













РЕАКЦИЈЕ ПРЕОСЕТЉИВОСТИ
ИМУНСКА ТОЛЕРАНЦИЈА
И АУТОИМУНОСТ
ТРАНСПЛАНТАЦИЈА

ShanghaiRanking's Global Ranking of Academic Subjects 2019 - Clinical Medicine

2019 ▾

Field	Medical Sciences ▾	Subject	Clinical Medicine ▾	Methodology	
World Rank	Institution*	Country/Region	Total Score	Score on PUB ▾	
1	University of California, San Francisco		299.6	56.8	
2	Harvard University		297.6	100.0	
3	University of Cambridge		281.0	38.5	
4	University of California, Los Angeles		238.6	53.4	
5	University of Toronto		222.9	70.2	
6	Johns Hopkins University		217.9	66.1	
7	University College London		214.6	58.8	
8	The University of Western Australia		213.8	34.0	
9	University of Oxford		213.5	45.0	
10	The University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas		213.1	38.5	

University of California San Francisco

UCSF



Циљеви учења

- да се студенти упознају са основним појмовима: алергија, атопија, анафилакса, реакције преосетљивости
- да студенти науче да разликују анафилактичке и анафилактоидне реакције
- да студенти разумеју улогу генетских и фактора средине у настанку реакција преосетљивости
- да студенти науче патогенезу четири типа реакција преосетљивости
- да студенти разумеју механизме успостављања ауто толеранције и настанка аутоимуности
- да се студенти упознају са орган-специфичним и орган-неспецифичним аутоимунским болестима
- Да се студенти упознају са основним имунским реакцијама у трансплантационој имунопатологији

Садржај предавања

- Основни појмови
- Подела реакција преосетљивости
- Етиологија и патогенеза анафилактичког типа преосетљивости, са примерима
- Етиологија и патогенеза цитотоксичног типа преосетљивости, са примерима
- Етиологија и патогенеза имунокомплексног типа преосетљивости, са примерима
- Етиологија и патогенеза реакција касне преосетљивости, са примерима
- Механизми успостављања и одржања ауто толеранције
- Механизми прекида ауто толеранције и настанка аутоимунских болести
- Трансплантационе имунске реакције: “домаћин против калема” и “калем против домаћина”

Имуност – отпорност на болест

Имунски систем – молекули, ћелије, ткива и органи

Имунски одговор – реакција имунског система

Антиген – све оно за шта имунски систем има
специфични рецептор

Преосетљивости

Болести изазване претераним или
неадекватним имунским
одговором

Јасно се уочавају два ентитета у оквиру преосетљивости:

- Термин **преосетљивост** се односи на повреду ткива изазвану имунским одговором
- Иmunски одговор на сопствене или стране антигене може бити поремећен (квалитативно неадекватан) или неконтролисан (квантитативно измењен) – **реакције преосетљивости**
- Иmunски одговор може бити усмерен према сопственим антигенима – **аутоимуност**

Подела реакција преосетљивости

- према времену које протекне од контакта са антигеном до настанка реакције деле се на:

ране и касну

- према патогенези имунских оштећења на

IV типа

Подела реакција преосетљивости

- I тип - **анафилактички тип** преосетљивости
- II тип - **цитотоксични тип** преосетљивости
- III тип - **имунокомплексни тип** преосетљивости
- IV тип - **касни (позни) тип** преосетљивости

Реакције преосетљивости

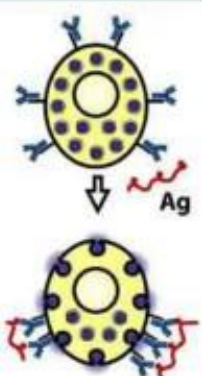
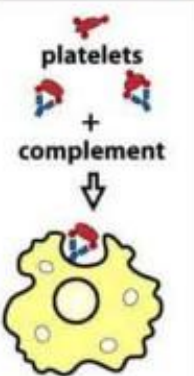
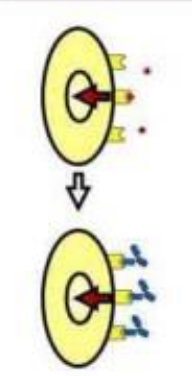
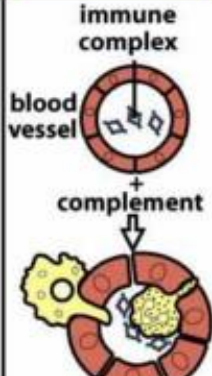
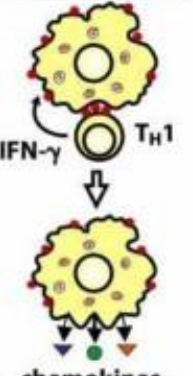
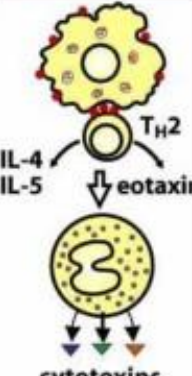
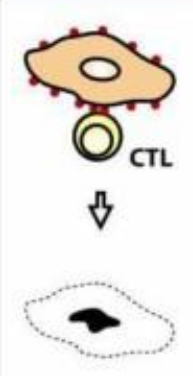
	Type I	Type II		Type III	Type IV		
Immune reactant	IgE	IgG		IgG	T _H 1 cells	T _H 2 cells	CTL
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Cell-surface receptor	Soluble antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism	Mast-cell activation	Complement, FcR ⁺ 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.

Болести преосетљивости се уобичајено класификују према типу имунског одговора и ефекторског механизма одговорног за оштећење ћелије и ткива.

- Рана преосетљивост се још назива и **I тип реакције преосетљивости** и индукована је IgE антителима и мастоцитима.
- **II тип реакције преосетљивости** карактерише везивање антитела за циљне антигене на ћелијама и ткивима (компонентама екстраћелијског матрикса). Ове болести су обично специфичне за одређено ткиво или орган.
- Антитела могу да формирају комплексе антитело-антиген (имунокомплекси) који се таложе у крвним судовима на местима турбуленције (гранања крвних судова) или високог притиска (гломерули и синовија). Ове болести су обично системске: vasculitis, arthritis и nephritis и називају се болест имунских комплекса или **III тип реакције преосетљивости**.
- Оштећење ткива могу изазвати и Т лимфоцити који активирају ефекторне механизме реакције касне преосетљивости или директно убијају ћелије мете. Овакав вид оштећења представља **IV тип преосетљивости**.

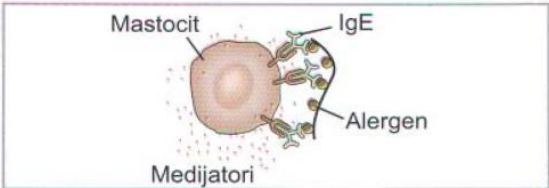
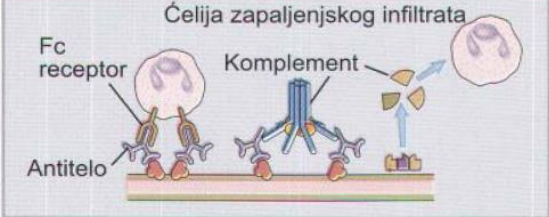
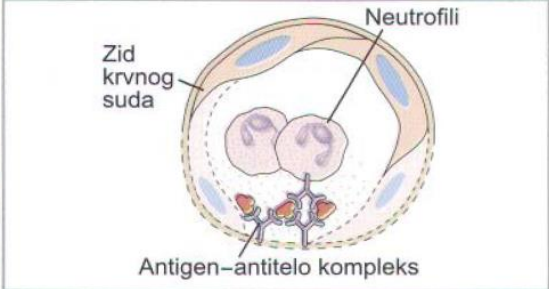
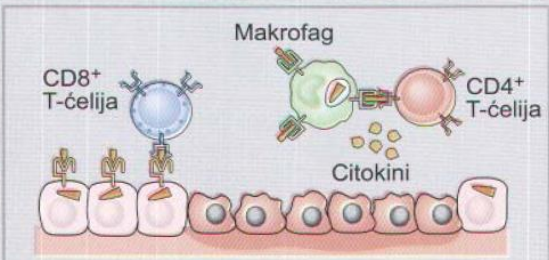
Tip preosetljivosti	Imunopatogenetski mehanizmi	Mehanizmi oštećenja tkiva i bolesti
Rana preosetljivost (I tip)	<p>T_H2 ćelije, IgE antitela, mastociti, eozinofili</p> 	<p>Medijatori mastocita (vazoaktivni amini, lipidni medijatori, citokini)</p> <p>Zapaljenje posredovano citokinima (eozinofili, neutrofili)</p>
Bolesti izazvane antitelima (II tip)	<p>IgM i IgG antitela, protiv antigena na površini ćelija ili antigena ekstracelularnog matriksa</p> 	<p>Mobilizacija i aktivacija leukocita komplementom i Fc receptorima (neutrofili, makrofagi)</p> <p>Opsonizacija i fagocitoza ćelija</p> <p>Poremećaji u funkcionisanju ćelija, npr. u signalizaciji hormonskih receptora</p>
Bolesti izazvane imunokompleksima (III tip)	<p>Imunokompleksi cirkulišućih antigena i IgM ili IgG antitela istaloženi na bazalnoj membrani krvnih sudova</p> 	<p>Mobilizacija i aktivacija leukocita komplementom i Fc receptorima</p>
Bolesti izazvane T-ćelijama (IV tip)	<p>1. CD4⁺ T-ćelije (kasni tip preosetljivosti) 2. CD8⁺ CTL (citotiza posredovana T-ćelijama)</p> 	<p>1. Aktivacija makrofaga, zapaljenje izazvano citokinima</p> <p>2. Direktna liza ciljnih ćelija, zapaljenje izazvano citokinima</p>

TABLE 15-5**Penicillin-induced hypersensitive reactions**

Type of reaction	Antibody or lymphocytes induced	Clinical manifestations
I	IgE	Urticaria, systemic anaphylaxis
II	IgM, IgG	Hemolytic anemia
III	IgG	Serum sickness, glomerulonephritis
IV	T_H1 cells	Contact dermatitis

I тип преосетљивости

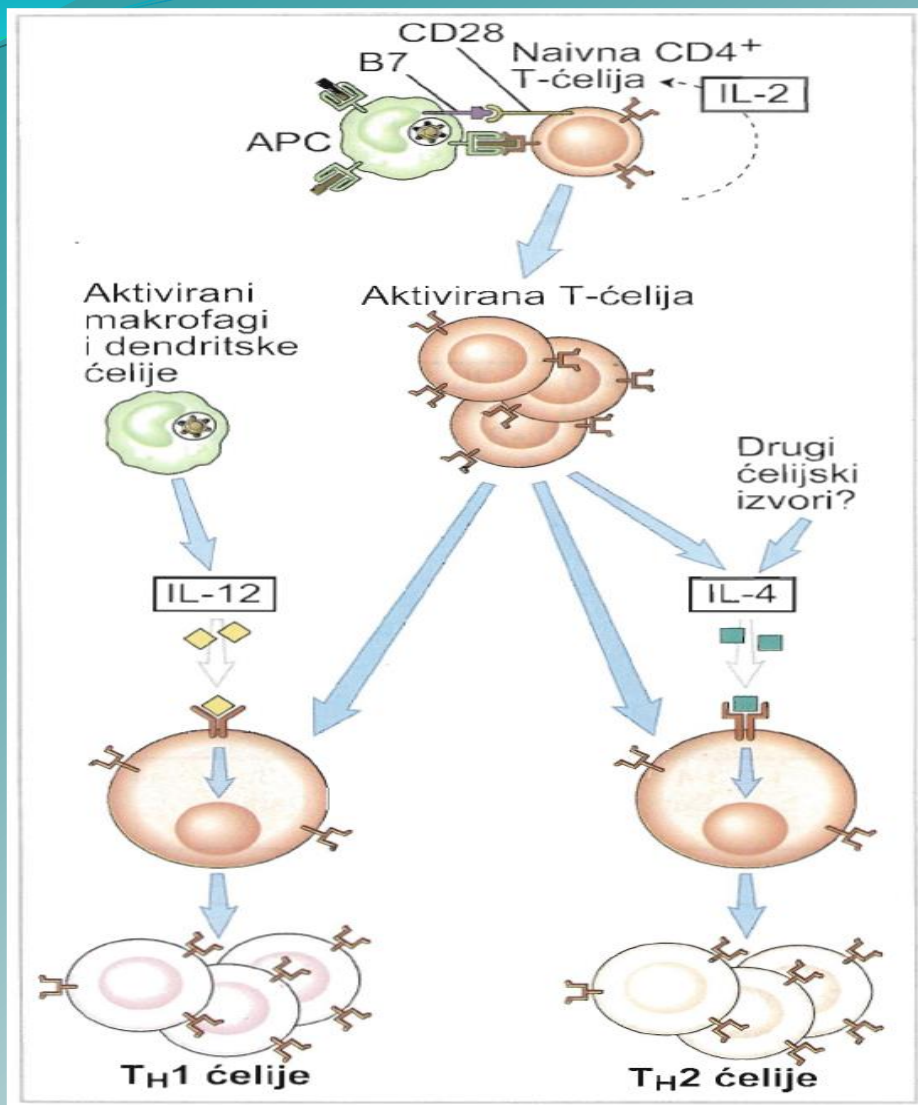
Појмови

Дефиниција: **алергија је прекомерна, специфична имунска реакција** која је усмерена против страних супстанци (алергена) и која изазива настанак болести

- **allos** = други, **argon** = рад

- алергија (грчки) = измењена реактивност

Анафилакса (акутна, у основи штетна реакција) се разликује од корисне -**профилакса**



- Атопија** је урођена склоност имунског система да на уобичајене алергене средине реагује атипично активацијом Th2 лимфоцита што за последицу има прекомерну продукцију IgE
 atopos = неуобичајен
- Алерген** – антиген који проузрокује преосетљивост I типа код atopичара

Склоност ка atopijskim poremećajima је под генетском контролом

Хромозом	Гени	Потенцијална улога генских продуката у болести
5q	Гени за групу цитокина (IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF), ген за CD14, ген за β 2-адренергички рецептор	IL-4 и IL-13 стимулишу синтезу IgE, а IL-5 стимулише пролиферацију и активацију еозинофила; CD14 је компонента рецептора за LPS који у интеракцији са TLR4 може да утиче на баланс између Th1 vs. Th2 одговора на антиген; β 2-адренергички рецептор регулише контракцију глатке мускулатуре бронхија
6p	Ген за II класу MHC	Неки алели могу да регулишу Т-ћелијски одговор на алергене
11q	β ланац Fc ϵ RI	Учествује у активацији мастоцита
16	Ген за α ланац рецептора за IL-4	Субјединица рецептора и за IL-4 и за IL-13
20p	ADAM33	Металопротеиназа укључена у ремоделирању дисајних путева
2q	DPP10	Пептидазе које могу да регулишу дејство хемокина и цитокина

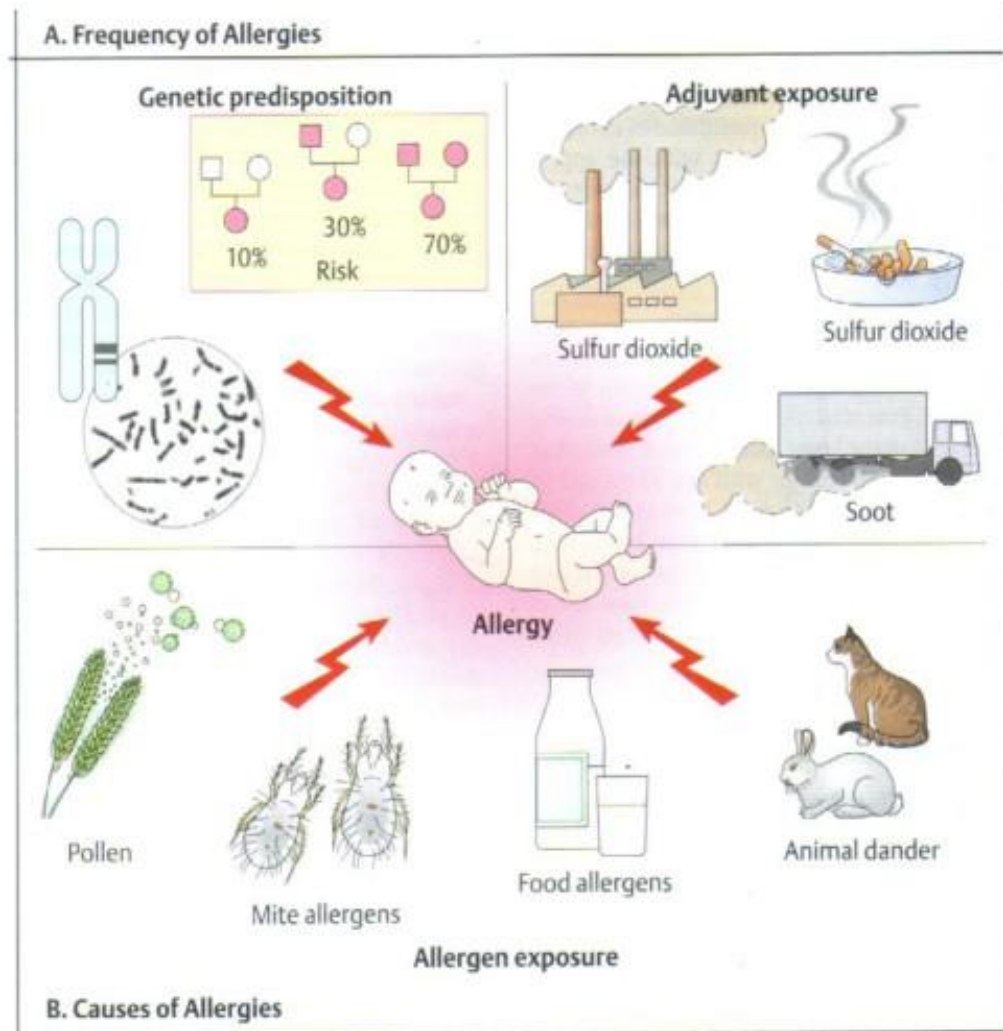
Неки од ових генских локуса својим продуктима регулишу **Th2 имунски одговор и синтезу IgE**, док продукти других гена (нпр ген за ADAM33) учествују у **ремоделирању дисајних путева**.

Наслеђивање одређених МНС алела доводи се у могућу везу са склоношћу да се у контакту са неким антигенима **производи велика количина IgE антитела**. **МНС II** – експресија алергена као доминантних епитопа.

Продукти неких гена (CD14 молекула) који **регулишу урођену имуност на инфекцију** могу да буду удружени са астмом. Добро је познато да јак урођени имунски одговор, генерално, фаворизује Th1 а инхибира Th2 одговор. Отуда полиморфизам или мутација ових гена резултира смањењем урођеног имунског одговора на микроорганизме што може да повећа ризик за развој бронхијалне астме.

Генетска предиспозиција и фактори средине у настанку алергијских болести

- генетска предиспозиција
- излагање алергену
- присуство **других материја** (адјуванса)



I тип преосетљивости

- у основи је **имунски процес**
- антигени - **алергени**
- први контакт - **сензибилизација**
- други и сваки наредни контакт -
манифестна алергијска реакција

Шта су алергени?

- **Алергени су антигени** који код генетски предиспонираних особа изазивају настанак алергијских реакција

Карактеристике алергена

- **протеини и гликопротеини** (гликозилација штити протеине од многих фактора денатурације)
- **способност пенетрације** (продора),
нпр. ензими
- **растворљиви**
- **стабилни**
- **мале концентрације** у окружењу

Карактеристике алергена

Features of inhaled allergens that may promote the priming of T _H 2 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)

Извори алергена

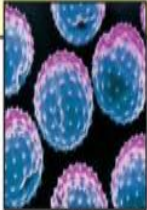







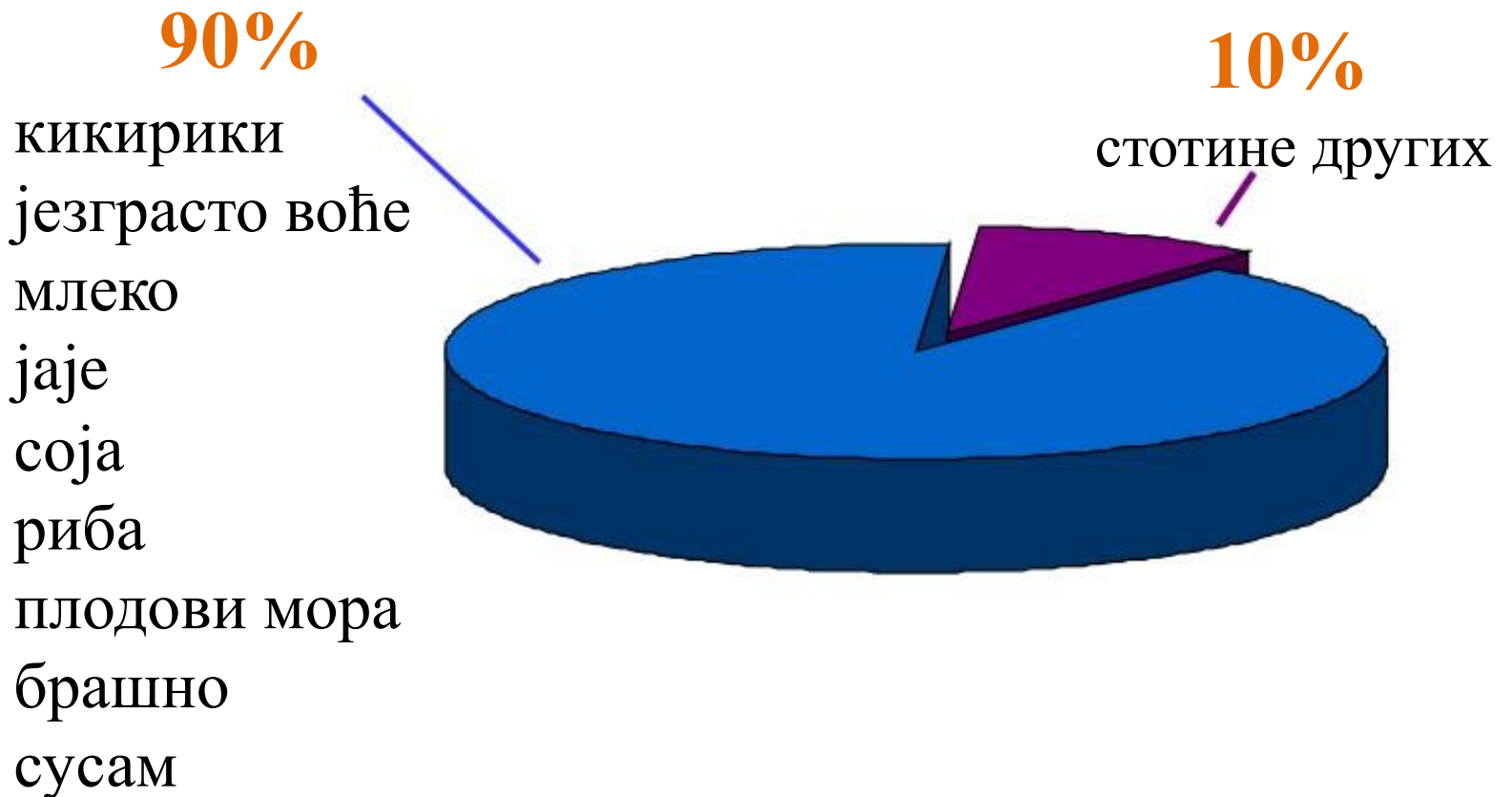
Common sources of allergens	
Inhaled materials Plant pollens Dander of domesticated animals Mold spores Feces of very small animals e.g., house dust mites	 pollen  house dust mite
Injected materials Insect venoms Vaccines Drugs Therapeutic proteins	 wasp  drugs
Ingested materials Food Orally administered drugs	 peanuts  shellfish
Contacted materials Plant leaves Industrial products made from plants Synthetic chemicals in industrial products Metals	 poison ivy  nickel coin

Figure 10-1 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

У најчешће алергене спадају: протеини полена корова, траве, дрвећа, одређена храна, лекови, длаке животиња, гриње, отрови инсеката, буђ, кућна прашина итд.

