

# ИМУНСКА ОСНОВА АЛЕРГИЈСКИХ БОЛЕСТИ

Доц. др Илија Јефтић

Руководилац на предмету: ИМУНОЛОГИЈА (В19)

ИНТЕГРИСАНЕ АКАДЕМСКЕ СТУДИЈЕ ФАРМАЦИЈЕ



# Реакције преосетљивости

- **патолошке имунске реакције** – **претерани** или **непримерени** имунски одговор
- основна карактеристика реакција преосетљивости је да оне по типу ћелија и молекула укључених у патогенезу, или по **интензитету**, не одговарају узрочнику који их је изазвао (**хиперсензитивне реакције**)
- могу да настану у два случаја:
  - имунски одговор на **стране антигене** може да буде поремећен (**квалитативно неадекватан**) или неконтролисан (**квантитативно измењен**), а да резултат буде **оштећење ткива**
  - имунски одговор може бити усмерен према **сопственим антигенима** - **аутоимуност**

# Подела реакција преосетљивости

Подела према времену које је потребно да од контакта са антигеном дође до настанка реакције:

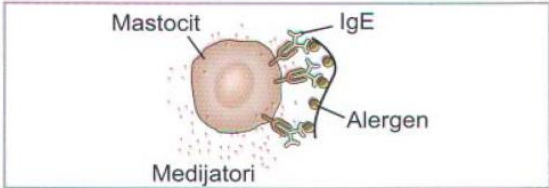
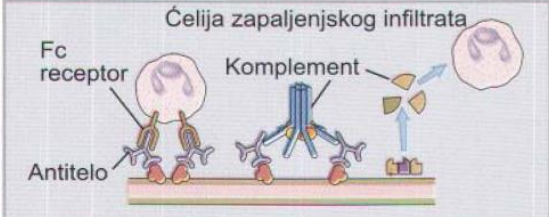
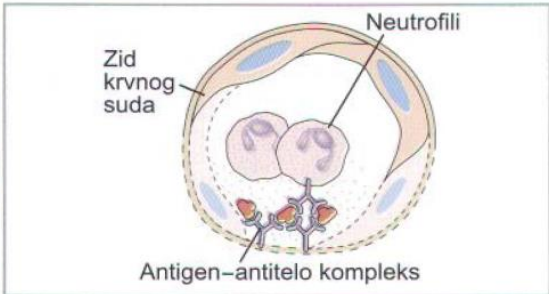
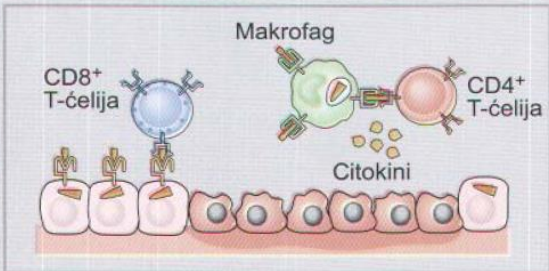
- ране и касне

Према патогенези имунских оштећења:

- I тип преосетљивости (рана преосетљивост, анафилактички тип)
- II тип преосетљивости (цитотоксични тип)
- III тип преосетљивости (имунокомплексни тип)
- IV тип преосетљивости (позни тип, преосетљивост посредована Т ћелијама)

# Подела реакција преосетљивости

- **Први тип преосетљивости** карактерише стварање алерген-специфичних антитела **IgE класе** и везивање тих антитела за мембрану **мастоцита** и **базофилних леукоцита**
- **Други тип преосетљивости** карактерише се везивањем антитела **IgG** и **IgM класе** за антигене на мембрани сопствених ћелија
- **Трећи тип преосетљивости** се развија када се формирани **имунски комплекси** таложе и изазивају активацију система комплемента и акумулацију неутрофилних леукоцита
- **Четврти тип преосетљивости** једини је облик преосетљивости који није посредован антителима, већ антиген специфичним **T ћелијама**

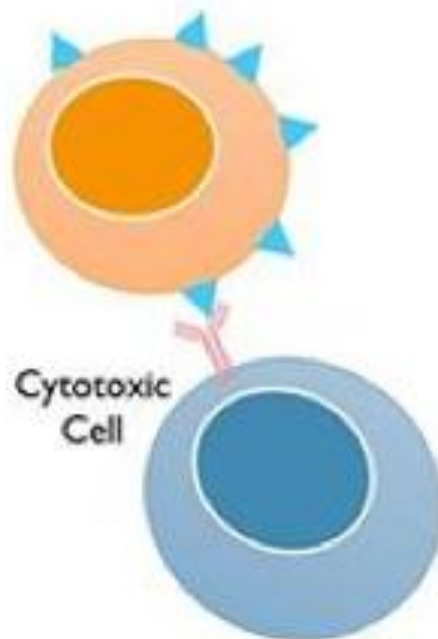
Tip preosetljivosti	Imunopatogenetski mehanizmi	Mehanizmi oštećenja tkiva i bolesti
Rana preosetljivost (I tip)	<p><math>T_H2</math> ćelije, IgE antitela, mastociti, eozinofili</p> 	<p>Medijatori mastocita (vazoaktivni amini, lipidni medijatori, citokini)</p> <p>Zapaljenje posredovano citokinima (eozinofili, 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 imuno-kompleksima (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. <math>CD4^+</math> T-ćelije (kasni tip preosetljivosti) 2. <math>CD8^+</math> CTL (citoliza posredovana T-ćelijama)</p> 	<p>1. Aktivacija makrofaga, zapaljenje izazvano citokinima</p> <p>2. Direktna liza ciljnih ćelija, zapaljenje izazvano citokinima</p>

Типови  
реакција  
преосетљивости

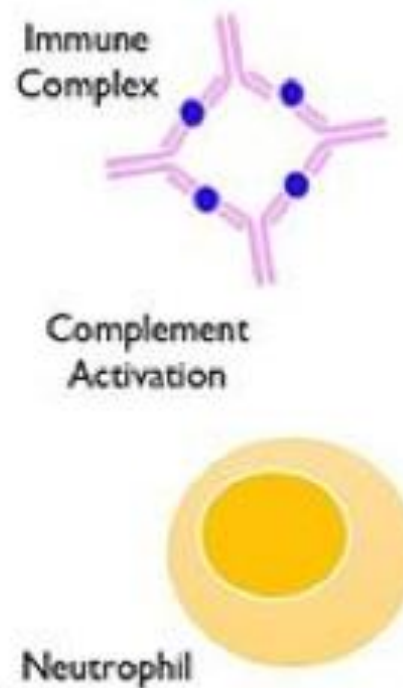
**I тип  
преосетљивости**



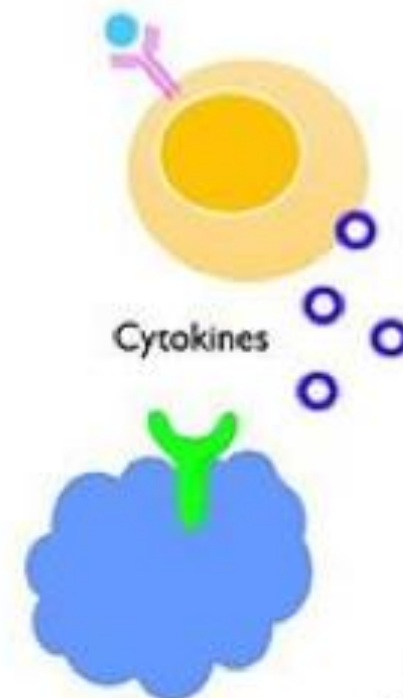
**II тип  
преосетљивости**



**III тип  
преосетљивости**



**IV тип  
преосетљивости**



Типови реакција преосетљивости

# I тип преосетљивости

- алергијске реакције I типа преосетљивости називају се још и **анафилактичке реакције** (*anaphylaksis*), за разлику од заштитних реакција или профилаксе (*prophylaksis*)
- генетски фактори и фактори средине доприносе настанку реакција **ране** преосетљивости



# Генетски фактори

- полигенетско наслеђивање
- породична склоност ка настанку реакција I типа преосетљивости назива се **атопија**, а особе склоне настанку I типа преосетљивости **атопичари**
- атопичари на уобичајене алергене реагују атипично активацијом **Th2 лимфоцита** и што за последицу има прекомерну продукцију **IgE антитела**



# Генетски фактори

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 $\beta$ 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; $\beta$ 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	$\beta$ ланац Fc $\epsilon$ RI	Учествује у активацији мастоцита
16	Ген за $\alpha$ 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

# Фактори средине

**АЛЕРГЕНИ** су антигени који код генетски предиспонираних особа доводе до настанка алергијских реакција

Карактеристике алергена:

- протеини и гликопротеини
- ензимска активност
- веома растворљиви
- стабилни
- мале молекулске масе
- мале концентрације у окружењу

TABLE 15-1 Common allergens associated with type I hypersensitivity	
<b>Proteins</b> Foreign serum Vaccines	<b>Foods</b> Nuts Seafood Eggs
<b>Plant pollens</b> Rye grass Ragweed Timothy grass Birch trees	<b>Peas, beans</b> Milk
<b>Drugs</b> Penicillin Sulfonamides Local anesthetics Salicylates	<b>Insect products</b> Bee venom Wasp venom Ant venom Cockroach calyx Dust mites
	<b>Mold spores</b> Animal hair and dander Latex

# Алергени

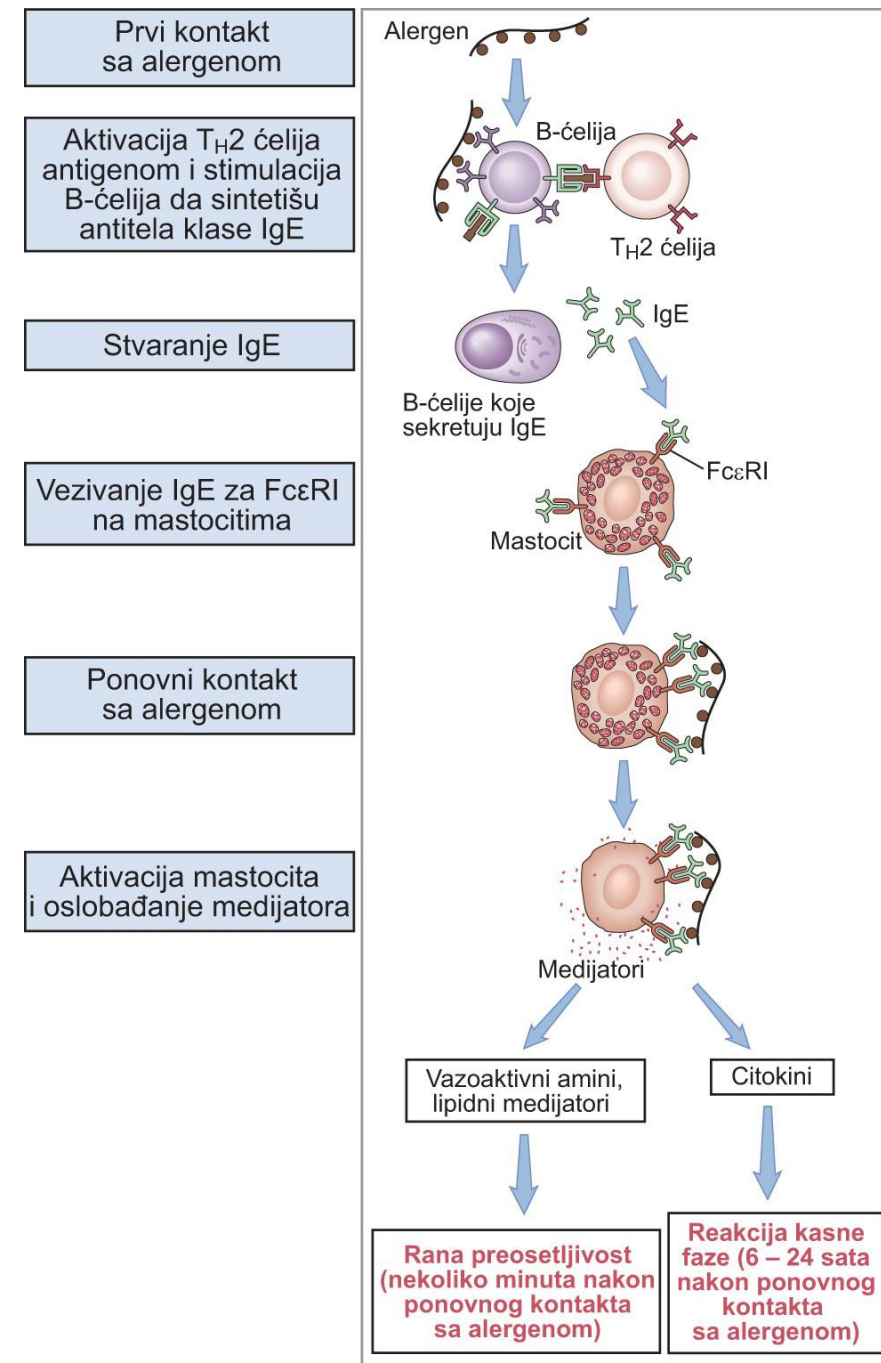
Најчешћи алергени су:

- полен
- гриње
- плесни
- длаке кућних љубимаца
- лекови
- продукти инсеката
- нутритивни алергени (кикирики, језграсто воће, млеко, јаја, соја, риба, плодови мора, сусам...)



