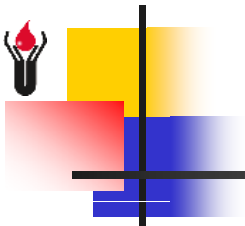


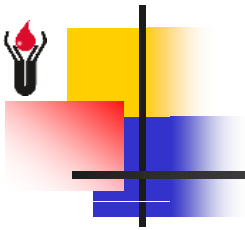
Hypersensitivity reactions typ 3 and 4

РЕАКЦИИ НА ПРЕОСЕТЛИВОСТ ТИП 3 и 4

Проф. д-р Кочо Димитровски



	Type I	Type II	Type III
Immune reactant	IgE	IgG	IgG
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Soluble antigen
Effector mechanism	Mast-cell activation	FcR ⁺ cells (phagocytes, NK cells)	FcR ⁺ cells Complement
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (e.g., penicillin)	Serum sickness, Arthus reaction



Тип 3 преосетливост - дефиниција

■ ШТО и КАДЕ?

- алергиски реакции медиирани од имуни комплекси меѓу **солубилен антиген** и **слободни IgG и IgM**.

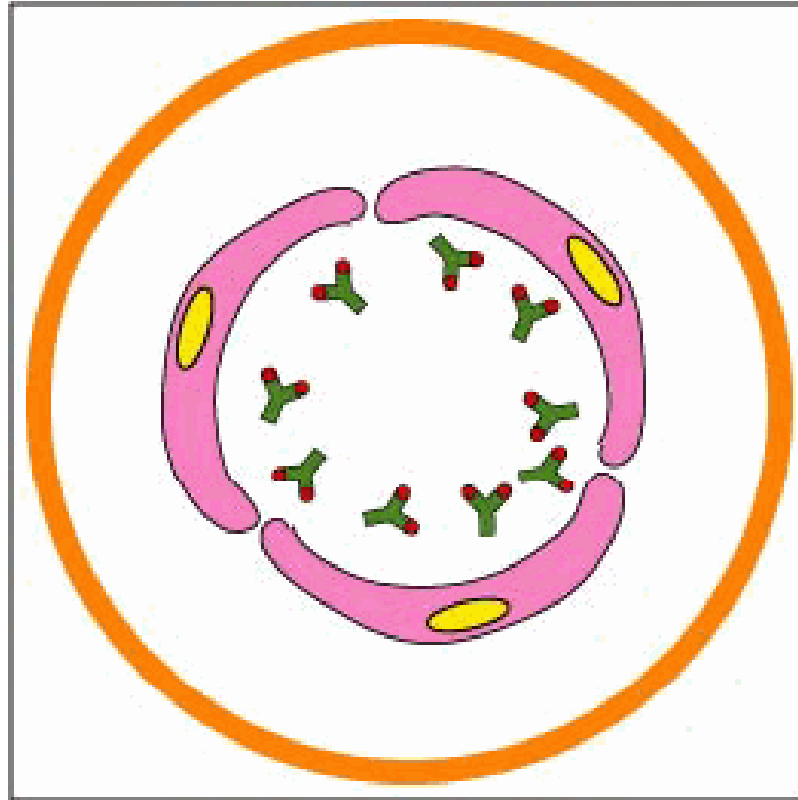
СОЛУБИЛНИ ИМУНИ КОМПЛЕКСИ (СИК) – кога се формираат во крвните садови, реакцијата може да се развие секаде каде тие ќе се депонираат: сидот на крвните садови, синовијални м-ни на зглобови, гломеруларна базална м-на на бубрези, хориоиден плексус на мозокот.

■ ПОСЛЕДИЦА?

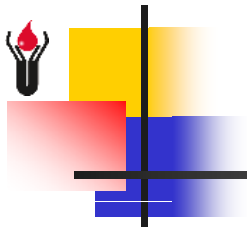
- Комплексот Аг-Ат го активира класичниот пат на активација на комплементот, кој ослободува **хемотактични и вазоактивни материји (C3a, C5a)**
 - **NB:** нема лизирање преку MAC (membrane attack complex на комплементот) C5_b-6-7-8-9 бидејќи имуните комплекси не се врзани за клетки
- **воспалителните клетки (неутрофили)** = привлечени со хемотакса, неможат да ги фагоцитираат заробените СИК, заради што ослободуваат **лисосоми**, кои пак ги оштетеуваат околните ткива



механизам – преосетливост тип 3

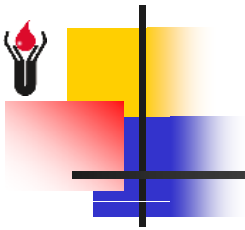


Овие мали имуни комплекси кои се создаваат во големи количини се сместуваат во капиларите, поминуваат меѓу ендотелните клетки на крвните садови – посебно оние во кожата, сврзното ткиво и бубрезите – и се фатени како во клопка од базалната мембрана која ги опкружува.



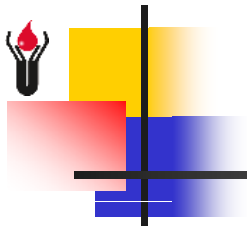
Потекло на солубилните антигените

- Перзистентна инфекција: **микробен Аг**
депозити на имуни комплекси (ИК) во бубрези
- Автоимуност: **сопствен Аг**
депозити на ИК во: бубрези, сврзни ткива, артериоли, кожа
- Надворешен: **Аг од околината**
депозит на ИК во белите дробови
- Експериментален: **серумски протеин Аг**

