

Praktikum 8

Cytotoxická přecitlivělost podmíněná protilátkami (II. typ).
Přecitlivělost na imunokomplexy (III. typ). Buněčná
(pozdní) přecitlivělost (IV. typ). Patofyziologie, klinické
manifestace, diagnostika.

Ústav klinické imunologie a alergologie

Imunopatologické reakce

rozpoznání antigenu protilátkami, B lymfocyty nebo efektorovými T lymfocyty může být doprovázeno vedlejším poškozením tkání

reakce vedoucí k vedlejšímu poškození tkání se označují jako
„REAKCE HYPERSENZITIVITY“

většina hypersenzitivních reakcí se ale neomezuje jen na jeden typ, ale jednotlivé mechanismy se mezi sebou vzájemně prolínají nebo mohou prolínat

Robin Coombs a Philip Gell

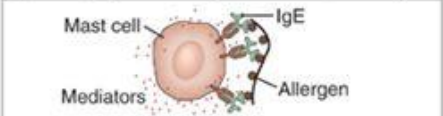
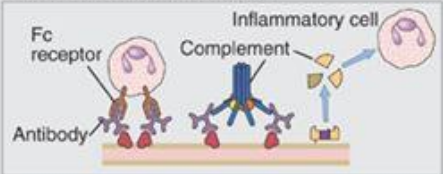
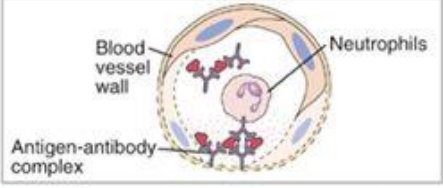
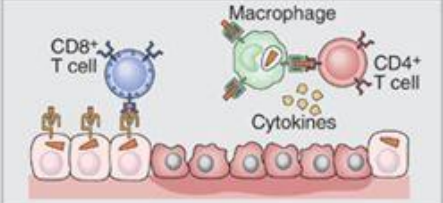
Robin Coombs (1921–2006), který se podílel na renesanci britské imunologie po 2. světové válce

- *podílel se na vytvoření antiglobulinového testu, který nese jeho jméno (Coombsův test)*
- *to vedlo k revoluci v diagnostice hemolytických onemocnění a testování kompatibility krve při podávání krevních transfúzí*
- *hemaglutinační reakce se staly široce používané v diagnostice širokého spektra infekčních onemocnění*

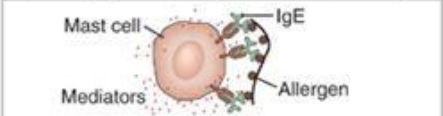
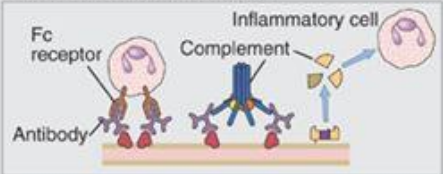
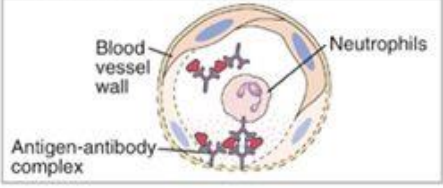
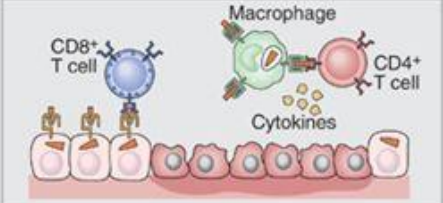
Philip Gell (1914 – 2001)

společně s Philipem Gellem navrhli klasifikaci alergických reakcí, která byla poprvé publikována v knize s názvem „Clinical Aspects of Immunology“, která byla prvně editována v roce 1963 a stala se základní učebnicí klinické imunologie

