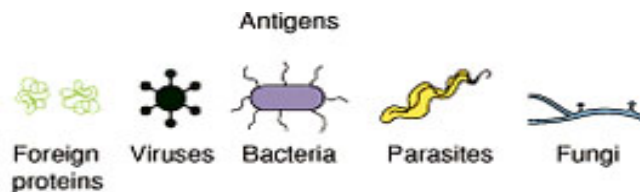




РЕАКЦИИ НА ПРЕОСЕТЛИВОСТ ТИП 1 и 2

Проф. д-р Кочо Димитровски

Што не прави болни?



- “непријателите” од околината во форма на микроби и хемикалии постојано го напаѓаат нашето тело, нарушувајќи ја хомеостазата
- нарушувањето на хомеостазата на имуниот систем се манифестира различно:

тој може да реагира прекумерно кон антигените (алергените)
ПРЕОСЕТЛИВОСТ

тој може да реагира недоволно
ИМУНОДЕФИЦИЕНЦИИ

тој може да реагира кон сопствените протеини
АВТОИМУНИ БОЛЕСТИ

Типови на „Преосетливост“

- Емоционална
- Уметничка
- Мириси, Звуци, Музика
- Алергиска
- Токсини и хемикалии
 - чувствителна (осетлива) vs. резистентна субпопулација





Преосетливост - дефиниција

нормално

Имуниот систем мобилизира група на ефекторни молекули, кои делуваат на отстранување на антигенот, што може да се манифестира со мала воспалителна реакција, но без оштетување на сопственото ткиво.

преосетливост

Во одредени состојби, воспалителната реакција може да има штетен ефект, резултирајќи во значително оштетување на сопствените ткива, болест дури и смрт. Овој несоодветен и штетен имун одговор се нарекува **ПРЕОСЕТЛИВОСТ** или ХИПЕРСЕНЗИТИВНОСТ.

- Меѓу 10 и 20% од популацијата страда од некој тип на преосетливост, во текот на животот.
 - Тип 1 и Тип 4 преосетливост се најчести

Сoombs и Gell класификација на преосетливост

хуморален имун одговор

↔ клеточен имун одговор

	Type I	Type II	Type III	Type IV	
Immune reactant	IgE antibody, T _H 2 cells	IgG antibody	IgG antibody	T cells	
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism	Mast-cell activation	Complement, Fcγ cells (phagocytes, NK cells)	Complement Phagocytes	Macrophage activation	Cytotoxicity
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (eg penicilin)	Serum sickness, Arthus reaction	Contact dermatitis, tuberculin reaction	Contact dermatitis

© 1997 Current Biology Ltd. / Garland Publishing, Inc.



Тип 1 преосетливост - дефиниција

Тип 1 преосетливост е брза реакција, каде под дејство на антигенот се предизвикува имун одговор, со секреција на IgE антитела и нивна интеракција со масните клетки или базофилните леукоцити (имаат рецептори за IgE), која се манифестира како васкуларна реакција и/или реакција на мазните мускули.

Оваа реакција најчесто се нарекува алергија или атопија. Се манифестира како: поленска кивавица, алергија на храна, бронхијална астма, анафилакса.

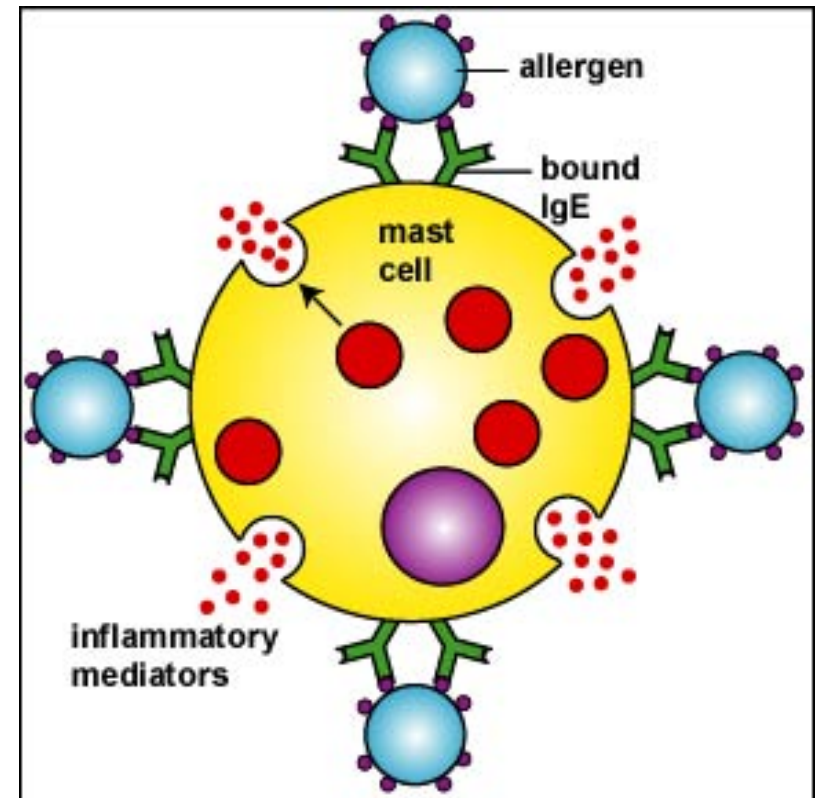
*Разликата меѓу нормален имун одговор и тип-1 преосетливост е што плазма клетките во вториот случај секретираат IgE антитела при дразбата со антигенот – алергенот.

Тип 1 преосетливост кај голем број на луѓе се намалува или губи со стареењето.

Тип 1 преосетливост - механизам

■ учесници:

- антигени (паразити, алергени)
- ИгЕ антитела
- масни клетки/базофили
- медијатори



Тип 1 преосетливост – анимација-1

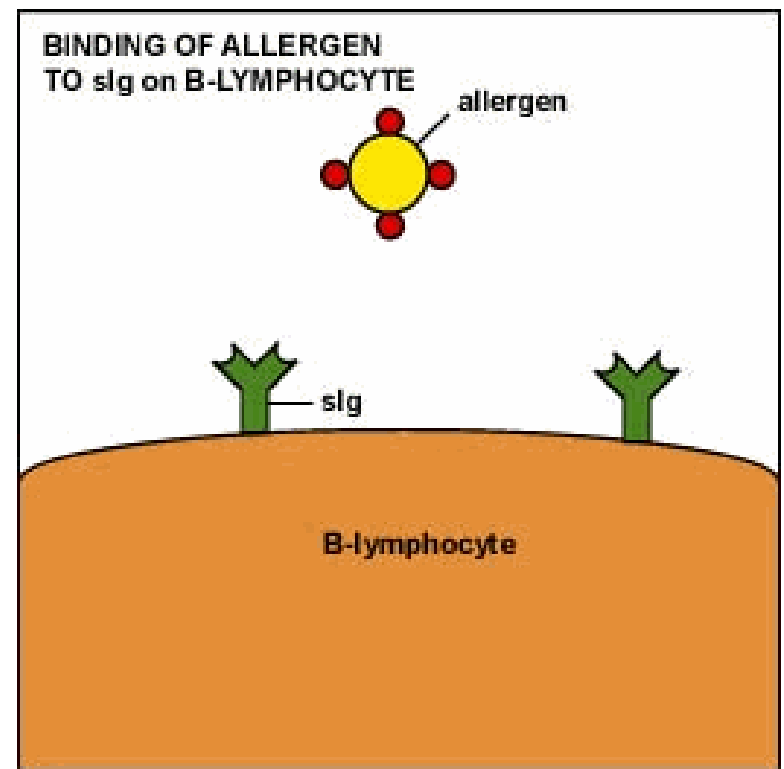
Продукција на IgE како одговор на алерген (антиген)

