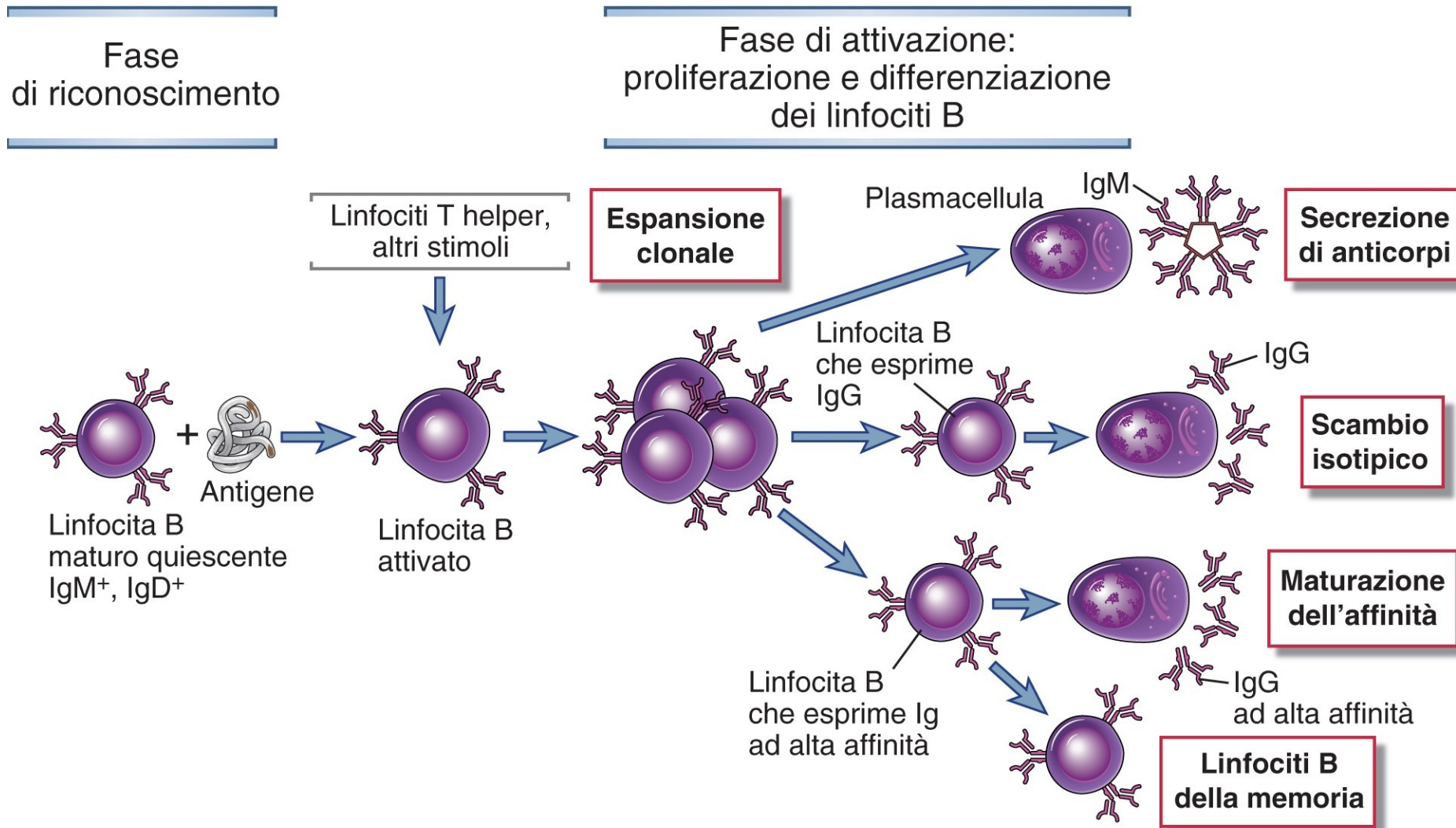
mediata dagli anticorpi (Ab o Ig)

- Gli Abs entrano nel circolo sanguigno e vengono trasportati in tutti i distretti e tessuti.
- Attraversano gli epitelii (**IgA**) e passano nel lume mucosale.
- Entrano nel circolo fetale attraverso la placenta (**IgG**).

Funzione degli Abs: difesa contro i microbi e neutralizzazione delle tossine.

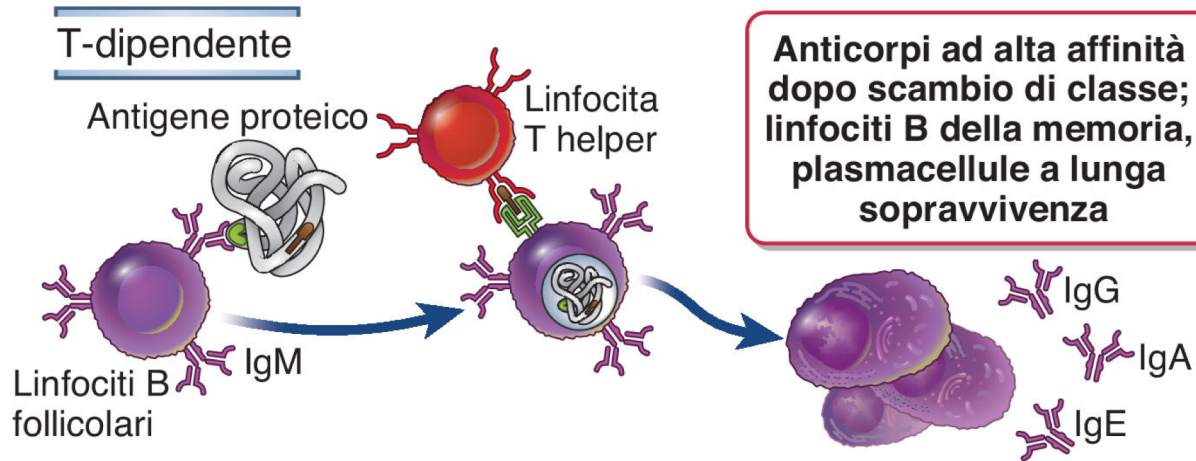
1. Risposte umorali verso **Ag non proteici** (e multivalenti) di origine microbica si sviluppano in maniera **T-indipendente**
2. Risposte umorali verso **Ag proteici** in maniera **T-dipendente**

Fasi della risposta anticorpale



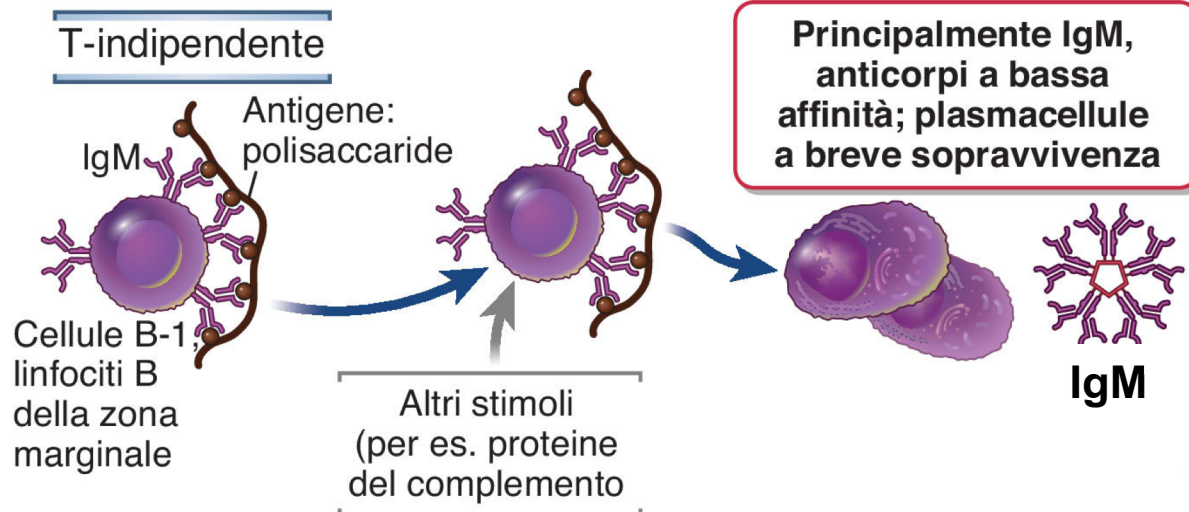
L'attivazione dei linfociti B è innescata dal riconoscimento specifico dell'antigene da parte delle immunoglobuline (Ig) di membrana espresse sulla superficie dei linfociti B. L'antigene e altri stimoli, come i linfociti T helper, stimolano la proliferazione e la differenziazione del clone di linfociti B specifico per l'antigene. La progenie può differenziarsi in plasmacellule che producono IgM o altre classi di anticorpi (per esempio IgG), può andare incontro al processo di maturazione dell'affinità o differenziarsi in linfociti B della memoria (in genere dopo aver compiuto lo scambio di classe e maturazione dell'affinità).

Risposte anticorpali T-dipendenti e T-indipendenti



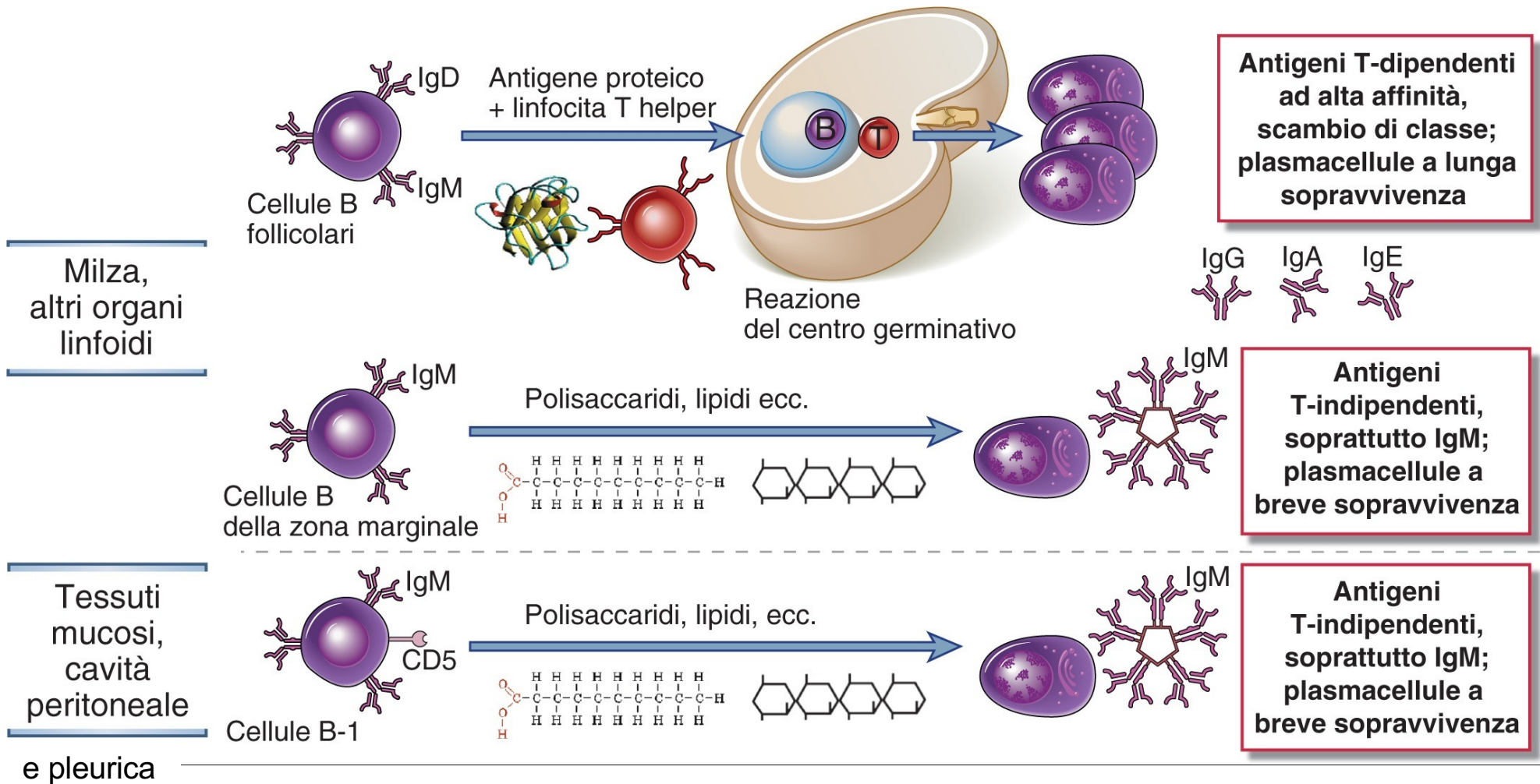
Risposte anticorpali T-dipendenti: risposte umorali a proteine che vengono internalizzate dal linfocita B e i peptidi presentati in associazione alle molecole MHC II ai linfociti T helper.

