



РЕАКЦИЈЕ ПРЕОСЕТЉИВОСТИ


Институт за Патолошку физиологију

Реакције преосетљивости

- ▶ Имуност
 - ▶ Имунски систем
 - ▶ Имунски одговор
-
- ▶ Прекомерни и неодговарајући имунски одговор на присуство неког антигена је **ХИПЕРСЕНЗИТИВНОСТ** или *хиперсензитивна реакција*.

Реакције преосетљивости

- ▶ у основи имају неки имунски процес
 - ▶ антигени – алергени
 - ▶ први контакт – сензибилизација
 - ▶ други и сваки наредни контакт – манифестна алергијска реакција

 - ▶ Подела:
 - ▶ према времену које протекне од контакта са алергеном до алергијске реакције: **ране и позне**
 - ▶ према патогенези имунских оштећења (по **Coombs-y** и **Gell-y**) на **IV** типа
- 

Реакције преосетљивости

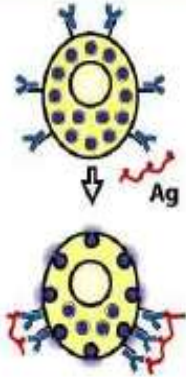
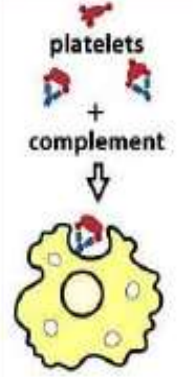
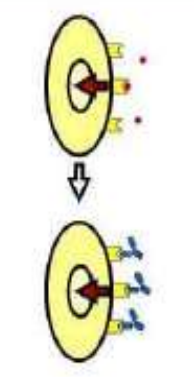
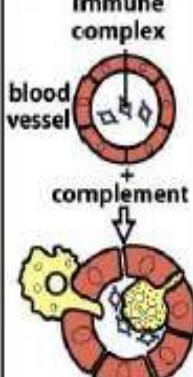
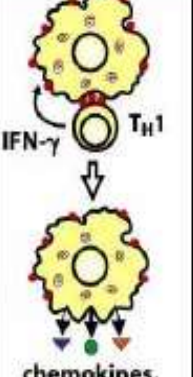
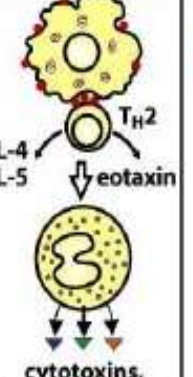
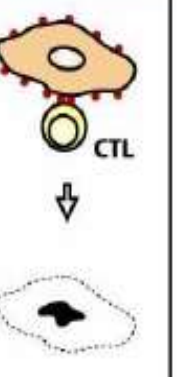
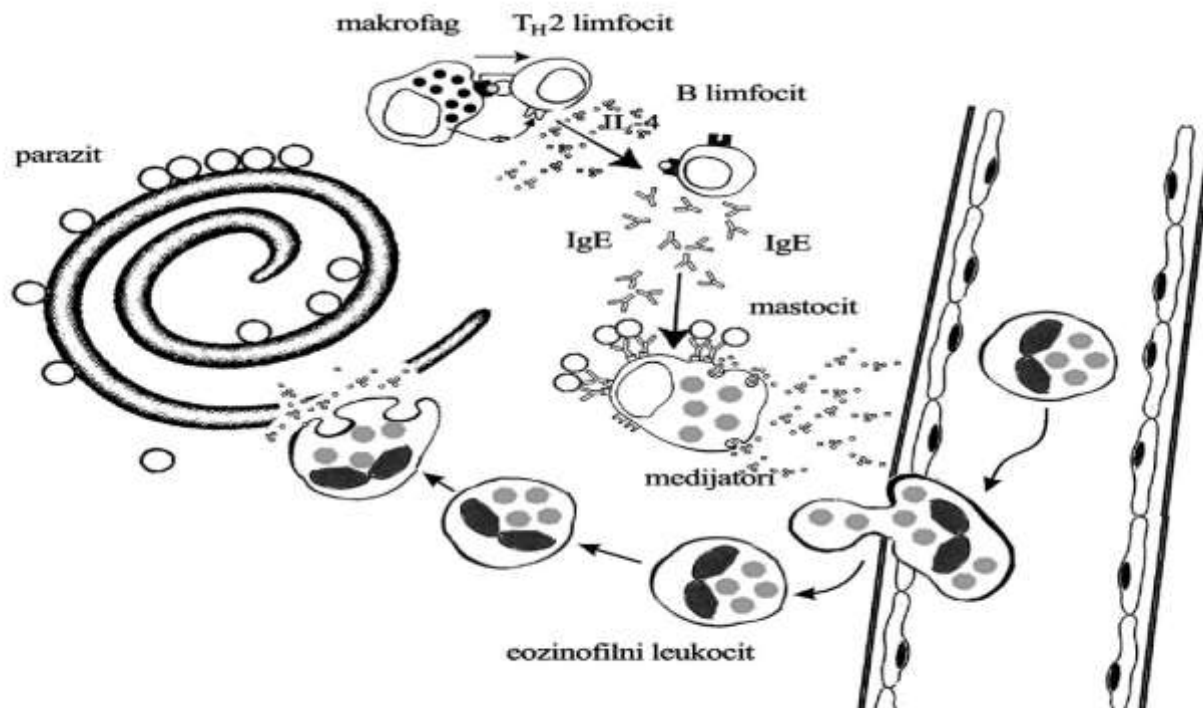
	Type I	Type II		Type III	Type IV		
Untitled-1 copy	IgE	IgG		IgG	T _H 1 cells	T _H 2 cells	CTL
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Cell-surface receptor	Soluble antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism	Mast-cell activation	Complement, FcR ⁺ cells (phagocytes, NK cells)	Antibody alters signaling	Complement, phagocytes	Macrophage activation	IgE production, eosinophil activation, mastocytosis	Cytotoxicity
							
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (e.g. penicillin)	Chronic urticaria (antibody against FcεR1α)	Serum sickness, Arthus reaction	Contact dermatitis, tuberculin reaction	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis	Graft rejection

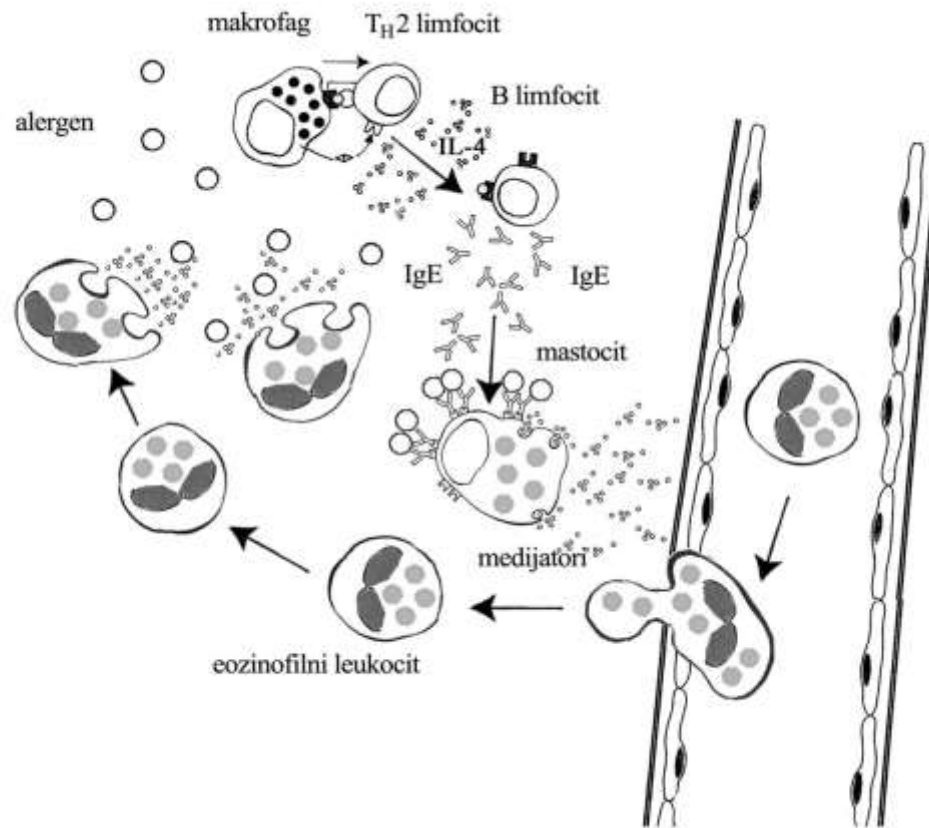
Figure 13-1 Immunobiology, 7ed.

