

Mechanizmy nieprawidłowej, nadmiernej aktywności układu odpornościowego: typy nadwrażliwości

Nadwrażliwość to nadmierna reakcja układu odpornościowego na antygeny patogenów, własne i czynniki pochodzenia środowiskowego niezaliczane do antygenów konwencjonalnych

prof. dr hab. Nadzieja Drela
Wydział Biologii UW
Instytut Biologii Funkcjonalnej i Ekologii
Zakład Immunologii
ndrela@biol.uw.edu.pl



Prawidłowa reakcja odpornościowa vs nadwrażliwość

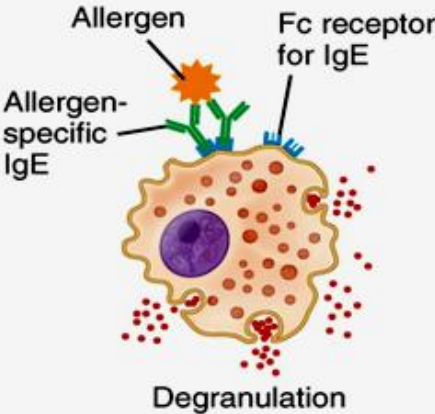
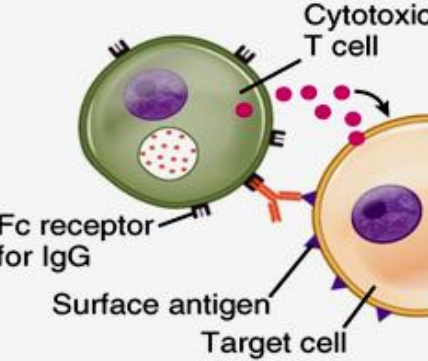
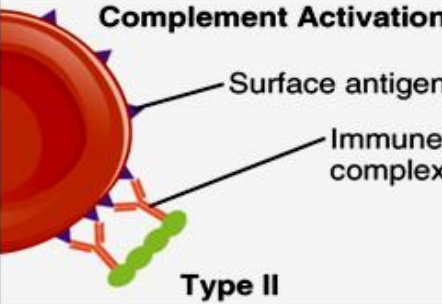
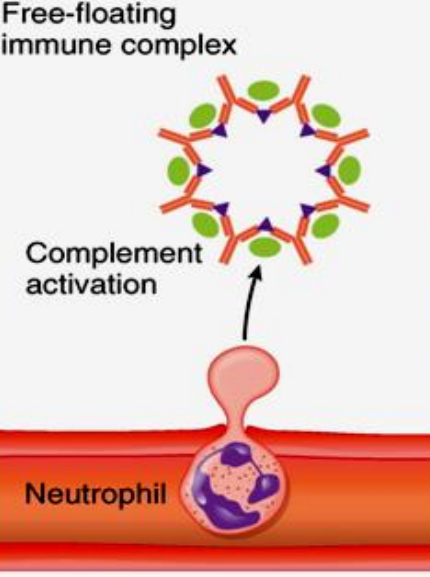
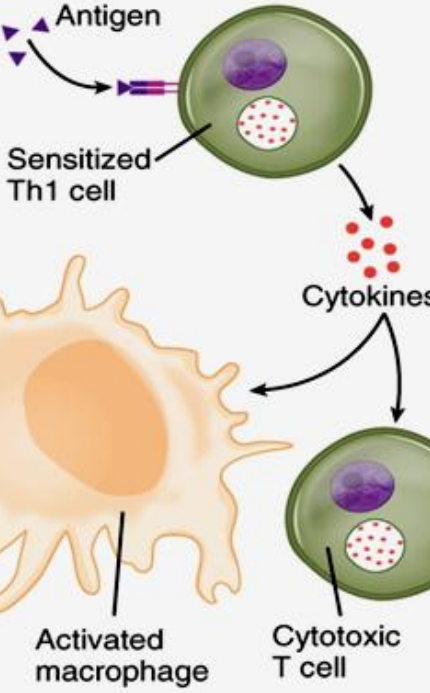
Prawidłowa reakcja odpornościowa: indukowana przez antygen (patogen), rozwija się lokalna reakcja zapalna, której skutkiem jest zniszczenie patogenu bez rozległego niszczenia tkanek własnych.

Nadwrażliwość: nadmierna (nie zawsze), często nieprawidłowa reakcja odpornościowa na antygen konwencjonalny związana zwykle z rozległym lub chronicznym, lub nieprawidłowym stanem zapalnym i uszkodzeniem tkanek własnych.

Reakcje anafilaktyczne, anaphylaxis vs prophylaxis (Charles Richet, Nagroda Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny, 1913). Reakcje anafilaktyczne zapoczątkowane są przez przeciwciała lub kompleksy immunologiczne Ag-Ab.

Reakcje nadwrażliwości opisali po raz pierwszy dwaj francuscy badacze Paul Portier i Charles Richet obserwując reakcję ludzi na poparzenia wywołane przez meduzę (*Physalia physalis*). Czynnikiem toksycznym okazało się małe białko wydzielane podczas użądlenia. Słusznie pomyśleli, że wywołanie produkcji przeciwciał na toksynę meduzy spowoduje jej neutralizację. Postanowili immunizować psa wstrzykując mu początkowo małą dawkę, a następnie większą kilka tygodni później (odpowiedź wtórna). Odpowiedź psa na drugą dawkę wywołała wymioty, biegunkę, zamartwicę i śmierć. Taka reakcja została nazwana reakcją anafilaktyczną (gr. *Anaphylaxis*, przeciwko ochronie). Richet otrzymał Nagrodę Nobla w 1913 z fizjologii i medycyny. Od tego czasu opisano szereg reakcji nadwrażliwości, które uporządkowali w zakresie definicji i mechanizmów P.G.H. Gell i R.R.A Coombs.

Typy nadwrażliwości (wg Gell'a i Coombs'a)

 Type I	Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity  Complement Activation  Type II	Free-floating immune complex  Type III	Sensitized Th1 cell  Type IV
IgE-Mediated Hypersensitivity	IgG-Mediated Cytotoxic Hypersensitivity	Immune Complex-Mediated Hypersensitivity	Cell-Mediated Hypersensitivity
IgE is bound to mast cells via its Fc portion. When an allergen binds to these antibodies, crosslinking of IgE induces degranulation.	Cells are destroyed by bound antibody, either by activation of complement or by a cytotoxic T cell with an Fc receptor for the antibody (ADCC)	Antigen-antibody complexes are deposited in tissues, causing activation of complement, which attracts neutrophils to the site	Th1 cells secrete cytokines, which activate macrophages and cytotoxic T cells and can cause macrophage accumulation at the site
Causes localized and systemic anaphylaxis, seasonal allergies including hay fever, food allergies such as those to shellfish and peanuts, hives, and eczema	Red blood cells destroyed by complement and antibody during a transfusion of mismatched blood type or during erythroblastosis fetalis	Most common forms of immune complex disease are seen in glomerulonephritis, rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus	Most common forms are contact dermatitis, tuberculin reaction, autoimmune diseases such as diabetes mellitus type I, multiple sclerosis, and rheumatoid arthritis

I typ nadwrażliwości : powstaje w odpowiedzi na czynniki środowiskowe, które nie mają żadnych cech patogenu. Najczęściej są nimi pyłki kwiatów, roztocza, które zwykle indukują nieprawidłową reakcję odpornościową w obrębie górnych dróg oddechowych. Czynniki środowiskowe, które wywołują reakcję odpornościową nazywamy alergenami, a choroby powstające na skutek tej nieprawidłowej reakcji odpornościowej – alergiami. W odpowiedzi na alergeny produkowane są przeciwciała IgE alergeno-swoiste, które pośredniczą w aktywacji bazofili. Nadwrażliwość typu I manifestuje się lokalną lub uogólnioną reakcją anafilaktyczną jak astma, katar sienny, alergie pokarmowe, wysypka (wyprysk alergiczny).

II typ nadwrażliwości: powstaje w odpowiedzi na antygeny własne występujące na powierzchni komórek lub zewnątrzkomórkowe. Wskutek odpowiedzi odpornościowej produkowane są przeciwciała IgG lub IgM, które pośredniczą w niszczeniu komórek w drodze aktywacji dopełniacza lub cytotoksyczności zależnej od przeciwciał. Ten typ nadwrażliwości nazywany jest także cytotoksycznym. Typowe przykłady nadwrażliwości typu II: anemia hemolityczna noworodków, autoimmunizacyjna anemia hemolityczna, reakcja poprzetoczeniowa krwi.

III typ nadwrażliwości: powstaje w odpowiedzi na antygeny konwencjonalne patogenów lub własne. Produkowane antygenowo-swoiste przeciwciała tworzą kompleksy immunologiczne, które deponowane są w różnych tkankach. Kompleksy Ag-Ab aktywują kaskadę dopełniacza i stan zapalny z masywną infiltracją neutrofili. Typowe przykłady chorób powstających wskutek rozwoju nadwrażliwości typu III: reakcja Arthusa, choroba posurowicza, martwicze zapalenie naczyń krwionośnych, zapalenie kłębuszków nerkowych, reumatoidalne zapalenie stawów.

IV typ nadwrażliwości: powstaje wskutek nieprawidłowej aktywacji limfocytów T. Limfocyty T aktywowane antygenami bakteryjnymi czy pochodzącymi z obcych tkanek, produkują cytokiny, które aktywują makrofagi i limfocyty cytotoksyczne. Typowe przykłady: zmiany gruźlicze, odrzucenie przeszczepu, kontaktowe zapalenie skóry.

Słowniczek:

hay fever - katar sienny (gorączka sienna)

hives - pokrzywka

atopic eczema - wyprysk alergiczny

erythroblastosis fetalis - choroba hemolityczna noworodków

necrotizing vasculitis - martwicze zapalenie naczyń

glomerulonephritis - kłębuszkowe zapalenie nerek

serum sickness – choroba posurowicza

contact eczema – wyprysk kontaktowy

rheumatoid arthritis - reumatoidalne zapalenie stawów

systemic lupus erythematosus – toczeń rumieniowaty układowy

Komentarz do slajdu nr 7:

Reakcje nadwrażliwości charakterystyczne dla poszczególnych typów nadwrażliwości podzielono na dwie grupy ze względu na czas wystąpienia reakcji:

1/ reakcje nadwrażliwości typu wczesnego (Immediate hypersensitivity reactions); są to reakcje z udziałem przeciwciał

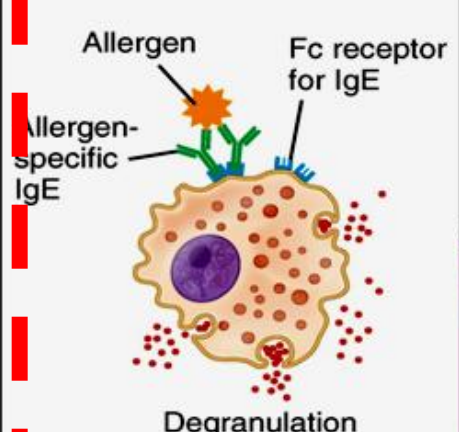
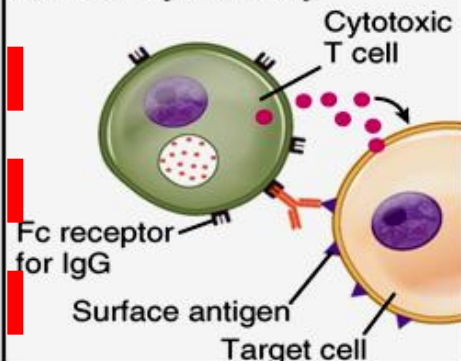
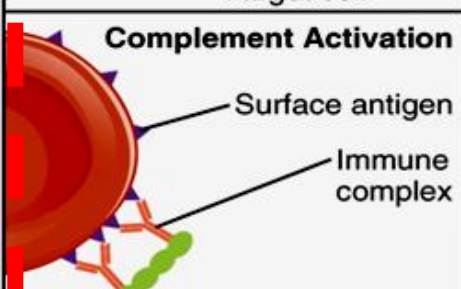
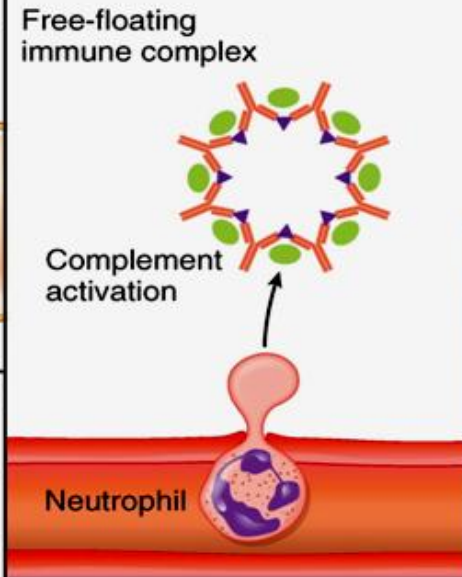
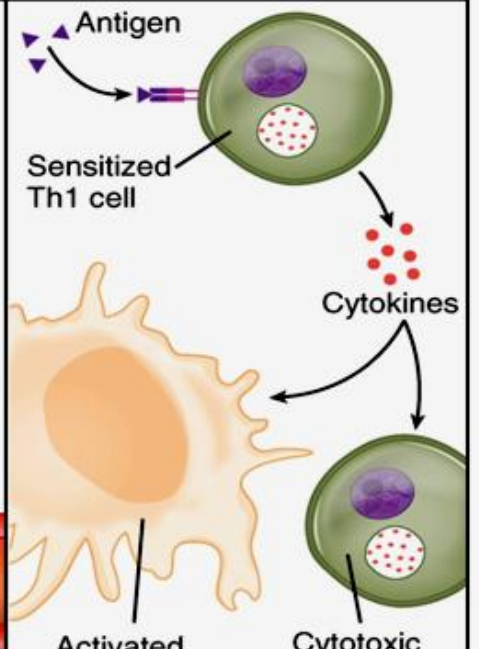
2/ reakcje nadwrażliwości typu późnego (delayed-type hypersensitivity, DTH); są to reakcje zależne od aktywowanych limfocytów T.

Nadwrażliwość typu wczesnego i późnego

TYPE	DESCRIPTIVE NAME	INITIATION TIME	MECHANISM	TYPICAL MANIFESTATIONS
IMMEDIATE REACTIONS				
Type I	IgE-mediated hypersensitivity	2–30 min	Ag induces cross-linkage of IgE bound to mast cells and basophils with release of vasoactive mediators	Systemic anaphylaxis Localized anaphylaxis: Hay fever Asthma Hives Food allergies Eczema
Type II	Antibody-mediated cytotoxic hypersensitivity	5–8 h	Ab directed against cell-surface antigens mediates cell destruction via complement activation or ADCC	Blood-transfusion reactions Erythroblastosis fetalis Autoimmune hemolytic anemia
Type III	Immune complex-mediated hypersensitivity	2–8 h	Ag-Ab complexes deposited in various tissues induce complement activation and an ensuing inflammatory response	Localized Arthus reaction Generalized reactions: Serum sickness Glomerulonephritis Rheumatoid arthritis Systemic lupus erythematosus
DELAYED REACTIONS				
Type IV	Cell-mediated hypersensitivity	24–72 h	Sensitized T _{DTH} cells release cytokines that activate macrophages or T _C cells, which mediate direct cellular damage	Contact dermatitis Tubercular lesions Graft rejection

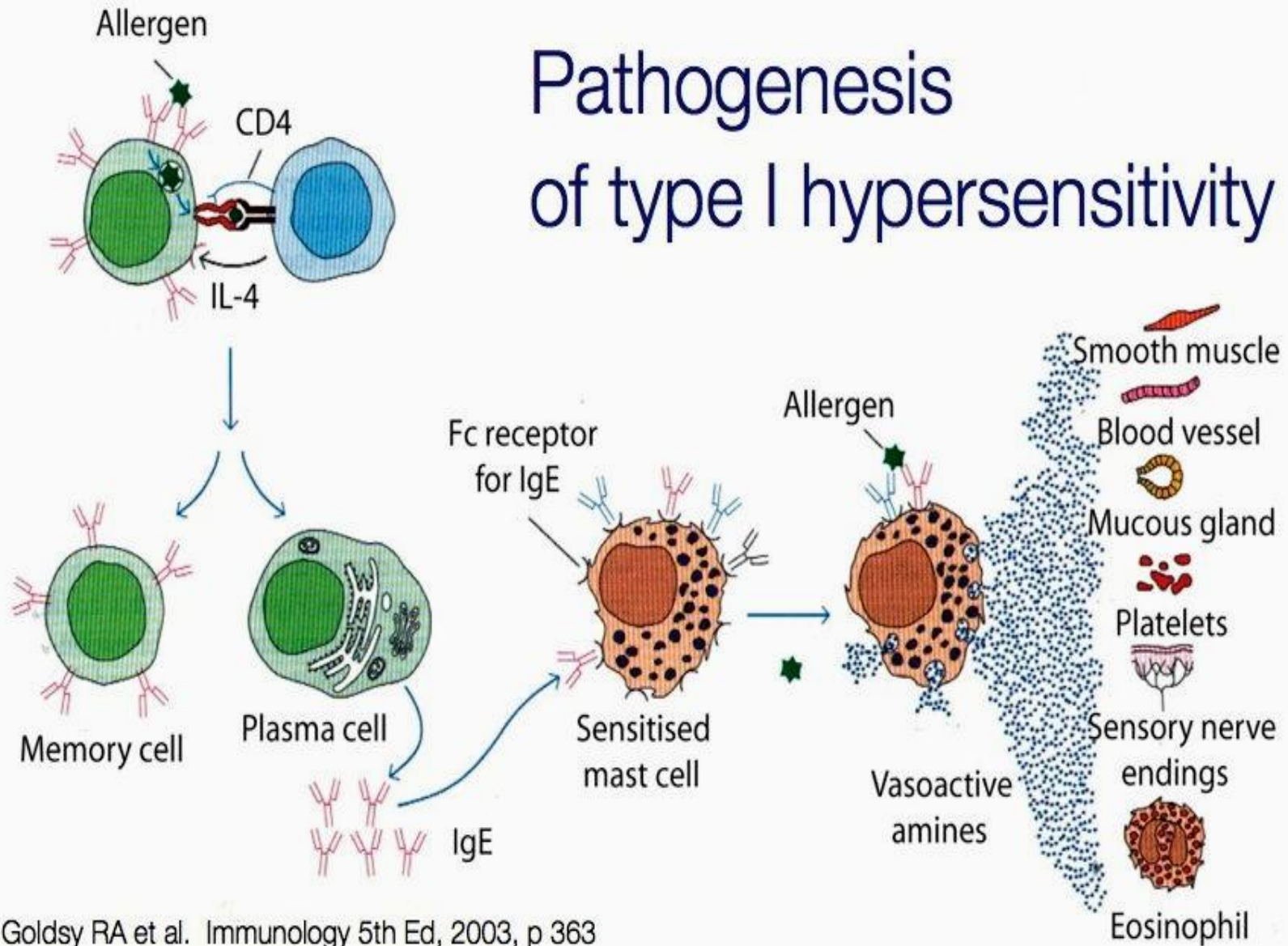
Typ I nadwrażliwości



 Type I	Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity  Complement Activation  Type II	Free-floating immune complex  Type III	Antigen  Type IV
IgE-Mediated Hypersensitivity	IgG-Mediated Cytotoxic Hypersensitivity	Immune Complex-Mediated Hypersensitivity	Cell-Mediated Hypersensitivity
IgE is bound to mast cells via its Fc portion. When an allergen binds to these antibodies, crosslinking of IgE induces degranulation.	Cells are destroyed by bound antibody, either by activation of complement or by a cytotoxic T cell with an Fc receptor for the antibody (ADCC)	Antigen-antibody complexes are deposited in tissues, causing activation of complement, which attracts neutrophils to the site	Th1 cells secrete cytokines, which activate macrophages and cytotoxic T cells and can cause macrophage accumulation at the site
Causes localized and systemic anaphylaxis, seasonal allergies including hay fever, food allergies such as those to shellfish and peanuts, hives, and eczema	Red blood cells destroyed by complement and antibody during a transfusion of mismatched blood type or during erythroblastosis fetalis	Most common forms of immune complex disease are seen in glomerulonephritis, rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus	Most common forms are contact dermatitis, tuberculin reaction, autoimmune diseases such as diabetes mellitus type I, multiple sclerosis, and rheumatoid arthritis

Typ I nadwrażliwości

Pathogenesis of type I hypersensitivity



Komentarz do slajdu nr 9:

Przeciwciała IgE syntetyzowane są przez limfocyty B w prawidłowej odpowiedzi odpornościowej na antygeny pasożytów.

Synteza przeciwciał w odpowiedzi na alergeny występuje najczęściej u osobników tzw. atopowych. Atopia: genetycznie uwarunkowana predyspozycja do syntezy IgE.

Prezentacja alergenów przez komórki dendrytyczne powoduje aktywację limfocytów Th naiwnych i ich różnicowanie w limfocyty Th2. Z kolei, limfocyty Th2 aktywowane przez alergeny prezentowane przez limfocyty B syntetyzują cytokiny pośredniczące w syntezie przeciwciał IgE przez komórki plazmatyczne. Przeciwciała IgE wiązane są następnie przez receptory dla fragmentu Fc cząsteczki IgE występujące w błonie komórkowej bazofili i komórek tucznych. Interakcja związanych na powierzchni komórek przeciwciał IgE z cząsteczkami alergenu aktywuje bazofile i komórki tuczne. Ich aktywacja skutkuje wydzielaniem do środowiska zewnętrznego związków aktywnych biologicznie, które działają na mięśnie gładkie, naczynia krwionośne, gruczoły wydzielające śluz, płytki krwi, zakończenia nerwów czuciowych, neutrofile.

Źródła alergenów

SOURCES

Oak tree



Rye grass



Dust mite



Cat



PARTICLES



Pollen grains



Pollen grains



Mite fecal particles



Cat hair

PROTEIN MOLECULES (GLYCOSYLATION)

Proteins: Que a 1

Proteins: Lol p 1, 2
(Glycosylation: Mux f 3)

Proteins: Der p 1, 2, 7

Proteins: Fel d 1, 2, 5w
(Glycosylation: Alpha-Gal)

Charakterystyka powszechnych alergenów

Table 1. Representative allergens from grasses, weeds, domestic animals, mites, cockroaches, and fungi

Source	Name	Airborne particles	Size in microns	Allergen(s)	Molecular weight (kilodaltons)	Protein function or homology
Rye grass	<i>Lolium perenne</i>	Pollen	30–40	Lo l p 1	27	Beta expansin
Ragweed	<i>Ambrosia artemisiifolia</i>	Pollen	20–30	Amb a 1	38	Pectate lyase
Oak tree	<i>Quercus alba</i>	Pollen	20–36	Que a 1	17	–
Birch tree	<i>Betula verrucosa</i>	Pollen	20–27	Bet v 1	17	PR-10
				Bet v 2	15	Profilin
Dust mite	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	Feces	15–30	Der p 1	24	Cysteine protease
				Der p 2	15	MD-2 (secreted TLR4 helper protein)
Cockroach	<i>Blattella germanica</i>	Debris	15–40	Bla g 1	46	–
				Bla g 5	23	Glutathione-S transferase
Cat	<i>Felis domesticus</i>	Dander	2–20	Fel d 1	18	Uteroglobin
				Fel d 2	69	Albumin
				Fel d 5w	400	Cat IgA
Dog	<i>Canis familiaris</i>	Dander	2–20	Can f 1	24	Lipocalin
				Can f 3	69	Serum albumin
Alternaria	<i>Alternaria alternata</i>	Spores	20 × 14	Alt a 1	16	–
Aspergillus	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Spores	2 × 2	Asp f 1	18	Mitogillin family
				Asp f 5	40	Metalloprotease

Cechy alergenów roztoczy

1. Der p 1: is an active cysteine protease, which can cause
 - (i) Increased permeability of the epithelial barrier secondary to enzymic digestion of tight junctions.
 - (ii) Cleavage of lymphocyte surface receptors, including the IL-2 receptor (CD25) and the low affinity receptor for IgE (CD23)
 - (iii) Digestion of other proteins as well as Der p 1 itself producing fragments with altered allergenicity.
2. Der p 2: is a homolog of the adapter protein MD-2 and can facilitate LPS-mediated signaling through TLR4.
3. Pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) and their targets
 - (i) Mite DNA – unmethylated; can act on TLR9
 - (ii) Bacterial DNA – unmethylated; can act on TLR9
 - (iii) Endotoxin – ligand for TLR4
 - (iv) Chitin – C-type lectins (and/or FIBCD I)

TABLE 15-1**Common allergens associated with type I hypersensitivity****Plant pollens**