Улога нутритивних алергена (млеко, јаја и др,) који се уносе храном далеко заостаје за инхалационим алергенима.

Алергени из хране



Алергени из хране

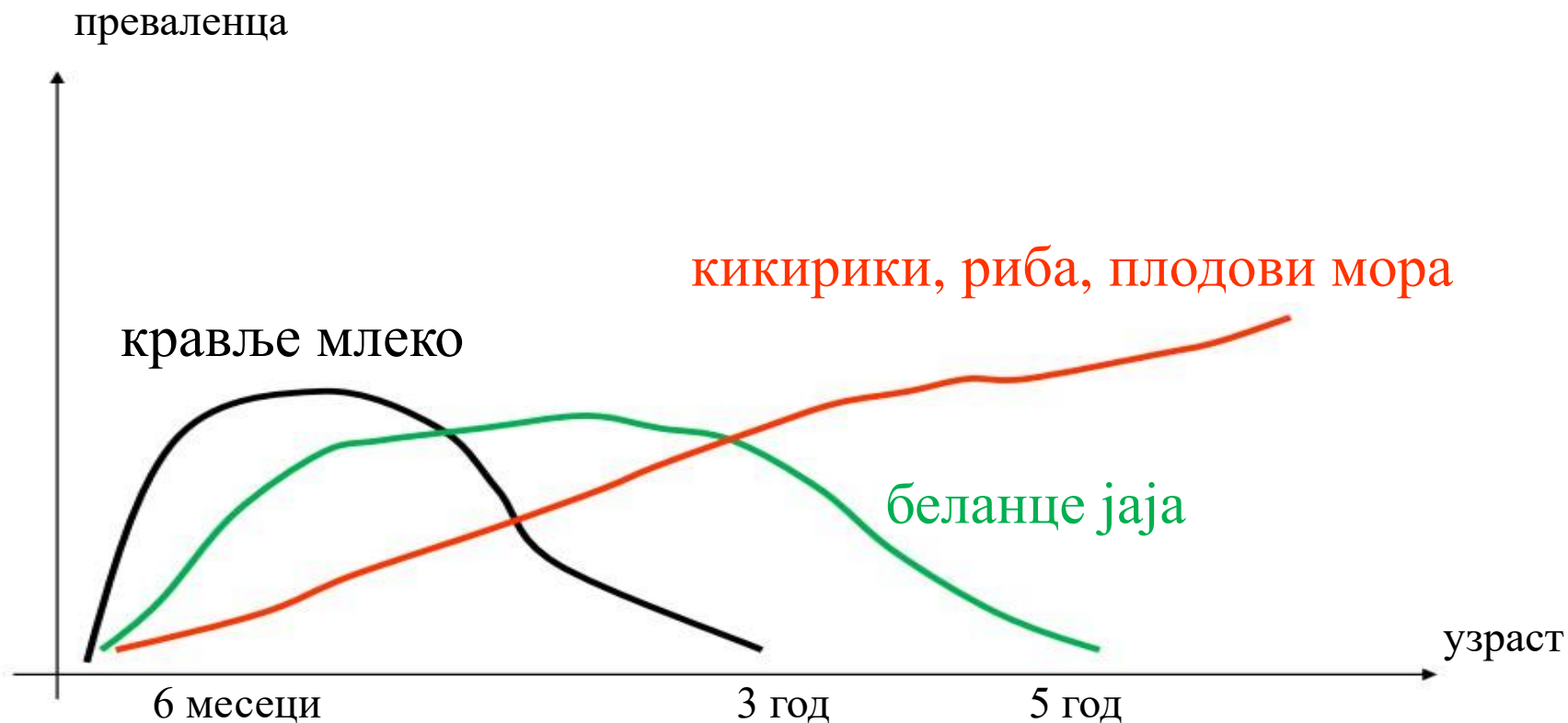
Деца

- кикирики
- језграсто воће
- соја
- млеко
- јаја
- брашно

Одрасли

- кикирики
- језграсто воће
- плодови мора
- риба
- сусам

Алергени из хране и узраст

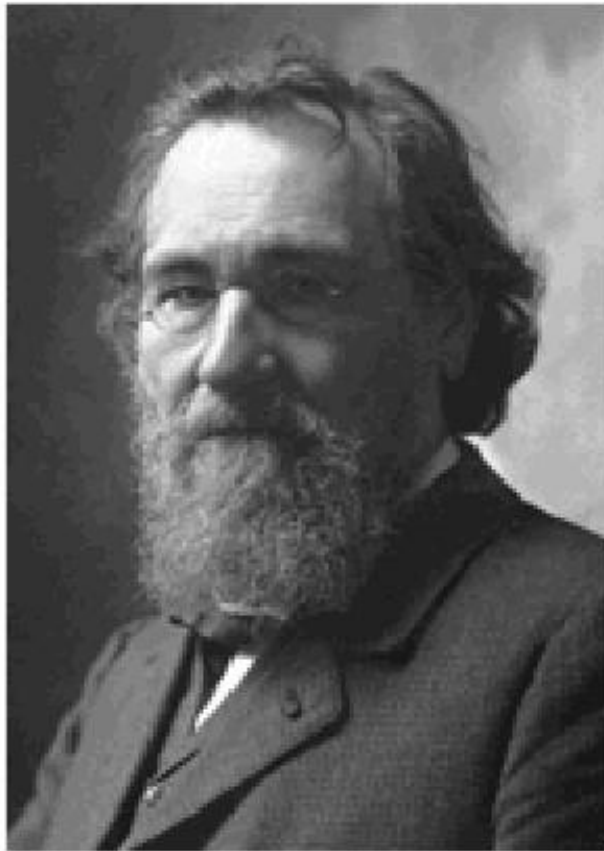


Прва година живота – **млеко**

Друга година живота – **јаја**

Трећа година живота - **инхалаторни антигени**

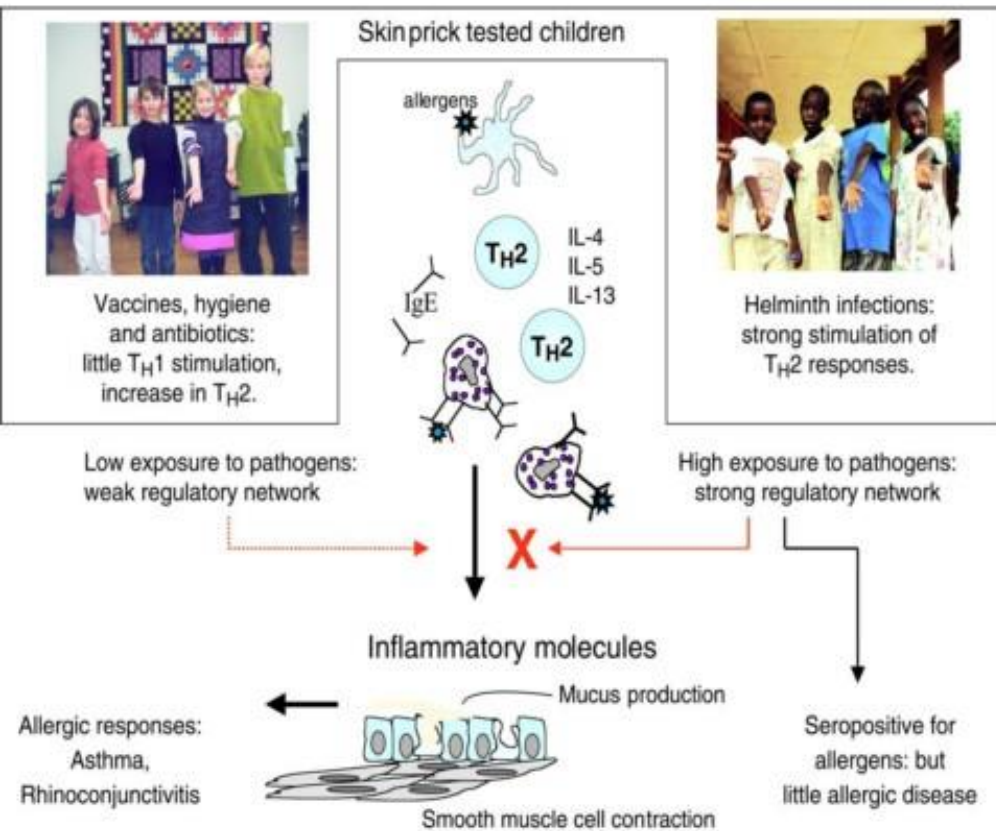
Модулација имунског одговора?



Metchnikoff

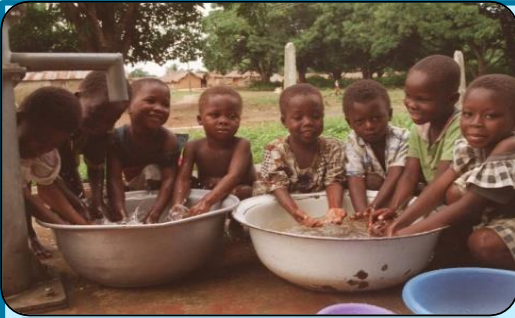
“Cross-talk” микроорганизма и имунског система домаћина је критичан за нормални развој имунског система

Обрнута корелација алергијских болести и инфекција



- Око **30% деце** у различитим деловима света има **антитела на алергене гриње** (сва деца су изложена)
- Астма се јавља код **12% деце** у Европи и Аустралији, а само **3%** у Гамбији и Нигерији

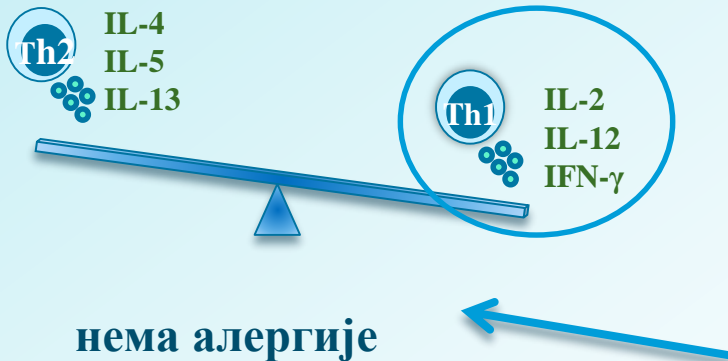
ХИПОТЕЗА ХИГИЈЕНЕ



- бројније породице
- рана изложеност инфективним болестима
- стимулација Th1 одговора
- мања употреба антибиотика



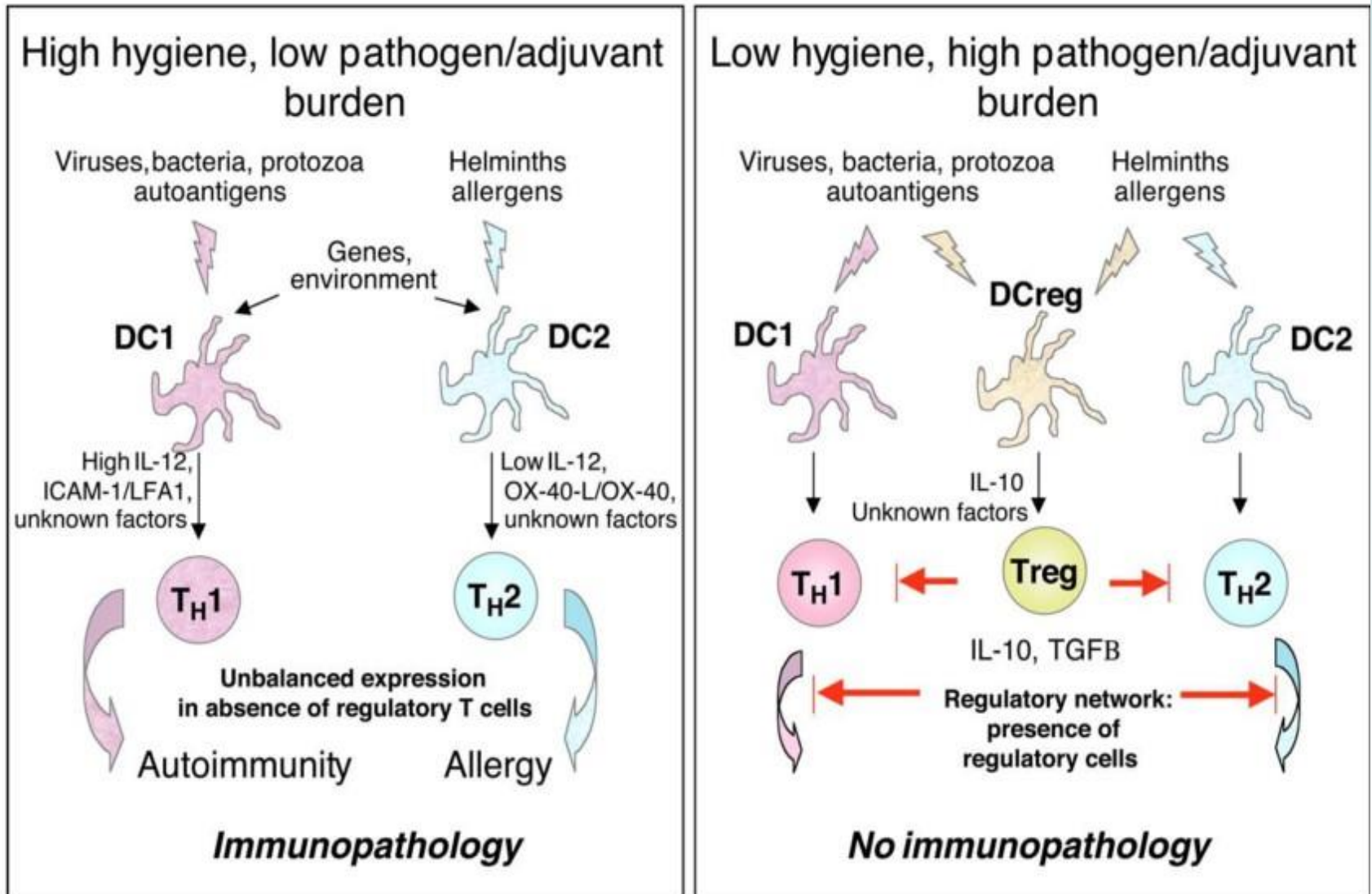
- породице са мање чланова
- мања изложеност инфективним болестима
- вакцинација
- стимулација Th2 одговора
- већа употреба антибиотика



гени



Хипотеза хигијене

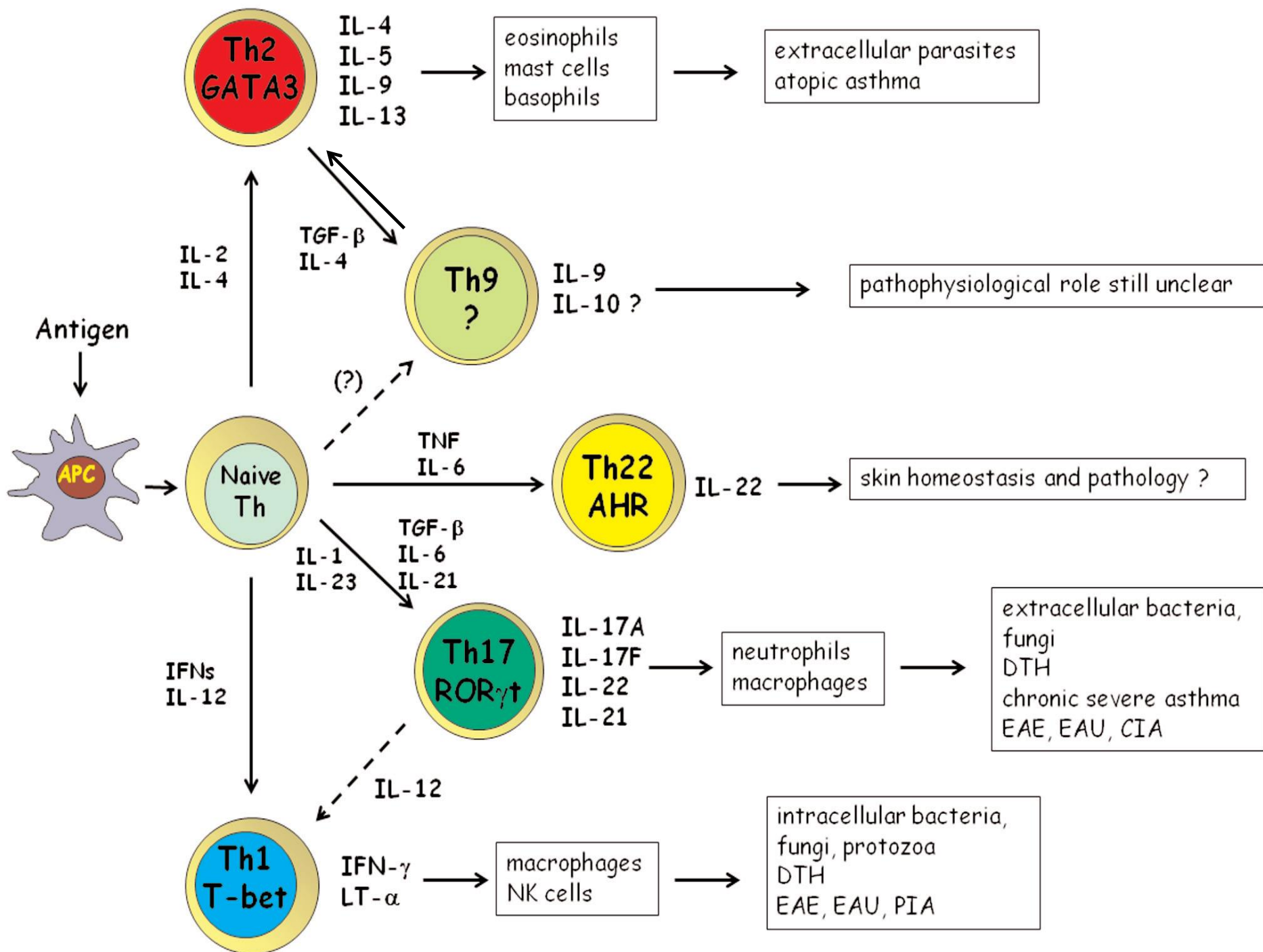


I тип преосетљивости

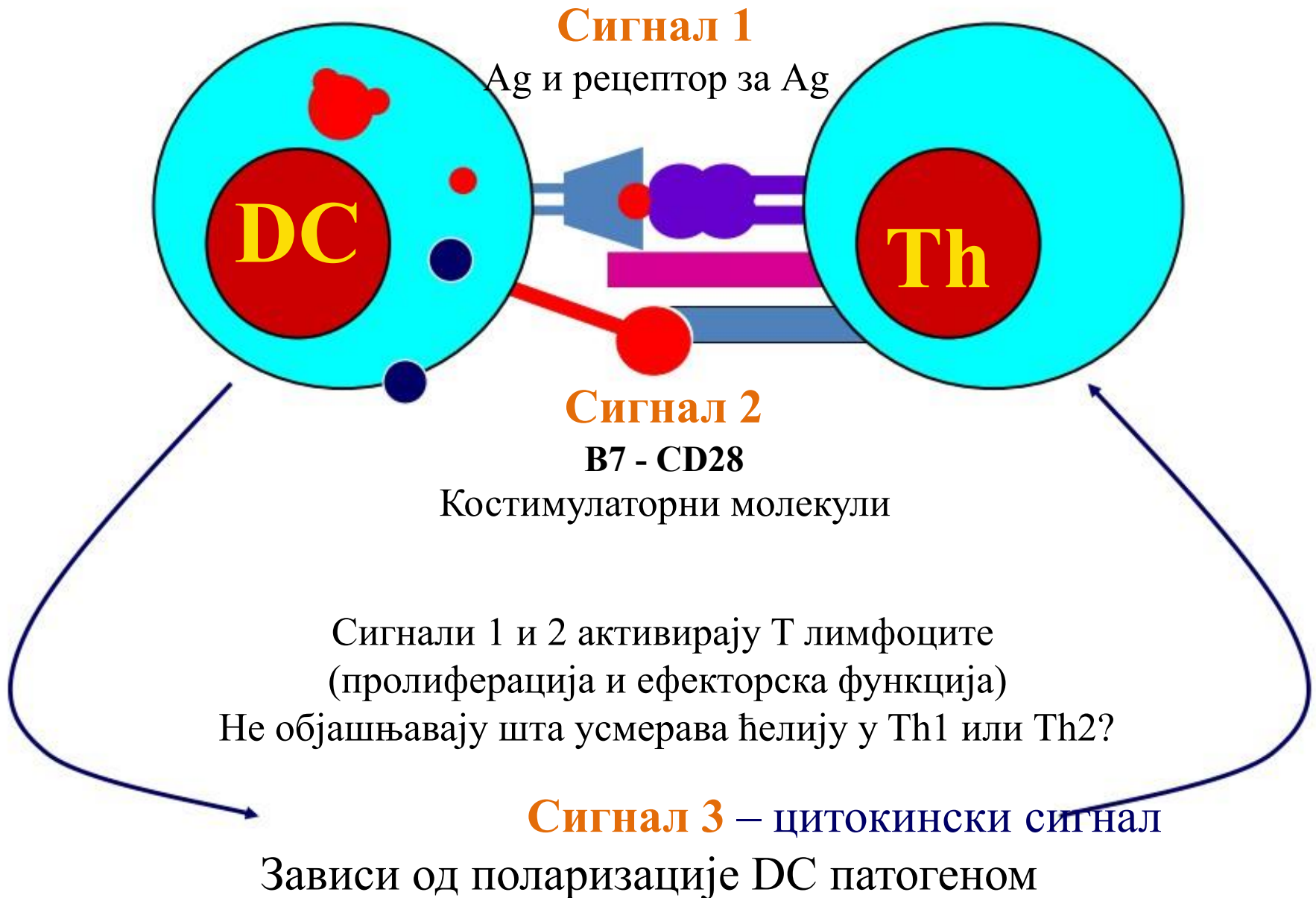
- **зашто** у присуству алергена (код особа које су склоне алергијским реакцијама) **настаје активација Th2 а не Th1 лимфоцита?**
- **зашто се повећава инцидента** алергијских болести у свету (посебно у развијеним земљама западне цивилизације)?