- само кај atopични индивидуи, со генетска склоност:

- хромозом 5: кодира разни цитокини: IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13.
- хромозом 11: кодира β -синџир на високо афинитетниот IgE-рецептор
- хромозом 6: ХЛА гените

- одговорот на имуниот систем е доминантно Th2

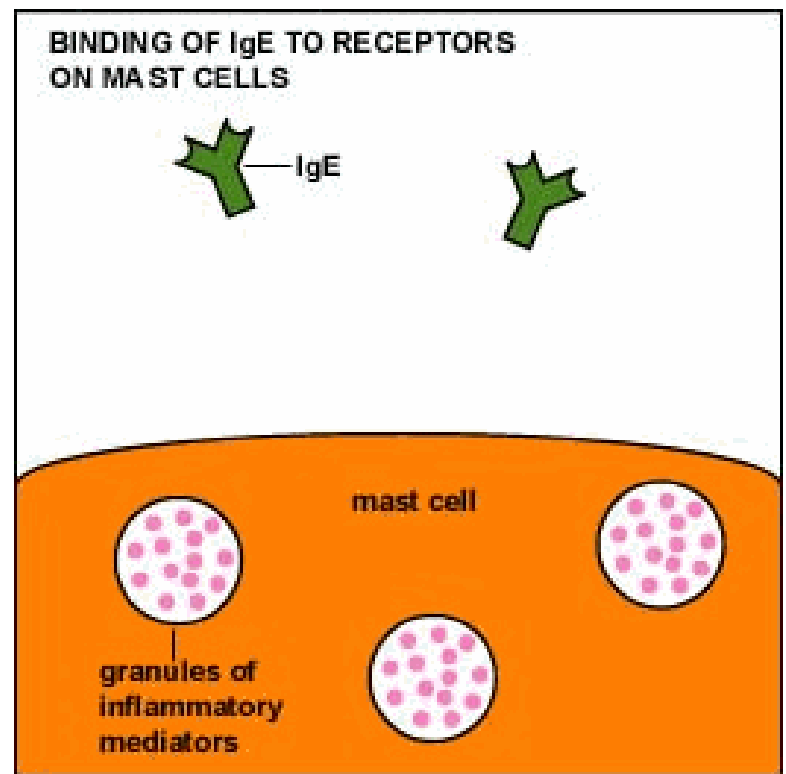
- IL-4 и IL-13 ги стимулираат B-Ly (специфични за дадениот антиген), да продуцираат IgE антитела.



Б лимфоцит !!!

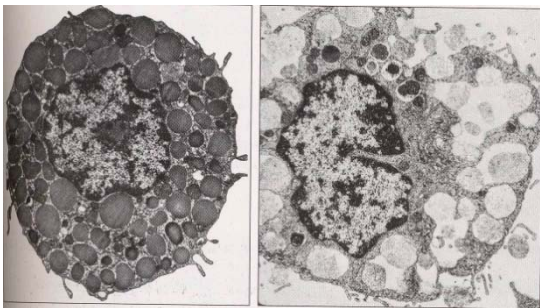
Активација на масните клетки

- ИгЕ антителата се врзуваат за FcεRI (рецептор со висок афинитет за ИгЕ), а процесот на врзување на антитела на површината од клетката се нарекува **СЕНЗИБИЛИЗАЦИЈА**).
- серумскиот титар на ИгЕ кај нормални лица е до $10^{-7}M$ (а кај atopичари е 10 x поголем $10^{-8}M$), додека афинитетот на рецепторот е $10^{-9}M$.
- **значи:** кај нормални лица масните клетки секогаш се обвиени со ИгЕ, но со најразлични специфичности, додека кај лица со atopија тие се прекриени со ИгЕ кои имаат една доминантна специфичност.



масна клетка !!!

Масни клетки/базофили и нивна активација

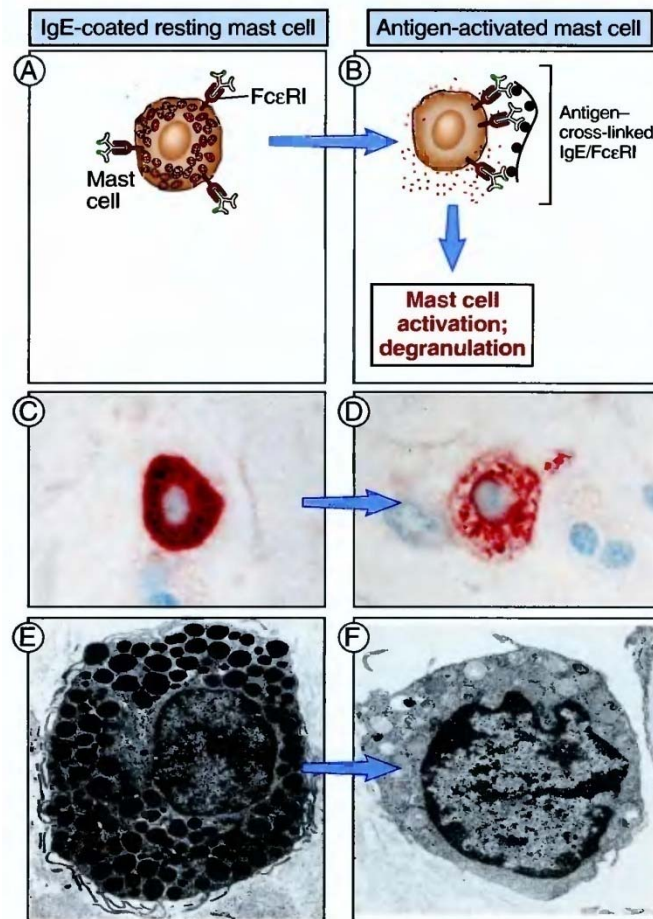


Масните клетки се фиксни и ги има во сврзното ткиво околу крвните садови, бронхите, кожата (пр. кожата има 10.000 масни клетки на mm^3)

Базофилите (нивните контрапарт клетки) циркулираат во крвта (0.5-1% од циркулирачките леукоцити).

FcεRI – високо афинитетен рецептор (10^{-9}M), 40-90.000 рецептори/масна клетка или базофил.