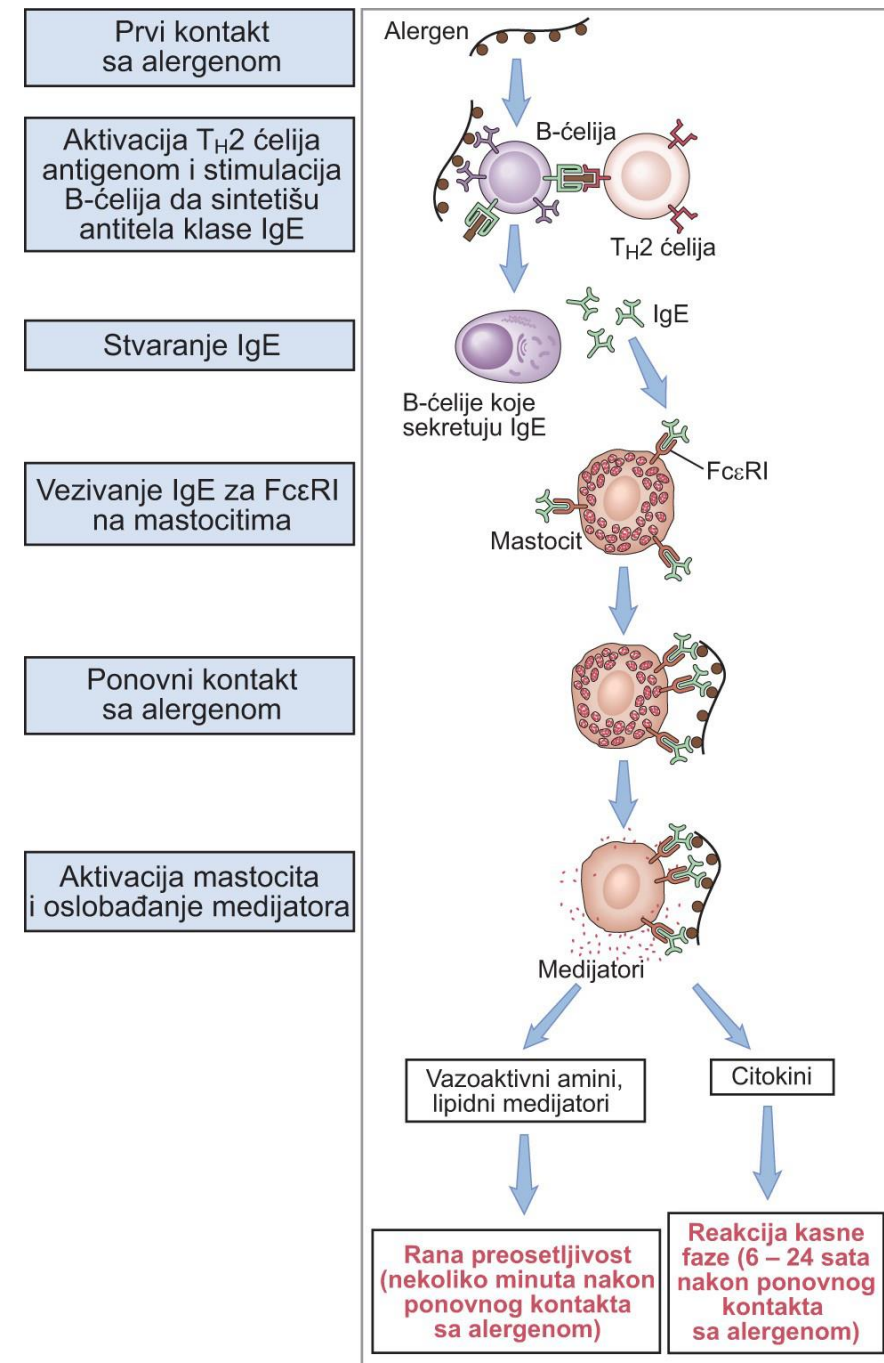
# Патогенеза I тип преосетљивости

- приликом првог контакта са **алергеном** активише се специфичан клон **Б лимфоцита**, који започиње синтезу антитела **IgE класе**
- продукција IgE антитела зависи од активације Т лимфоцита специфичних за епитопе алергена
- један део синтетисаних IgE антитела одмах се везује за високоафинитетне рецепторе на мембрани **мастоцита (FcεRI)**, док се други део у циркулацији везује за идентичне рецепторе на **базофилним леукоцитима**



# Патогенеза I тип преосетљивости

- приликом **поновног контакта**, алерген се везује за антитела на мембрани мастоцита и базофилних леукоцита и долази до:
  - **дегранулације** претходно формираних медијатора из гранула
  - **активације ензима** који синтетишу липидне медијаторе (циклооксигеназа и липооксигеназа) и
  - транскрипције, транслације и секреције **ЦИТОКИНА**



# Улога IgE антитела у раној преосетљивости

- **FcεRI рецептор** на мембрани **мастоцита** и **базофила**
- активација мастоцита са дегранулацијом претходно формираних и синтезом нових медијатора, почиње после везивања алергена за IgE антитела на мембрани мастоцита

## FcεRI: High-affinity IgE receptor

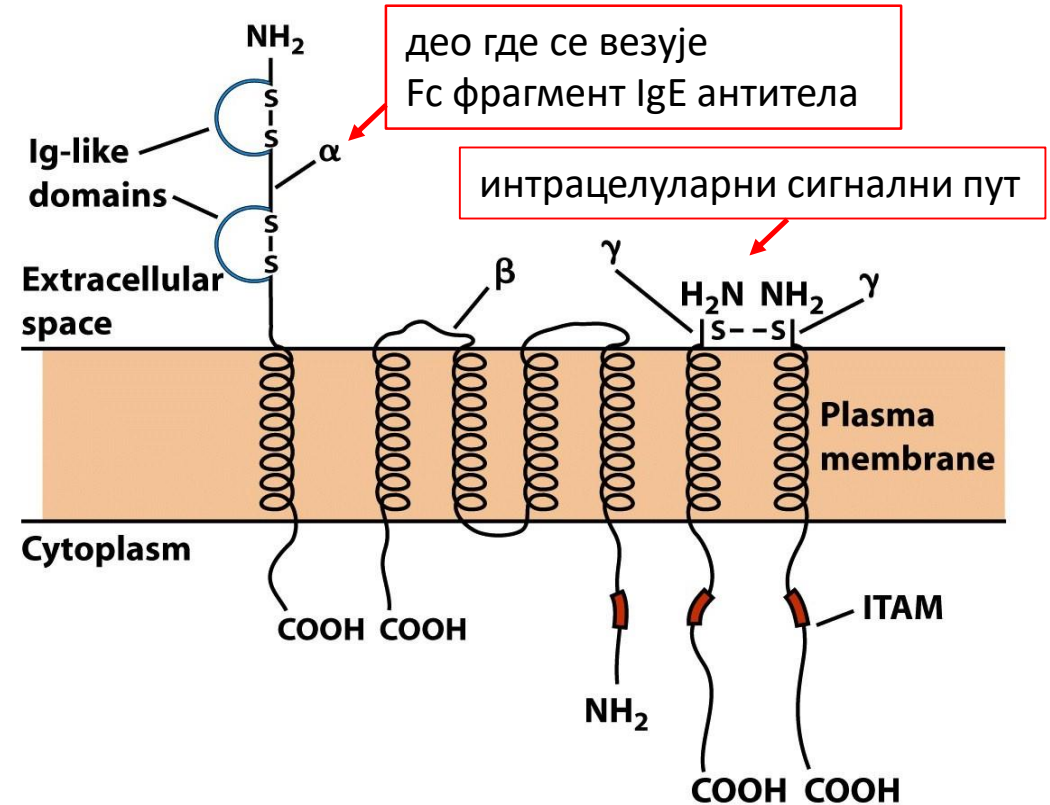


Figure 15-4a  
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition  
© 2007 W. H. Freeman and Company



# Улога IgE антитела у раној преосетљивости

- приликом првог контакта са алергеном IgE се везује ( $C_H3$  доменом) за високоафинитетне рецепторе на мембрани мастоцита (FcεRI)
- количина IgE у серуму је веома мала, налази се у траговима (0.0003 mg/ml)

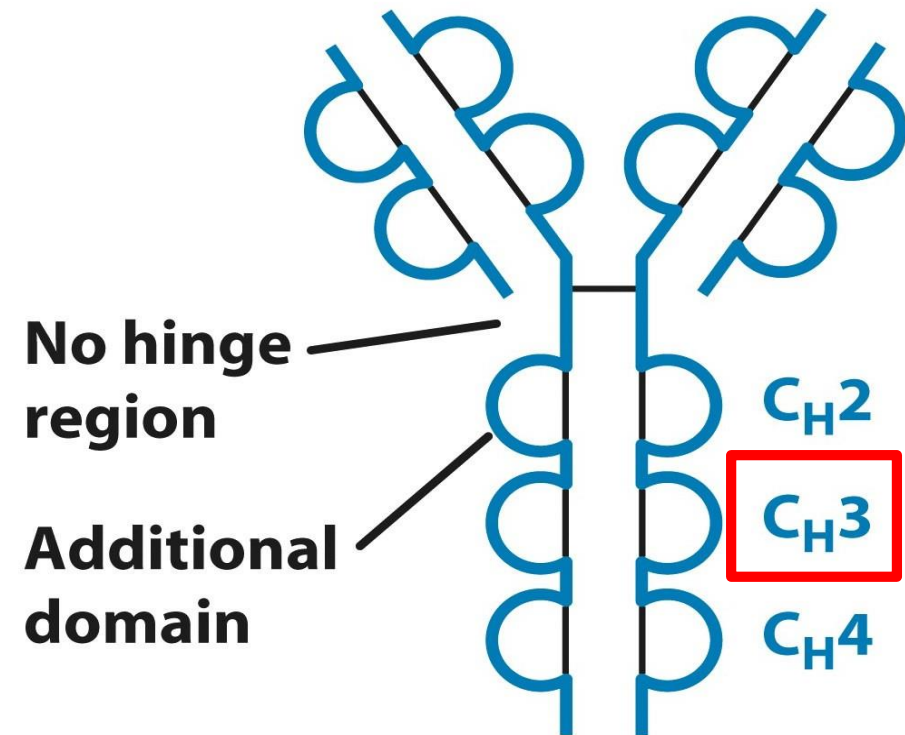


Figure 4-10b  
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition  
© 2007 W. H. Freeman and Company



# Улога IgE антитела у раној преосетљивости

- приликом поновног контакта долази до премошћавања IgE антитела везаних на мембрани мастоцита и процеса дегранулације
- **анафилактоидна реакција:** у основи има директну стимулацију дегранулације мастоцита (јодна контрасна средства, локални анестетици, декстран...)

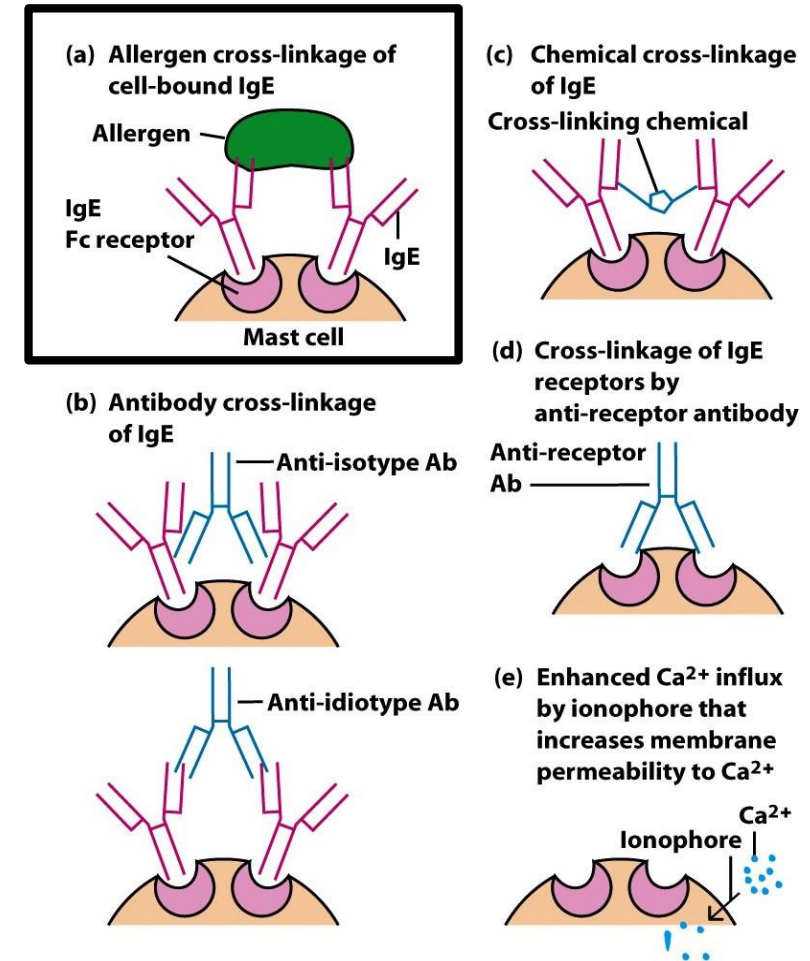
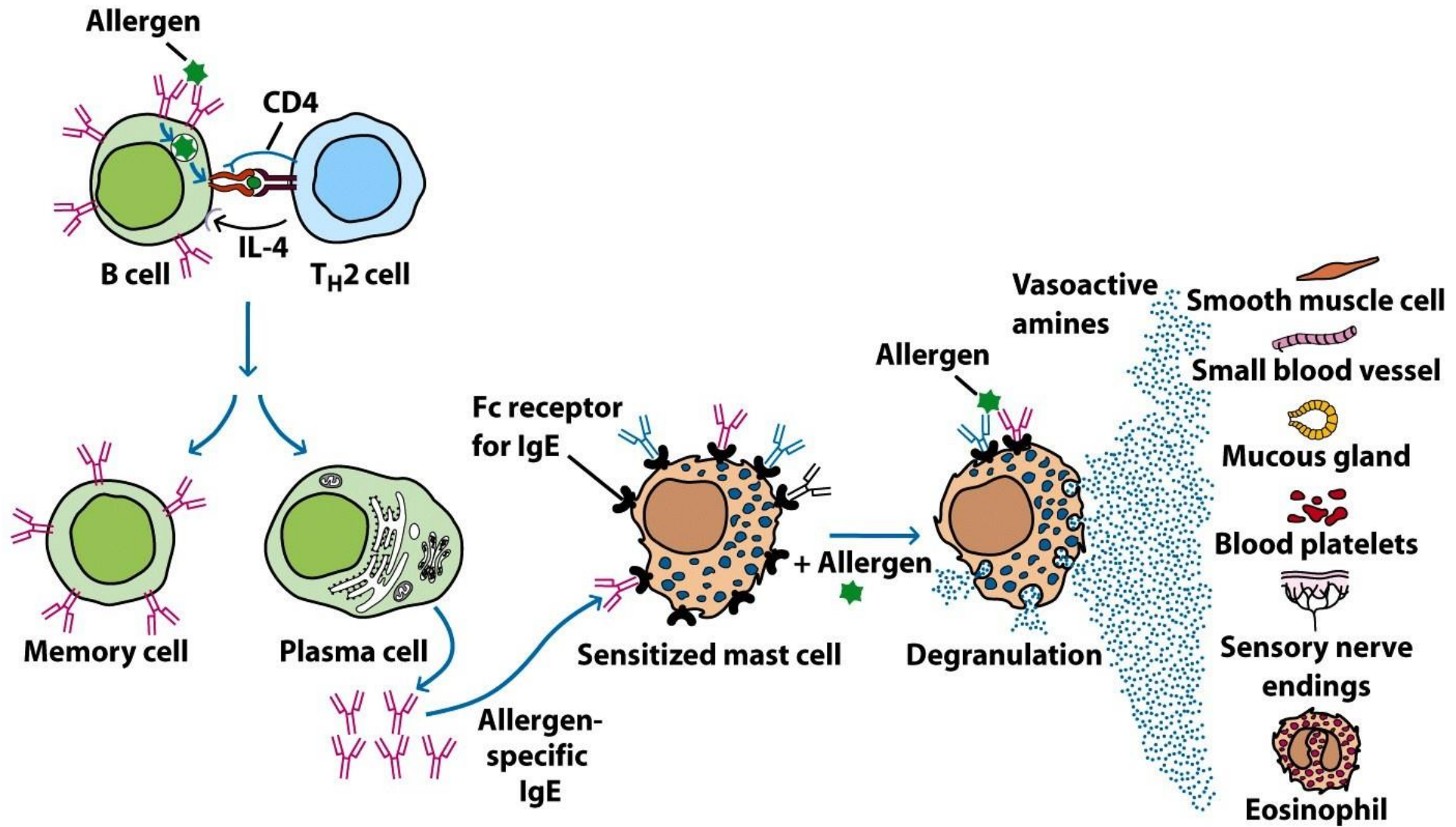
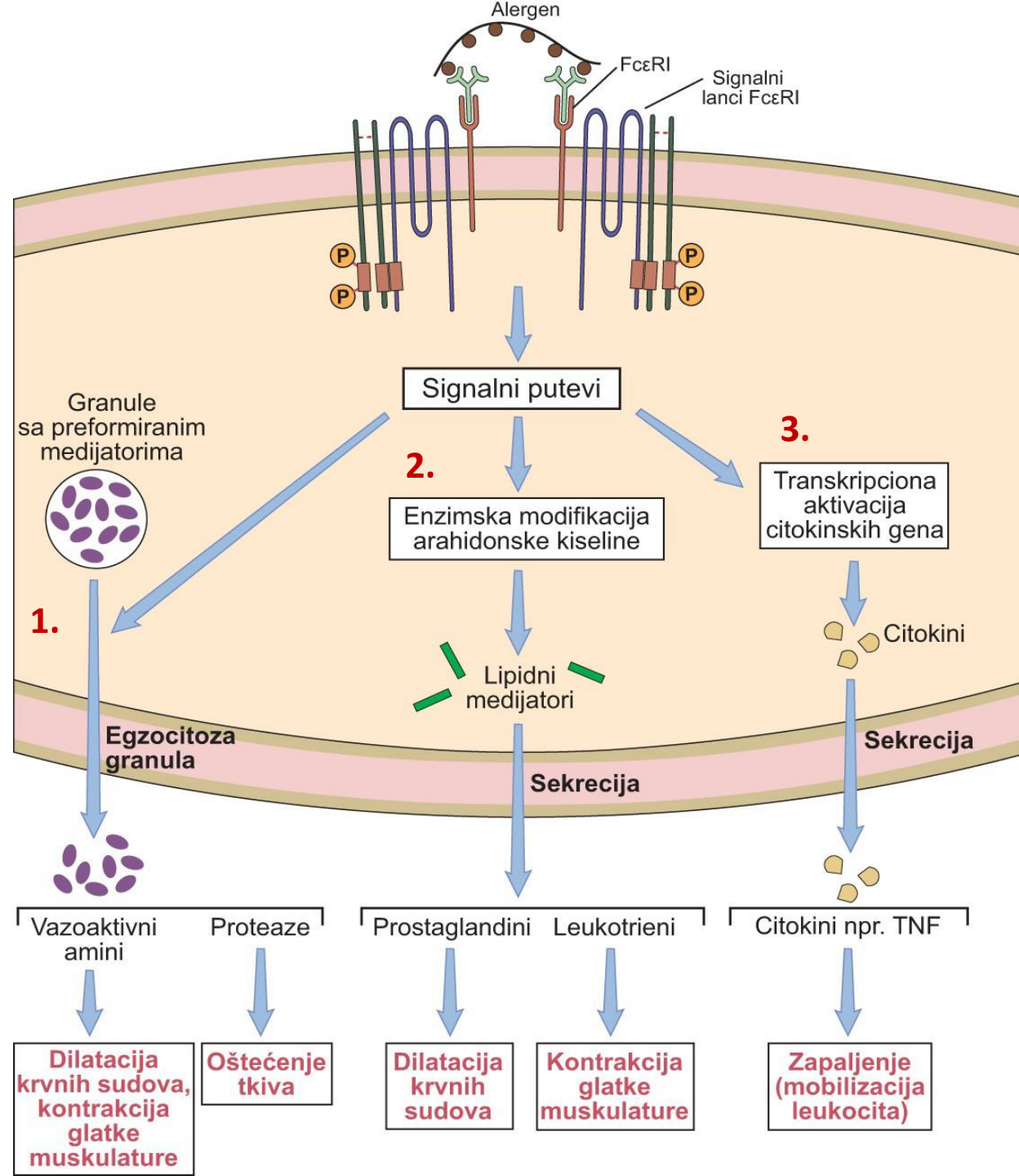