Активација специфичних Т лимфоцита

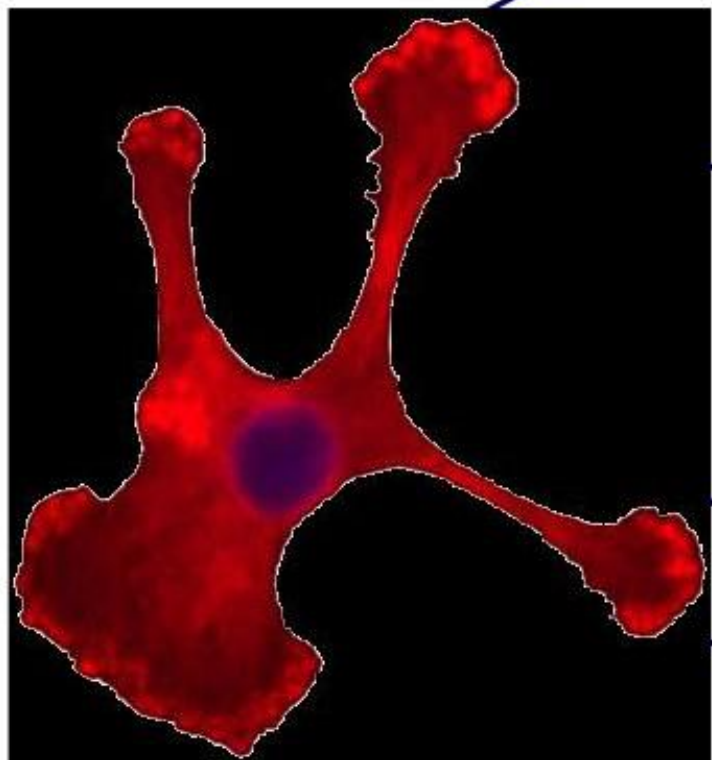
- Шта одређује да ли ће доћи до активације **Th1 или Th2 лимфоцита?**
- У присуству микробних антигена и ткивних фактора настаје **поларизација дендритичних антиген-презентујућих ћелија и лучења цитокина** (фактор 3) који усмеравају Th0 у Th1 или Th2, што одређује тип имунског одговора (односно склоност ка настанку алергијских реакција)



Активација Т лимфоцита



Поларизација DC цитокинима



ЦИТОКИНИ

IFN- γ , IFN- α , IFN- β

Th0 y Th1 поларизујући цитокини
IL-12p70, IL-27, TNF- β , IL-18

ЦИТОКИНИ

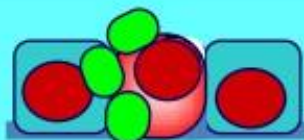
CCL7 (MCP-3), CCL13 (MCP-4),
PGE₂, Histamin

Th0 y Th2 поларизујући
ЦИТОКИНИ

CCL2 (MCP-1), ?IL-4
**Недостатак висике
концентрације IL-12p70**
IL-27, TNF- β , IL-18

Извор цитокина

вируси
гљивице
паразити
бактерије



епител

IFN- α
IL-18

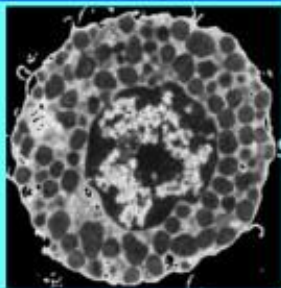
вируси



NK

IFN- γ

вируси
гљивице
паразити



мастоцит

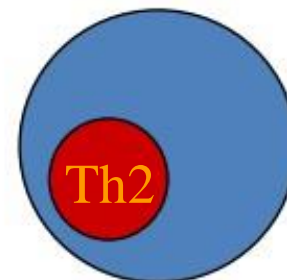
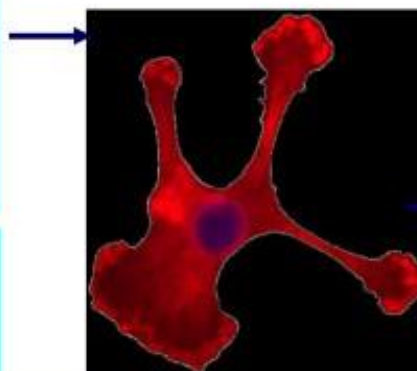
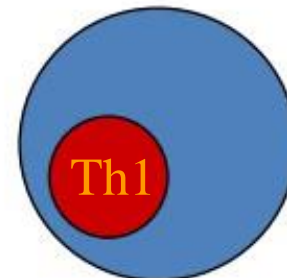
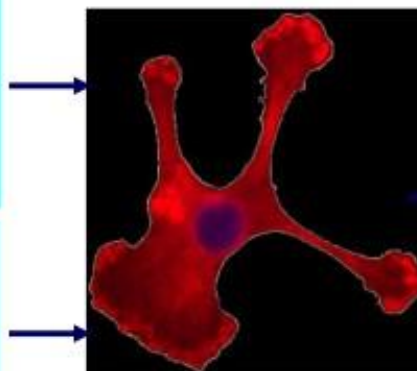
Хистамин

вируси



фибробласт

PGE₂
CCR2L



Поларизација DC цитокинима

- Објашњава **како настаје активација Th2**, а не Th1, лимфоцита код особа са алергијом
- Не објашњава **пораст инциденце алергијских болести**

Кључне ћелије и молекули Th2 типа имунског одговора

- антиген-презентујуће ћелије
- Th2 лимфоцити
- В лимфоцити (IgE антитела)
- мастоцити и базофилни леукоцити
- еозинофилни леукоцити

Prvi kontakt
sa alergenom

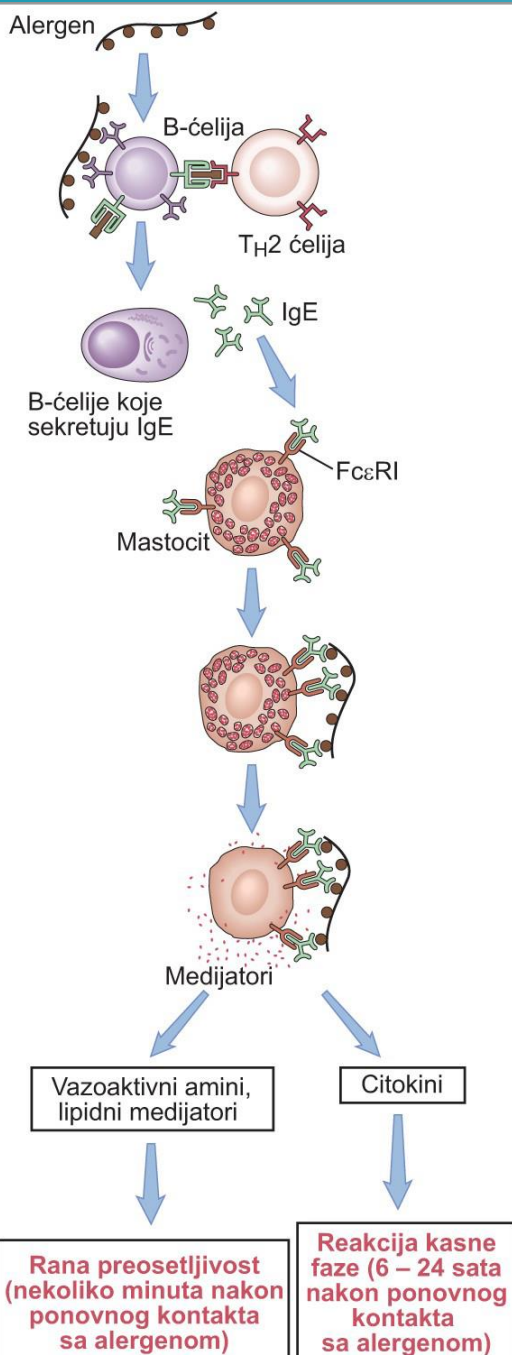
Aktivacija T_H2 ćelija
antigenom i stimulacija
B-ćelija da sintetišu
antitela klase IgE

Stvaranje IgE

Vezivanje IgE za $Fc\epsilon RI$
na mastocitima

Ponovni kontakt
sa alergenom

Aktivacija mastocita
i oslobađanje medijatora

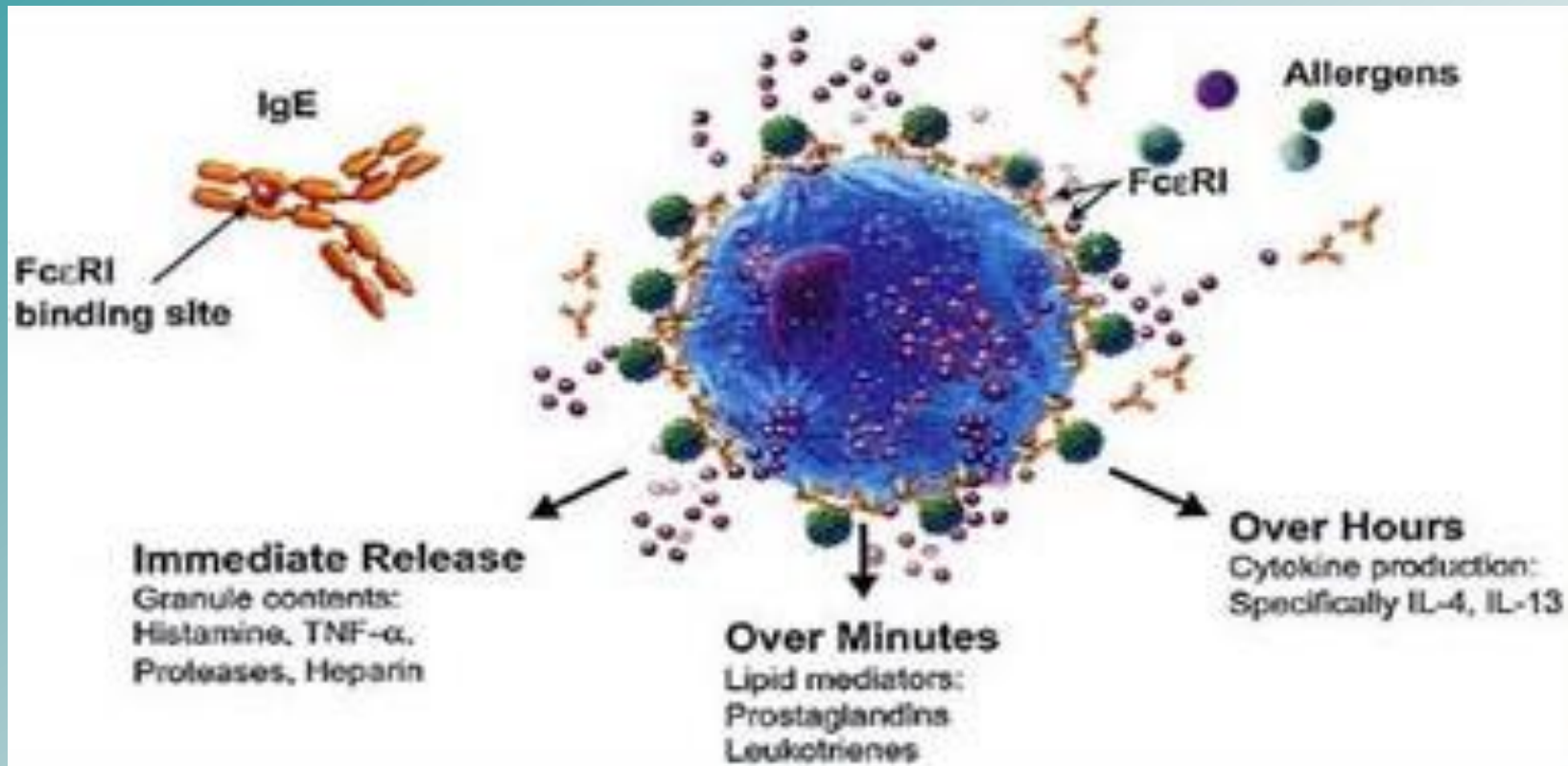


I tip reakcije preosetljivosti

IgE je u serumu prisutan samo u tragovima, ali u velikim količinama ova klasa antitela "naoružava" mastocite i bazofile.

Pri prvom kontaktu sa alergenom IgE se svojim Fc fragmentom vezuje za visoko-afinitetni $Fc\epsilon RI$ receptor na mastocitima.

Улога IgE у алергијским реакцијама



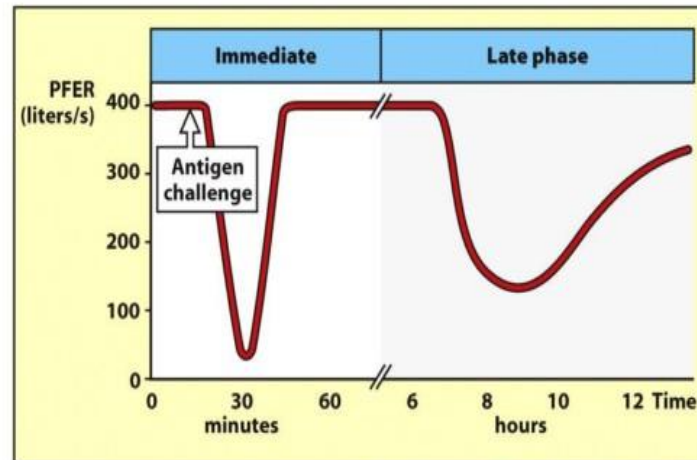
Активација мастоцита

- По поновном уласку у организам алергена који је индуковао синтезу IgE настаје активација мастоцита услед везивања алергена за два или више молекула IgE антитела на мастоциту и последичног премошћавања/укрштеног повезивања FcεRI, и покретања биохемијских сигнала са сигналних ланаца FcεRI
- Ти сигнали узрокују три типа одговора у мастоцитима:
 - 1) **дегранулације** – брзо ослобађање садржаја гранула; ослобађање преформираних медијатора (вазоактивни амини и протеазе)
 - 2) **синтезе и секреције липидних медијатора** (метаболита арахидонске киселине)
 - 3) **синтезе и секреције цитокина**

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



Мастоцити везива

Мастоцити слузнице

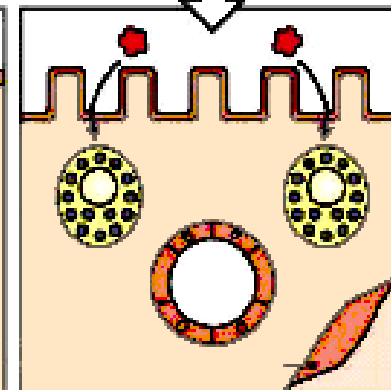
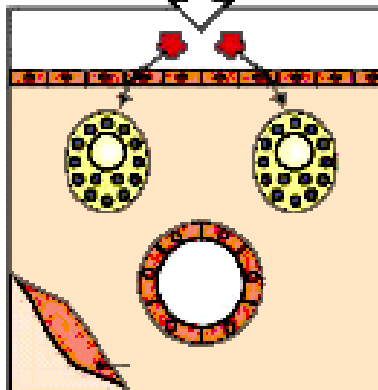
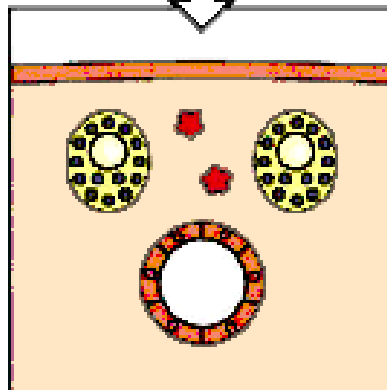
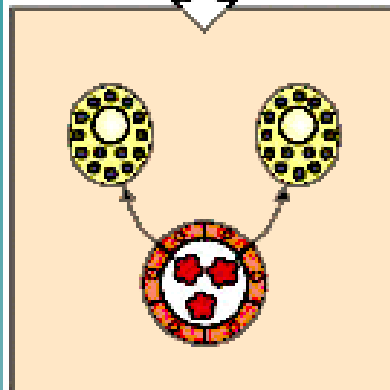
Пут уласка алергена

Интравенски

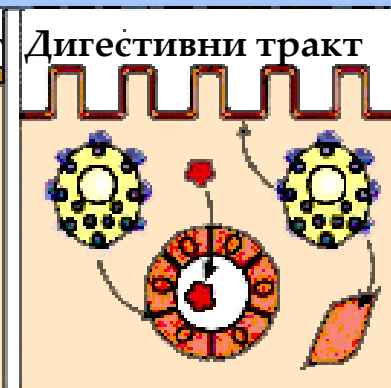
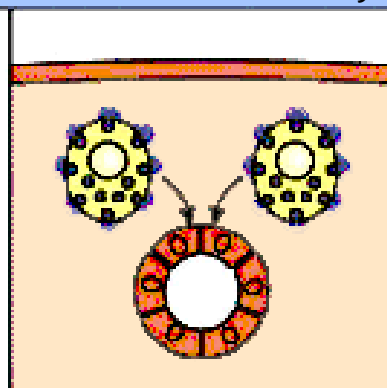
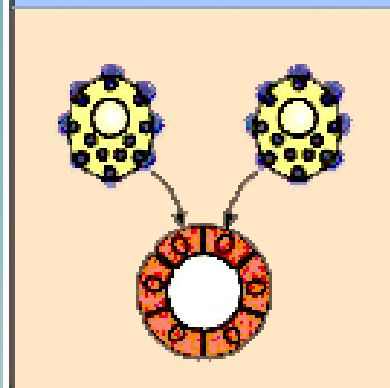
Субкутано

Инхалација

Ингестија



Активација мастоцита



Системско ослобађање хистамина са системском анафилактиком

Локално ослобађање хистамина са уртикама

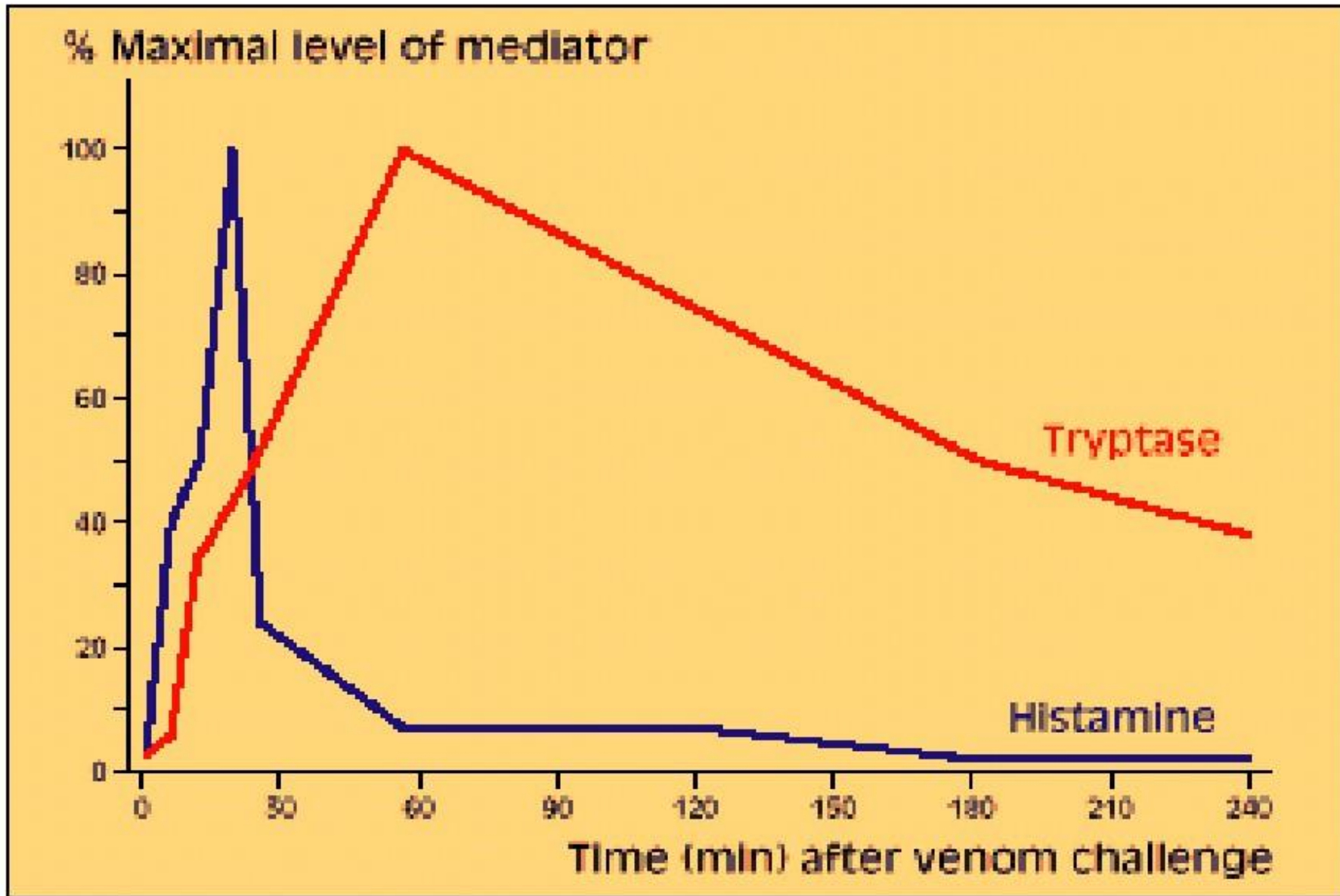
Ринитис (гор. респ. п.)
Астма (доње респ. п.)
услед хиперсекреције мукуса