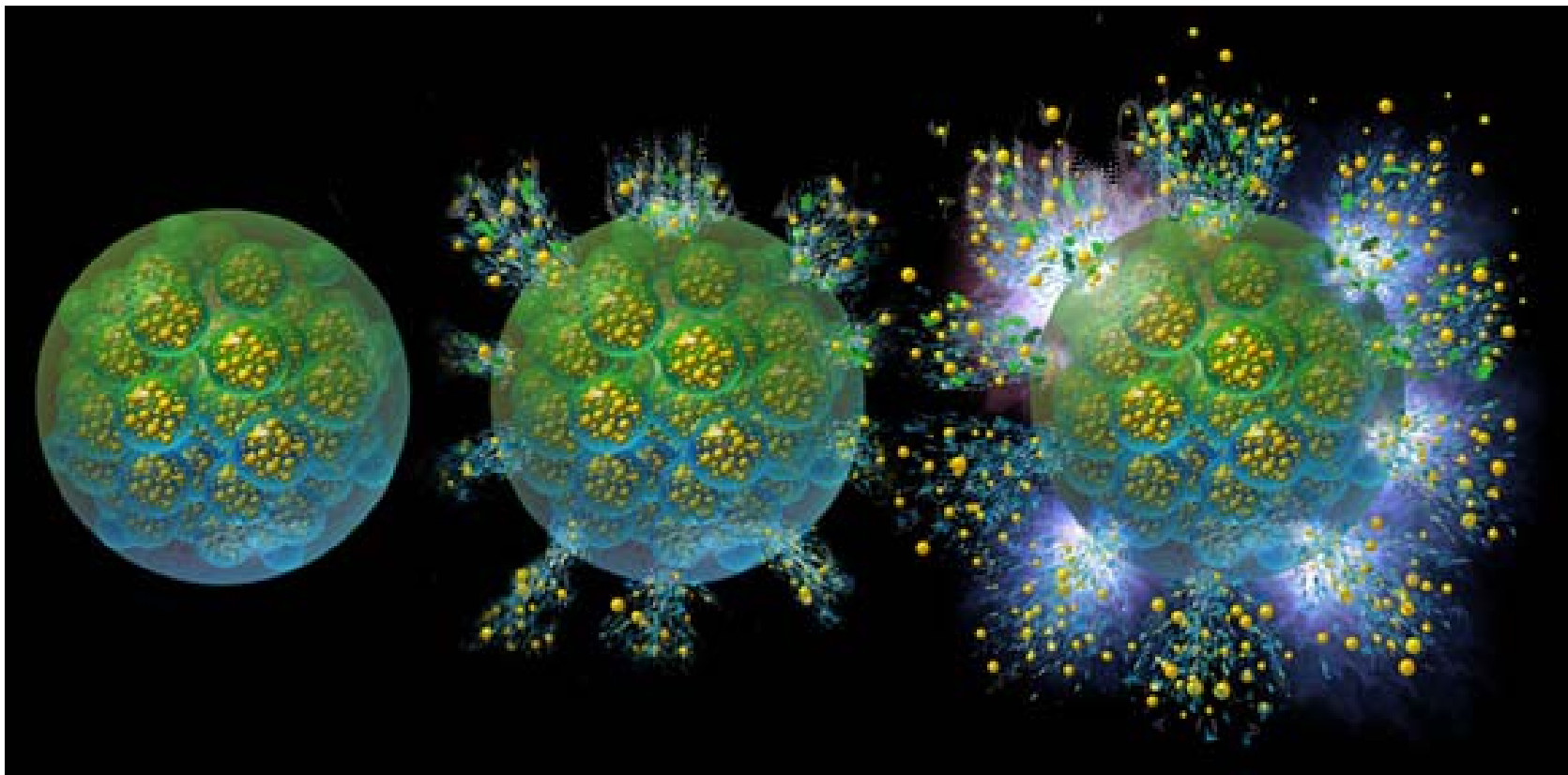
FcεRII – ниско афинитетен рецептор (10^{-6}M), на В-Лу, макрофаги, еозинофили.



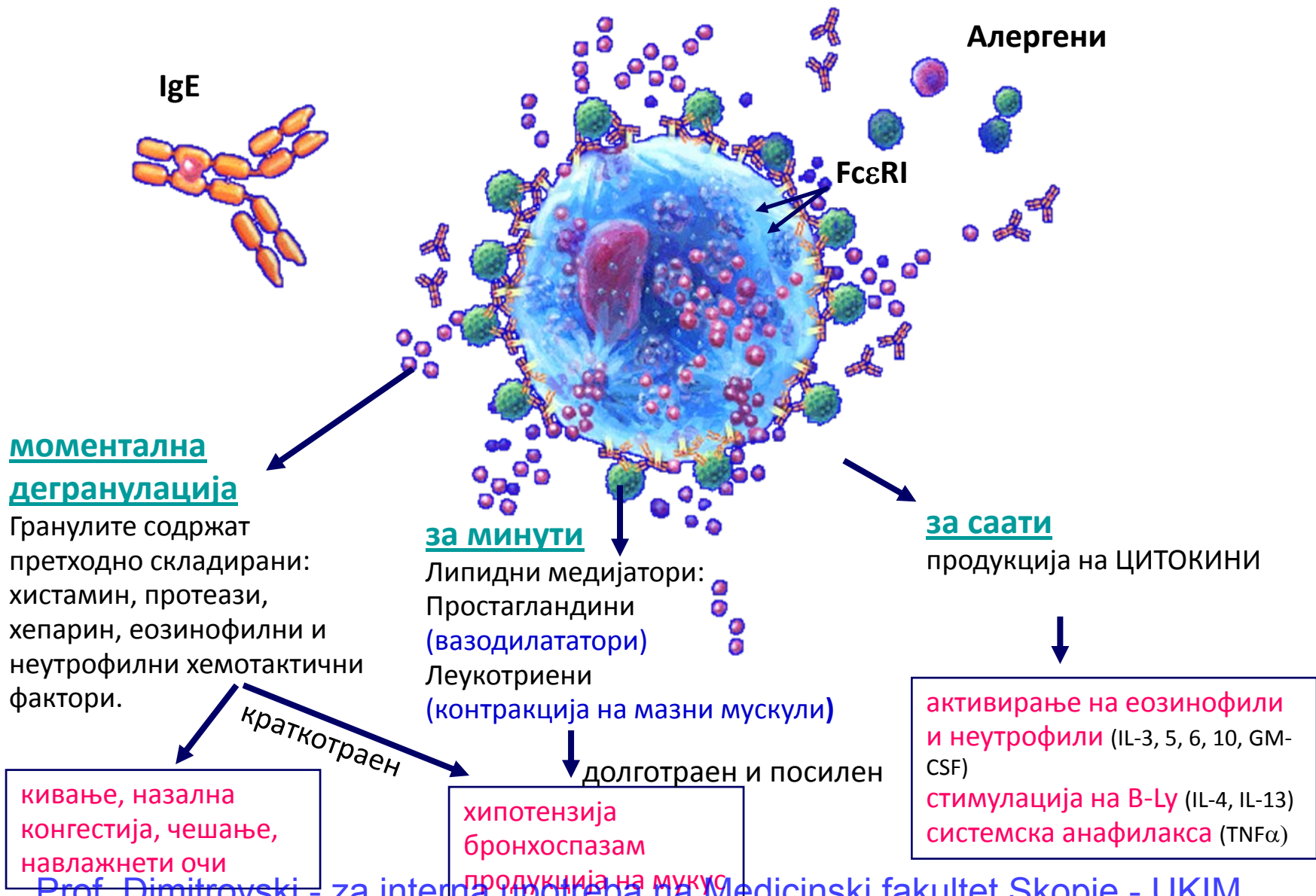
ВАЖНО: Само кога со антигенот се премостуваат мембрански врзаните ИгЕ, се активира масната клетка...



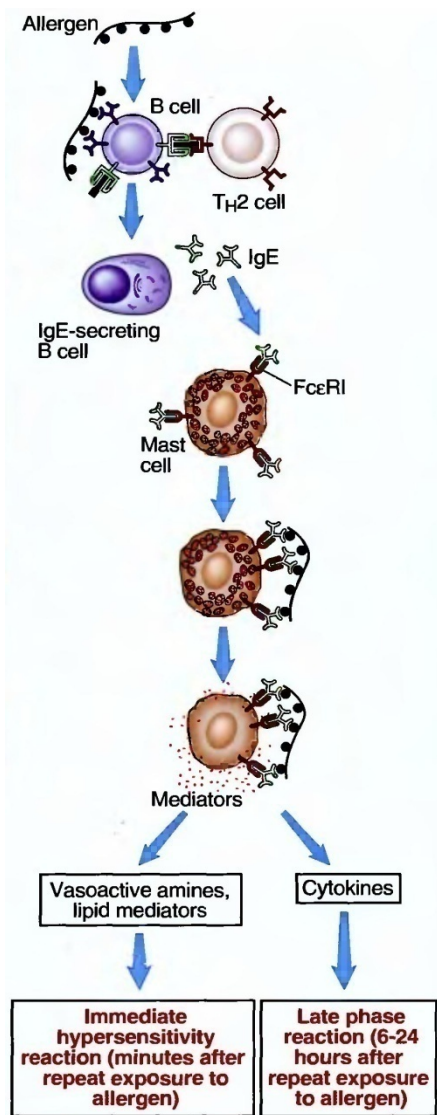
Дегранулација на масни клетки



ИгЕ медирано ослободување на медијатори



на еден поглед - да повториме



-активирање на имун одговор (Th2, со стимулацијана B-Ly)

