The background of the slide features a light blue gradient with several darker blue wavy lines at the top, creating a modern, flowing design.

РЕАКЦИЈЕ ПРЕОСЕТЉИВОСТИ

ИМУНСКА ТОЛЕРАНЦИЈА

И АУТОИМУНОСТ

ТРАНСПЛАНТАЦИЈА

Циљеви учења

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

Садржај предавања

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

Преосетљивости

Болести изазване претераним или
неадекватним имунским
одговором

Јасно се уочавају два ентитета у оквиру преосетљивости:

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

Подела реакција преосетљивости

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

ране и касну

- према патогенези имунских оштећења на

IV типа

Подела реакција преосетљивости

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

Реакције преосетљивости

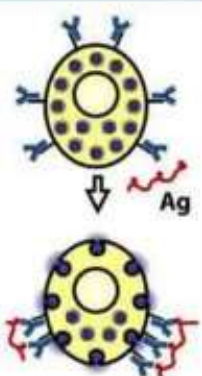
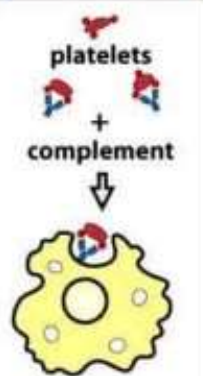
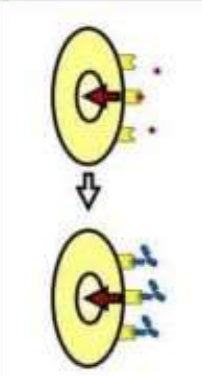
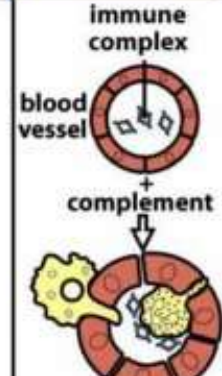
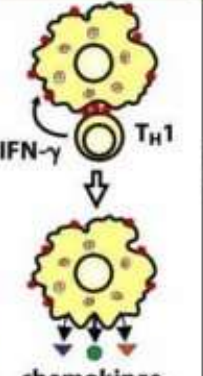
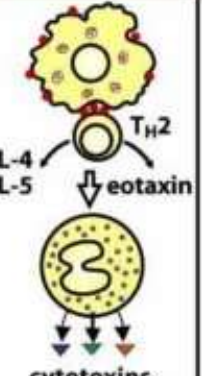
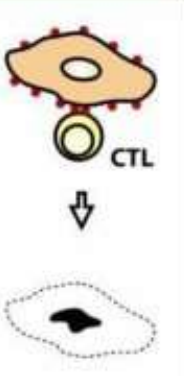
	Type I	Type II		Type III	Type IV		
Immune reactant	IgE	IgG		IgG	T _H 1 cells	T _H 2 cells	CTL
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Cell-surface receptor	Soluble antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism	Mast-cell activation	Complement, FcR ⁺ cells (phagocytes, NK cells)	Antibody alters signaling	Complement, phagocytes	Macrophage activation	IgE production, eosinophil activation, mastocytosis	Cytotoxicity
							
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (e.g. penicillin)	Chronic urticaria (antibody against FcεR1α)	Serum sickness, Arthus reaction	Contact dermatitis, tuberculin reaction	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis	Graft rejection

Figure 13-1 Immunobiology, 7ed.

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

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

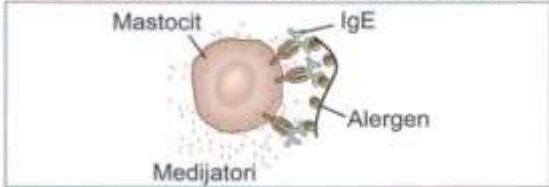
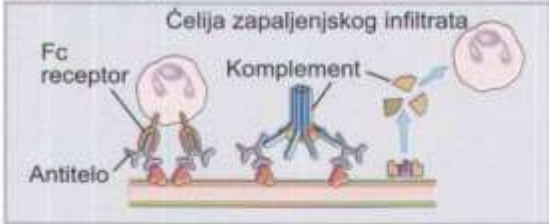
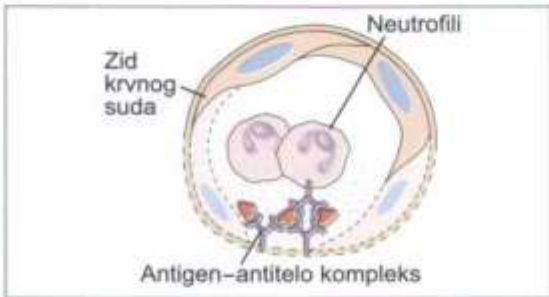
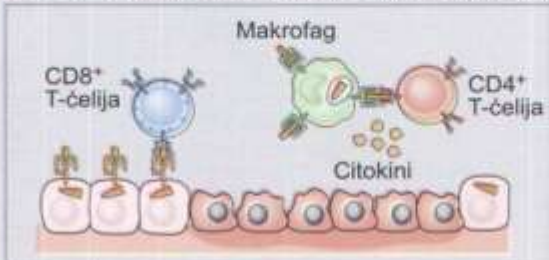
Tip preosetljivosti	Imunopatogenetski mehanizmi	Mehanizmi oštećenja tkiva i bolesti
Rana preosetljivost (I tip)	<p>T_H2 ćelije, IgE antitela, mastociti, eozinofili</p> 	<p>Medijatori mastocita (vazoaktivni amini, lipidni medijatori, citokini)</p> <p>Zapaljenje posredovano citokinima (eozinofili, neutrofili)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

