

## 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

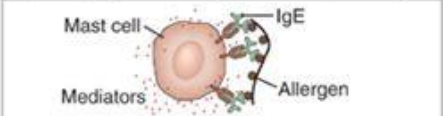
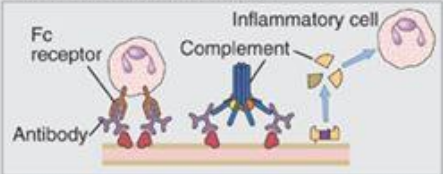
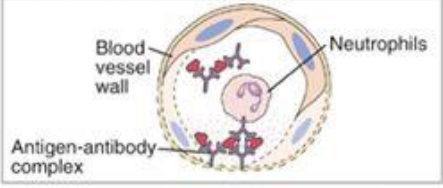
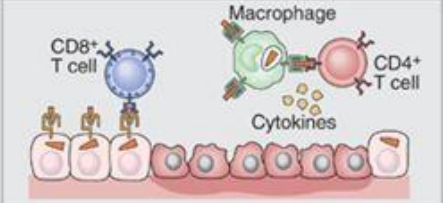
**Robin Coombs** (1921–2006), který se podílel na renesanci britské imunologie po 2. světové válce

- *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*

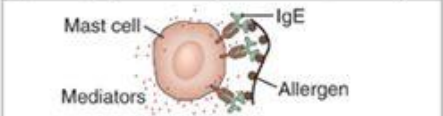
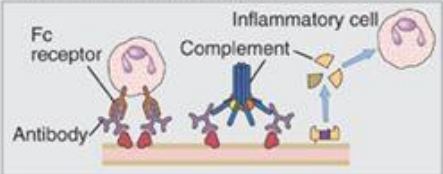
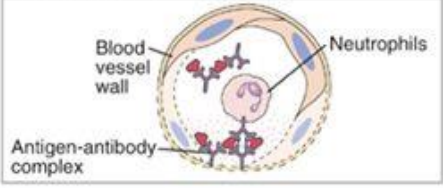
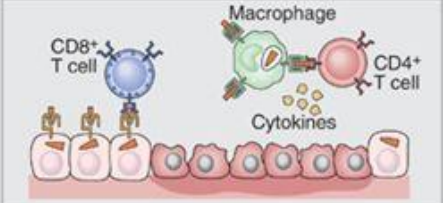
## **Philip Gell (1914 – 2001)**

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	
<b>Type I</b> Immediate hypersensitivity (Type I)	<p><math>T_H2</math> 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>	} <b>Antibody mediated</b>
<b>Type II</b> 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>	
<b>Type III</b> 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>	
<b>Type IV</b> T cell-mediated diseases (Type IV)	<p>1. <math>CD4^+</math> T cells (delayed type hypersensitivity) 2. <math>CD8^+</math> CTLs (T cell-mediated cytotoxicity)</p> 	<p>1. Macrophage activation, cytokine-mediated inflammation</p> <p>2. Direct target cell lysis, cytokine-mediated inflammation</p>	} <b>T cell mediated</b>

# Types of Hypersensitivity Reactions

Type of hypersensitivity	Pathologic immune mechanisms	Mechanisms of tissue injury and disease	
<b>Type I</b> Immediate hypersensitivity (Type I)	<p><math>T_H2</math> 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><b>Antibody mediated</b></p>
<b>Type II</b> 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>	
<b>Type III</b> 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>	
<b>Type IV</b> T cell-mediated diseases (Type IV)	<p>1. <math>CD4^+</math> T cells (delayed type hypersensitivity) 2. <math>CD8^+</math> 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

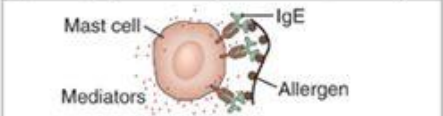
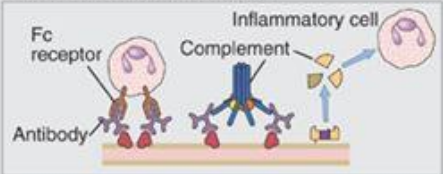
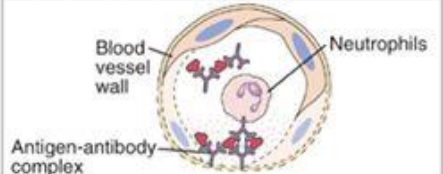
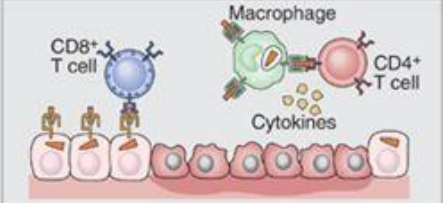
**abnormality v buněčných funkcích**  
(např. porušená signalizace přes receptory)