Types of Hypersensitivity Reactions

Type of hypersensitivity	Pathologic immune mechanisms	Mechanisms of tissue injury and disease	
Type I Immediate hypersensitivity (Type I)	<p>T_H2 cells, IgE antibody, mast cells, eosinophils</p> 	<p>Mast cell-derived mediators (vasoactive amines, lipid mediators, cytokines)</p> <p>Cytokine-mediated inflammation (eosinophils, neutrophils)</p>	} Antibody mediated
Type II Antibody-mediated diseases (Type II)	<p>IgM, IgG antibodies against cell surface or extracellular matrix antigens</p> 	<p>Complement and Fc receptor-mediated recruitment and activation of leukocytes (neutrophils, macrophages)</p> <p>Opsonization and phagocytosis of cells</p> <p>Abnormalities in cellular function, e.g. hormone receptor signaling</p>	
Type III Immune complex-mediated diseases (Type III)	<p>Immune complexes of circulating antigens and IgM or IgG antibodies deposited in vascular basement membrane</p> 	<p>Complement and Fc receptor-mediated recruitment and activation of leukocytes</p>	
Type IV T cell-mediated diseases (Type IV)	<p>1. $CD4^+$ T cells (delayed type hypersensitivity) 2. $CD8^+$ CTLs (T cell-mediated cytotoxicity)</p> 	<p>1. Macrophage activation, cytokine-mediated inflammation</p> <p>2. Direct target cell lysis, cytokine-mediated inflammation</p>	} T cell mediated

Types of Hypersensitivity Reactions

Type of hypersensitivity	Pathologic immune mechanisms	Mechanisms of tissue injury and disease		
Type I Immediate hypersensitivity (Type I)	<p>T_H2 cells, IgE antibody, mast cells, eosinophils</p> 	<p>Mast cell-derived mediators (vasoactive amines, lipid mediators, cytokines)</p> <p>Cytokine-mediated inflammation (eosinophils, neutrophils)</p>	<p>Antibody mediated</p>	
Type II Antibody-mediated diseases (Type II)	<p>IgM, IgG antibodies against cell surface or extracellular matrix antigens</p> 	<p>Complement and Fc receptor-mediated recruitment and activation of leukocytes (neutrophils, macrophages)</p> <p>Opsonization and phagocytosis of cells</p> <p>Abnormalities in cellular function, e.g. hormone receptor signaling</p>		
Type III Immune complex-mediated diseases (Type III)	<p>Immune complexes of circulating antigens and IgM or IgG antibodies deposited in vascular basement membrane</p> 	<p>Complement and Fc receptor-mediated recruitment and activation of leukocytes</p>		<p>T cell mediated</p>
Type IV T cell-mediated diseases (Type IV)	<p>1. $CD4^+$ T cells (delayed type hypersensitivity) 2. $CD8^+$ CTLs (T cell-mediated cytotoxicity)</p> 	<p>1. Macrophage activation, cytokine-mediated inflammation</p> <p>2. Direct target cell lysis, cytokine-mediated inflammation</p>		

II. typ přecitlivělosti
cytotoxická závislá na protilátkách

cytotoxická závislá na protilátkách

IgG1 ... IgG3 ... IgM



aktivace komplementu

fagocytóza

reakce typu ADCC (Antibody Dependent Cells Cytotoxicity)

II. typ přecitlivělosti cytotoxická závislá na protilátkách

charakterizován interakcemi mezi **antigenem a protilátkou** vedoucími k lokální produkci **C5a složky komplementu** a náboru **polymorfonukleárních leukocytů** do místa zánětu, což vede následně ke tkáňovému poškození v důsledku uvolnění neutrofilních hydrolytických enzymů po jejich autolýze

iniciována **protilátkou** reagující s antigenní determinantou **buněčné membrány**

důsledky této reakce závisí na tom, zda byl do ní zapojen komplement nebo akcesorní molekuly a zda byl ovlivněn metabolismus buňky