- Queste risposte umorali generano:**
- 1. Plasmacellule a lunga sopravvivenza** che producono IgG, IgA e IgE (Ab ad alta affinità) e che migrano nel midollo osseo dove sopravvivono per anni.
 - 2. Linfociti B della memoria**



Risposte anticorpali T-indipendenti: risposte ad antigeni multivalenti con determinanti antigenici ripetuti, i.e. **polisaccaridi, lipidi e acidi nucleici** → indotte dal solo ingaggio del BCR e potenziate da CR2/CD19 e dai PRR (TLR).

Tipi di linfociti B e risposte anticorpali



Le risposte anticorpali:

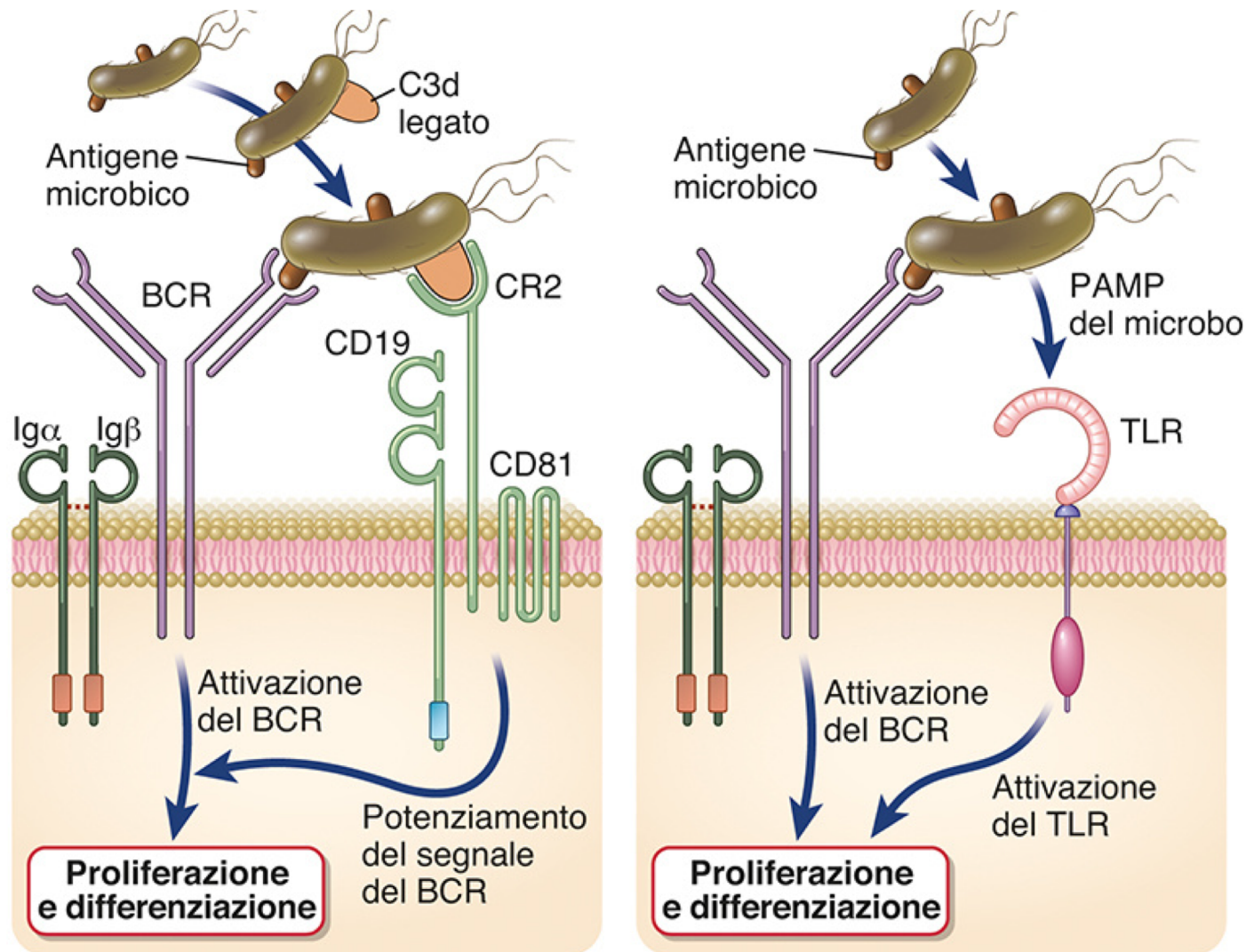
-nella **milza** sono specifiche per Ag presenti nel **circolo sanguigno**

-nei **linfonodi** sono specifiche per Ag penetrati attraverso la **cute** o altri **epiteli**

-nel **MALT** sono specifiche per Ag **inalati** o **ingeriti**

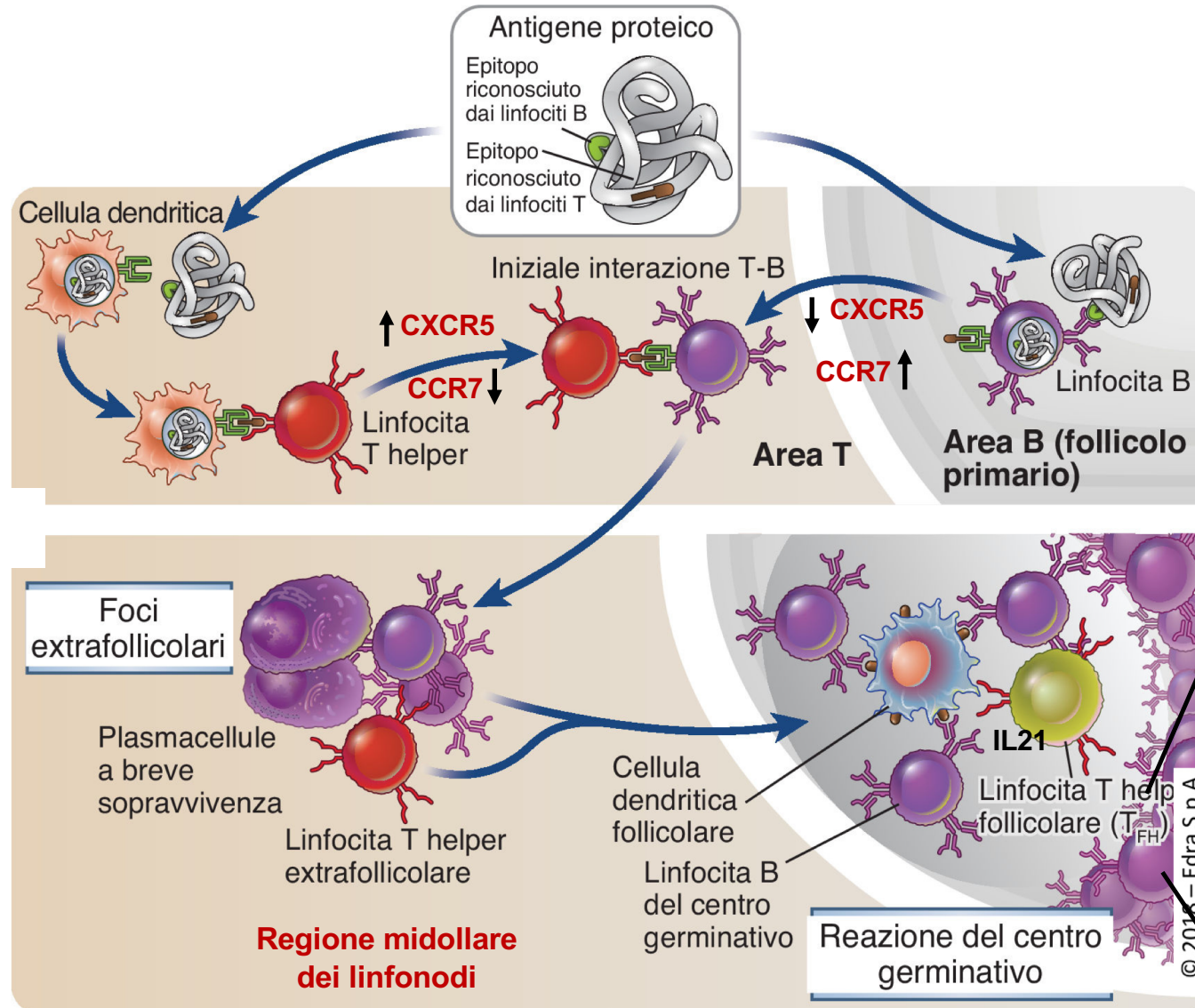
Attivazione dei linfociti B

Il riconoscimento dell'antigene avvia la risposta del linfocita B ma è insufficiente a generare un segnale opportuno per la proliferazione ed il differenziamento. Quindi per antigeni non proteici cooperano altre vie tramite il corecettore CD2/CD21 che lega C3d (proteina del complemento) o i PRR (TLRs) che riconoscono i PAMPs microbici invece nel caso di risposte ad antigeni proteici, ci sarà l'help da parte dei linfociti T helper follicolari.