ПАТОГЕНЕЗА I ТИПА ПРЕОСЕТЉИВОСТИ

- ▶ физиолошка основа I типа преосетљивости: **имунски одговор на вишецелуларне паразите**
- ▶ идентичан след имунских реакција активисан алергеном проузрокује настанак реакције преосетљивости типа I



I TIPI PREOSETLJIVOSTI



НАЈЧЕШЋИ АЛЕРГЕНИ



- ▶ Антигени који изазивају тип I хиперсензитивне реакције се називају **алергени**.
- ▶ **Протеини**: страни серум, вакцине
- ▶ **Биљни полени**
- ▶ **Лекови**: пеницилин, сулфонамиди, локални анестетици, салицилати
- ▶ **Храна**: орах, сунцокрет, јаја, грашак, пасуљ, млеко
- ▶ **Продукти инсеката**: отров пчеле, осе, мрављи отров
- ▶ **Споре гљива**
- ▶ **Длаке животиња**



Карактеристике алергена

Features of inhaled allergens that may promote the priming of T_H2 cells that drive IgE responses	
Protein	Only proteins induce T-cell responses
Enzymatically active	Allergens are often proteases
Low dose	Favors activation of IL-4-producing CD4 T cells
Low molecular weight	Allergen can diffuse out of particle into mucus
Highly soluble	Allergen can be readily eluted from particle
Stable	Allergen can survive in desiccated particle
Contains peptides that bind host MHC class II	Required for T-cell priming

Figure 12-3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

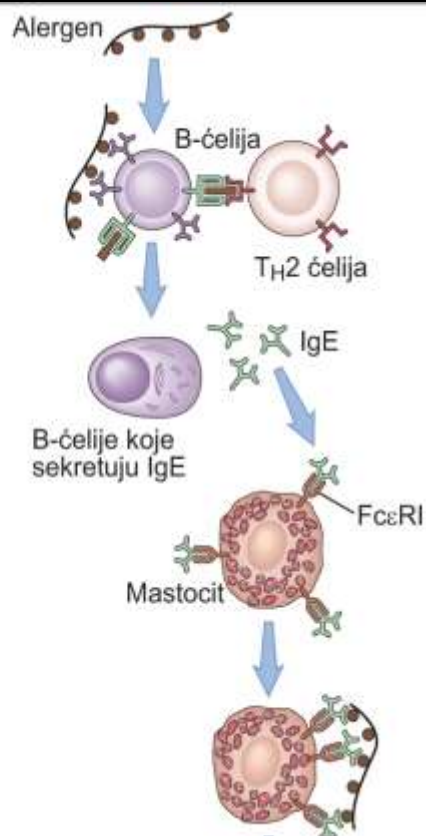
Prvi kontakt
sa alergenom

Aktivacija T_H2 ćelija
antigenom i stimulacija
B-ćelija da sintetišu
antitela klase IgE

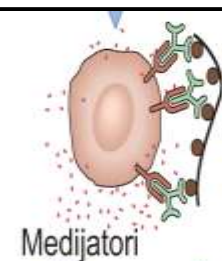
Stvaranje IgE

Vezivanje IgE za $Fc\epsilon RI$
na mastocitima

Ponovni kontakt
sa alergenom



Aktivacija mastocita
i oslobađanje medijatora



Vazoaktivni amini,
lipidni medijatori

Citokini

Rana preosetljivost
(nekoliko minuta nakon
ponovnog kontakta
sa alergenom)

Reakcija kasne
faze (6 – 24 sata
nakon ponovnog
kontakta
sa alergenom)

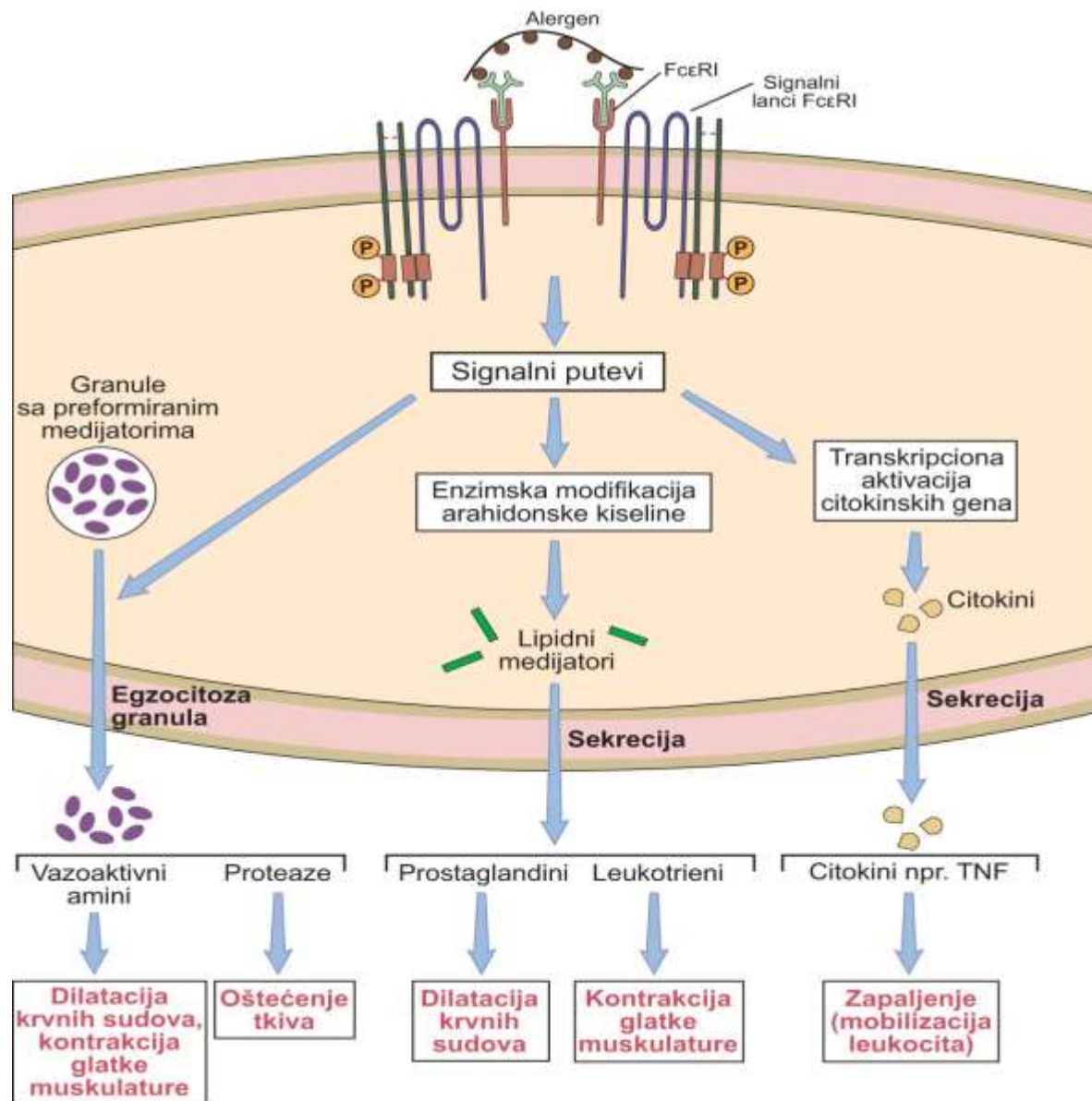
Фазе I типа преосетљивости

► рана фаза I типа преосетљивости:

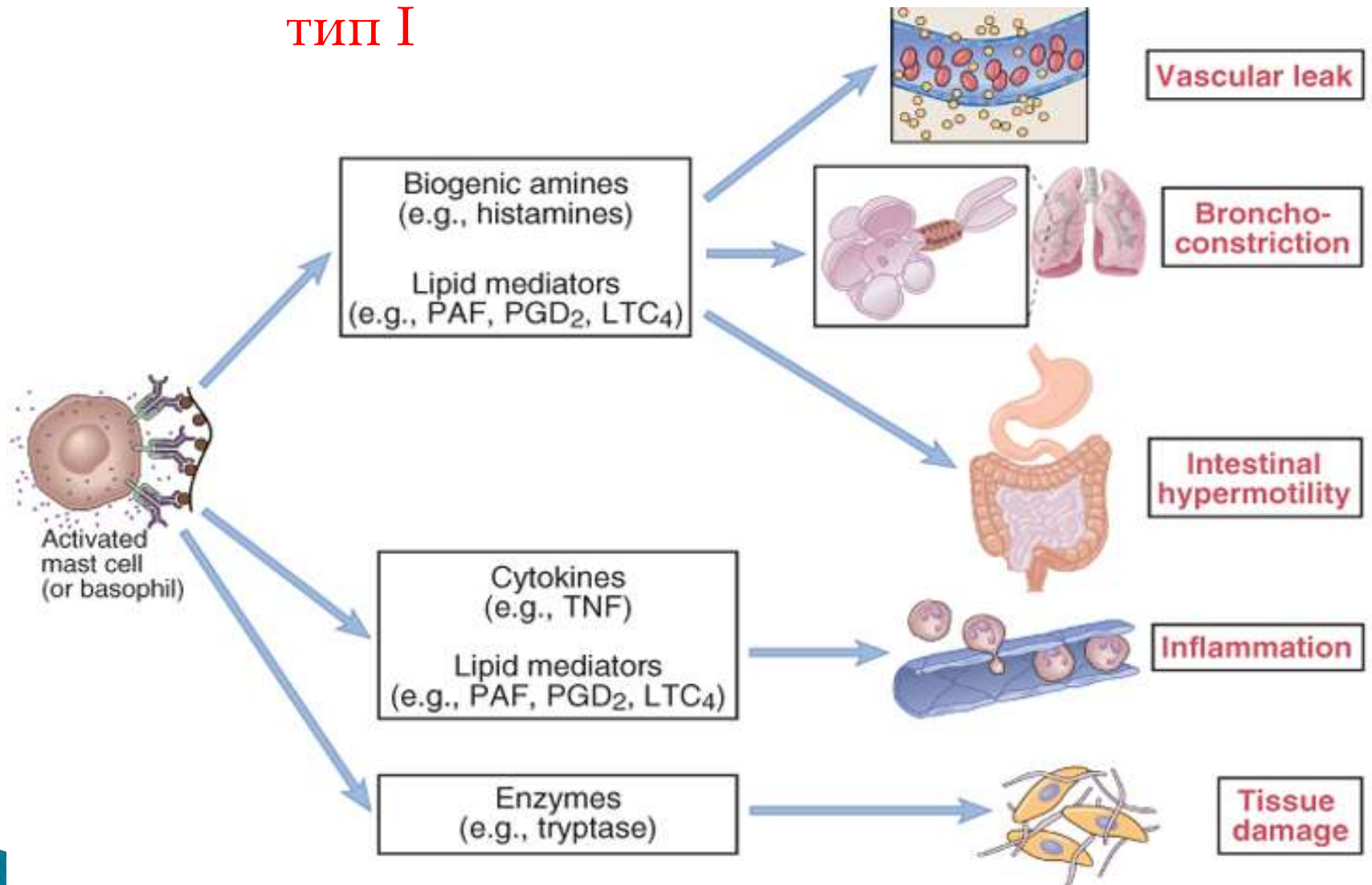
- почиње за 5-10 минута и пролази за мање од 1 сата
- настаје активација мастоцита и базофилних леукоцита
- настаје вазодилатација, повећање пропустљивости крвних судова и спазам глатких мишића

► касна фаза I типа преосетљивости:

- почиње 2-8 сати после контакта са алергеном
- карактерише се акумулацијом инфламаторних ћелија (посебно еозинофилних леукоцита) и настанком ткивних оштећења



Биолошки ефекти медијатора реакције преосетљивости тип I



КЛИНИЧКЕ МАНИФЕСТАЦИЈЕ РАНЕ ПРЕОСЕТЉИВОСТИ

IgE-mediated allergic reactions			
Syndrome	Common allergens	Route of entry	Response
Systemic anaphylaxis	Drugs Serum Venoms Peanuts	Intravenous (either directly or following oral absorption into the blood)	Edema Increased vascular permeability Tracheal occlusion Circulatory collapse Death
Acute urticaria (wheal-and-flare)	Animal hair Insect bites Allergy testing	Through skin	Local increase in blood flow and vascular permeability
Allergic rhinitis (hay fever)	Pollens (ragweed, timothy, birch) Dust-mite feces	Inhalation	Edema of nasal mucosa Irritation of nasal mucosa
Asthma	Danders (cat) Pollens Dust-mite feces	Inhalation	Bronchial constriction Increased mucus production Airway inflammation
Food allergy	Tree nuts Peanuts Shellfish Milk Eggs Fish	Oral	Vomiting Diarrhea Pruritis (itching) Urticaria (hives) Anaphylaxis (rarely)

Figure 12-1 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Анафилактоидна реакција

- ▶ синдром који се клинички не може разликовати
- ▶ исти медијатори
- ▶ ослобађање медијатора није проузроковано IgE антителима
- ▶ није неопходан претходни контакт са иритирајућом супстанцом

Анафилактоидну реакцију могу изазвати:

- ▶ **физички фактори** (екстремне температуре, зрачење)
- ▶ **хемијски фактори**, неки лекови и веноми

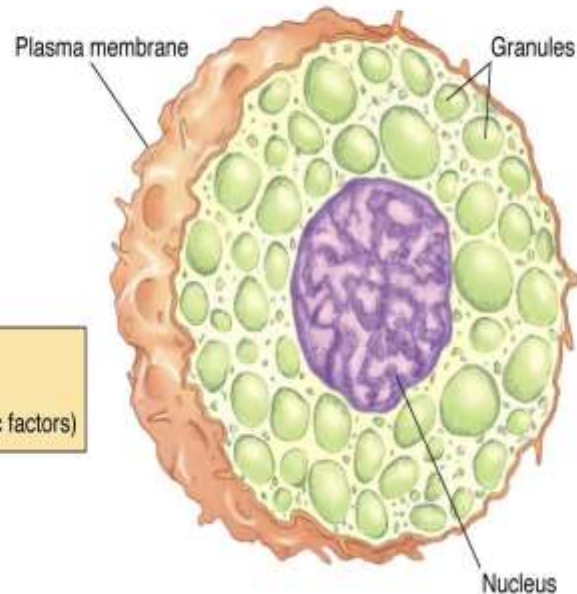
Анафилакса или анафилактоидна реакција?

Cause: Mast cell stimulated by:

- Physical injury (e.g., trauma, radiation, temperature extremes)
- Chemical agent (e.g., toxin, venom, enzyme, neutrophil-produced protein)
- Immunologic process (e.g., allergic reaction/IgE antibody, activated complement)

Result: Degranulation

(release of histamine, serotonin, and chemotactic factors)



Result: Synthesis

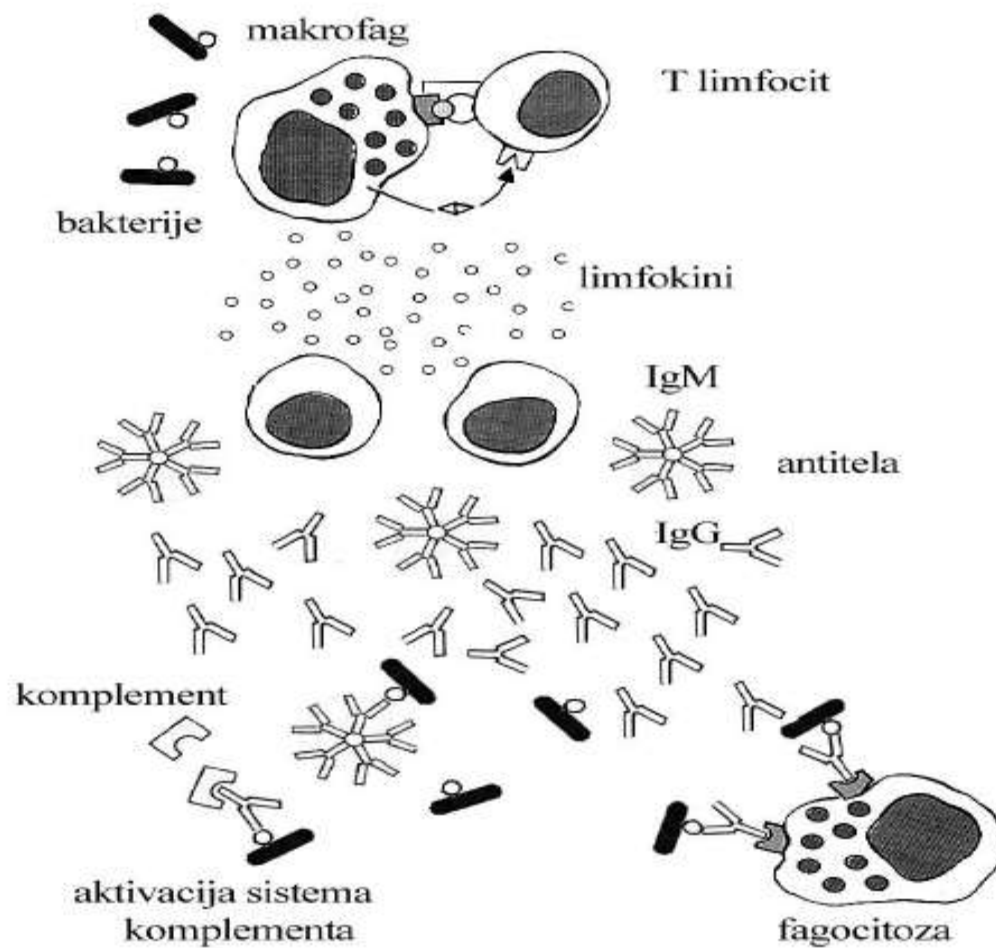
(construction of leukotrienes and prostaglandins)