Figure 15-5  
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition  
© 2007 W. H. Freeman and Company



**Figure 15-2**  
*Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition*  
 © 2007 W.H. Freeman and Company

**1.** Дегранулације претходно формираних медијатора из гранула



**2.** Активације ензима који синтетишу липидне медијаторе (циклооксигеназа и липооксигеназа)

**3.** Транскрипције, транслације и секреције цитокина

# Фазе I тип преосетљивости

- **рана фаза** I типа преосетљивости:
  - рана реакција крвних судова настаје и глатких мишића на алерген развија се унутар неколико минута
  - настаје активација мастоцита и базофилних леукоцита
  - настаје вазодилатација, повећање пропустљивости крвних судова и спазам глатких мишића
- **касна фаза** I типа преосетљивости:
  - почиње 2-24 сати после контакта са алергеном
  - карактерише се акумулацијом инфламаторних ћелија (посебно еозинофилних леукоцита) и настанком ткивних оштећења

# Медијатори I тип преосетљивости

Најважнији медијатори су:

- **хистамин**
  - изазива дилатацију малих крвних судова
  - повећава васкуларну пропустљивост
  - стимулише пролазну контракцију глатких мишића
- **протеазе**
  - оштећују околно ткиво
- **метаболити арахидонске киселине**
  - **простагландини** који изазивају вазодилатацију
  - **леукотријени** који стимулишу продужену контракцију глатких мишића
- **цитокини**
  - индукују настанак локалне запаљенске реакције
  - стимулишу мобилизацију леукоцита (еозинофила, неутрофила и Th2 ћелија)

# Медијатори I тип преосетљивости

	Тип медијатора	Медијатор	Функција/патолошки ефекти
Преформирани у цитоплазматским гранулама	Амини	Хистамин	Повећање пермеабилности крвних судова и стимулација контракције глатких мишића
	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 крвних судова
		Фактор активације тромбоцита	Хемотаксија и активација леукоцита, бронхоконстрикција, повећање пермеабилности крвних судова
	Цитокини	IL-3	Пролиферација мастоцита
		TNF, MIP-1 $\alpha$	Запаљење/реакција касне фазе
		IL-4, IL-13	Продукција IgE, секреција мукуса
		IL-5	Настанак и активација еозинофила



# Клинички манифестне реакције I типа преосетљивости

- код исте особе која има генетску предиспозицију за настанак реакција I типа преосетљивости, може се јавити једна или више клиничких форми овог типа преосетљивости
- која клиничка форма I типа преосетљивости ће настати зависи од:
  - природе алергена
  - **начина уласка** алергена
  - броја, локализације и карактеристика мастоцита и других ћелија у циљном органу
  - осетљивости циљног органа на дејство медијатора



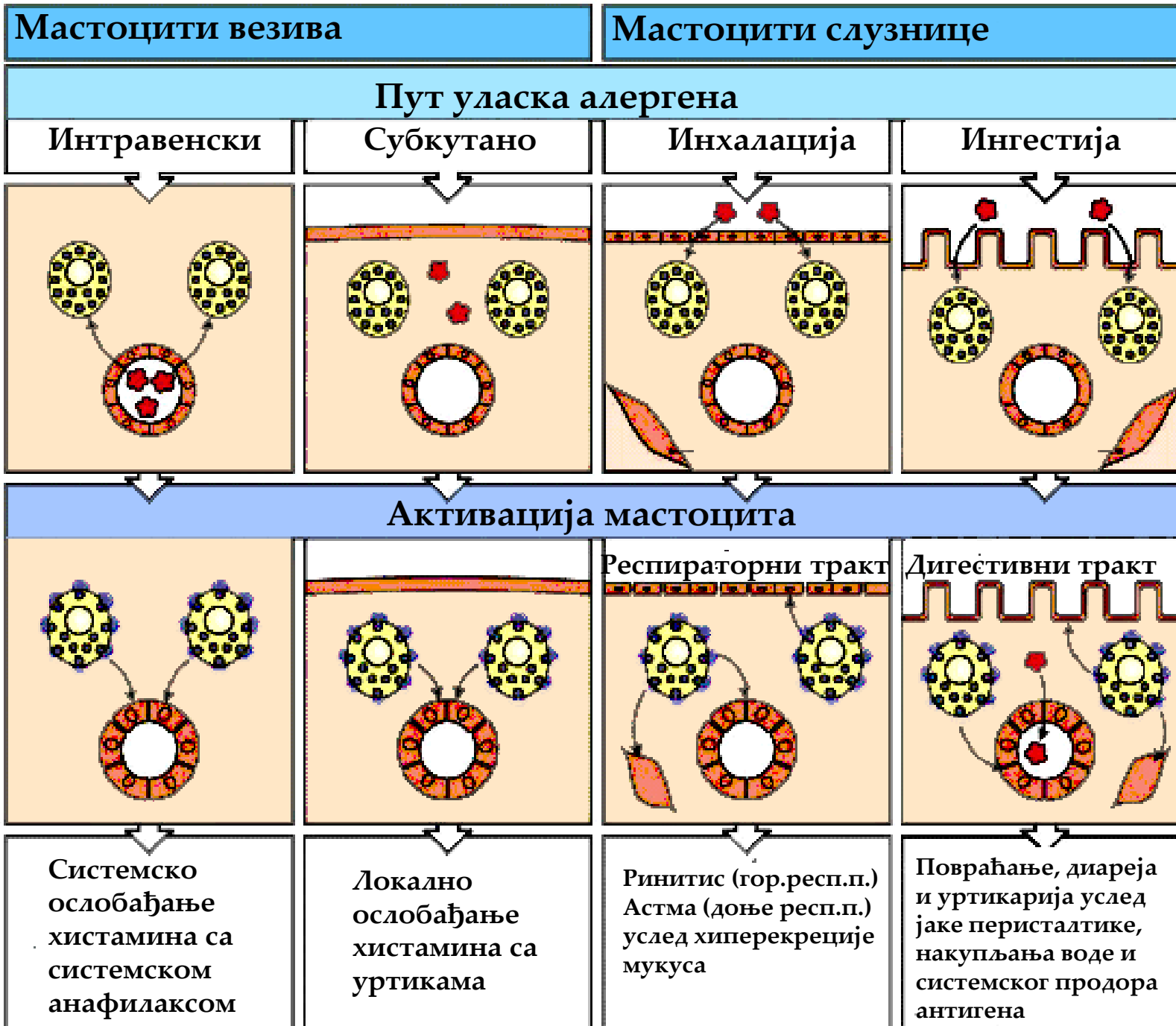


Figure 12-17 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Клиничке манифестације реакција ране преосетљивости

Клинички синдром	Најчешћи алергени	Пут уласка	Клиничке и патолошке манифестације
Алергијски ринитис, синуситис (поленска грозница)	Полен, прашина, гриње	Инхалација	Појачана секреција мукуса, запаљење горњих дисајних путева, синуса
Бронхијална астма	Полен, прашина, гриње	Инхалација	Опструкција ваздушних путева услед хиперактивности глатке мускулатуре бронхија, запаљење и оштећење ткива проузроковано реакцијом касне фазе
Алергије на храну	Орашасти плодови, кикирики, морски плодови, млеко, јаја...	Уносом храном	Појачана перисталтика услед контракције мускулатуре црева
Уртикарија	Животињска длака, ујед инсекта, алергијско тестирање	Преко коже	Вазодилатација крвних судова у кожи и повећана пропустљивост
Анафилаксија	Лекови, убод инсеката, ујед змија, храна	Интравенски	Пад крвног притиска (шок) изазван вазодилатацијом, опструкција ваздушних путева због бронхоконстрикције и едема ларинкса

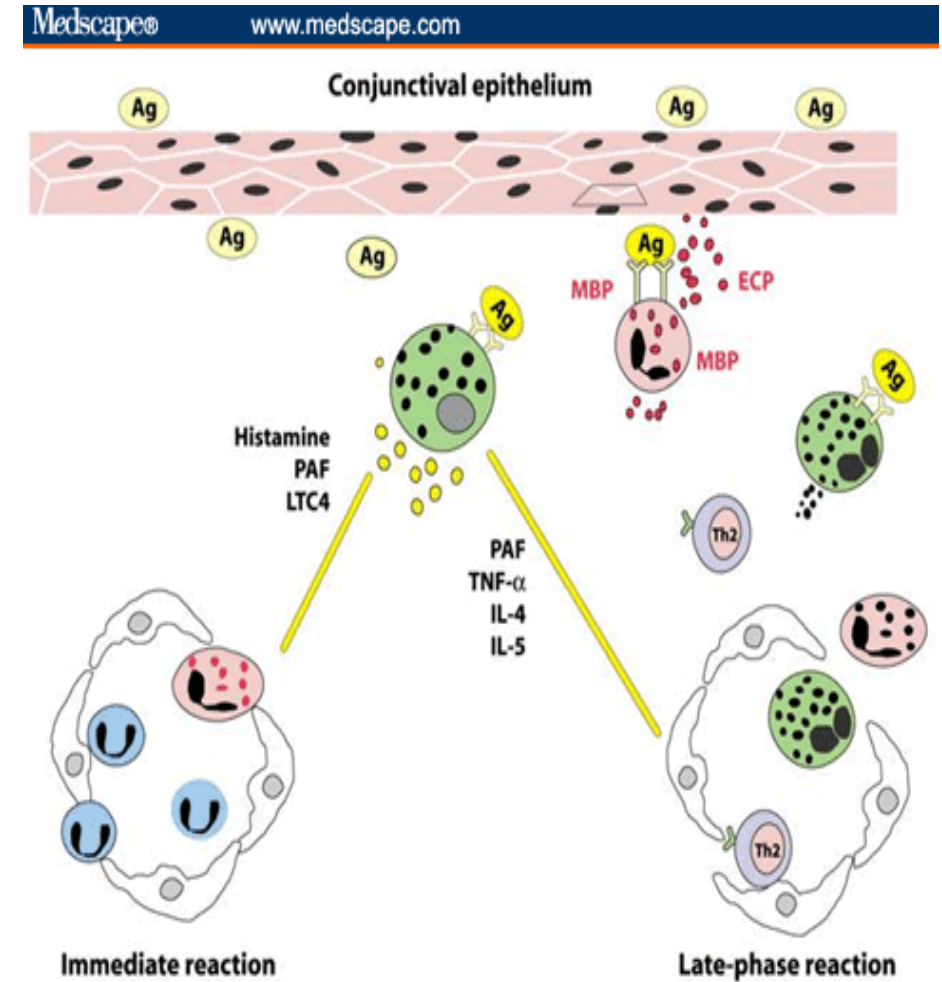
# Алергијски ринитис

- алергијски ринитис зове се још и **поленска кијавица**
- јавља се сезонски (полен) или током целе године (кућна прашина, гриње)
- алергијски ринитис је последица активације мастоцита **у слузници носа** алергенима
- манифестује се појачаном секрецијом, кијањем и опструкцијом носне шупљине након излагања алергену (медијатори - **хистамин**)



