Copyright © 1997 - 2025 Dr. Pierre d'Almeida Telles Filho

Asma

INFLAMAÇÃO ALÉRGICA

VIAS DE ATIVAÇÃO DOS MASTÓCITOS MEDIADAS PELO FcεRI

Os mastócitos são ativados pelo acoplamento do antígeno (ligação cruzada) aos receptores IgE da superfície de sua membrana celular, resultando em agregação dos receptores de alta afinidade FcεRI e a secreção de substâncias que podem ter ações efetoras, imunorreguladoras ou autócrinas. Na **Figura 1** a sequência da ativação do mastócito pode ser vista em detalhes.

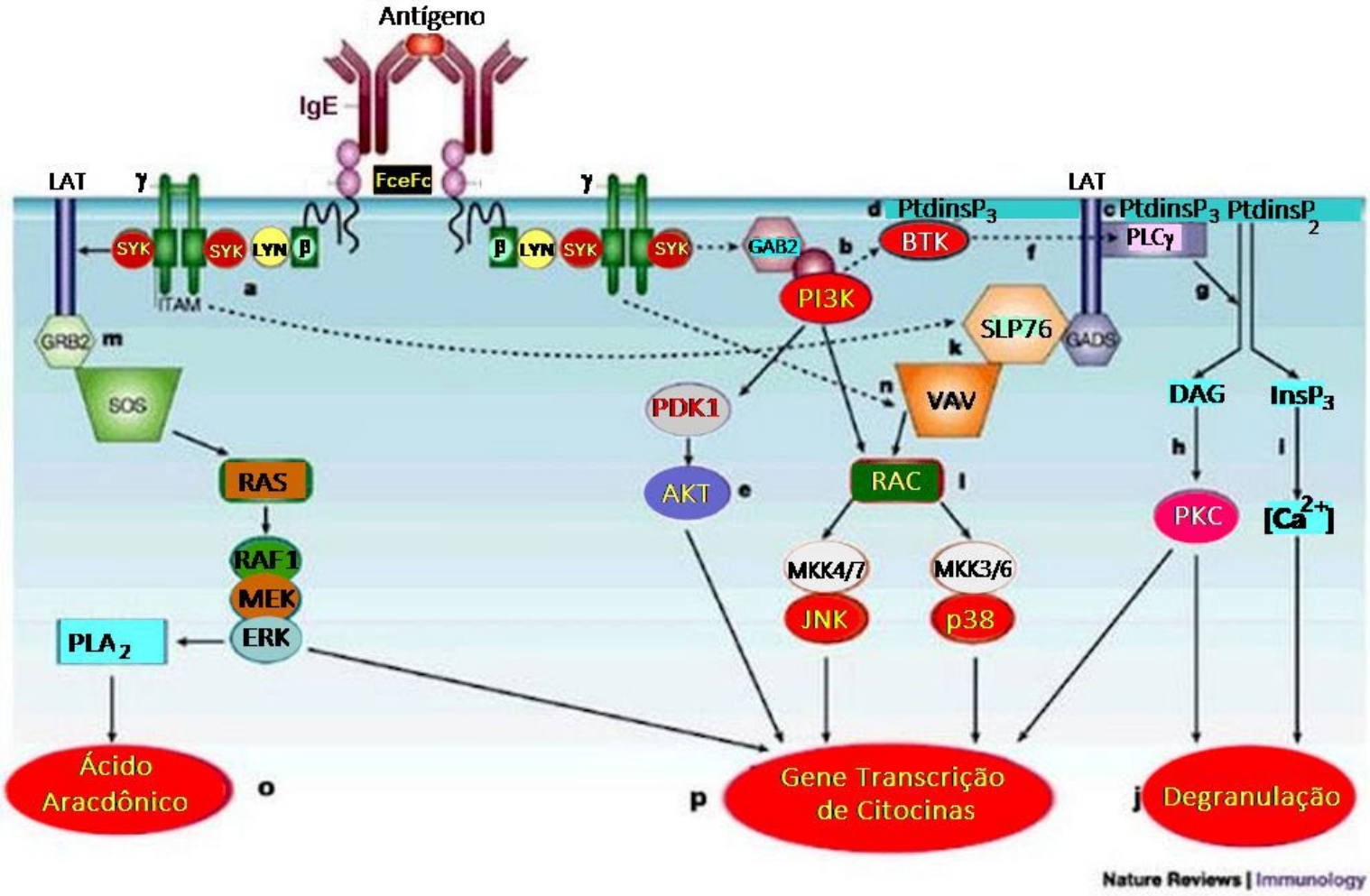

Figura 1 – Vias de ativação do mastócito mediadas por FcεRI – com permissão da Nature Reviews Immunology copyright (2002) Macmillan Magazines Ltd.

O receptor FcεRI é um complexo tetramérico não covalente. A cadeia α é a responsável pela ligação à porção Fc da IgE, uma subunidade ß (que transpõe a membrana plasmática quatro vezes) e duas subunidades γ unidas por pontes dissulfeto.

O LYN (da família de quinase da Src) associado à subunidade ß é ativado e fosforila os *immunoreceptor tyrosine-based activation motifs* (ITAMs) nas subunidades ß e γ de FcεRI; LYN e SYK são recrutados para o receptor **(a)** e ativados, em seguida fosforilam (setas pontilhadas) muitas proteínas de sinalização.

Após a ativação, a *phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K) catalisa a síntese de *phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate* ($PtdInsP_3$) e *phosphatidylinositol-3,4,-bisphosphate* de forma dependente da proteína de ligação 2 associada à GRB2 (GAB2) **(b)**.

Ao interagir com os domínios de homologia da pleckstrina (PH), o $PtdInsP_3$ recruta a fosfolipase Cγ (PLCγ) **(c)**,

BTK **(d)** e AKT (agamaglobulinemia tirosina quinase) (não mostrado) para a membrana plasmática. AKT recrutada pela