-секретија на ИГЕ

-сензибилизација на масни клетки

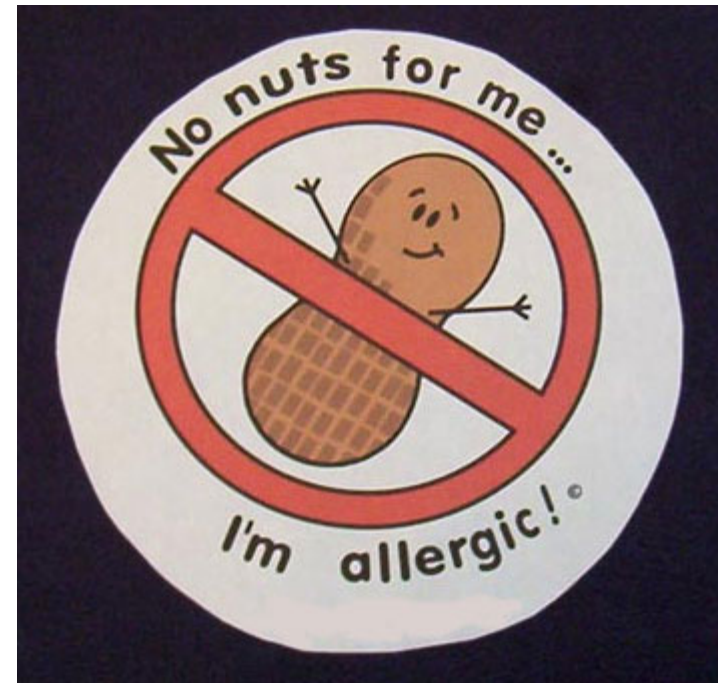
-повторна средба со антигенот

-ослободување на медијатори

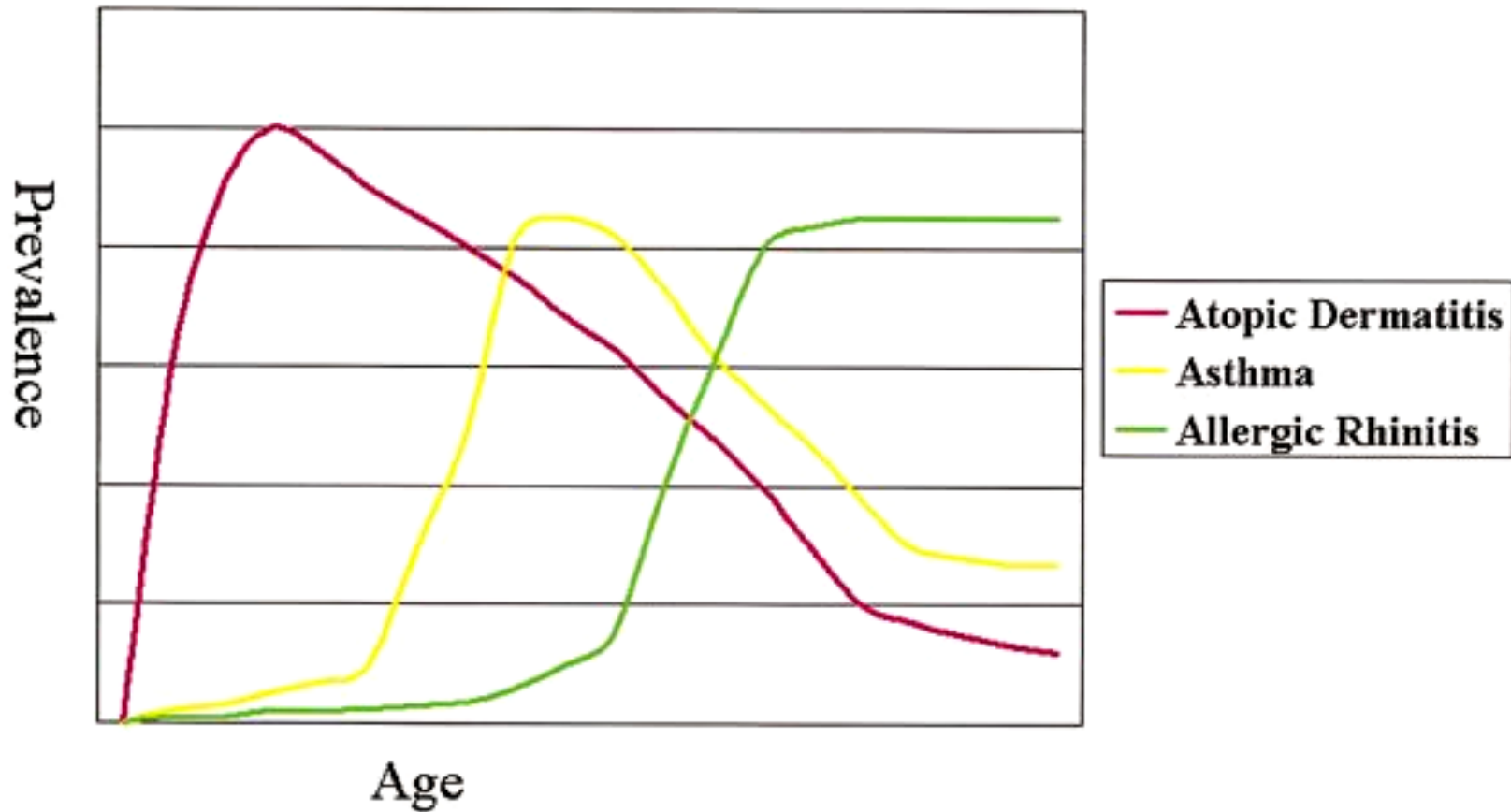
-ефект

Клинички манифестации

- **алергични ринитиси:**
вдишување на алергени од воздухот
- **алергија на храна:**
алергени од храна
- **bronхијална астма:**
алергени од воздухот или во крвта, но и дразби како студ.
- **анафилакса:** алрегени вбризгани во крв или апсорбирани преку кожа и црево: пеницилин, инсулин, други лекови, отров од пчела, оса, мравка, морска храна, ореви.