Rye grass
Ragweed
Timothy grass
Birch trees

Drugs

Penicillin
Sulfonamides
Local anesthetics
Salicylates

Mold spores

Animal hair and dander
Latex
Foreign serum
Vaccines

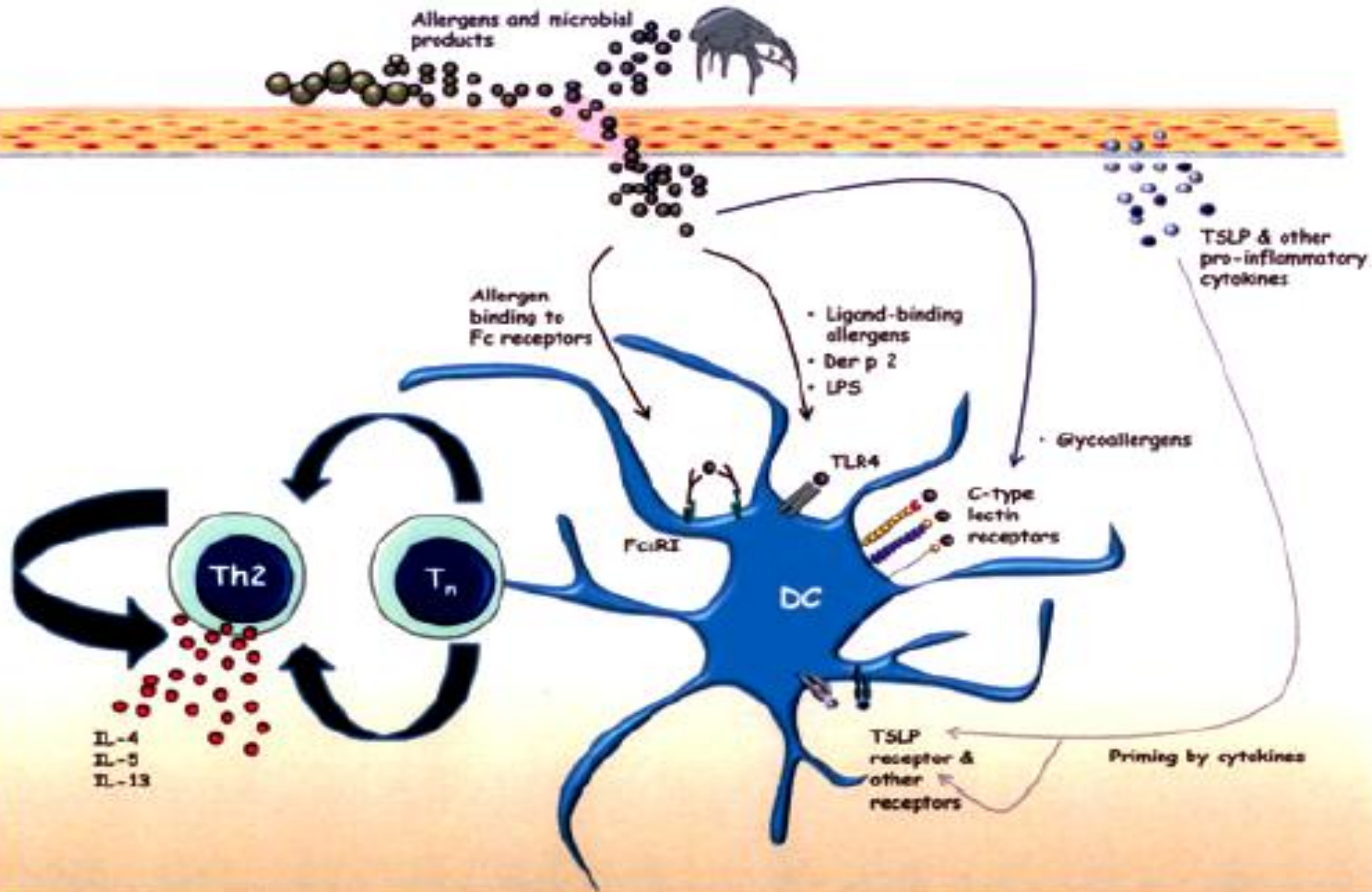
Foods

Nuts
Seafood
Eggs
Peas, Beans
Milk

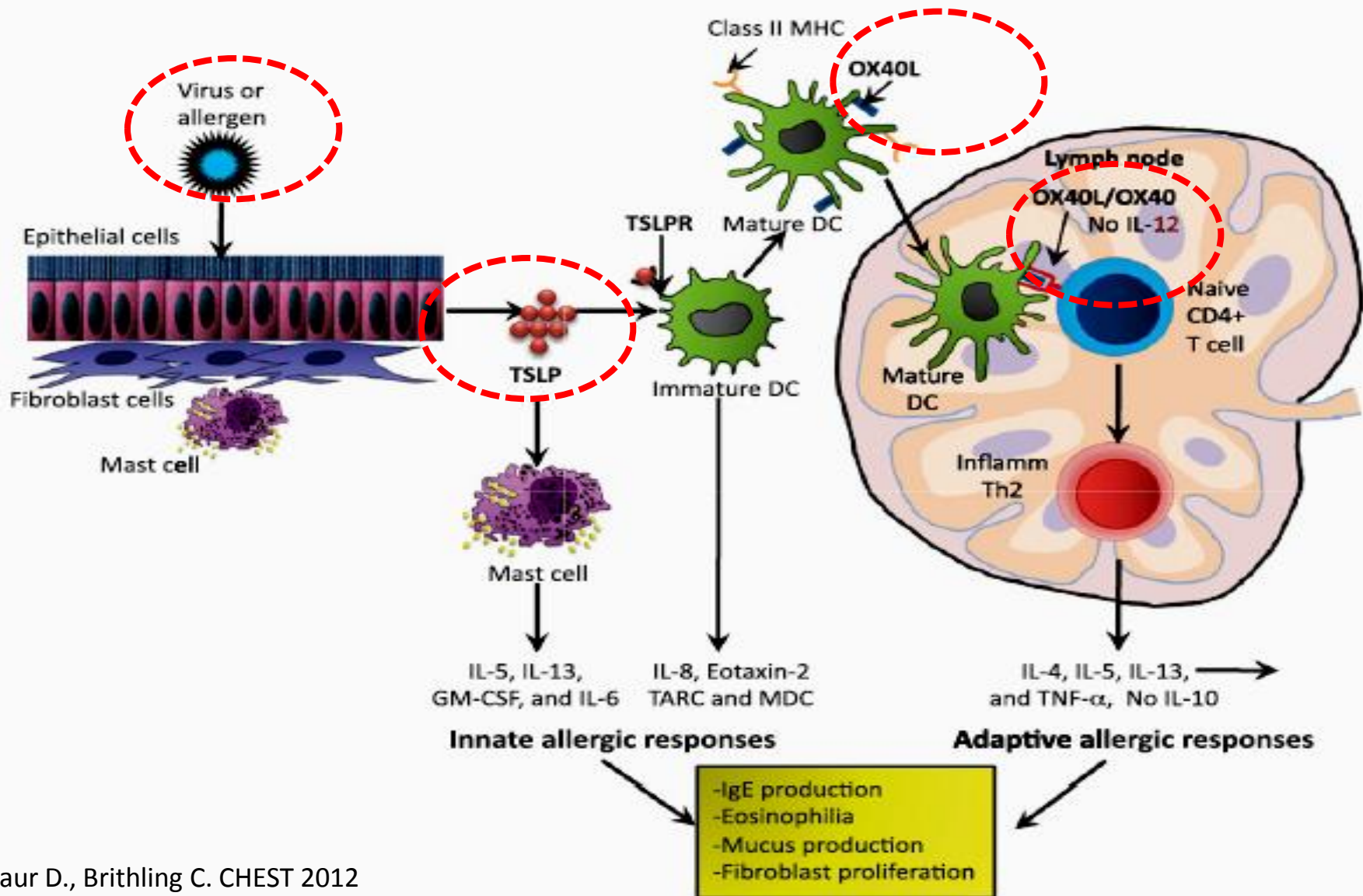
Insect products

Bee venom
Wasp venom
Ant venom
Cockroach calyx
Dust mites

Alergeny indukują odpowiedź limfocytów Th2



Alergeny indukują odpowiedź limfocytów Th2: rola TSLP, OX40/OX40L



Komentarz do slajdu nr 15 i 16:

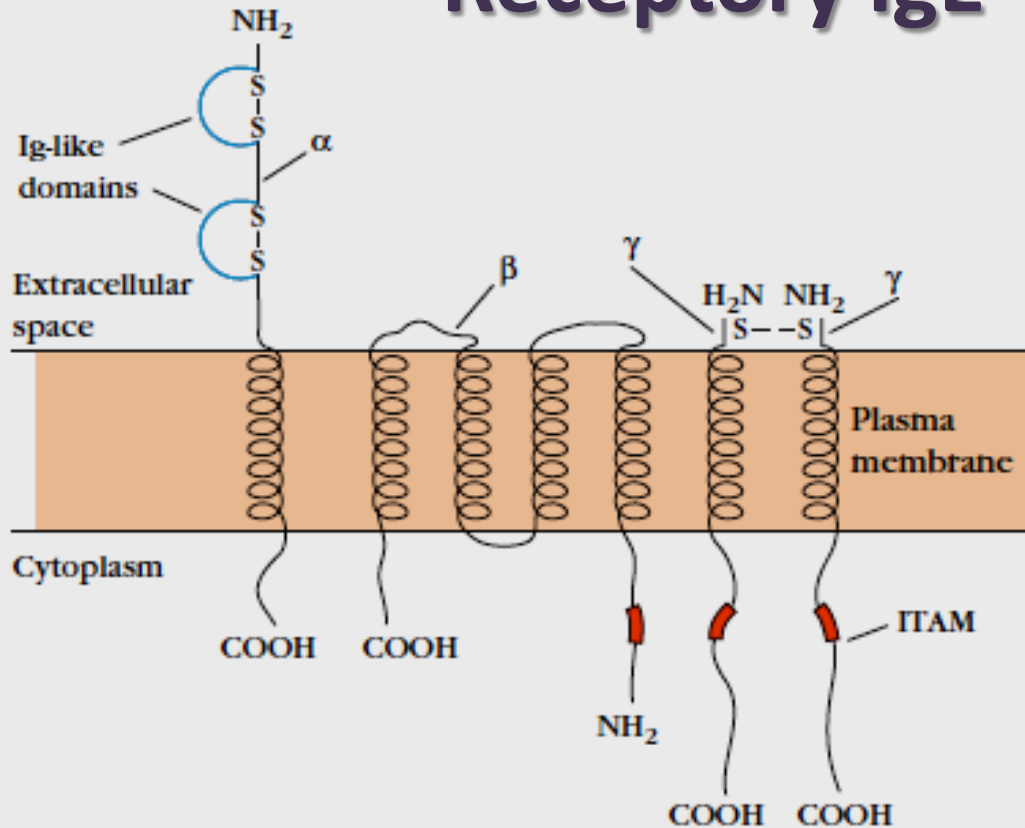
Alergeny aktywują komórki dendrytyczne do syntezy cytokin, które indukują różnicowanie aktywowanych naiwnych limfocytów CD4⁺ do limfocytów efektorowych Th2.

W aktywacji komórek dendrytycznych przez alergeny pośredniczą receptory TLR, receptory lektynowe, receptory Fcε typu I (o dużym powinowactwie do IgE).

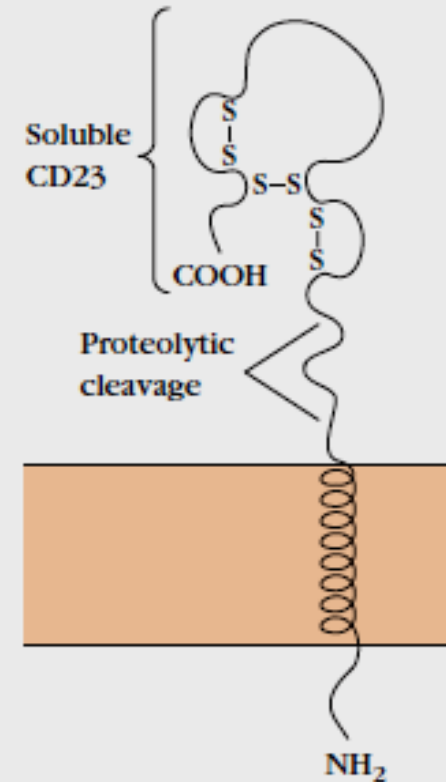
W odpowiedzi odpornościowej na alergeny biorą udział komórki nabłonkowe, które syntetyzują cytokinę TSLP (thymic stromal lymphopoietin). Głównym miejscem produkcji tej cytokiny jest grasica, jednak poza grasicą syntetyzowana jest przez komórki nabłonka, keratynocyty, komórki mięśni gładkich w płucach. TSLP wiązana jest przez receptory niedojrzałych komórek dendrytycznych. Interakcja TSLP z receptorami indukuje proces dojrzewania komórek dendrytycznych związany z syntezą białek błonowych OX40L będących receptorami białka OX40 naiwnych limfocytów T CD4⁺. Interakcja OX40L/OX40 indukuje polaryzację różnicowania limfocytów Th naiwnych w kierunku limfocytów efektorowych Th2. Ten proces ma miejsce w węźle chłonnym. Limfocyty Th2 syntetyzują i wydzielają cytokiny niezbędne w aktywacji limfocytów B, ich różnicowania w komórki plazmatyczne i syntezy przeciwciał IgE.

TSLP aktywuje także komórki tuczne do syntezy cytokin aktywujących komórki odporności wrodzonej jak eozynofile oraz inne komórki (nabłonkowe, fibroblasty) uczestniczące w rozwoju reakcji zapalnej .

(a) FcεRI:
High-affinity IgE receptor



(b) FcεRII (CD23):
Low-affinity IgE receptor



Kuby Immunology, 7th ed. 2013

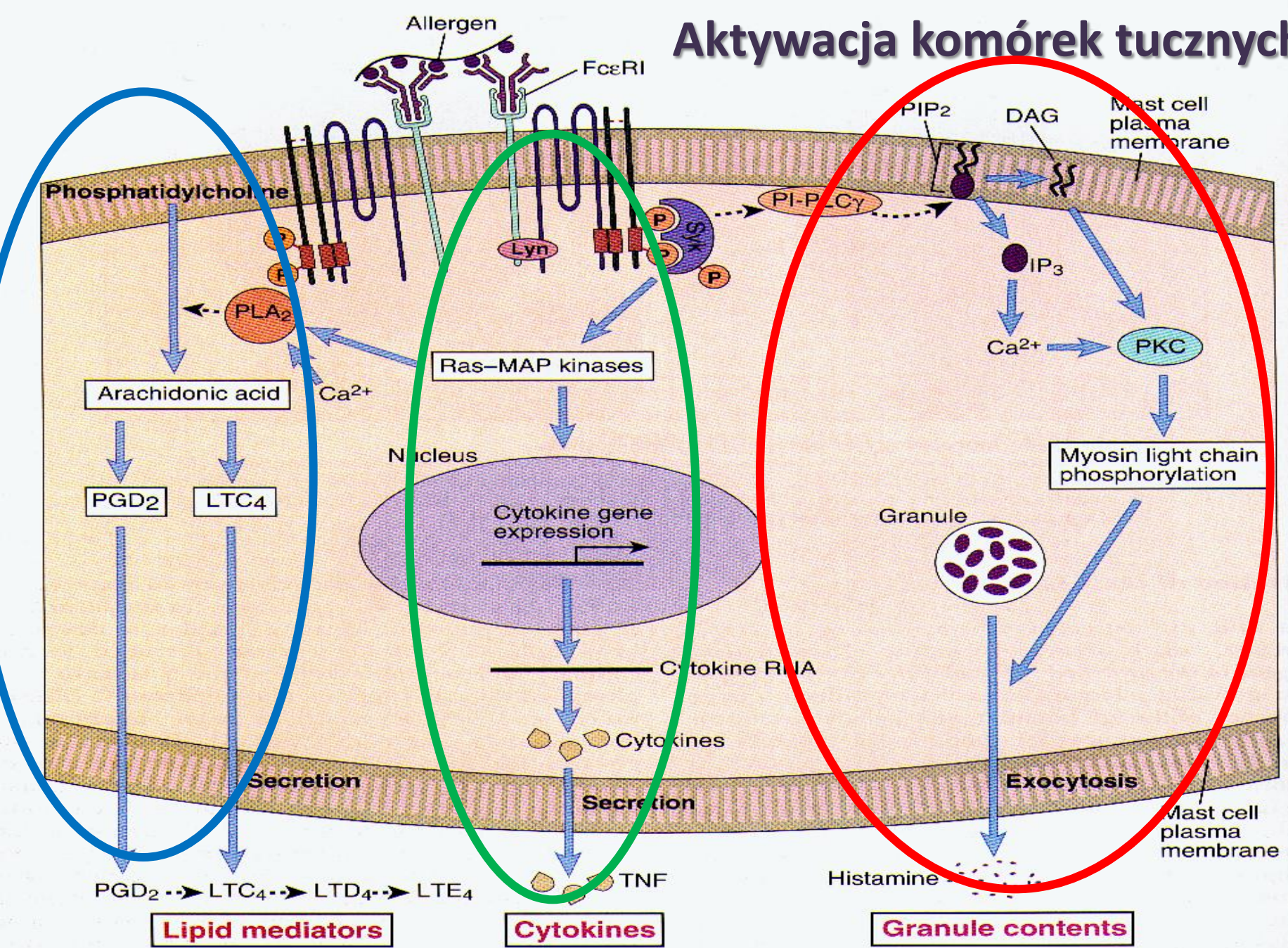
- duże powinowactwo do IgE, występuje głównie na komórkach tucznych i bazofilach
- duża gęstość
- inne komórki: eozynofile, monocyty, komórki Langerhansa, mała gęstość receptorów
- CD23 – małe powinowactwo do IgE, funkcja regulatorowa, na limfocytach B, (blokada receptora hamuje syntezę IgE)

Komentarz do slajdu nr 18:

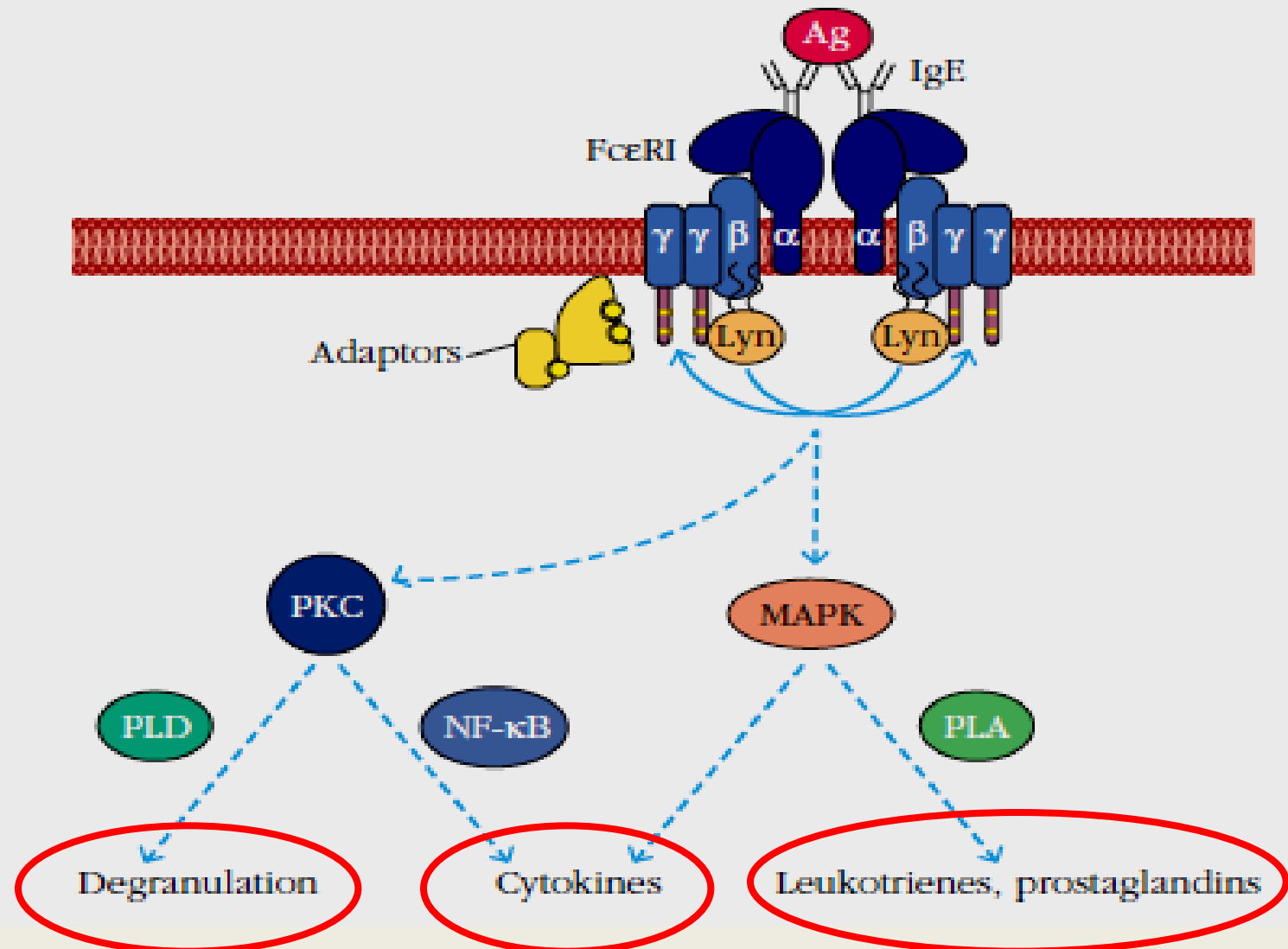
Ekspresja konstytutywna **FcεRI** występuje na komórkach tucznych i bazofilach. Receptory wykazują duże powinowactwo do IgE, a ich gęstość na komórkach jest duża. Inne komórki: eozynofile, komórki langerhansa, monocyty mają również te receptory dla fragmentu Fc przeciwciała IgE, ale o bardzo małej gęstości. Receptor o niskim powinowactwie do IgE to CD23. CD23 pełni funkcje regulacyjne. Występuje na limfocytach B. Jego zablokowanie powoduje hamowanie syntezy IgE. CD23 występuje także w formie rozpuszczalnej, która wiąże także białko CD21 (receptor dla dopełniacza) występujące w błonie powierzchniowej limfocytów B. Wiązanie rozpuszczalnej formy CD23 z CD21 limfocytów B produkujących przeciwciała IgE wzmacnia syntezę tych przeciwciał.

Czas półtrwania IgE jest krótki 2-3 dni, związana z receptorem jest stabilna przez parę tygodni. Trochę historii: jedną z metod przekazania odporności na patogen jest wstrzyknięcie surowicy od osoby uodpornionej („ozdrowieńca”). Należy pamiętać, że obca surowica wywołuje reakcję odpornościową u biorcy, zatem aktualnie ta metoda nie jest stosowana w warunkach normalnych. W roku 1921, K. Prausnitz i H. Kustner wstrzyknęli surowicę pochodzącą od alergika biorcy zdrowemu (w tkankę skóry). Następnie, w to samo miejsce wstrzyknęli alergen i zaobserwowali wystąpienie reakcji skórnej w postaci obrzęku i zaczerwienienia (wheal and flare reaction). Teraz taka reakcja skórna służy do wykrywania specyficznych IgE w organizmie alergika: śródskórne wstrzyknięcie alergenu wywołuje lokalną reakcję zapalną w przypadku obecności alergenno-swoistych przeciwciał IgE.

Aktywacja komórek tucznych



Szlaki sygnałowe zapoczątkowane przez interakcję cząsteczki alergenu z receptorami (FcεI) dla IgE



Komentarz do slajdów 20 i 21:

Aktywacja komórek tucznych i bazofili (głównych komórek odpowiedzialnych za przejawy kliniczne alergii) wskutek krzyżowego wiązania receptorów FcεI przez cząsteczki alergenu prowadzi do degranulacji cytoplazmatycznych ziaren, syntezy cytokin i mediatorów lipidowych (prostaglandyn i leukotrienów).

Słowniczek:

Lyn – kinaza tyrozynowa

PKC – kinaza białkowa C

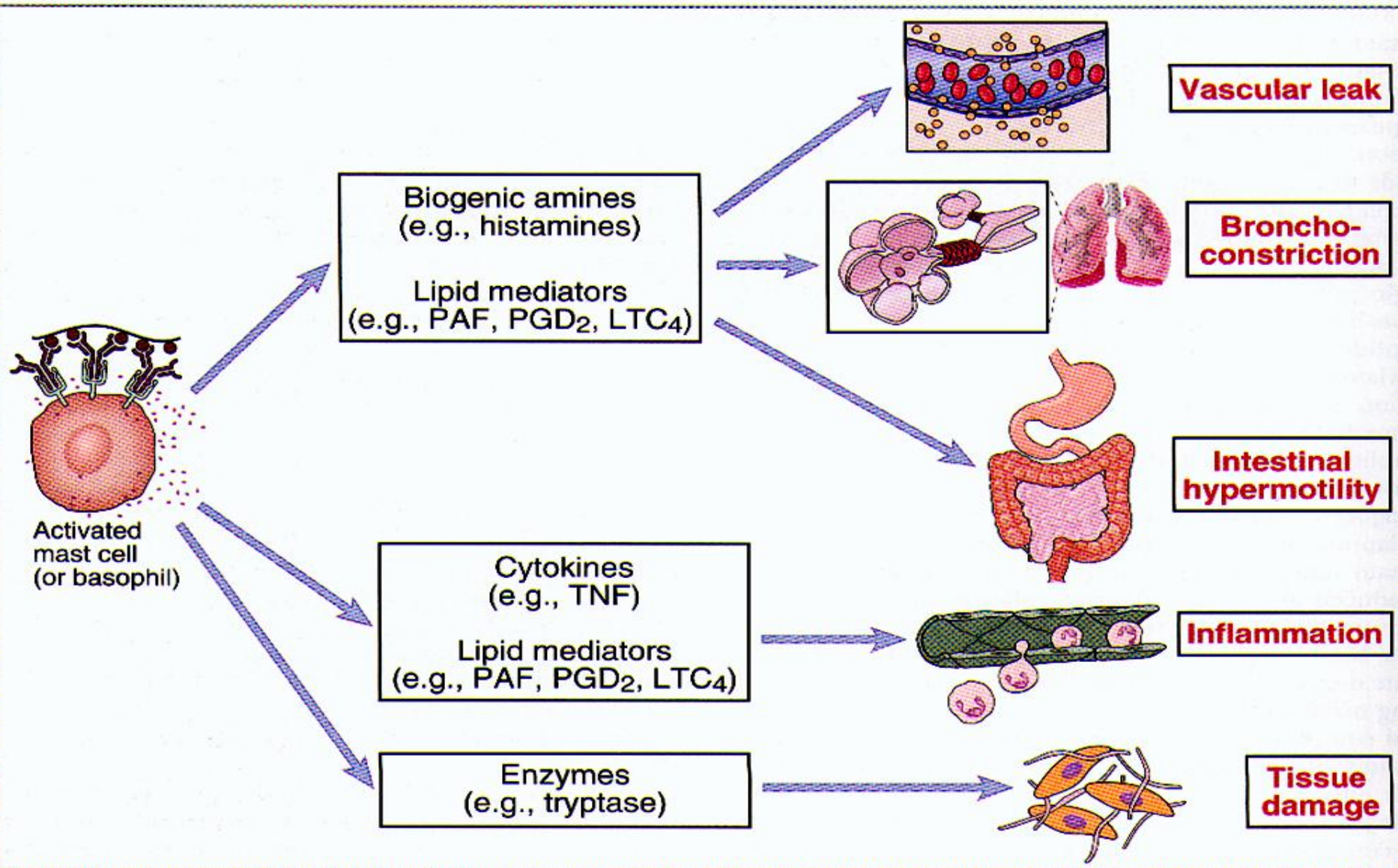
PLD – fosfolipaza D

NF-κB – czynnik transkrypcyjny

MAPK – kinaza białkowa aktywowana przez mitogen

PLA – fosfolipaza A

Efekty biologiczne mediatorów nadwrażliwości typu wczesnego



Mediatory wydzielane przez aktywowane bazofile

Mediatory	Efekty
histamina, serotoninina, heparyna czynniki chemotaktyczne dla eozynofilów i bazofilów proteazy	skurcz mięśni gładkich, zwiększenie przepuszczalności naczyń krwionośnych chemotaksja Eo i Ba degradacja błony podstawnej naczyń krwionośnych, aktywacja dopełniacza
leukotrieny prostaglandyny PAF, czynnik aktywujący płytki krwi cytokiny (IL-1, IL-6, TNF- α , IL-2, IL-3, IL-4, GM-CSF, TGF- β)	skurcz m.gładkich, rozszerzenie naczyń skurcz m.gładkich, rozszerzenie naczyń agregacja płytek krwi agregacja i degranulacja płytek, skurcz mięśni gładkich zwiększenie ekspresji adhezyn na komórkach śródbłonna, stan zapalny, aktywacja różnych komórek odpornościowych