Повраћање, диареја и уртикарија услед јаке перисталтике, накупљања воде и системског продора антигена

МЕДИЈАТОРИ МАСТОЦИТА И БАЗОФИЛА

	Тип медијатора	Медијатор	Функција/патолошки ефекти
Преформирани у цитоплазматским гранулама	Амини	Хистамин	Повећање пермеабилности к.с.; вазодилатација стимулација контракције глатких мишића бронхија
	Ензими: неутралне протеазе	(Триптаза и/или химаза), киселе хидролазе, катепсин G, карбоксипептидаза	оштећење и ремоделовање ткива
Новоформиран и медијатори произведени по активацији	Липидни медијатори	Простагландин D2	Вазодилатација, бронхоконстрикција, хемотаксија неутрофила
		Леукотриени C4, D4, E4	Продужена бронхоконстрикција, секреција мукуса, повећање пермеабилности к.с.
		Фактор активације тромбоцита	Хемотаксија и активација леукоцита, бронхоконстрикција, повећање пермеабилности к.с.
	цитокини	IL-3	Пролиферација мастоцита
		TNF, MIP-1 α	Запаљење/реакција касне фазе
		IL-4, IL-13	Производња IgE, секреција мукуса
		IL-5	Настанак и активација еозинофила

Хистамин и триптаза: концентрације у серуму



Ефекти хистамина

- **Кардиоваскуларни**

- Смањен крвни притисак
- Убрзан рад срца (тахикардија)
- Едем (одвајање ендотелних ћелија и повећана пропустљивост)

- **Респираторни**

- Бронхоконстрикција

- **Гастроинтестинални**

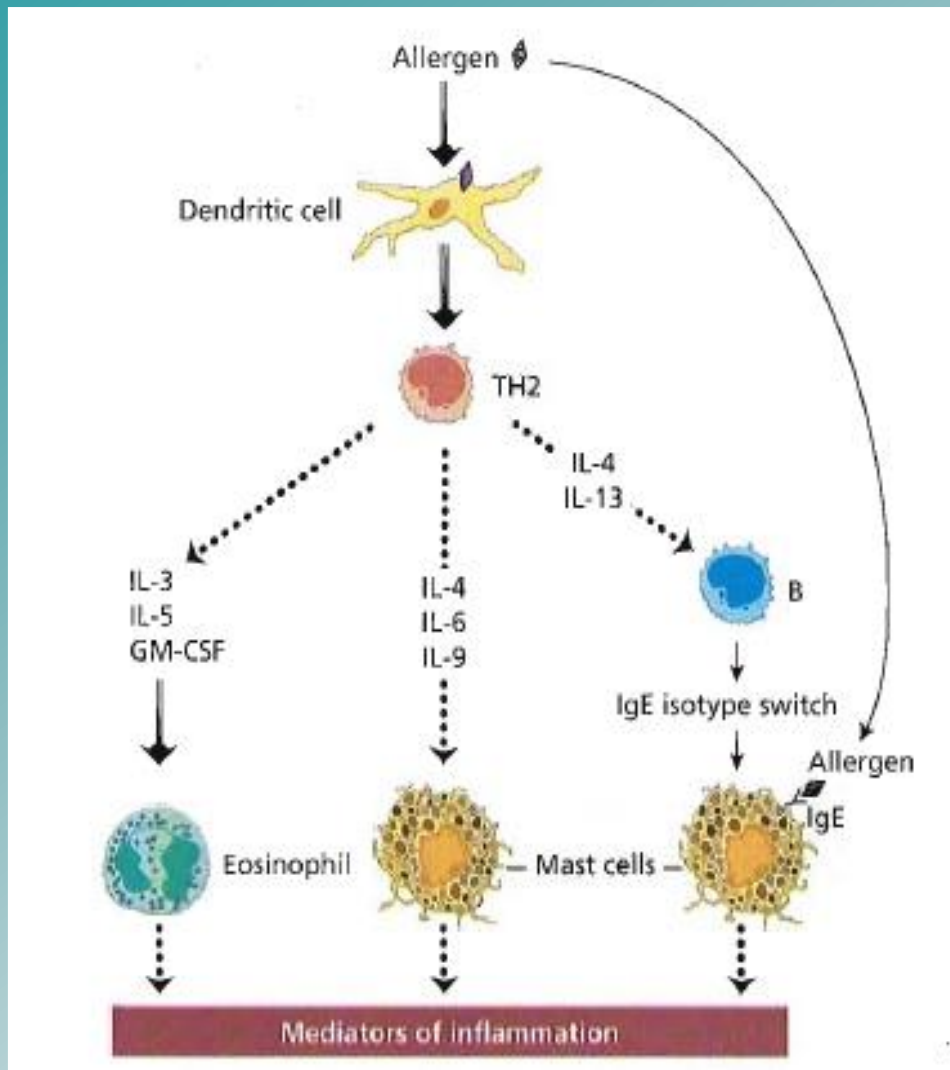
- Контракција глатких мишића и дијареја

- **Кожни**

- Уртикарија

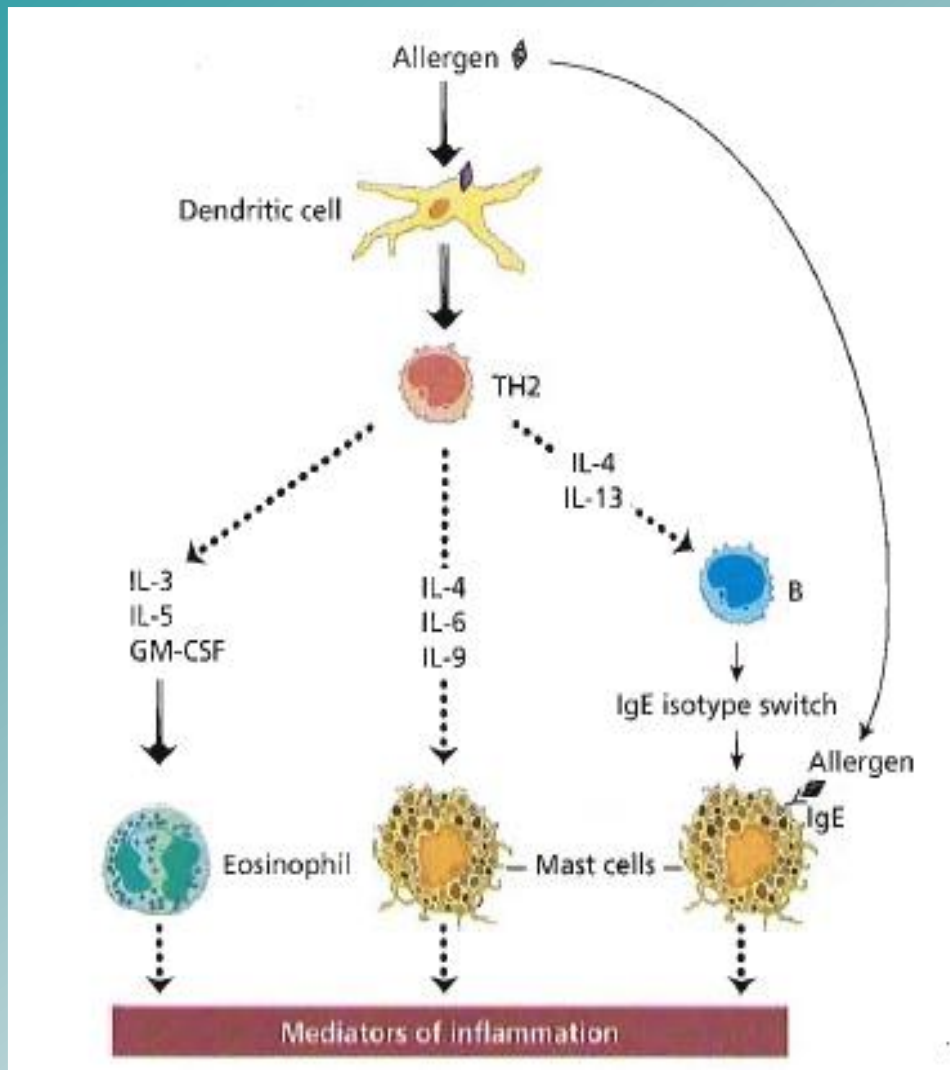
Реакција касне фазе

- **Касна фаза алергијске реакције** (испољава се 2 до 8h после уласка алергена . Цитокини (TNF, IL-1, IL-4, IL-5, IL-13) и хемокини које продукују мастоцити изазивају запаљење и стимулишу мобилизацију различитих леукоцита а нарочито еозинофила и Th2 лимфоцита на место активације мастоцита алергеном.
- Леукоцити који учествују у реакцији касне фазе су: **еозинофили, неутрофили и Th2 ћелије**.
 - Th2 ћелије продукују цитокине (IL-4, IL-5, IL-13) који активирају еозинофиле (IL-5 је активатор еозинофила).
 - Активирани еозинофили учествују у патолошком процесу у алергијским болестима: ослобађају садржај својих гранула (ензими који могу да оштете ткиво) и продукују и ослобађају липидне медијаторе који изазивају пролонгирану бронхоконстрикцију, секрецију мукуса, повећавају васкуларни пермеабилитет.



Th2 лимфоцити секретују IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, TNF- α и GM-CSF.

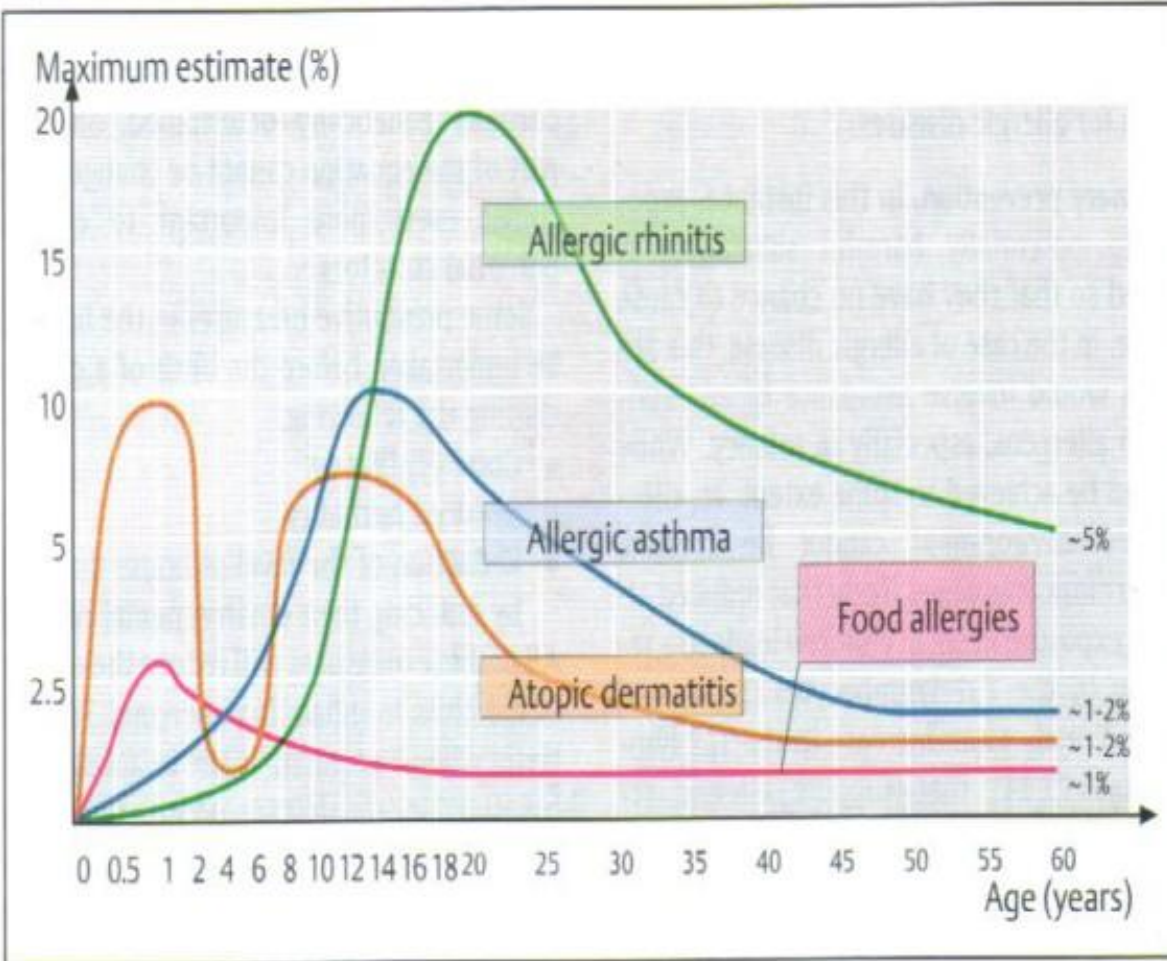
IL-3, IL-5 и **GM-CSF** утичу на развој, сазревање, активацију и преживљавање еозинофила, док **IL-4, IL-5, IL-13** и **TNF- α** повећавају експресију адхезивног молекула **VCAM-1** који омогућује адхезију неутрофила, моноцита и еозинофила за васкуларни ендотел и промовише миграцију ових ћелије у ткиво



- Еозинофили и неутрофили ослобађају протеазе које оштећују ткиво.
- Активирани еозинофили учествују у патолошком процесу у алергијским болестима: ослобађају садржај својих гранула (ензими који могу да оштете ткиво) и продукују и ослобађају липидне медијаторе који изазивају пролонгирану бронхоконстрикцију, секрецију мукуса, повећавају васкуларни пермеабилитет.

Алергијски маратон

Epidemiology and Etiology of Allergic Disease



Анафилакса и/или анафилактоидна реакција?

- **Анафилакса:**

- **имунски посредован синдром** који може да угрози живот,
- настаје због наглог ослобађања медијатора из мастоцита и базофилних леукоцита у циркулацију

- **Анафилактоидна реакција:**

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

Анафилактоидна реакција

Анафилактоидну реакцију могу изазвати:

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

Анафилактоидна реакција

- реакције које само подсећају на анафилаксију
- нису посредоване IgE и имунски специфичне (да би се испољила анафилактоидна реакција није потребна претходна сензибилизација на супстанцу)
- клиничке манифестације код ових реакција изазивају исти медијатори (нпр. хистамин) али стимулуси који индукују њихово ослобађање су различити
- Лечење анафилактоидне реакције је исти као и код анафилаксије. Неопходно је избегавање одређеног агенса који је индуковао анафилактоидну реакцију.

Патогенеза анафилактоидне реакције

- **фиксација система комплемента:**

ослобађање анафилатоксина (C3a, C5a)

нпр. радио контрастни медијум

Ефекти дејства кинина су:

- **стварање кинина:**

АСЕ инхибитори

- повећање васкуларне пермеабилности,
- вазодилатација,
- хипотензија,
- стимулација сензорних неурона (бол),
- продукција NO,
- секреција цитокина из леукоцита
- продукција простагландина

- **директно ослобађање:**

хистамина: опиоиди, хемацел

метаболита арахидонске киселине: аспирин,
нестероидни антиинфламаторни лекови

Симптоми I типа преосетливости

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)

Симптоми анафилаксе

- Појава симптома: обично за **5 до 30 минута**; могу се јавити и после неколико сати
- Дужи латентни период повезан је са бенигнијом клиничком сликом
- **Морталитет**: због респираторних промена (70%), кардиоваскуларних промена (24%)

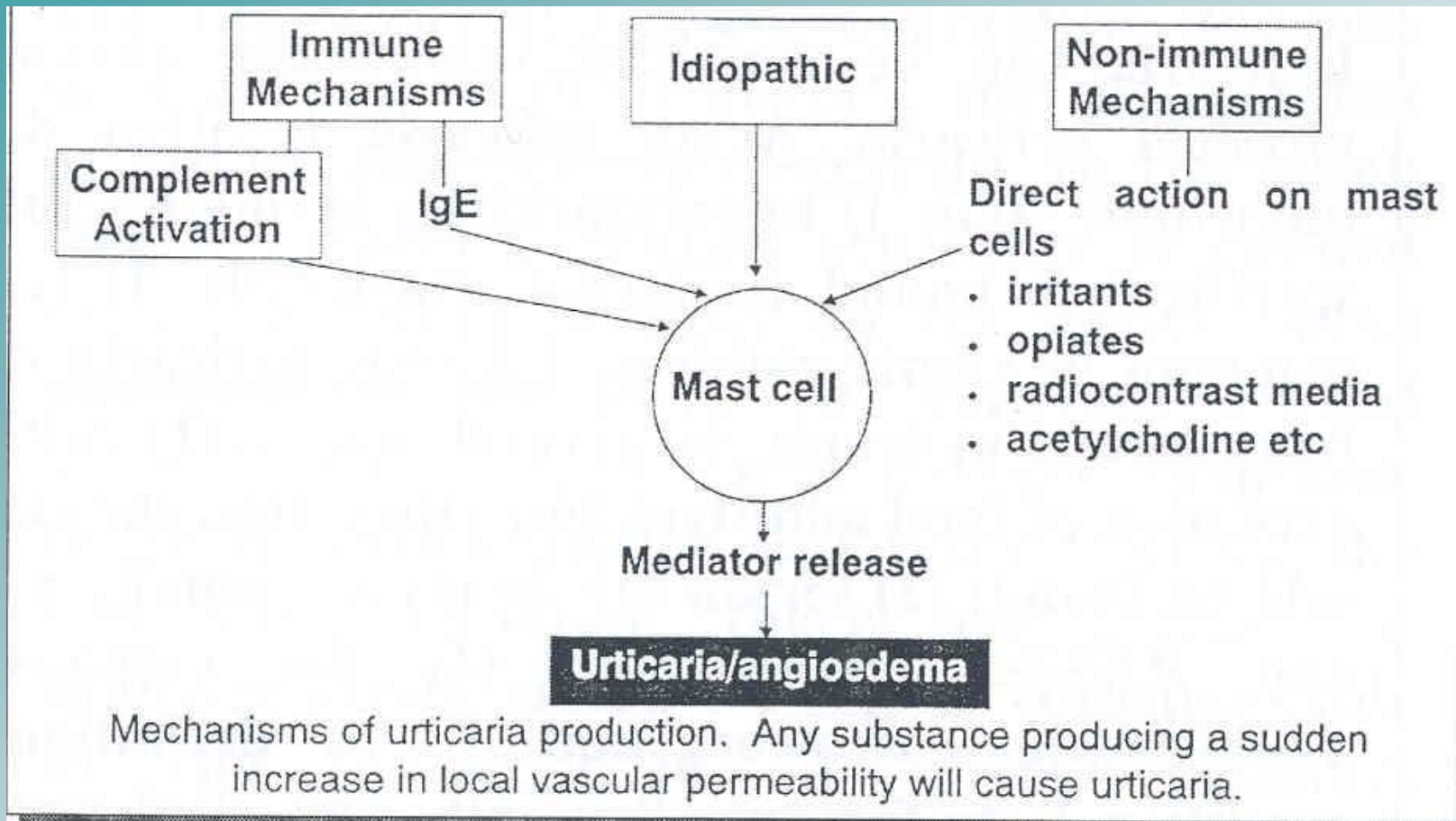
Учесталост симптома код анафилаксе

Urticaria/angioedema	88%
Upper airway edema	56%
Dyspnea or wheeze	47%
Flush	46%
Dizziness, hypotension, syncope	33%
Gastrointestinal sx	30%
Rhinitis	16%

Уртикарија и ангиоедем

- Уртикарија је физички знак а не болест. Термин уртикарија се односи на пролазне епизоде ограничених, едематозних и еритематозних лезија издигнутих ивица које су праћене сврабом. Настаје као резултат изненадне, локалне акумулације течности у кожу.
- Ангиоедем је сличан процес који захвата дубље структуре дермиса, поткожног ткива или слузница. Уртикарија и ангиоедем обично коегзистирају.
- **Спонтана уртикарија** може бити:
 - ✓ Акутна – краткотрајна, посредована IgE на спољашње антигене. Најчешће узроци акутне уртикарије су храна, лекови или акутна вирусна инфекција
 - ✓ Хронична – карактеришу је распрострањене уртике које у већини случајева перзистирају најмање 6 недеља.

Уртикарија и ангиоедем



- Уртикарију услед физичког напора карактерише свраб и кожне промене настале физичким стимулусима као што су гребане коже (дермографизам), брзим хлађењем (уртикарија на хладноћу), сунчањем (соларна уртикарија), водом, физичким вежбама, загревањем или емоционалним стресом (холинергичка уртикарија).
- **Уртикаријални васкулитис** је обољење посредовано имунским комплексима.