Патогенеза анафилактоидне реакције

- ▶ фиксација система компонента:
- ▶ ослобађање анафилатоксина (C3a, C5a) на пр, радио контрастни медијум
- ▶ стварање кинина:
- ▶ АСЕ инхибитори
- ▶ директно ослобађање:
- ▶ хистамина: опиоиди, haemassel
- ▶ метаболита арахидонске киселине: аспирин, нестероидни антиинфламаторни лекови

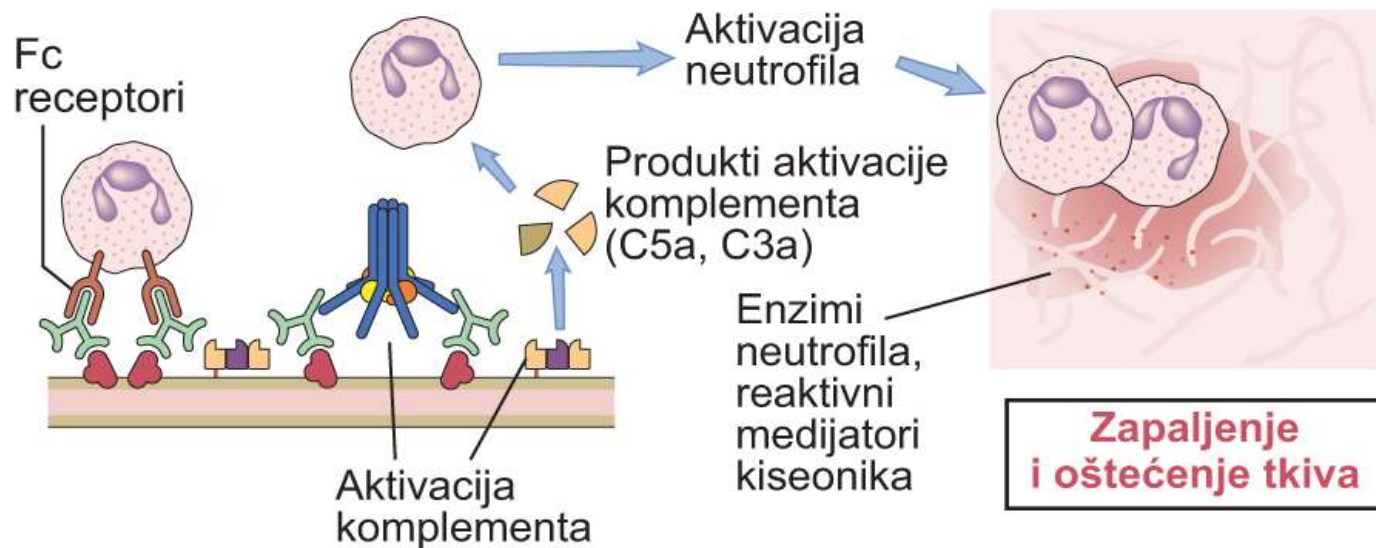
II тип преосетљивости

- ▶ настаје услед реакције IgG и IgM антитела са антигенима који су експримирани на ћелијској мембрани:
 - који су саставни део ћелијске мембране
 - који су као солубилни антигени везани за ћелијску мембрану (нпр., лекови)
- ▶ Механизми којима ефекторске ћелије изазивају оштећења таргет ћелија у реакцијама II типа преосетљивости **идентични су** физиолошким механизмима укљученим у одбрану организма од патогених микроорганизама (бактерија)

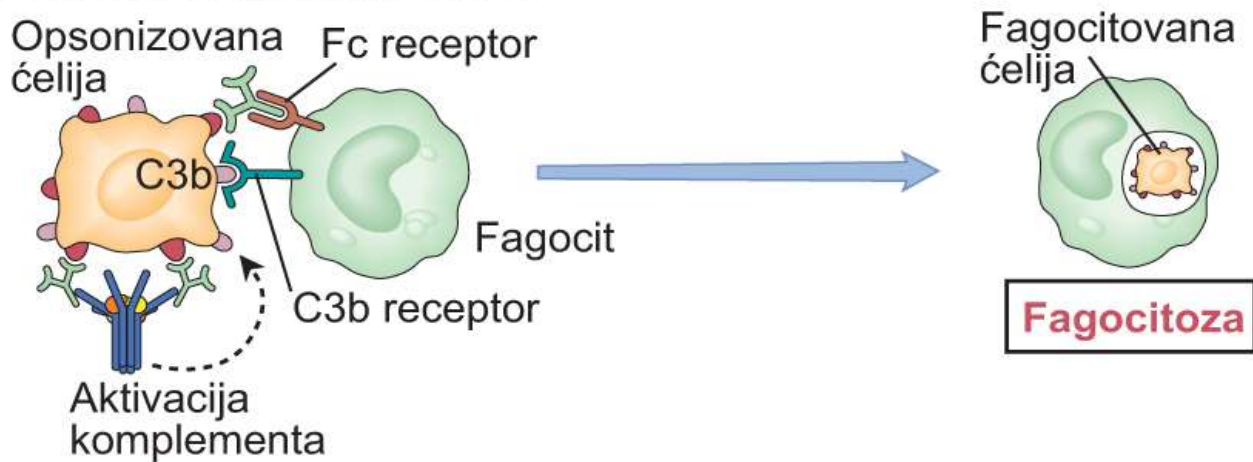


II TIP PREOSETLJIVOSTI

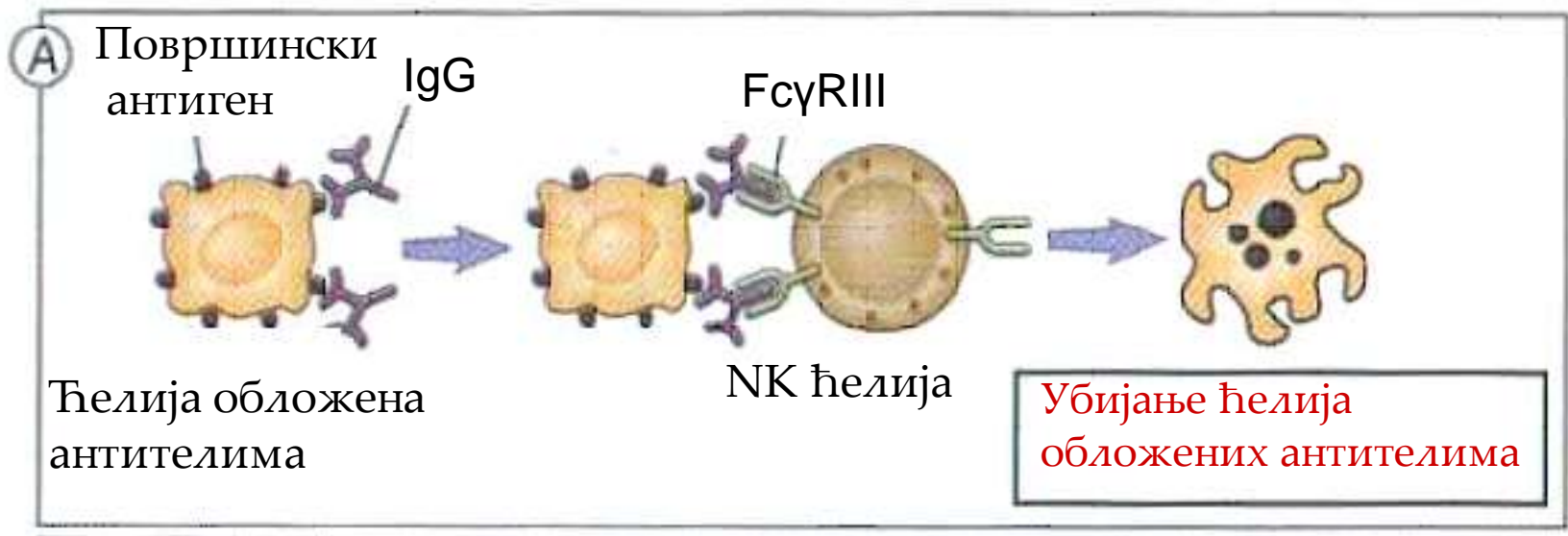
A Zapaljenje posredovano komplementom i Fc receptorima