Risposta umorale T-dipendente

Risposte anticorpali T-dipendenti ad antigeni proteici (linfonodi)

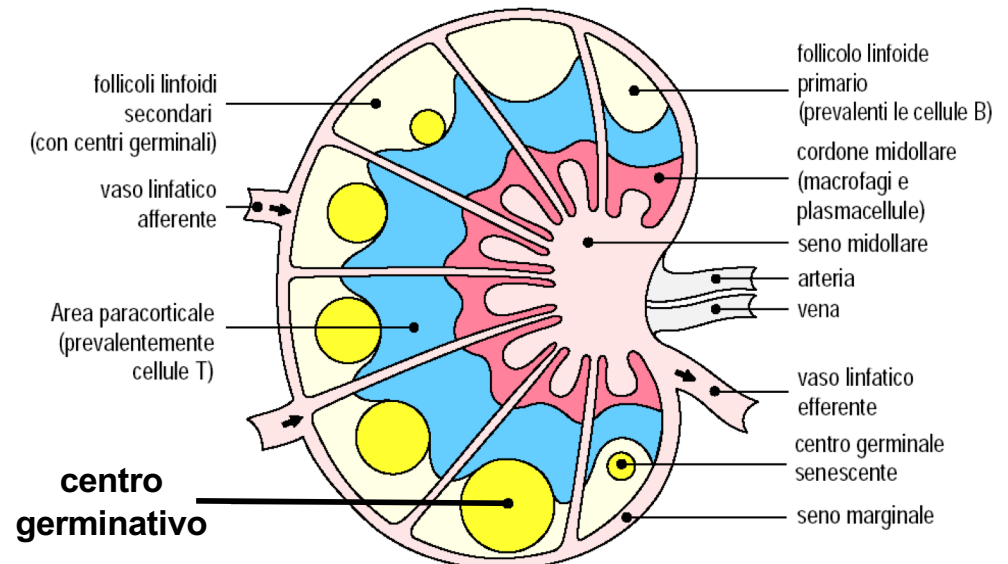
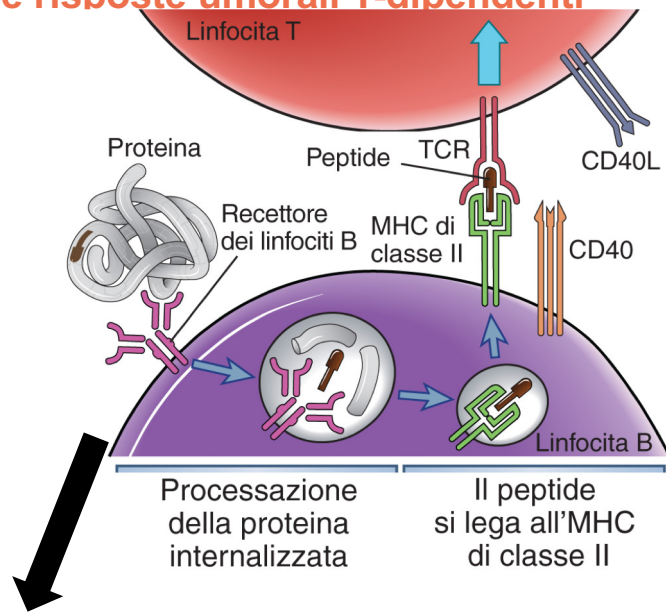


Gli **eventi caratteristici del centro germinativo** dipendenti dalla presenza dei linfociti T helper follicolari (T_{fh}) sono:

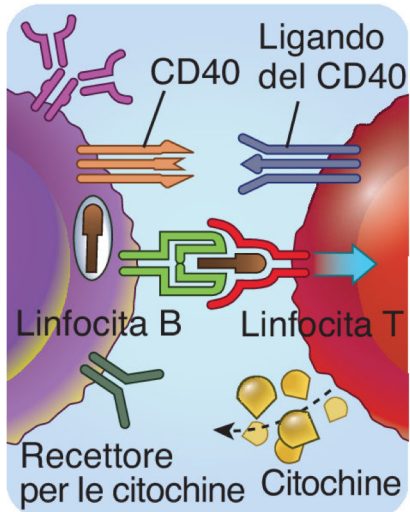
1. Maturazione dell'affinità degli anticorpi;
2. Scambio dell'isotipo;
3. Generazione di plasmacellule a lunga sopravvivenza e di linfociti B della memoria

Meccanismi di attivazione dei linfociti B da parte dei T helper

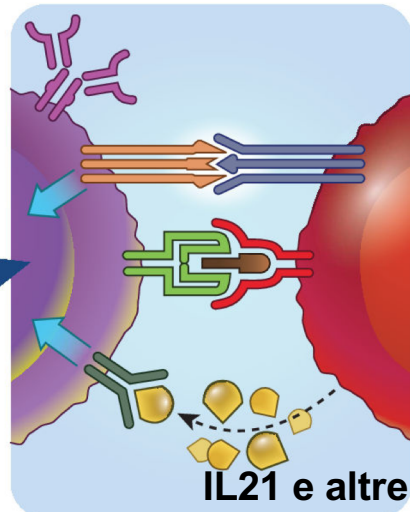
nelle risposte umorali T-dipendenti



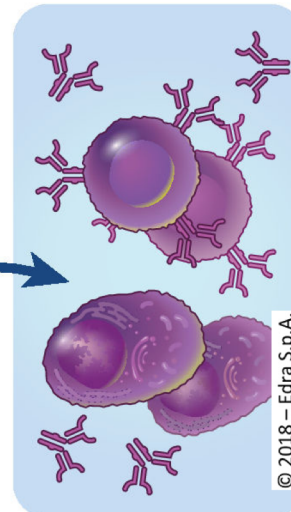
I linfociti T helper attivati esprimono CD40L e secernono citochine



I linfociti B vengono attivati dall'ingaggio di CD40 e dalle citochine

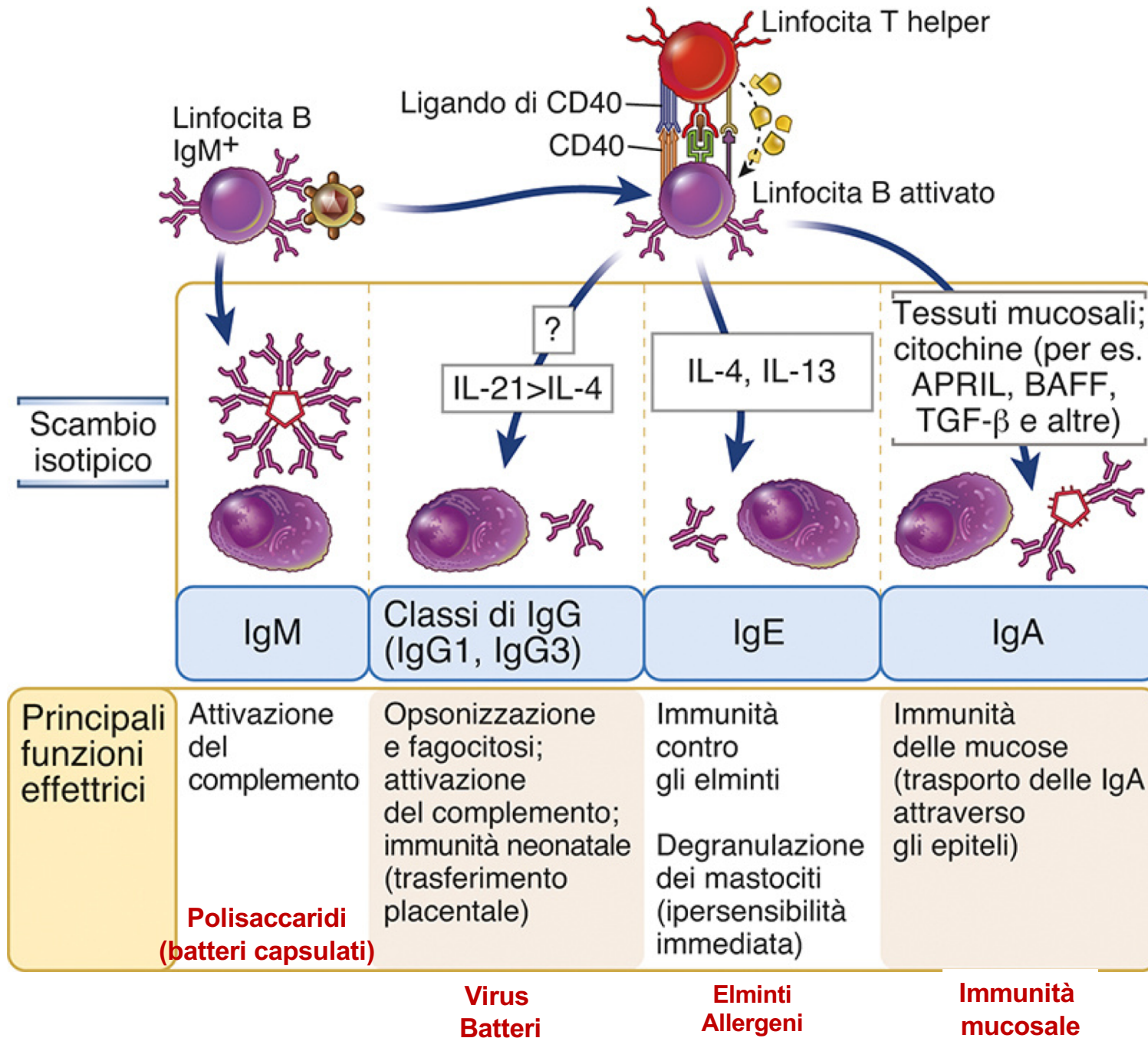


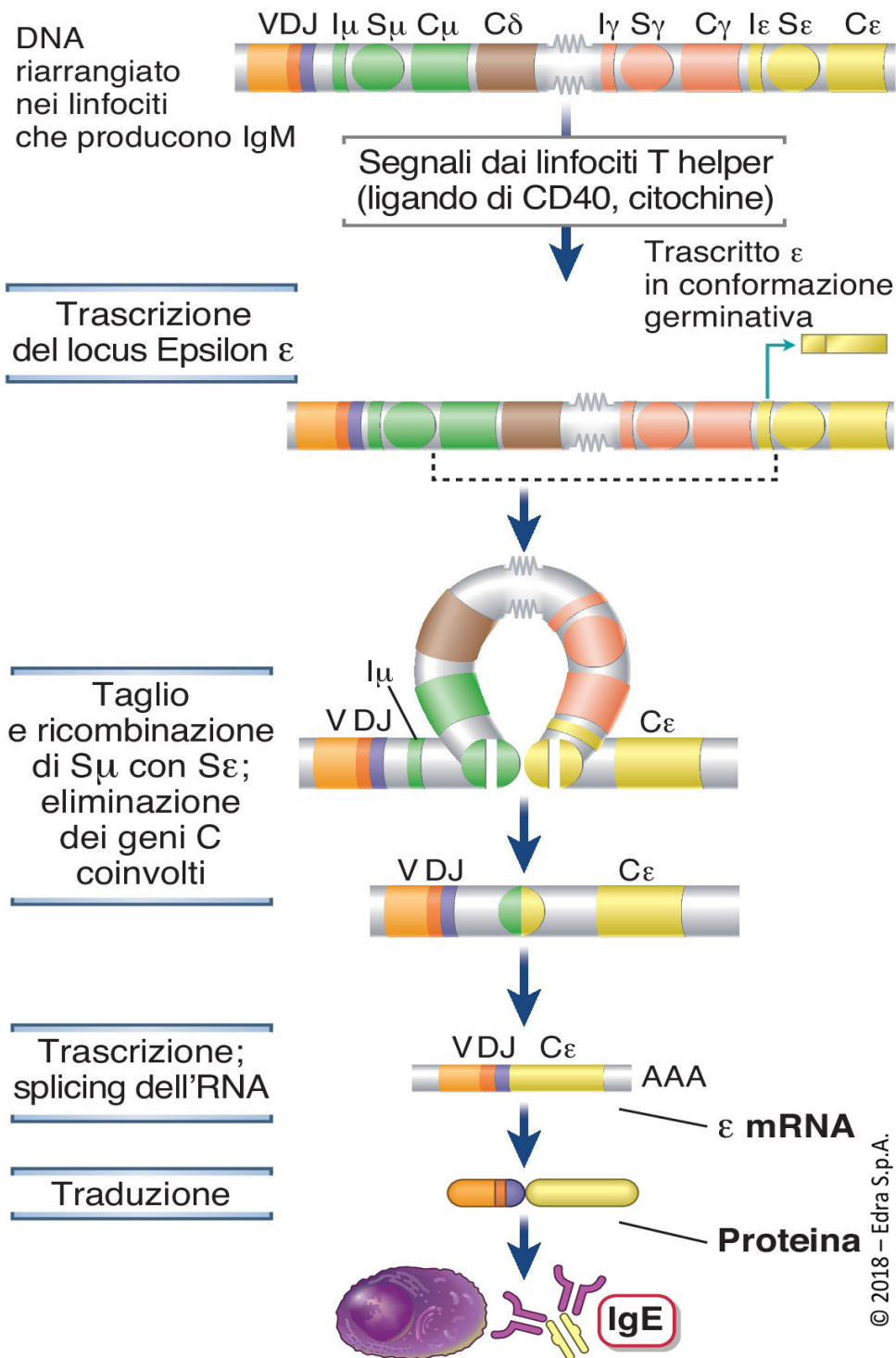
Proliferazione e differenziazione del linfocita B



Ruolo essenziale dell'interazione **CD40L:CD40** per la proliferazione ed il differenziamento dei linfociti B attivati dal riconoscimento dell'antigene (sia a livello dei foci extrafollicolari e sia successivamente nel **centro germinativo**). Anche le citochine prodotte dai T helper attivati contribuiscono alle risposte dei linfociti B (IL21 ed altre).