Droga wnikięcia alergenu decyduje o zasięgu reakcji alergicznej

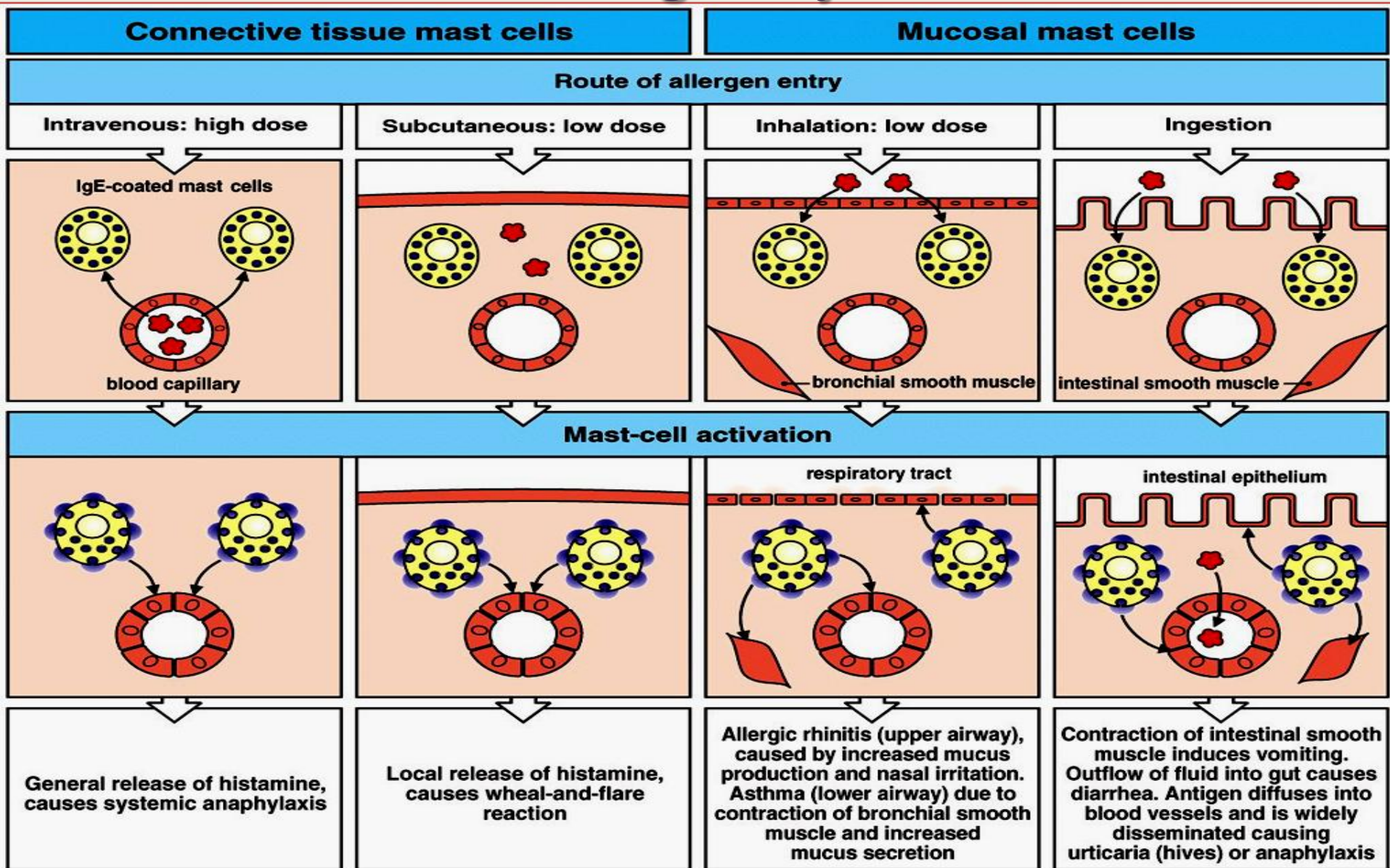
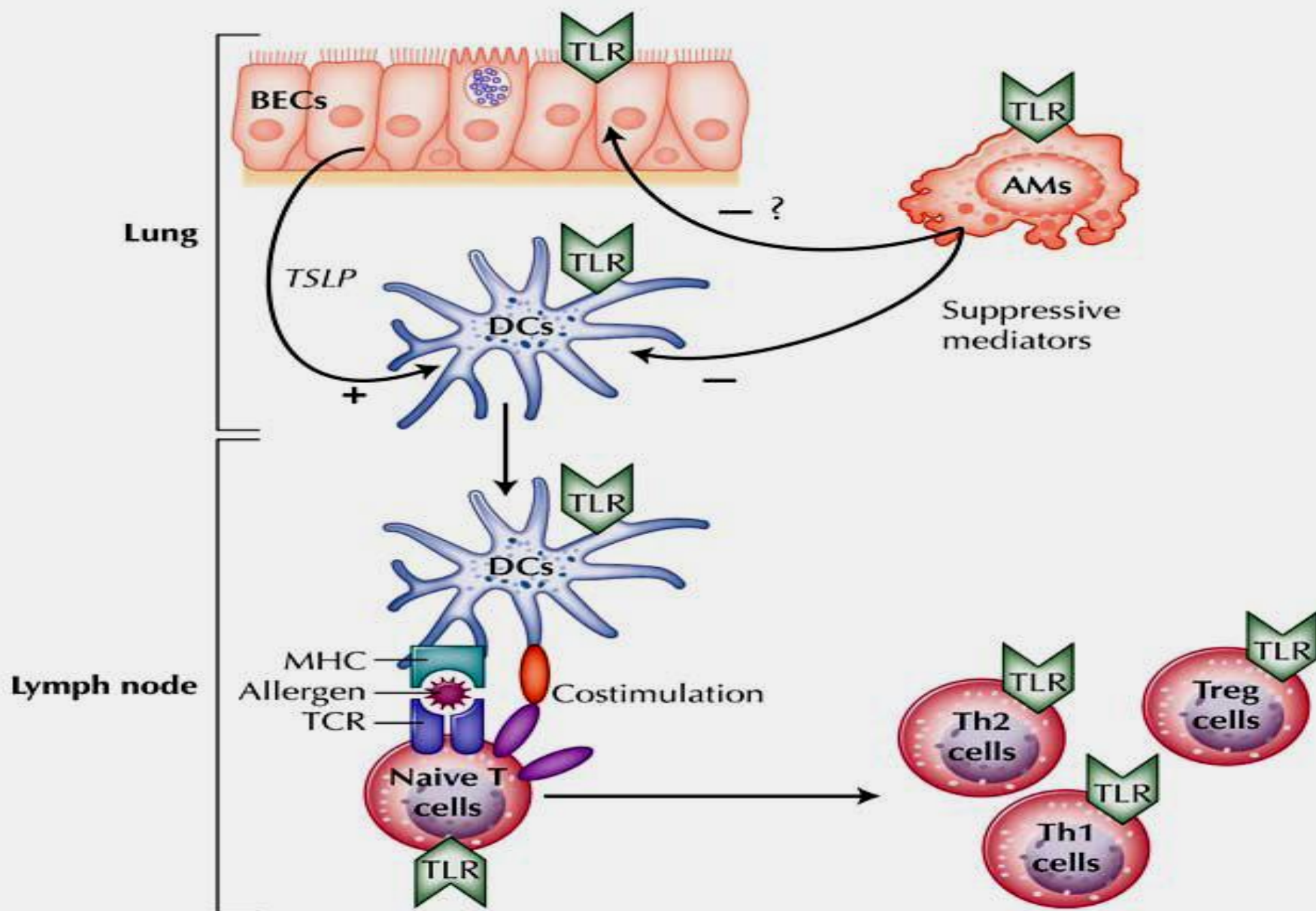


Figure 12-17 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Komentarz do slajdu nr 25:

Komórki tuczne występują głównie w tkance łącznej i błonie podśluzowej przewodu pokarmowego i oddechowego. Komórki tuczne występujące w organizmie alergików charakteryzują się obecnością przeciwciał IgE związanych przez receptory powierzchniowe. Dawka i droga wniknięcia alergenu do organizmu determinuje typ reakcji alergicznej zależnej od IgE. Wniknięcie dużej dawki alergenu do układu krwionośnego skutkuje aktywacją komórek tucznych występujących w tkance łącznej w różnych częściach organizmu. Dochodzi do reakcji systemowej, uogólnionej, która może skutkować szokiem anafilaktycznym z powodu objawów klinicznych wywołanych przez wydzielane przez komórki tuczne mediatory (patrz tabela na slajdzie nr 24). Przedostanie się małej dawki alergenu przez skórę skutkuje reakcją lokalną w postaci obrzęku, zaczerwienienia, wysypki. Wniknięcie małej dawki alergenu przez błonę śluzową dróg oddechowych skutkuje objawami klinicznymi w obrębie układu oddechowego (górne lub dolne drogi oddechowe). W przypadku przedostania się alergenu przez układ pokarmowy, objawy alergii mogą być ograniczone do reakcji lokalnej lub antygen może dyfundować do naczyń krwionośnych włosowatych, co skutkuje, w przypadku dużej dawki, reakcją uogólnioną.

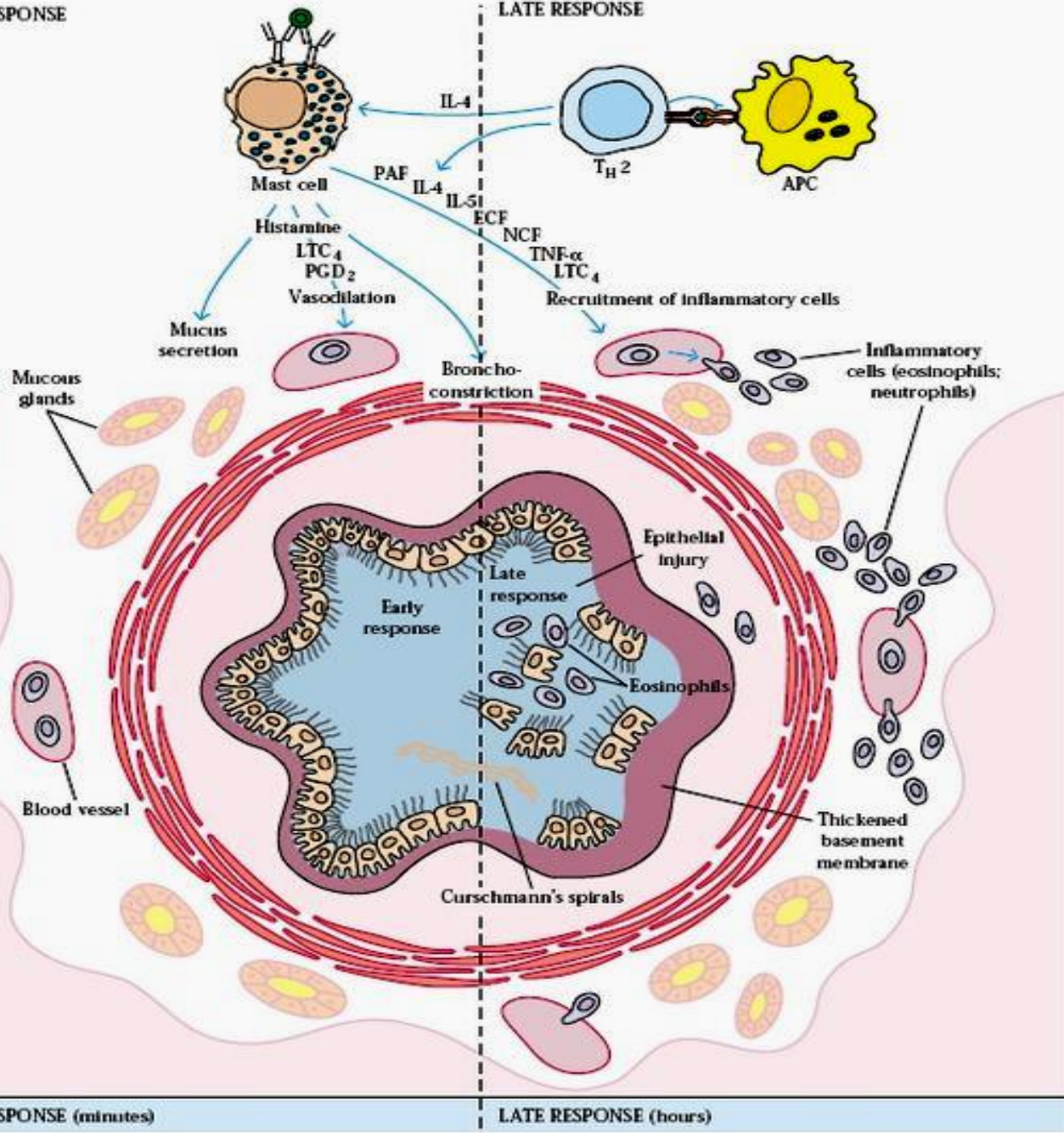
Komórki odporności wrodzonej w rozwoju astmy



Komentarz do slajdu nr 27:

Komórki odporności wrodzonej modulują odpowiedź na alergeny. Komórki nabłonkowe oskrzeli (BECs, bronchial epithelial cells) stymulowane przez ligandy TLR wydzielają TSLP (thymic stromal lymphopoietin), która indukuje dojrzewanie komórek dendrytycznych (mechanizm opisany w komentarzu do slajdów 15 i 16). Komórki dendrytyczne migrują do węzła chłonnego, w którym prezentują epitopy alergenu naiwnym limfocytom T CD4⁺ (Th, T helperowym). Aktywowane przez cytokinę TSLP komórki dendrytyczne indukują różnicowanie limfocytów Th efektorowych, głównie Th2. Różne epitopy alergenu prezentowane przez komórki dendrytyczne indukują różnicowanie innych limfocytów efektorowych, jak Th1 i Treg. Z kolei makrofagi płucne (AMs, alveolar macrophages) syntetyzują mediatory, które hamują aktywację komórek dendrytycznych i komórek nabłonkowych, co hamuje różnicowanie limfocytów Th2 i w konsekwencji zapobiega reakcji na alergeny, a alergii nie rozwija się.

Astma



EARLY RESPONSE (minutes)

Histamine
PGD₂
LTC₄

Vasodilation
Bronchoconstriction
Mucus secretion

LATE RESPONSE (hours)

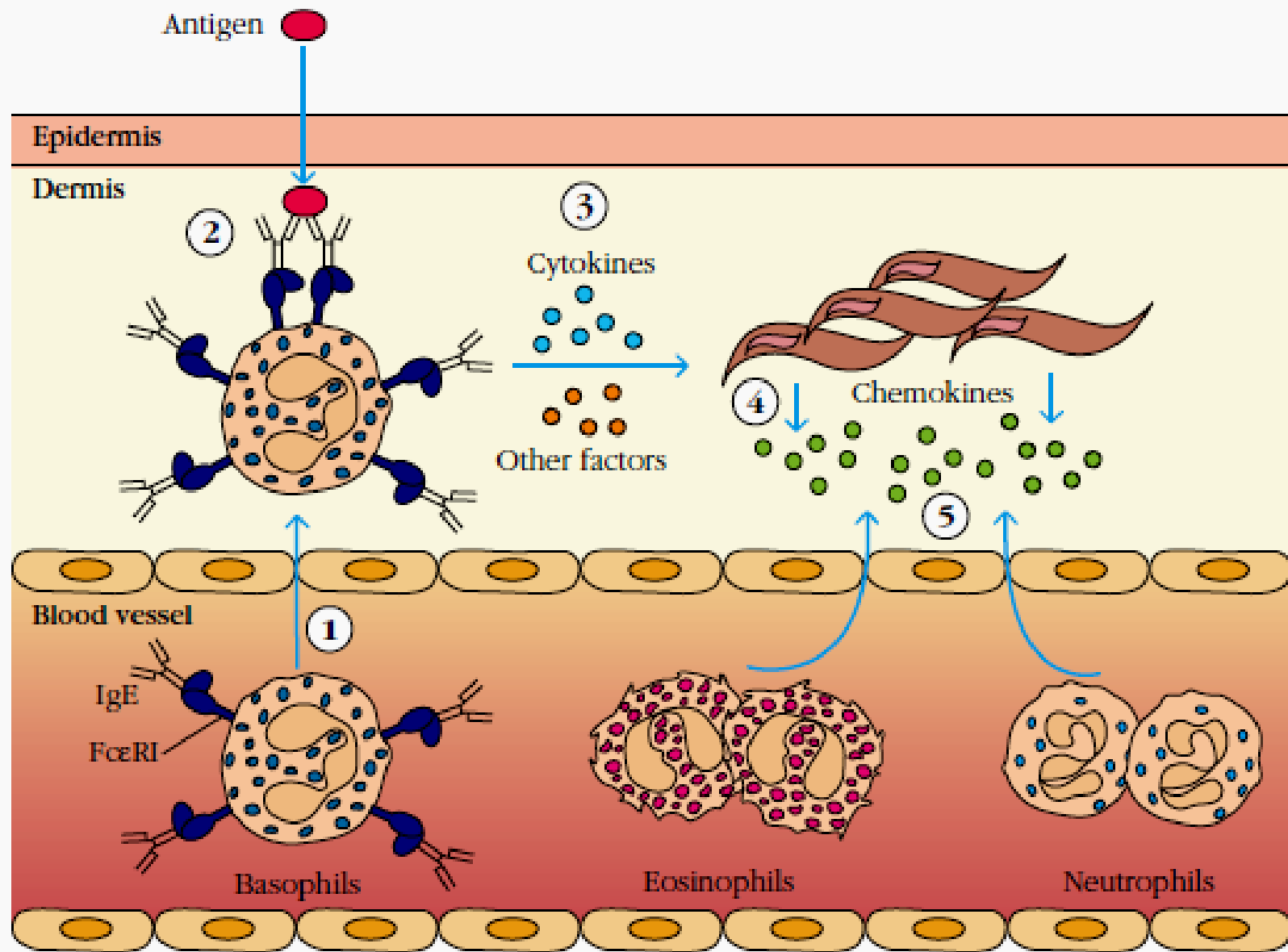
IL-4, TNF-α, LTC₄
PAF, IL-5, ECF
IL-4, IL-5

Increased endothelial cell adhesion
Leukocyte migration
Leukocyte activation

Komentarz do slajdu nr 29:

Symptomy nadwrażliwości typu I w przebiegu astmy klasyfikowane są na: objawy wczesne i późne. Wczesne następują w kilka minut po ekspozycji na alergen i są wynikiem wydzielania histaminy, leukotrienów i prostaglandyn przez lokalne komórki tuczne. W ciągu godzin następuje późna faza odpowiedzi, podczas której cytokiny wydzielane przez komórki tuczne (TNF, IL-1) indukują syntezę adhezyn przez komórki śródbłónka naczyń krwionośnych, co skutkuje napływem neutrofili, eozynofili i limfocytów Th2. Aktywowane w tkance płucnej eozynofile i neutrofile wydzielają czynniki (cytokiny, enzymy proteolityczne), które pośredniczą w niszczeniu płuc.

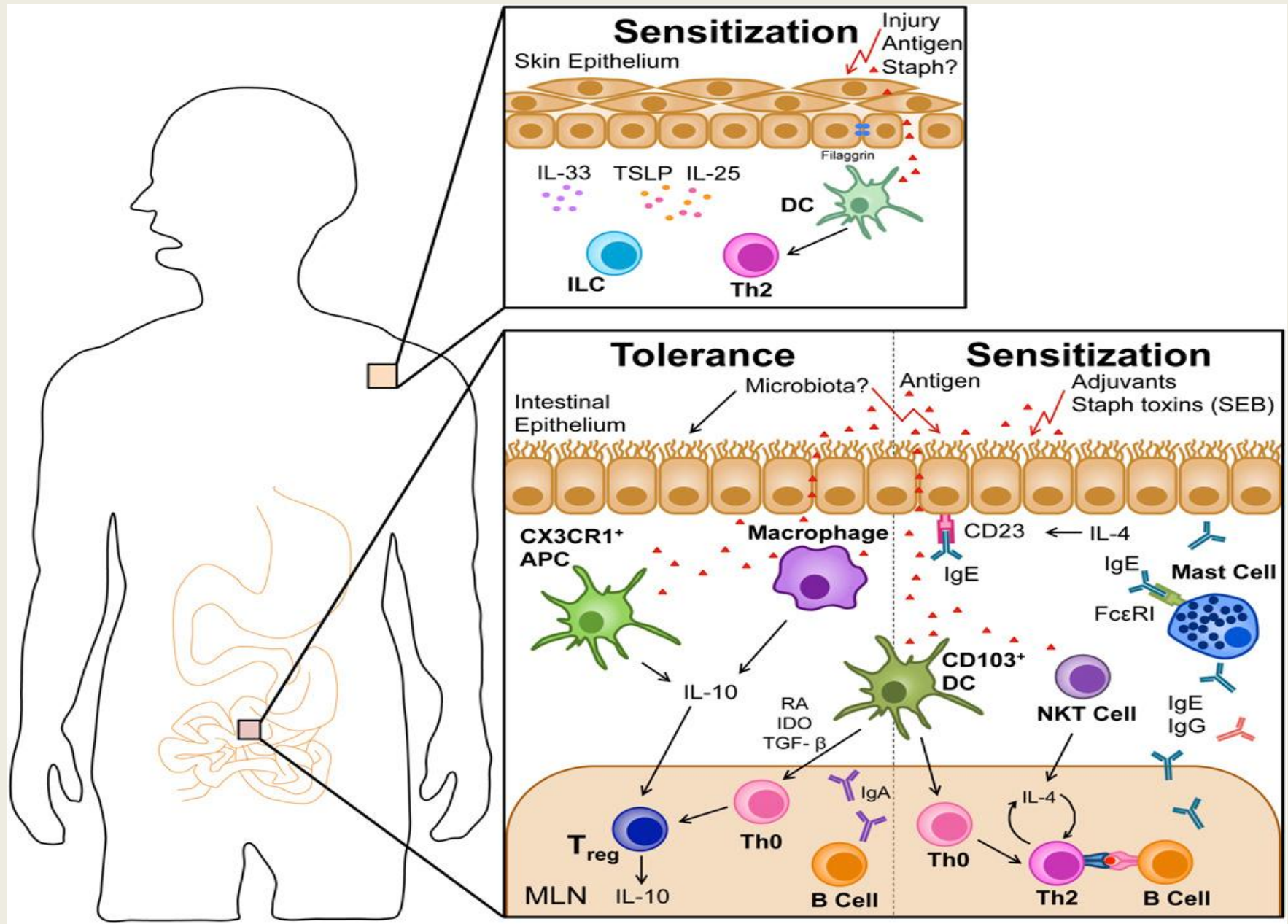
Reakcja lokalna w skórze



Komentarz do slajdu nr 31:

Wyróżnia się jeszcze trzecią fazę nadwrażliwości typu I, która występuje po 3-4 dniach od kontaktu z alergenem. Ta faza opisana została w modelu eksperymentalnym skórnej alergii u myszy (wstrzykiwanie alergenu śródskórnym w ucho myszy). Ta faza charakteryzuje się masywnym napływem do skóry eozynofili i wymaga obecności bazofili. Czynniki prozapalne wydzielane przez bazofile oddziałują na rezydujące w skórze fibroblasty. Fibroblasty wydzielają chemokiny, które indukują infiltrację eozynofili i neutrofili. Mediatory prozapalne wydzielane przez eozynofile i neutrofile pośredniczą w uszkodzeniu tkanki skórnej i tworzeniu ran.

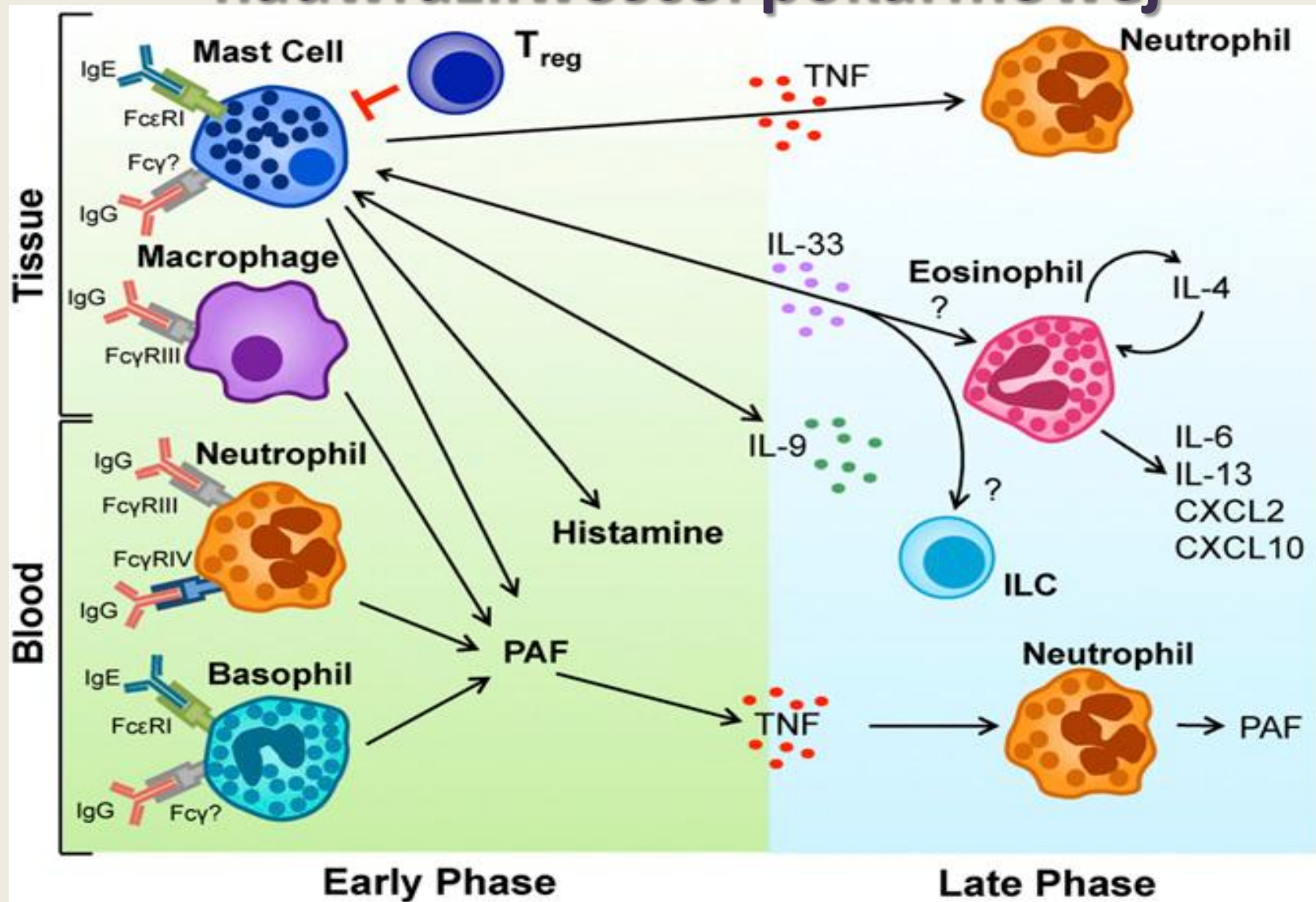
Nadwrażliwość na składniki pokarmu



Komentarz do slajdu nr 33:

W układzie pokarmowym występują komórki odpornościowe odpowiedzialne za utrzymanie tolerancji na składniki pokarmu: makrofagi, komórki dendrytyczne o fenotypie CD103+ czy CX3CR1+ . Obecność tych komórek zapewnia różnicowanie limfocytów Treg i limfocytów B produkujących przeciwciała klasy IgA. Czynniki krytyczne w rozwoju tolerancji to kwas retinowy, TGF- β i IDO. Czynniki, które zaburzają funkcje biologiczne wymienionych komórek i aktywność rozpuszczalnych czynników hamują stan tolerancji i skutkują rozwojem alergii związanym z różnicowaniem limfocytów Th2 i syntezą przeciwciał IgE. W utrzymaniu stanu tolerancji pośredniczy mikrobiota jelitowa, a w rozwoju stanu zapalnego alergen pokarmowe, mikrobiota jelitowa i toksyny bakteryjne działające jak adiuwanty.