# Алергијски коњуктивитис

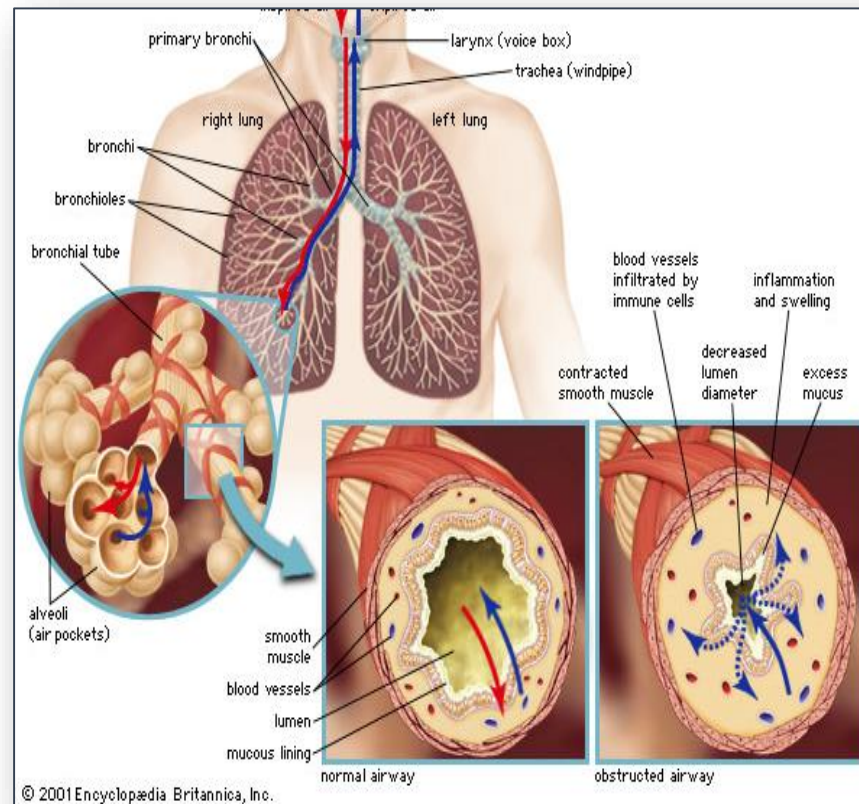
- алергијски коњуктивитис зове се још и **сезонски коњуктивитис**
- јавља се сезонски (полен) или током целе године (кућна прашина, гриње)
- алергијски коњуктивитис је последица активације мастоцита **у коњуктивама** алергенима
- манифестује се појачаном секрецијом, срвенилом, иритацијом и сврабом па често додиривање представља ризик за настанак инфекције ока



# Бронхијална алергијска астма

Бронхијална астма је болест коју карактерише:

- **повремена и реверзибилна опструкција** ваздушних путева,
- хронична бронхијална инфламација **еозинофилним леукоцитима** као и популацијом CD4+ NKT ћелија које препознају гликолипидне антигене
- **хиперактивност глатке мускулатуре** бронха на бронхоконстрикторне стимулусе





# Бронхијална алергијска астма - патогенеза

**РАНА ФАЗА:** последица ослобађања медијатора

- хистамин доводи до вазодилатације
- простагландини доводе до бронхоцонстрикције
- леукотријени доводи до повећане продукције мукуса

**КАСНА ФАЗА:** последица је локалне инфилтрације еозинофилима, неутрофилима и Th2 ћелијама

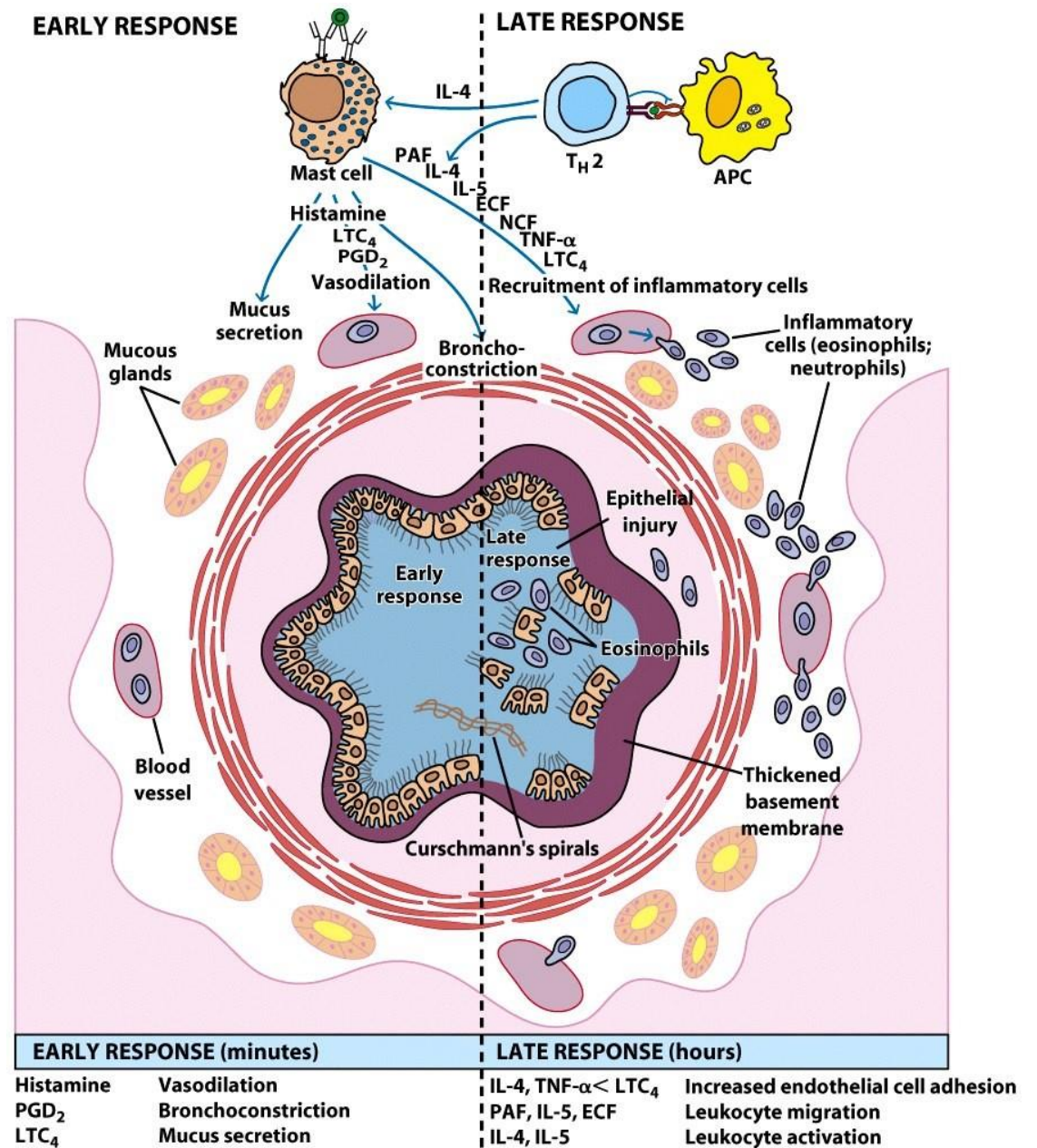
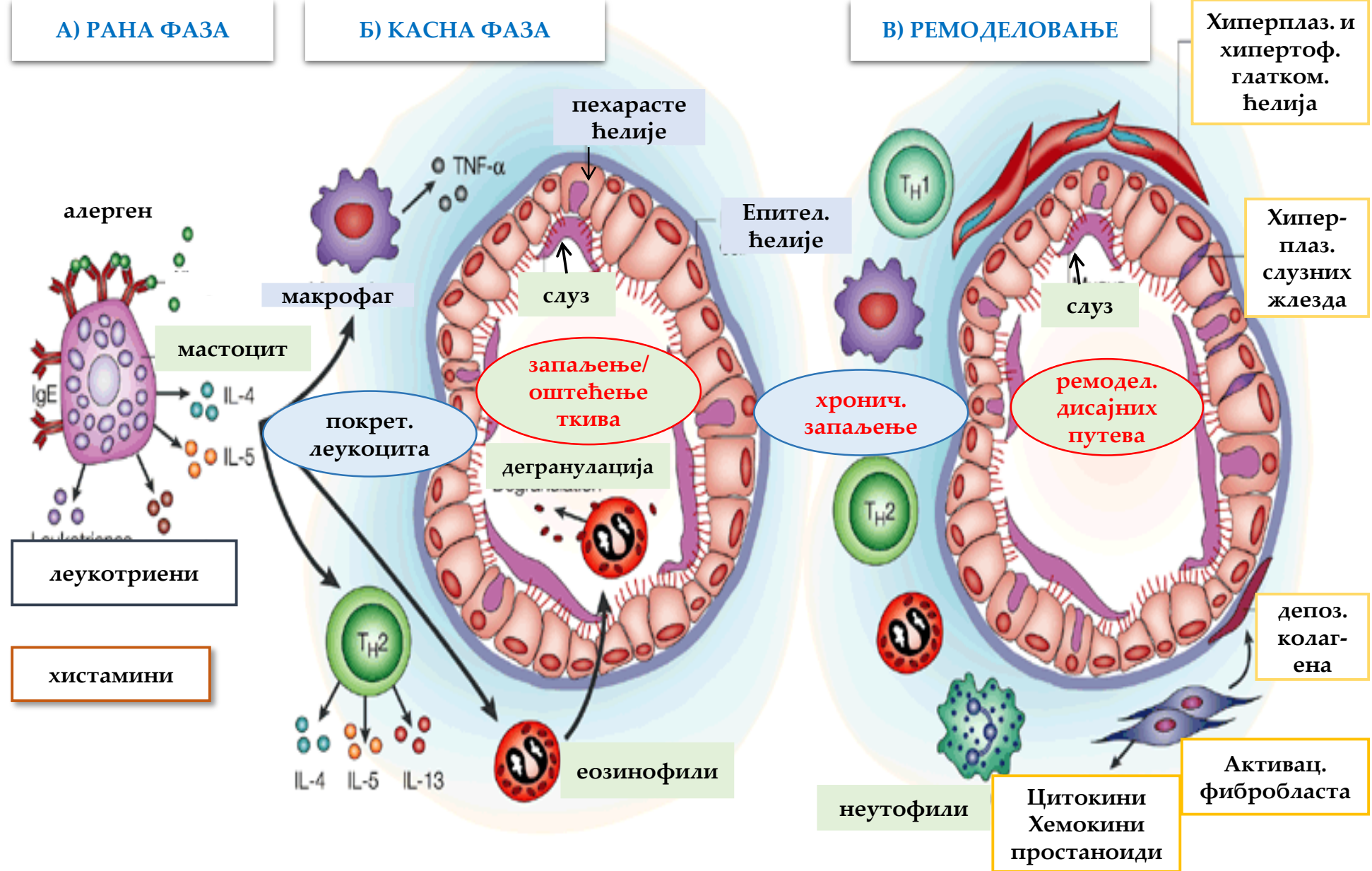


Figure 15-8  
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition  
© 2007 W. H. Freeman and Company

# А) РАНА ФАЗА

# Б) КАСНА ФАЗА

# В) РЕМОДЕЛОВАЊЕ





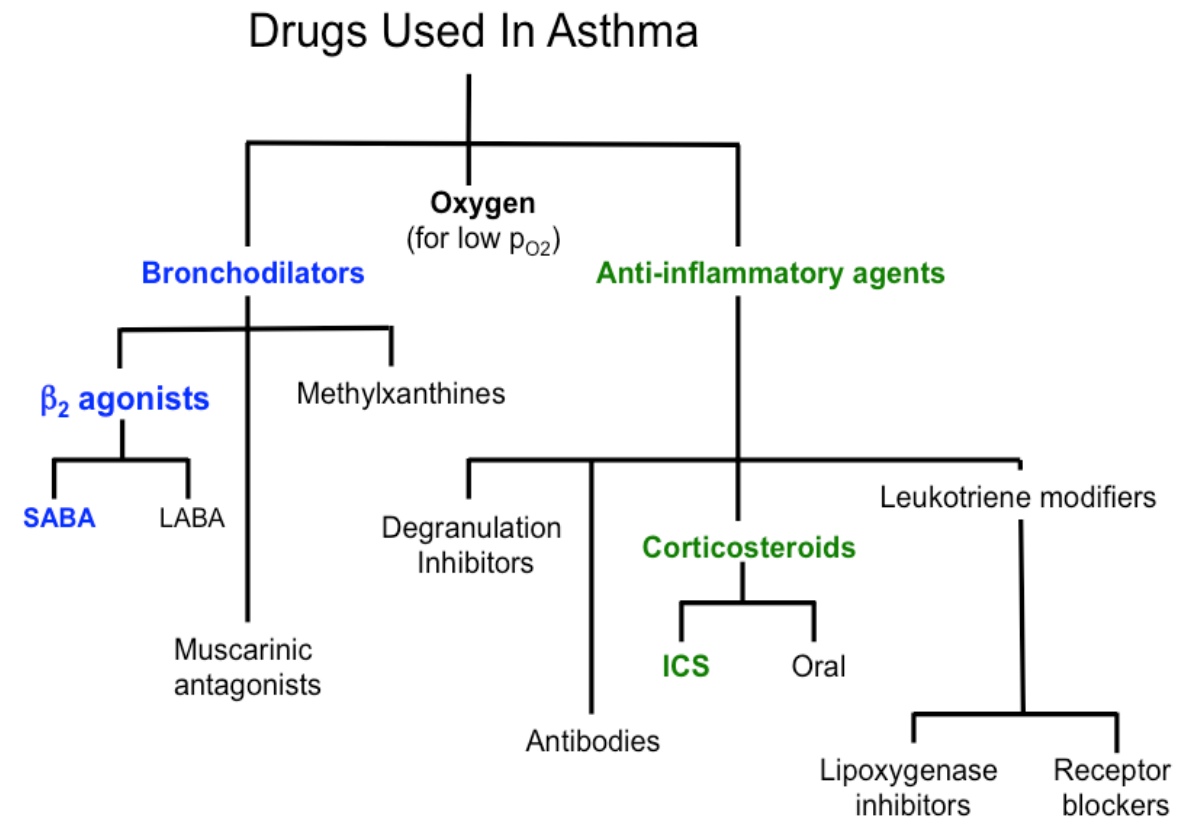
# Бронхијална алергијска астма - терапија

Бронходилататори:

- $\beta_2$ -агонисти
- мускарински антагонисти
- метилксантина

Анти-инфламаторни лекови:

- инхибитори дегранулације
- антитела
- кортикостероиди
- модификатори леукотријена
  - инхибитори липооксигеназе
  - блокатори рецептора