Le citochine e lo switch isotipico

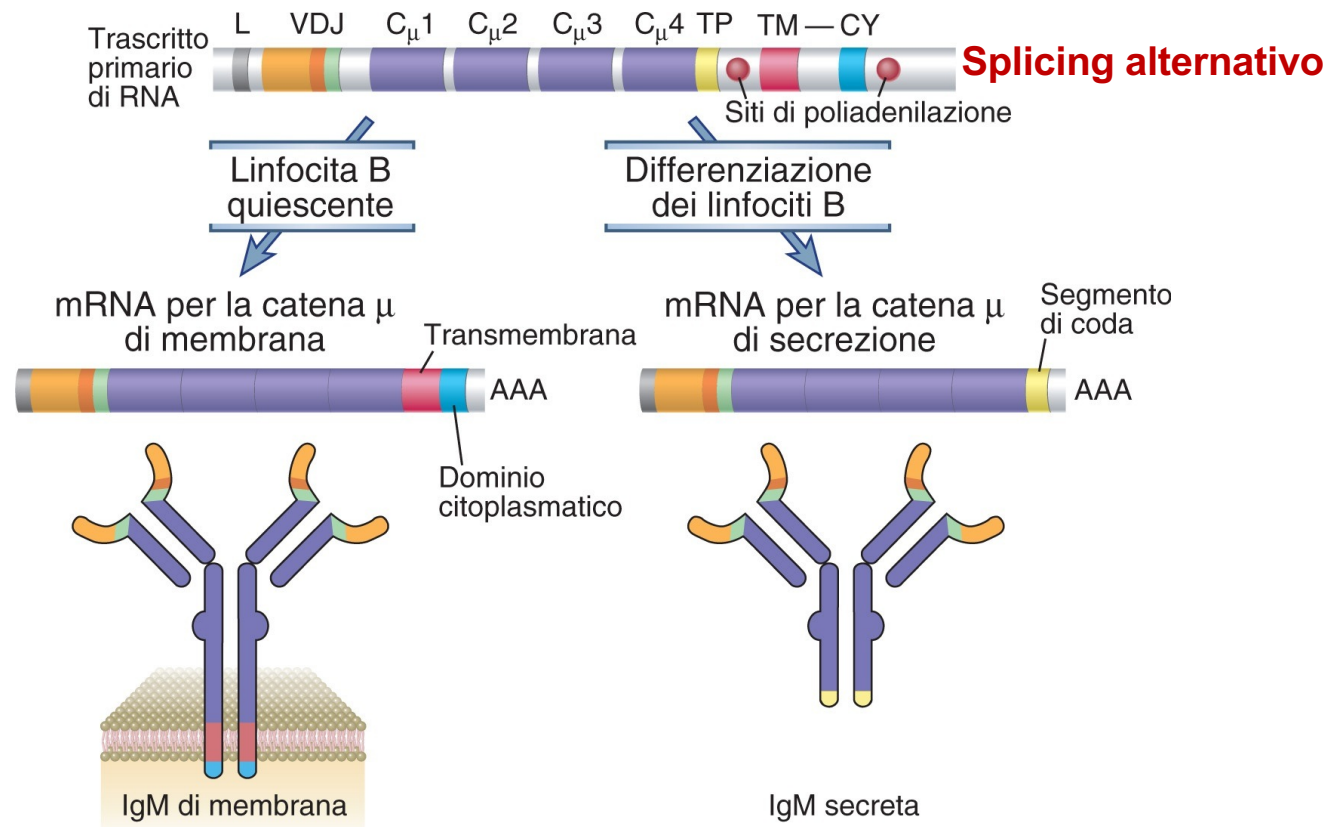




Meccanismi molecolari dello scambio isotipico delle catene pesanti

AID (activation induced deaminase) è l'enzima cruciale per lo scambio isotipico e la maturazione dell'affinità degli anticorpi e la sua espressione è indotta dal legame di **CD40** a **CD40L** presente sui linfociti T helper follicolari.

Differenziamento dei linfociti B in plasmacellule



Plasmacellule a breve sopravvivenza:

- Originano nei foci extrafollicolari durante le **risposte T-dipendenti (nelle fasi precoci)** e in quelle **T-indipendenti**.
- Si localizzano negli organi linfoidi secondari o nei tessuti periferici non linfoidi

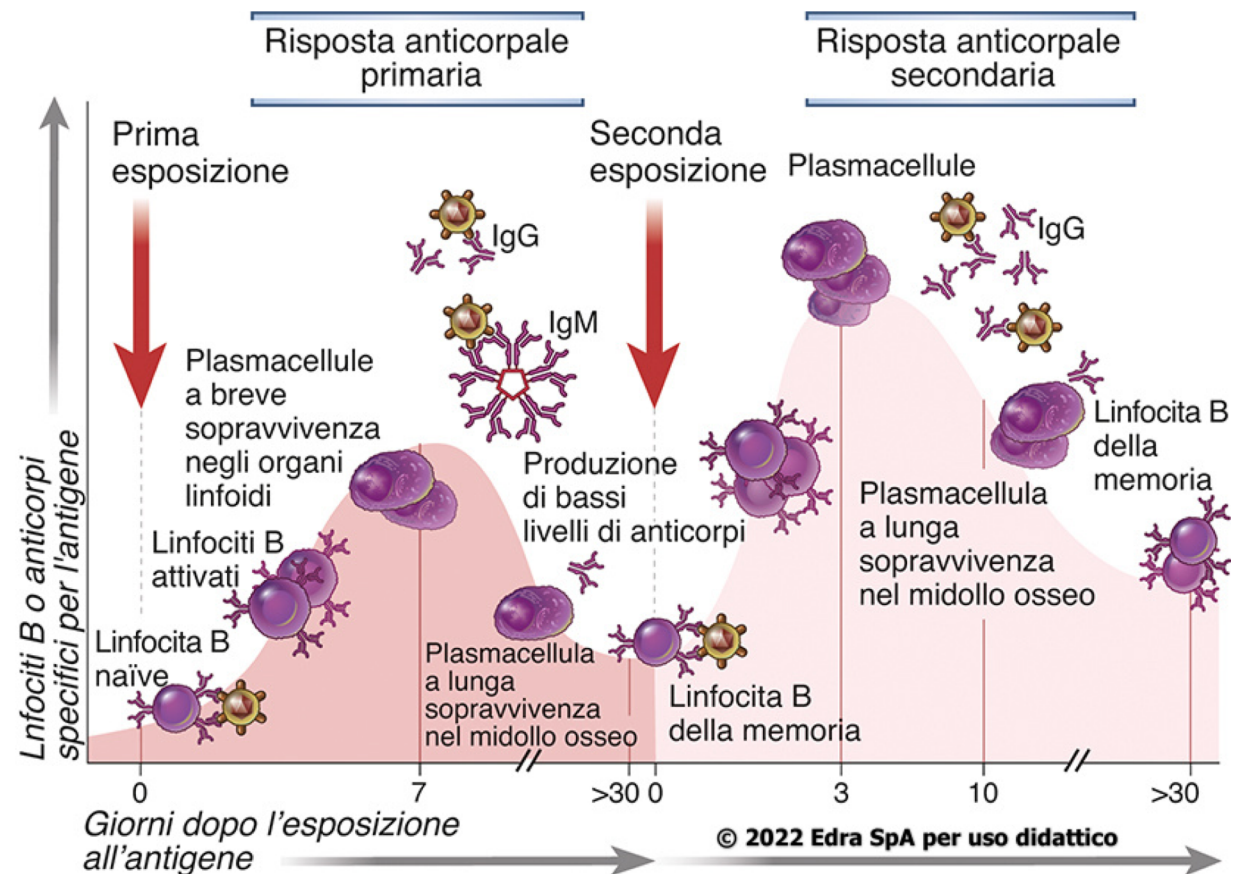
Plasmacellule a lunga sopravvivenza:

- Originano in risposta ad Ag proteici (**T-dipendenti**) nel centro germinativo (BCR e IL21)
- Migrano nel midollo osseo dove sopravvivono grazie a BAFF (mesi, anni o tutta la vita)
- Secrezione costitutiva degli Ab \rightarrow circa il 50% degli Ab circolanti nel sangue

Dove e da quali cellule sono prodotti gli Abs?