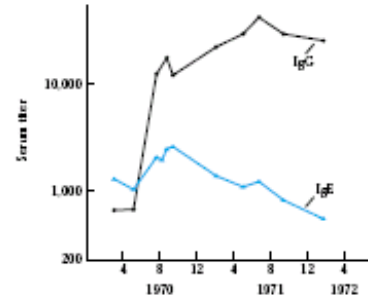


Преваленција во однос на возраста



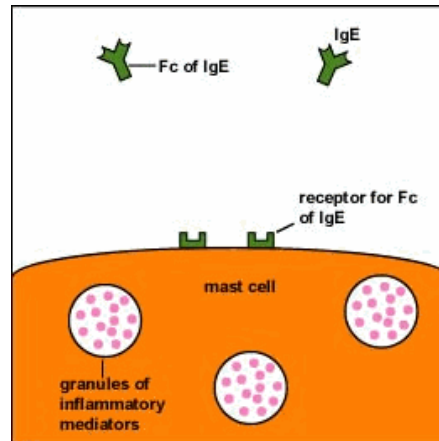
Терапија

1. Хипосензитација



Повторувано инјетирање на алерген, кој предизвикува превклучување на имуниот одговор (IgE → IgM, IgG)

2. Терапија со антитела



инјектирање на хуманизирани моноклонални антитела, кои се анти-IgE и ги врзуваат слободните и mIgE на Б-клетките

3. Терапија со солубилни антигени, да се предизвика имунотолеранција

4. Терапија за блокирање на дејството на цитокините

Терапија со лекови:

1. антихистаминици
2. кортикостероиди
3. епинефрин (адреналин)



Тип 2 преосетливост - дефиниција

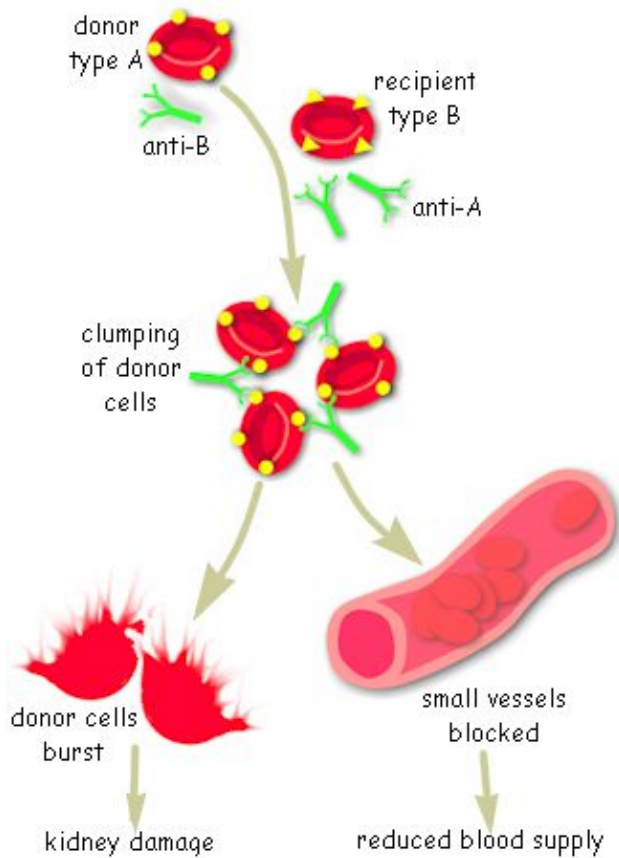
- Тип-2 преосетливост е имуна реакција изведена од IgM/IgG антитела насочена кон антигени на поедини клетки.
 - антителата кои се врзуваат за антигените на површината на клетките не можат да ја уништат клетката. Тие се само „одбележувачи“ кои му овозможуваат на останатите учесници во имуниот систем да ги уништи клетките:
 - комплемент – директна лиза на клетките
 - опсонизација – како услов за фагоцитоза
 - ADCC – antibody dependent cell cytotoxicity
 - автоантитела кон сопствените клетки

Тип 2 преосетливост – трансфузиски реакции-1

(масовна интраваскуларна лиза на клетките – под дејство на комплементот)

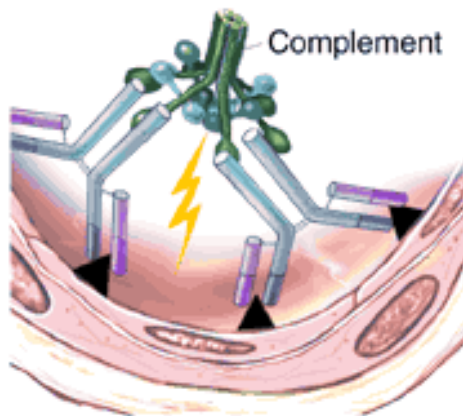
■ Се случуваат при несовпаднати крвни групи при трансфузија на крв:

- Се разградуваат туѓите Егс со комплемент медирана хемолиза, овозможена од IgM се манифестира со: треска, болки во грбот, интраваскуларна коагулација, хемоглобин во урина
- Слободниот хемоглобин има две штетни дејства:
 - проаѓа низ бубрези – хемоглобинурија
 - високо ниво на хемоглобин... билирубин...може да биде токсично

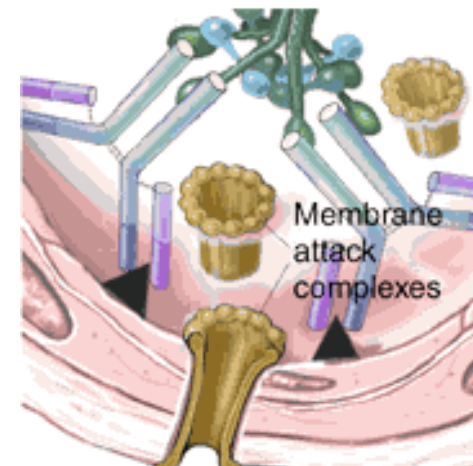
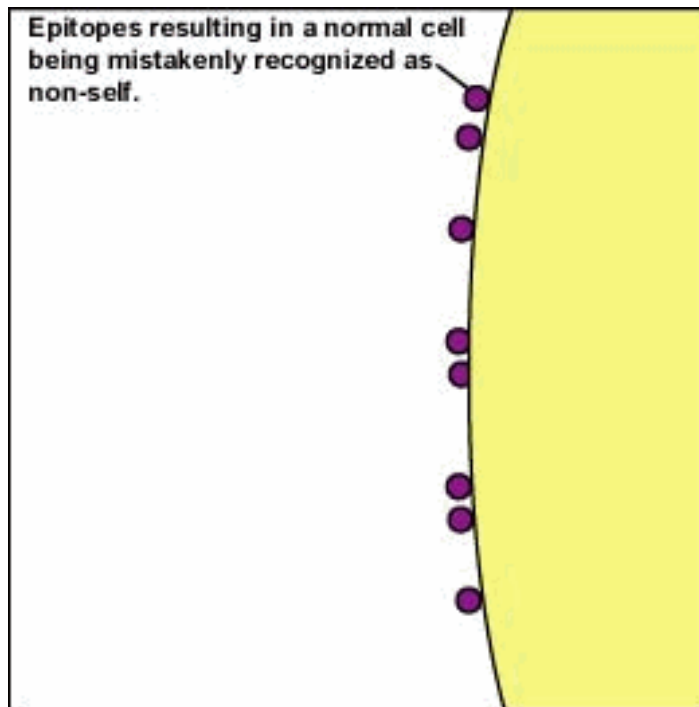


директна лиза на клетките

преку MAC (membrane attack complexes)