membrana é ativada por dupla fosforilação e tem importante papel na sobrevivência celular e na regulação transcricional dos genes das citocinas **(e)**.

O BTK (Bruton's tirosina quinase) vinculado ao $PtdInsP_3$ se torna ativado por fosforilação por LYN e SYK e subsequente autofosforilação. Por meio de interações com o *adaptor protein linker for activation of T cells* (LAT) e $PtdInsP_3$, o PLCγ se torna um alvo do BTK **(f)**.

A PLCγ fosforilada gera diacylglycerol (DAG) e inositol-1,4,5-trisphosphate ($InsP_3$) a partir de phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate ($PtdInsP_2$) **(g)**.

O DAG ativa muitas isoformas da proteína quinase C (PKC) **(h)**, e o $InsP_3$ recruta Ca^{2+} de depósitos intracelulares **(i)**.

As respostas celulares de Ca^{2+} consistem na liberação inicial de Ca^{2+} do retículo endoplasmático e em um influxo de Ca^{2+} sustentado e dependente de BTK, que promove a degranulação e a liberação de produtos associados a grânulos **(j)**.

A proteína adaptadora SLP76 **(k)** pode interagir com o VAV, um fator de troca de nucleotídeos de guanina para RAC GTPase **(l)**, através de GRB2 ou GADS. Assim, SYK ativo, através da fosforilação de substratos como LAT **(m)**, SLP76 **(k)** e VAV **(n)**,

ativa vias que resultam em degranulação **(j)**,

síntese e liberação de mediadores lipídicos derivados do ácido araquidônico **(o)**

e síntese e secreção de citocinas **(p)**.

ERK (*extracellular-signal-regulated kinase*), MEK (*mitogen-activated protein-ERK-kinase*), PLA_2 (*fosfolipase* A_2), SOS (*son-of-sevenless).*

Anterior << Inflamação Alérgica	**Home** **Design by Walter Serralheiro**	

Referência

Kawakami T, Galli SJ. Regulation of mast-cell and basophil function and survival by IgE. *Nat Rev Immunol* 2002; 2:773-86.