Reakcja anafilaktyczna (IgE lub IgG zależna) w nadwrażliwości pokarmowej

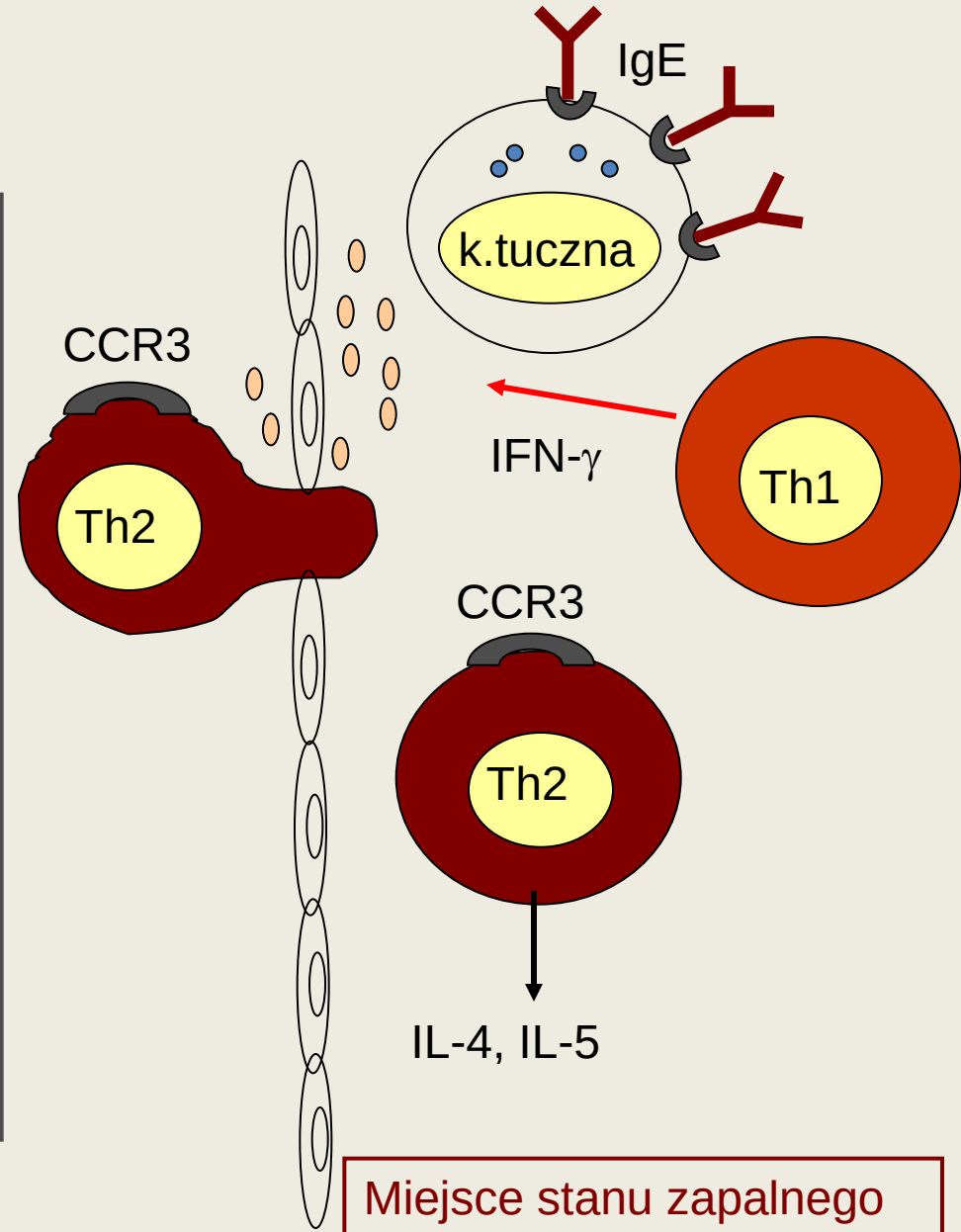
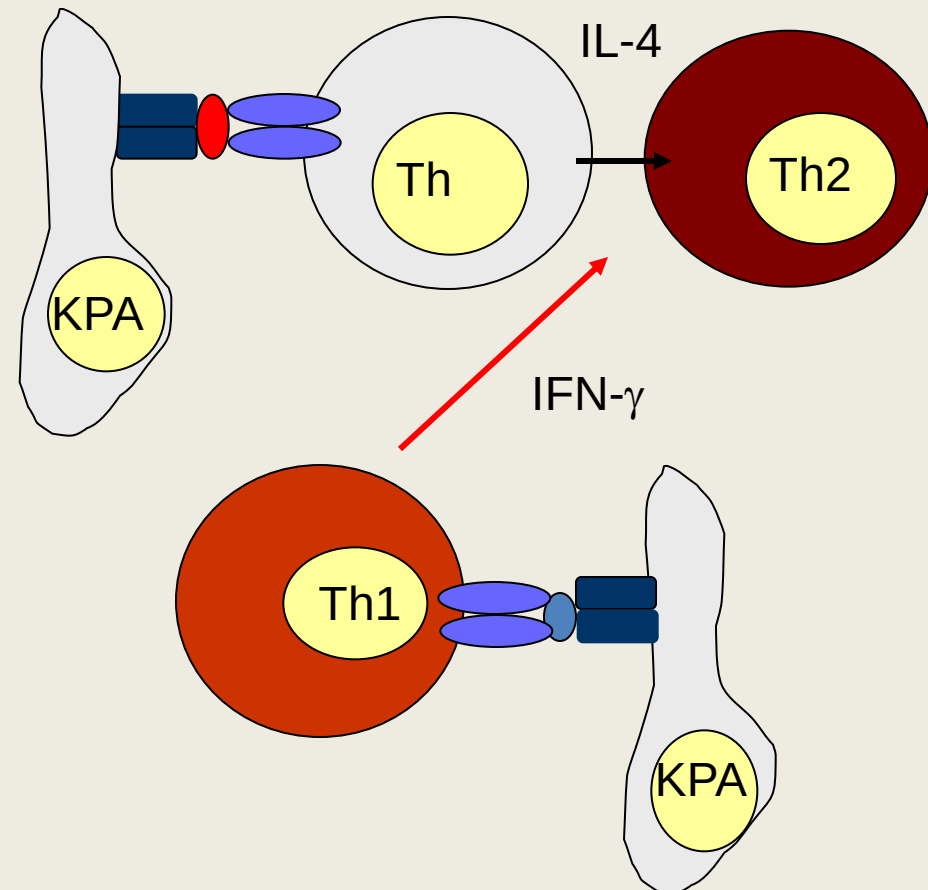


Komentarz do slajdu nr 35:

W reakcji nadwrażliwości typu I zwykle uczestniczą przeciwciała klasy IgE, które aktywują komórki tuczne występujące w tkankach. Aktywowane komórki tuczne wydzielają mediatory reakcji zapalnej. Podobną rolę mogą pełnić makrofagi aktywowane za pośrednictwem przeciwciał IgG i i receptorów dla tych przeciwciał występujących w błonie powierzchniowej komórek. Aktywacja bazofili i neutrofili krwi zachodzi przy udziale przeciwciał IgE i IgG. Stan zapalny w tkankach z udziałem eozynofili i neutrofili utrzymuje się poprzez działanie na te komórki aktywujących cytokin.

Hamowanie alergii przez infekcje indukujące odpowiedź Th1

Węzeł chłonny



Miejsce stanu zapalnego

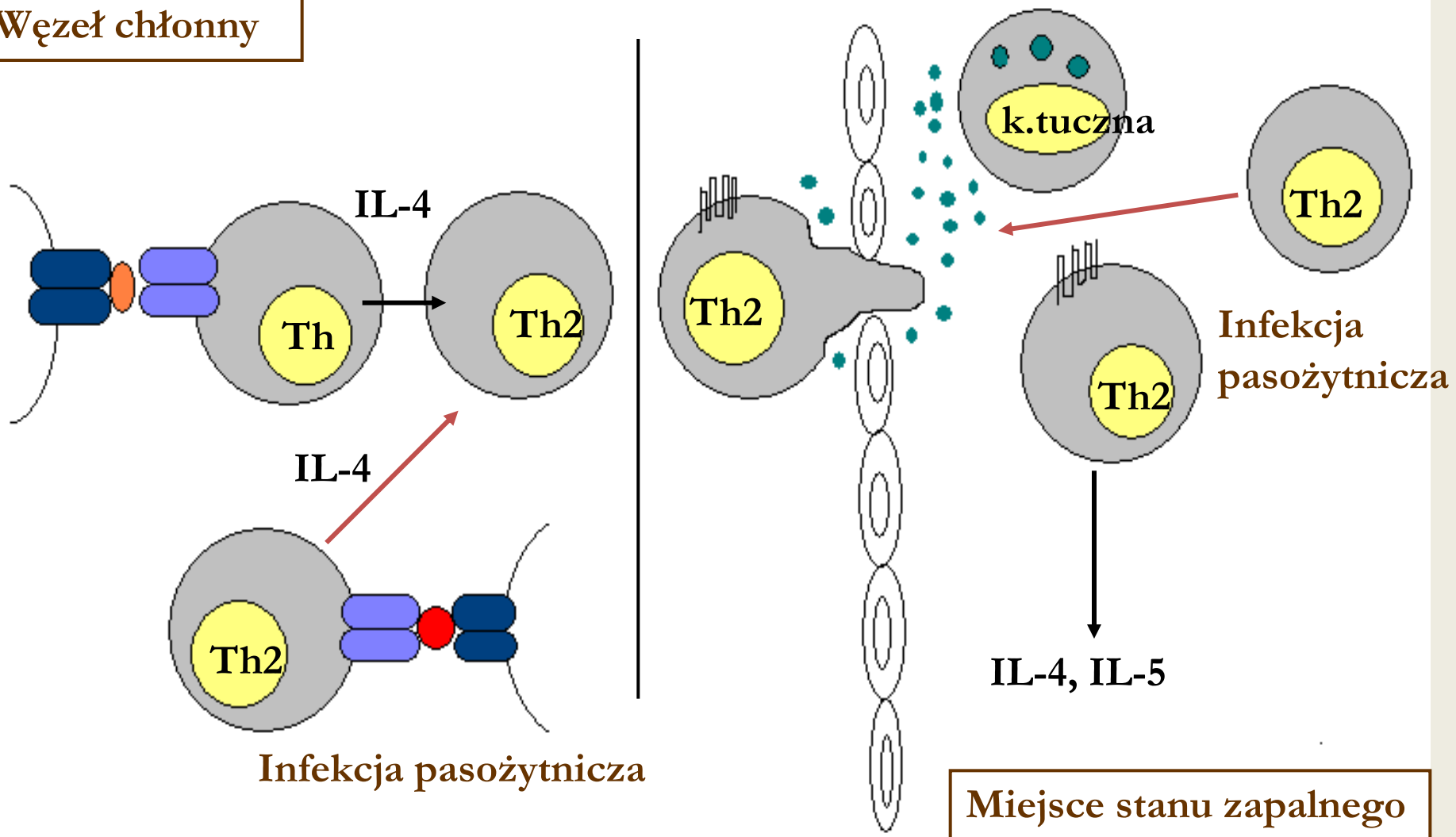
Komentarz do slajdu nr 37:

Hipoteza o hamowaniu alergii przez antygeny patogenów opiera się na założeniu, że dowolny antygen indukujący różnicowanie limfocytów Th1 spowoduje hamowanie aktywności limfocytów Th2, które różnicują wskutek prezentacji epitopów alergenu naiwnym limfocytom T CD4+. Obie populacje limfocytów, Th1 i Th2 produkują cytokiny, które działają wzajemnie hamująco, zatem, interferon gamma syntetyzowany przez limfocyty Th1 będzie hamował syntezę cytokin niezbędnych do różnicowania limfocytów Th2 oraz syntezę cytokin produkowanych przez limfocyty Th2. Taki proces zachodzi w miejscu aktywacji limfocytów T CD4+ naiwnych w węźle chłonnym. W miejscu stanu zapalnego (np. płuca) obecność limfocytów Th1 skutkuje wydzielaniem cytokiny, która hamuje syntezę chemokiny (eotaksyny) produkowanej przez komórki tuczne. Brak tej chemokiny w środowisku tkanki uniemożliwia napływ limfocytów Th2.

Hipoteza ta znalazła potwierdzenie w badaniach na zwierzętach i badaniach klinicznych.

Zwiększenie objawów alergii przez infekcje pasożytnicze

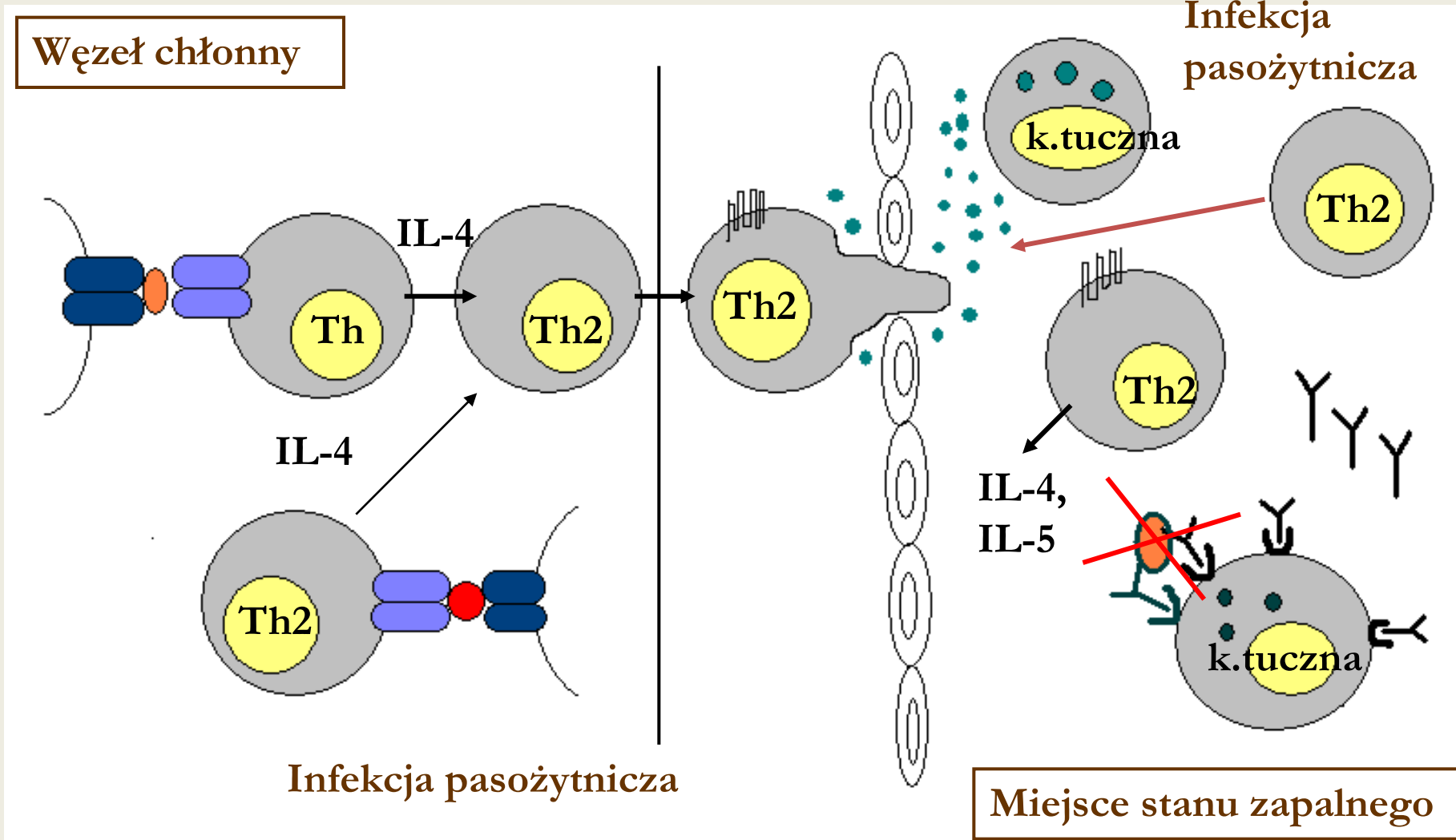
Węzeł chłonny



Przykłady pozytywnej korelacji między infekcjami pasożytniczymi a rozwojem alergii:

-glista ludzka i glista psia zwiększają ryzyko wystąpienia astmy

Zahamowanie alergii przez infekcje pasożytnicze



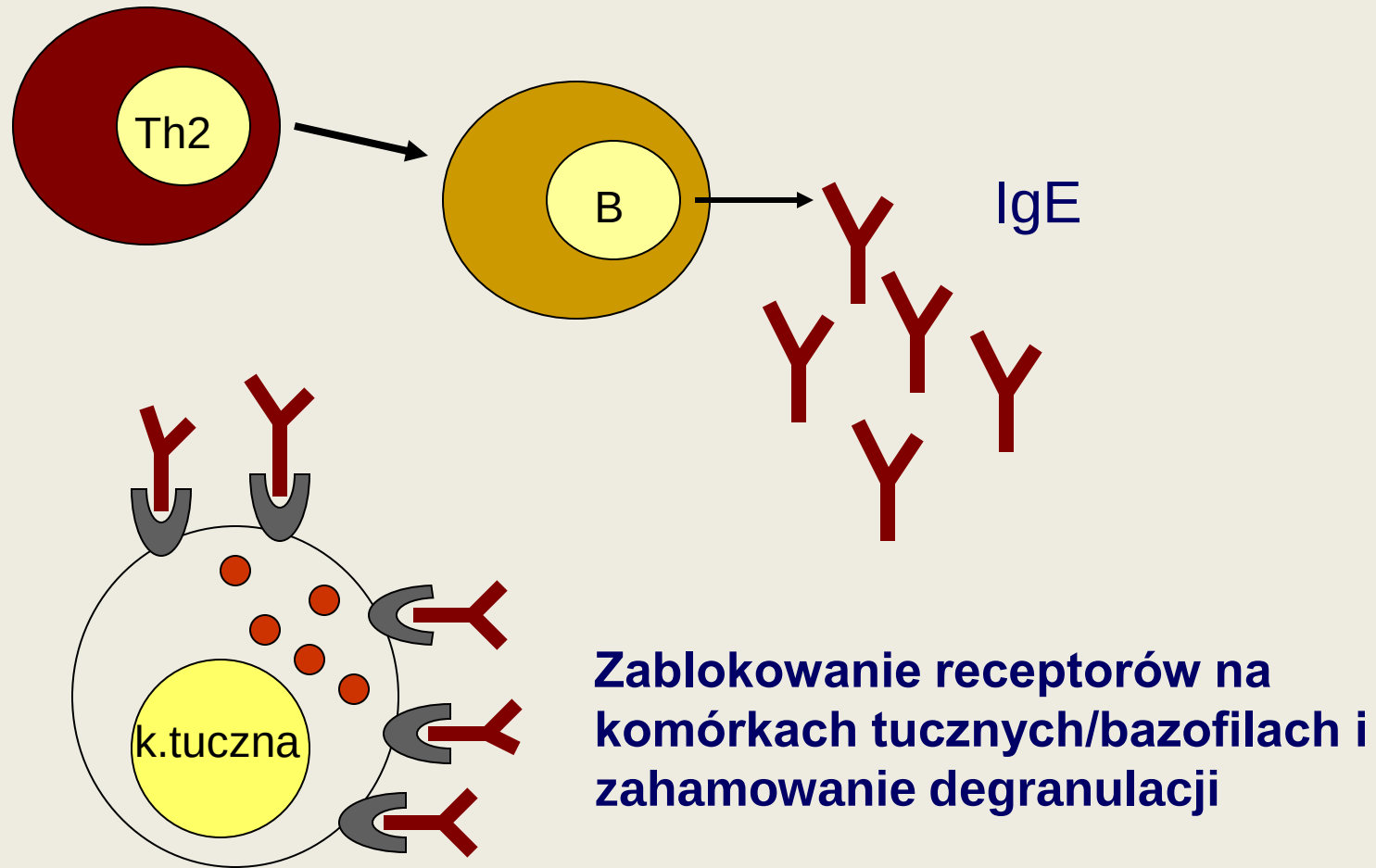
Czy pasożytami można leczyć alergie?

- Infekcje pasożytnicze indukują odpowiedź typu Th2 a mimo to, populacje charakteryzujące się dużym endemicznym poziomem zakażeń pasożytami wykazują małą zapadalność na alergie
- Infekcja owsikami wywołuje efekt ochronny hamujący rozwój astmy oraz hamuje rozwój cukrzycy typu I
- Podanie jaj *Trichuris suis* pacjentom z chorobą Crohna wywoływało krótkotrwałe ustąpienie choroby

➤ Zakażenie robakami wywołuje efekt anty-alergiczny, ale skutki infekcji pasożytami ponosi pacjent.

➤ U osobników charakteryzujących się nadprodukcją IgE (atopowych) silniejsza jest odpowiedź przeciwpasożytnicza, ale w sterylnym świecie, kosztem jest ryzyko alergii, cukrzycy i choroby Crohna.

Zahamowanie alergii przez infekcje pasożytnicze



Komentarz do slajdów nr 39, 41 i 43:

Skoro istnieją wyniki badań wskazujące, że infekcje pasożytnicze mogą wpływać na rozwój alergii lub pogorszenie objawów klinicznych istniejącej alergii, lub też, mogą hamować rozwój alergii, to jak wytłumaczyć to przeciwieństwo?

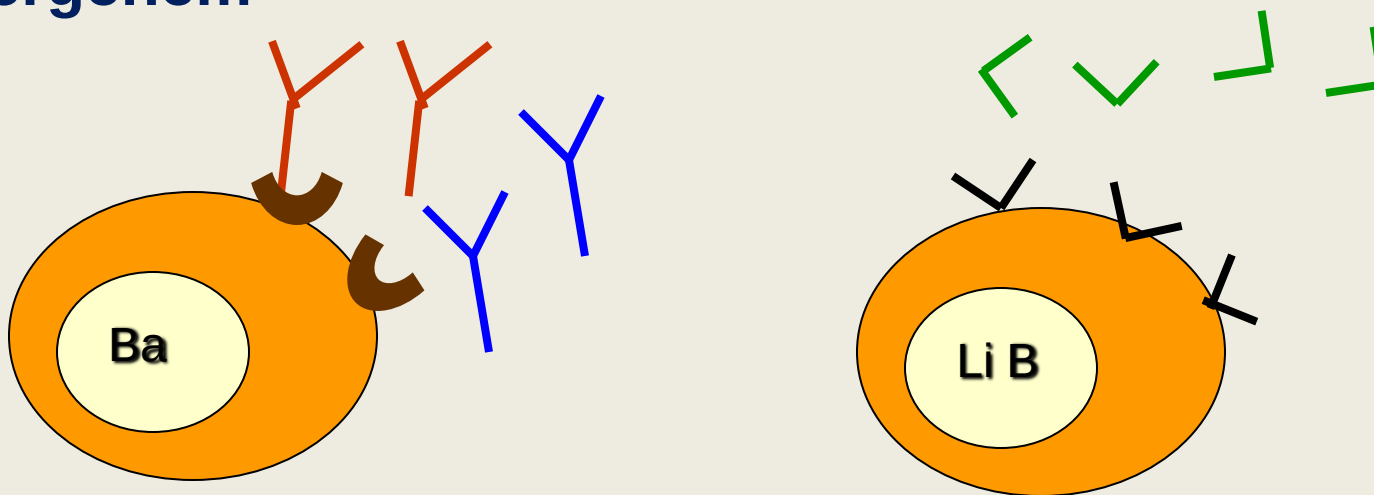
Odpowiedź przeciwpasożytnicza i odpowiedź alergiczna związana jest z syntezą głównie przeciwciał IgE, które wiązane przez receptory komórek tucznych wywołują ich aktywację i wydzielenie mediatorów stanu zapalnego. Obecność przeciwciał IgE przeciwko antygenom pasożytniczym skutkuje ich wiązaniem przez receptory komórek tucznych. Receptory zostają zablokowane i w przypadku przeciwciał IgE nie wykazujących krzyżowej specyficzności (a-Ag pasożytniczy i a-alergen) alergeny nie są wiązane przez przeciwciała i nie dochodzi do aktywacji bazofili w odpowiedzi na alergeny.

Sposoby hamowania/leczenia alergii

Podstawowe terapie:

1/ neutralizacja mediatorów stanu zapalnego (leki anty-histaminowe, antagoniści leukotrienów, glukokortykoidy (kortykosterydy), przeciwciała anti-IgE (Omalizumab, dopuszczony w klinice w 2003, USA), rozpuszczalne receptory dla IL-4

To metody skuteczne w kontroli symptomów alergii, lecz nie hamują jej rozwoju przy ponownym kontakcie z alergenem

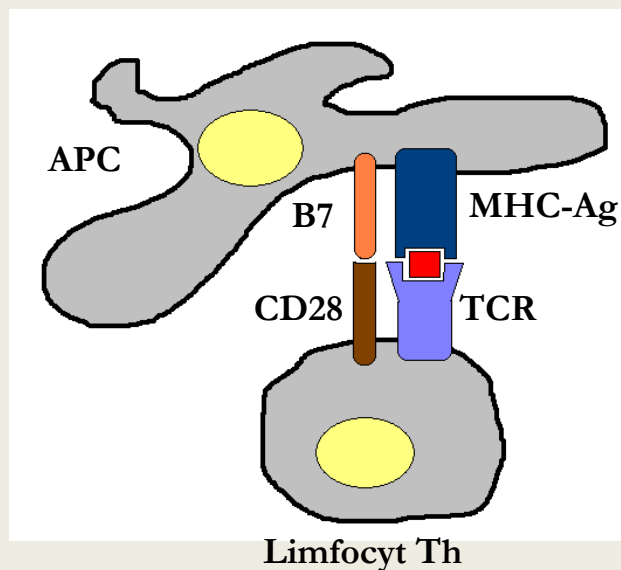


Sposoby hamowania/leczenia alergii

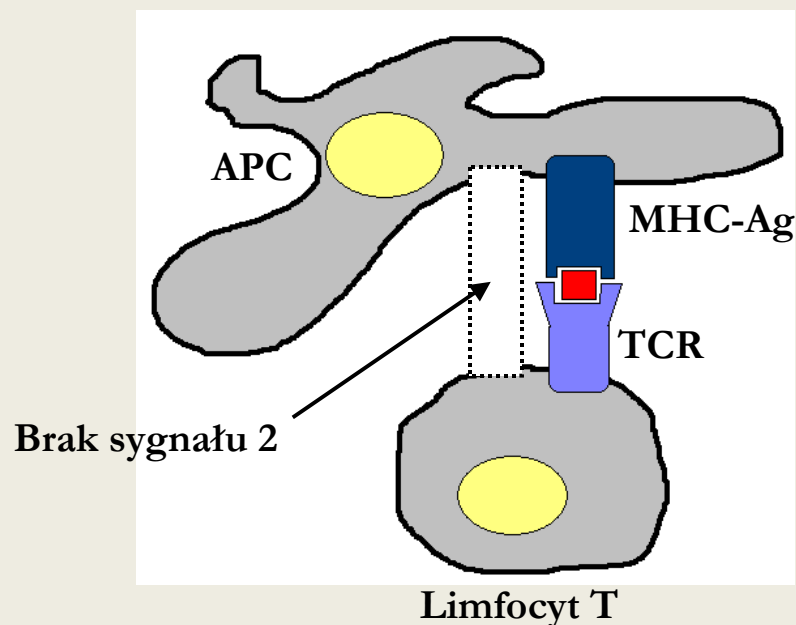
Podstawowe terapie:

2/ immunoterapia – podawanie alergenów prowadzi do rozwoju tolerancji na alergen charakterystycznej dla osobników niealergiczych, terapia odczulenkowa, podawanie zmodyfikowanych alergenów wywołujących pobudzenie limfocytów Th1 zamiast Th2, dochodzi do indukcji syntezy przeciwciał IgG blokujących alergen.