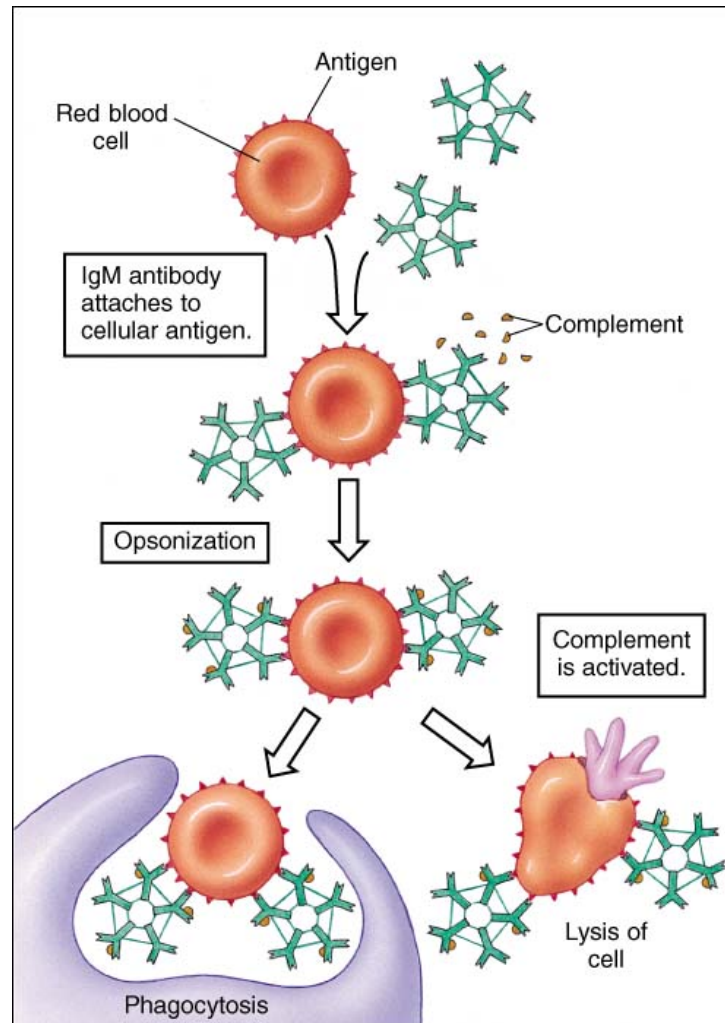
Epitopes resulting in a normal cell being mistakenly recognized as non-self.



анимација: IgG или IgM реагираат со антигените на клеточната мембрана и го активираат класичниот пат на комплемент. Потоа MAC ги уништува клетките.

Тип 2 преосетливост – трансфузиски реакции-2

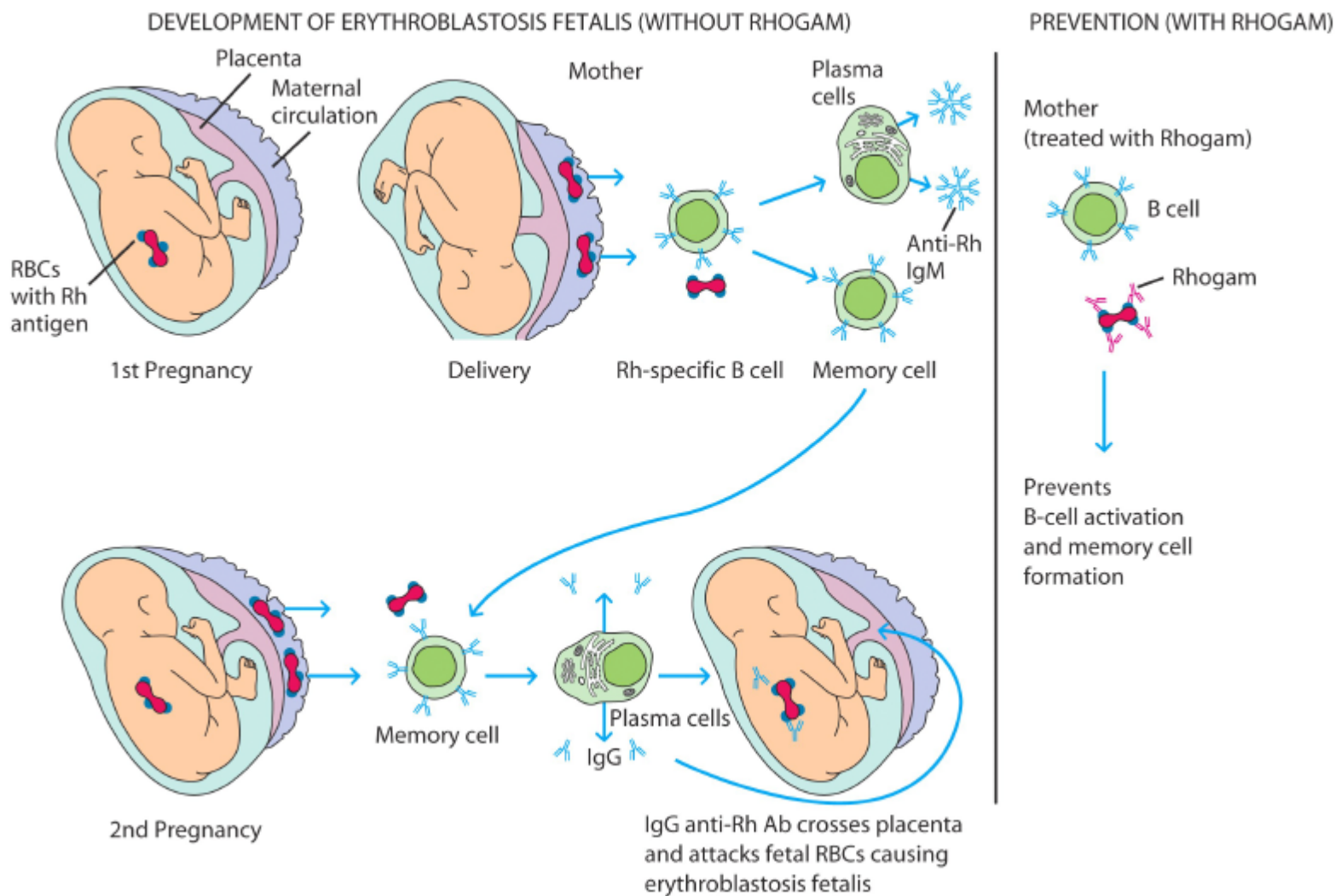
опсонизација – како услов за екстраваскуларна хемолиза со фагоцитоза



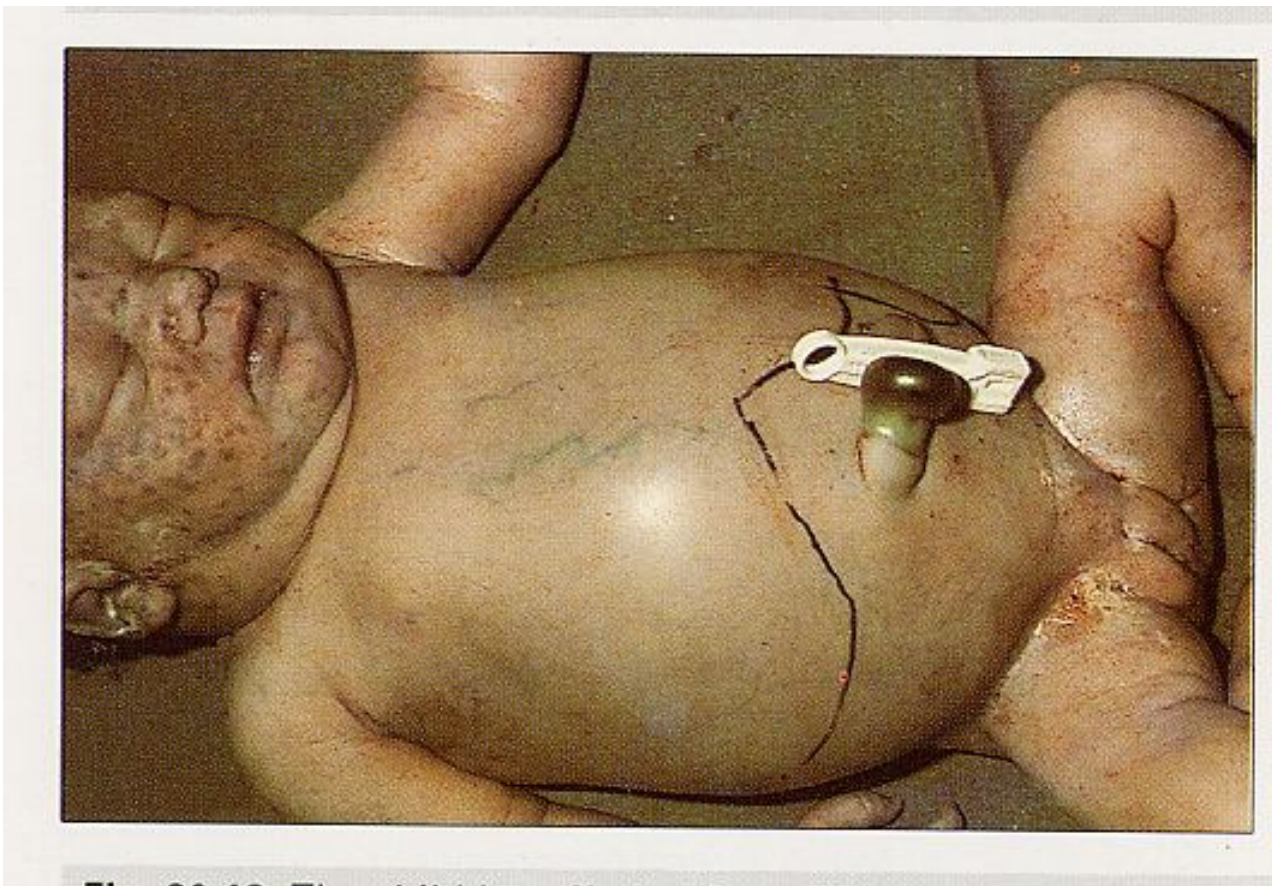
IgG антитела кон Rh, Kell, Kidd, Duffy антигените на еритроцитите.