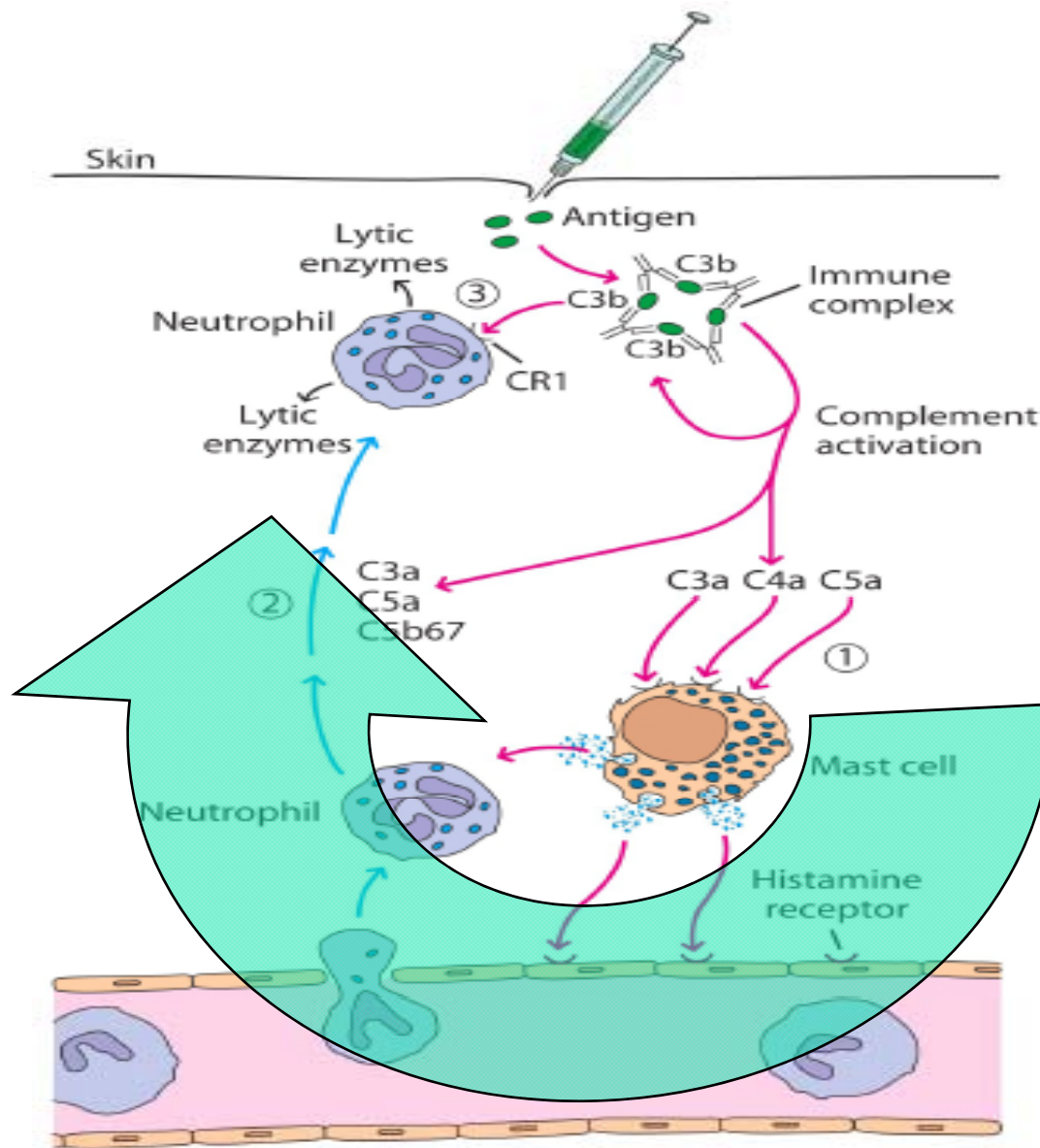


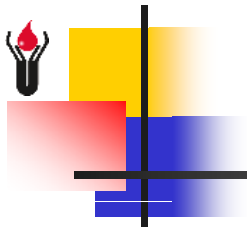
Преосетливост тип 3 – клинички манифестации

- **Артусов феномен** – локализирана кожна манифестација на преосетливост тип 3
- **Серумска болест** – системска реакција на преосетливост тип 3
- **Raunaud феномен** – провоцирана од ниски температури
- **алергиски алвеолит**
- **целијакија** - глутеин сензитивна ентеропатија