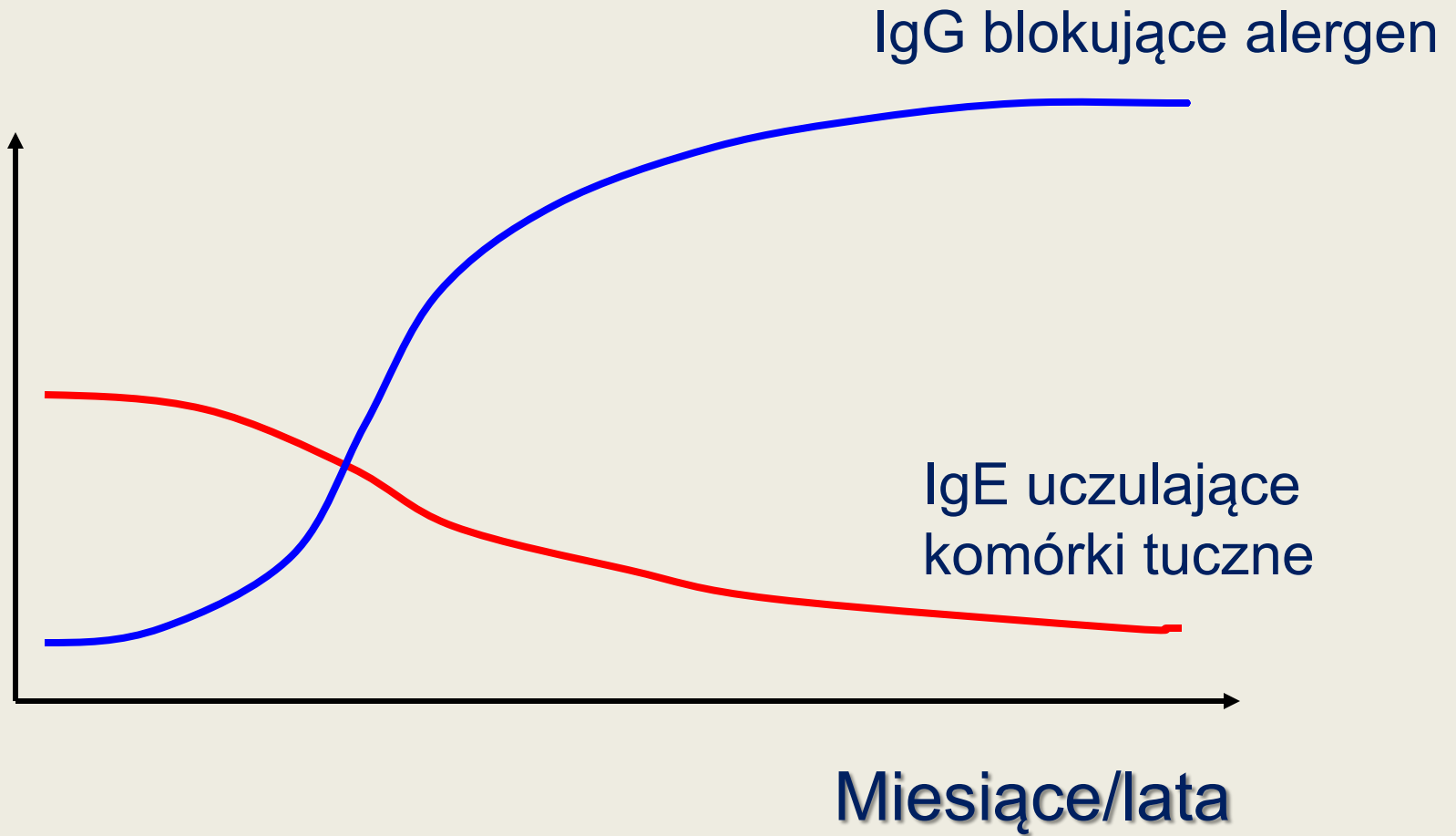
Aktywacja



Anergia

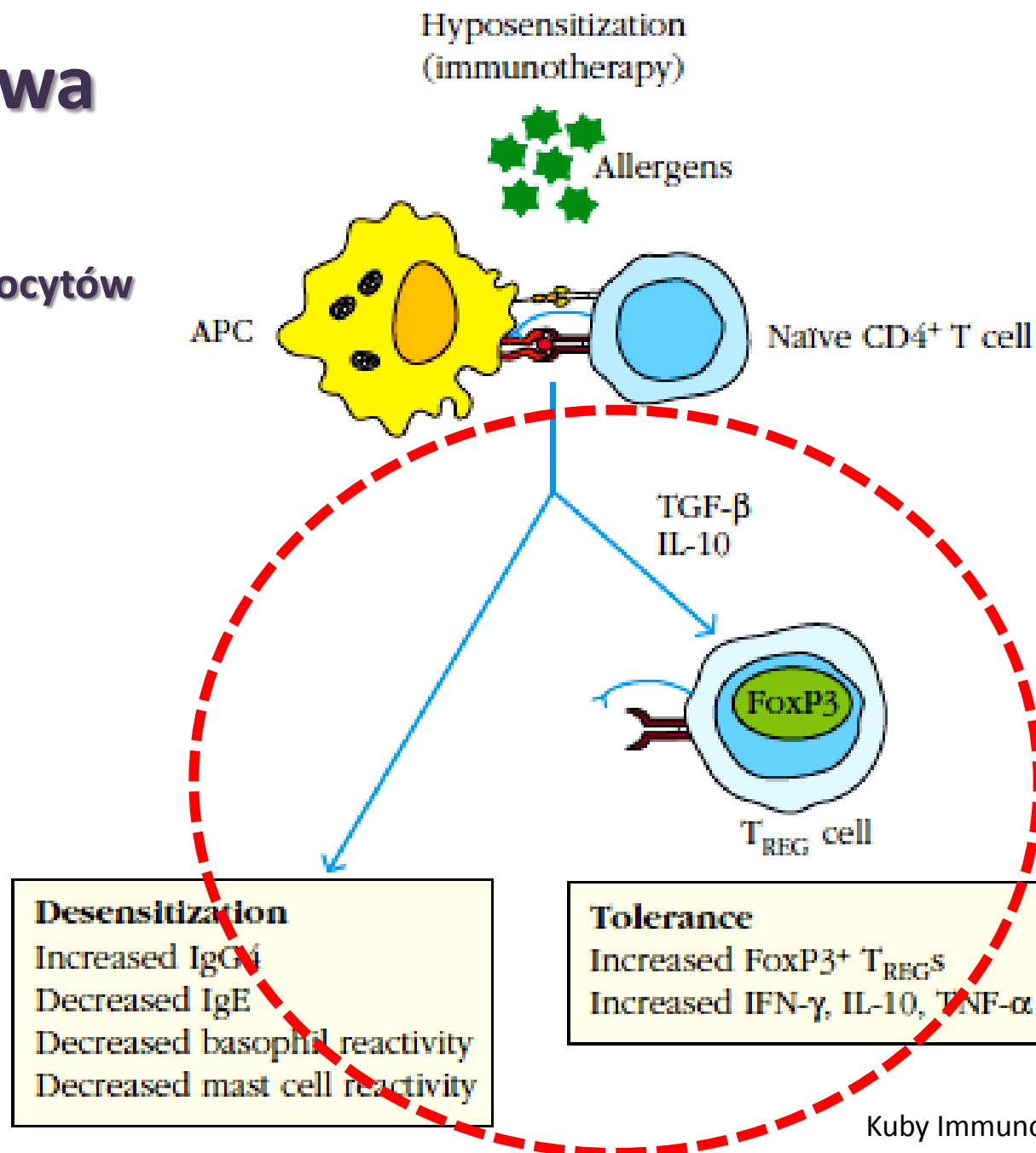


Terapia odczulenkowa

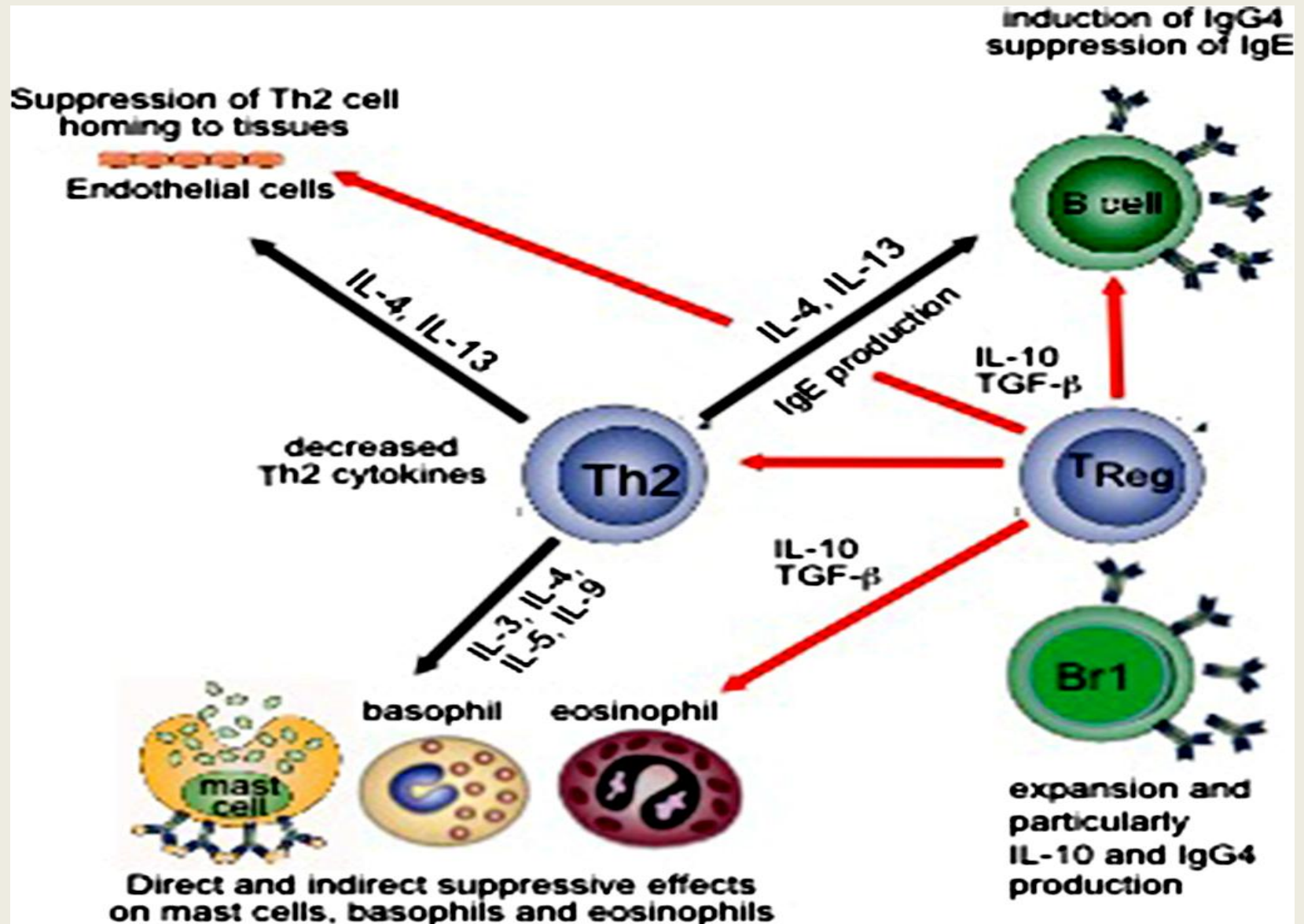


Terapia odczuleniowa c.d.

Indukcja rozwoju limfocytów
Treg



Rola Treg i Breg w hamowaniu alergii



Komentarz do slajdu nr 49:

Limfocyty T regulatorowe i B regulatorowe hamują rozwój alergii.

Decydująca wydaje się rola równowagi aktywności Th2 i Treg. Treg i syntetyzowane przez nie cytokiny hamują aktywność limfocytów Th2 oraz działają supresyjnie na inne komórki docelowe.

Czerwone strzałki wskazują działanie supresyjne limfocytów Treg na:

- limfocyty B (hamowanie syntezy IgE, indukcja syntezy przeciwciał IgG4 i IgA)
- na komórki śródbłonna naczyń krwionośnych poprzez zahamowanie syntezy adhezyn i tym samym zahamowanie migracji limfocytów Th2 do tkanek
- na komórki odporności wrodzonej (komórki tuczne, bazofile, eozynofile) i hamowanie ich aktywacji, na komórki nabłonkowe i hamowanie syntezy TSLP.

Limfocyty regulatorowe Br1 działają supresyjnie poprzez syntezę IL-10 i hamowanie syntezy IgE przez komórki plazmatyczne (zachodzi przełączenie klasy Ig indukcja syntezy IgG4).

Table 2 - Relationship between allergic symptoms and cyclic-nucleotides

Lowering of cyclic-AMP

Stimulation of α -adrenergic receptor
(nor-epinephrin, phenyl-epinephrin)
or
Blocking of β -adrenergic receptor
(propanolol)

Elevation of cyclic-AMP

Stimulation of β -adrenergic receptor
(epinephrine, isoproterenol)
Blocking of α -adrenergic receptor
(phenoxybenzamine)
Inhibition of phosphodiesterase
(theophylline)
Binding of histamine-2 or PGE to
their receptors

Elevation of cyclic-GMP

Stimulation of γ -cholinergic receptor
(acetyl choline, carbacol)

WORSENING OF SYMPTOMS

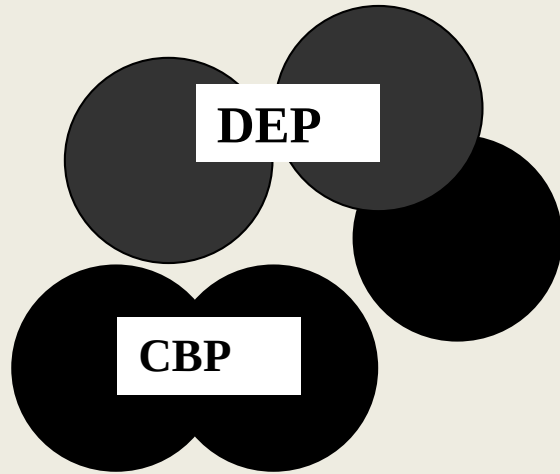
IMPROVEMENT OF SYMPTOMS

**Pyłowe zanieczyszczenia
środowiska: jak
cząsteczki pyłowe
zawieszone w powietrzu
mogą wpływać na rozwój
alergii?**

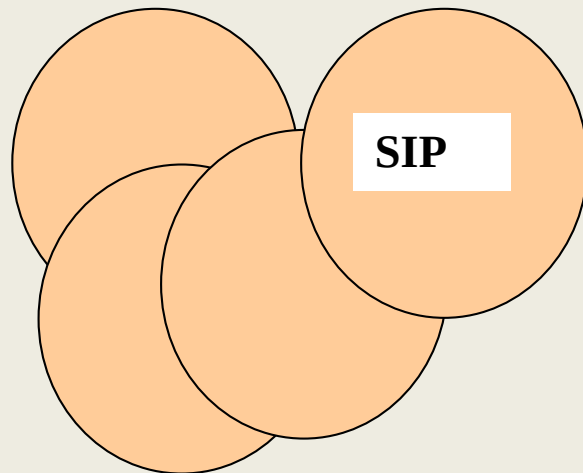
Rodzaje zanieczyszczeń

- aerozole różnych kwasów
- spaliny paliw kopalnych
- azbest
- pyły, sadze, lotne popioły
- metale ciężkie (wchodzące w skład różnych związków)
- tlenki azotu (NO_x)
- tlenki siarki (SO_x)
- ozon
- mieszanina węglowodorów (wielocykliczne węglowodory aromatyczne)

Cząstki występujące w środowisku naturalnym



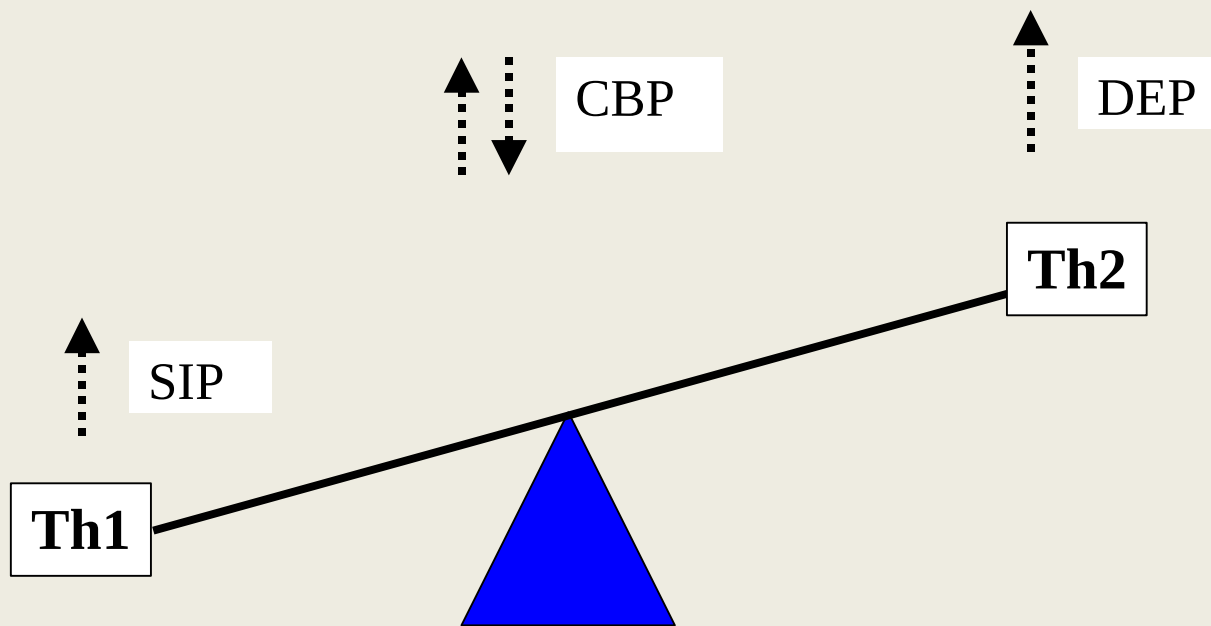
Cząstki węglowe: DEP (diesel exhaust particles); CBP (carbon black particles), występują we frakcji cząstek $<0.1 \mu\text{m}$ i $0.1\text{-}2.5 \mu\text{m}$



SIP (silica particles)-
występują głównie we frakcji
cząstek $2.5\text{-}10 \mu\text{m}$

Charakterystyka cząstek występujących w środowisku naturalnym

Parametry	PM ₁₀	PM _{2.5}
<u>Właściwości fizyczne i chemiczne</u>		
Średnica aerodynamiczna	2.5-10 µm	0.1-2.5 µm
Węgiel organiczny	+	++/+++
Węglany	+++	+
PAH i HAH	+	+/+++
Metale ciężkie	+++	++
Dominujące cząstki	SIP	DEP, CBP
<u>Główne efekty biologiczne</u>		
Właściwości adjuwantu	+	+
Generowanie wolnych rodników	+	++
Uszkodzenia mitochondriów	—	+
Modulacja odpowiedzi Th1/Th2	+	+
Indukcja cytokin prozapalnych	+	+



**Cząstki
występujące w
środowisku
mogą zmieniać
przebieg
odpowiedzi
odpornościowej**

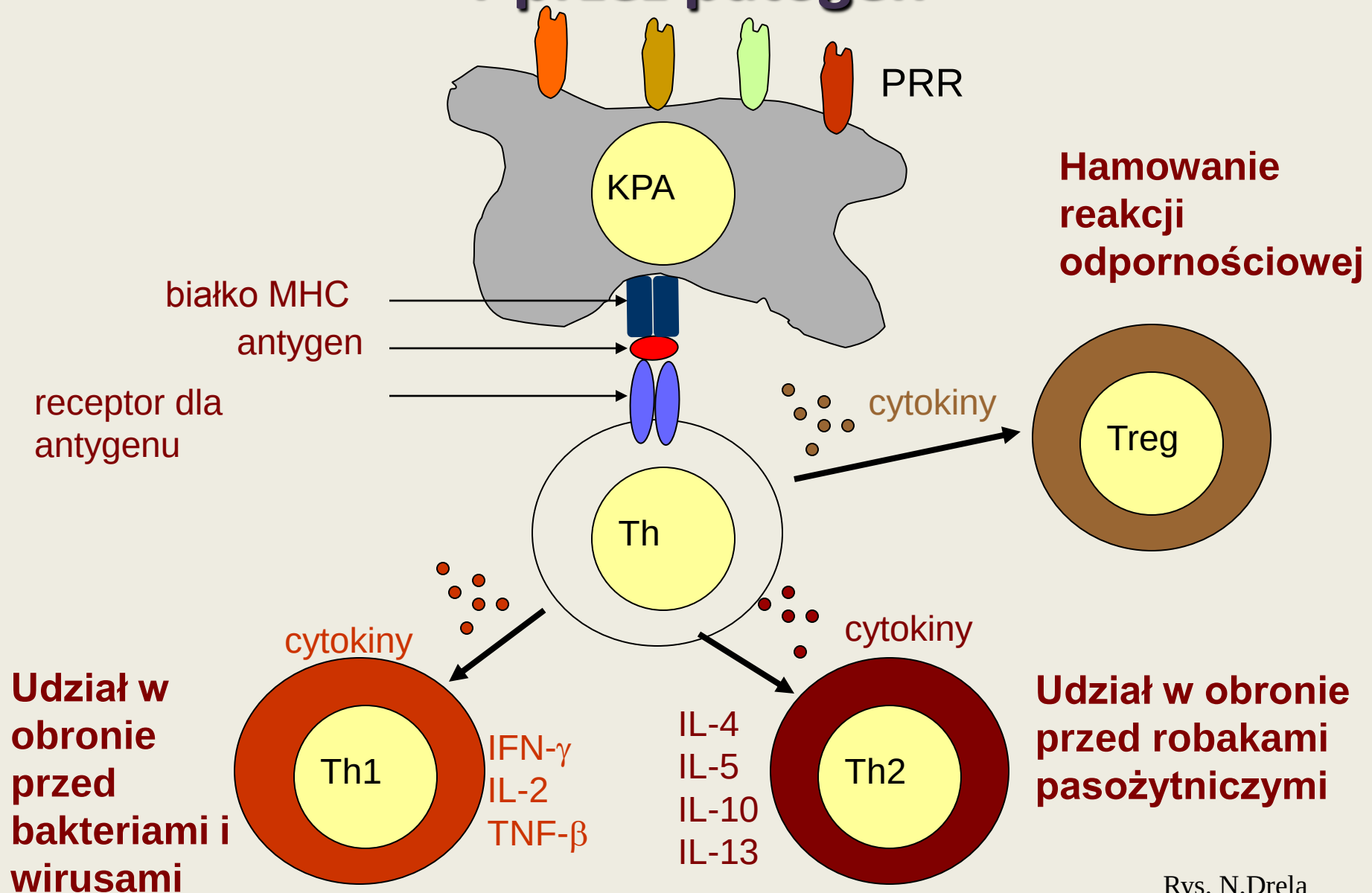
DEP – IgG1, IgE, IL-4, IL-5, IL-10, GM-CSF

SIP – IgG2a, IFN- γ

CBP – IgG1, IgE, IgG2a, IL-2, IL-4, IFN- γ

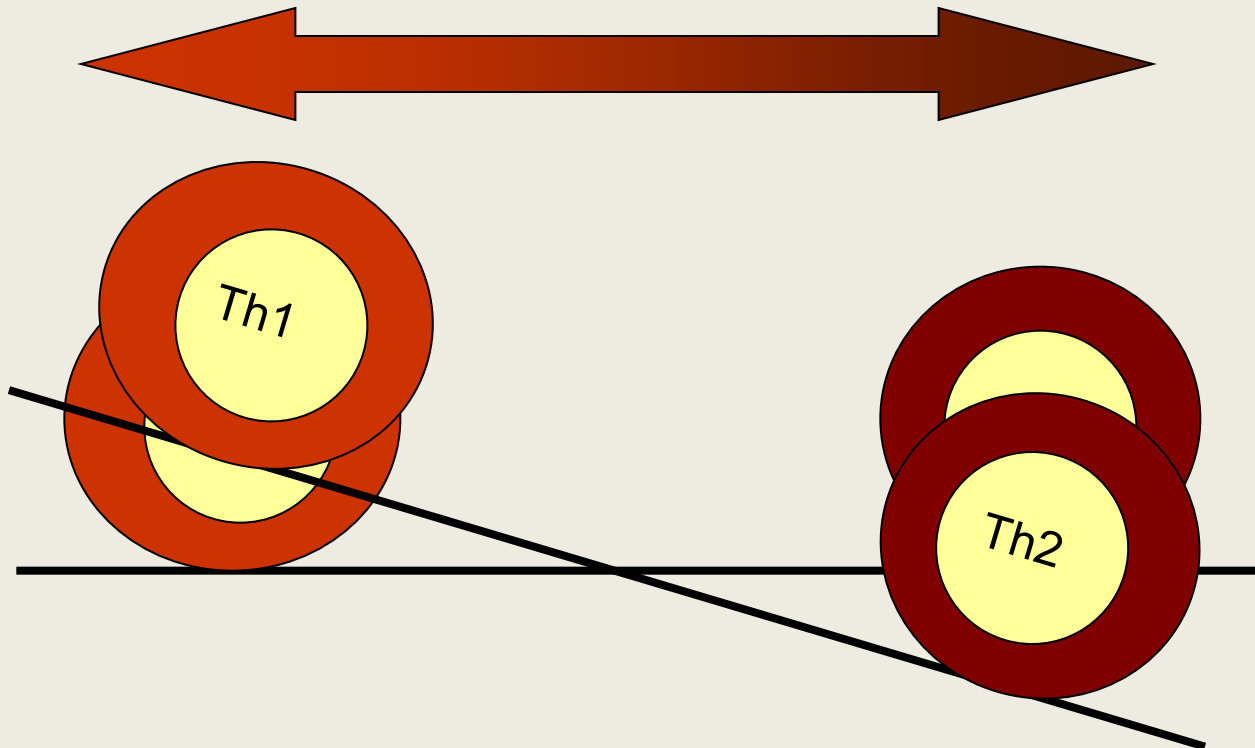
Particulate matter : affects the induction of the immune response, exacerbates allergy.....
affects the homeostasis of the peripheral T cell pool at the stage of thymocyte development

Skutki pobudzenia (aktywacji) limfocytów T przez patogen

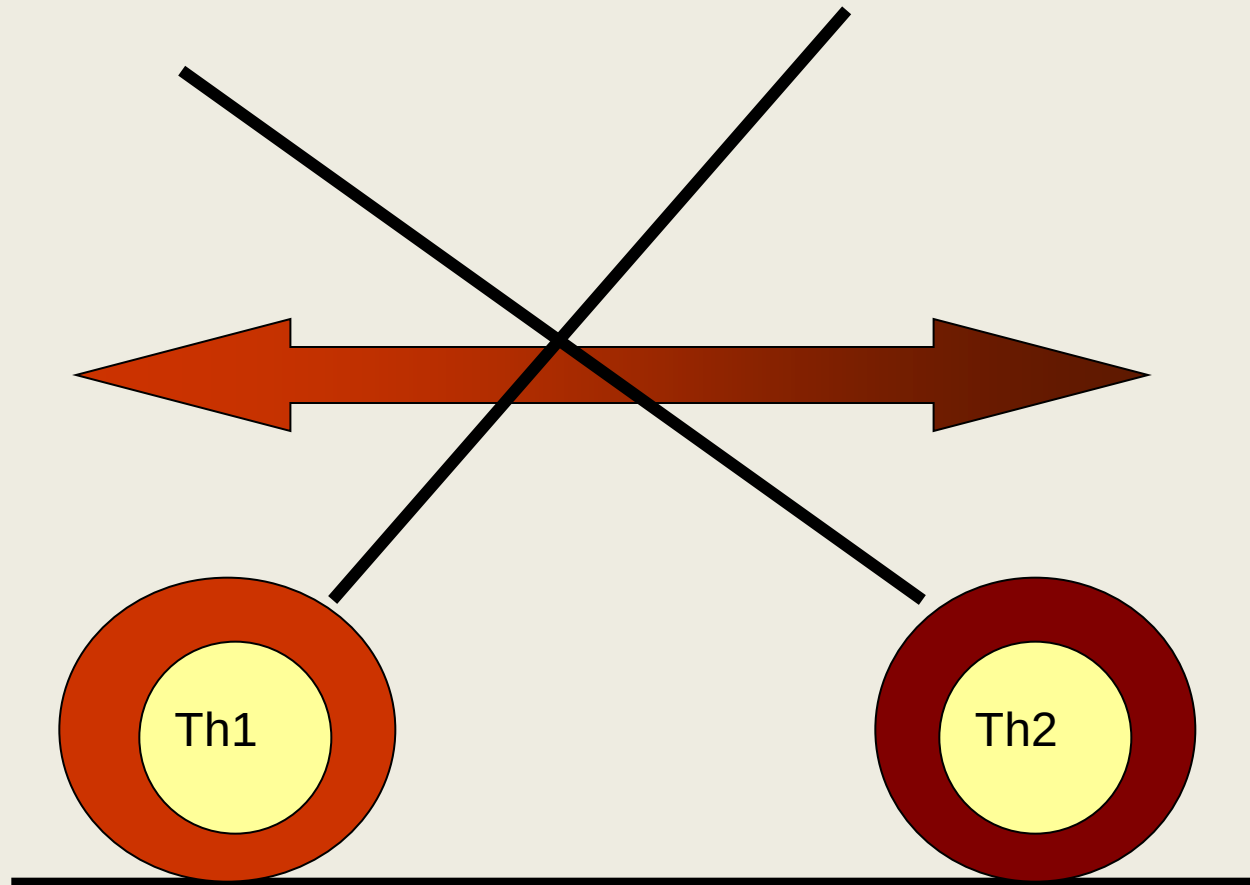


Równowaga Th1/Th2

W układzie odpornościowym utrzymuje się równowaga między odpowiedzią typu Th1 i Th2. W prawidłowo rozwiniętym układzie odpornościowym przeważa odpowiedź typu Th1, co jest skutkiem przewagi bakterii i wirusów w środowisku ssaków.



Równowaga Th1/Th2



Zaburzenie tej równowagi skutkuje ułatwieniem rozwoju alergii lub chorób autoimmunizacyjnych.