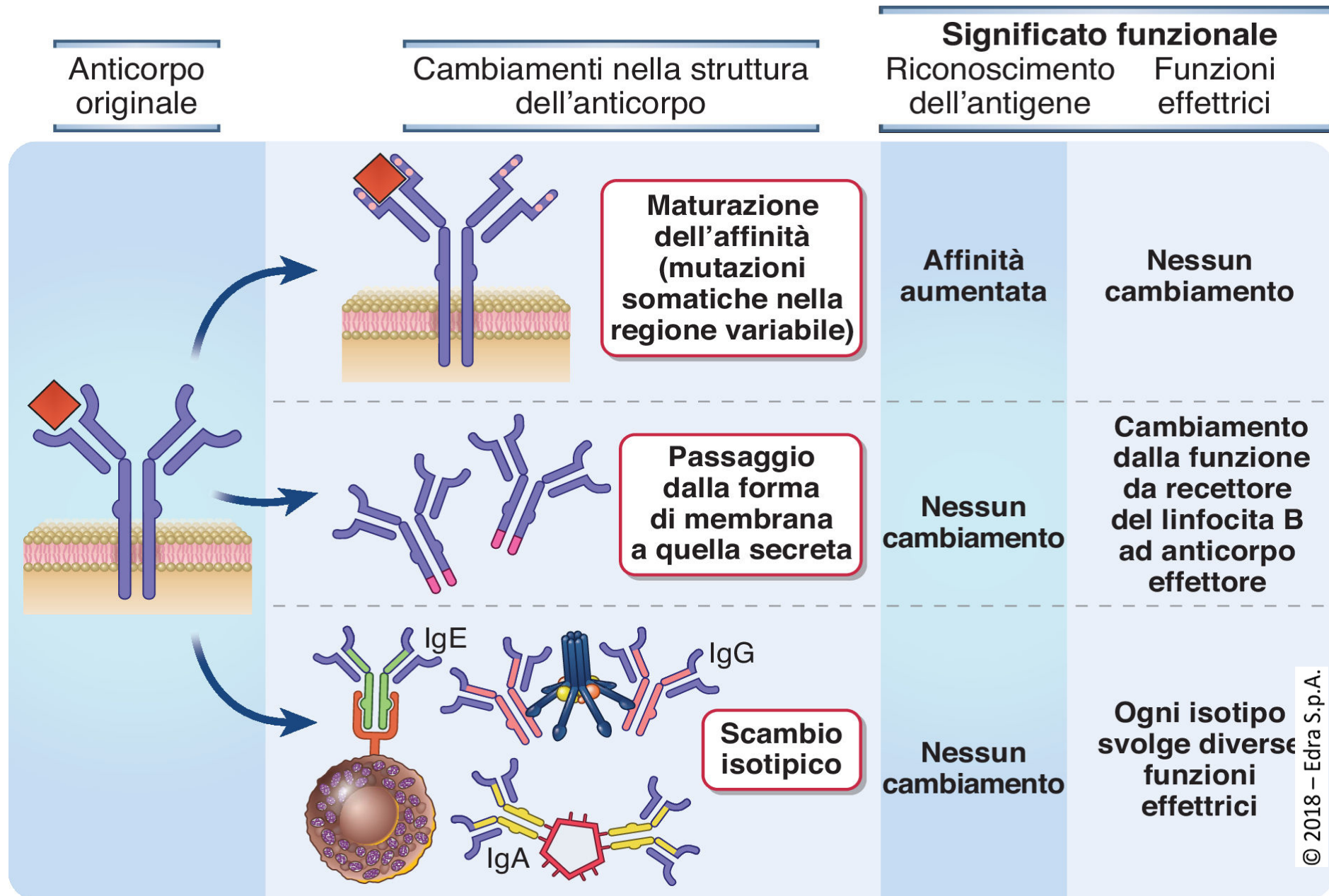
- Sono prodotti dalle **plasmacellule** negli organi **linfoidi secondari, milza, MALT**, nei **tessuti infiammati** e nel **midollo osseo**.
- Le plasmacellule sono la principale fonte di Ab: si sviluppano da linfociti B naive e linfociti B della memoria.
- **Plasmacellule a breve sopravvivenza**: presenti negli organi linfoidi secondari e negli organi non linfoidi (producono soprattutto IgM).
- **Plasmacellule a lunga sopravvivenza** presenti nel **midollo osseo** producono le Ig presenti nel siero di soggetti immunizzati e/o vaccinati (soprattutto IgG).
- Svolgono la loro funzione effettrice in tessuti /organi infettati: **ruolo chiave delle regioni costanti (Fc)**.

Risposta immunitaria umorale primaria e secondaria



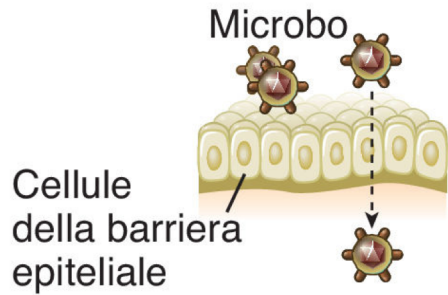
Caratteristica	Risposta primaria	Risposta secondaria
Intensità	Minore	Maggiore
Isotipo anticorpale	Abitualmente IgM > IgG	Aumento relativo delle IgG e, in determinate situazioni, delle IgA o delle IgE
Affinità anticorpale	In genere affinità minore, maggiore variabilità	In genere affinità maggiore (maturazione dell'affinità)
Indotta da	Tutti gli immunogeni	Solo antigeni proteici

Modificazioni della struttura dell'anticorpo durante la risposta umorale

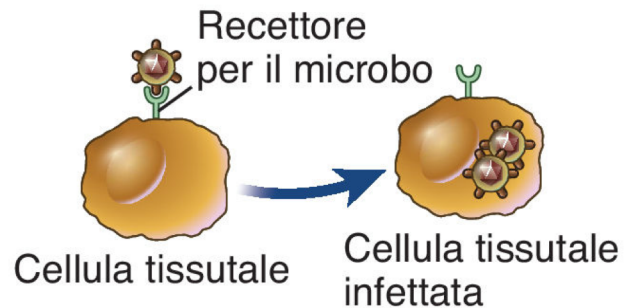


Senza l'anticorpo

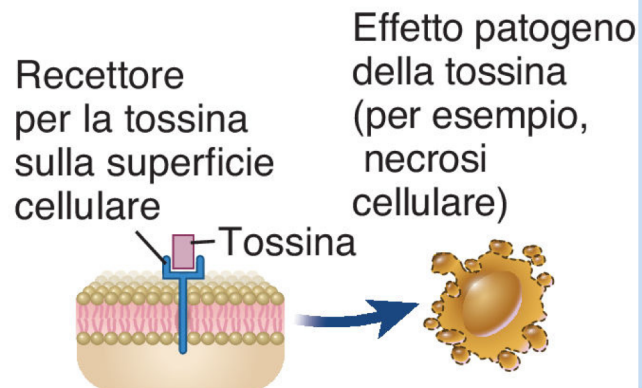
Ingresso del microbo attraverso la barriera epiteliale



Infezione della cellula da parte del microbo

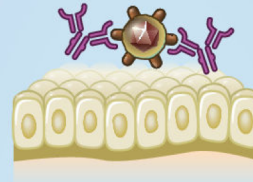


Effetto patogeno della tossina

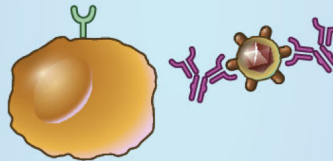


Con l'anticorpo

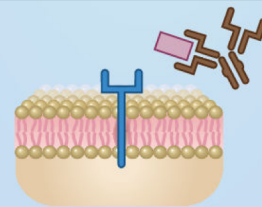
L'anticorpo impedisce l'ingresso del microbo attraverso la barriera epiteliale



L'anticorpo previene l'infezione della cellula adiacente



L'anticorpo previene il legame della tossina alla superficie cellulare



© 2018 - Edra S.p.A.

Neutralizzazione degli agenti infettivi e delle tossine

Gli Abs legano la tossina e ne impediscono l'interazione con lo specifico recettore espresso sulla cellula bersaglio.

Es. tossina del tetano (recettori sulle placche motrici delle giunzioni neuromuscolari) dopo interazione tossina-recettore, endocitosi della tossina che rilascia una subunità attiva che altera le funzioni cellulari.

Funzioni degli isotipi (o classi) anticorpali

Funzioni effettrici specifiche

IgA

- Immunità delle mucose nel lume del tratto gastrointestinale e respiratorio. Neutralizzazione di microbi e tossine

IgE

- Reazioni di ipersensibilità immediata (degranolazione dei mastociti)
- Difesa contro gli elminti

IgG

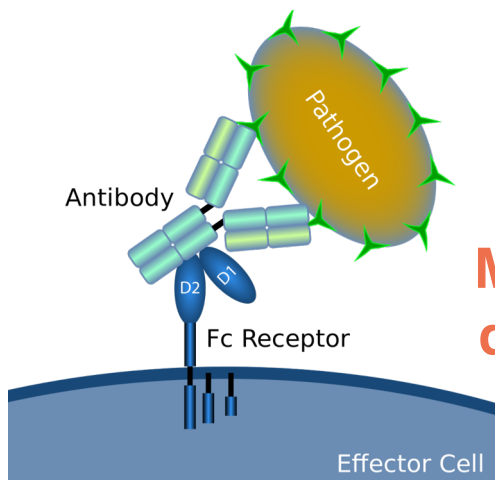
- Neutralizzazione di microbi e tossine
- Opsonizzazione degli antigeni per facilitare la fagocitosi
- Attivazione della via classica del complemento
- Immunità neonatale
- Citotossicità cellulare anticorpo-dipendente (ADCC) da parte delle NK
- Feedback inibitorio delle cellule B

IgM

- Attivazione della via classica del complemento
- Neutralizzazione di microbi e tossine

IgD

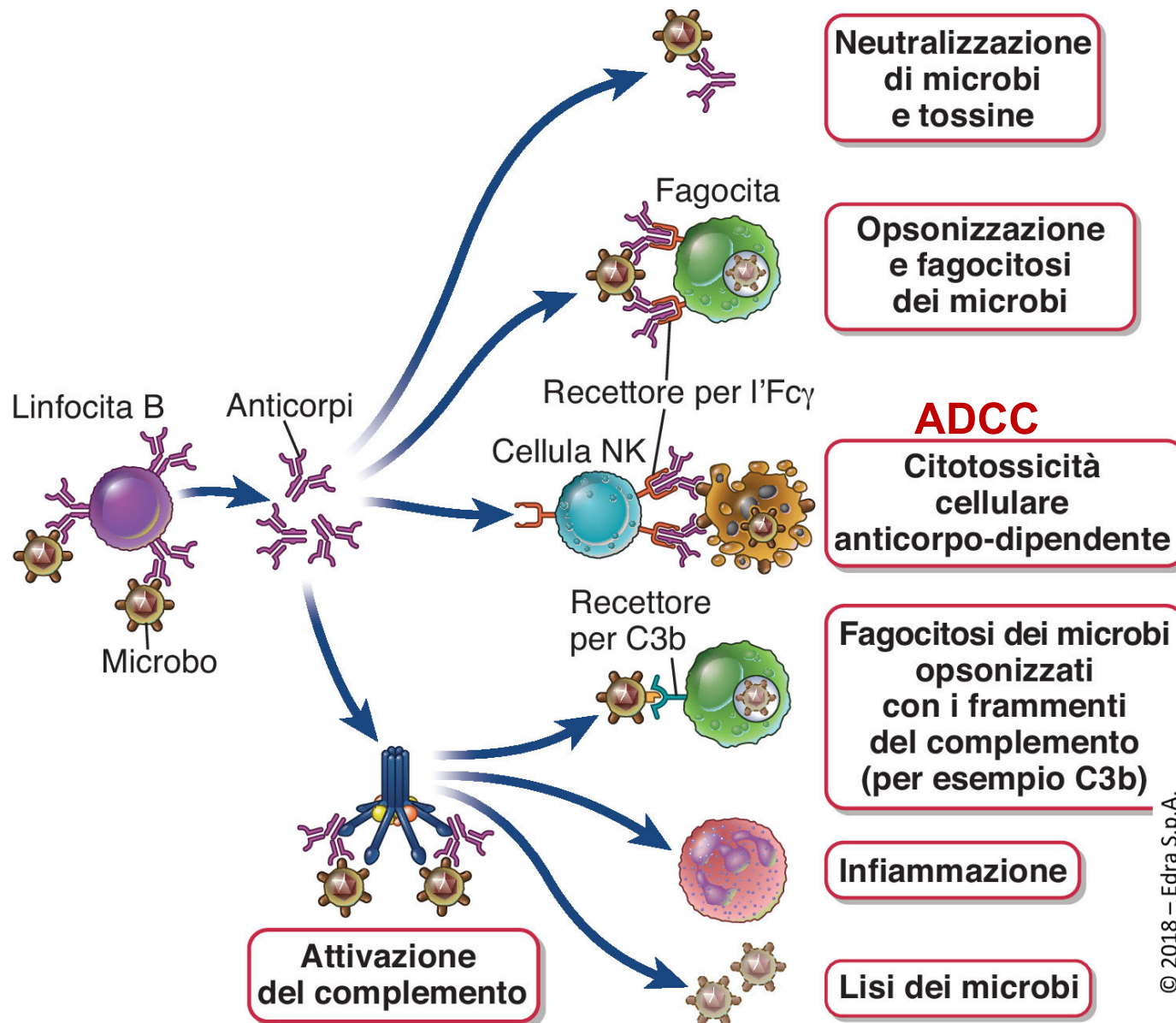
- *Recettore per l'antigene dei linfociti B maturi*