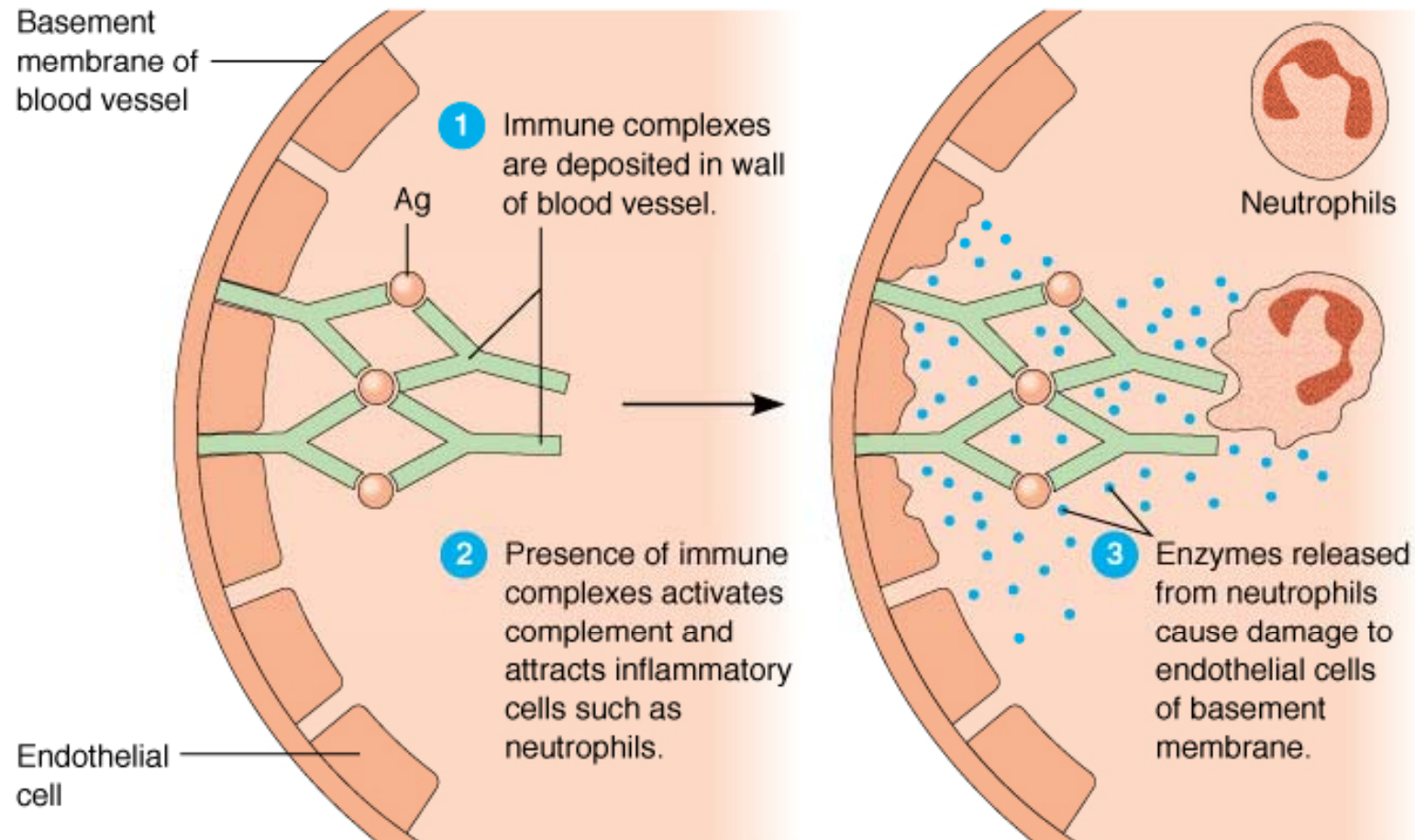


Артусова реакција - 1

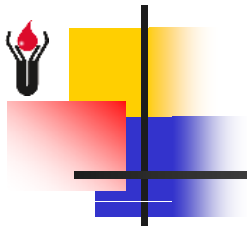




Артусова реакција - 2

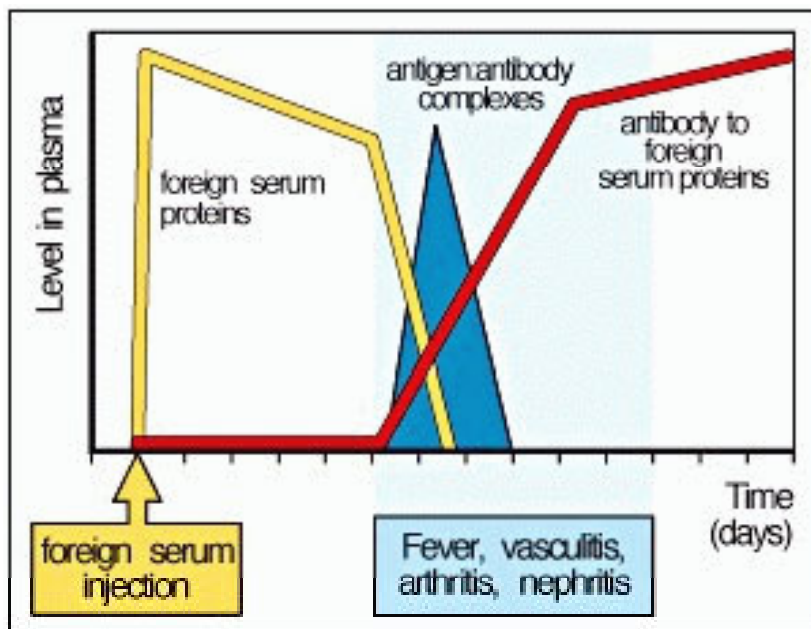


Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.



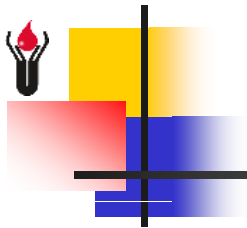
Серумска болест

- **системска реакција:** кога големи количини од антигенот ќе влезат во крвотокот, може да се формираат циркулирачки имуни комплекси. Јачината на болеста зависи од количината на Аг (само-ограничувачка).
- 10 дена по инјекција на хетероген серум (кој се користел за терапија)