B Opsonizacija i fagocitoza




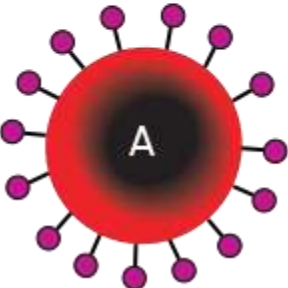
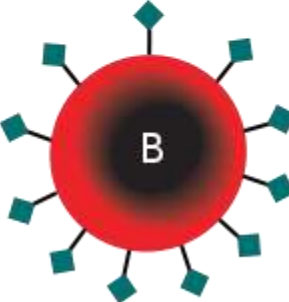
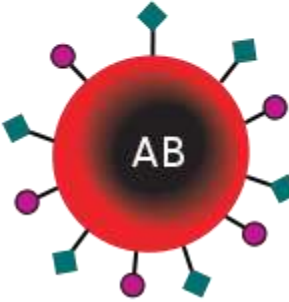



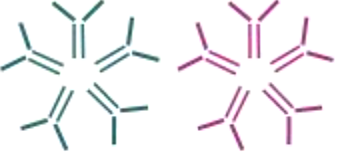



Ћелијска цитотоксичност зависна од антитела



Клиничке форме преосетљивости типа II

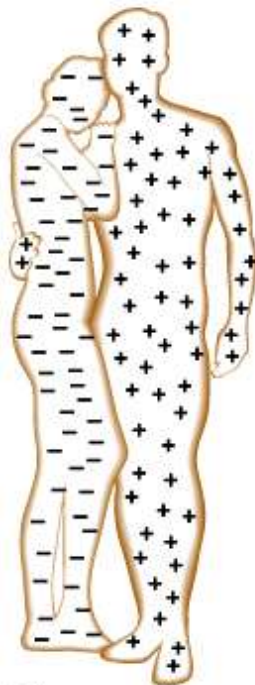
По типу II реакције преосетљивости одвијају се углавном следећи процеси:

- ▶ **Трансфузионе реакције у случајевима тзв. АВО инкопатибилности**
 - ▶ **Хемолитичка болест новорођенчади у случају Rh инкопатибилије**
 - ▶ **Аутоимунске хемолизне анемије**
- 

	Group A	Group B	Group AB	Group O
Red blood cell type				
Antibodies present	 Anti-B	 Anti-A	None	 Anti-A and Anti-B
Antigens present	 A antigen	 B antigen	 A and B antigens	None

ХЕМОЛИТИЧКА БОЛЕСТ НОВОРОЂЕНЧЕТА

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



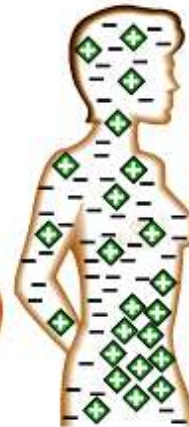
**Rh-negative
woman and
Rh-positive man
conceive a child**



**Rh-negative
woman with
Rh-positive
fetus**



**Cells from
Rh-positive
fetus enter
woman's
bloodstream**



**Woman
becomes
sensitized—
antibodies
(◈) form
to fight
Rh-positive
blood cells**



**In the next
Rh-positive
pregnancy,
maternal
antibodies
attack fetal
red blood
cells**

III тип преосетљивости

- ▶ **имунски комплекси** (комплекси антигена и антитела) у организму се **стварају** током имунског одговора (физиолошки процес)
- ▶ имунски комплекси се из циркулације **уклањају** активношћу:
 - мононуклеусног фагоцитног система** и
 - комплемента**

III тип преосетљивости

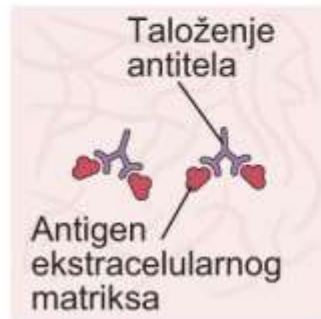
- ▶ Болест имунских комплекса може настати услед:
 - **повећаног стварања имунских комплекса** (код перзистирања антигена у организму или активације имунског система аутоантигенима)
 - **смањеног (недовољног) уклањања имунских комплекса**
 - **повећања пропустљивости крвних судова**, чиме је омогућено таложење имунских комплекса у ткивима

III TIP PREOSETLJIVOSTI

Mehanizmi deponovanja antitela

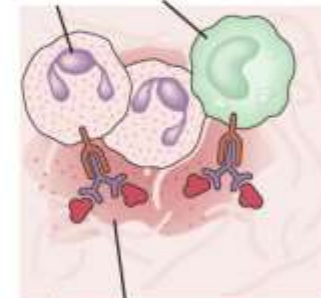
Efektorski mehanizmi oštećenja tkiva

A Oštećenja izazvana antitkivnim antitelima

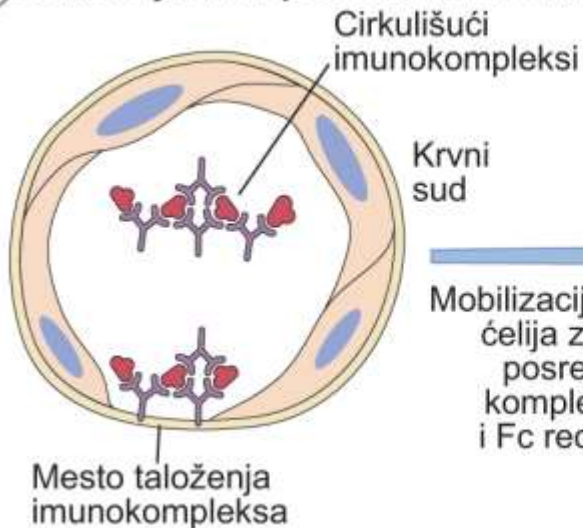


Mobilizacija i aktivacija
ćelija zapaljenja
posredovana
komplementom
i Fc receptorima

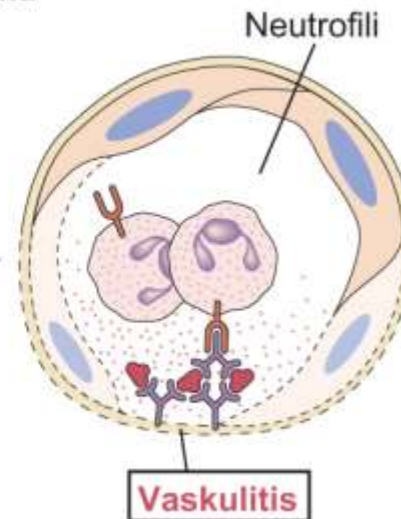
Neutrofili i makrofagi



B Oštećenja tkiva posredovana imunokompleksima



Mobilizacija i aktivacija
ćelija zapaljenja
posredovana
komplementom
i Fc receptorima



III ТИП ПРЕОСЕТЉИВОСТИ

- ▶ Овај тип реакције преосетљивости може бити:
- ▶ локализован облик- **Arthus-ова реакција**