Треска, низок хемоглобин, покачен билирубин, лесна жолтица, анемија

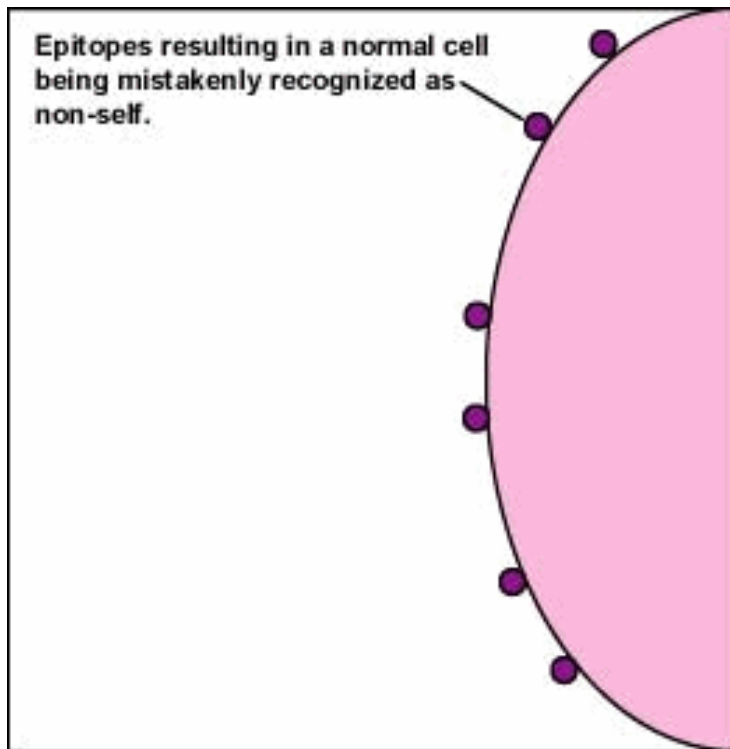
Хемилотичка Болест на Новородено



Клиничка манифестација на ХБН

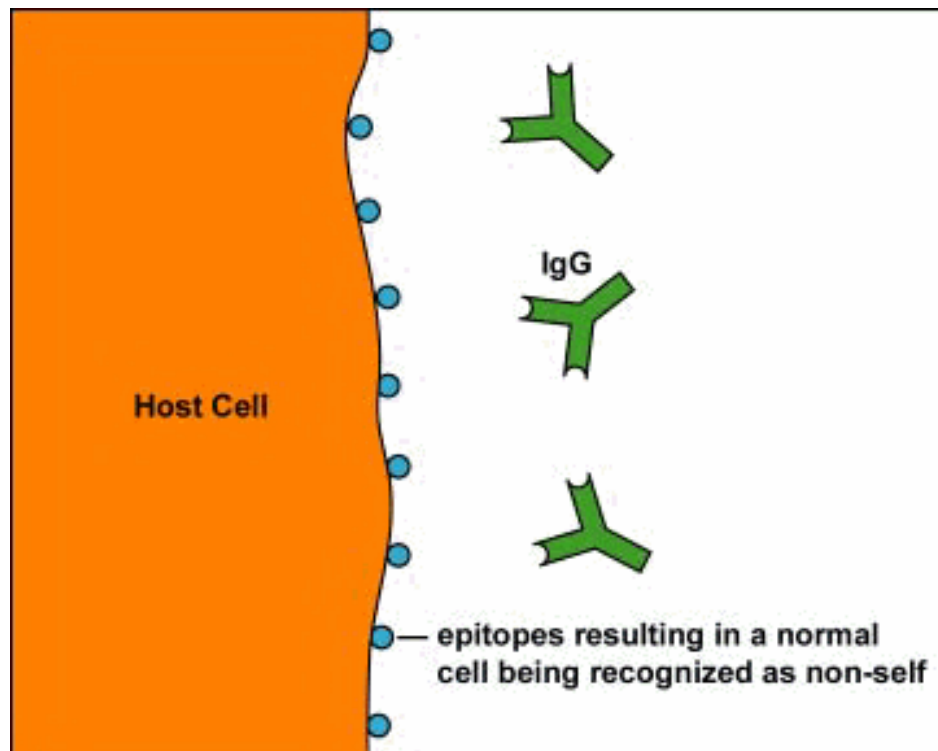
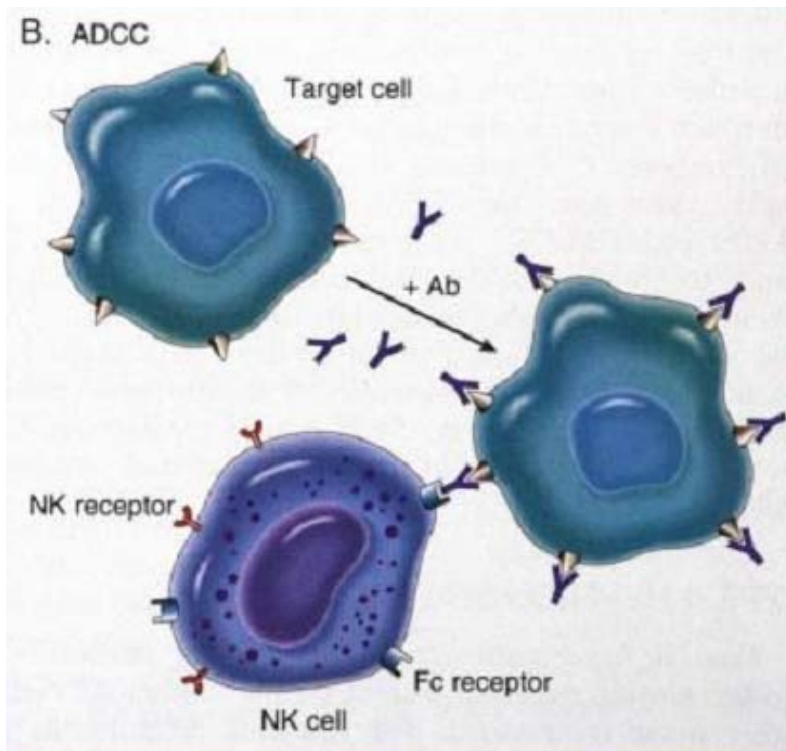