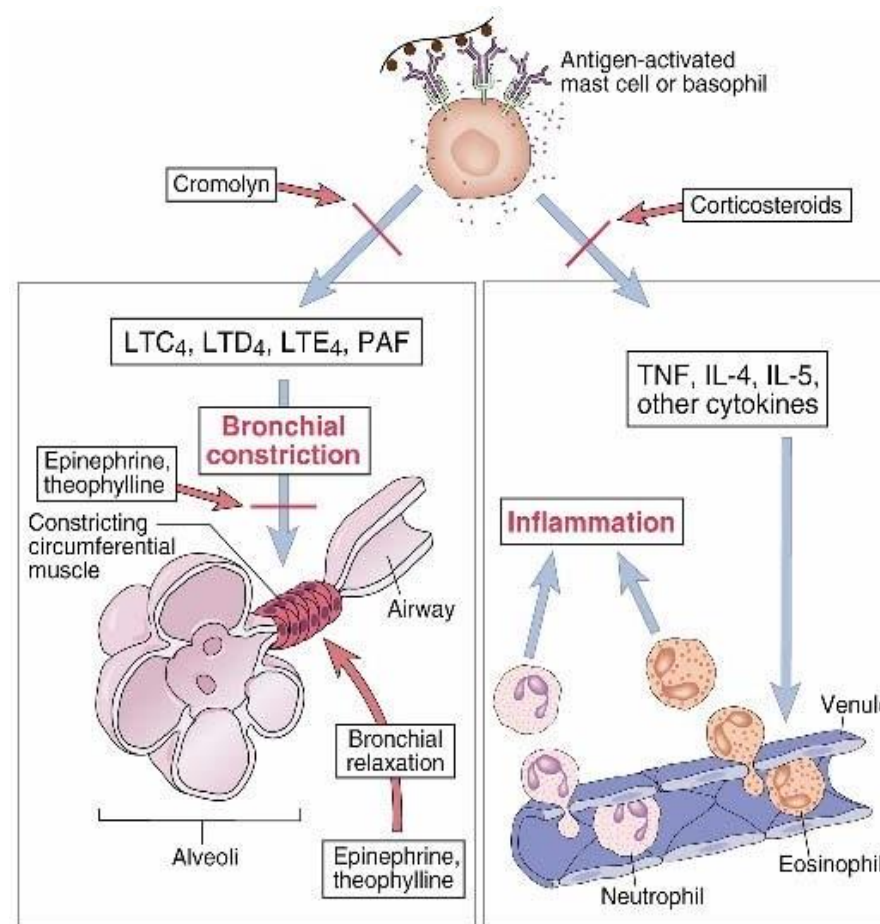
# Бронхијална алергијска астма - терапија

Бронходилататори:

- $\beta$ 2-агонисти
- мускарински антагонисти
- метилксантина

Анти-инфламаторни лекови:

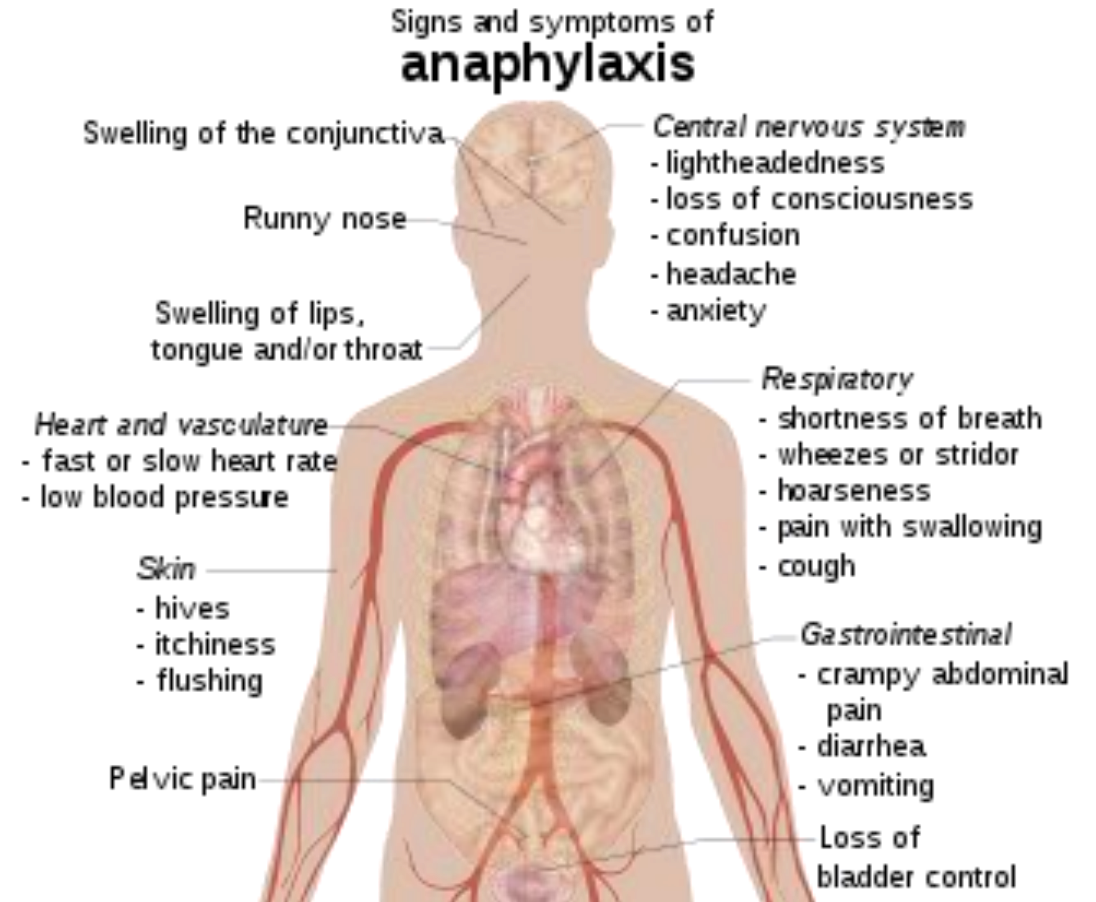
- инхибитори дегранулације
- антитела
- кортикостероиди
- модификатори леукотријена
  - инхибитори липооксигеназе
  - блокатори рецептора





# Анафилактички шок

- **системски облик** I типа преосетљивости који настаје због присуства алергена у циркулацији:
  - после инјекције,
  - убода инсекта
  - апсорпције кроз епителне површине
- може бити последица:
  - анафилактичке реакције
  - анафилактоидне реакције



# 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 кожи

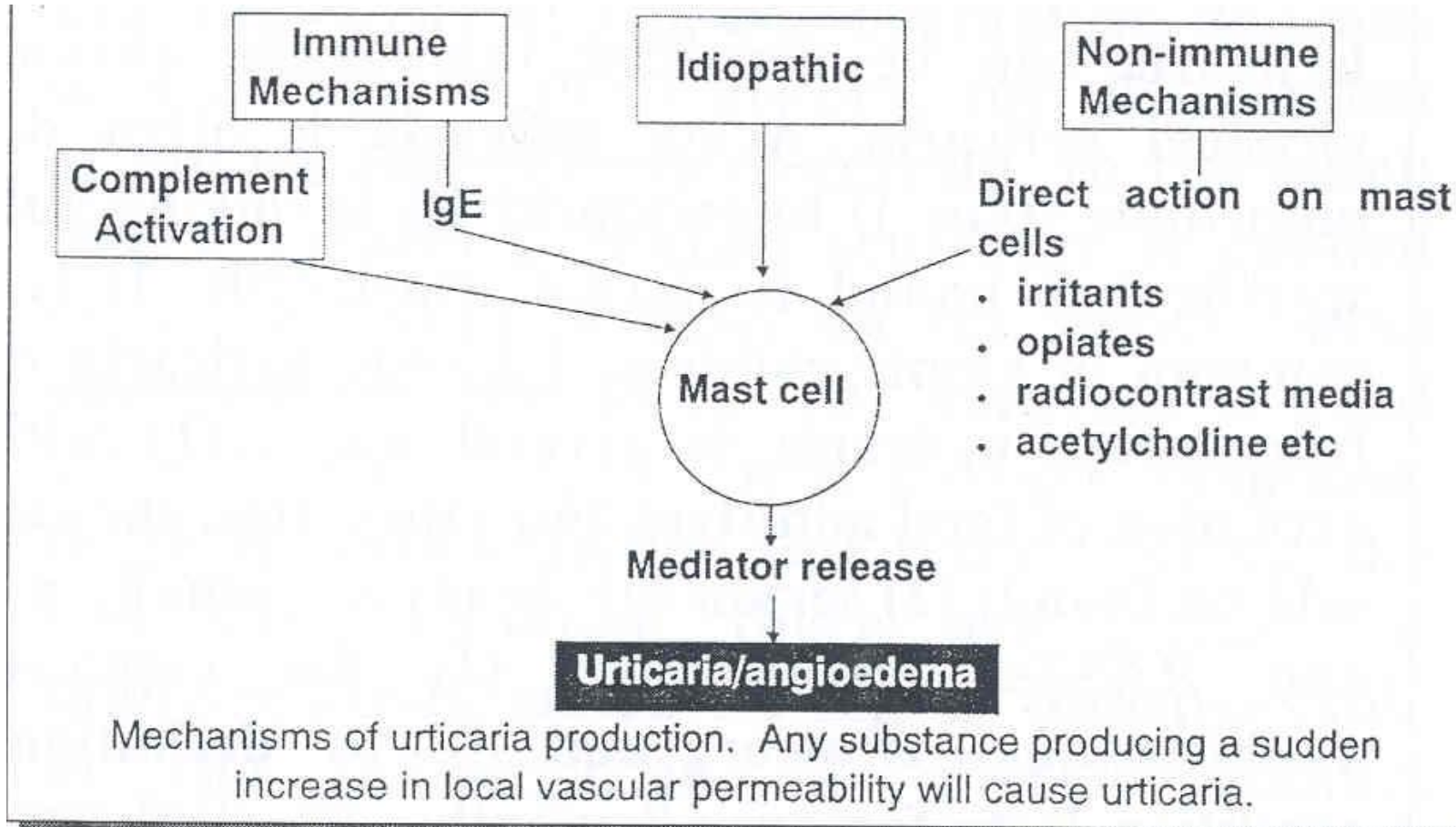
## Ангиоедем:

- је сличан процес који захвата дубље структуре дермиса, поткожног ткива или слузница.

*Уртикарија и ангиоедем обично коегзистирају*

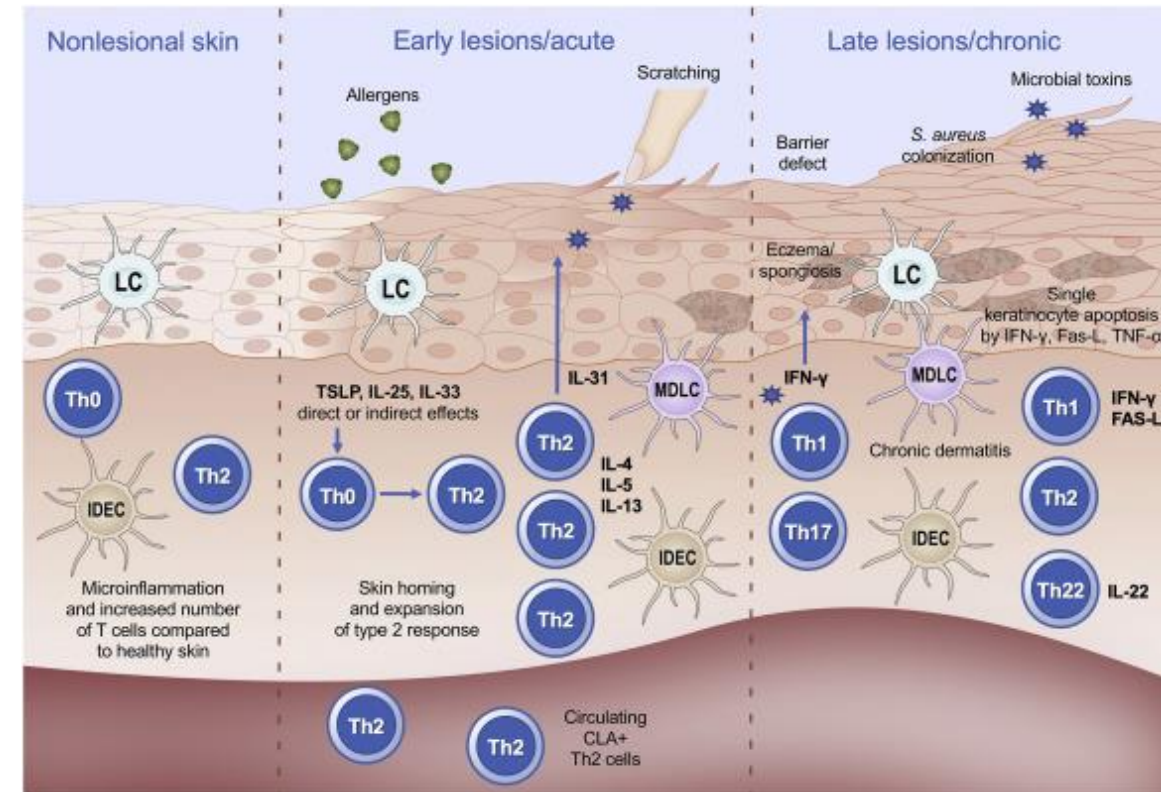


# Уртикарија и ангиоедем



# Атопијски дерматитис

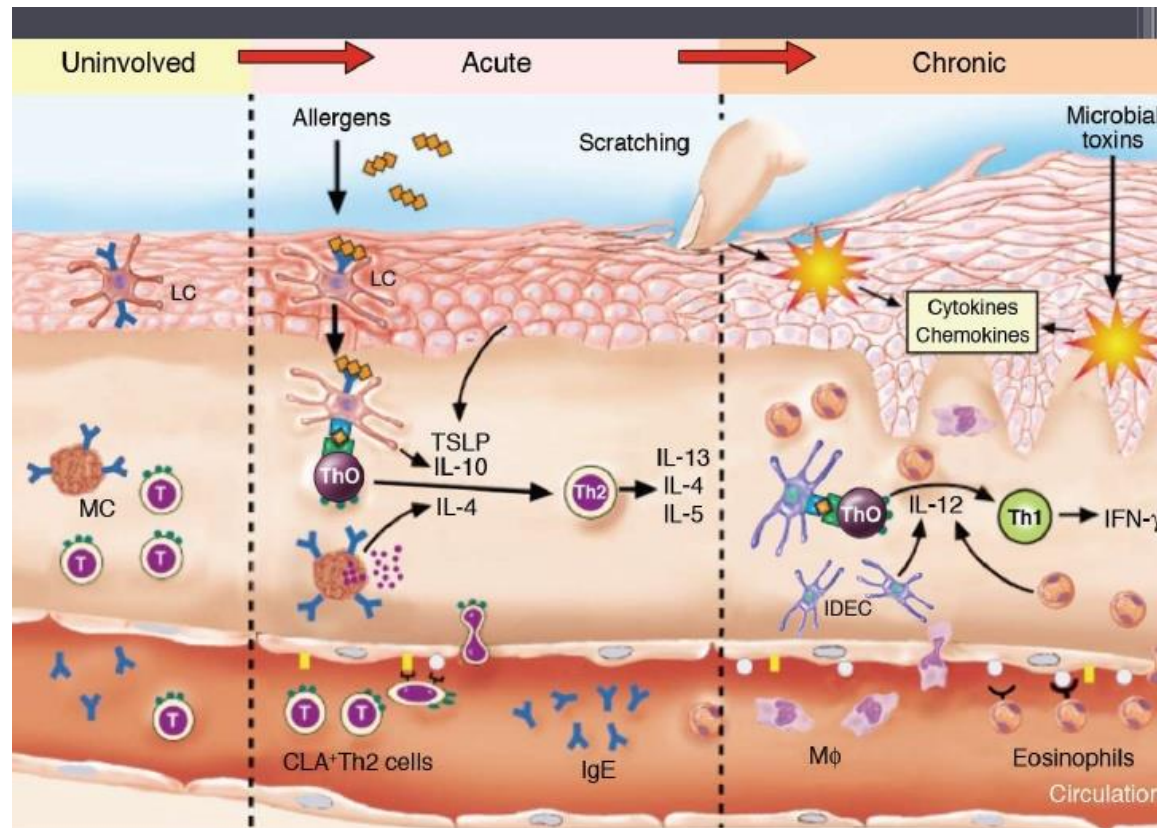
- реакција I типа преосетљивости локализована у кожи која може бити **акутна** и **хронична**
- чешће су акутне реакције (акутни екцеми)
- настају после локалног контакта са алергеном на површини коже
- после везивања алергена за IgE антитела на мембрани мастоцита ослобађа се **хистамин** → **вазодилатација** и **повећана васкуларна пропустљивост**
- ефекти се могу блокирати **антихистаминицима**