II. typ přecitlivělosti cytotoxická závislá na protilátkách

hlavní mechanismy patogenetického působení

štěpnými **faktory komplementu a Fc-receptory zprostředkovaný
nábor leukocytů do místa zánětu** a jejich aktivace (neutrofilly,
makrofágy)

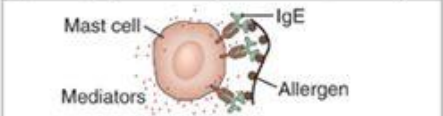
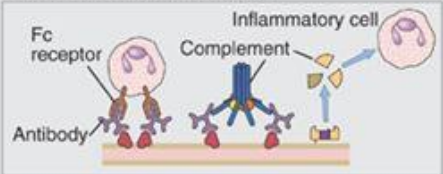
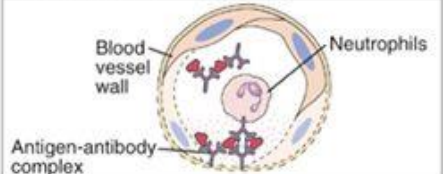
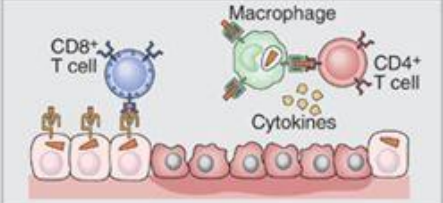
opsonizace a fagocytóza buněk

abnormality v buněčných funkcích
(např. porušená signalizace přes receptory)

Příklady onemocnění, u nichž se uplatňují buněčně nebo tkáňově specifické protilátky

Disease	Target antigen	Mechanisms of disease	Clinicopathologic manifestations
Autoimmune hemolytic anemia	Erythrocyte membrane proteins (Rh blood group antigens, I antigen)	Opsonization and phagocytosis of erythrocytes	Hemolysis, anemia
Autoimmune (idiopathic) thrombocytopenic purpura	Platelet membrane proteins (gp11b:IIIa integrin)	Opsonization and phagocytosis of platelets	Bleeding
Pemphigus vulgaris	Proteins in intercellular junctions of epidermal cells (epidermal cadherin)	Antibody-mediated activation of proteases, disruption of intercellular adhesions	Skin vesicles (bullae)
Goodpasture's syndrome	Noncollagenous protein in basement membranes of kidney glomeruli and lung alveoli	Complement- and Fc receptor-mediated inflammation	Nephritis, lung hemorrhages
Acute rheumatic fever	Streptococcal cell wall antigen; antibody cross-reacts with myocardial antigen	Inflammation, macrophage activation	Myocarditis, arthritis
Myasthenia gravis	Acetylcholine receptor	Antibody inhibits acetylcholine binding, down-modulates receptors	Muscle weakness, paralysis
Graves' disease (hyperthyroidism)	Thyroid-stimulating hormone (TSH) receptor	Antibody-mediated stimulation of TSH receptors	Hyperthyroidism
Pernicious anemia	Intrinsic factor of gastric parietal cells	Neutralization of intrinsic factor, decreased absorption of vitamin B ₁₂	Abnormal erythropoiesis, anemia