Obserwacje z życia wzięte:

środowisko

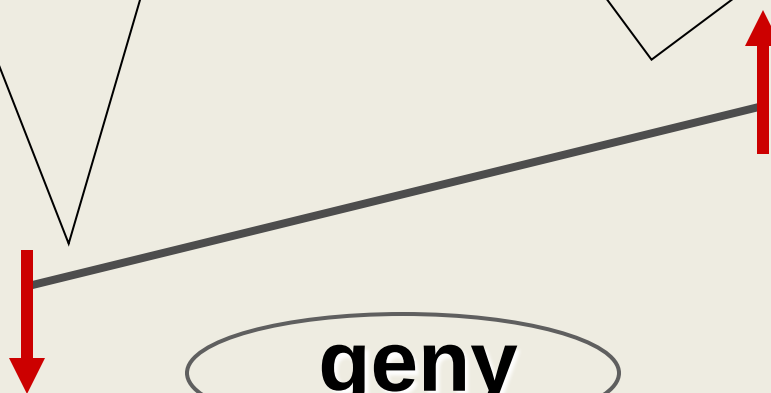
Alergie występują rzadko:

- w krajach rozwijających się
- w rodzinach wieloosobowych o niskim poziomie higieny
- w tradycyjnych wiejskich gospodarstwach

Zwiększenie zachorowalności na alergie zanotowano:

- w krajach rozwiniętych
- w rodzinach małych liczebnie o wysokim standardzie życia i higieny
- wskutek częstego przyjmowania antybiotyków

geny



HIPOTEZA HIGIENY:

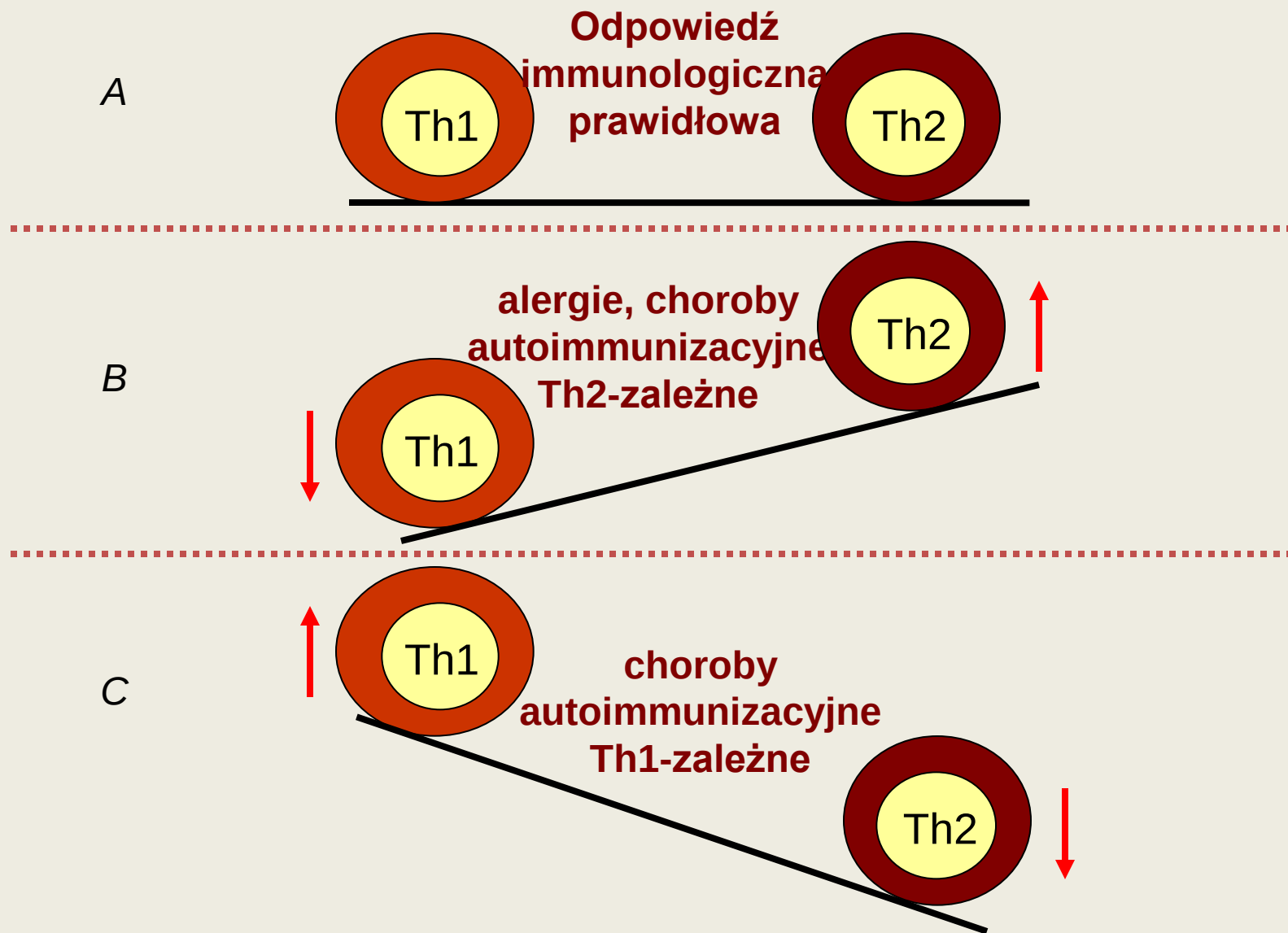
**zmniejszenie zachorowalności
na choroby infekcyjne**

**Brak ekspozycji na patogenne bakterie
i wirusy powoduje przesunięcie równowagi w
układzie odpornościowym w kierunku typu
odpowiedzi ułatwiającej rozwój alergii**

D.P.Strachan, 1989

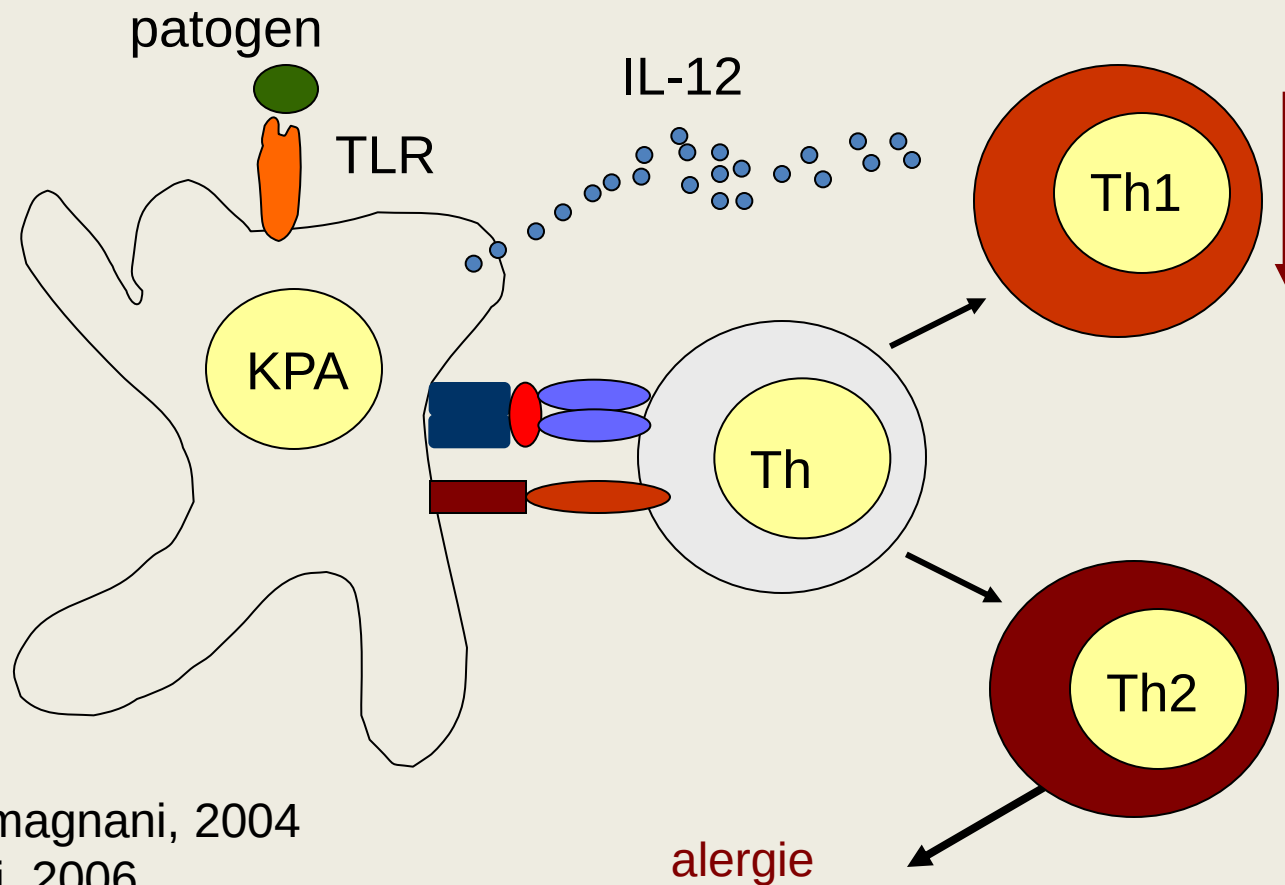
**Nowe podejście do hipotezy higieny wskazuje
na rolę mikrobioty jelitowej w utrzymaniu
tolerancji na antygeny pokarmowe i
środowiskowe niepochozące od patogenów**

Równowaga Th1/Th2 i skutki jej zaburzenia



Udział patogenów w regulacji Th1/Th2

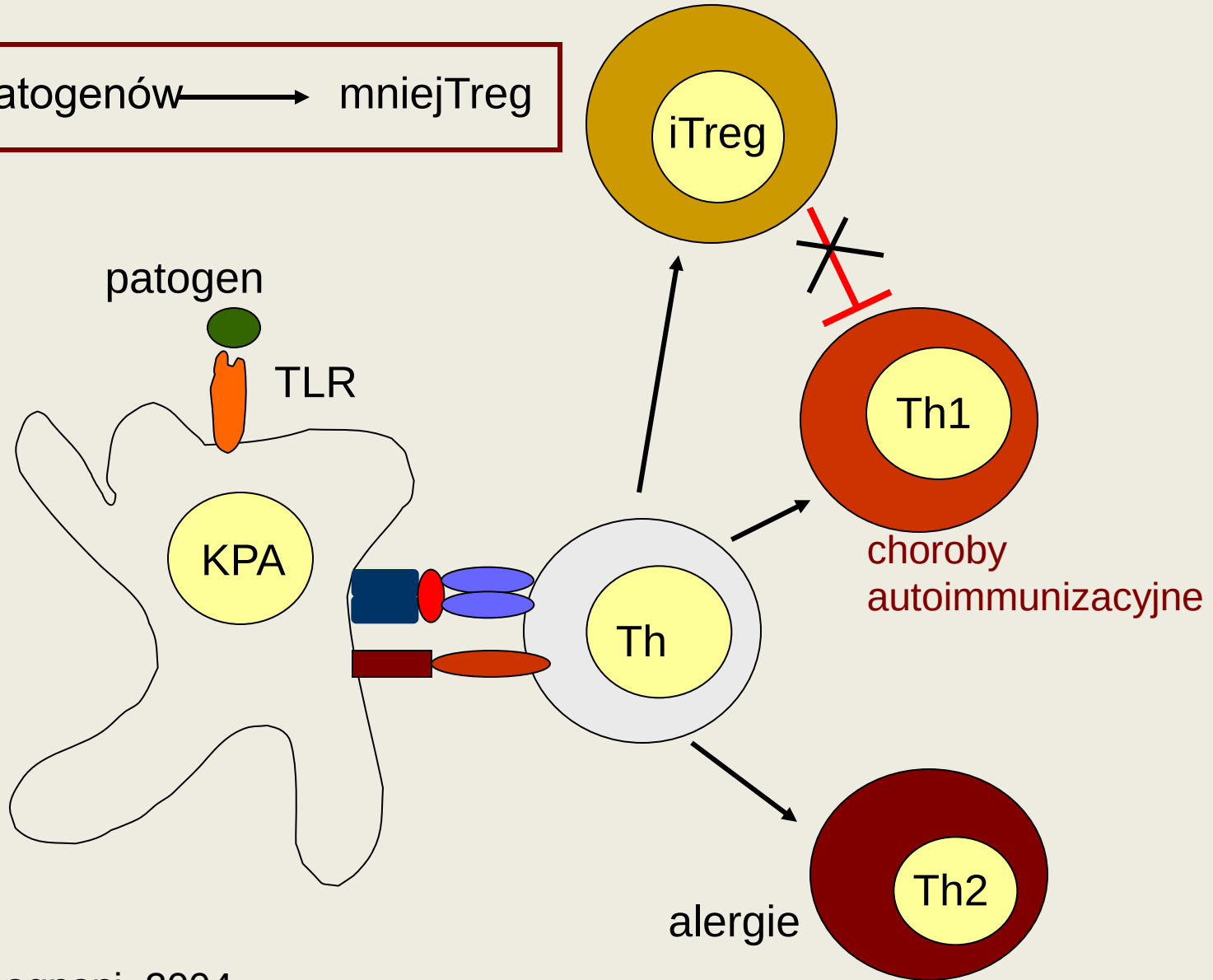
mniej patogenów → mniej IL-12 → różnicowanie Th1 ↓



wg S. Romagnani, 2004
D. Vercelli, 2006

Udział patogenów w regulacji Th1/Treg

mniej patogenów → mniej Treg

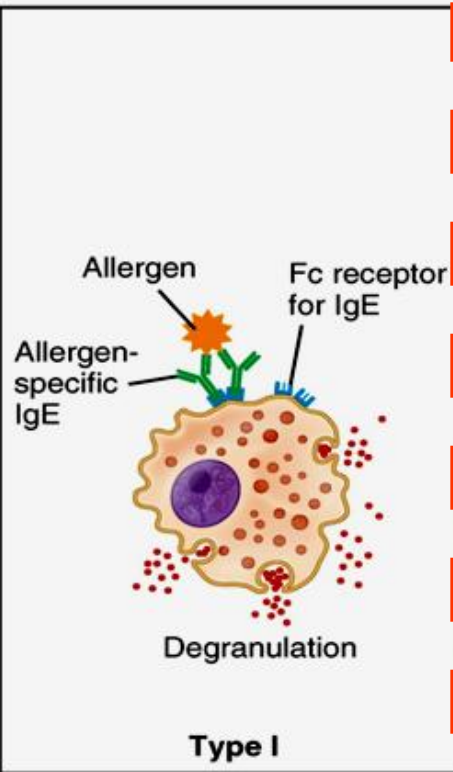
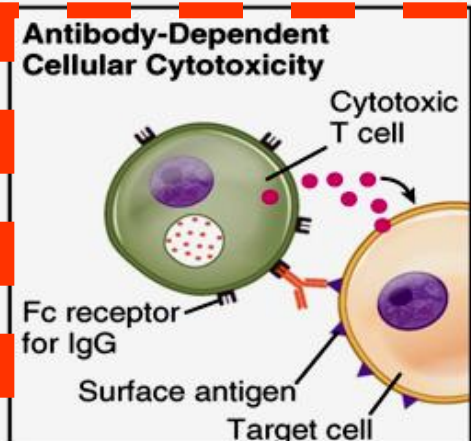
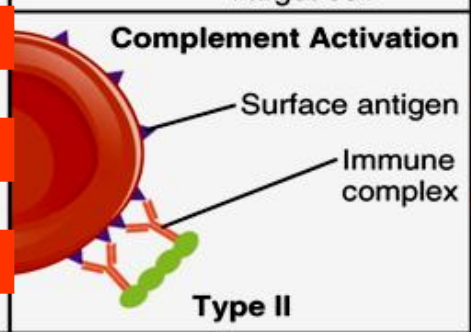
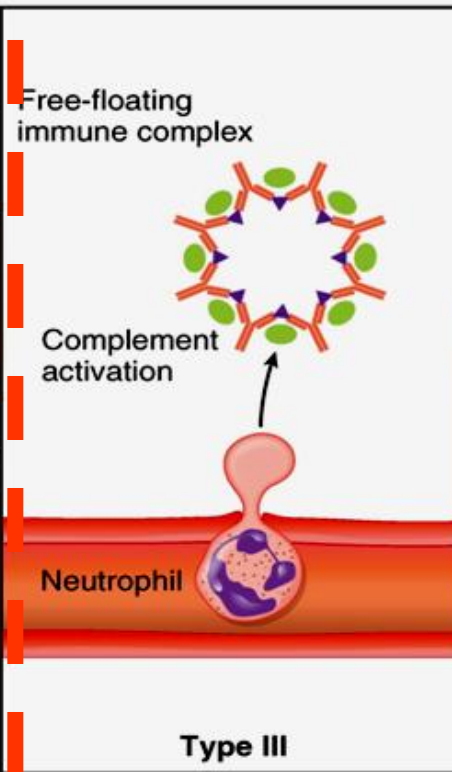
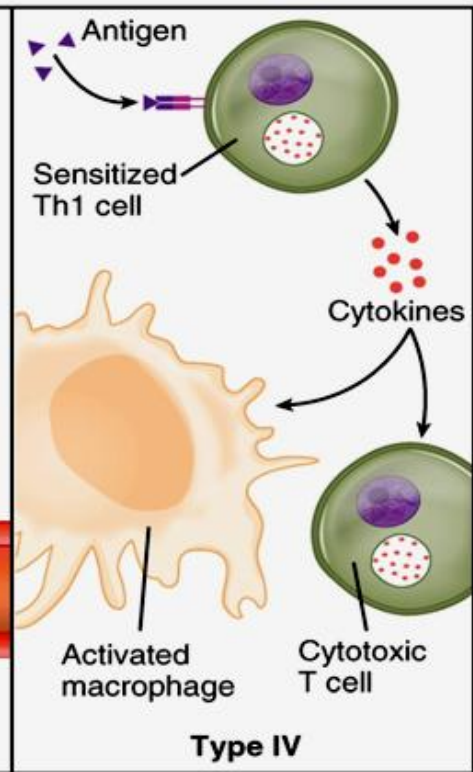


wg S. Romagnani, 2004

Rys. N.Drela

Typ II nadwrażliwości



 Type I	Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity  Complement Activation  Type II	Free-floating immune complex  Type III	Cell-Mediated Hypersensitivity  Type IV
IgE-Mediated Hypersensitivity	IgG-Mediated Cytotoxic Hypersensitivity	Immune Complex-Mediated Hypersensitivity	Cell-Mediated Hypersensitivity
IgE is bound to mast cells via its Fc portion. When an allergen binds to these antibodies, crosslinking of IgE induces degranulation.	Cells are destroyed by bound antibody, either by activation of complement or by a cytotoxic T cell with an Fc receptor for the antibody (ADCC)	Antigen-antibody complexes are deposited in tissues, causing activation of complement, which attracts neutrophils to the site	Th1 cells secrete cytokines, which activate macrophages and cytotoxic T cells and can cause macrophage accumulation at the site
Causes localized and systemic anaphylaxis, seasonal allergies including hay fever, food allergies such as those to shellfish and peanuts, hives, and eczema	Red blood cells destroyed by complement and antibody during a transfusion of mismatched blood type or during erythroblastosis fetalis	Most common forms of immune complex disease are seen in glomerulonephritis, rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus	Most common forms are contact dermatitis, tuberculin reaction, autoimmune diseases such as diabetes mellitus type I, multiple sclerosis, and rheumatoid arthritis

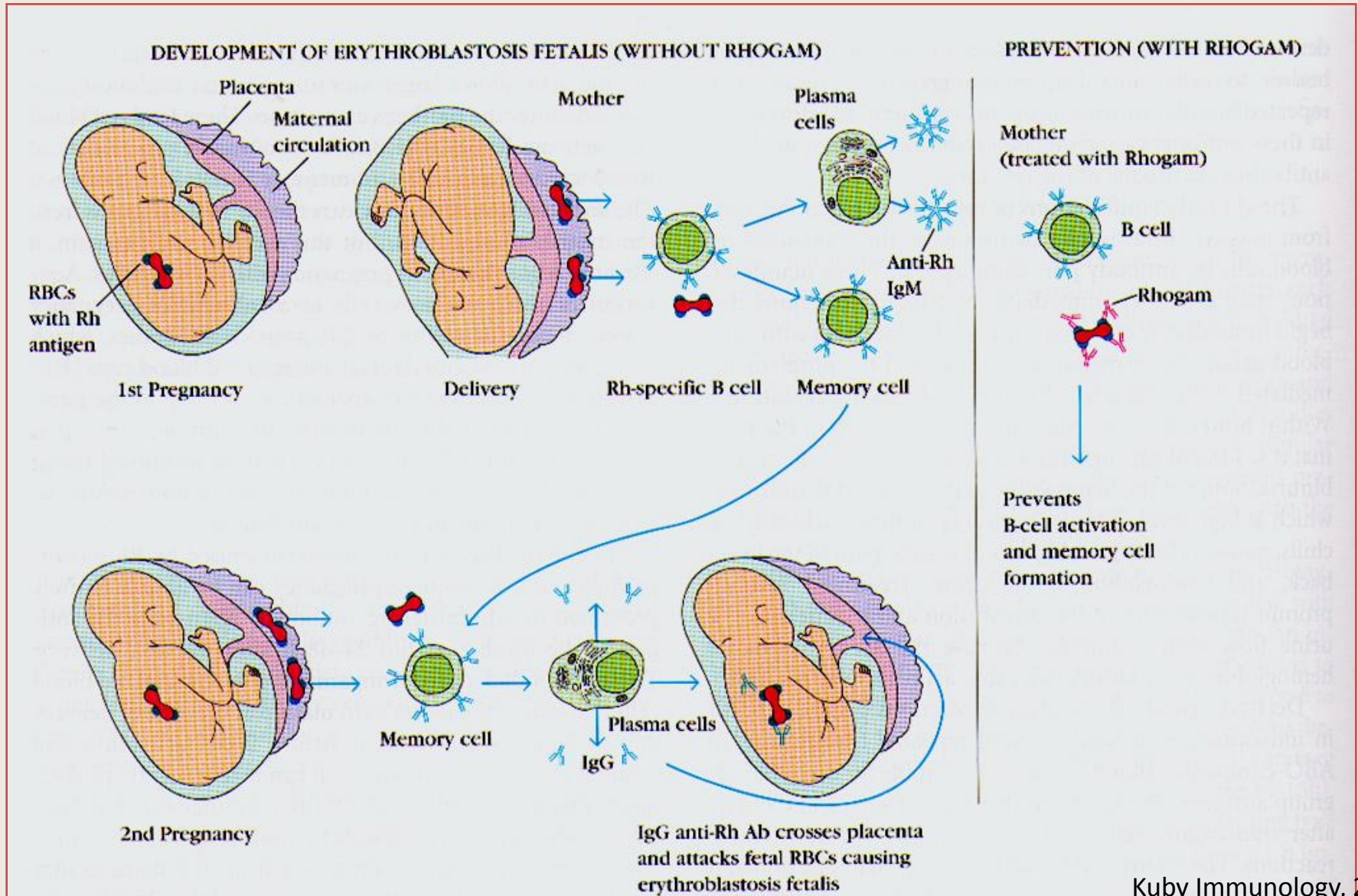
Typ II nadwrażliwości – przykłady

Odpowiedź na antygeny krwinkowe, reakcja poprzetoczeniowa (AB0, Rh, Kidd, Kell, Duffy)

Anemia hemolityczna noworodków i indukowana lekami (penicylina, streptomycyna, cefalosporyna)

Odpowiedź na własne antygeny (choroby autoimmunizacyjne)

Typ II nadwrażliwości – typ cytotoksyczny, choroba hemolityczna noworodków

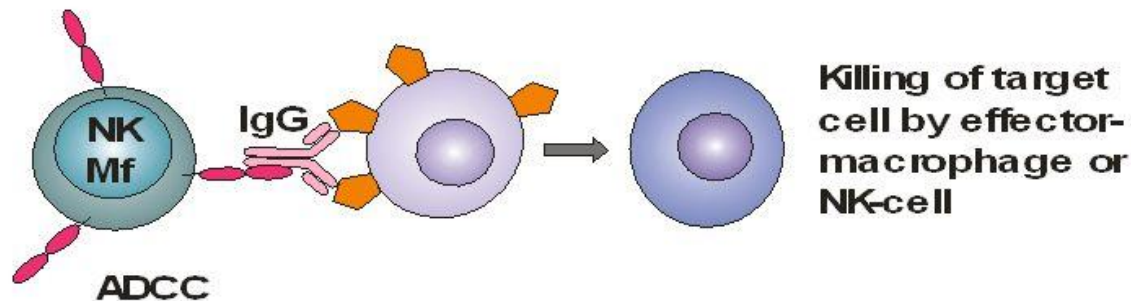


Komentarz do slajdu nr 67:

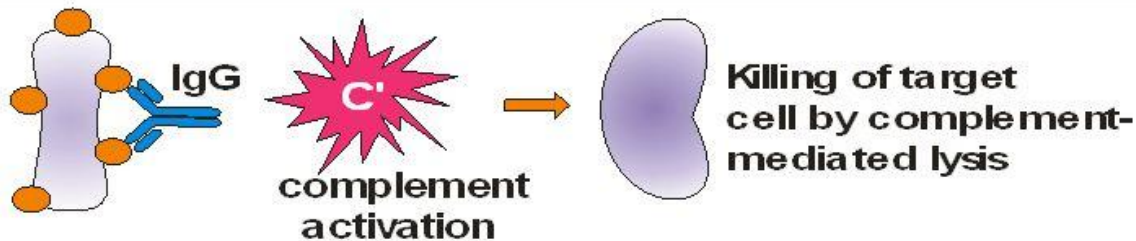
Choroba hemolityczna noworodków może wystąpić gdy przeciwciała IgG matki przedostające się do organizmu płodu przez łożysko są specyficzne przeciwko antygenom krwinkowym płodu. Objawy kliniczne choroby mogą być nawet śmiertelne. Najczęściej dochodzi do hemolizy erytrocytów płodu w przypadku niezgodności Rh (krwinki matki i płodu wykazują ekspresję odmiennych alleli antygeny Rh; ekspresja allelu D określana jest jako Rh+). W czasie ciąży mieszanie erytrocytów matki i płodu jest uniemożliwione przez komórki części łożyska (trofoblast). Pierwsza ciąża zwykle nie stanowi zagrożenia dla płodu w przypadku niezgodności Rh (krwinki matki Rh-, płodu Rh+). Jednakże, podczas porodu, oddzielenie łożyska od ściany macicy umożliwia przedostanie się krwi pępowinowej do krążenia matki. Stwarza to warunki do aktywacji limfocytów B przez antygen krwinkowy i syntezę przeciwciał anti-Rh. Przeciwciała są klasy IgM, a więc nie przedostają się przez łożysko. Przeciwciała tworzą kompleksy z krwinkami Rh+ i je niszczą w drodze aktywacji dopełniacza. Pozostaje jednak pamięć immunologiczna i ponowny kontakt z antygenem Rh indukuje syntezę przeciwciał IgG, które jak wiemy, przenikają przez łożysko. Zatem mikrourazy łożyska podczas drugiej „konfliktowej ciąży” mogą stanowić zagrożenie dla krwinek płodu Rh+. Dodatkowym zagrożeniem dla płodu jest możliwość odkładania się w mózgu bilirubiny (rozpuszczalna w tłuszczach bilirubina powoduje uszkodzenia tkanki mózgowej). Można zapobiegać rozwojowi choroby hemolitycznej noworodków w kolejnych ciążach poprzez podawanie matce przeciwciał anti-Rh około 28 tygodnia ciąży, a wcześniej między 24-48 godziną po pierwszym porodzie.