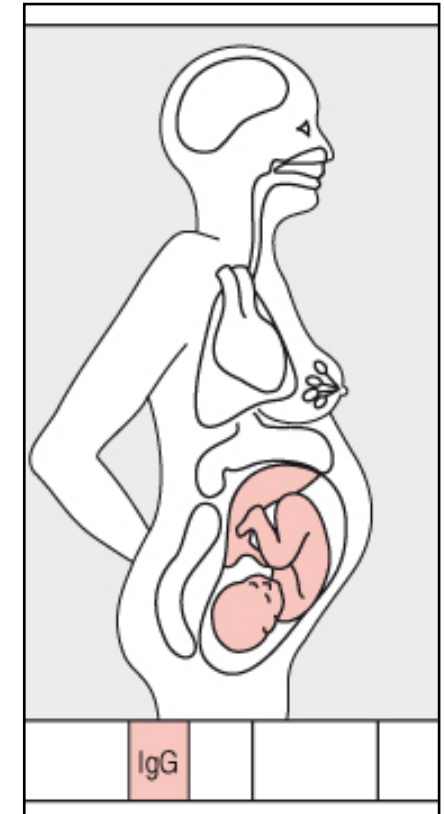
Molte delle funzioni effettrici degli anticorpi sono mediate dal legame ai recettori Fc (FcR) che attivano (o inibiscono) le cellule immunitarie trasducendo segnali

FcR	Affinità	Distribuzione	Funzione
FcγRI (CD64)	IgG1 e IgG3 (Kd >10 ⁻⁹ M) alta	Macrofagi, neutrofilo, eosinofili	Fagocitosi, attivazione (efficiente)
Fc γ RIIA (CD32a)	IgG1 e IgG3 (Kd >10 ⁻⁷ M) bassa	Macrofagi, neutrofilo, eosinofili e piastrine	Fagocitosi, attivazione (poco efficiente)
FcγRIIB (CD32b)	IgG1 e IgG3 (Kd >10 ⁻⁷ M) bassa	Linfociti B	Feedback negativo
Fc γ RIIC (CD32c)	IgG1 e IgG3 (Kd > 10 ⁻⁷ M) bassa	Macrofagi, neutrofilo, NK	Fagocitosi e attivazione (poco efficiente)
FcγRIIIA (CD16)	IgG1 e IgG3 (Kd >10 ⁻⁶ M) bassa	Cellule NK	ADCC
FcϵRI	IgE (Kd >10 ⁻¹⁰ M) alta	Mastociti, basofili ed eosinofili	Degranulazione
Fc α R (CD89)	IgA (Kd >10 ⁻⁶ M) bassa	Neutrofilo, eosinofili e monociti	Attivazione

Ruolo delle IgG



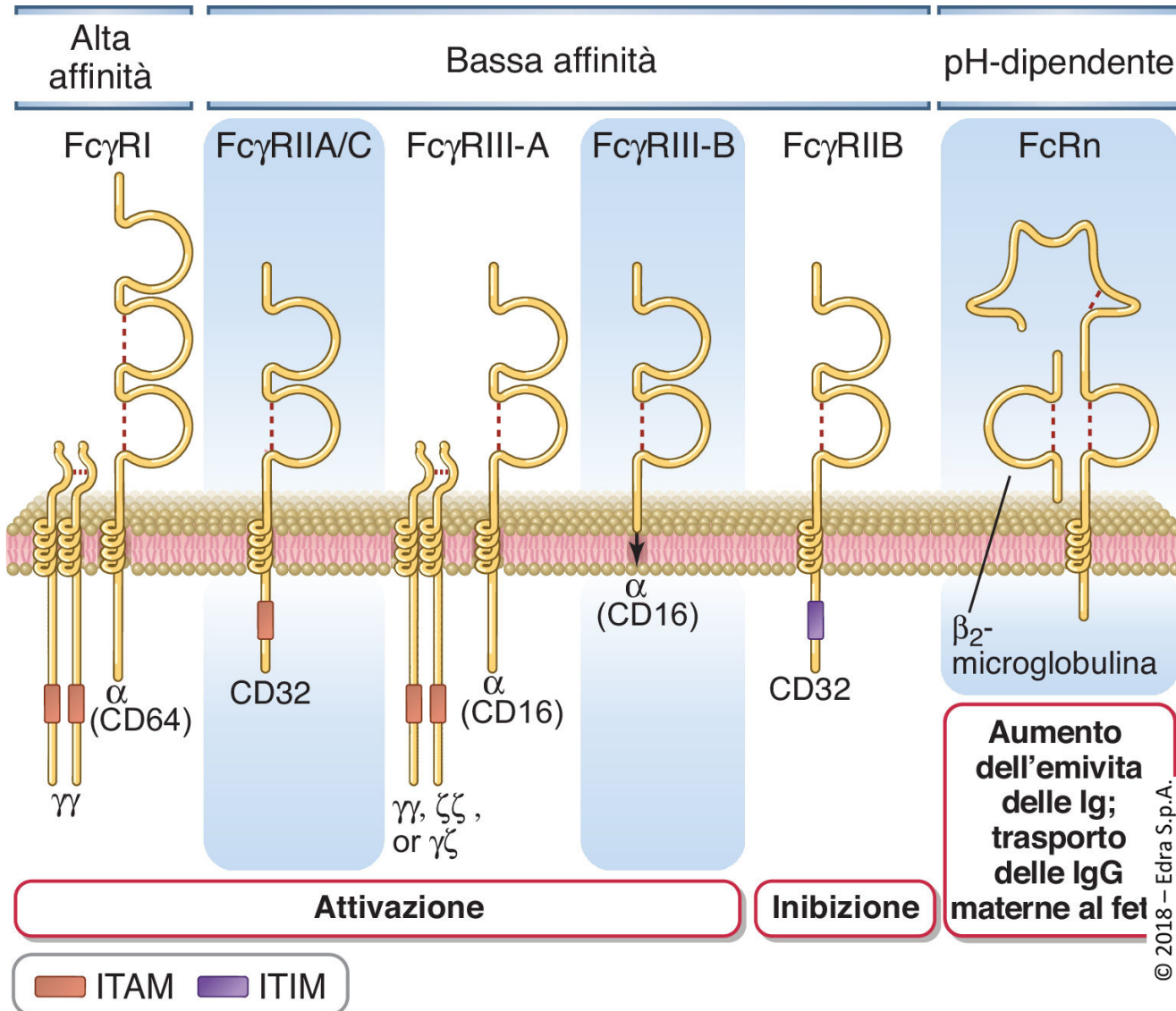
© 2018 – Edra S.p.A.



Le IgG sono gli unici Abs in grado di attraversare la placenta e passare nel circolo sanguigno fetale

Recettori Fcγ (FcγR)

Recettori di membrana specifici per la regione Fc delle IgG



Ne esistono vari tipi:

-Il recettore **FcγRI (CD64)** ad alta affinità è responsabile della **fagocitosi** nei macrofagi e neutrofili;

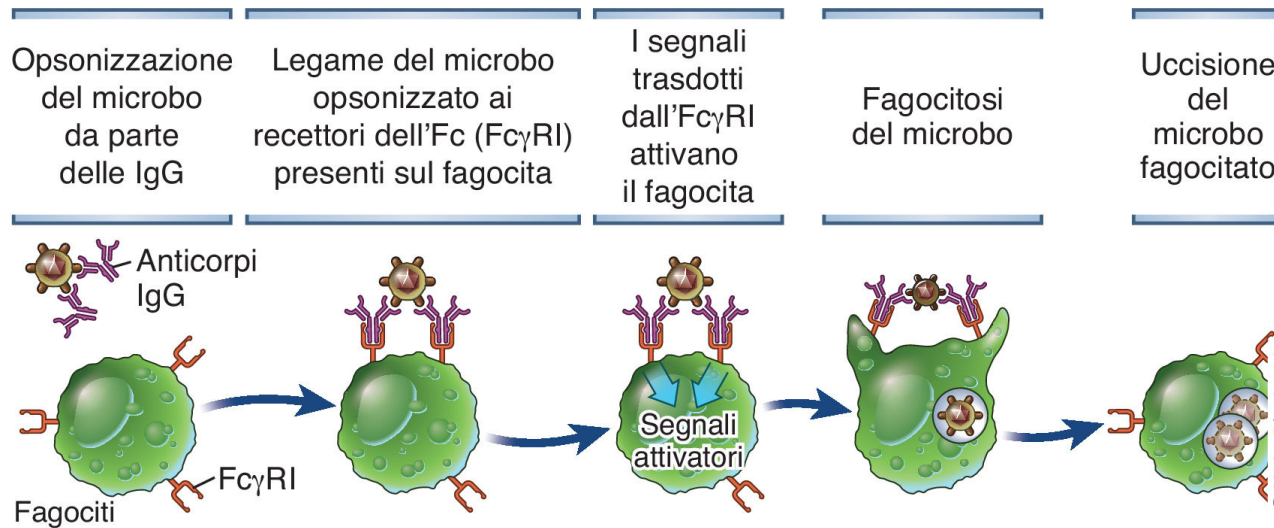
-Il recettore **FcγRIIIA (CD16)** media l'attivazione delle cellule NK verso bersagli cellulari e il processo dell'**ADCC**.

-Il recettore a bassa affinità **FcγRIIB (CD32)** trasduce **segnali negativi** nei linfociti B e nelle cellule mieloidi

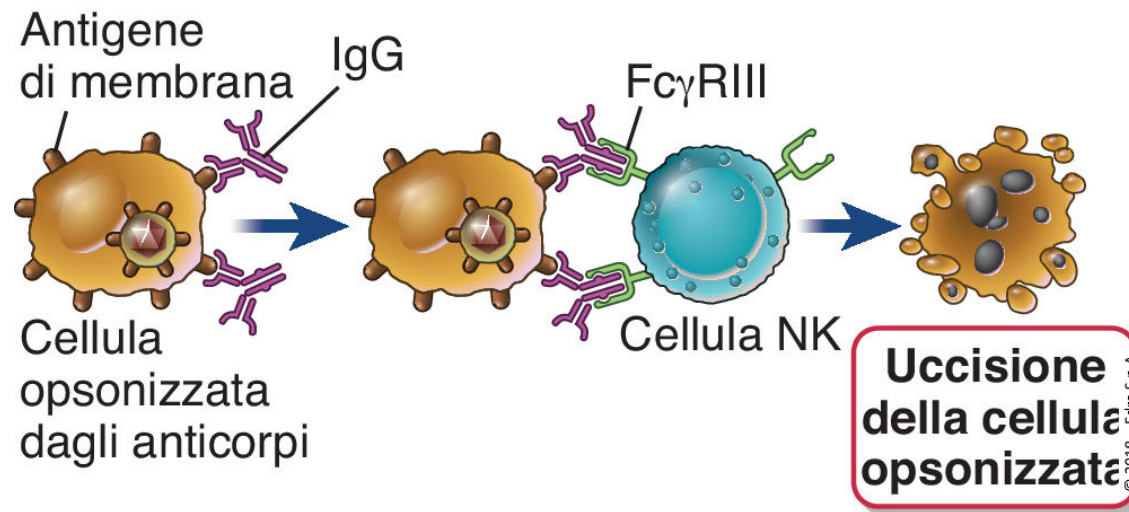
-Il recettore Fc neonatale **FcRn** media il trasporto delle IgG materne attraverso placenta e l'epitelio intestinale del neonato e nell'adulto lega e prolunga l'emivita delle IgG.