# Атопијски дерматитис

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



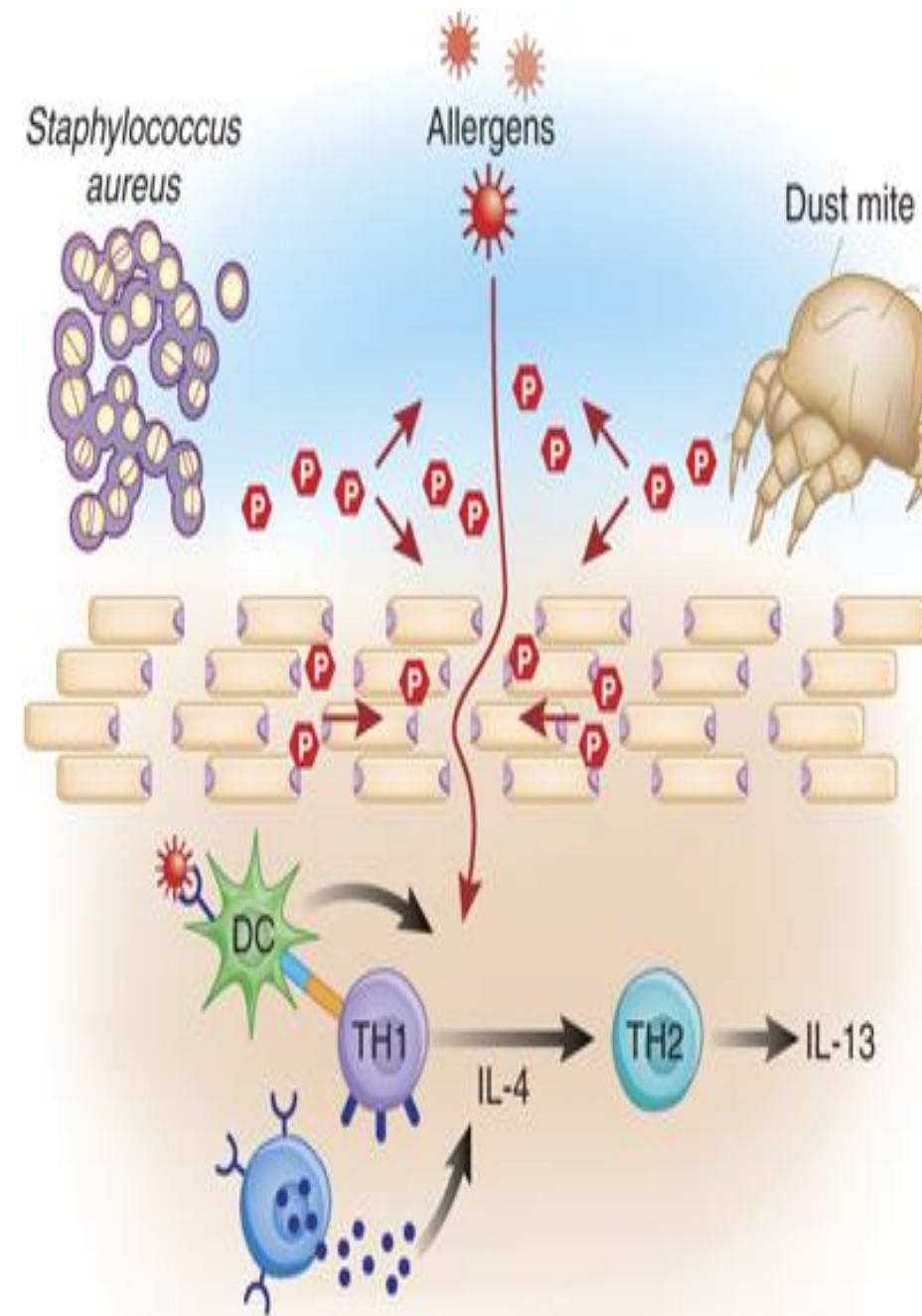
# Атопијски дерматитис

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

... Колонизација и инфекција *Staphylococcus aureus*-ом је уочена код 90% оболелих од атопијског дерматитиса.

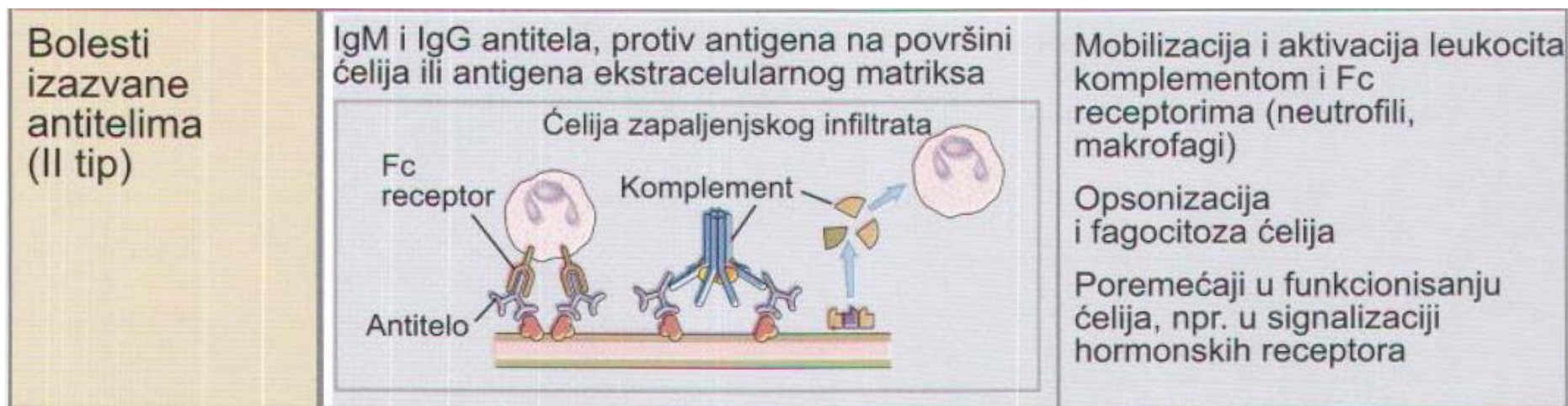
...*Staphylococcus aureus* може да погорша инфламацију коже тако што ослобађа токсине који делују као суперантигени.

...Уз то, ови суперантигени индукују поремећај у функцији регулаторних Т лимфоцита.



## II тип преосетљивости

- лимфоцити се активирају **антигенима који су експримирани на ћелијској мембрани** → активирани **Б лимфоцити** синтетишу антитела (**IgG** и/или **IgM**) која се везују за мембранске рецепторе → отпочиње **ефекторска фаза одговора** (активација система комплемента, фагоцитоза, ADCC реакција)





# II тип преосетљивости

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
Autoimunska (idiopatska) trombocitopenijska purpura	Membranski proteini trombocita (gpllb:IIIa integrin)	Opsonizacija i fagocitoza trombocita	Krvavljenje
Pemfigus vulgaris	Proteini međućelijskih 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

# II тип преосетливости

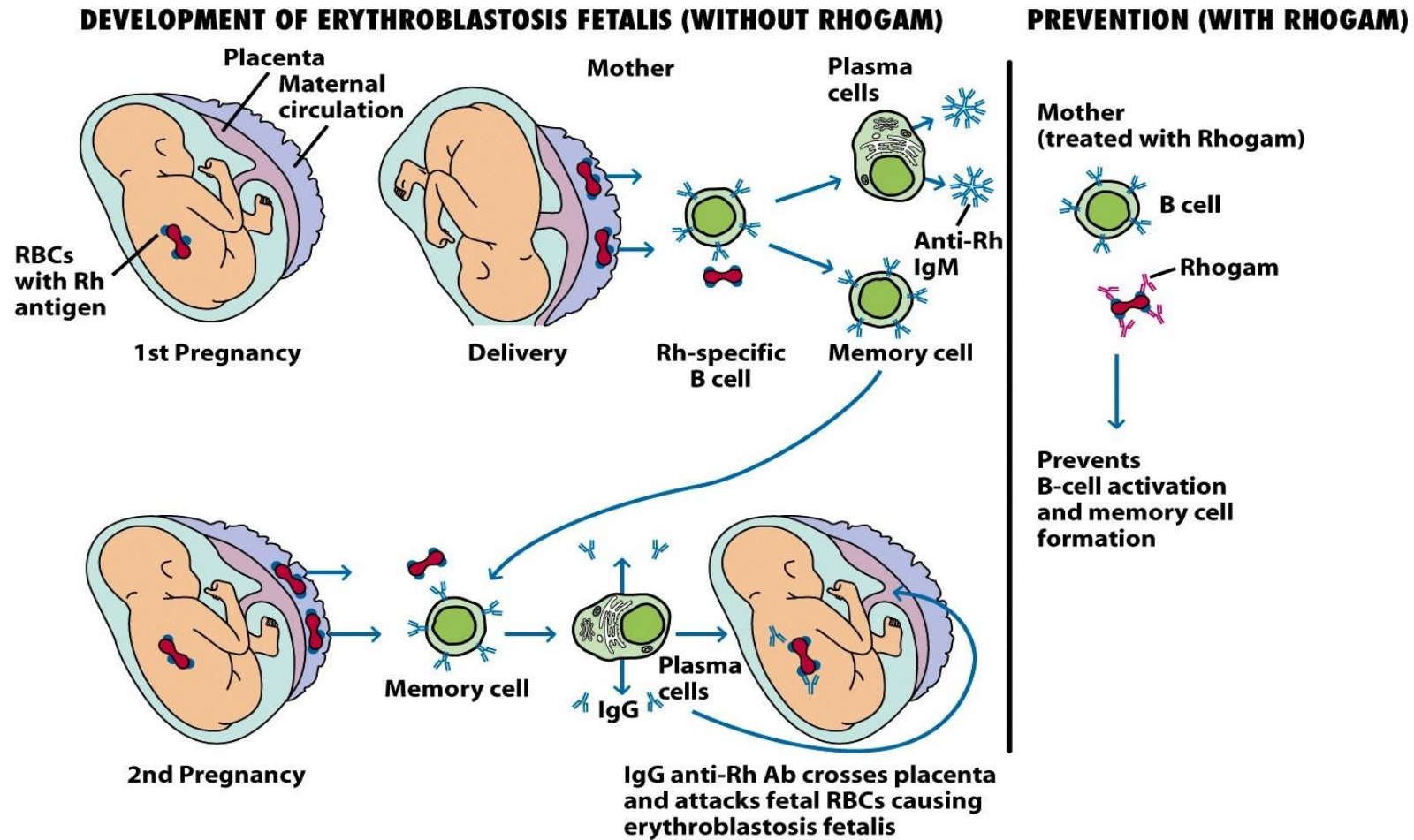
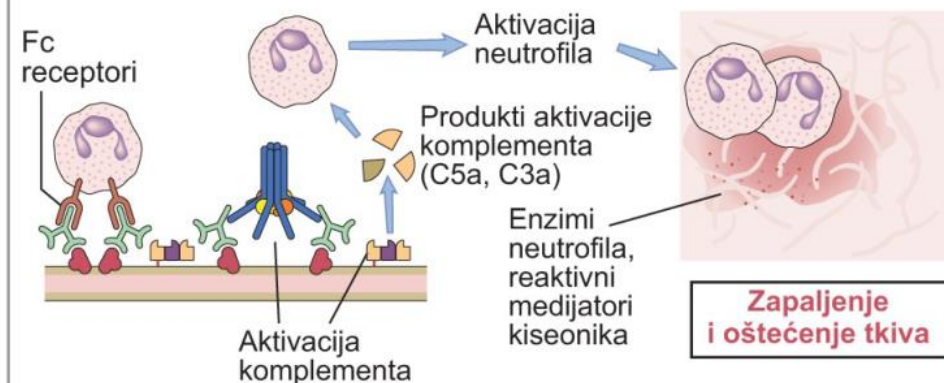


Figure 15-14  
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition  
© 2007 W. H. Freeman and Company

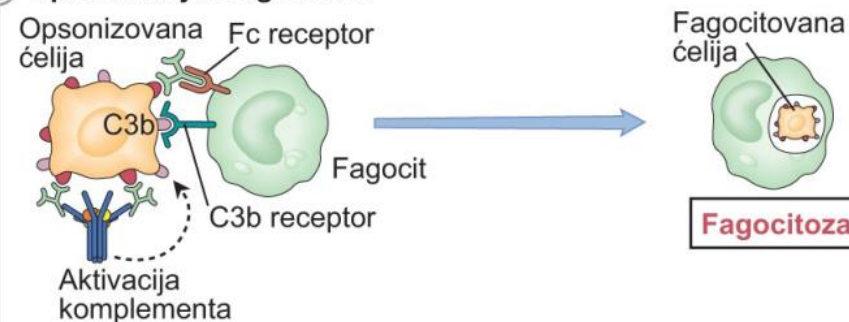


# II тип preosetljivosti

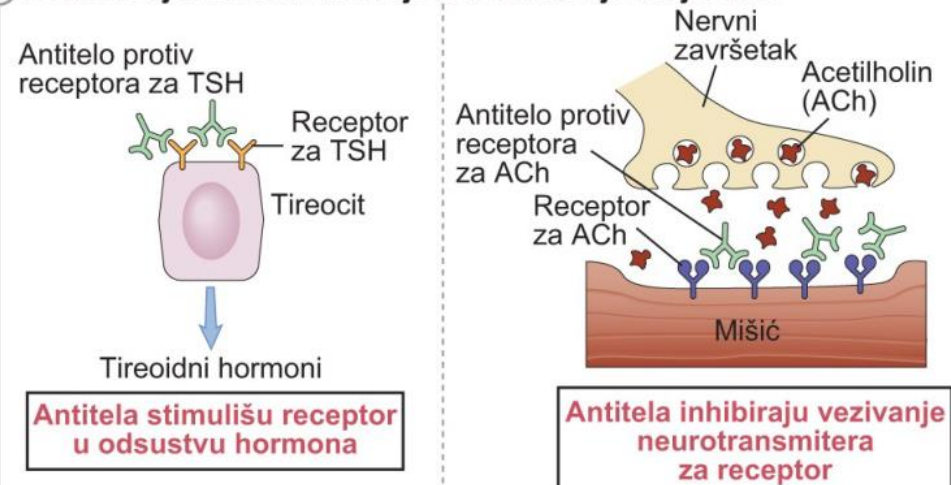
## A Zapaljenje posredovano komplementom i Fc receptorima