Types of Hypersensitivity Reactions

Type of hypersensitivity	Pathologic immune mechanisms	Mechanisms of tissue injury and disease	
Type I Immediate hypersensitivity (Type I)	<p>T_H2 cells, IgE antibody, mast cells, eosinophils</p> 	<p>Mast cell-derived mediators (vasoactive amines, lipid mediators, cytokines)</p> <p>Cytokine-mediated inflammation (eosinophils, neutrophils)</p>	} Antibody mediated
Type II Antibody-mediated diseases (Type II)	<p>IgM, IgG antibodies against cell surface or extracellular matrix antigens</p> 	<p>Complement and Fc receptor-mediated recruitment and activation of leukocytes (neutrophils, macrophages)</p> <p>Opsonization and phagocytosis of cells</p> <p>Abnormalities in cellular function, e.g. hormone receptor signaling</p>	
Type III Immune complex-mediated diseases (Type III)	<p>Immune complexes of circulating antigens and IgM or IgG antibodies deposited in vascular basement membrane</p> 	<p>Complement and Fc receptor-mediated recruitment and activation of leukocytes</p>	
Type IV T cell-mediated diseases (Type IV)	<p>1. $CD4^+$ T cells (delayed type hypersensitivity) 2. $CD8^+$ CTLs (T cell-mediated cytotoxicity)</p> 	<p>1. Macrophage activation, cytokine-mediated inflammation</p> <p>2. Direct target cell lysis, cytokine-mediated inflammation</p>	

III. typ přecitlivělosti imunokomplexové reakce

- Jsou způsobena ukládáním imunokomplexů mimo místa jejich normálního metabolismu
- Dochází k ní, pokud se antigen a protilátka nachází v krevním oběhu a dojde ke vzniku imunokomplexů, které se ukládají do glomerulárních nebo pulmonálních bazálních membrán
- Aktivací komplementového systému a fagocytujících buněk vyvolávají imunokomplexy lokální zánětlivou reakci
- po aktivaci komplementu dochází k chemotaxi polymorfonukleárních leukocytů pomocí jejich složek (C3a a C5a) a jejich aktivaci a tím k poškození tkání
- Tento typ reakce byl evolučně využíván k odstraňování virových partikulí cirkulujících v krevním oběhu
- Přechodná imunokomplexová reakce je fyziologický mechanismus k odstraňování a projevy přechodného imunokomplexového poškození provázejí většinu akutních infekcí (bolesti kloubů, svalů a podobně)

III. typ přecitlivělosti imunokomplexové reakce

- lokalizace imunokomplexů závisí na jejich velikosti, náboji, povaze antigenu a místní koncentraci komplementu
- pokud se jich ve tkáních hromadí ve velkém množství, mohou aktivovat komplement a další buňky a způsobit rozsáhlé tkáňové poškození
- typickým příkladem je Arthusova reakce nebo sérová nemoc, systémový lupus erythematosus (SLE), glomerulonefritida nebo extrinzní alergická alveolitida

III. typ přecitlivělosti imunokomplexové reakce

je porušen fyziologický transport a odstraňování
imunokomplexů

→ důsledkem je lokální zánět

*typ reakce charakteru Arthusovy reakce vzniká při **nadbytku
protilátek***

například u extrinzních alveolitid

*typ reakce charakteru sérové nemoci vzniká při **nadbytku
antigenu***

například u některých autoimunitních chorob nebo
SLE

III. typ přecitlivělosti imunokomplexové reakce

Arthusova reakce

antigen je injikován do kůže zvířete, které bylo předem senzitivováno, a má proto preformované protilátky

reakce antigenu s protilátkami vede k vytvoření velkého množství imunokomplexů → aktivace komplementu → atrakce neutrofilů → lokální zánět po 6–24 hodinách po aplikaci antigenu

u malého množství příjemců vakcíny, kteří byli už předtím očkováni nebo mají už vytvořené protilátky proti očkovanému činiteli, představuje klinicky relevantní ekvivalent Arthusovy reakce bolestivý otok, který se objevuje v místě infekce

III. typ přecitlivělosti imunokomplexové reakce

Sérová nemoc

do 10 dnů po iniciální expozici antigenu se objevuje urtika, artralgie a glomerulonefritida

v době vytvoření maximálního počtu IgG protilátek během odpovědi na antigenní stimulaci, které kolují v krevním oběhu a vážou se na zbývajícími antigeny a vytvářejí cirkulující rozpustné imunokomplexy po vytvoření imunokomplexů koncentrace antigenu výrazně klesá proces pokračuje tak dlouho, dokud v těle přetrvává antigen, poté spontánně vymizí

III. typ přecitlivělosti imunokomplexové reakce

Extrinsní alveolitidy

Jsou způsobeny tvorbou špatně rozpustných imunokomplexů v plicní tkáni u nemocných s vysokým titrem specifických protilátek třídy IgG.