Funzioni effettrici delle IgG attraverso:

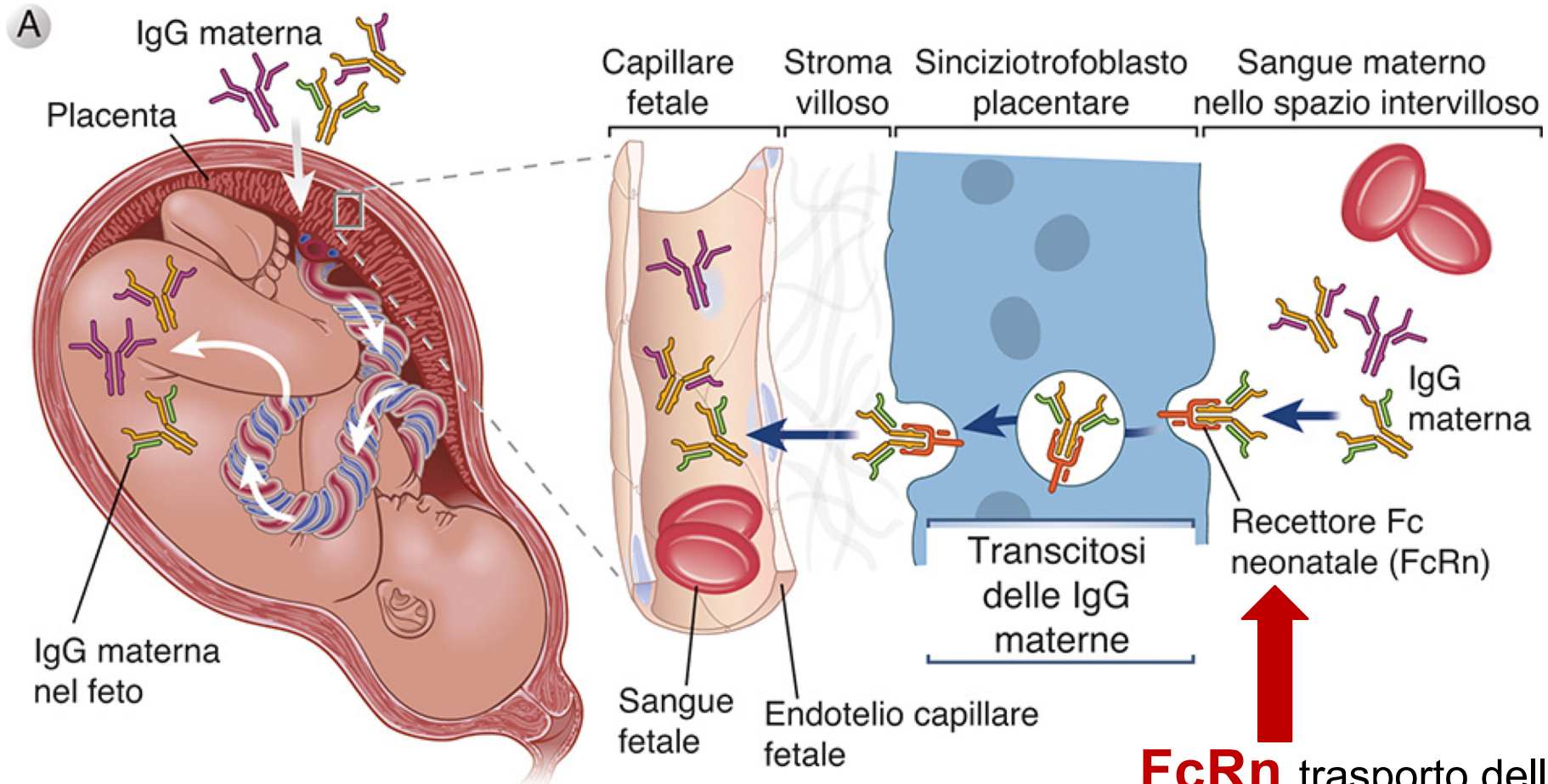
Fc γ RI (CD64): Le IgG1 e IgG3 rivestono i microrganismi (**opsonizzazione**) e favoriscono la loro fagocitosi da parte di macrofagi e neutrofili



Fc γ RIIIA (CD16): Citotossicità cellulare mediata dagli Ab (**ADCC**)



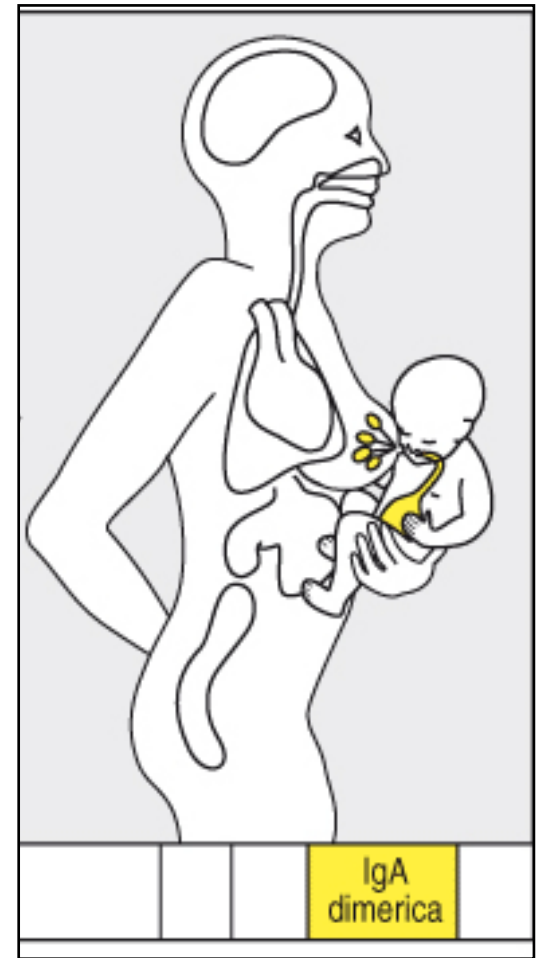
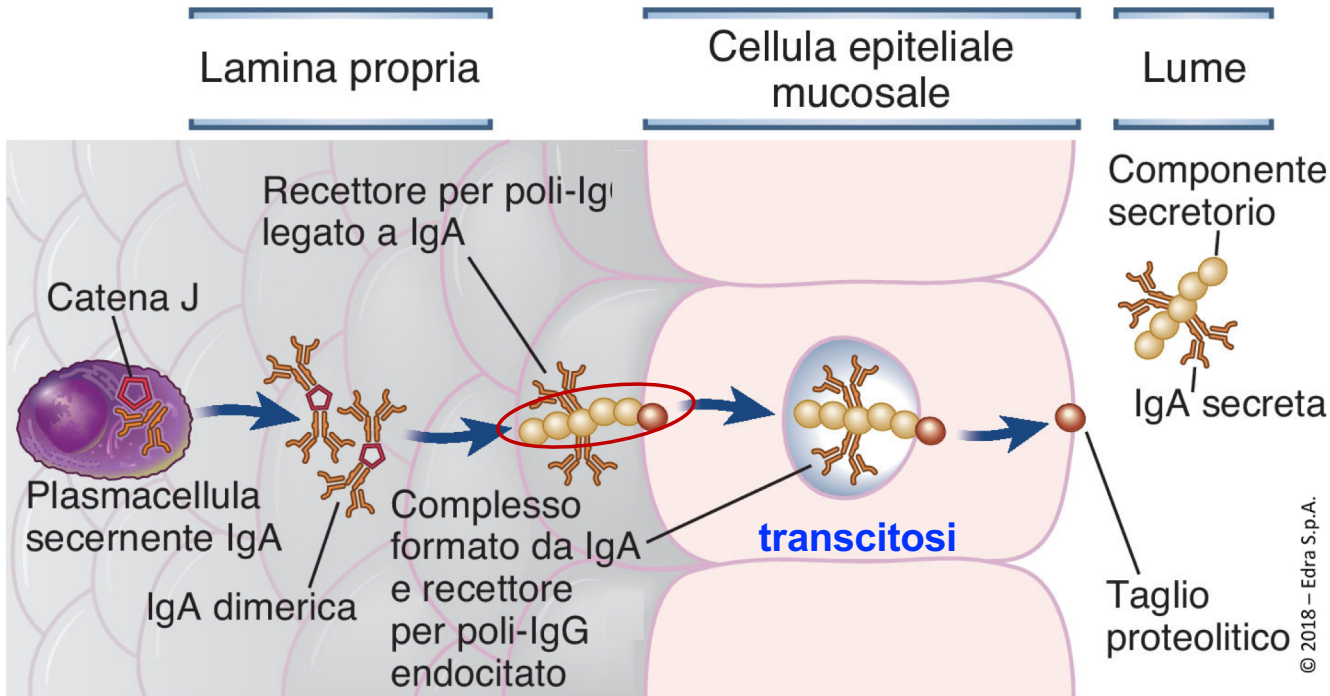
Recettore Fc neonatale (FcRn)



Immunità fetale e neonatale supportate dal trasferimento passivo delle IgG materne. Le IgG sono trasportate dal sangue materno negli spazi intervillari della placenta attraverso le cellule del trofoblasto sinciziale placentare per opera del recettore Fc neonatale (FcRn), e poi trasportate attraverso le cellule endoteliali dei vasi fetali nella circolazione fetale.