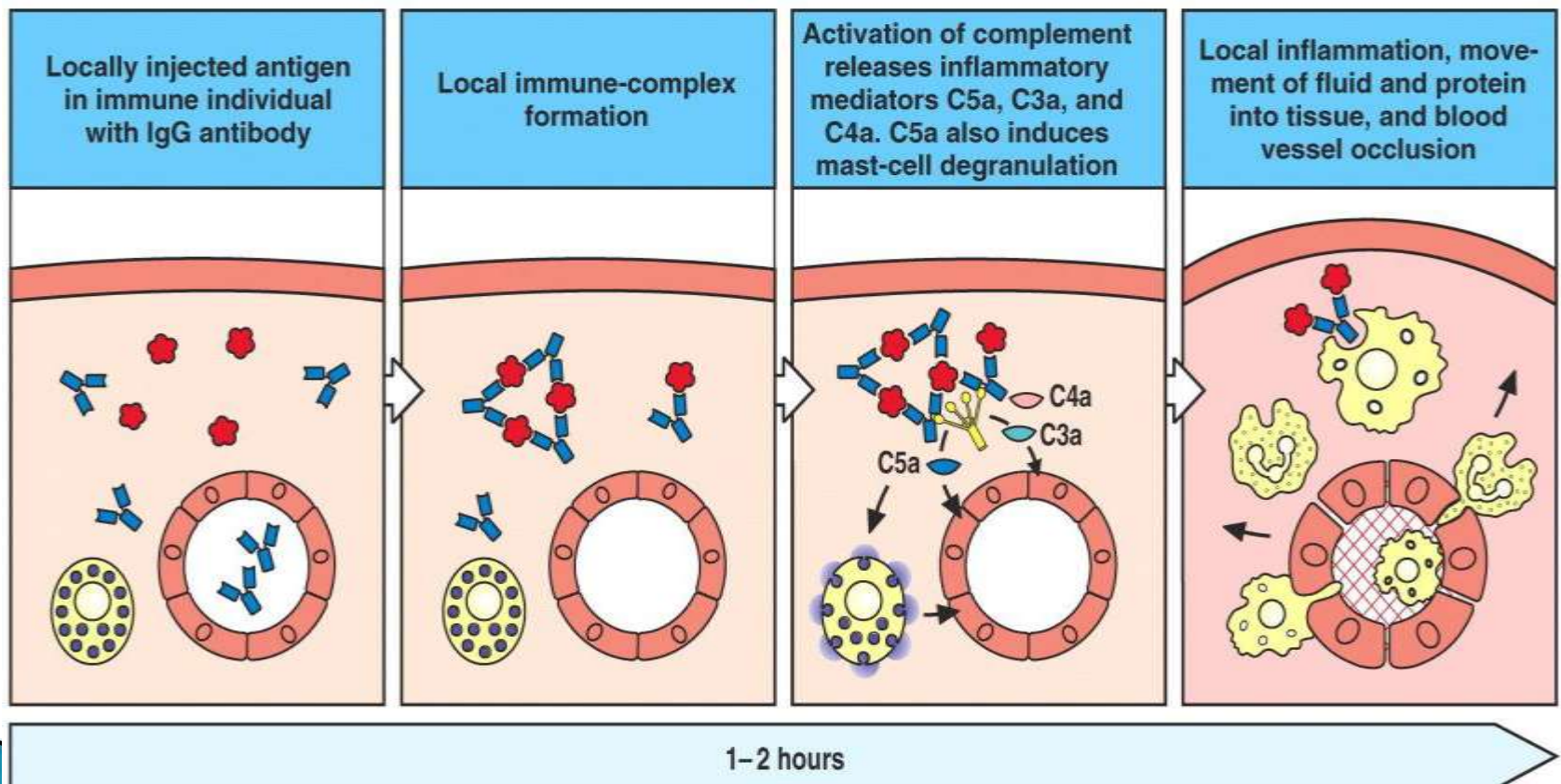


Figure 10-30 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

Системски облик (серумска болест)

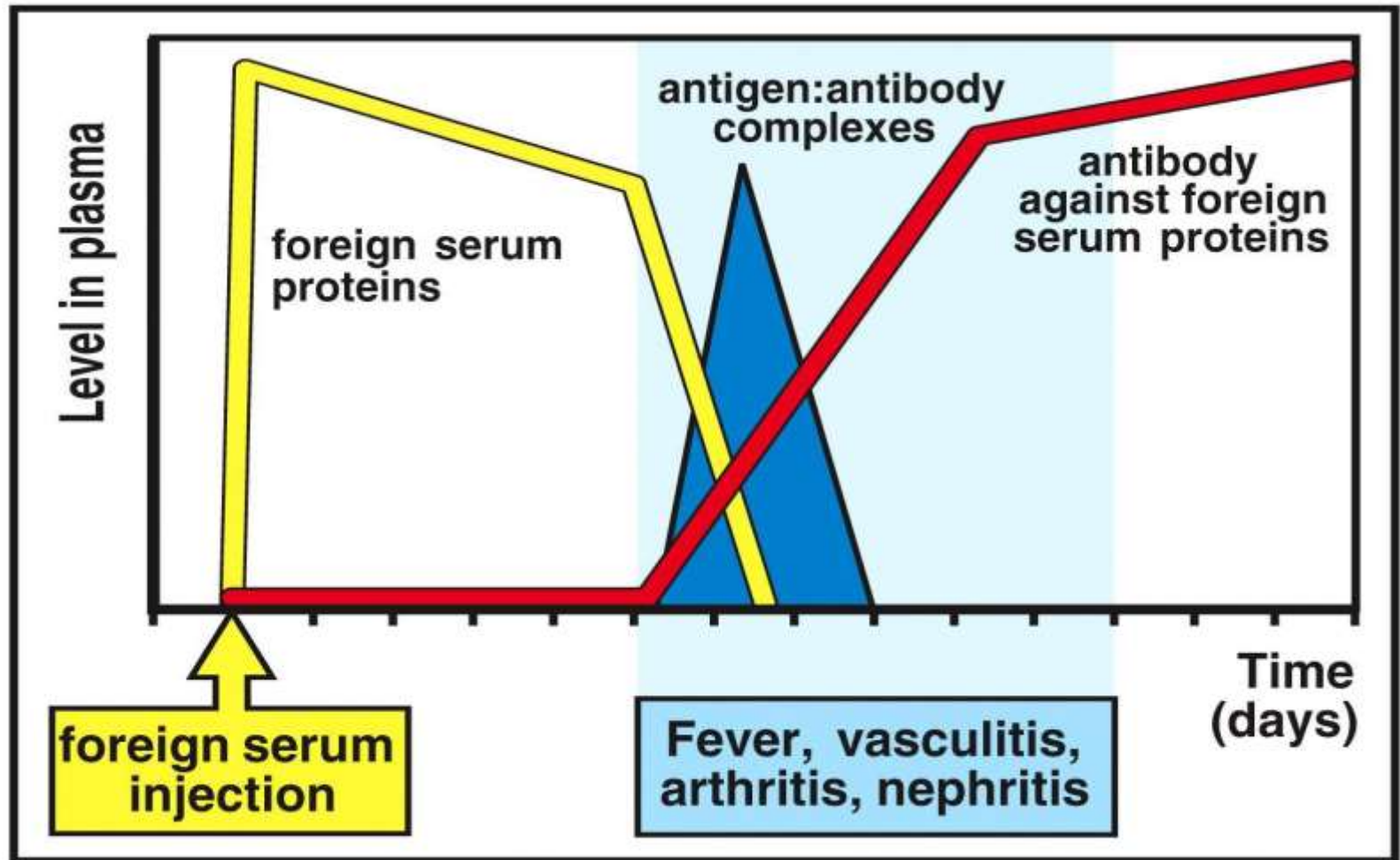


Figure 12-23 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

III ТИП ПРЕОСЕТЉИВОСТИ

- ▶ **Аутоимуинске болести:**
 - Sistemi lupus eritematosus*
 - Реуматоидни артритис
 - Goodpasture-ов синдром
- ▶ **Реакција на лекове**
 - Реакција на пеницилин
 - Реакције на сулфонамиде
- ▶ **Инфективне болести:**
 - Постстрептококни гломерулонефритис
 - Менингитис
 - Хепатитис
 - Мононуклеоза
 - Маларија

IV ТИП ПРЕОСЕТЉИВОСТИ


- ▶ није посредован антителима, већ Т лимфоцитима
- ▶ за настанак IV типа преосетљивости неопходно је најмање 12 сати

Type IV			
Immune reactant	T _H 1 cells	T _H 2 cells	CTL
Antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism	Macrophage activation	IgE production, Eosinophil activation, Mastocytosis	Cytotoxicity
	<p>IFN-γ T_H1 ↓ chemokines, cytokines, cytotoxins</p>	<p>IL-4 IL-5 T_H2 ↓ cytotoxins, inflammatory mediators</p>	<p>CTL ↓</p>
Example of hypersensitivity reaction	Contact dermatitis, tuberculin reaction	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis	Contact dermatitis