Asi 6 - 8 hodin po expozici antigenem se objevuje kašel, dušnost, případně subfebrilie, lymfadenopatie.

Opakovaná expozice může vést k rozvoji plicní fibrózy.

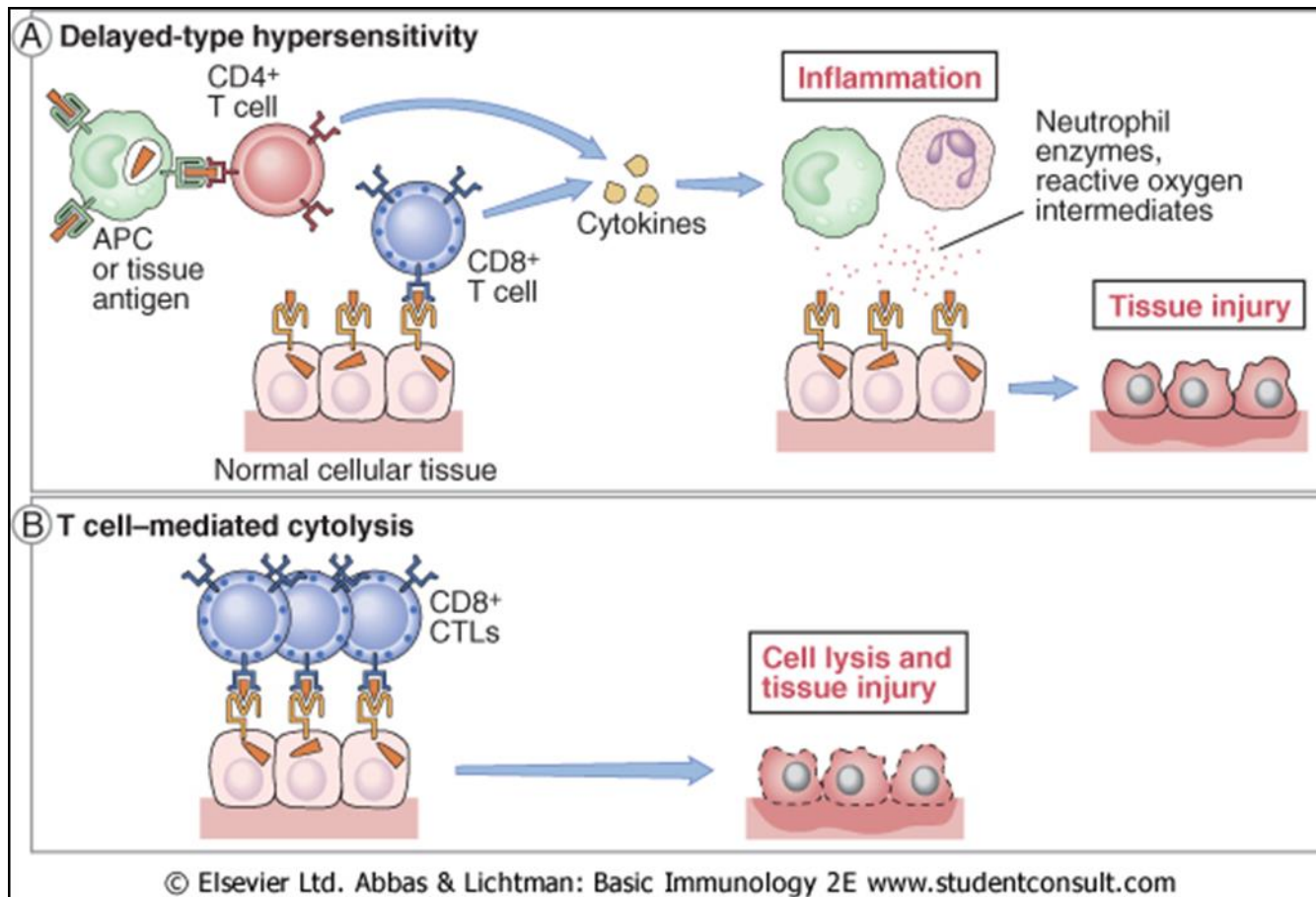
U nás jsou nejčastější příčinou antigeny ptáků (holubi, andulky), termofilní aktinomycety (farmářské plíce