Клиничка идентификација уртикаријалног васкулитиса

- Промене су болне и ретко су праћене сврабом
- Трају дуже од 24 сата
- Обично су праћене системским манифестацијама као што су грозница и артралгија

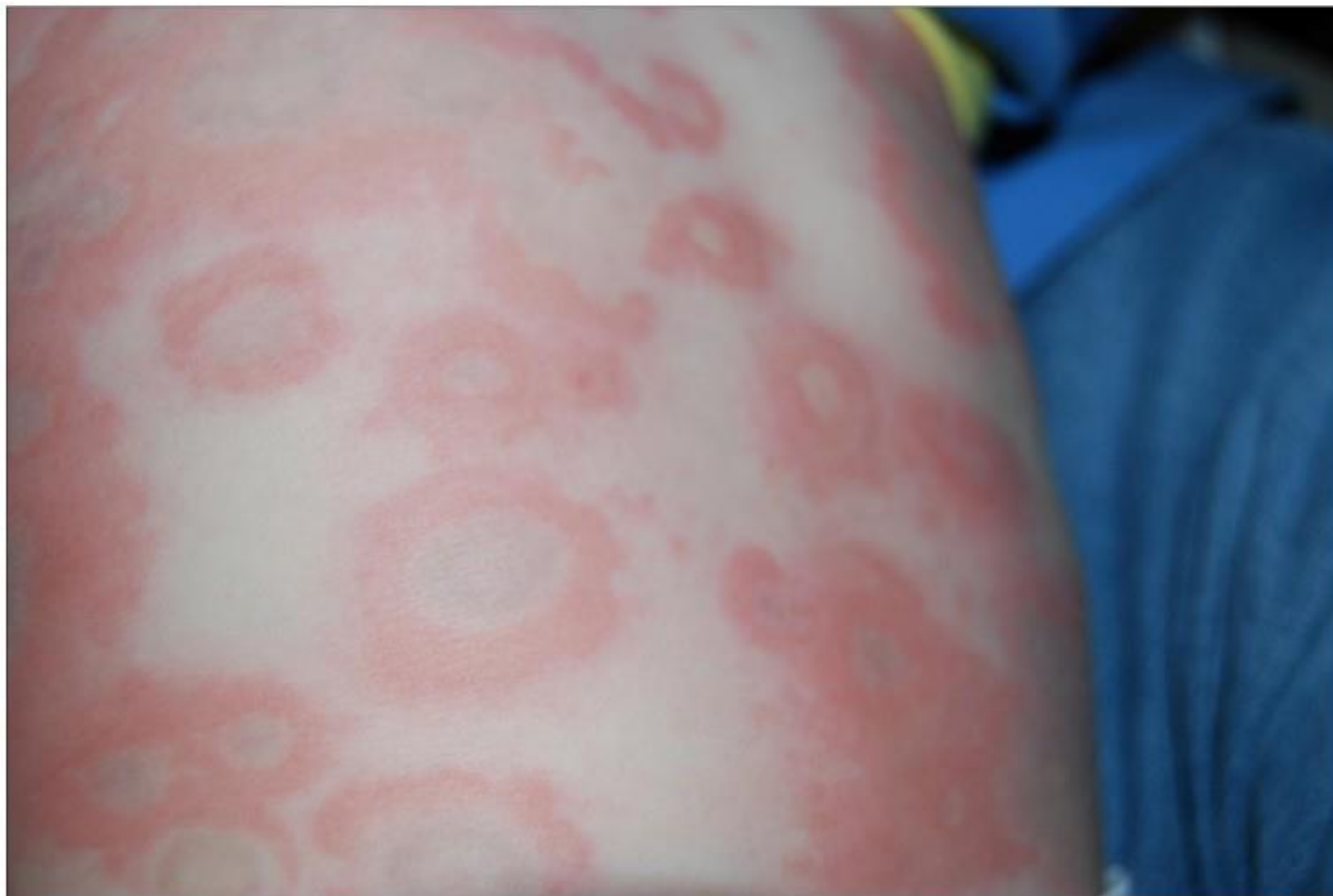
Лечење

- Лечење хроничне уртикарије је емпиријско
- Неопходно је избегавање иритирајућих фактора
- Главна терапија су дугоделујући антихистаминици који редукују свраб и смањују учесталост и трајање кожних промена
- У третману хроничне уртикарије системска примена кортикостероида није индикована јер су неопходне високе дозе. И поред лечења, 20% оболелих и даље има хроничну уртикарију

Уртикарија



Уртикарија



Ангиодем



Ангиодем



© 2003 Elsevier - Bologna, Jorizzo and Rapini: Dermatology - www.dermtext.com

Атопијски екцем

- Атопијски екцем је често, хронично кожно обољење праћено изузетним сврабом. Најчешће се јавља код предиспонираних особа са високим нивоом IgE у серуму.
- Преваленца атопијског екцема је у повећању (обољева око 10-20% деце широм света).
- Најчешће се јавља у првој години живота. Спонтана резолуција се јавља код већине оболелих (код 50% деце до седме године, 90% до касних тинејџерских, а само код малог броја промене перзистирају до зрелог доба).

Атопијски екцем-дерматитис

- Дијагноза атопијског екцема се поставља на основу клиничке слике и на основу личне и породичне анамнезе која указују на присуство атопије.
- Поред снажне генетске предиспозиције за развој атопијског екцема значајну улогу играју и фактори спољашње средине (кућна гриња, интолеранција на храну, инфекције *Staphylococcus aureus*-ом погоршавају инфламацију коже тако што делује као суперантиген).
- Уочава се повећан ниво овог IgE антитела. У основи атопијског екцема лежи дисфункција Т лимфоцита.

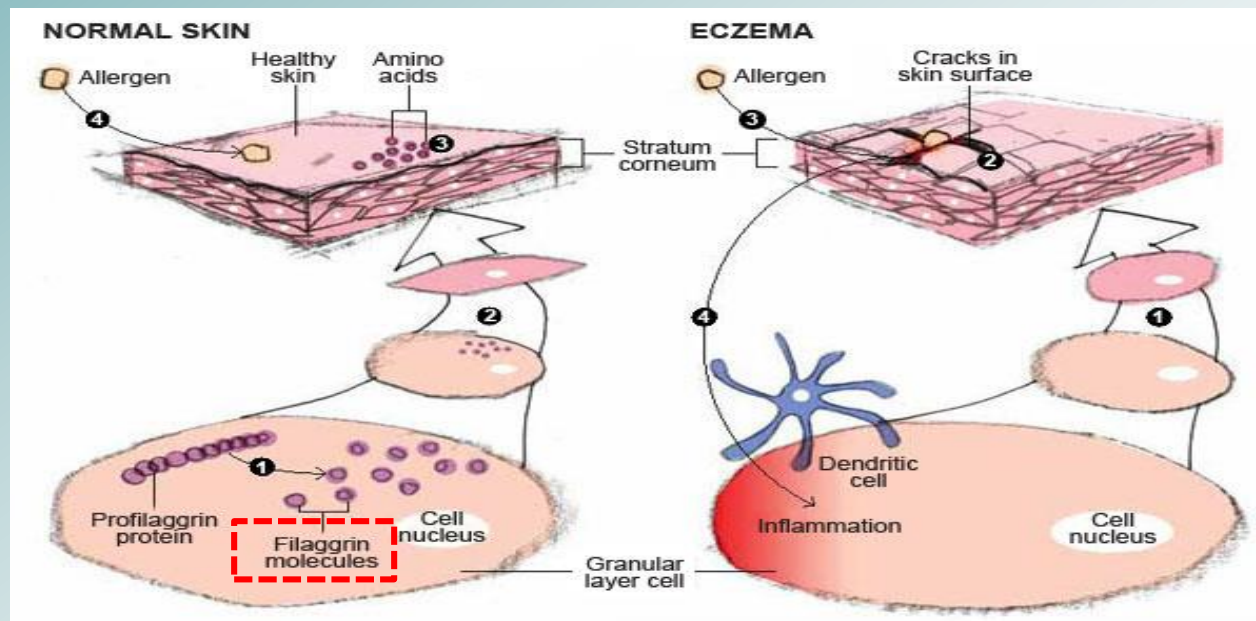
Атопијски екцем-дерматитис

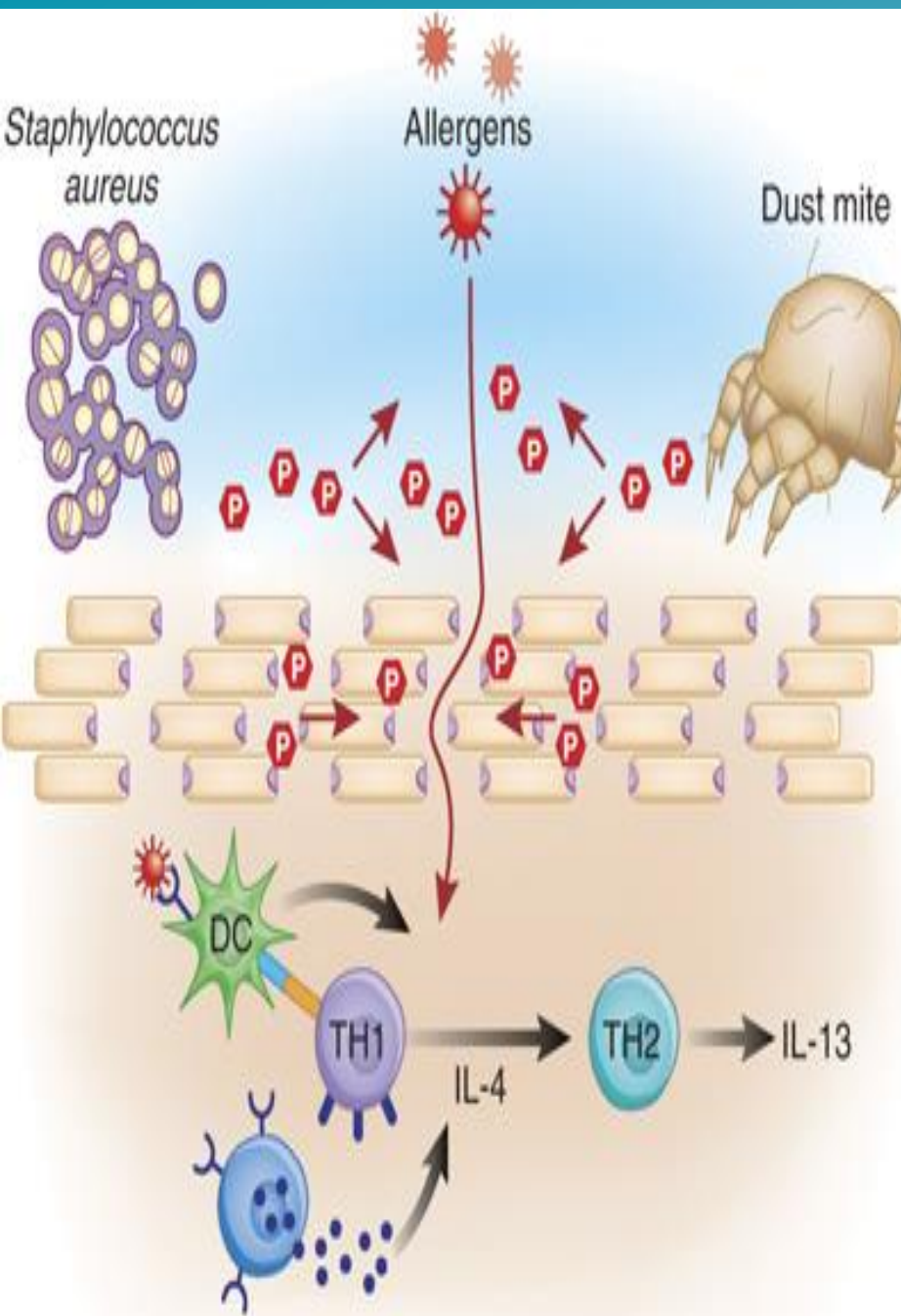
- Атопијски дерматитис (екцем) -резултат је хроничног инфламаторног одговора са знацима ткивног ремоделирања и фиброзе слични онима који се срећу и код оболелих од астме. Учесталост овог обољења је удружена са високим нивоом IgE у серуму.
- Неке особе (20-30%) имају клиничке знаке овог обољења али без IgE-сензибилизације. Ова група оболелих од неатопијског дерматитиса има негативан кожни тест и нема друге знакове IgE-сензибилизације



Атопијски екцем -етиологија-

Мутација гена за епидермални протеин **филагрин** (везује нити кератина у епидермним ћелијама, и обезбеђује одбрамбену улогу коже), резултира настанак нефункционалног протеина и повећава пропустљивост коже за воду. Дефицит филагрина код атопичара омогућује сензибилизацију инхалаторним алергенима и олакшава пенетрацију алергена кроз кожу.





...

Кућна гриња је један од провокативних фактора спољашње средине...

... Колонизација и инфекција *Staphylococcus aureus*-ом је уочена код 90% оболелих од атопијског дерматитиса. *Staphylococcus aureus* може да погорша инфламацију коже тако што ослобађа токсине који делују као суперантигени. Уз то, ови суперантигени индукују поремећај у функцији регулаторних Т лимфоцита.

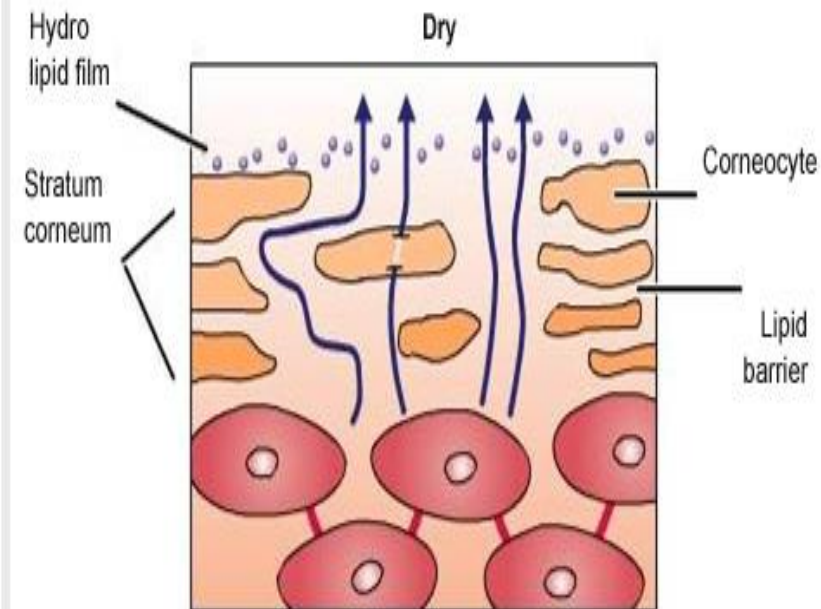
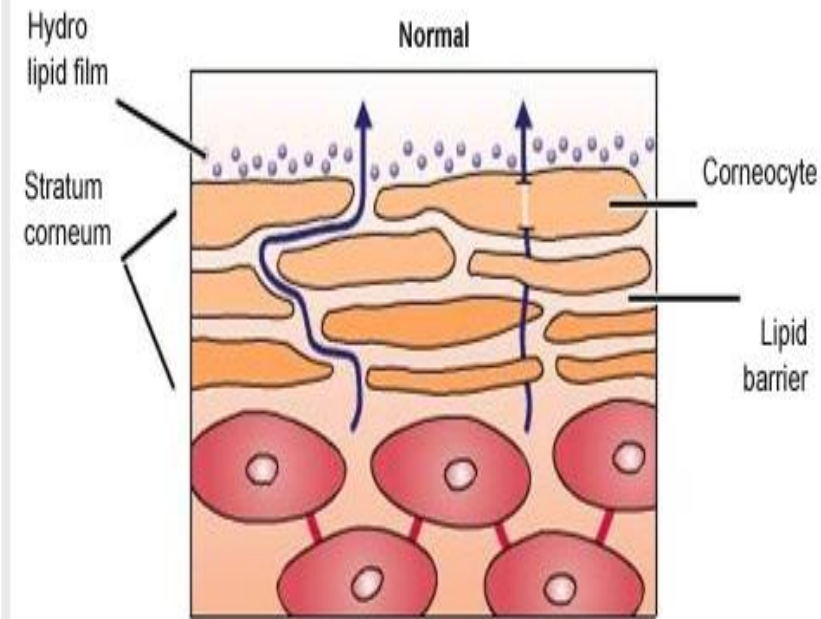
Поремећена функција епидермалне баријере...

Атопијски дерматитис карактерише сува кожа.

Дефицит филагрина узрокује измењену функцију кожно баријере и повећава трансепидермални губитак воде што заједно са другим факторима олакшава пенетрацију алергена, вируса и бактерија.

Губитак церамида коже који задржавају воду у екстрацелуларном простору модификује кожно баријеру.

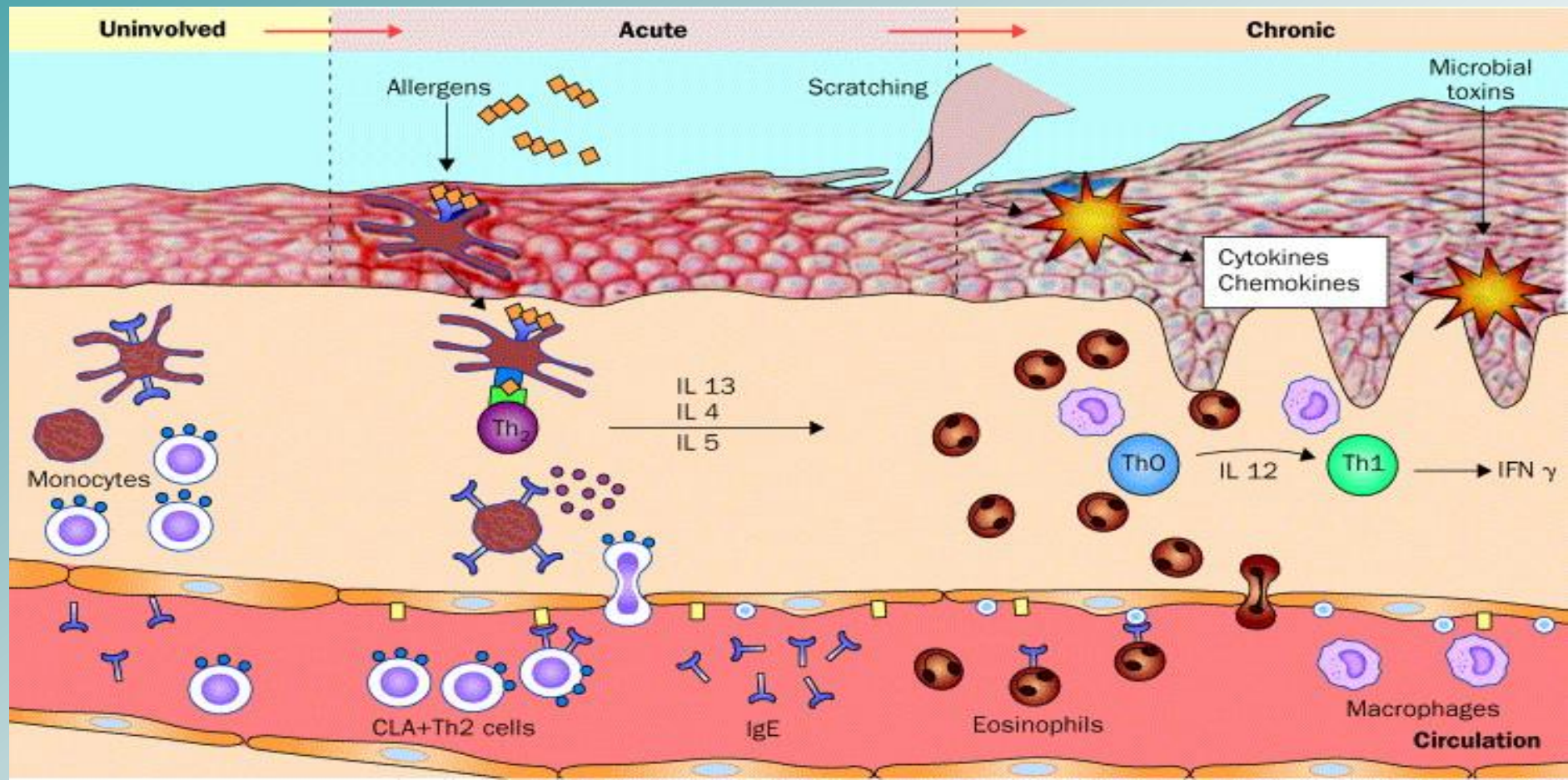
Повећана експресија химотрипсина такође доприноси поремећају ове баријере.



Атопијски дерматитис

-патогенеza-

У основи овог кожног обољења је бифазна инфламација са иницијалном Th2- фазом, док у хроничним лезијама доминирају Th1 лимфоцити...