## 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 <sub>12</sub>	Abnormal erythropoiesis, anemia


# Types of Hypersensitivity Reactions

Type of hypersensitivity	Pathologic immune mechanisms	Mechanisms of tissue injury and disease	
<b>Type I</b> Immediate hypersensitivity (Type I)	<p><math>T_H2</math> 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>	} <b>Antibody mediated</b>
<b>Type II</b> 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>	
<b>Type III</b> 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>	
<b>Type IV</b> T cell-mediated diseases (Type IV)	<p>1. <math>CD4^+</math> T cells (delayed type hypersensitivity) 2. <math>CD8^+</math> 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 koncentrace 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**, **systemový lupus erythematoses (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

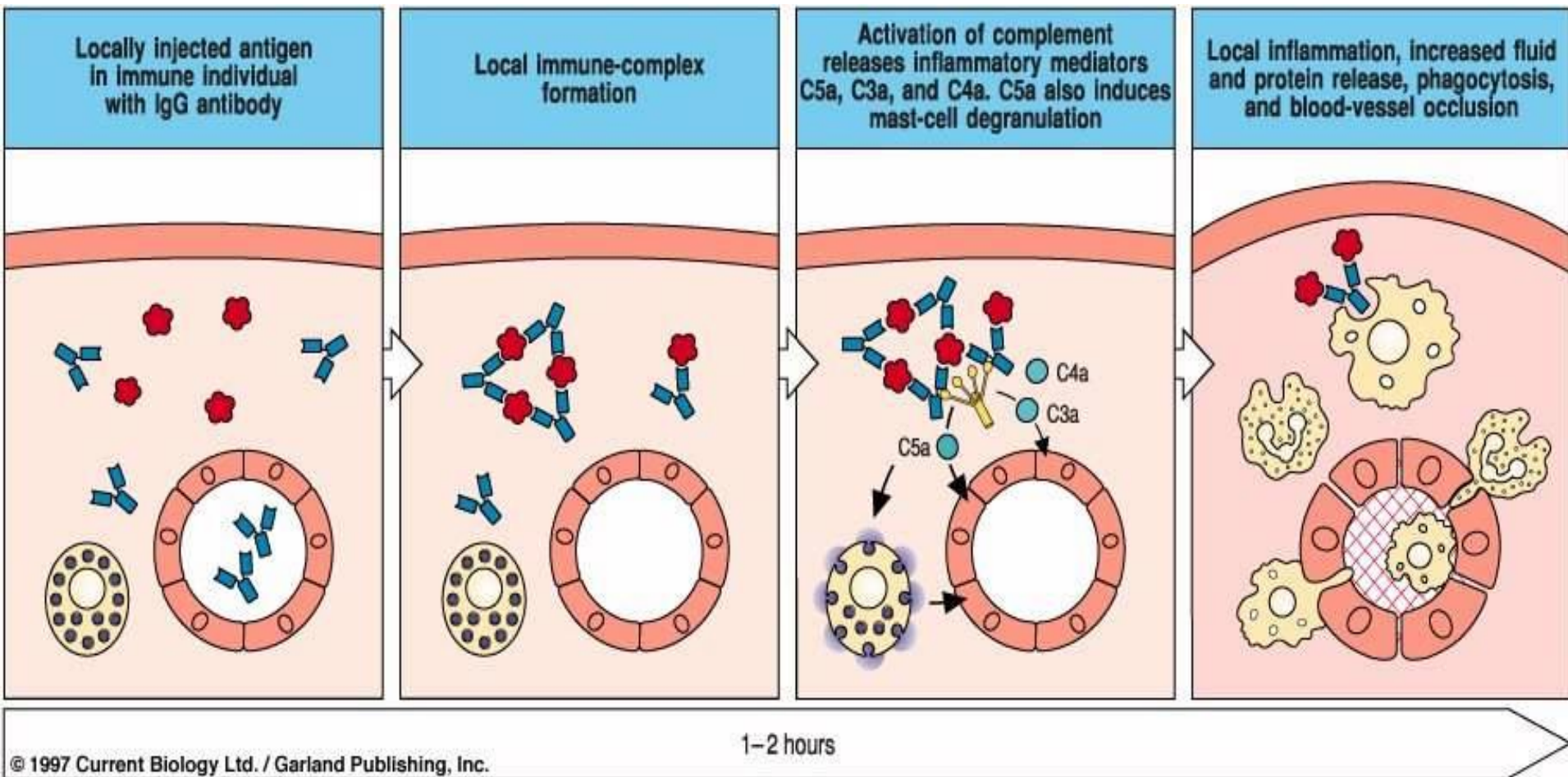
*antigen je injikován do kůže zvířete, které bylo předem senzitivováno, a má proto preformované protilátky*