## B Opsonizacija i fagocitoza



## C Poremećaj fiziološke funkcije bez oštećenja ćelija/tkiva

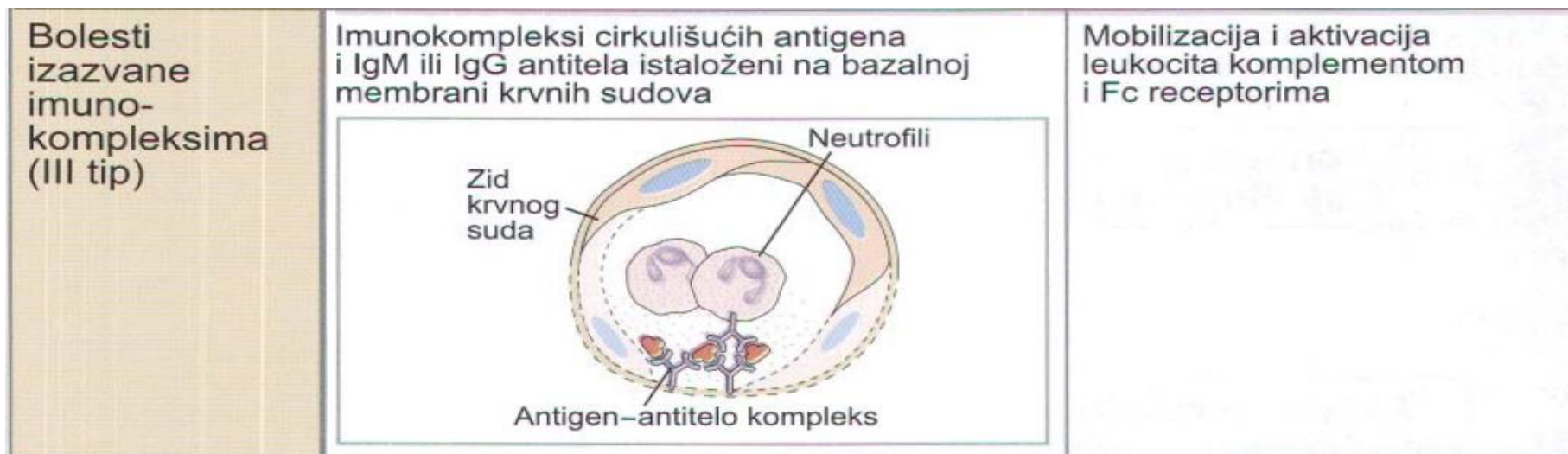


# III тип преосетљивости

- болести изазване имунским комплексима настају као последица прекомерног стварања **имунских комплекса**, који из циркулације не могу бити уклоњени, па се **таложе у ткивима**.
- пошто се комплекси првенствено депонују у **малим артеријама**, **гломерулима** и **синовији зглобова**, патолошке и клиничке манифестације ових болести су **васкулитис**, **нефритис** и **артритис**.
- ове болести су обично **системске**.

# III тип преосетљивости

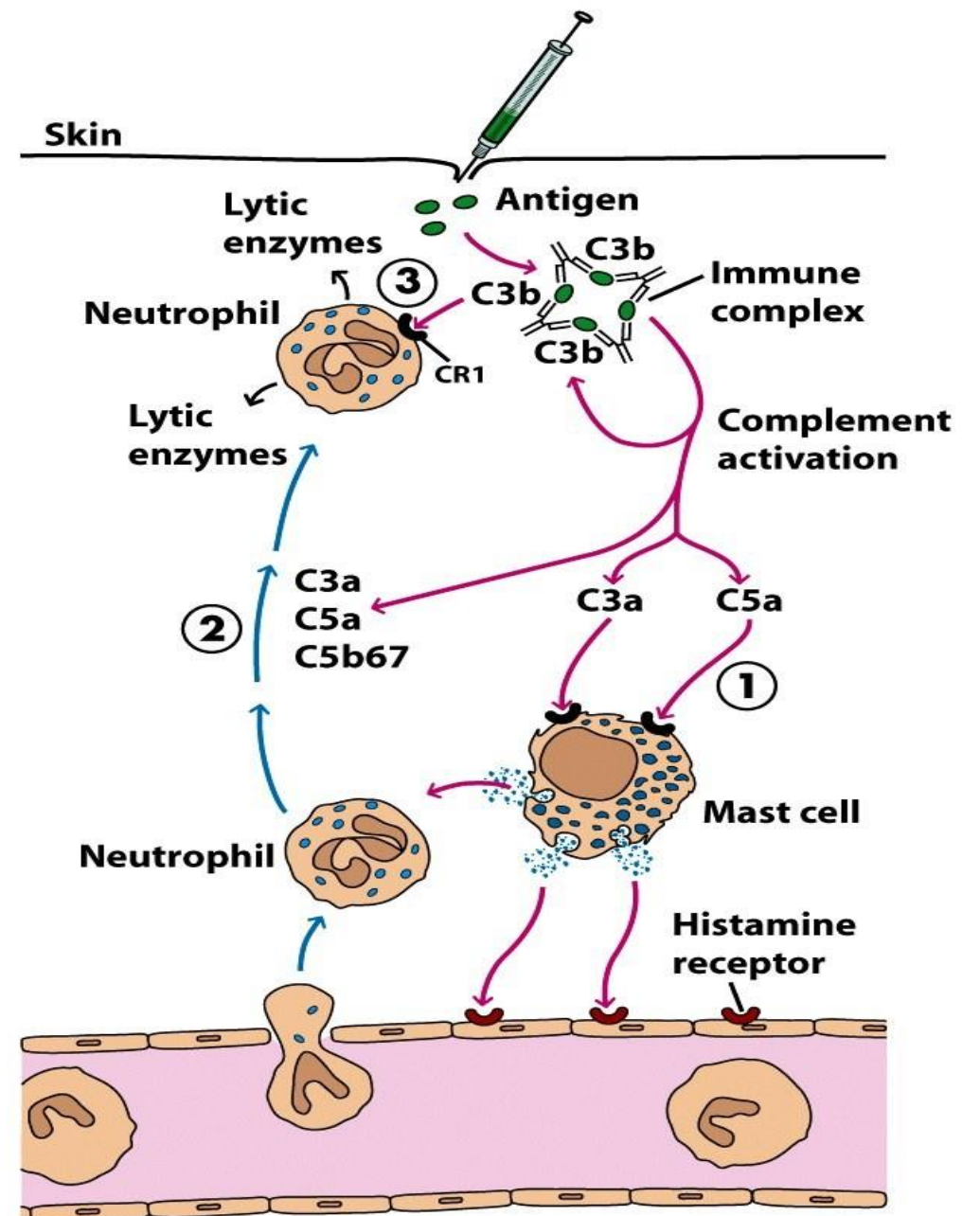
- свој патогени ефекат антиген-антитело комплекси испољавају после таложења у ткивима
- после таложења у ткивима имунски комплекси покрећу бројне **ефекторске механизме**, услед чије активације може настати оштећење ткива



# III тип преосетљивости

Болести изазване имунским комплексима	Специфичност антитела	Клиничке и патолошке манифестације
Системски еритемски лупус	ДНК, нуклеопротеин и др.	нефритис, артритис, васкулитис
<i>Poliarteritis nodosa</i>	Површински антиген хепатитис В вируса	васкулитис
Постстрептококни гломерулонефритис	Антиген ћелијског зида стрептокока	нефритис
Серумска болест (клиничка и експериментална)	Рани протеински антигени	системски васкулитис, нефритис, артритис
Arthus-ова реакција (експериментална)	Разни протеински антигени	кутани васкулитис

# Arthus-ова реакција



**Figure 15-15**  
*Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition*  
© 2007 W. H. Freeman and Company



# IV тип преосетљивости

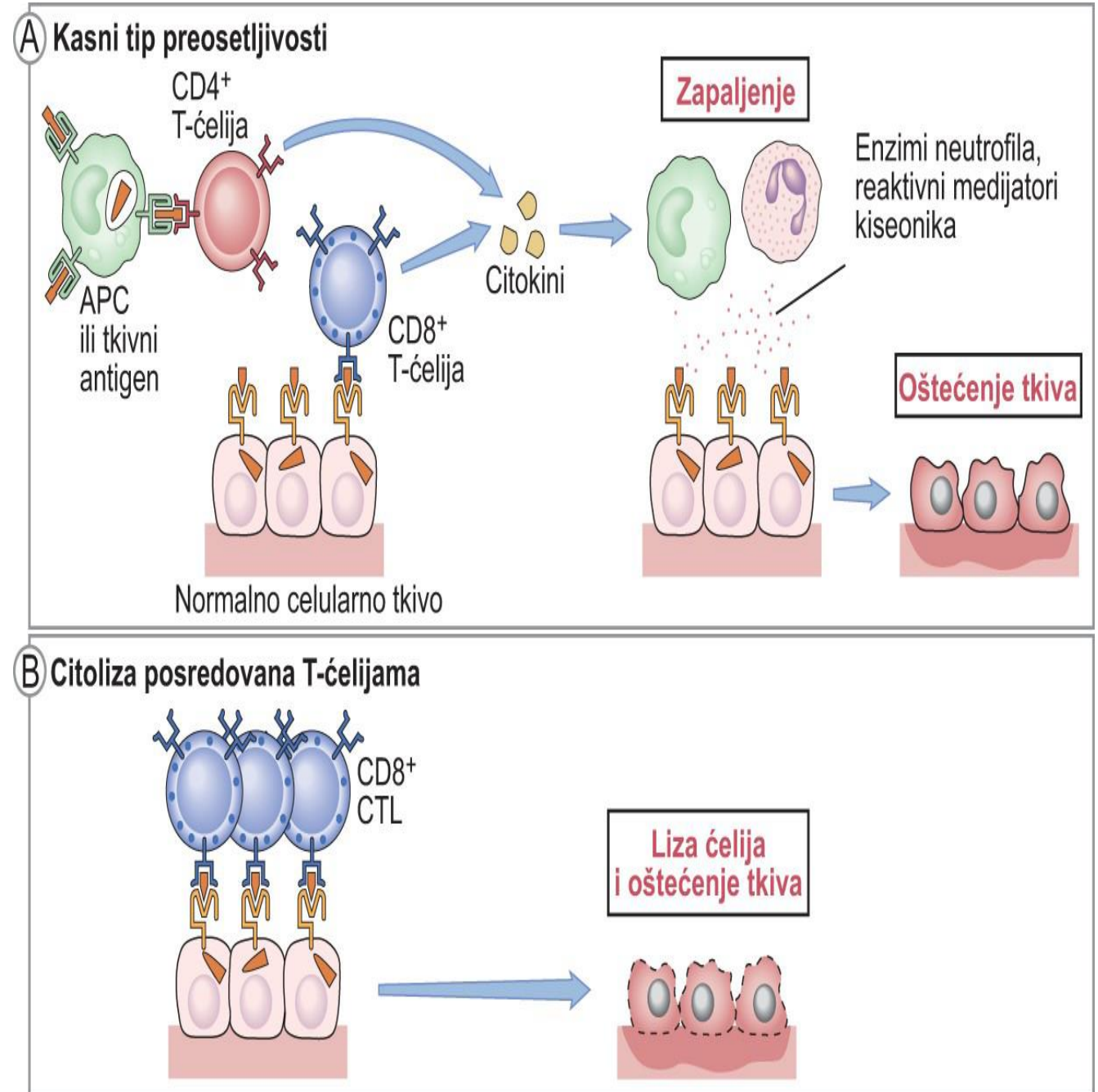
- је посредован Т лимфоцитима а не антителима
- може се јавити као последица аутоимунског процеса или претераног, перзистентног одговора на антигене околине
- аутоимунске реакције су обично усмерене против ћелијских антигена који имају ограничену ткивну дистрибуцију (обично нису системске)

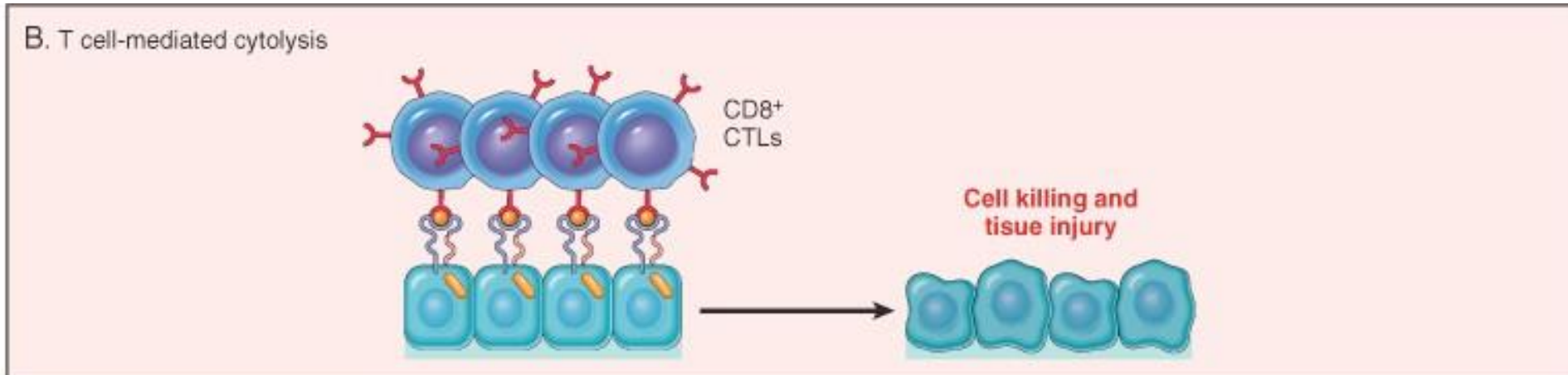
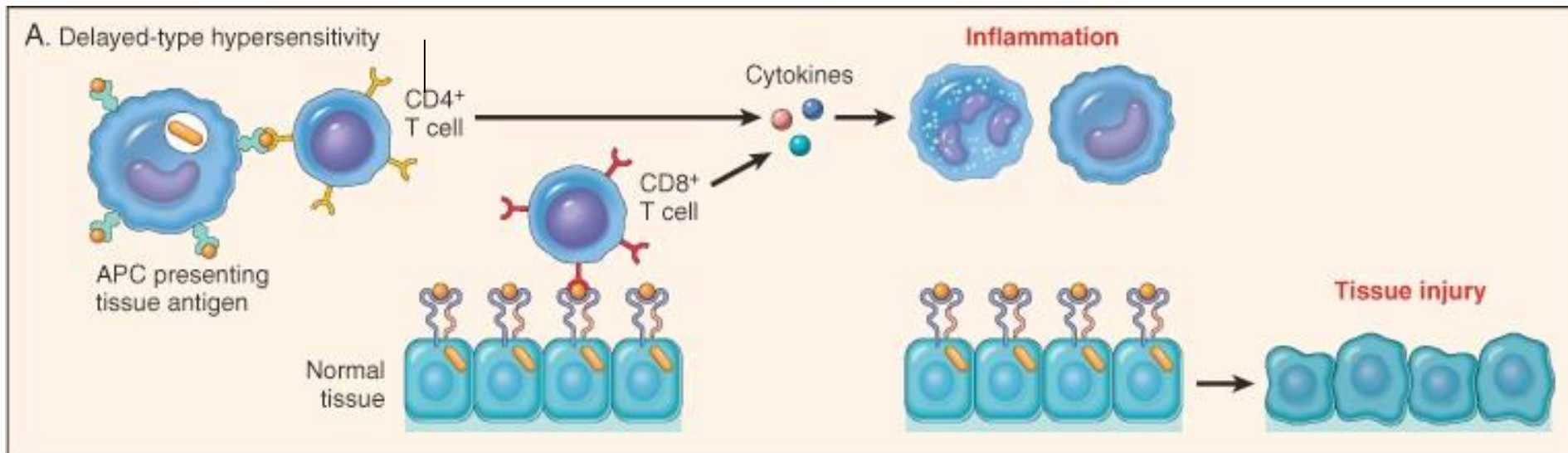
Реакције IV типа преосетљивости:

- контактна преосетљивост
- туберкулински облик
- грануломатозни облик

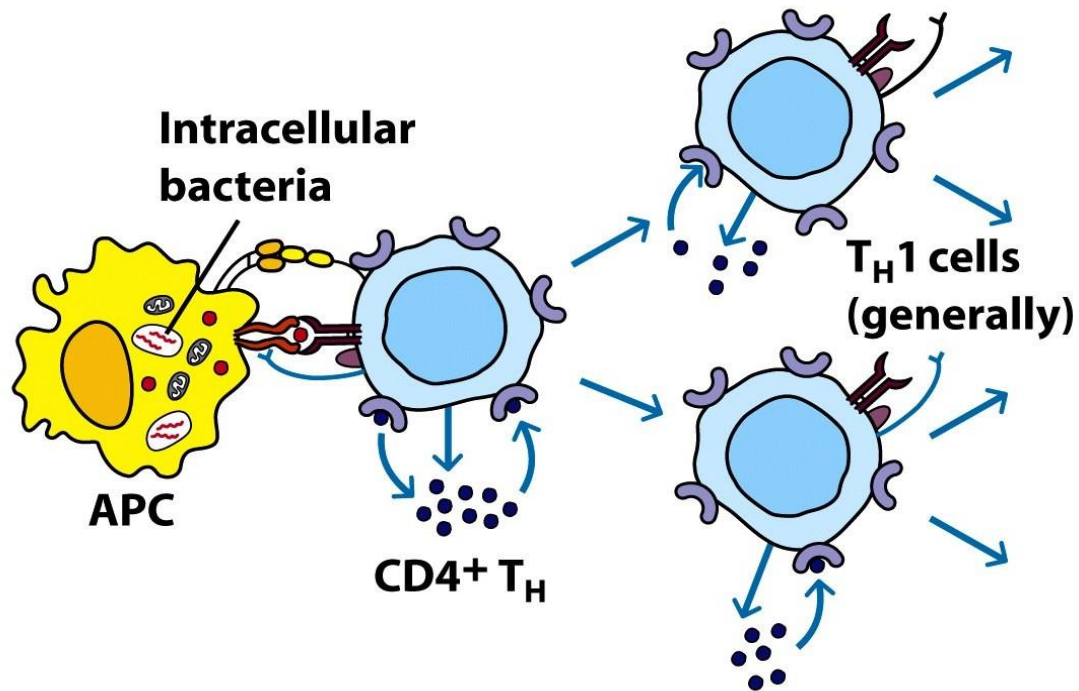
# IV тип преосетљивости

- у различитим болестима посредованим Т ћелијама оштећење ткива изазвано је запаљењем под утицајем цитокина које углавном продукују CD4+ Т лимфоцити или убијањем ћелија домаћина помоћу CD8+ цитотоксичних Т лимфоцита.





## Sensitization phase

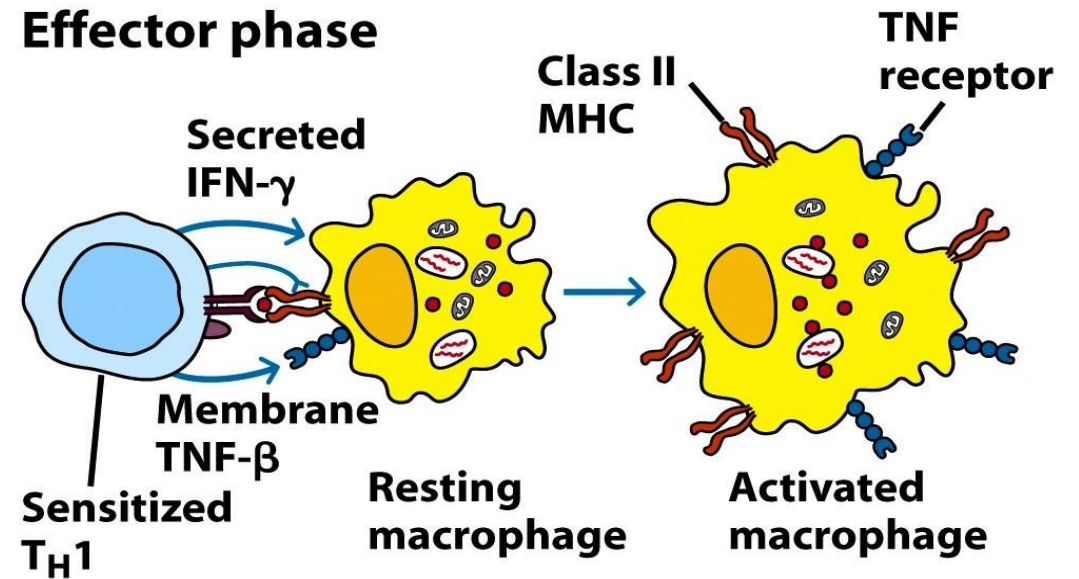


**Antigen-presenting cells: Macrophages  
Langerhans cells**

**DTH-mediating cells:  
T<sub>H</sub>1 cells generally  
CD8 cells occasionally**

Figure 15-17a  
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition  
© 2007 W. H. Freeman and Company

## Effector phase



**T<sub>H</sub>1 secretions:**

**Cytokines:** IFN-γ, TNF-β, IL-2,  
IL-3, GM-CSF, MIF  
**Chemokines:** IL-8/CXCL8,  
MCP-1/CCL2

**Effects of macrophage activation:**

↑ **Class II MHC molecules**  
↑ **TNF receptors**  
↑ **Oxygen radicals**  
↑ **Nitric oxide**

Figure 15-17b  
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition  
© 2007 W. H. Freeman and Company



# Контактни дерматитис

- у овом облику IV тип преосетљивости веома мали молекули, који сами по себи нису имуногени (хаптени), пролазе кроз епидермис и стварају комплексе са телесним протеинима
- после активације специфичних Т лимфоцита (сензибилизација) настају меморијске ћелије
- при следећем контакту са истим алергеном долази до активације меморијских Т лимфоцита са настанком инфилтрације и оштећења

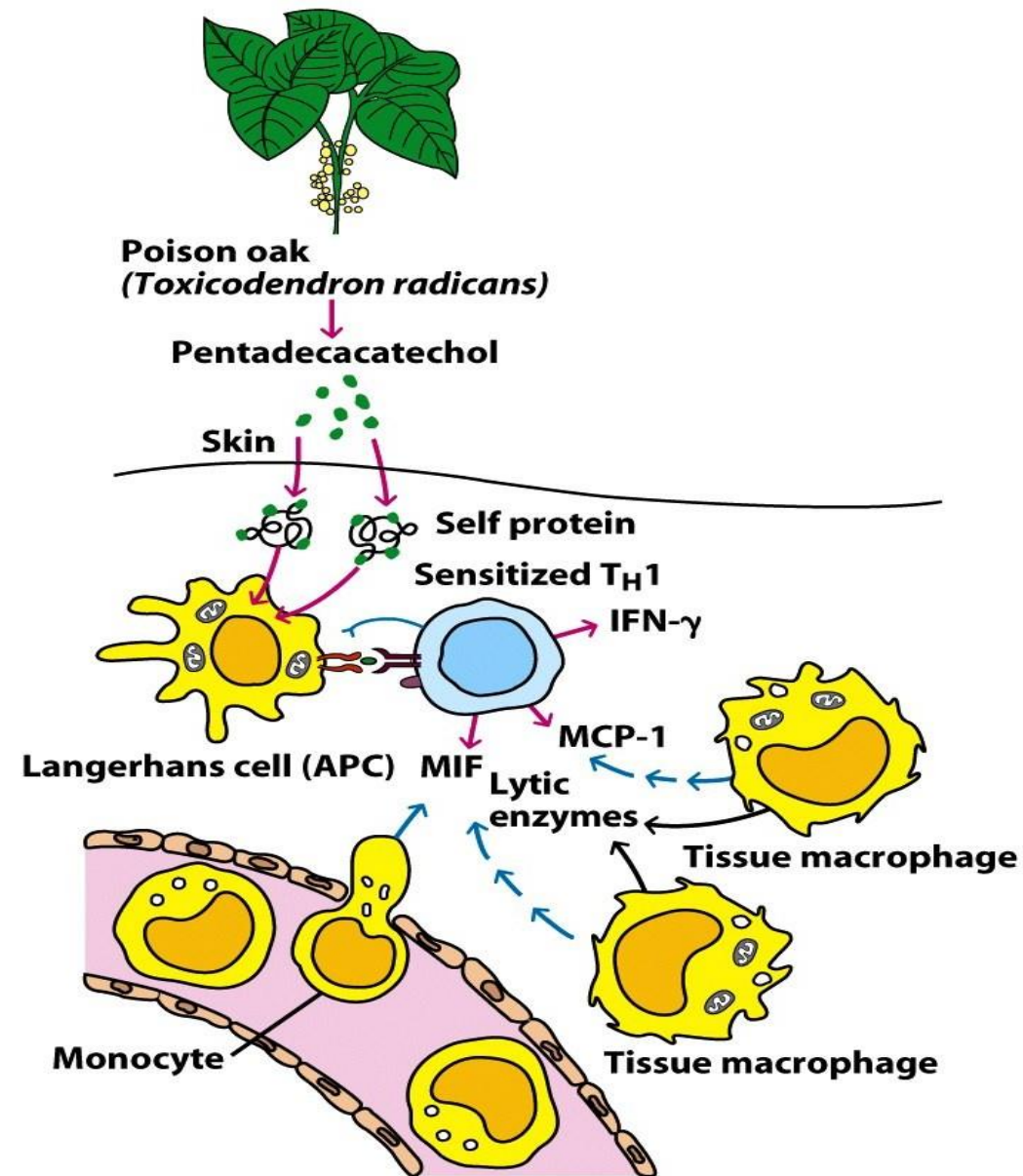
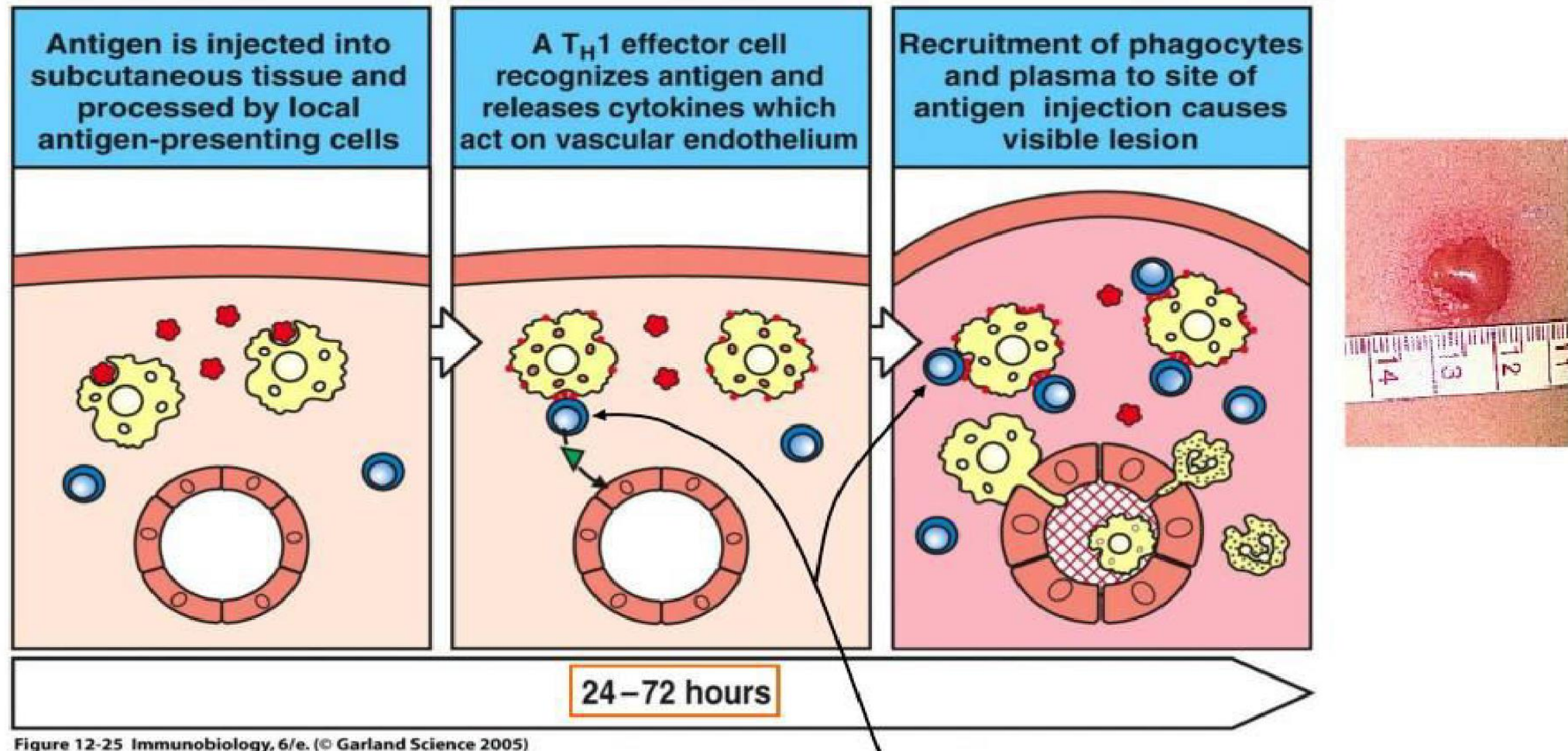


Figure 15-20  
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition  
© 2007 W. H. Freeman and Company





ХВАЛА НА ПАЖЊИ