Typ II nadwrażliwości – mechanizmy niszczenia tkanek

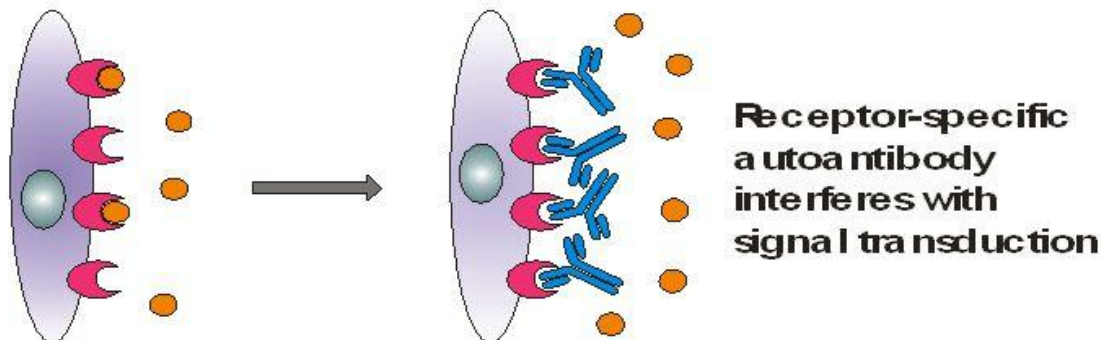
MECHANISMS OF TYPE II HYPERSENSITIVITY REACTIONS



Cytotoksyczność
zależna od
przeciwciał

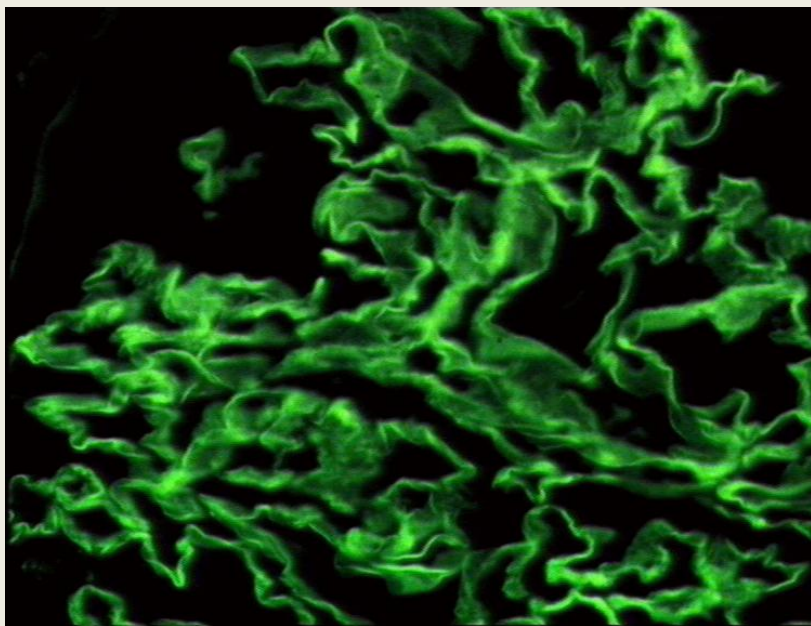


Aktywacja
dopełniacza

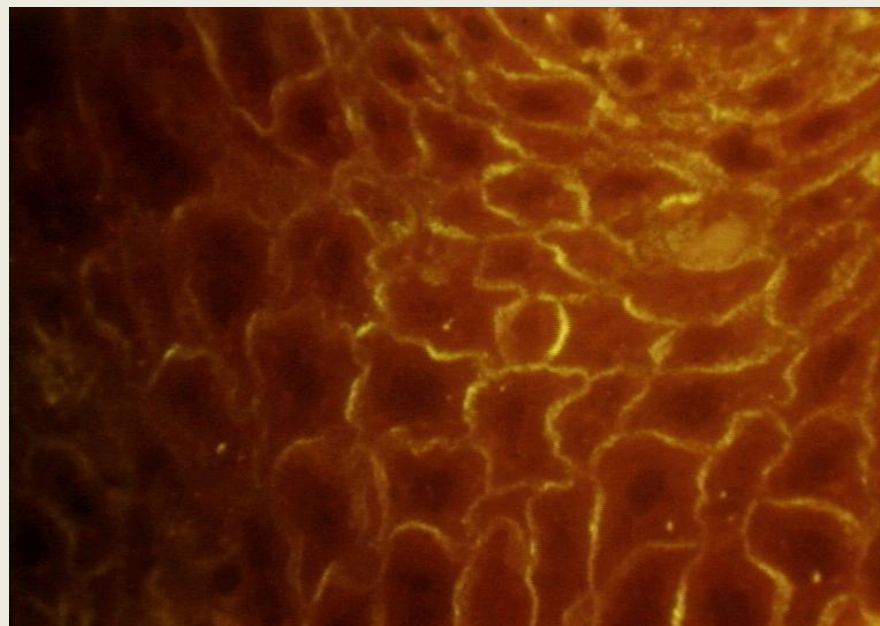


Inaktywacja
biologicznie
aktywnych
cząsteczek

Lokalizacja przeciwciał w tkankach



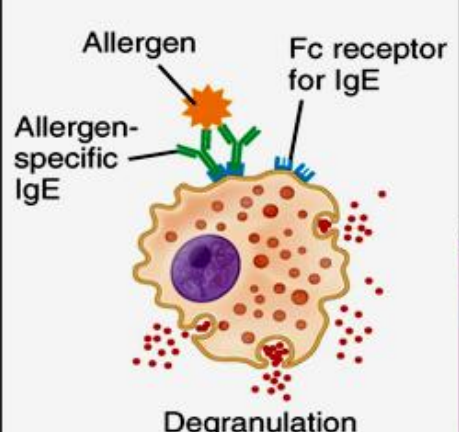
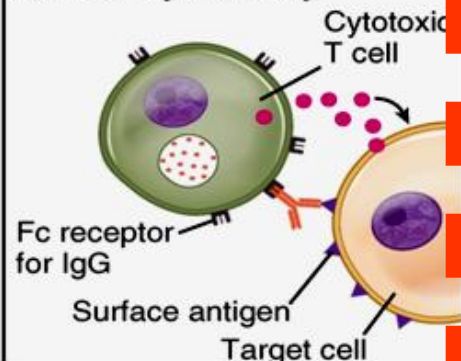
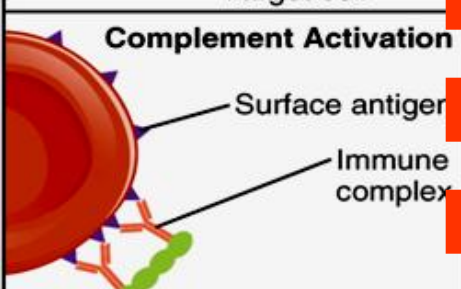
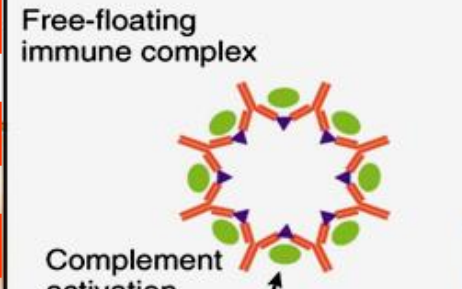
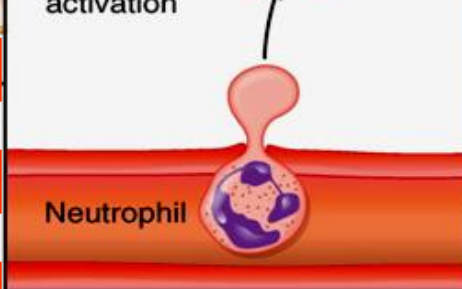
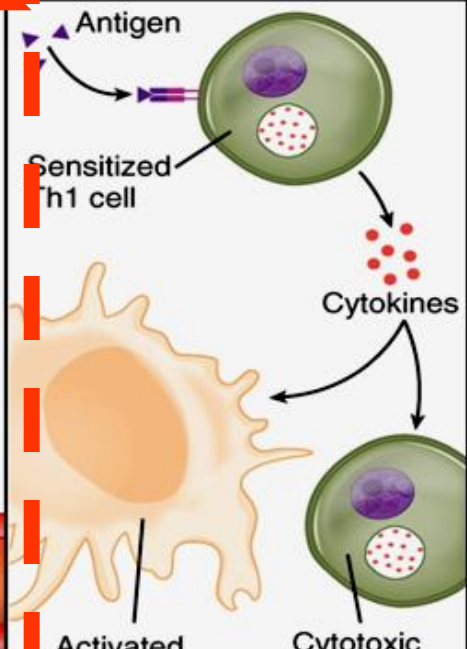
**Choroba Goodpasture'a
(układowe zapalenie
naczyń, przeciwciała
przeciwko błonie
podstawnej naczyń
krwionośnych, nerki, płuca)**

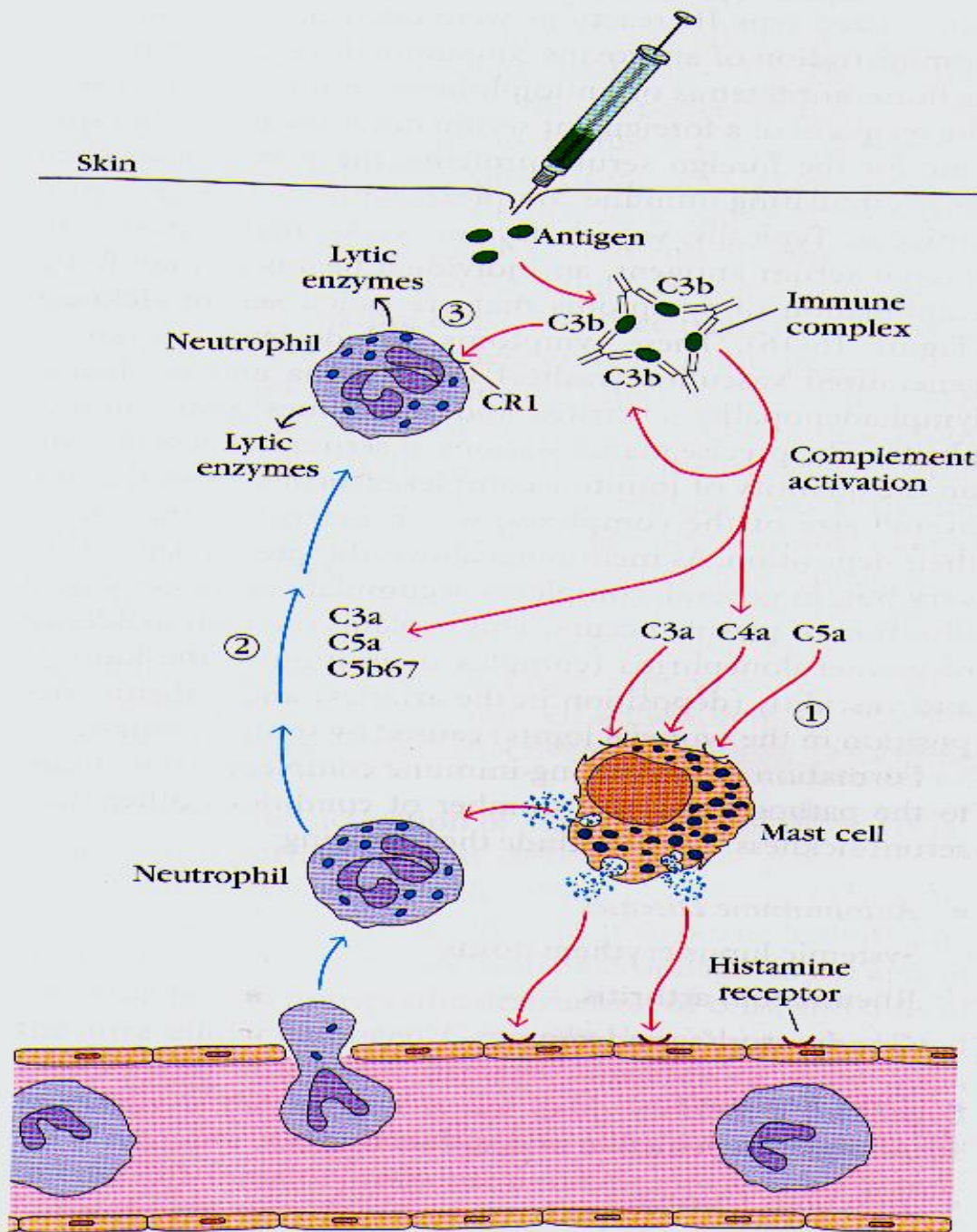


**Pemphigus vulgaris (pęcherzyca
zwykła, utrata przylegania
komórek nabłonka, naskórka,
przeciwciała przeciwko
desmogleinie, złogi IgG na
powierzchni keratynocytów)**

Typ III nadwrażliwości



 Type I	Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity  Complement Activation  Type II	Free-floating immune complex  Complement activation  Type III	Antigen  Type IV
IgE-Mediated Hypersensitivity	IgG-Mediated Cytotoxic Hypersensitivity	Immune Complex-Mediated Hypersensitivity	Cell-Mediated Hypersensitivity
IgE is bound to mast cells via its Fc portion. When an allergen binds to these antibodies, crosslinking of IgE induces degranulation.	Cells are destroyed by bound antibody, either by activation of complement or by a cytotoxic T cell with an Fc receptor for the antibody (ADCC)	Antigen-antibody complexes are deposited in tissues, causing activation of complement, which attracts neutrophils to the site	Th1 cells secrete cytokines, which activate macrophages and cytotoxic T cells and can cause macrophage accumulation at the site
Causes localized and systemic anaphylaxis, seasonal allergies including hay fever, food allergies such as those to shellfish and peanuts, hives, and eczema	Red blood cells destroyed by complement and antibody during a transfusion of mismatched blood type or during erythroblastosis fetalis	Most common forms of immune complex disease are seen in glomerulonephritis, rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus	Most common forms are contact dermatitis, tuberculin reaction, autoimmune diseases such as diabetes mellitus type I, multiple sclerosis, and rheumatoid arthritis



Typ III
nadwrażliwości –
reakcja Arthusa
 (reakcja na antygeny
 bakteryjne, grzybicze,
 białka zawarte w
 odchodach ptasich
 („płuco farmera”,
 reakcja rozwija się w
 płucach), także jad
 owadów)

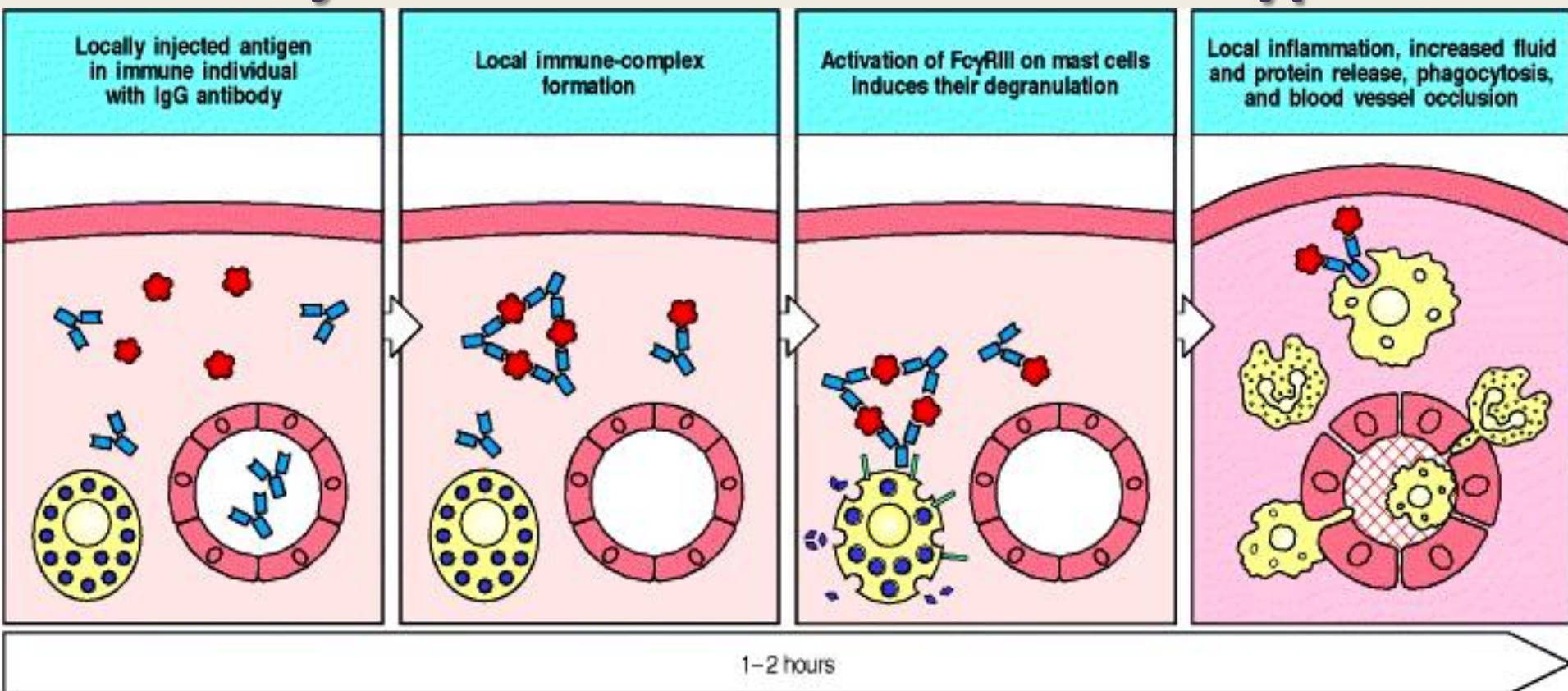
Komentarz do slajdu nr 72:

Tworzenie kompleksów immunologicznych jest prawidłową częścią odporności nabytej. Jeżeli występują w formie rozpuszczalnej to są fagocytowane przez komórki żerne. Jeżeli występują na powierzchni komórki, to stanowi ona cel ataku dopełniacza i niszczona jest komórka. Zdarza się, że kompleksy immunologiczne nie są skutecznie usuwane i gromadzą się na ścianie naczyń krwionośnych lub tkankach innych narządów. Wystąpienie nadwrażliwości typu III ułatwiają następują okoliczności:

- cechy antygeny, który tworzy kompleksy immunologiczne tworzące sieć
- cecha antygeny polegająca na szczególnym jego powinowactwie do określonej tkanki
- duży ładunek elektryczny cząsteczki antygeny (utrudnia fagocytozę kompleksu Ag-Ab)
- upośledzona aktywność fagocytarna komórek żernych.

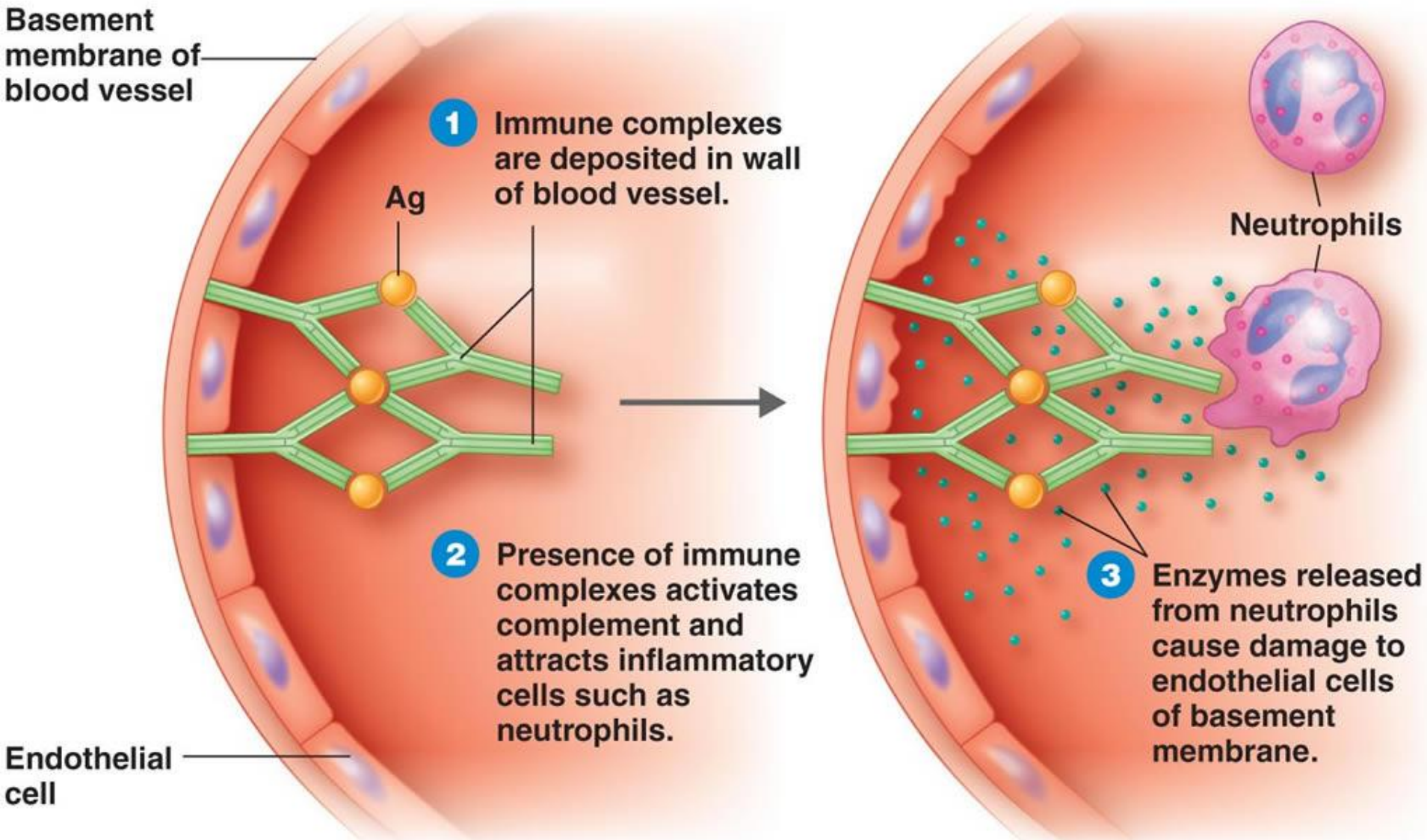
Kompleksy immunologiczne wiązane są przez komórki tuczne, neutrofile i makrofagi za pośrednictwem receptorów Fc IgG. Skutkuje to aktywacją wymienionych komórek i wydzielaniem przez nie cytokin prozapalnych i wazoaktywnych mediatorów. Kompleksy immunologiczne mogą wówczas migrować do tkanek gdzie wywołują lokalny stan zapalny, aktywują dopełniacz, składniki dopełniacza wywołują napływ neutrofili do tkanki objętej stanem zapalnym. Aktywowane neutrofile wydzielają proteazy, ROS, które niszczą strukturę tkanki.

Reakcja Arthusa – nadwrażliwość typu III



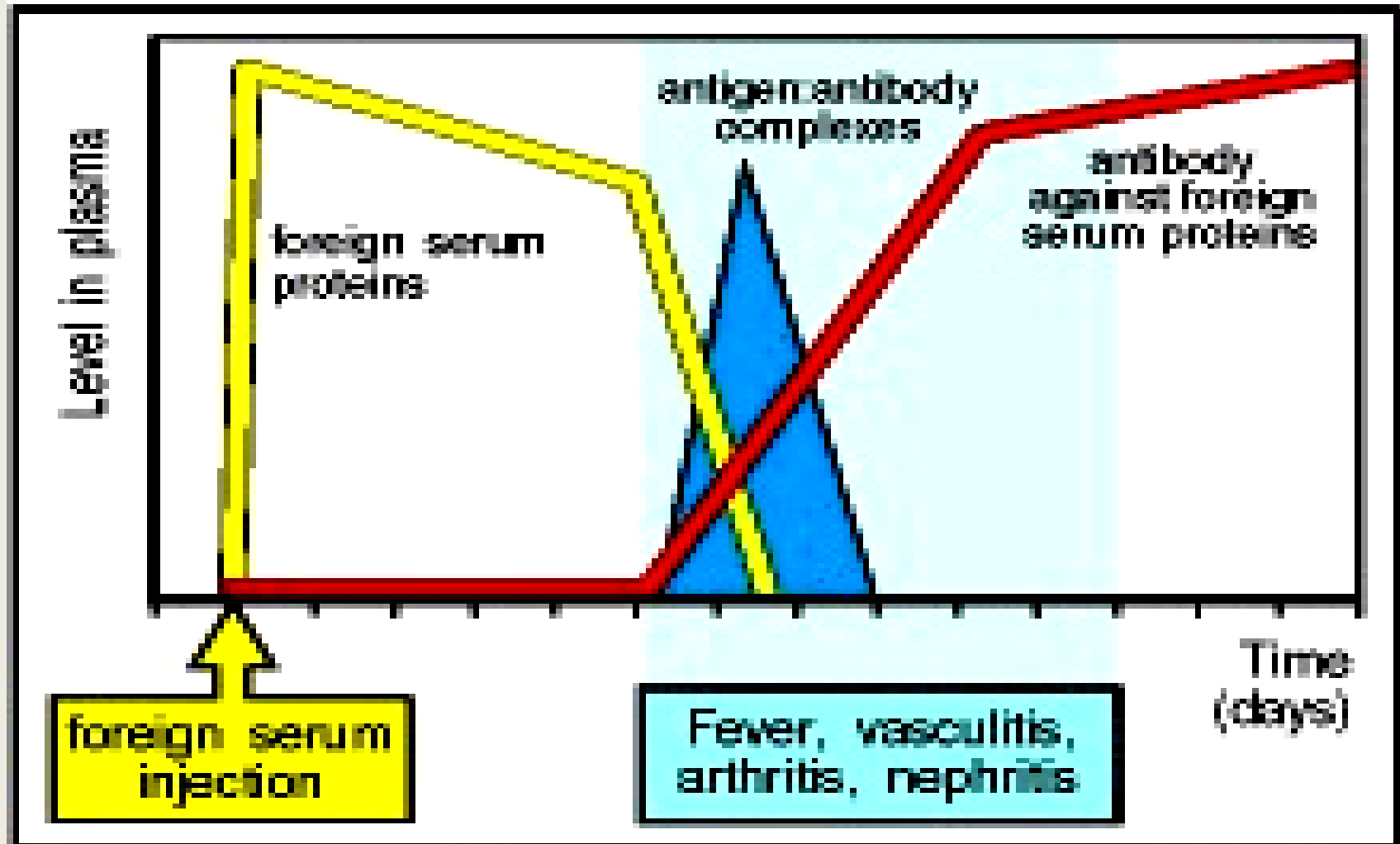
- U osobnika uczulonego wstrzyknięcie śródskórne antygeny powoduje tworzenie kompleksów Ag/Ab z IgG dyfundującymi z naczyń włosowatych. Zwykle stężenie Ag jest małe i kompleksy tworzą się lokalnie aktywując komórki tuczne poprzez FcγRIII (CD16). Skutkiem jest zwiększenie przepuszczalności naczyń i rozwój stanu zapalnego.

Choroby wywołane przez Ag/Ab – martwicze zapalenie naczyń



Systemowe reakcje nadwrażliwości typu III

- Choroba posurowicza – odpowiedź na obce białka wprowadzone z obcogatunkową surowicą podawaną w celach terapeutycznych.



Przykłady chorób nadwrażliwości typu III

TABLE 15-5

Examples of diseases resulting from type III hypersensitivity reactions.