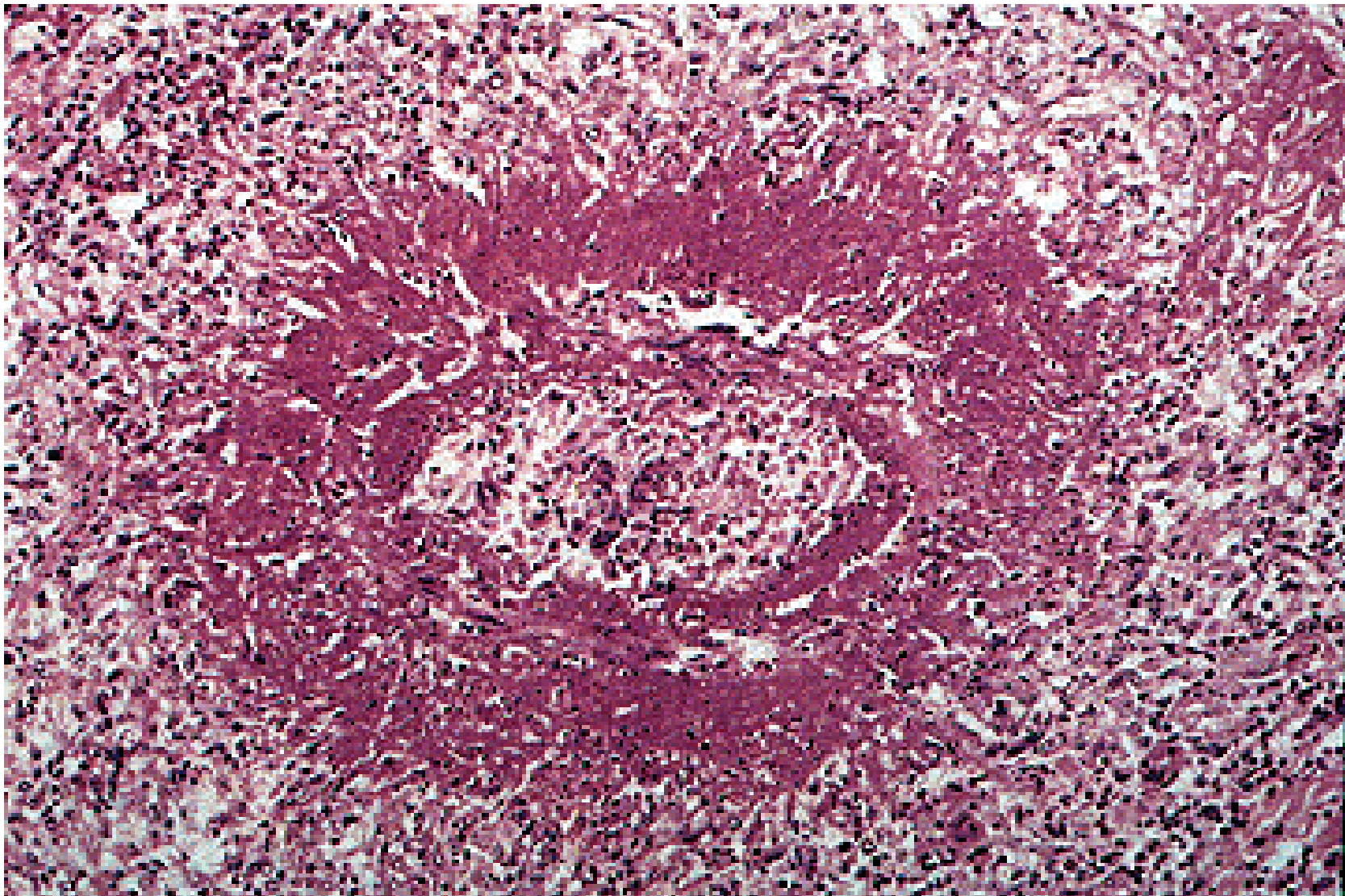


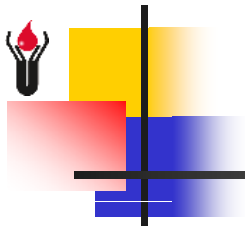
- ✓ после внесувањето на туѓ серум (Аг) постои мал период на еквилибриум (10 дена), до појавата на Ат.
- ✓ Формирање на комплекси Аг-Ат (СИК) кои се депонираат во различни ткива (бубрези, к. садови, зглобови - генерализиран васкулитис), кој се манифестира со: треска, исип, болка, лимфаденопатија
- ✓ со исчистување (clearance) на Аг, надвладуваат слободни Ат кои не предизвикуваат штета ни симптоми