Опсонизација при Тип 2 преосетливост



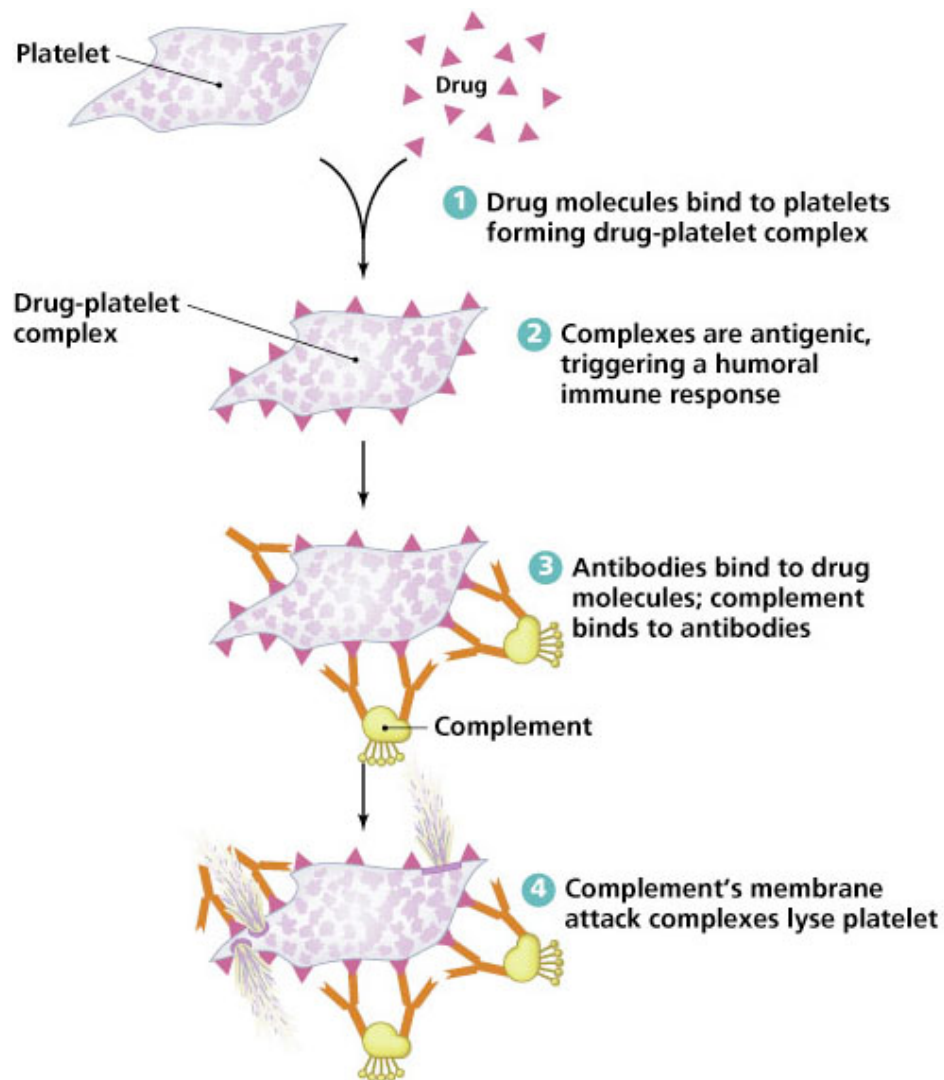
анимација: IgG антителата реагираат со антигените на клеточната мембрана. Фагоцитите потоа се врзуваат на Fc фрагментот на IgG и ги ослободуваат своите лисозими

ADCC – antibody dependent cell cytotoxicity



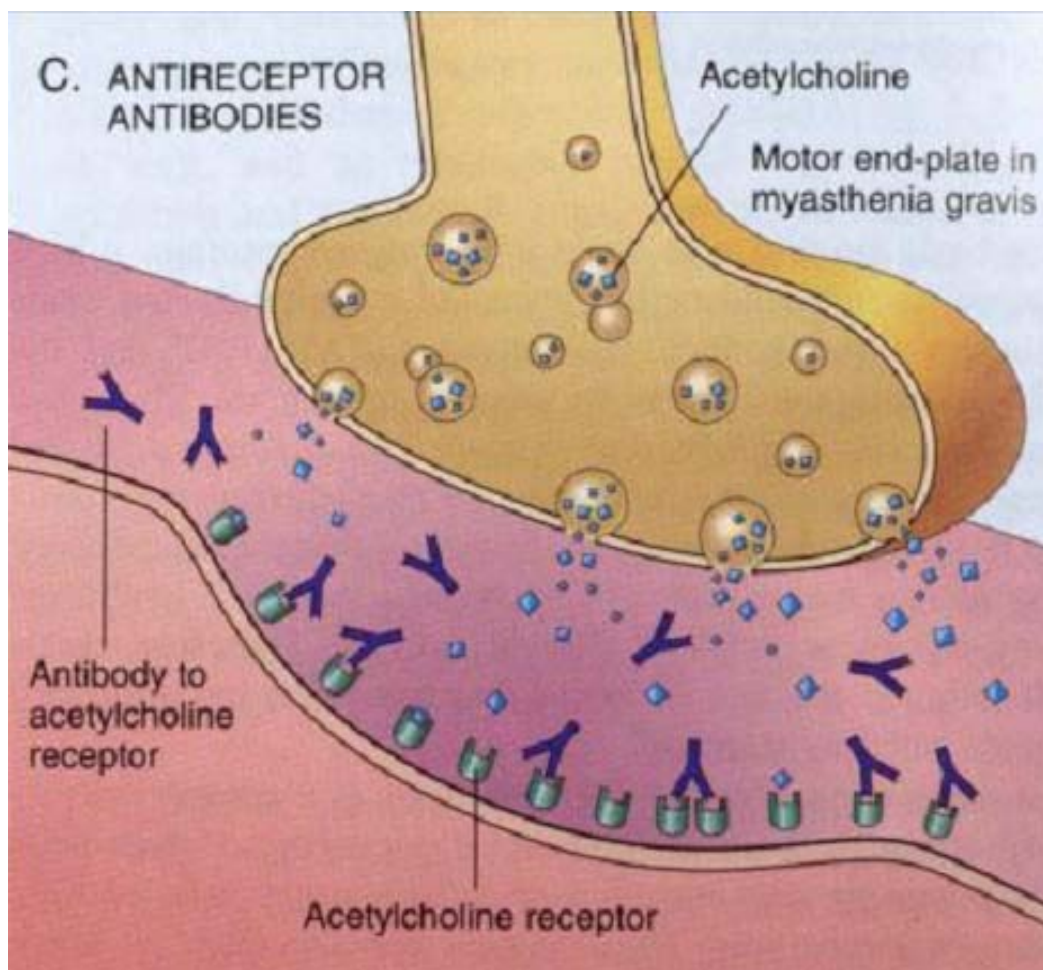
анимација: антителата реагираат со антигените на клеточната мембрана и НК клетките се врзуваат кон Fc фрагментот на антителата. НК клетките потоа ја лизираат клетката, преку формирањена пори од пефорини и гранзими.

Тип-2 пресетливост од лекови



Автоантитела кон сопствените клетки

пример: Myasthenia Gravis





ПРАШАЊА ????????????

- За да се разберат различните форми на преосетливост, класификацијата на *Coombs u Gell* е корисна, но...
- **запамтете** дека многу реакции на преосетливост имаат влијание од повеќе механизми на преосетливост, така да не постои оштра граница на класифицирање!



That's All Folks!