Autoimmune diseases

Systemic lupus erythematosus

Rheumatoid arthritis

Multiple sclerosis

Drug reactions

Allergies to penicillin and sulfonamides

Infectious diseases

Poststreptococcal glomerulonephritis

Meningitis

Hepatitis

Mononucleosis

Malaria

Trypanosomiasis

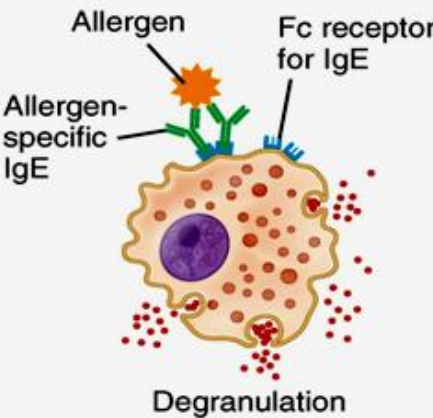
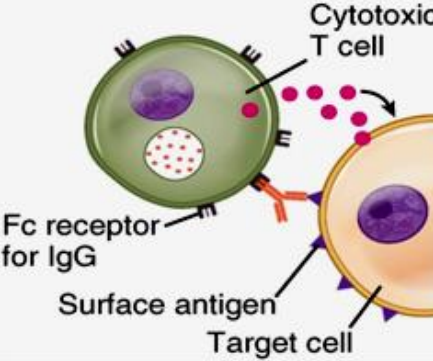
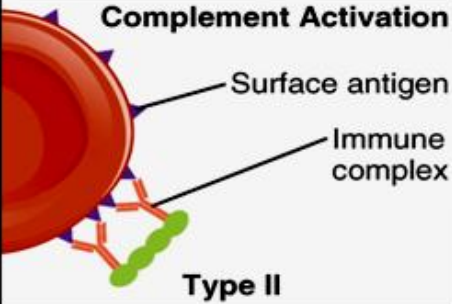
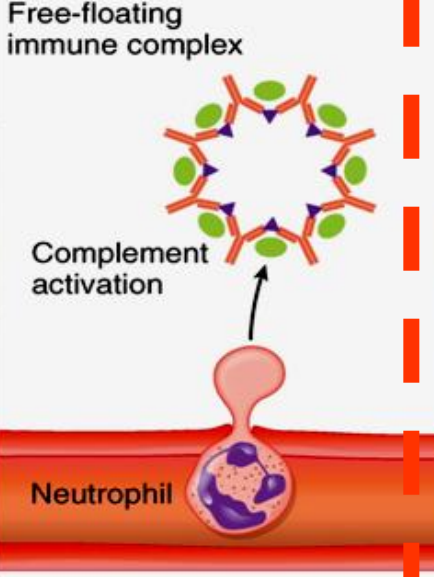
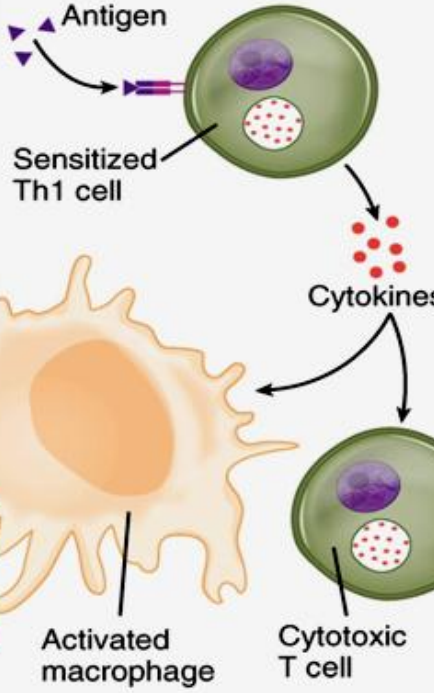
Typ III nadwrażliwości – przykłady chorób

- Odpowiedź na obce antygeny: choroba posurowicza (injektacja surowicy odpornościowej obcogatunkowej, HAMA-human anti-mouse antibody, inaktywacja terapeutycznych przeciwciał)
- Typ III nadwrażliwości indukowany lekami (penicylina, sulfonoamidy)
- Choroby infekcyjne: poinfekcyjne zapalenie kłębuszków nerkowych, zapalenie wątroby, mononukleoz, malaria
- Odpowiedź na własne antygeny: choroby autoimmunizacyjne (SLE, RA, SM)

Indukcja nadwrażliwości typu III

- W reakcji patologicznej uczestniczą rozpuszczalne antygeny i swoiste przeciwciała tworzące kompleksy immunologiczne w niektórych tkankach.
- Patogeny charakter kompleksów zależy od ich wielkości, powinowactwa (stabilne lub nie), izotypu przeciwciał.
- Duże agregaty wiążą dopełniacz i są usuwane przez komórki fagocytyjące. Małe kompleksy ulegają depozytowi na ścianach naczyń krwionośnych i aktywują leukocyty za pośrednictwem FcγR (aktywacja makrofagów, neutrofili, komórek tucznych).
- Reakcja Arthus – lokalna z udziałem IgG

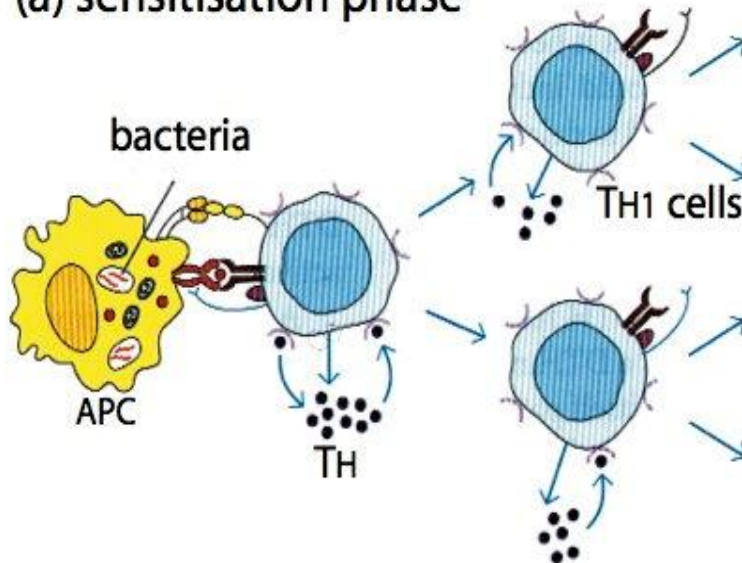
Typ IV nadwrażliwości

 Type I	Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity  Complement Activation  Type II	Type III 	 Type IV
IgE-Mediated Hypersensitivity	IgG-Mediated Cytotoxic Hypersensitivity	Immune Complex-Mediated Hypersensitivity	Cell-Mediated Hypersensitivity
IgE is bound to mast cells via its Fc portion. When an allergen binds to these antibodies, crosslinking of IgE induces degranulation.	Cells are destroyed by bound antibody, either by activation of complement or by a cytotoxic T cell with an Fc receptor for the antibody (ADCC)	Antigen-antibody complexes are deposited in tissues, causing activation of complement, which attracts neutrophils to the site	Th1 cells secrete cytokines, which activate macrophages and cytotoxic T cells and can cause macrophage accumulation at the site
Causes localized and systemic anaphylaxis, seasonal allergies including hay fever, food allergies such as those to shellfish and peanuts, hives, and eczema	Red blood cells destroyed by complement and antibody during a transfusion of mismatched blood type or during erythroblastosis fetalis	Most common forms of immune complex disease are seen in glomerulonephritis, rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus	Most common forms are contact dermatitis, tuberculin reaction, autoimmune diseases such as diabetes mellitus type I, multiple sclerosis, and rheumatoid arthritis

Typ IV nadwrażliwości – DTH (delayed-type hypersensitivity)

Pathogenesis of type IV hypersensitivity

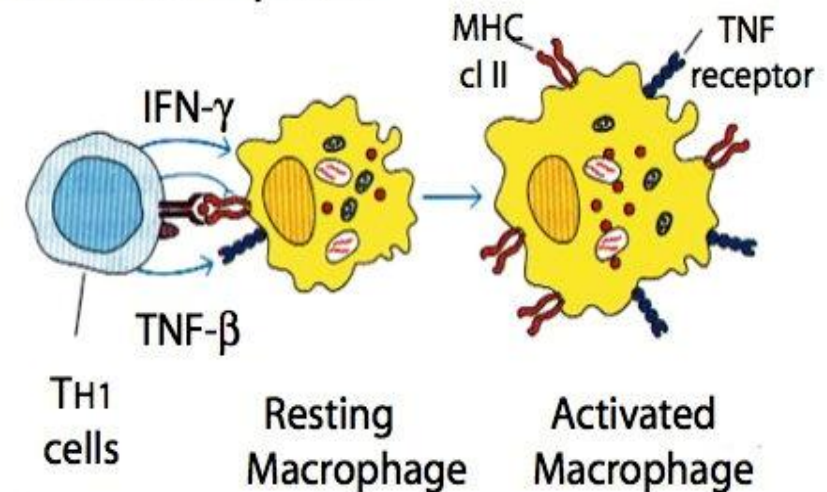
(a) sensitisation phase



APCs:
Macrophages

DTH Cells:
TH1

(b) effector phase



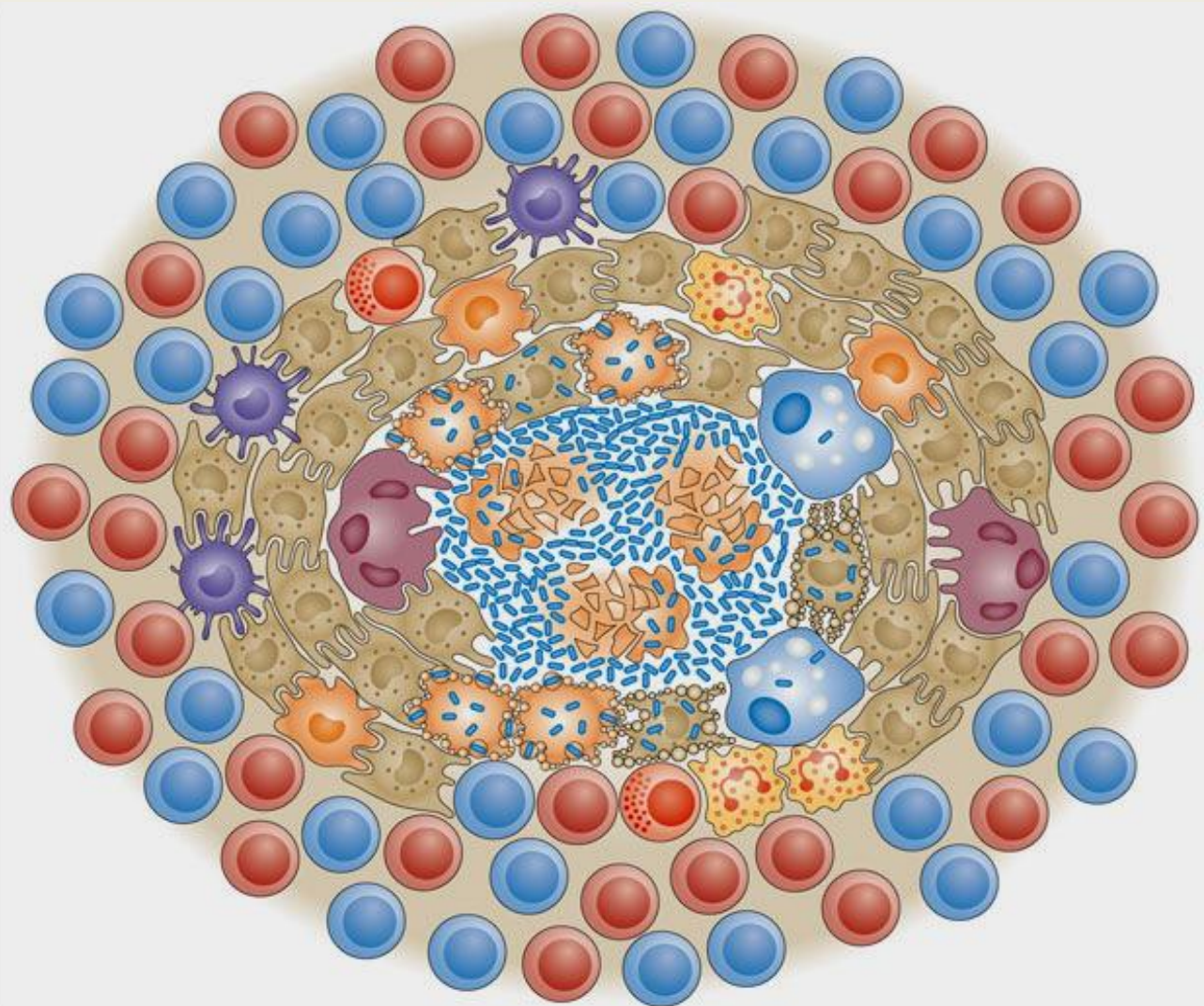
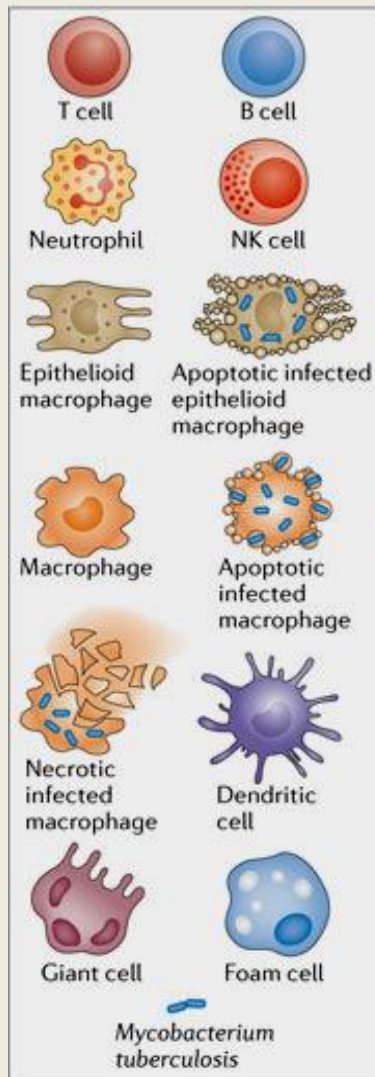
TH1 products:
IFN-γ, TNF-β, IL-2, IL-3,
IL-8, MCAF, MIF

Macrophage activation:
MHC cl II, TNF receptor,
oxygen radicals, nitric oxide

Komentarz do slajdu nr 81:

W nadwrażliwości typu IV (DTH, Delayed Type Hypersensitivity, nadwrażliwość typu opóźnionego) przeciwciała nie pośredniczą w mechanizmach patologicznych, jak to jest w przypadku nadwrażliwości typu I, II i III. Za rozwój i objawy kliniczne DTH odpowiadają komórki odpornościowe, a zapoczątkowują ją limfocyty T. W infiltracie naciekającym tkankę objętą stanem zapalnym znajdują się głównie makrofagi. DTH rozpoczyna się kontaktem z antygenem (najczęściej bakteryjnym, czy pochodzącym z obcej tkanki). Rozwija się w czasie 1-2 tygodnie gdy dochodzi do aktywacji antygenowo-swoistych limfocytów T i następnie do ich klonalnej ekspansji. Komórkami prezentującymi antygen mogą być komórki Langerhansa, komórki dendrytyczne, makrofagi. W fazie uczulenia aktywacji ulegają limfocyty T CD4+, które różnicują przede wszystkim do typu Th1, chociaż także inne efektorowe limfocyty T mogą brać udział w rozwoju nadwrażliwości typu IV. W fazie efektorowej uczulone limfocyty Th1 wydzielają cytokiny działające na makrofagi, które następnie ulegają aktywacji i produkują reaktywne formy tlenu i azotu a także enzymy proteolityczne. Faza efektorowa indukowana jest podczas drugiego kontaktu z antygenem. Objawy kliniczne DTH obserwowane są po 24 godzinach od drugiego kontaktu a antygenem, najsilniejsze są między 48-72 godziną. W tym czasie wydzielane przez limfocyty Th1 cytokiny indukują migrację makrofagów do miejsca stanu zapalnego, a następnie ich aktywację.

Typ IV nadwrażliwości – powstawanie granuloma



Komentarz do slajdu nr 83:

Aktywowane makrofagi wydzielają enzymy proteolityczne niszczące okoliczne komórki oraz patogeny w nich zawarte (modelowym przykładem są prątki gruźlicy). Zwykle patogeny są usuwane a okoliczne tkanki są niszczone w ograniczonym stopniu. Zdarza się, że nie dochodzi do szybkiego i skutecznego fagocytowania bakterii i ich niszczenia. Powstają wówczas struktury zwane granuloma (ziarniniaki) składające się głównie z makrofagów silnie przylegających do siebie (makrofagi zmieniają kształt przypominając komórki nabłonkowe), a następnie ulegających fuzji wskutek czego powstają wielojądrowe komórczaki. Takie ogromne komórki powodują rozsuniecie normalnej tkanki i jej niszczenie wskutek wydzielania enzymów proteolitycznych.

Uczulenie kontaktowe

Typ IV: czynniki indukujące

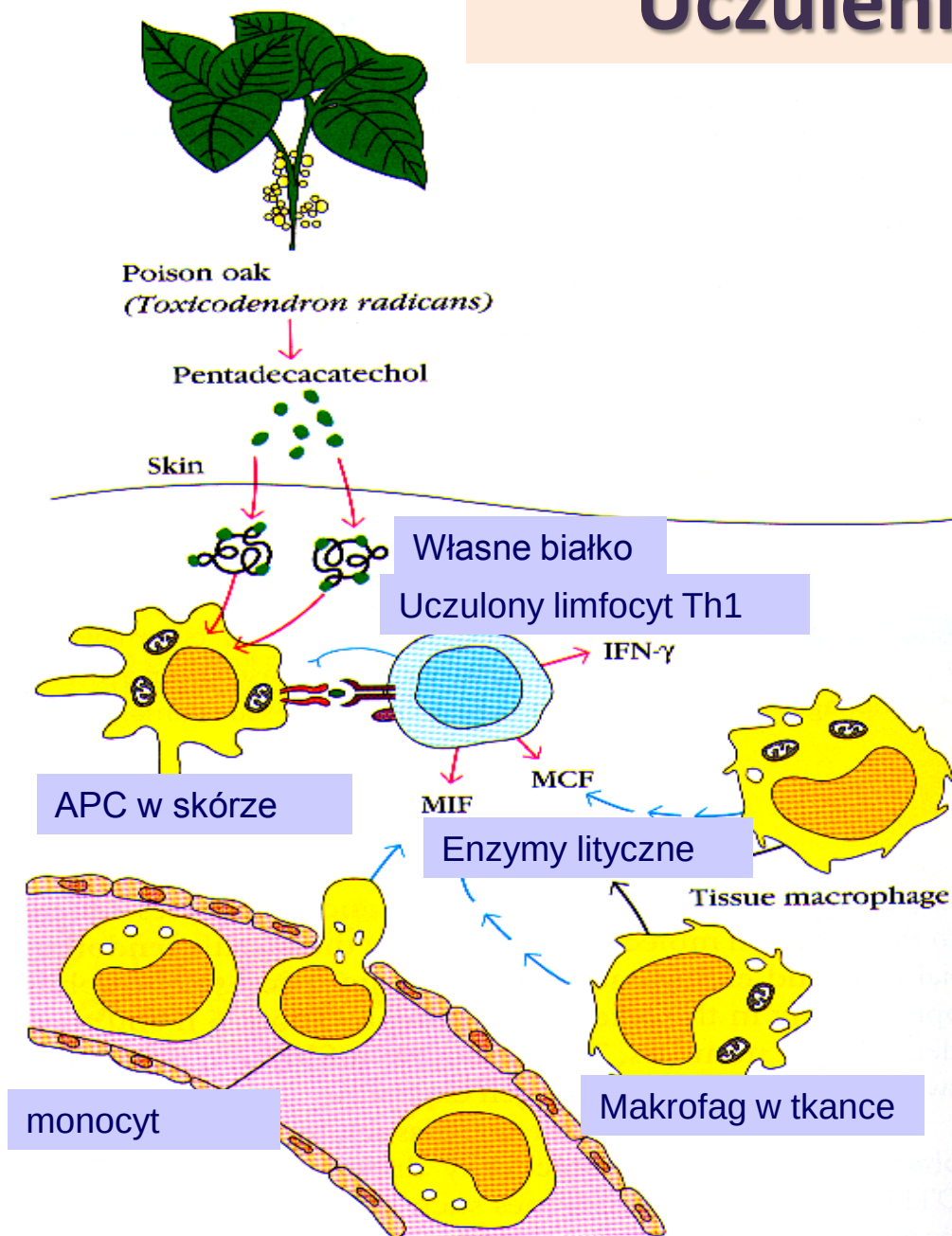
Patogeny wewnątrzkomórkowe i „Ag kontaktowe”:

-bakterie (*Mycobacterium*, *Listeria*, *Brucella*)

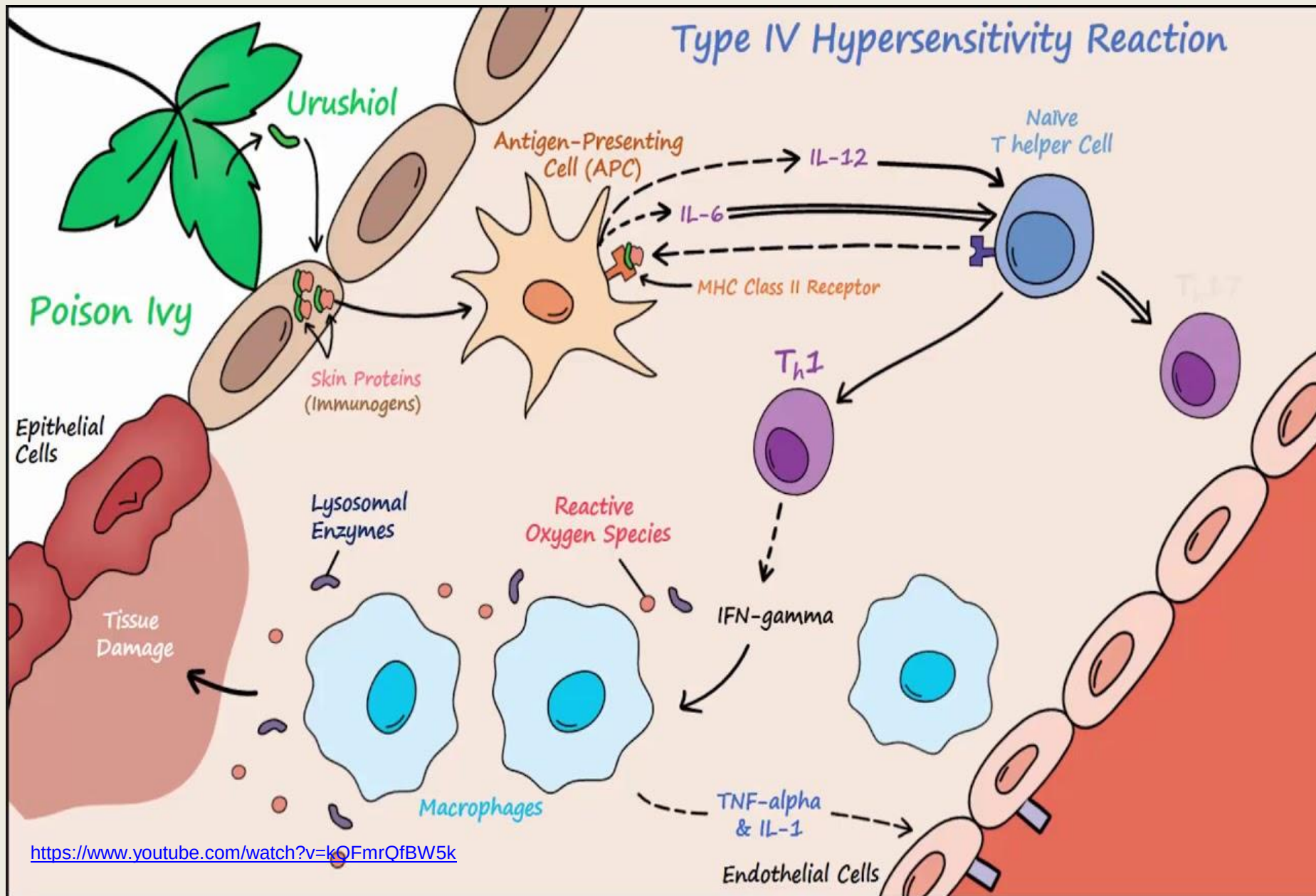
- grzyby (*Pneumocystis*, *Candida*, *Histoplasma*)

- wirusy (Herpes, w.ody, w.ospy)

- sole Ni, barwniki do włosów



Type IV Hypersensitivity Reaction

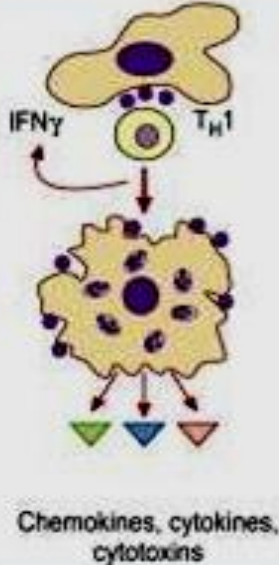
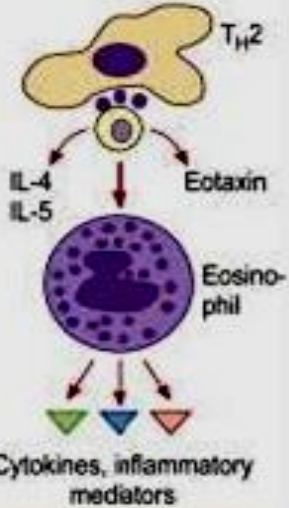
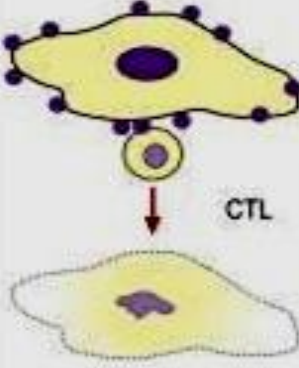
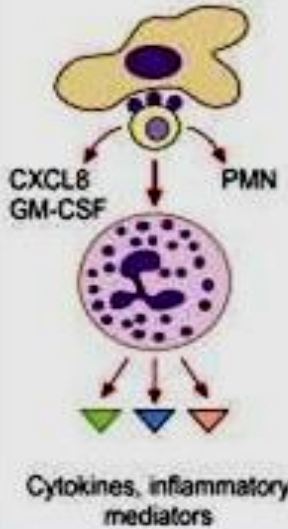


Komentarz do slajdów nr 85 i 86:

Nadwrażliwość typu IV manifestuje się u osobników uczulonych na substancje pochodzenia roślinnego, związki występujące w lekach czy kosmetykach, hapteny, jony metali (niklu) i skutkuje rozwojem kontaktowego zapalenia skóry. Wymienione związki tworzą kompleksy z białkami skóry. Zmodyfikowane wskutek takiego połączenia własne białka prezentowane są limfocytom T CD4+, które ulegają aktywacji i różnicowaniu w limfocyty efektorowe głównie Th1. Wydzielane przez limfocyty Th1 cytokiny indukują migrację makrofagów do tkanki, makrofagi ulegają aktywacji, wydzielają enzymy proteolityczne, ROS, które niszczą okoliczną tkankę.

Wyróżniono kilka rodzajów nadwrażliwości typu IV, które różnią się udziałem komórek efektorowych uczestniczących w niszczeniu tkanki w miejscu stanu zapalnego. Zostały one przedstawione na slajdzie nr 88.

Typ IV nadwrażliwości

Type	Type IVa	Type IVb	Type IVc	Type IVd
Cytokines	IFN γ , TNF α (T $_H$ 1 cells)	IL-5, IL-4/IL-13 (T $_H$ 2 cells)	Perforin/granzyme B (CTL)	CXCL8, GM-CSF (T cells)
Antigen	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Cell-associated antigen or direct T cell stimulation	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation
Cells	Macrophage activation	Eosinophils	T cells	Neutrophils
Pathomechanism	 Chemokines, cytokines, cytotoxins	 Cytokines, inflammatory mediators		 Cytokines, inflammatory mediators
Example	Tuberculin reaction, contact dermatitis (with IVc)	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis Maculopapular exanthema with eosinophilia	Contact dermatitis Maculopapular and bullous exanthema hepatitis	AGEP Behçet disease

Wewnątrzkomórkowe patogeny i antygeny kontaktowe indukujące nadwrażliwość typu IV

TABLE 15-6

Intracellular pathogens and contact antigens that induce delayed-type (type IV) hypersensitivity

Intracellular bacteria

Mycobacterium tuberculosis

Mycobacterium leprae

Brucella abortus

Listeria monocytogenes

Intracellular fungi

Pneumocystis carinii

Candida albicans

Histoplasma capsulatum

Cryptococcus neoformans

Intracellular parasites

Leishmania sp.

Intracellular viruses

Herpes simplex virus

Variola (smallpox)

Measles virus

Contact antigens

Picrylchloride

Hair dyes

Nickel salts

Poison ivy

Poison oak

Wewnątrzkomórkowe patogeny i antygeny wywołujące typ IV nadwrażliwości

Bakterie wewnątrzkomórkowe: *Mycobacterium tuberculosis*, *Myc. leprae*, *Brucella abortus*, *Listeria monocytogenes*

Grzyby wewnątrzkomórkowe: *Pneumocystis carinii*, *Candida albicans*, *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*

Wirusy: *Hepres simplex*, wirus odry, wirus ospy

Wewnątrzkomórkowe pasożyty: *Leishmania sp.*

Antygeny kontaktowe: chlorek pikrylu, sole niklu, toksyny roślinne, barwniki do włosów

Antygeny własne: komórki i hormony tarczycy, komórki i białka trzustki (choroba Hashimoto, T1DM)

Penicylina: przykład leku, który może wywołać wszystkie typy nadwrażliwości

Typ reakcji	Mechanizm	Objawy kliniczne
I	IgE	Pokrzywka, uogólniona anafilaksja
II	IgM, IgG	Anemia hemolityczna
III	IgG	Choroba posurowicza, kłębuszkowe zapalenie nerek
IV	Limfocyty Th1	Kontaktowe zapalenie skóry (uczulenie kontaktowe skóry)

Mechanizmy niszczenia tkanek w wyniku patologicznej odpowiedzi w różnych typach nadwrażliwości

Typ i czas wywołania reakcji	Patologiczny mechanizm odporności	Mechanizmy niszczenia tkanek
Typ I 2-30 minut	przeciwciała IgE	komórki tuczne i ich mediatory (aminy, lipidy, cytokiny)
Typ II 5-8 godzin	przeciwciała IgM, IgG, przeciw białkom pow, i matrix zewnątrzkom.	Opsonizacja i fagocytoza Aktywacja C, rekrutacja Ne i Ma, ADCC
Typ III 2-8 godzin	Kompleksy Ag.Ab (IgM, IgG) z krążącymi Ag	Aktywacja C Aktywacja neutrofili
Typ IV 24-72 godz.	1. CD4 ⁺ T (DTH) 2. CD8 ⁺ CTL	1. Aktywacja Ma 2. Cytotoksyczność liT

Dziękuję za uwagę



Vivier E et al. Science 331: 44 (2011)