→ хуманизирани антитела за терапија

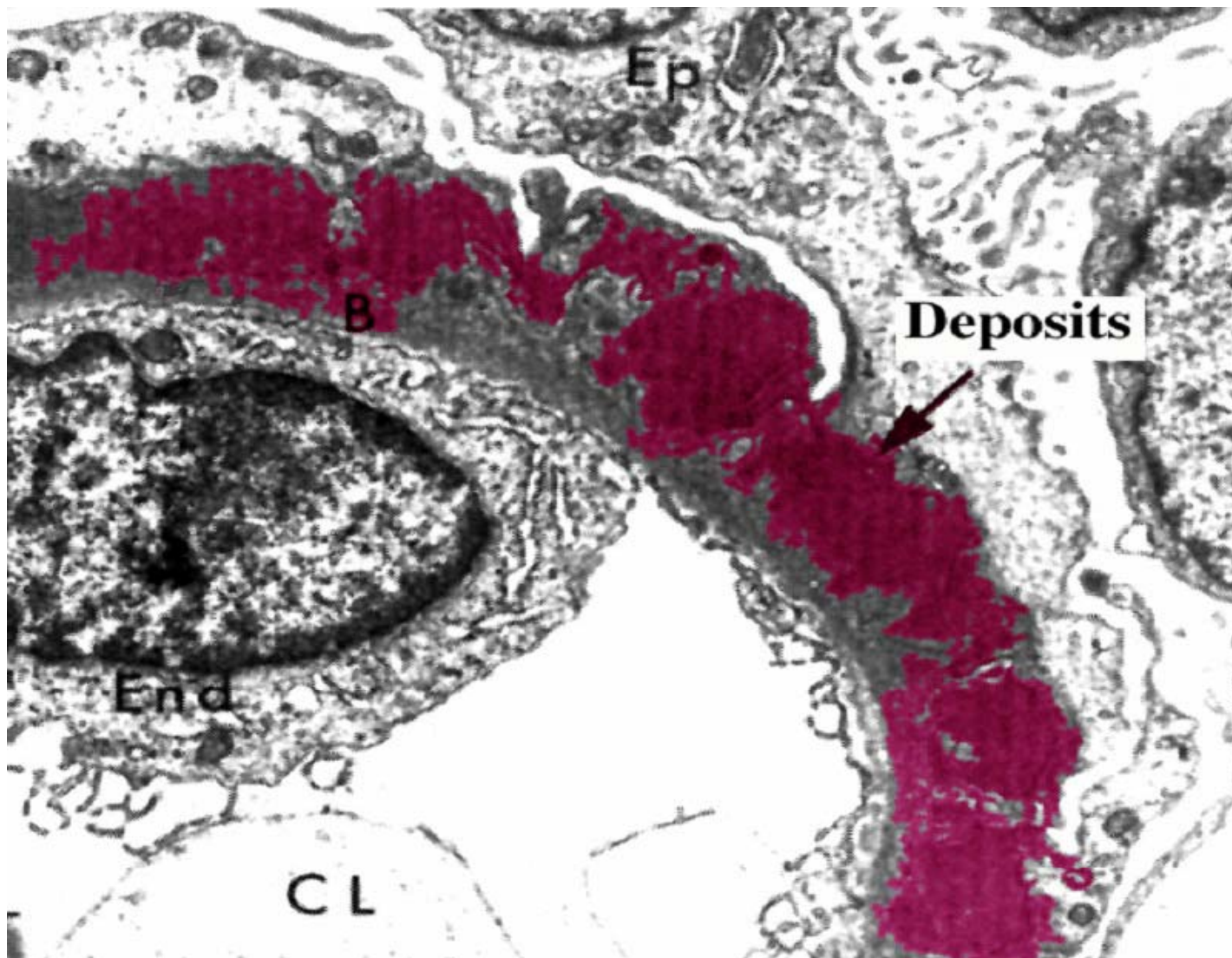


Васкулитис



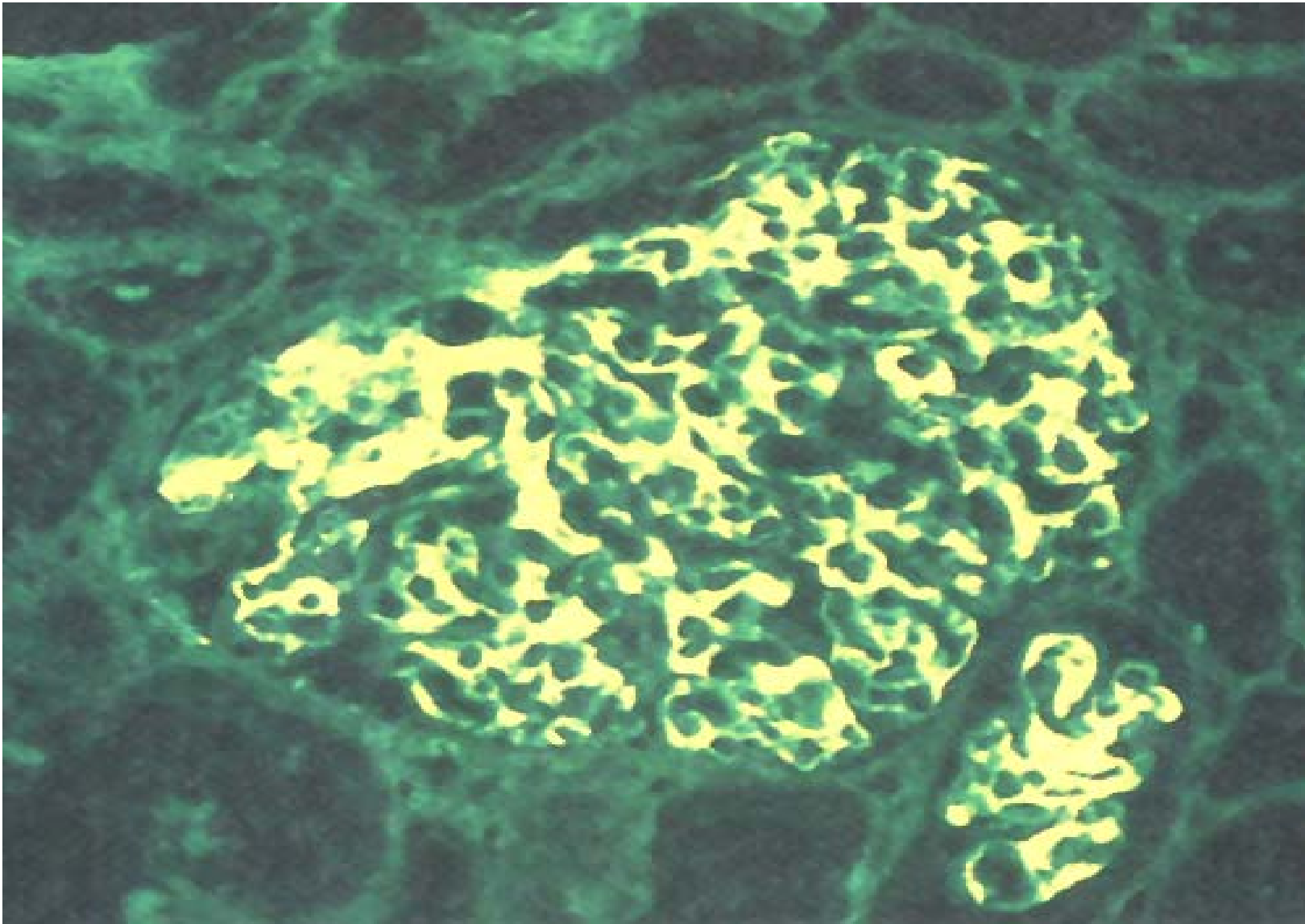


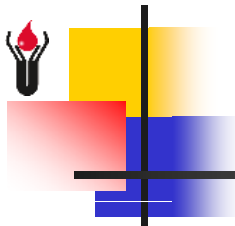
Васкулитис (електронски м-скоп)





Васкулитис (имунофлуоресценција)



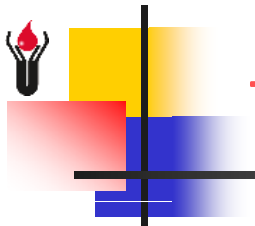


Преосетливост тип 4

DTH – Delayed Type of Hypersensitivity

	Type I	Type II		Type III	Type IV	
Immune reactant	IgE	IgG		IgG	T _H 1 cells	CTL
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Cell-surface receptor	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism	Mast-cell activation	Complement, FcR ⁺ cells (phagocytes, NK cells)	Antibody alters signaling	Complement Phagocytes	Macrophage activation	Cytotoxicity
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (eg penicillin)	Chronic urticaria (antibody to FcεR1α)	Serum sickness, Arthus reaction	Contact dermatitis, tuberculin reaction	Contact dermatitis



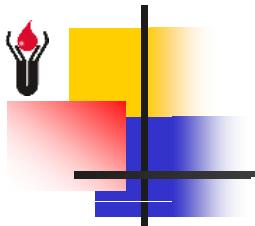


Тип 4 преосетливост - дефиниција

		Type IV	
Immune reactant	TH1 cells		CTL
Antigen	Soluble antigen		Cell-associated antigen
Effector mechanism	Macrophage activation		Cytotoxicity
	<p>IFN-γ TH1</p> <p>chemokines, cytokines, cytotoxins</p>		<p>CTL</p>
Example of hypersensitivity reaction	Contact dermatitis, tuberculin reaction		Contact dermatitis

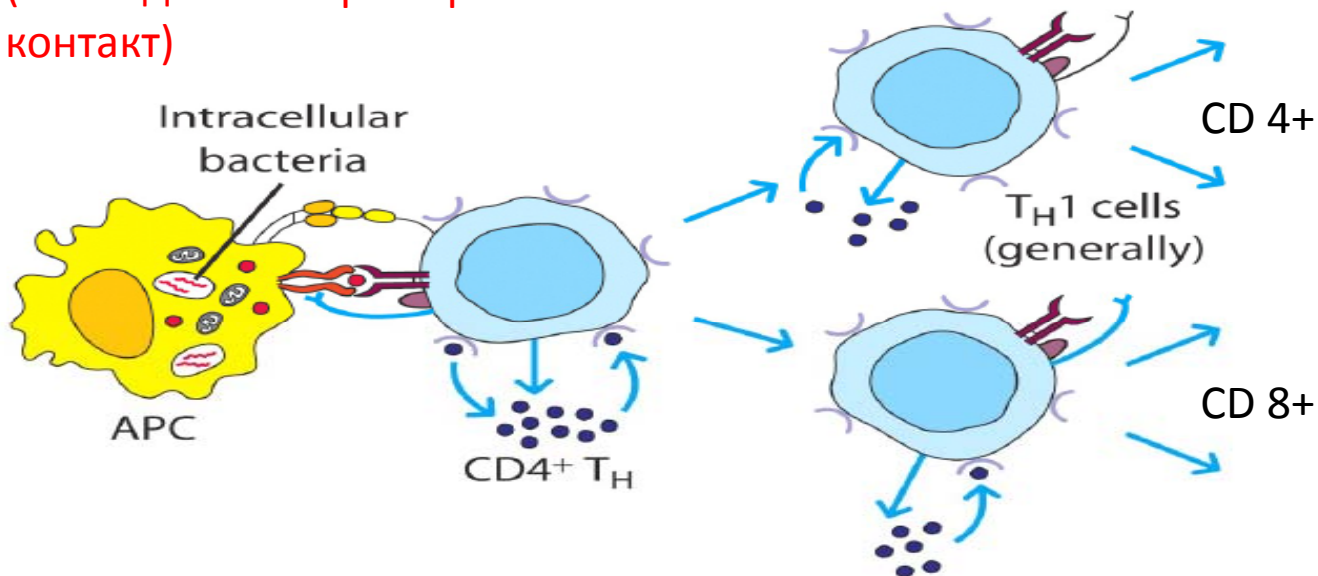
Одложената преосетливост **е изведена претежно од имуни клетки**, за разлика од другите видови преосетливост каде се вовлечени воглавно Ат.