FcRn trasporto delle IgG materne attraverso la placenta o nell'intestino del neonato

Le IgA sono implicate nella immunità mucosale



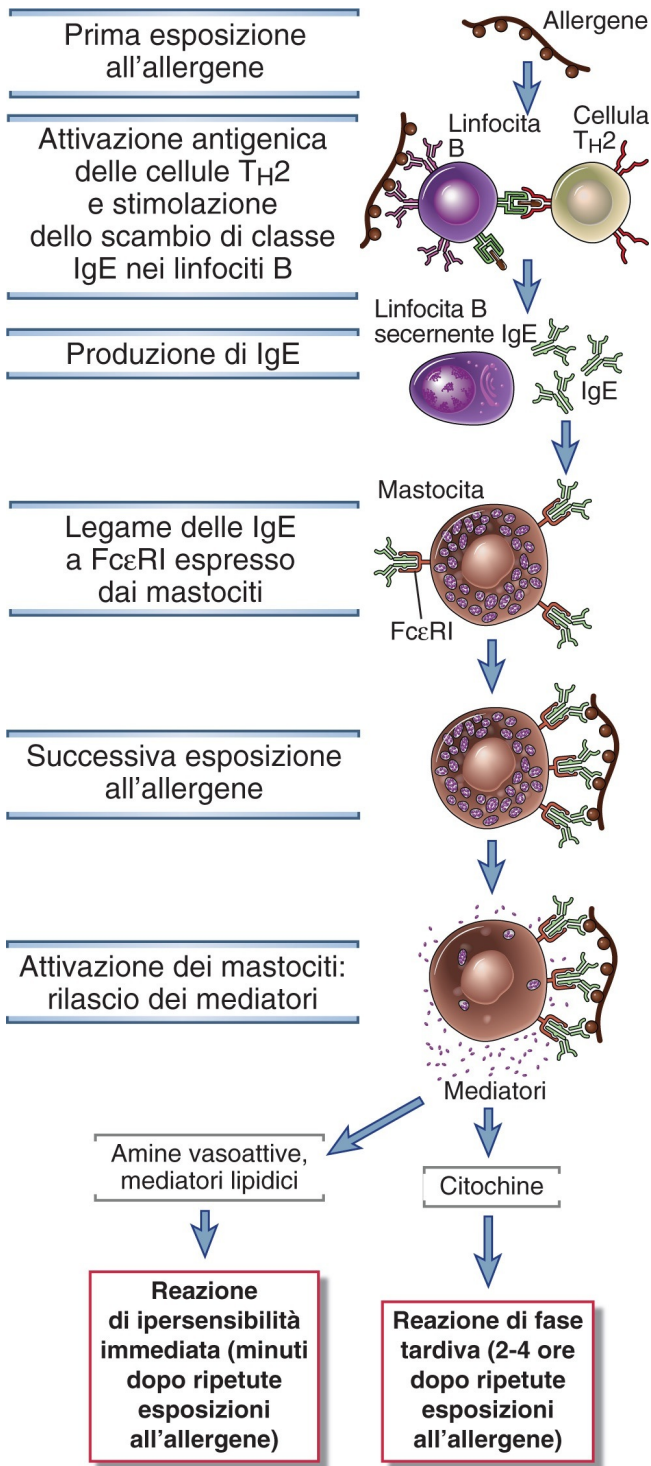
Recettore Poli-Ig, proteina integrale di membrana espressa sulla superficie baso-laterale delle cellule epiteliali delle mucose e nella ghiandola mammaria. La **catena J delle IgA lega il poli-IgR**

Le IgA prodotte nei tessuti linfoide della ghiandola mammaria sono trasportate per transitosi da poli-IgR e secrete nel **latte materno** (o nel colostro) e sono responsabili dell'immunità passiva dei neonati allattati al seno. Nel latte materno sono presenti anche modeste quantità di IgG e IgM.

IgE e allergie

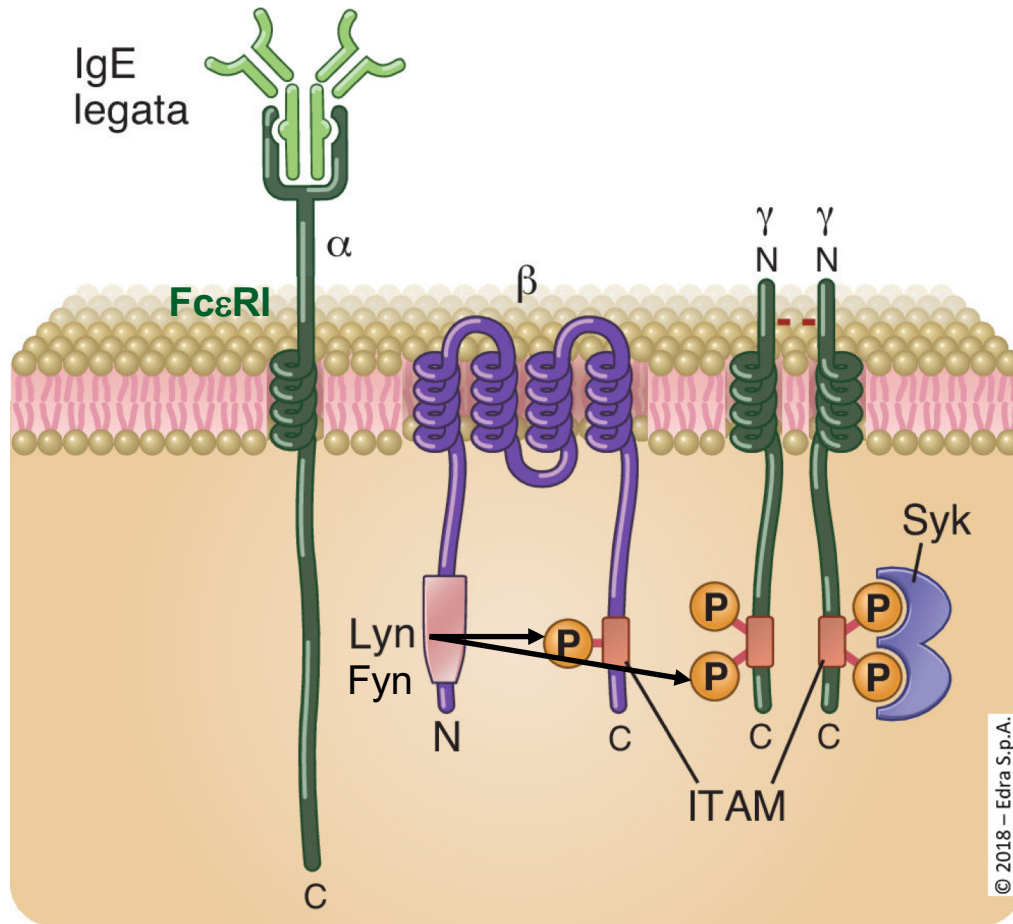
Fasi della risposta allergica:

- Esposizione dell'individuo atopico all'**allergene**.
- Attivazione linfociti **Th2** → produzione di **IL-4** → **switch IgE** nei linfociti B.
- **IgE legano l'FcεRI** presente sulla superficie dei mastociti (**fase di sensibilizzazione**).
- Riesposizione allo stesso allergene → legame alle IgE legate sulla superficie dei mastociti.
- **Stimolazione dell'FcεRI**
- Attivazione e rilascio di amine vasoattive e mediatori lipidici (**istamina, PGD etc**).
- **Reazione di ipersensibilità immediata** (minuti) → a livello del sistema circolatorio e della muscolatura liscia.
- **Reazione di fase tardiva** (2-4 ore) → citochine → reclutamento e accumulo di neutrofili, eosinofili, basofili e linfociti Th
- Allergopatie cutanee e mucosali, allergie alimentari, asma e anafilassi sistemica



Legame delle IgE al recettore FcεRI

Il cross-linking del **FcεRI** (recettore ad alta affinità per IgE) indotto dall'allergene induce l'attivazione dei mastociti ed il rilascio di mediatori **preformati** e sintetizzati **de novo**



Mastociti e Basofili

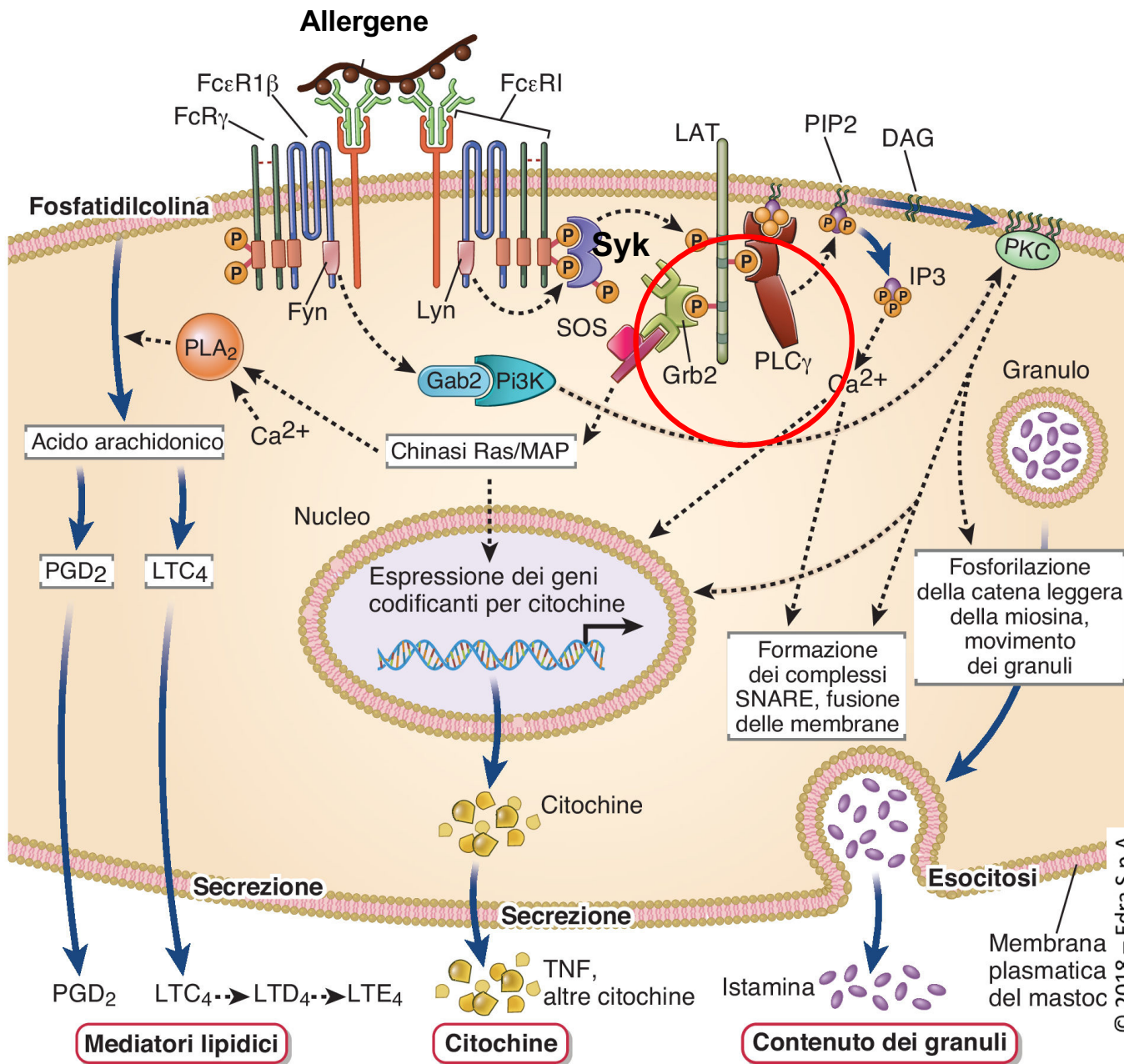
Mediatori preformati contenuti nei granuli:

- **Istamina, eparina**
- **Enzimi (triptasi, chimasi)**
- **Proteoglicani**

Mediatori neosintetizzati (*de novo*):

- **Leucotrieni, PGD₂, PAF**
- **Bradichinina**
- **Citochine: TNF-α, IL1, IL3, IL4, IL5, IL6, IL9, IL13**
- **chemochine**

FcεRI e PLCγ nei mastociti



Mediatori preformati contenuti nei granuli:

- Istamina, eparina
- proteoglicani
- Proteasi neutre (triptasi, chimasi); idrolasi acide; catepsina G; carbossipeptidasi

Mediatori *de novo*:

- Leucotrieni, PGD₂, PAF
- Citochine: IL1, IL-3, IL-4, IL-5, IL6, IL9, IL13, TNF-α
- Fattori chemiotattici per eosinofili e neutrofilii