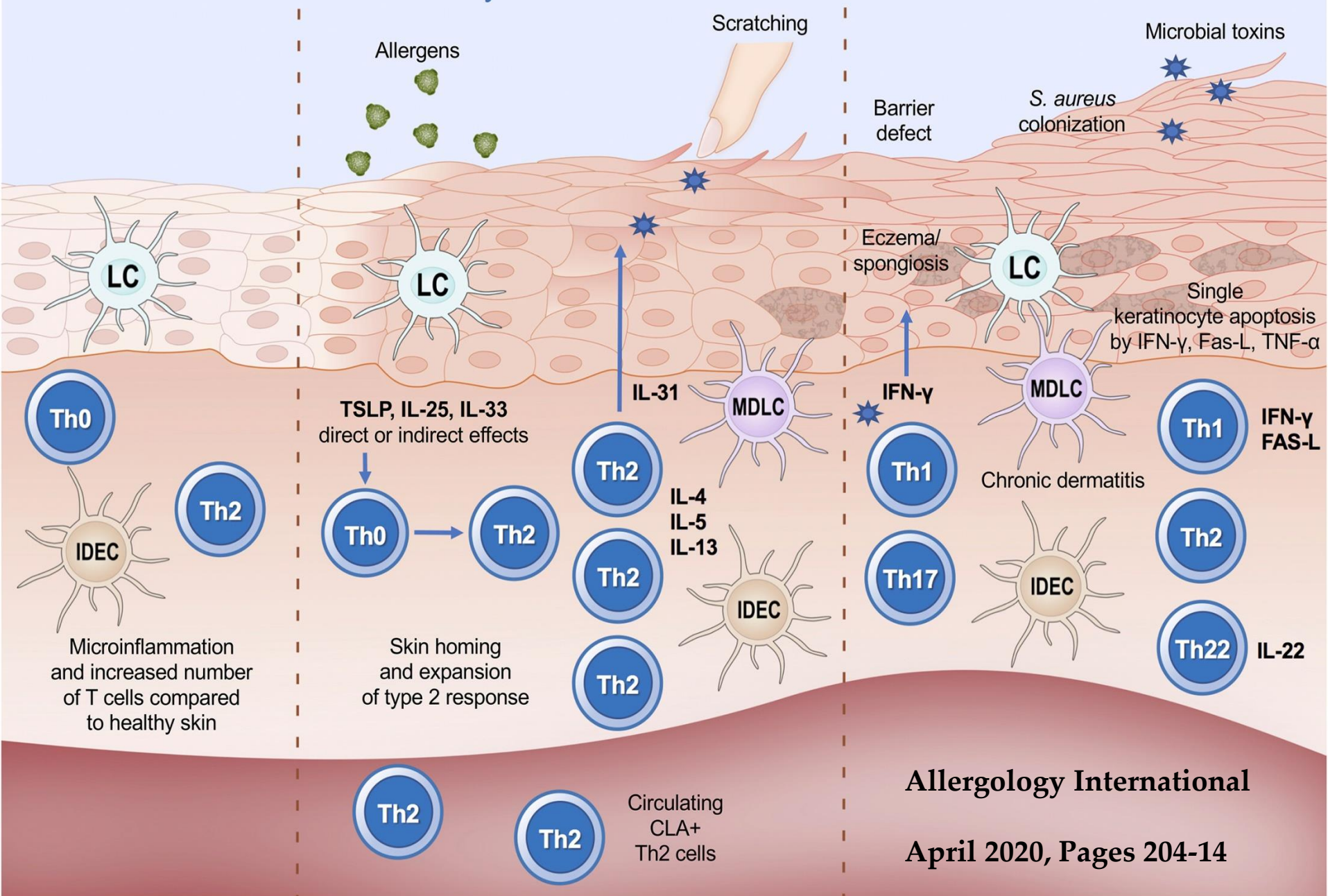
Атопијски екцем

- Повећана експресија TSLP (тимусни стромални лимфопоетин), IL-25 и IL-33 утиче на настанак Th2 одговора. TSLP утиче на епидермалне Лангерхансове ћелије да усмеравају настанак Th2 лимфоцита. IL-25 стимулише одржавање Th2 одговора (стимулише секрецију осталих Th2 цитокина - IL-4, IL-5 и IL-13). Активирани Th2 лимфоцити секретују цитокине IL-4, IL-5 и IL-13 важне у патогенези атопијског екцема. IL-4 и IL-13 утичу на промену класе антитела и продукцију IgE. Т лимфоцити који мигрирају у кожу исказују CLA (енгл. cutaneous lymphocyte antigen) и представљају меморијске Th2 лимфоците. Даље IL-4, IL-13 и IL-31 стимулишу кератиноците да повећано луче TSLP.
- Механичка стимулација, огреботине услед свраба (узрокује га IL-31), кератиноцита индукује даље ослобађање цитокина који одржавају инфламаторни процес. Данас се сматра да је IL-16, кога продукују кератиноцити, најважнији за свичовање Th2 у Th1 одговор. Разлог за то је привлачење инфламаторних епидермалних дендритских ћелија које луче IL-12 који стимулише настанак Th1 одговора. За одржавање хроничне инфламације у АД важна је продукција Th1 цитокина (IL-12 и IL-18).
- IL-22 учествује у ремоделовању ткива и такође доприноси транзицији из акутне у хроничну фазу болести

Nonlesional skin

Early lesions/acute

Late lesions/chronic



Атопијски дерматитис

-лечење-

Циљ лечења је редукција кожне инфламације и елиминација фактора који индукују погоршање као што су алергени, инфекција и иританси.

Благи емолиенти ублажавају свраб и помажу у репарацији и рехидратацији коже.

Локална примена кортикостероида супримира инфламацију и помаже у редуковању свраба. Дуготрајна примена кортикостероида узрокује атрофију дермиса и епидермиса, а ако се прекомерно користе настаје и значајна системска апсорпција кортикостероида.

Системска примена кортикостероида је ретко оправдана, али понекад могу да се користе краткотрајно у контроли упорних екцема.

Атопијски дерматитис (екцем)

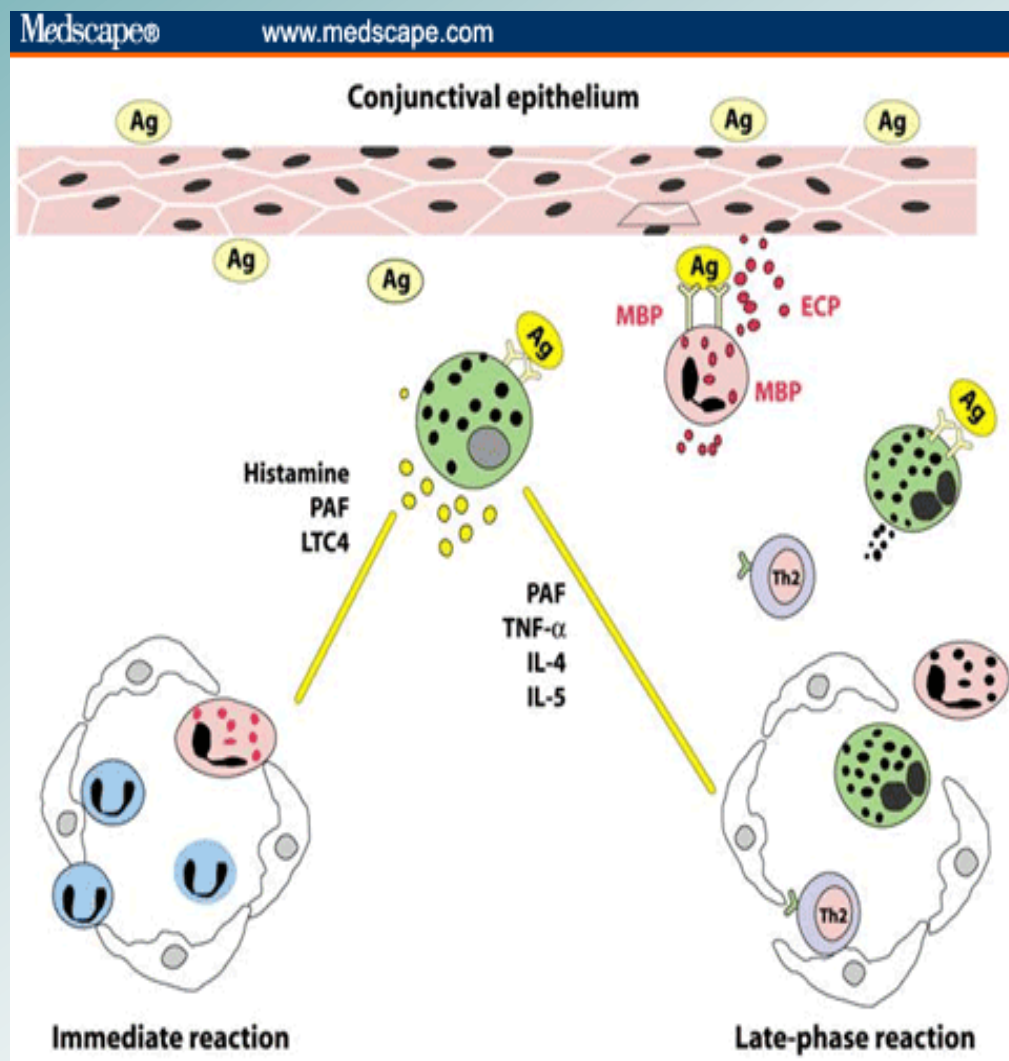


Алергијски конјунктивитис

-Сезонски конјунктивитис-

Сезонски конјунктивитис је најчешћи облик и углавном се јавља код деце и младих особа.

У патогенези овог обољења су укључени антиген-специфични IgE. IgE се везује за мастоците у конјунктиви, а место продукције ових антитела је непознато.



Сезонски конјунктивитис



Јављају се:

- свраб,
- црвенило
- прекомерно лучење суза

Терапија:

- капи за очи (натријум кромогликат)
- антихистаминици



Пролећни конјунктивитис

- Пролећни конјунктивитис је тежи облик који перзистира током читаве године
- (са погоршањима у пролеће).
- Јавља се код младих (обично траје 3-5 година) и карактеришу га црвенило ока, фотофобија, свраб и секреција.

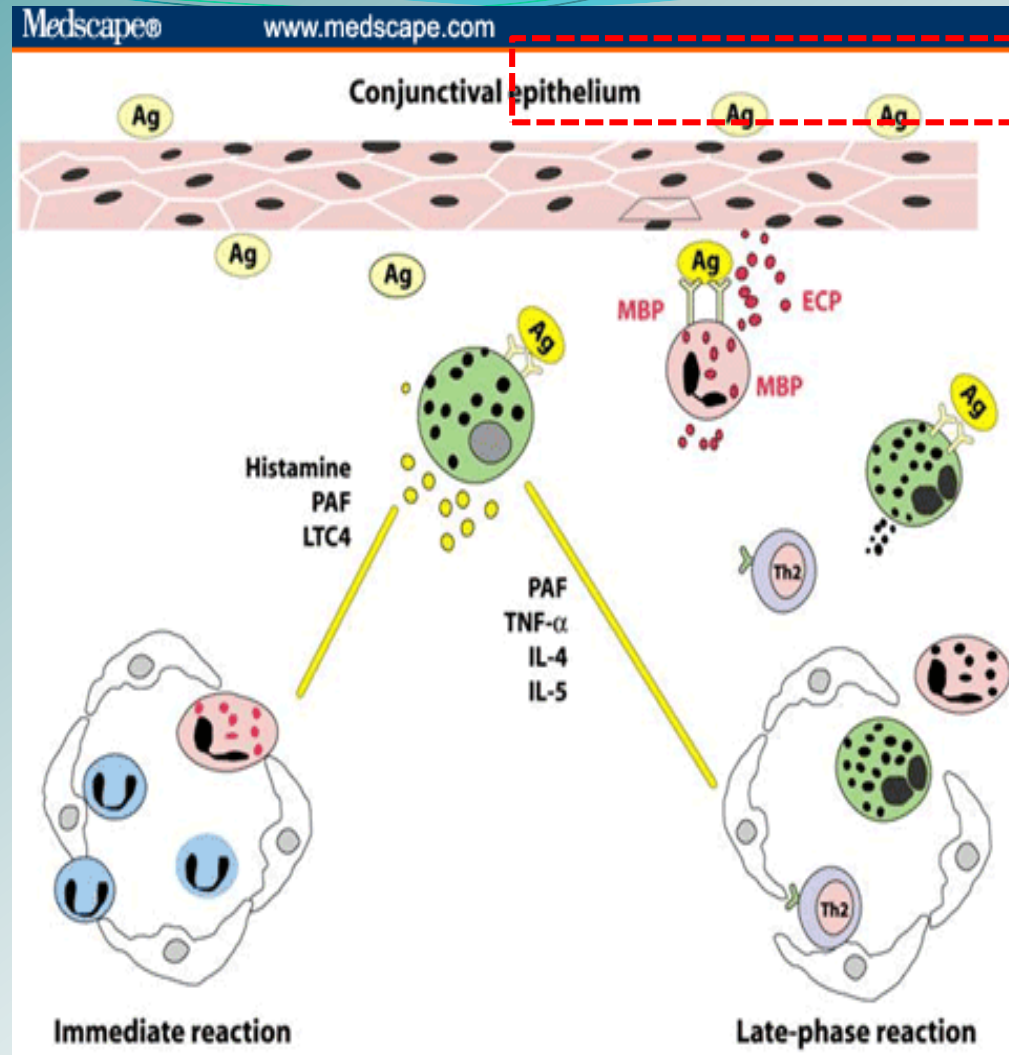


На конјунктиви горњег капка
формирају се циновске папиле



Пролећни конјунктивитис највероватније представља касну фазу реакције I типа преосетљивости.

Често је удружен са атопијским болестима (екцем и астма) и већина оболелих имају висок ниво IgE у серуму, а уз то IgE се детектује и у сузама.



Алергије респираторног система

-Алергијски ринитис-

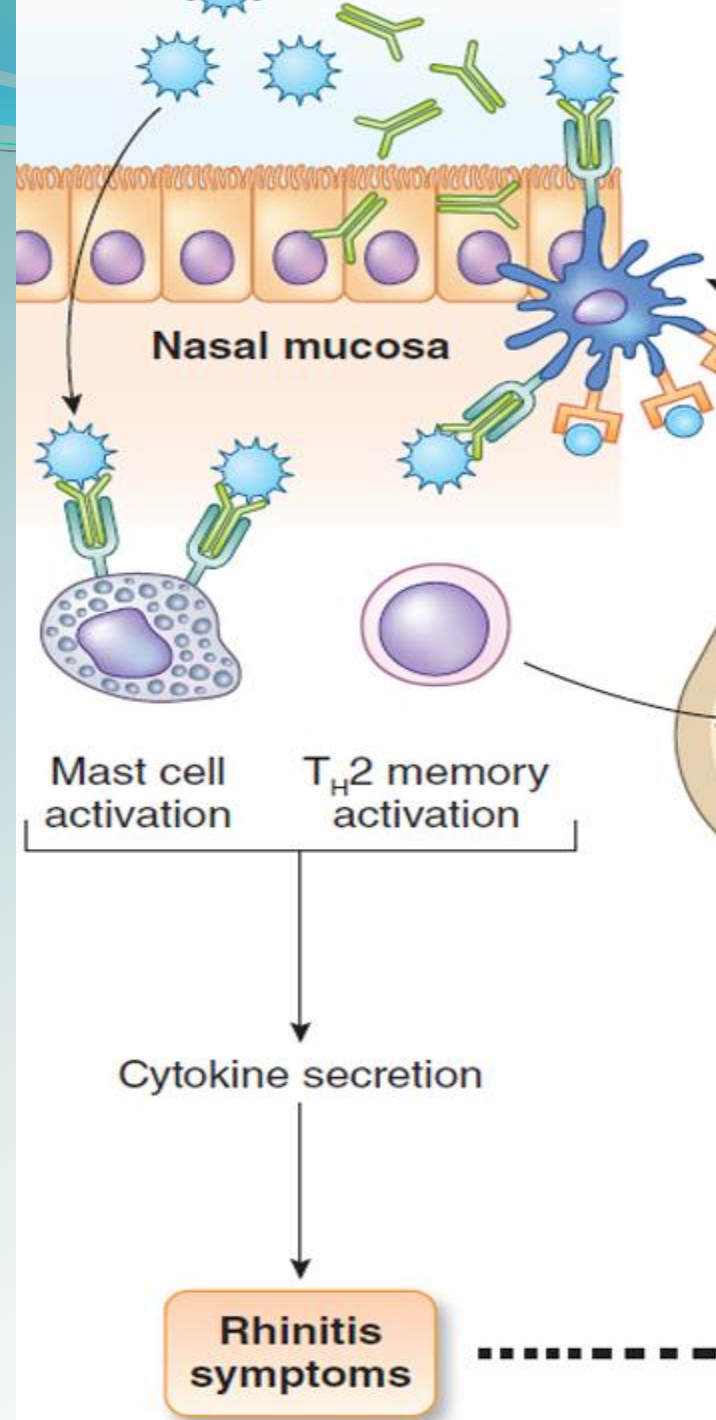


Сезонски алергијски ринитис се зове и поленска кијавица. Манифестује се ринорејом, кијањем и опструкцијом носа након излагања алергену.

Код особа са хроничним симптомима развијају се синуситис, тешка упала средњег уха, конјунктивитис и губитак чула мириса.

Када је каузални антиген присутан током целе године (кућна гриња...) особе болују од целогодишњег алергијског ринитиса.

- Алергијски ринитис је последица активације мастоцита у слузници носа алергенима као што је полен.
- Полен ослобађа солубилне протеине који дифундује кроз слузницу носа и покрећу алергијску реакцију.
- Јављају се интензиван свраб и кијање, локални едем уз опструкцију носних путева, секреција из носа богата еозинофилима и иритација назалне слузнице што је све последица деловања хистамина



Алергијски ринитис

- дијагноза -

Важна је диференцијална дијагноза алергијског ринитиса и вазомоторног или неалергијског ринитиса. Ово обољење није сезонско и није присутан свраб, присутно је мало еозинофила у назалном секрету и нормалан ниво IgE у серуму. Вазомоторни ринитис лоше реагује на назалну примену динатријум кромогликата.

Позитивни кожни тест помаже за разликовање алергијског од неалергијског ринитиса.

Алергијски ринитис -терапија-

Локална примена натријум кромогликата и кортикостереоида интраназално је ефикасна профилактичка мера код већине оболелих од алергијског ринитиса.

Дуготрајно коришћење вазоконстрикторних капи за нос узрокује медикаментозни ринитис.

Локална или орална примена антихистаминика је неопходна за олакшање тегоба. Код пацијената са тешким симптомима препоручује се десензибилизација (хипосензибилизација).

II тип преосетљивости - ткивно-специфичне реакције

- имунски одговор усмерен на **неке антигене** присутне на само **неким** ткивима организма
- клинички примери:
 - хемолизне анемије,
 - тромбоцитопенијска пурпура,
 - хемолизне трансфузионе реакције,
 - Goodpasture-ов синдром,
 - лековима-индуковане хемолизне анемије.

Bolest	Ciljni antigen	Mehanizmi bolesti	Kliničke i patološke manifestacije
	антигени		
Autoimunska hemolitička anemija	Membranski proteini eritrocita (Rh, antigeni krvnih grupa, I antigen)	Opsonizacija i fagocitoza eritrocita	Hemoliza, anemija
Autoimunska (idiopatska) trombocitopenijska purpura	Membranski proteini trombocita (gpIb:IIIa integrin)	Opsonizacija i fagocitoza trombocita	Krvavljenje
Pemfigus vulgaris	Proteini međucelijskih spojnica ćelija epiderma (epidermalni kadherin)	Aktivacija proteaza antitelima, poremećaj adhezije između ćelija	Vezikule (bule) na koži
Goodpastureov sindrom	Nekolageni protein u bazalnoj membrani glomerula bubrega i alveola pluća	Zapaljenje izazvano aktivacijom komplementa i Fc receptorima	Nefritis, plućne hemoragije
Akutna reumatska groznica	Antigen ćelijskog zida streptokoka: antitela unakrsno reaguju sa antigenom miokarda	Zapaljenje, aktivacija makrofaga	Miokarditis, artritis
Mijastenija gravis	Acetilholinski receptor	Antitela inhibiraju vezivanje acetilholina, smanjuju ekspresiju receptora	Mišićna slabost, paralize
Gravesova bolest (hipertireoidizam)	Receptor tireostimulirajućeg hormona (TSH)	Stimulacija TSH receptora izazvana antitelima	Hipertireoidizam
Perniciozna anemija	Unutrašnji faktor parijetalnih ćelija želuca	Neutralizacija unutrašnjeg faktora, smanjena apsorpcija vitamina B12	Poremećaj eritropoeze, anemija

Активација
комплемента

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)

И ТКИВИМА

- компонентама екстраћелијског матрикса

Због свега наведеног ове болести су обично специфичне за одређено ткиво или орган

II тип преосетљивости

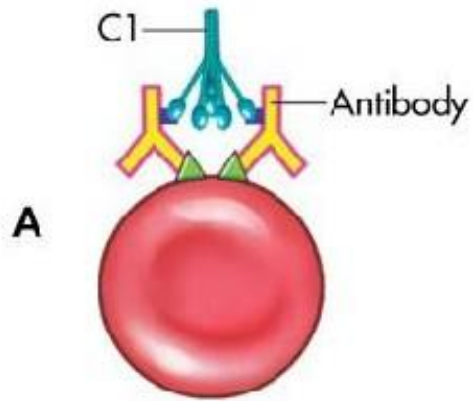
Механизми којима ефекторске ћелије изазивају оштећења таргет ћелија у реакцијама II типа преосетљивости **идентични су** физиолошким механизмима укљученим у одбрану организма од патогених микроорганизама

II тип преосетљивости

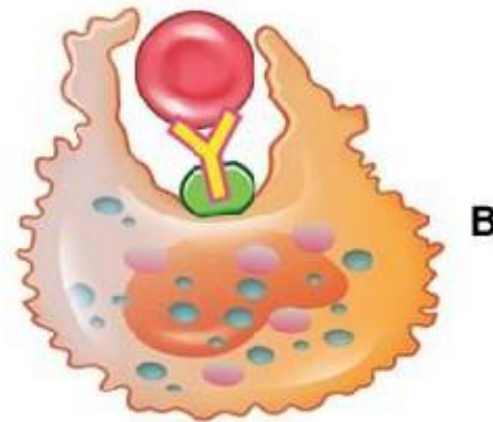
- након везивања антитела за ћелијску мембрану настаје:

- активација система комплемента
- опсонизација и фагоцитоза
- цитотоксичност зависна од антитела (ADCC)
- инхибиција/стимулација рецептора без оштећења ткива

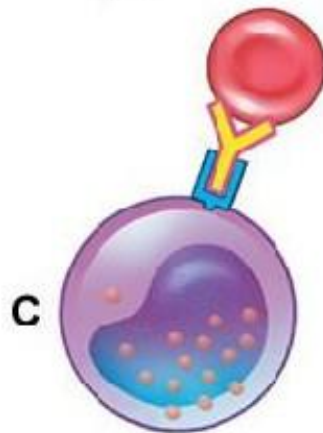
II тип преосетливости



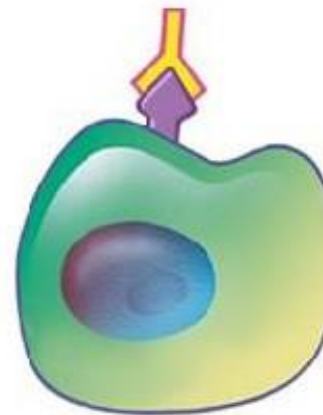
Complement-mediated
lysis



Phagocytosis by
extravascular macrophage



Antibody-dependent
cell-mediated cytotoxicity



Receptor blockage

II тип преосетљивости

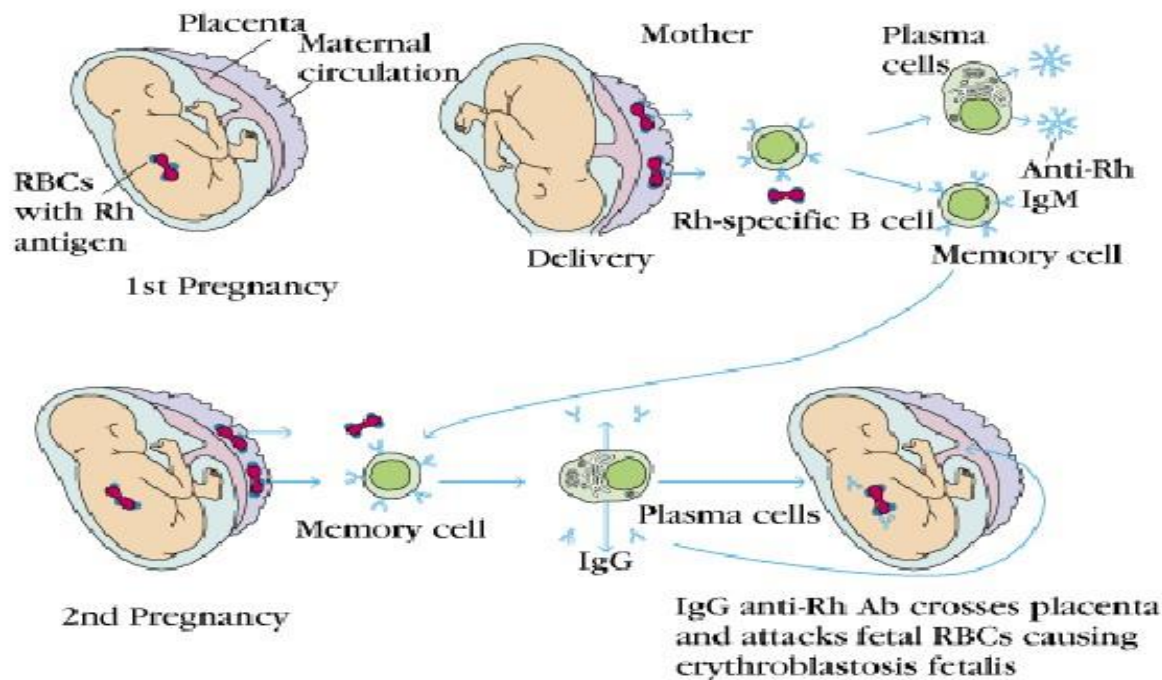
Реакције II типа преосетљивости укључене су у патогенезу:

- **трансфузионе реакције** (при трансфузији крви инкомпатибилне крвне групе)
- **хемолизне болести новорођенчета**
- **аутоимунске хемолитичке анемије**

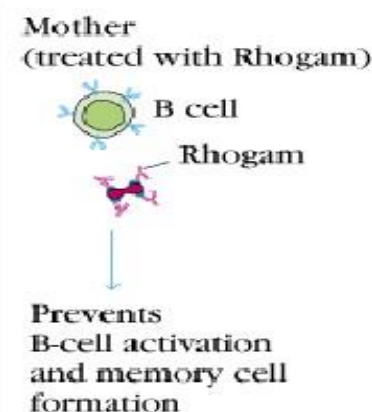
Bolest	Ciljni antigen	Mehanizmi bolesti	Kliničke i patološke manifestacije
Autoimunska hemolitička anemija	Membranski proteini eritrocita (Rh, antigeni krvnih grupa, I antigen)	Opsonizacija i fagocitoza eritrocita	Hemoliza, anemija

Хемолитичка болест новорођенчета

DEVELOPMENT OF ERYTHROBLASTOSIS FETALIS (WITHOUT RHOGAM)



PREVENTION (WITH RHOGAM)



II тип преосетљивости

- Реакције **II типа** преосетљивости
- **стимулација/инхибиција неког рецептора или блокада протеина (фактора), без значајнијих оштећења ћелија/ткива**
- неки аутори, и дан данас, због специфичности издвајају у посебну групу - **преосетљивости V типа**

II тип преосетљивости

- Graves-ова болест
- миастенија гравис
- пернициозна анемија

Bolest	Ciljni antigen	Mehanizmi bolesti	Kliničke i patološke manifestacije
Gravesova bolest (hipertireoidizam)	Receptor tireostimulirajućeg hormona (TSH)	Stimulacija TSH receptora izazvana antitelima	Hipertireoidizam

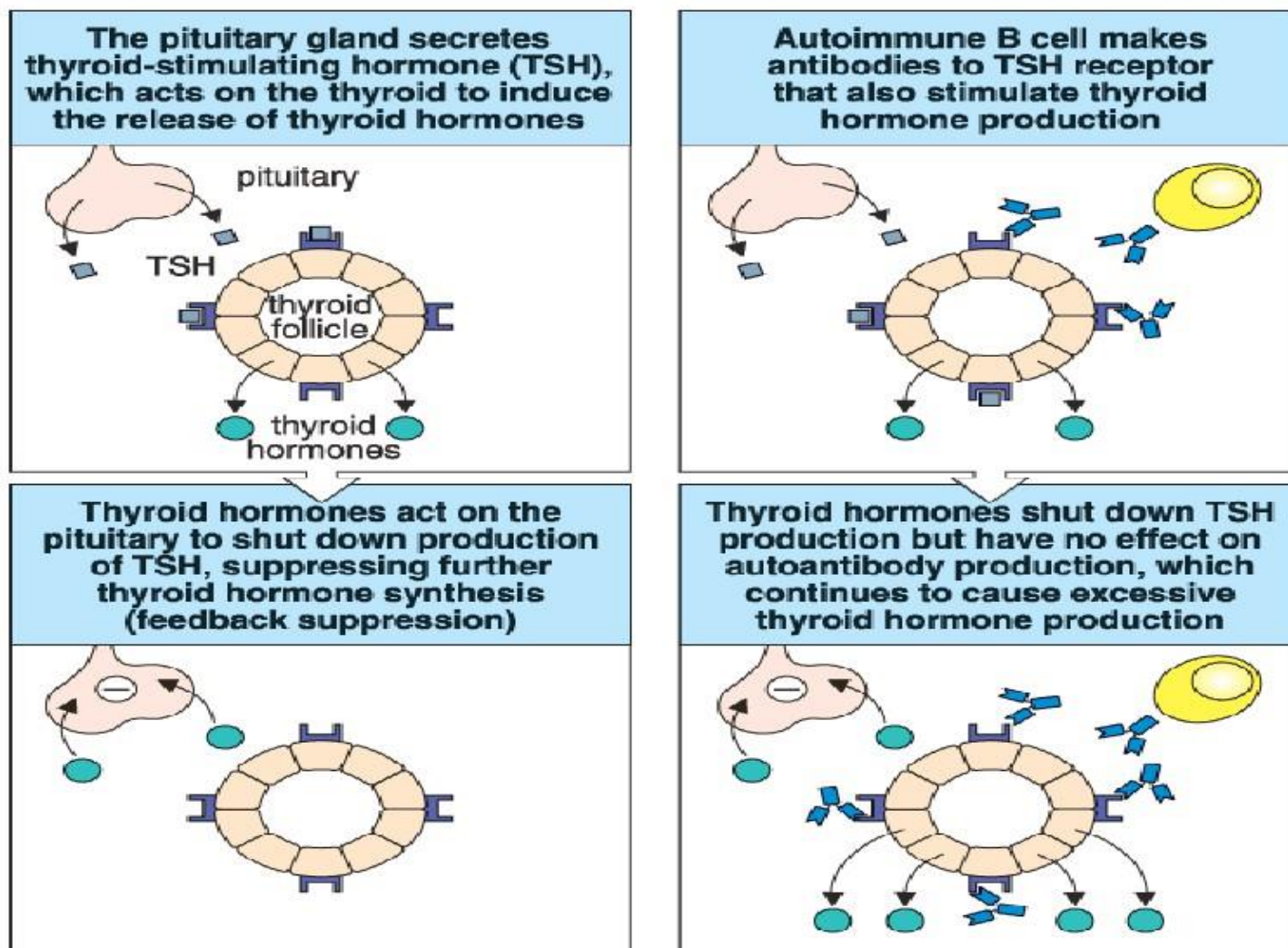


Fig 13.9 © 2001 Garland Science

Bolest	Ciljni antigen	Mehanizmi bolesti	Kliničke i patološke manifestacije
Mijastenija gravis	Acetilholinski receptor	Antitela inhibiraju vezivanje acetilholina, smanjuju ekspresiju receptora	Mišićna slabost, paralize

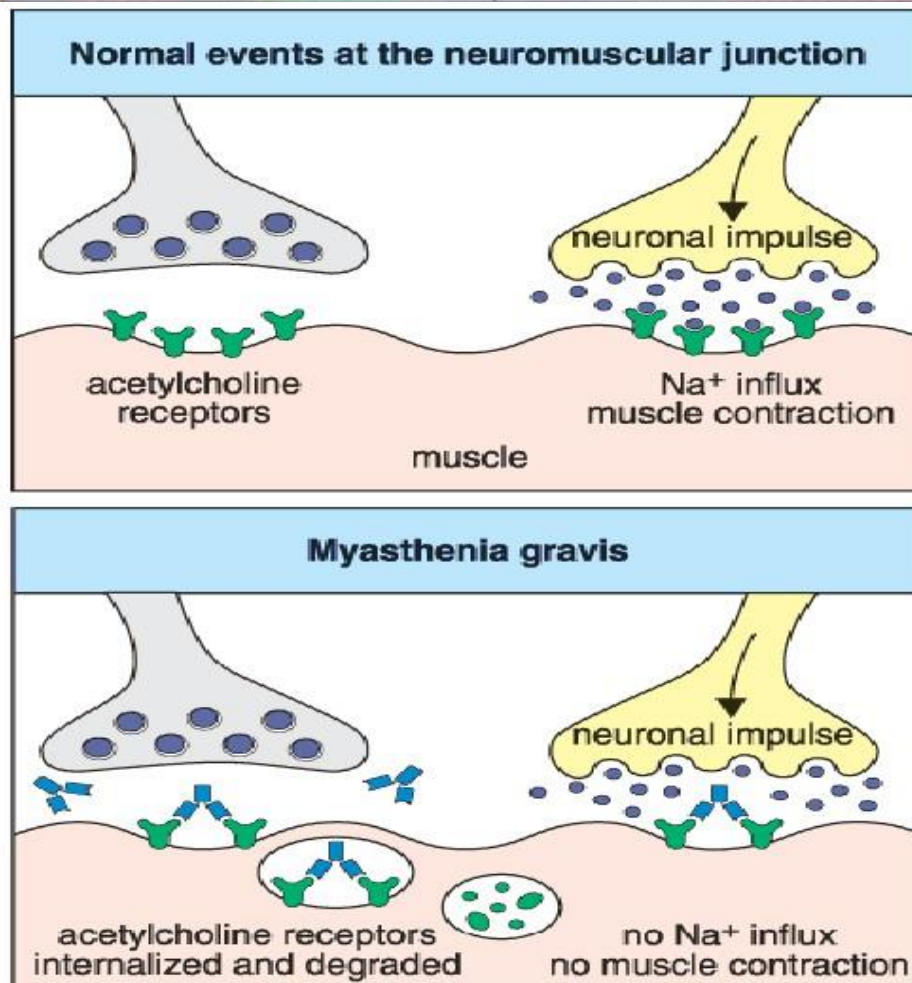


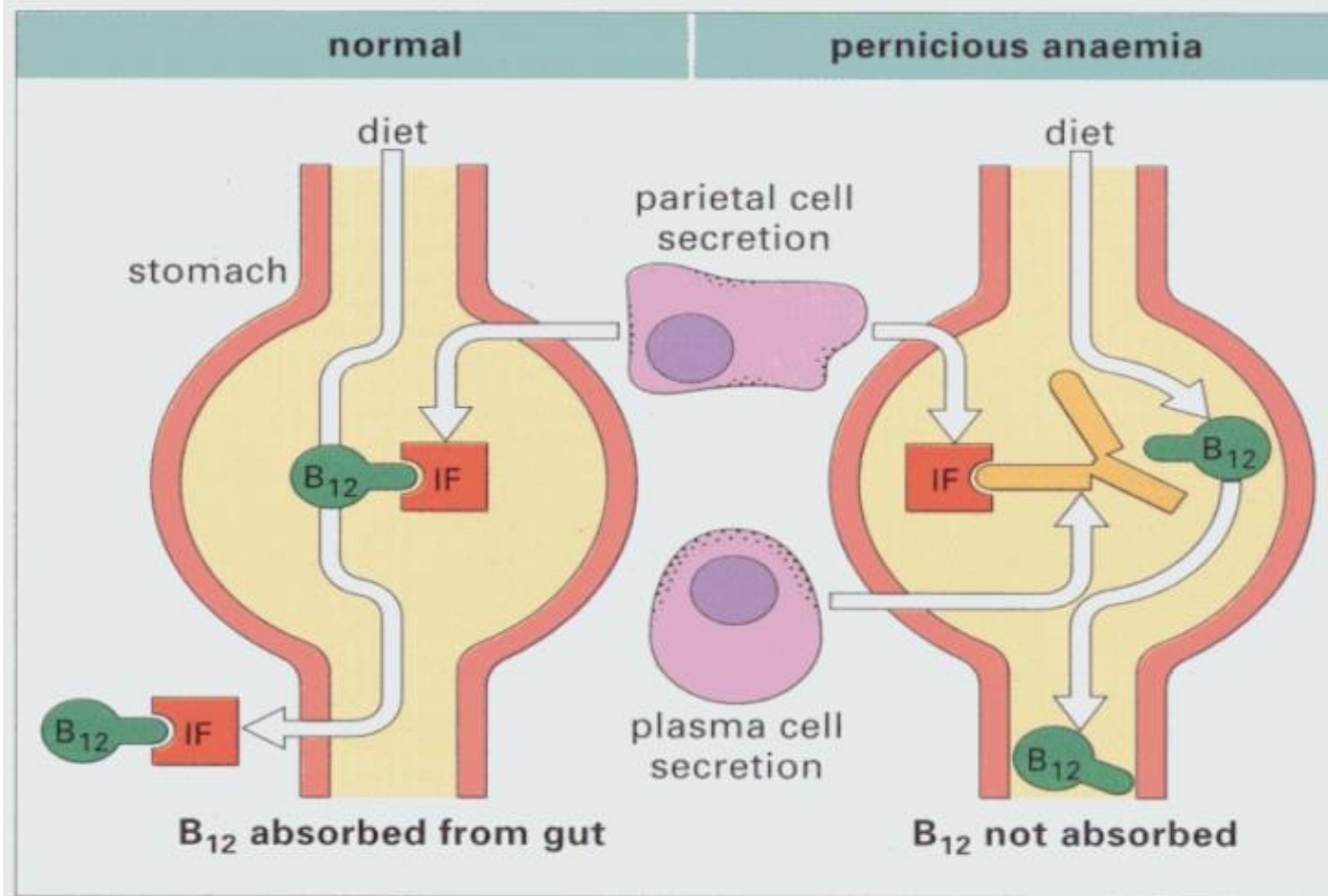
Fig 13.10 © 2001 Garland Science

Пернициозна анемија

- Аутоимунска болест у којој аутоантитела према унутрашњем фактору блокирају везивање витамина Б12
- Аутоантитела према гастричним паријеталним ћелијама узрокују њихову деструкцију (поремећај продукције унутрашњег фактора)
- Лабораторијски налаз код пернициозне анемије:
 - недетектабилни ниво витамина Б12
 - повишен ниво метилмалонске киселине (ММА)
 - позитивна аутоантитела према унутрашњем фактору
 - позитивна аутоантитела према гастричним паријеталним ћелијама

Bolest	Ciljni antigen	Mehanizmi bolesti	Kliničke i patološke manifestacije
Perniciozna anemija	Unutrašnji faktor parijetalnih ćelija želuca Gastrične parijetalne ćelije	Neutralizacija unutrašnjeg faktora, smanjena apsorpcija vitamina B12	Poremećaj eritropoeze, anemija

Failure of vitamin B₁₂ absorption in pernicious anaemia



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:
 - **моноцитно/макрофагног фагоцитног система**
 - **комплемента**

III тип преосетљивости

Присуство имунских комплекса у циркулацији није штетно

- **Зашто** се имунски комплекси таложе?
- **Где** се имунски комплекси таложе?

Формирајући комплексе антитело-антиген (имунокомплекси) који се таложе у крвним судовима на местима турбуленције (гранања крвних судова) или високог притиска (гломерули и синовија). Ове болести су обично системске: vasculitis, arthritis i nephritis.

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 тип преосетљивости

- **болест имунских комплекса**,
кад се имунски комплекси исталоже у
одређеном органу
- **орган у коме се имунски комплекси
талoже** може бити удаљен од органа из
којег потиче антиген или из којег потичу
имунски комплекси

III тип преосетљивости

болест имунских комплекса

- **вишак антигена** проузрокује стварање имунских комплекса у крви
- циркулишући имунски процеси таложе се у **малим крвним судовима**
- **уобичајена места**: гломерули, кожа, зглобови, ...
- исталожени имунски комплекси проузрокују настанак **инфламације**, која изазива оштећење крвних судова и околних ткива

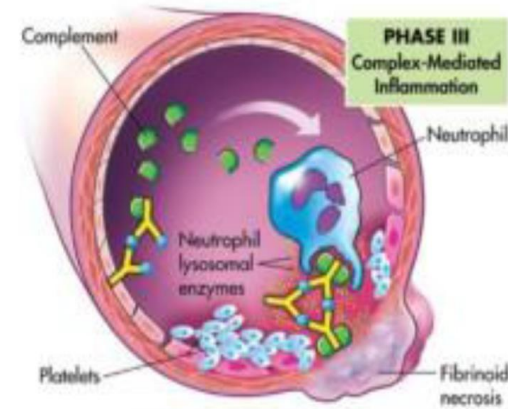
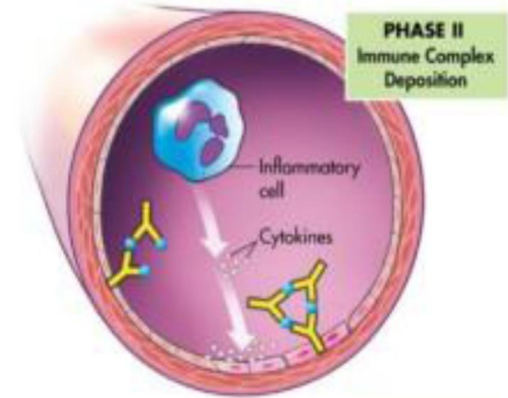
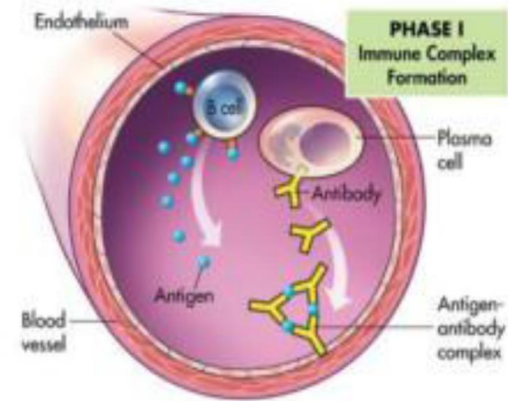
III тип преосетљивости

Имунски комплекси (IC) садрже **катјонске антигене** који се везују за негативно наелектрисане компоненте базалне мембране крвних судова и гломерула бубрега.

IC активирају **мастоците и базофиле**, ослобађање вазоактивни медијатора, пермеабилност крвних судова и таложење IC.

IC, преко Fc рецептора, **активирају систем комплемента и неутрофиле и макрофаге**. Ове ћелије продукују про-инфламаторне цитокине и хемокине и настаје запаљење и оштећење ткива. Ослобађање **слободних кисеоничних радикала, лизозомалних ензима и хемотактичних супстанци** из перманентно активираних ћелија узрокује оштећење зида крвних судова, следствена агрегација тромбоцита, и ткива.

Масовна депозиција IC и њихово неуклањање, може узроковати облитерацију и обструкцију лумена крвног суда, што резултира исхемијом ткива и органа.