Овој тип на преосетливост го изведуваат специфични (претходно сензибилизирани) Т-лимфоцити. По функција се Т-помошнички (helper) лимфоцити, но може да се нарекуваат и Т-DTH (одложен тип на преосетливост) според алтернативното име на оваа реакција (Delayed Type of Hypersensitivity).



DTH - одговор

а) фаза на сензитизација
(1-2 недели по примарен
контакт)

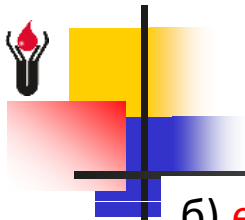


Антиген презентирачки клетки:

- макрофаги
- лангерханс-ови клетки

DTH-клетки:

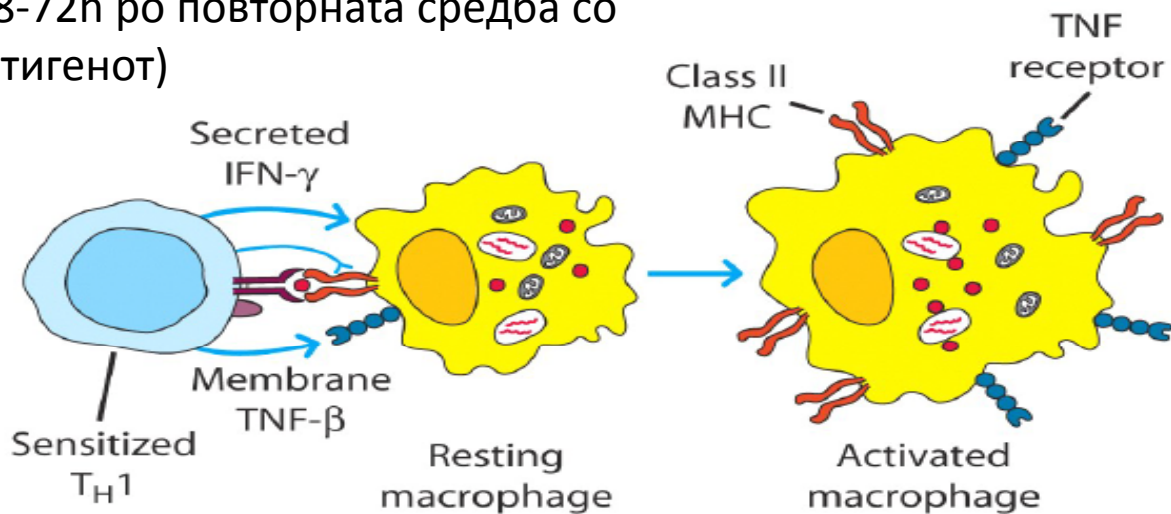
- Th1 клетки генерално
- CD8 клетки повремено



DTH – Th1 одговор

б) ефекторна фаза

(48-72h po повторната средба со антигенот)



↑ фагоцитоза
↑ литички ензими

меч со две острици:
- бенефитни ефекти
- уништувачки ефекти

Th1 секреција:

- цитокини: $IFN-\gamma$, $TNF-\beta$, IL-2, IL-3, GM-CSF
- хемокини: IL-8, MCAF, MIF

привлекување и активирање на Mf, под дејство на цитокините – неспецифичност (95%)

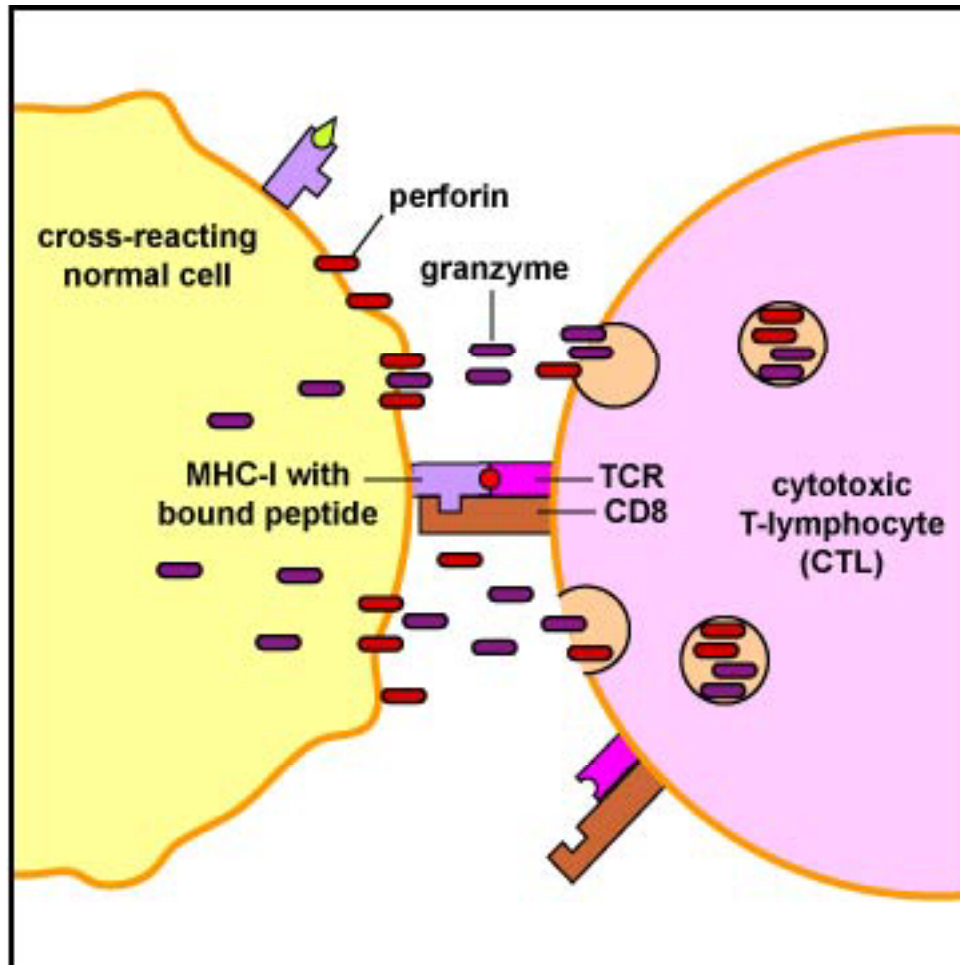
Ефект врз активацијата на макрофаги:

- ↑ класа II MHC
- ↑ TNF рецептор
- ↑ кислородни радикали
- ↑ азотен оксид - NO

NB: Тип IV преосетливост се одликува со ОДЛОЖЕНА РЕАКЦИЈА и ангажирање на МАКРОФАГИ, наместо неутрофили или еозинофили.

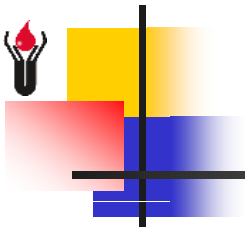


DTH – CD8 одговор

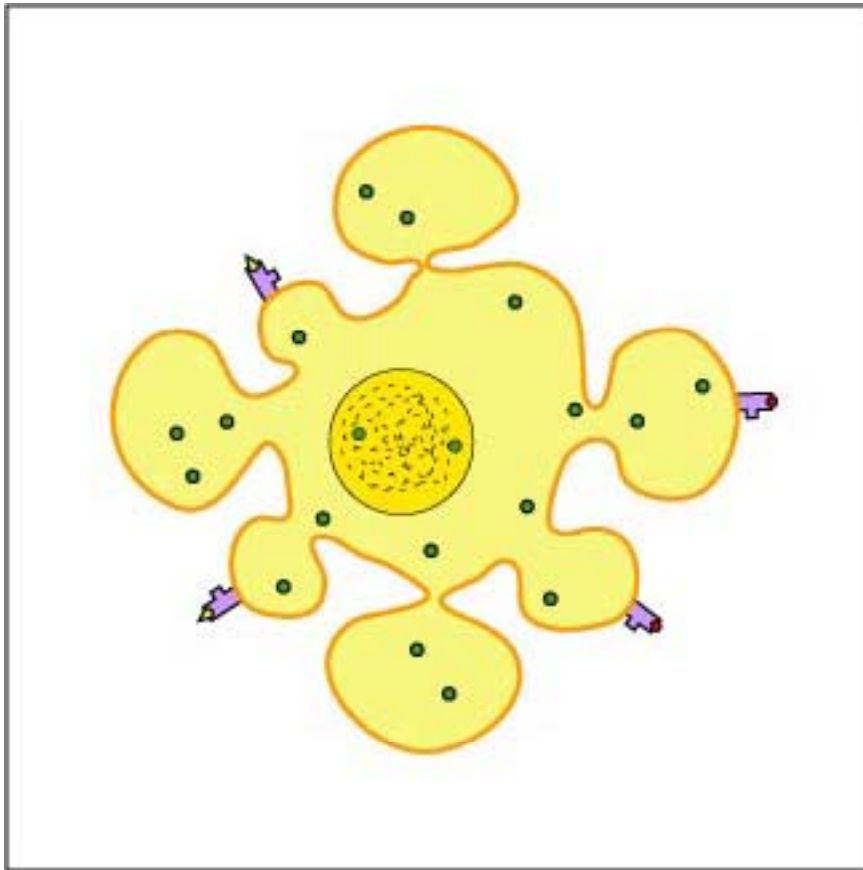


Улога на CTL (CD8+):

Врзувањето на CTL за соодветни целни клетки, го активира механизмот на убивање на целната клетка преку **протеолитички ензими – гранзими**. Тие поминуваат преку порите создадени од перфорините и **предизвикуваат апоптоза** на инфицираните целни клетки. Резултат на тоа е **уништување на клетката**.

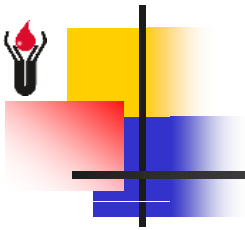


DTH – CD8 одговор



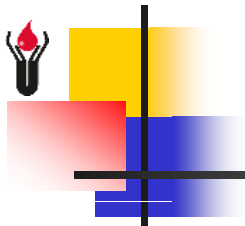
Со апоптоза се уништува структурата на клетката (цитоскелетон) и деградација на хромозомите (ДНК). Како резултат на тоа клетката се распарчува на фрагменти, кои одма се отстрануваат од страна на фагоцитите.

Со ова се спречува ослободување на интраклеточните инфекции во околината, што би се случило ако клетката се лизира со некроза.