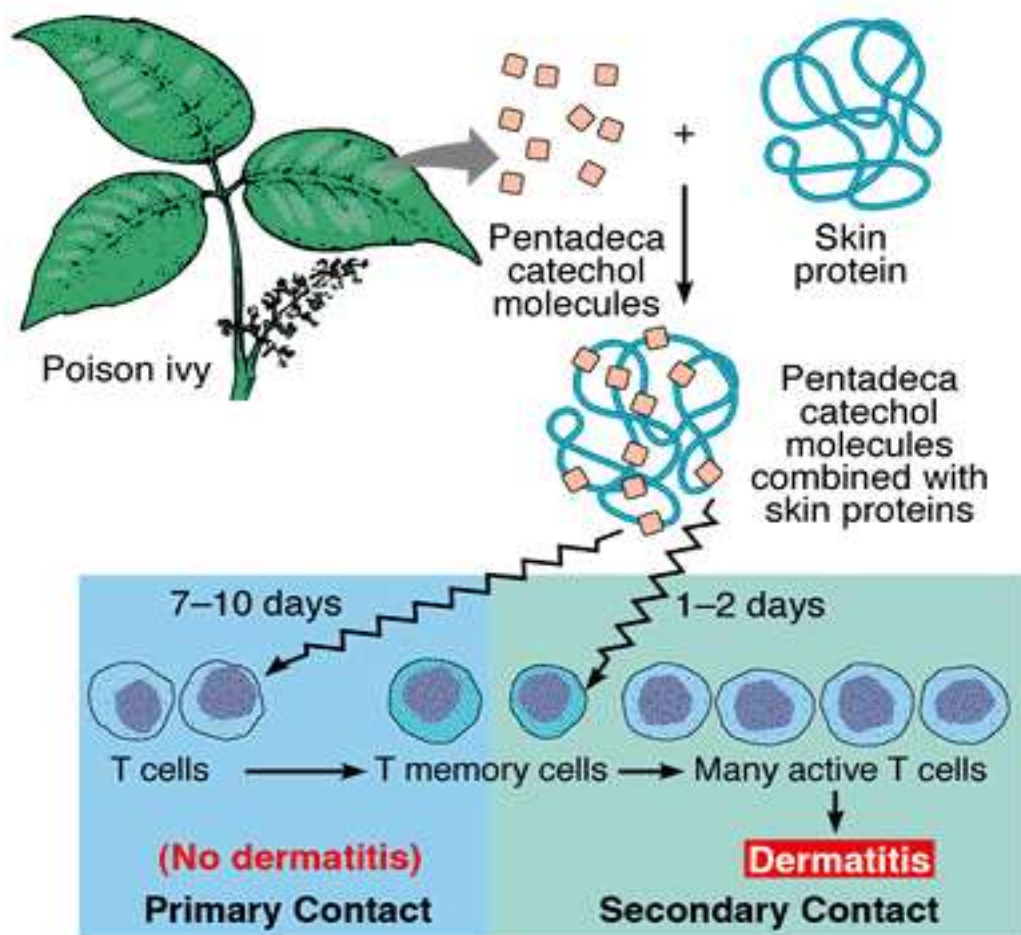
(generally associated with type I allergy)

IV ТИП ПРЕОСЕТЉИВОСТИ

- ▶ **контактни облик**
 - ▶ **туберкулински облик**
 - ▶ **грануломатозни облик**

 - ▶ **КОНТАКТНИ ОБЛИК**
 - ▶ преосетљивост се развија на **хаптене који се налазе на површини коже**
 - ▶ **Langerhans-ове ћелије** процесују и презентују хаптене специфичним Т лимфоцитима
 - ▶ **активисани Т лимфоцити ослобађају цитокине** и привлаче неспецифичне Т лимфоците и макрофаге
- 

Котактни дерматитис



Туберкулински облик

- ▶ као дијагностички тест показује да ли организам раније био изложен неком антигену
- ▶ специфични **ТН1** лимфоцити се активишу у присуству антигена и ослобођеним лимфокинима на место уноса антигена **привлаче друге, неспецифичне ћелије**

Туберкулински облик

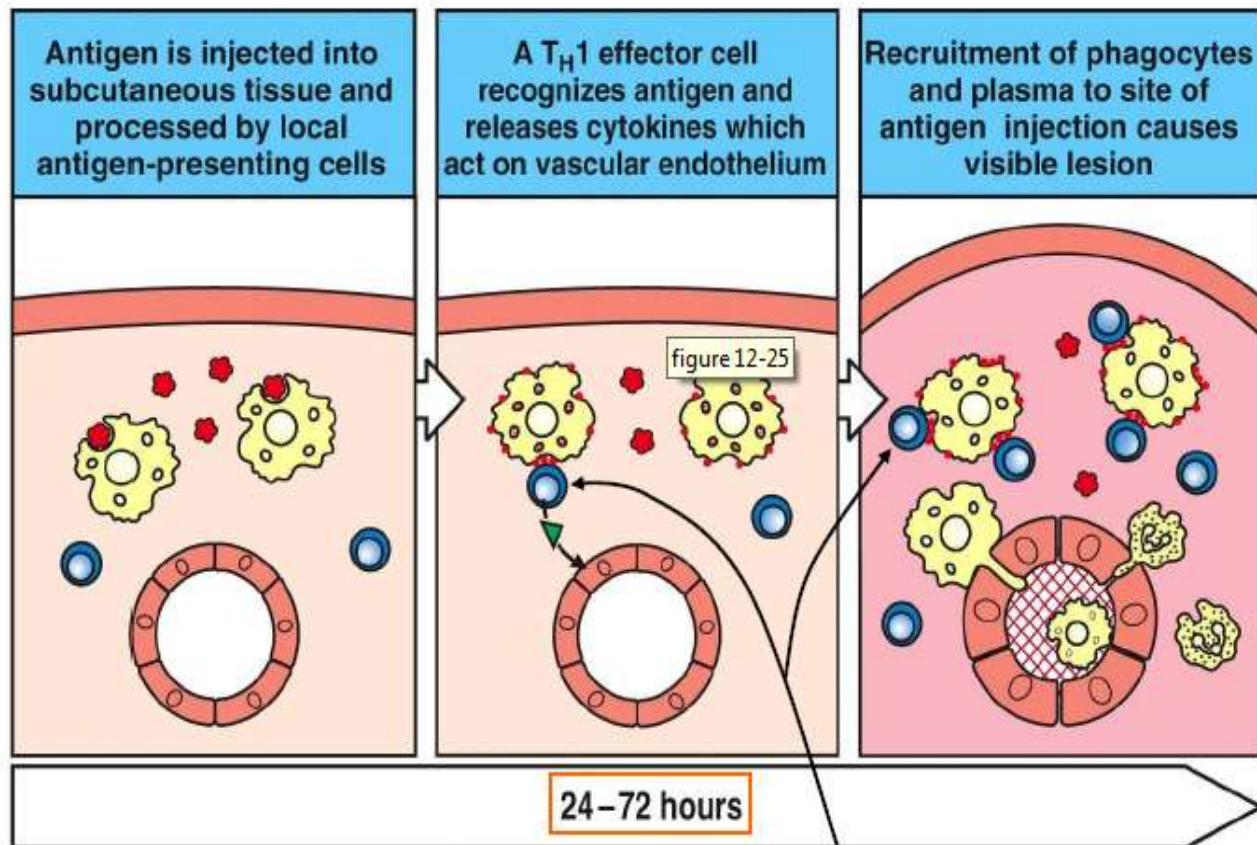
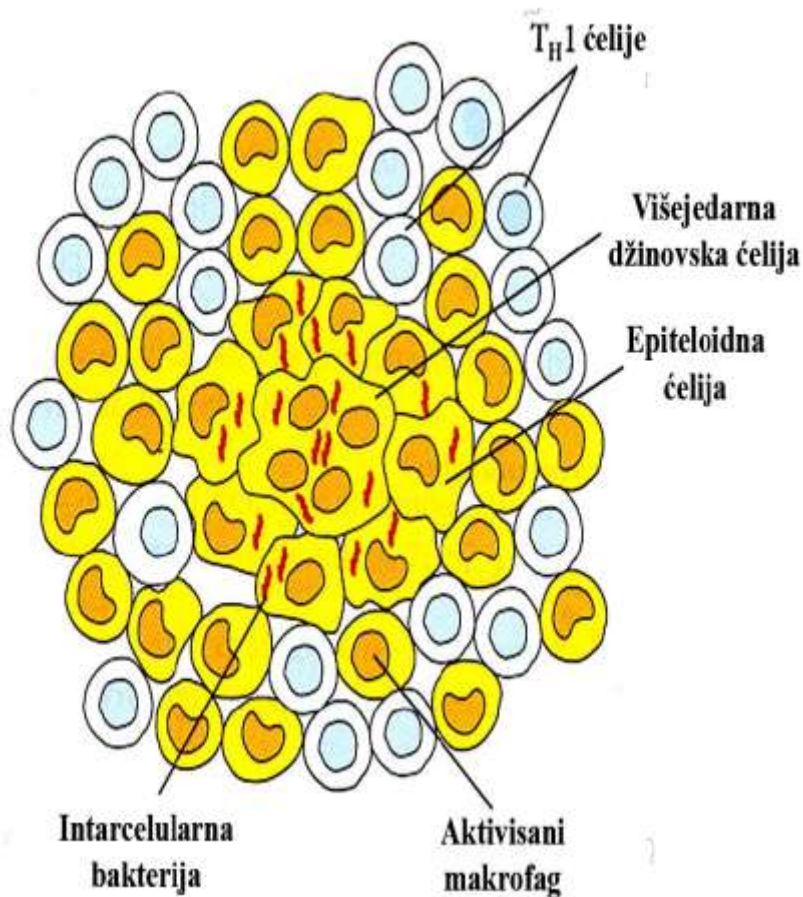