Клинички синдроми болести изазваних имунским комплексима

Imunokompleksna bolest	Specifičnost antitela	Kliničke i patološke manifestacije
Sistemiški eritemski lupus	DNK, nukleoproteini, drugo	Nefritis, artritis, vaskulitis
Poliarteritis nodoza	Površinski antigen Hepatitis B virusa	Vaskulitis
Poststreptokokni glomerulonefritis	Antigen(i) ćelijskog zida streptokoka	Nefritis
Serumska bolest (klinička i eksperimentalna)	Razni proteinski antigeni	Sistemiški vaskulitis, nefritis, artritis
Arthusova reakcija (eksperimentalna)	Razni proteinski antigeni	Kutani vaskulitis

Болести проузроковане имунским комплексима

- болести настале услед **перзистентне инфекције**
- **аутоимунске болести**
- болести настале **инхалацијом антигена (фармерска плућа односно хиперсензитивни пнеумонитис)**

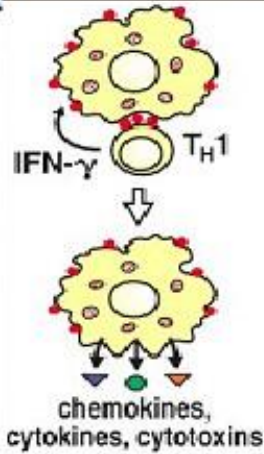
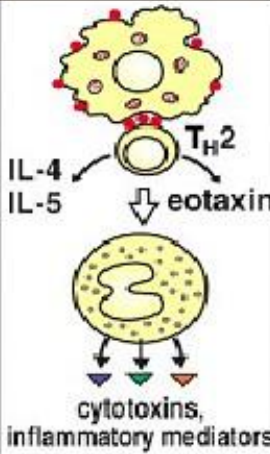
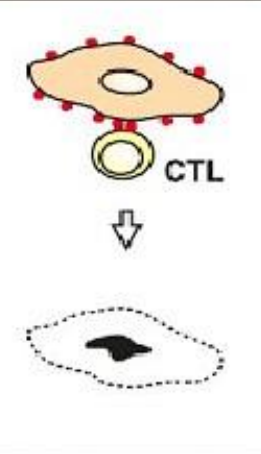
Терапија

- **Кортикостероиди**
- **Плазмафереза** - поступак којим се из крви болесника издваја само плазма, док му се ћелије крви враћају.
- **Цитостатици**
 - **Блокада CD40L**
 - **Анти CD20**
 - **Индукција толеранције: стимулисање алореактивних ћелија да постану регулаторне (IL-10, TGF- β)**

IV тип преосетљивости

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

IV тип преосетљивости

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</p> <p>chemokines, cytokines, cytotoxins</p>	 <p>IL-4 IL-5 T_H2 eotaxin</p> <p>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)

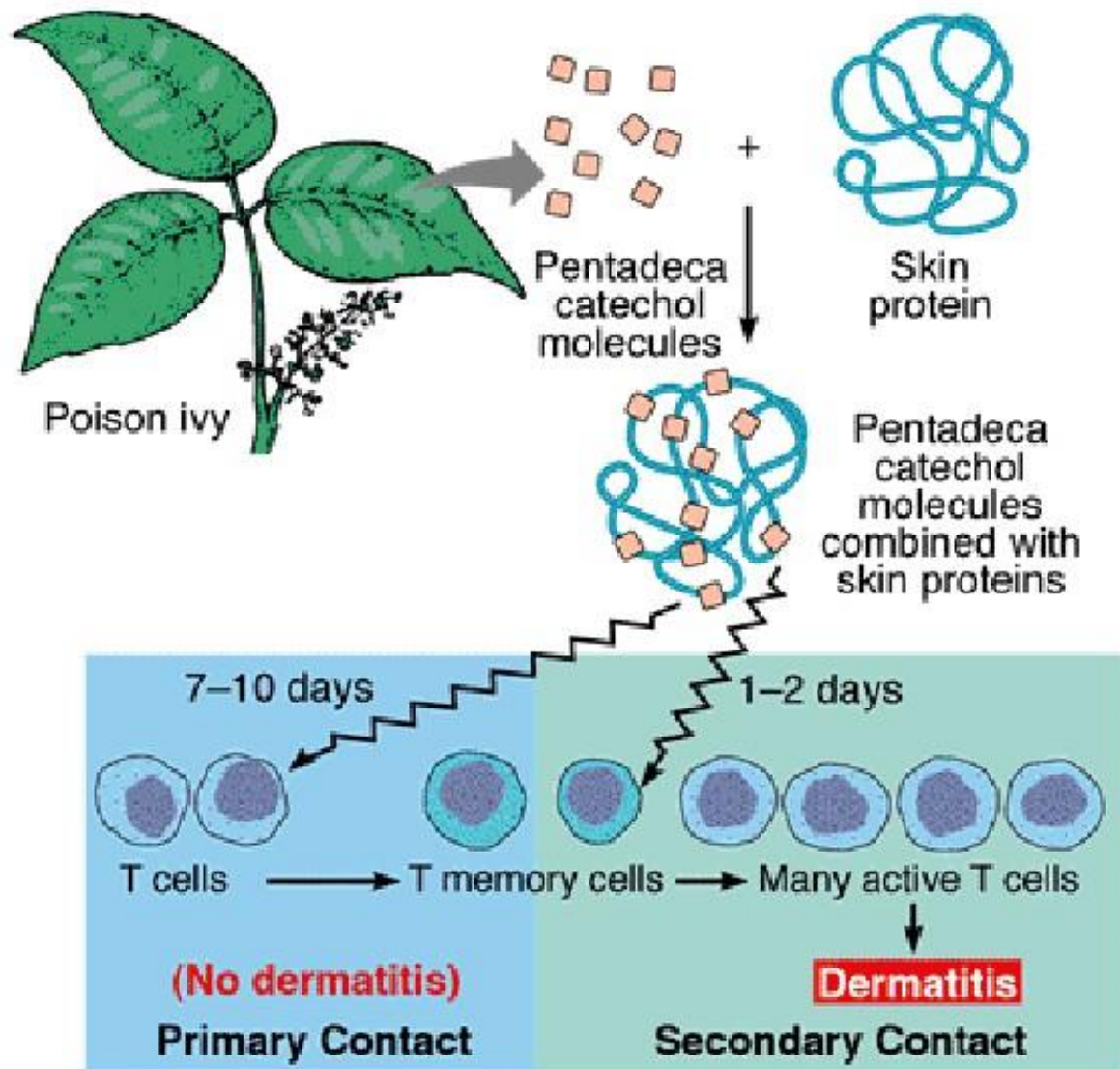
IV тип преосетљивости

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

Контактни облик

- преосетљивост се развија на **хаптене који се налазе на површини коже**
- хаптени **нису имуногени** и **мале су молекулске масе (<1kDa)**. То су високо реактивни молекули који се ковалентно везују за протеине коже и ткива
- Хаптени пенетрирају у епидерм где се везују за протеинске носач стварајући потпуни антиген (алерген) способан да покрене имунски одговор
- **Липолитички хаптени** могу да пенетрирају у Лангерхансове ћелије где се везују за цитоплазматски протеин након чега се презентује CD8+ Т лимфоцитима
- Хидролитички хаптени** се везују за екстрацелуларне протеине након чега их уносе и обрађују Лангерхансове ћелије и приказују CD4+ Т лимфоцитима

Контактни дерматитис



Индукциона фаза- сензибилизација

- Лангерхансове (**Langerhans**) ћелије процесуирају **хаптен+протеински носач** и приказују га у склопу МНС I/II класе специфичним Т лимфоцитима
- Индукција целуларне имуности се очекује за 7-10 дана од првог контакта, а могуће је да и месеци прођу. То зависи од хемијске структуре, концентрације антигена, као и од генетске предиспозиције појединца
- Пенетрацијом кроз кожу **хаптен+протеински носач** ослобађају се **ендогени гликолипиди** које препознају NKT ћелије које продукују IL-4 што стимулише В1 лимфоците да продукује IgM који касније активирају комплементи систем што појачава инфламацију

Елицитациона – ефекторска фаза

- Ефекторски Т лимфоцити циркулацијом доспевају до коже где препознају антиген (**хептен+протеински носач**)
- Th1 лимфоцити секретују TNF- α и IFN- γ
- Th17 су важни за инфламацију јер секрецијом цитокина привлаче још више Т лимфоцита и моноцита. Секрецијом IL-17 и IL-22 изазивају пролиферацију кератиноцита, хиперплазију епидермиса, што резултира његовим задебљањем.
- CD8+ Т лимфоцити играју значајну улогу у патогенези контактеног дерматитиса.

Sensitization phase of CHS

Elicitation phase of CHS

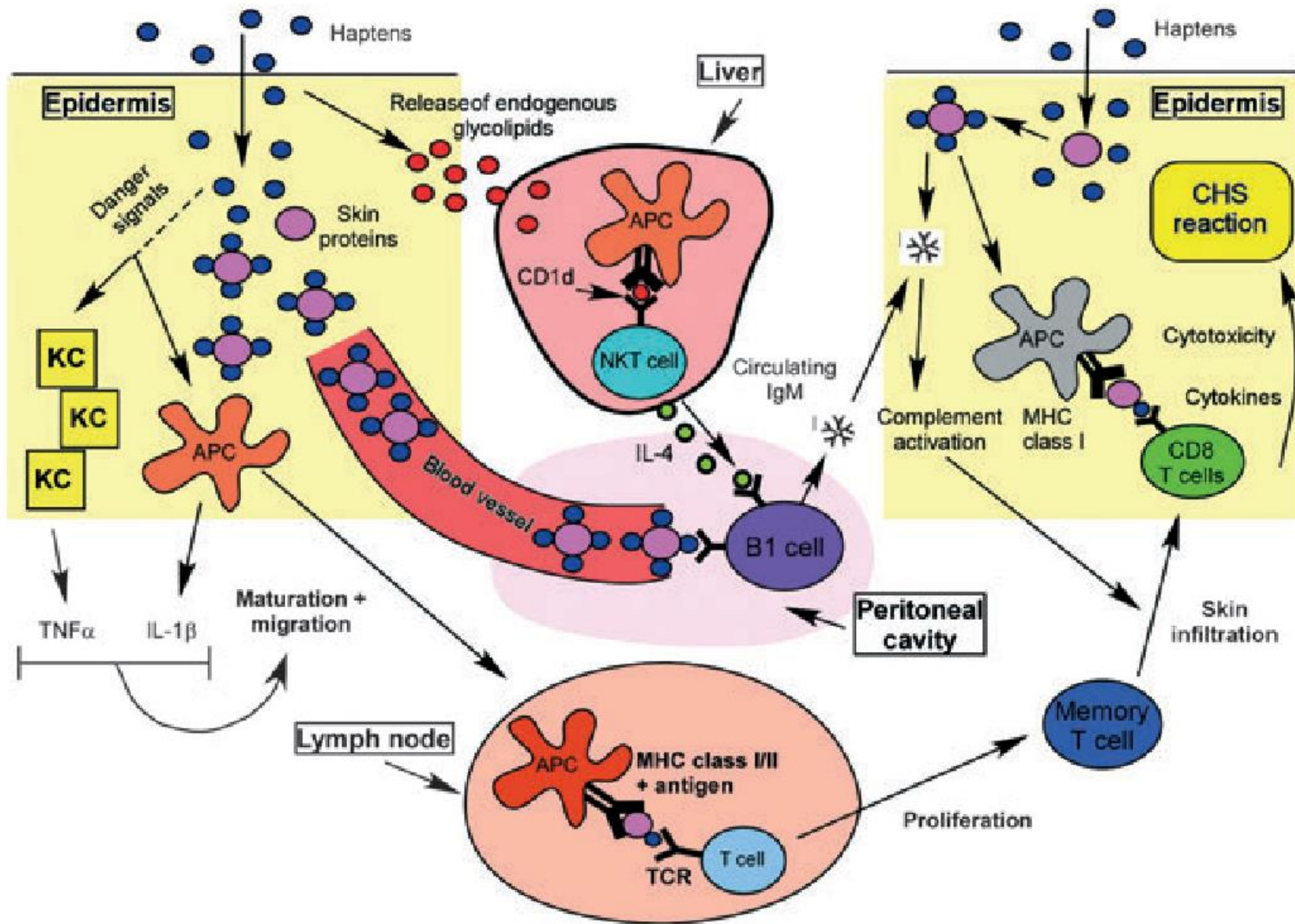


Illustration of the sensitization and elicitation phases of contact hypersensitivity (CHS). In the 6

Туберкулински облик

- као **дијагностички тест** показује да ли организам раније био изложен неком антигену и да ли доминира **Th1 или Th2** одговор
- специфични **Th1 лимфоцити** се активишу у присуству антигена и ослобођеним **цитокинима** на место уноса антигена **привлаче друге, „неспецифичне” ћелије**

Туберкулински облик

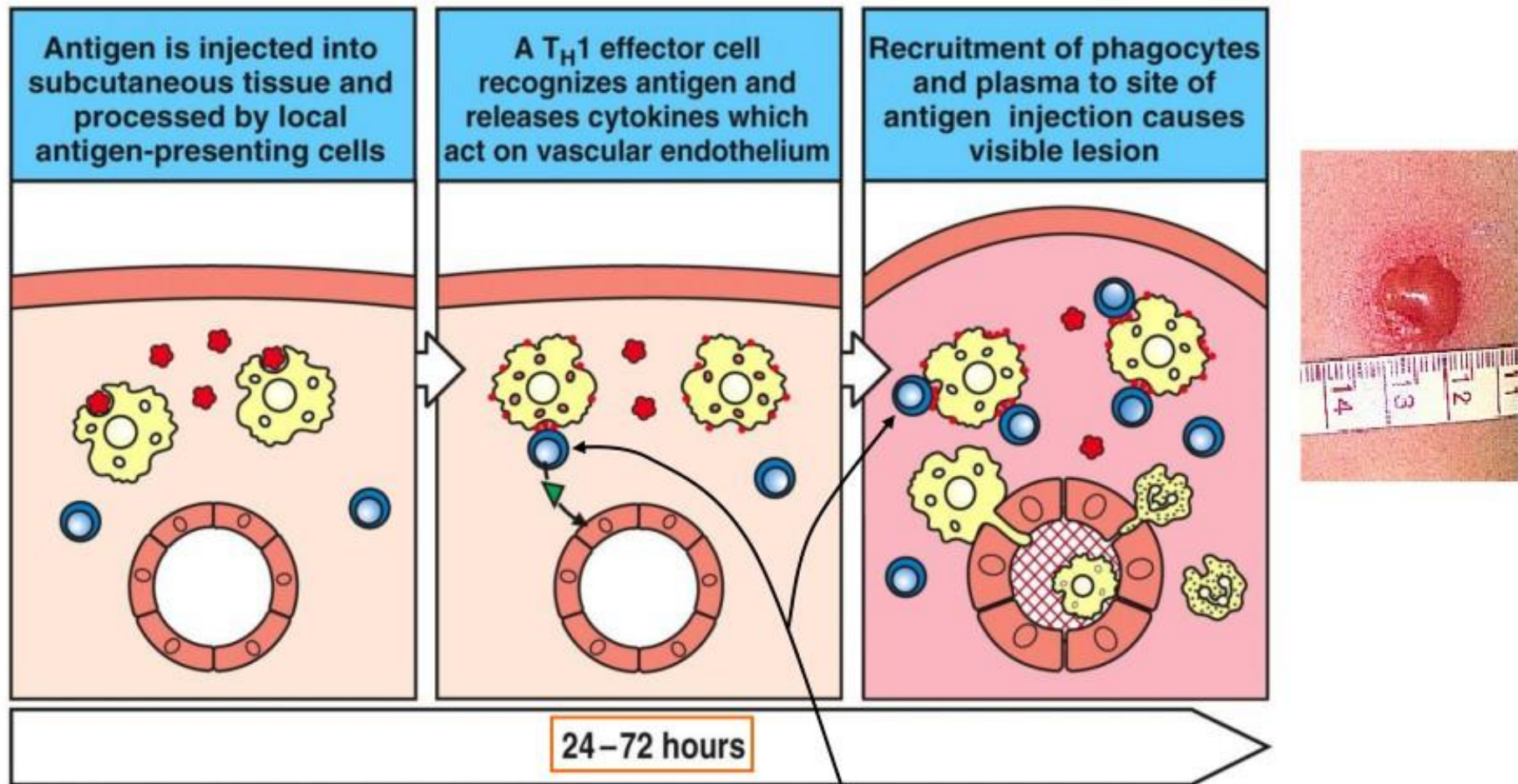





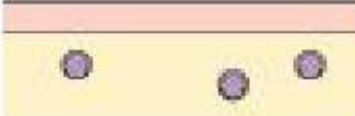
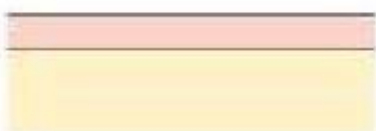
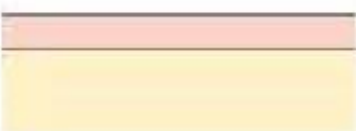






Figure 12-25 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

T_H1 iz prethodne
imunizacije (memorijski)

Skin tests

	time: 15-60 min	4-12 hours	12-48 hours	
reaction				allergens
immediate				IgE
immediate + late				IgE ± T cells
delayed				5-15mm Th1 cells
eczematous patch test				≤ 5mm IgE + Th2

Грануломатозни облик

- настаје као **одговор организма на нерастворљив антиген**
- услед перзистирања антигена макрофагне ћелије диферентују у **епителоидне** и **џиновске ћелије (енг. Langhans giant cell)**

Етиологија

Већина ових болести су највероватније последица аутоимуности

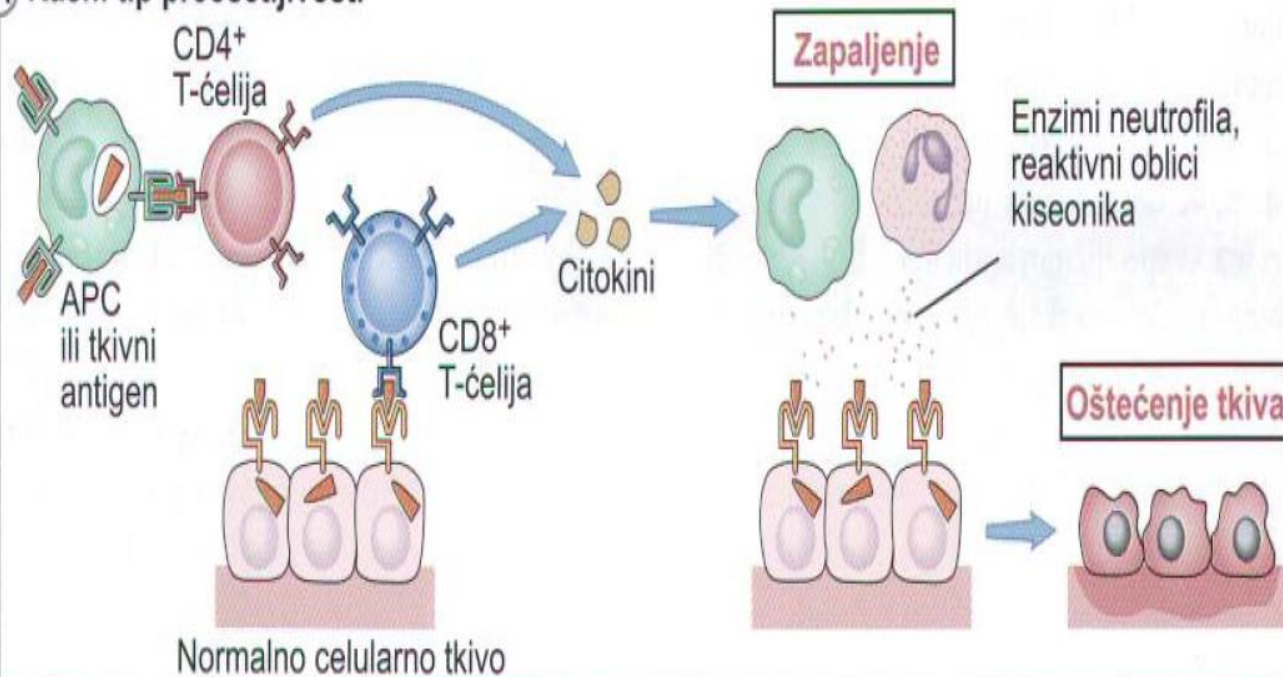
Аутоимунске реакције су обично усмерене према ћелијским антигенима који имају ограничену ткивну дистрибуцију те ове болести обично нису системске већ су **орган специфичне**

Осим тога ткиво може да буде оштећено током “нормалног” одговора Т лимфоцита на микроорганизам:

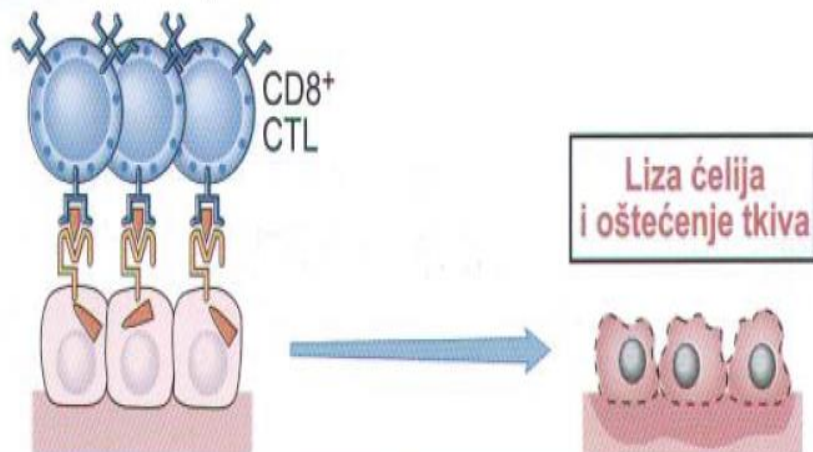
- ✓ ТБС,
- ✓ Hepatitis B и C,
- ✓ Миокардитис (Coxsackivirus B)
- ✓ Суперантигени (*Kawasaki* синдром)

Патогенеза

A Kasni tip preosetljivosti



B Citoliza izazvana T-ćelijama



CD4 лимфоцити (DTH)

Th1 → IFN γ → Mo/MF

Th17 → IL-17 → N

CTL

Bolest		Specifičnost patogenih T-ćelija	Genetska udruženost	Kliničke i patološke manifestacije
Insulin-zavisni diabetes melitus (tip 1)		Antigeni pankreasnih ostrvaca	Insulin, PTPN22	Poremećen metabolizam glukoze, vaskularna bolest
Reumatoidni artritis		Nepoznati antigeni u zglobovima	PTPN22	Zapaljenje sinovije i erozije hrskavice i kostiju u zglobovima
Multipla skleroza		Proteini mijelina	CD25	Demijelinizacija neurona centralnog nervnog sistema, senzomotorna disfunkcija
Zapaljenska bolest creva		Nepoznata, moguća uloga crevnih mikroorganizama	NOD2	Zapaljenje zida creva; bol u trbuhu, dijareja, krvarenja
Kontaktna preosetljivost (npr. reakcija na otrov bršljena)		Modifikovani proteini kože		DTH u koži, ospa
Hronične infekcije (npr. tuberkuloza)		Proteini mikroorganizama		Hronično (npr. granulomatozno) zapaljenje
Virusni hepatitis (HBV, HCV)		Proteini kodirani virusima (npr. EBNA)		Smrt hepatocita posredovana CTL, disfunkcija jetre; fibroza
Bolesti posredovane superantigenima (toksični šok sindrom)		Poliklonska (superantigeni mikroorganizama aktiviraju T-ćelije raznih specifičnosti)		Grozница, šok povezan sa sistemskim oslobađanjem inflamatornih citokina

Ове болести су најчешће хроничне и прогресивне

Све ове болести данас су сврстане у имунски посредоване хроничне запаљенске болести

Оштећење ткива које прати промена и ослобађање и ослобађање сопствених протеина – ширење епитопа

Терапија

- Кортикостероиди
- Антагонисти цитокина (TNF- α)
- Имуносупресиви (циклоспорин, рапамицин.....)
 - ✦ Антагонисти рецептора за IL-2
 - ✦ Блокада костимулатора (B7)
 - ✦ Индукција толеранције - IVIG

Lek	Mehanizam delovanja
Ciklosporin i FK506	Blokira produkciju T-ćelijskih citokina inhibicijom fosfataze kalcineurina što dovodi do blokiranja aktivacije transkripcionog faktora NFAT.
Mikofenolat mofetil	Blokira proliferaciju limfocita inhibicijom sinteze guaninskih nukleotida u limfocitima.
Rapamicin	Blokira proliferaciju limfocita inhibicijom prenosa signala posredstvom IL-2.
Kortikosteroidi	Smanjuju zapaljenje inhibicijom lučenja citokina od strane makrofaga.
Anti-CD3 monoklonsko antitelo	Vrši depleciju T-ćelija vezujući se za CD3 i pomaže fagocitozu ili komplementom-posredovanu lizu (koristi se za tretman akutnog odbacivanja).
Anti-IL-2 receptor antitelo	Inhibira proliferaciju T-ćelija blokiranjem vezivanja IL-2. Može takođe da opsonizuje i tako eliminiše aktivirane T-ćelije koje eksprimiraju IL-2R.
CTLA4-Ig	Inhibira aktivaciju T-ćelija blokiranjem vezivanja kostimulatora B7 i CD28 molekula T-ćelija (kliničke studije).