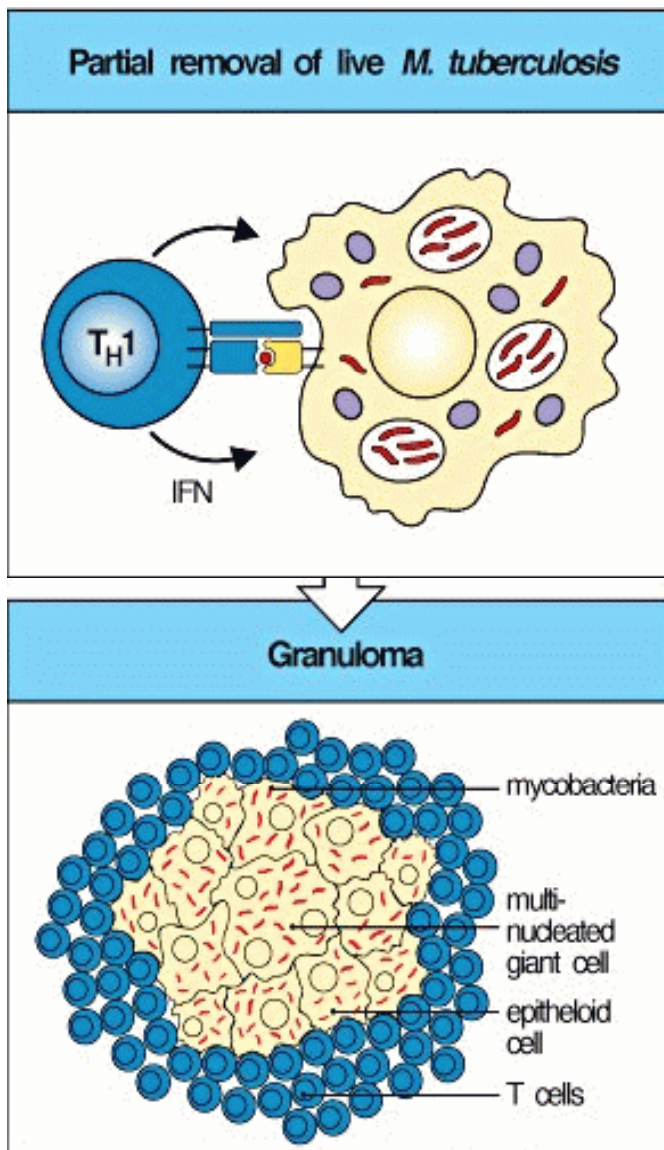


Резиме на тип-4 преосетливост

- **Одложено време на реакција (48-72 часа):**
за да се реализира реакцијата треба време да се мобилизираат макрофагите (тие се главна клеточна компонента во инфилтратот – воспалението)
- DTH реакцијата е важна за одбраната на организмот од **интраклеточни паразити и бактерии** (тие се вон дометот на антителата).
- зголемената фагоцитна активност и “истекувањето” на литички ензими од макрофагите на местото на инфекцијата води до **неспецифично оштетување на клетките, а воедно и на интраклеточните патогени.**
- Ако овој одбрамбен процес не е доволно ефикасен, континуираното присуство на патогенот води кон **ХРОНИЧНА DTH реакција** = зголемен број на макрофаги, континуирано ослободување литички ензими, соодветно ткивно оштетување --- формирање на грануломи

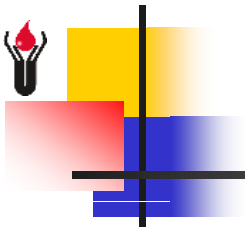


формирање грануломи



хроницитет при DTH преосетливост

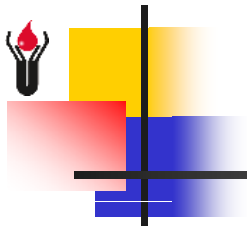




Тип 4 преосетливост – клинички манифестации

Клеточно и ткивно оштетување за време на болести како:

- туберкулоза,
- лепра,
- кандидијаза,
- контактен дерматитис (poison ivy),
- тип 1 инсулин зависен дијабетес мелитус (каде се унуштуваат клетките кои секретираат инсулин),
- мултипла склероза (каде CTL и макрофагите го оштетуваат миелинот на нервните влакна,
- хронично отфрлање на трансплантат.



Контактен дерматитис

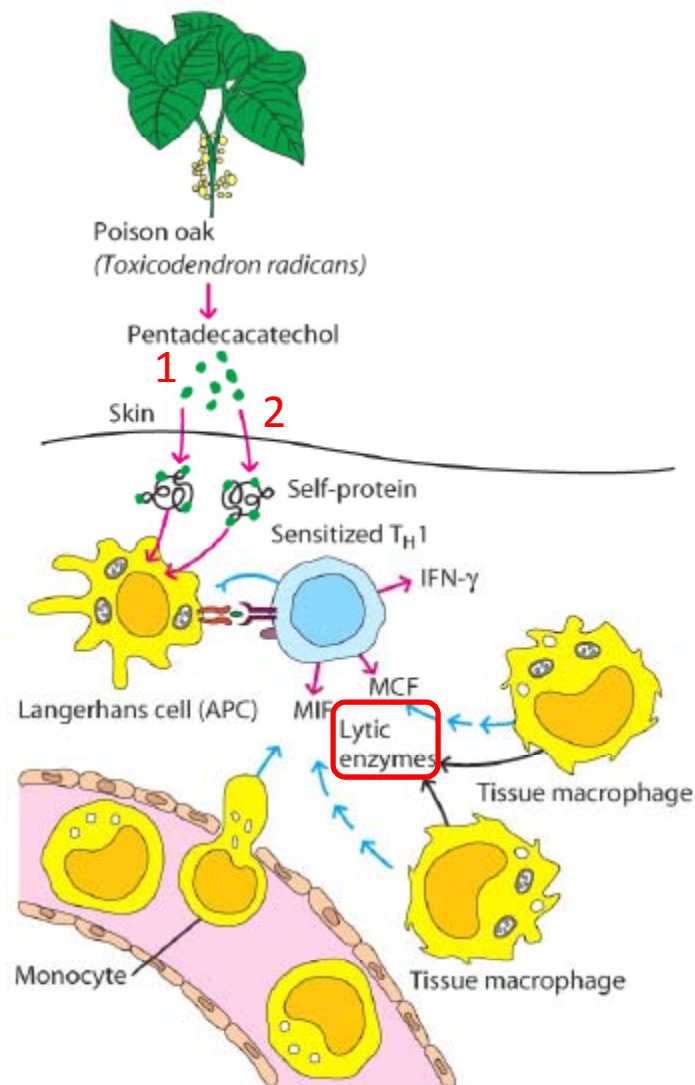
Продуциран од разни супстанции

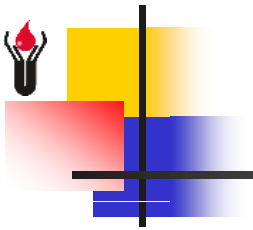
Воглавно мали молекули се прилепуваат на протеините од кожата

Комплексот Ag-протеин е процесирен и презентирен → сензитизација на Th1 клетките

Повторна изложеност на антигенот, ги активира Th1 клетките → 48-72 часа подоцна инфилтрираат макрофагите

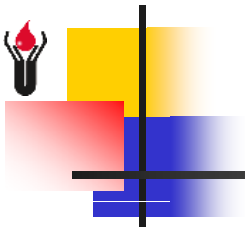
Активацијата на макрофагите предизвикува воспаление, кое се одликува со нарушувања.





Контактен дерматитис со Poison Ivy – отровен бршлен





Редуциран DTH

Сите имунодефициенции на клеточниот имун одговор доведуваат до смален одговор на преосетливост тип 4 (DTH).

Болни од AIDS каде бројот на CD4+ Th лимфоцити е значително смален, доаѓа до редукција на тип 4 преосетливост