Figure 12-25 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)




T_H1 iz prethodne
imunizacije (memorijski)

Грануломатозни облик



- Настаје као одговор организма на нерастворљив антиген
- Услед перзистирања антигена макрофагне ћелије диферентују у епителоидне и џиновске ћелије

V тип преосетљивости

- ▶ Реакције II типа преосетљивости
 - ▶ стимулација или инхибиција неког рецептора,
 - ▶ без значајнијих оштећења ћелије
-
- ▶ Graves-ова болест
 - ▶ миастенија гравис
 - ▶ пернициозна анемија
- 

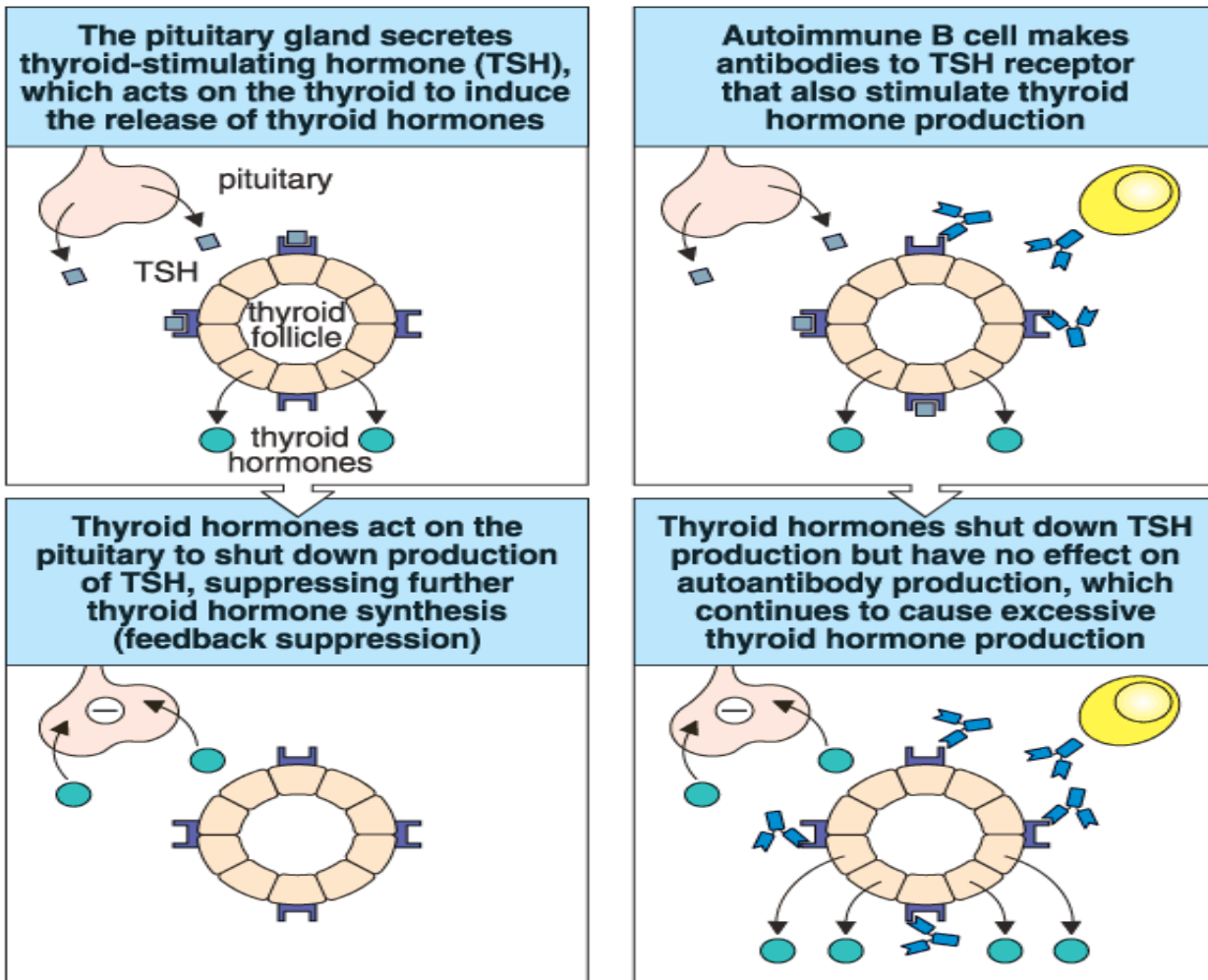


Fig 13.9 © 2001 Garland Science

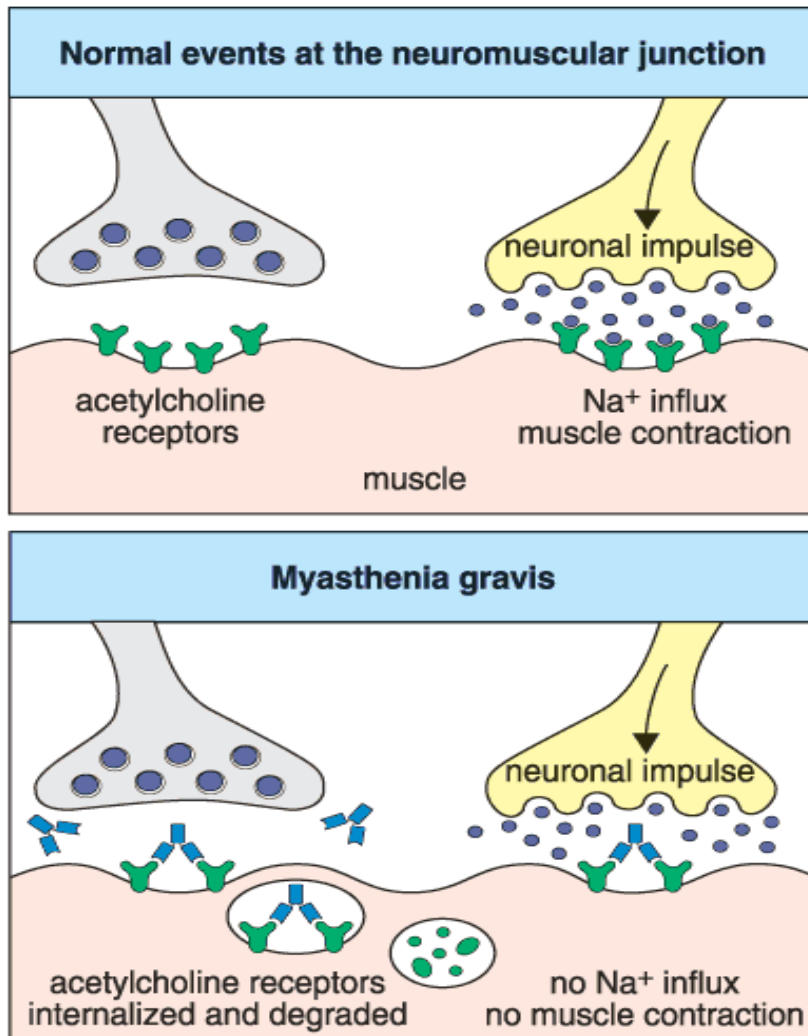


Fig 13.10 © 2001 Garland Science