III. typ přecitlivělosti imunokomplexové reakce

Disease	Antibody specificity	Mechanisms of disease	Clinicopathologic manifestations
Systemic lupus erythematosus	DNA, nucleoproteins, others	Complement- and Fc receptor-mediated inflammation	Nephritis, arthritis, vasculitis
Polyarteritis nodosa	Hepatitis B virus surface antigen	Complement- and Fc receptor-mediated inflammation	Vasculitis
Post-streptococcal glomerulonephritis	Streptococcal cell wall antigen(s)	Complement- and Fc receptor-mediated inflammation	Nephritis

© Elsevier Ltd. Abbas & Lichtman: Basic Immunology 2E www.studentconsult.com

IV. typ přecitlivělosti opožděný typ (buněčná přecitlivělost)



IV. typ přecitlivělosti opožděný typ (buněčná přecitlivělost)

DTH (delayed type hypersensitivity)

CD4 + T lymfocyty reagují na tkáňové antigeny produkcí cytokinů, které stimulují zánět a aktivují fagocyty, výsledkem je poškození tkání

Poškození tkání produkty aktivovaných makrofágů (lysozomální enzymy, reaktivní formy kyslíku, oxid dusnatý, prozánětlivé cytokiny)

Výsledkem chronické DTH je často fibrotické změny (výsledek sekrece cytokinů a růstových faktorů)

IV. typ přecitlivělosti opožděný typ (buněčná přecitlivělost)

CTL (T cell mediated cytolysis)

CD8 + T lymfocyty přímo zabíjejí buňky tkání

Fyziologická funkce je eliminace intracelulárních mikrobů, zejména virů
likvidací buňky

CTL nerozliší jestli je virus neškodný nebo škodlivý

Podílí se na poškození tkání u DM1 (primární mechanismus poškození je DTH)

IV. typ přecitlivělosti opožděný typ (buněčná přecitlivělost)

onemocnění	specifická patogenních T lymfocytů	klinickopatologická manifestace
roztoušená skleróza	myelinové proteiny	demyelinizace v CNS, senzorická a motorická dysfunkce
revmatoidní artritida	neznámý kloubní antigen	zánět synovie a eroze chrupavky a kosti v kloubu
DM I. typu	antigeny ostrůvku pankreatu	porušený glukózový metabolismus
Crohnova choroba	neznámý (role mikrobů?)	zánět střevní stěny
kontaktní hypersenzitivita	modifikované kožní proteiny	DTH kůže a vyrážka
chronické infekce (např. TBC)	mikrobiální proteiny	chronický zánět
virové hepatitidy (HBV, HCV)	virem kódované proteiny	CTL-mediovaná smrt hepatocytů, poškození jater a fibróza

„V. typ přecitlivělosti“

tvorba granulomů, které izolují a obalí antigen

možná existuje i další typ přecitlivělosti, který neuváděl Coombs a Gell ve svém přehledu, a která souvisí s obranyschopností vůči určité skupině infekčních agens

spouštěno

vrozenou imunitou (cizí těleso)

cytokiny Th1 typu imunitní odpovědi (infekce M. tuberculosis)

cytokiny Th2 typu imunitní odpovědi (infekce vajíčky Schistosomy)

klinické konsekvence (sarkoidóza)