*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*



# Arthusova reakce



### 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.*

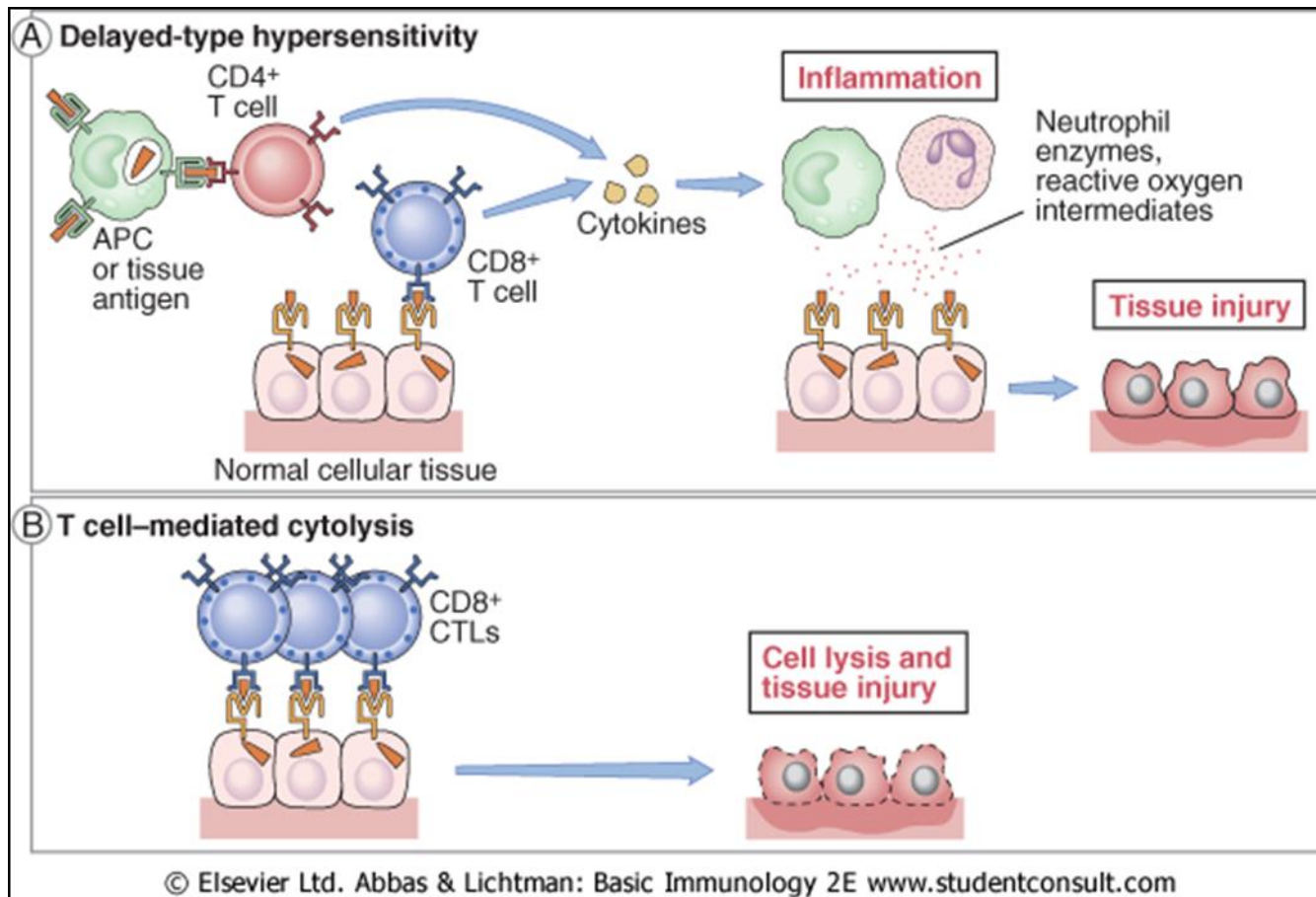
*U nás jsou nejčastější příčinou antigeny ptáků (holubi, andulky), termofilní aktinomycety (farmářské plíce*

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

# Přecitlivělost IV. typu na nikel



## „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)***