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

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

I тип преосетљивости

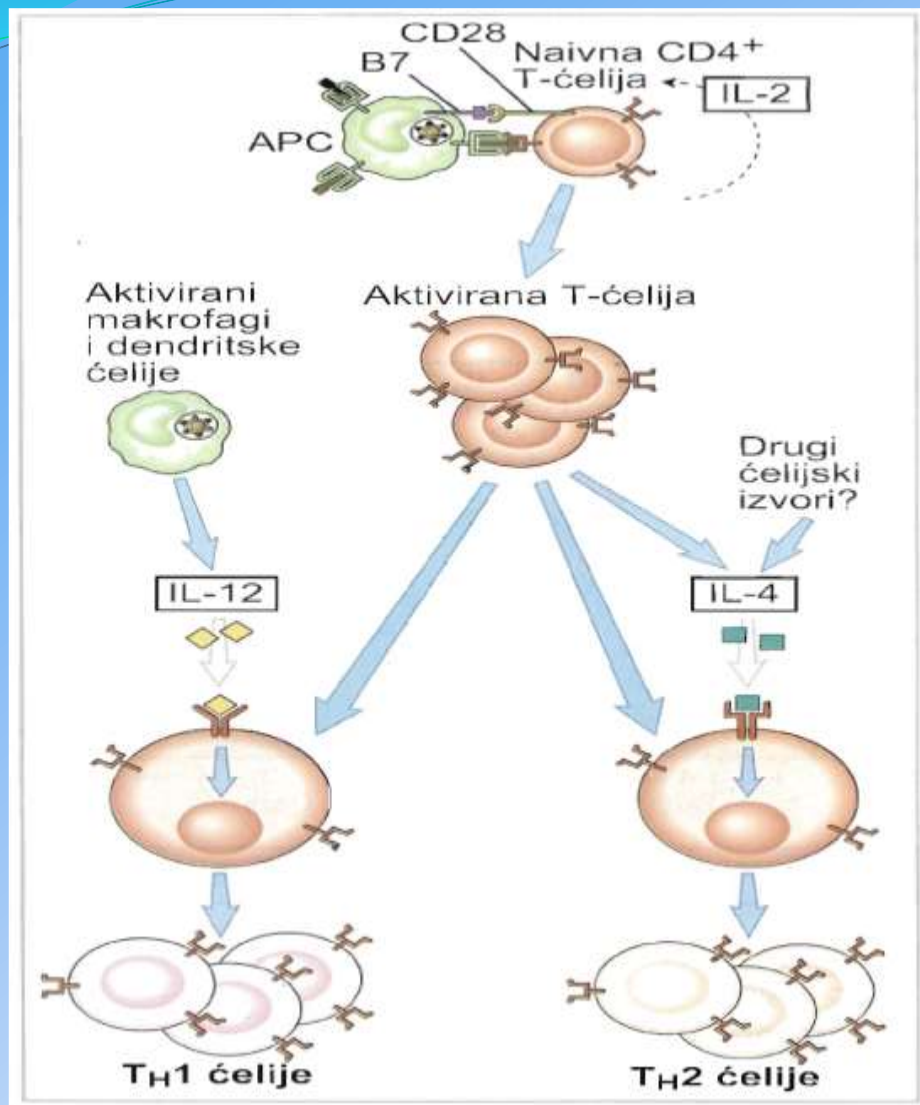
Појмови

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

- **allos** = други, **argon** = рад

- алергија (грчки) = измењена реактивност

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



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

Склоност ка atopијским поремећајима је под генетском контролом

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

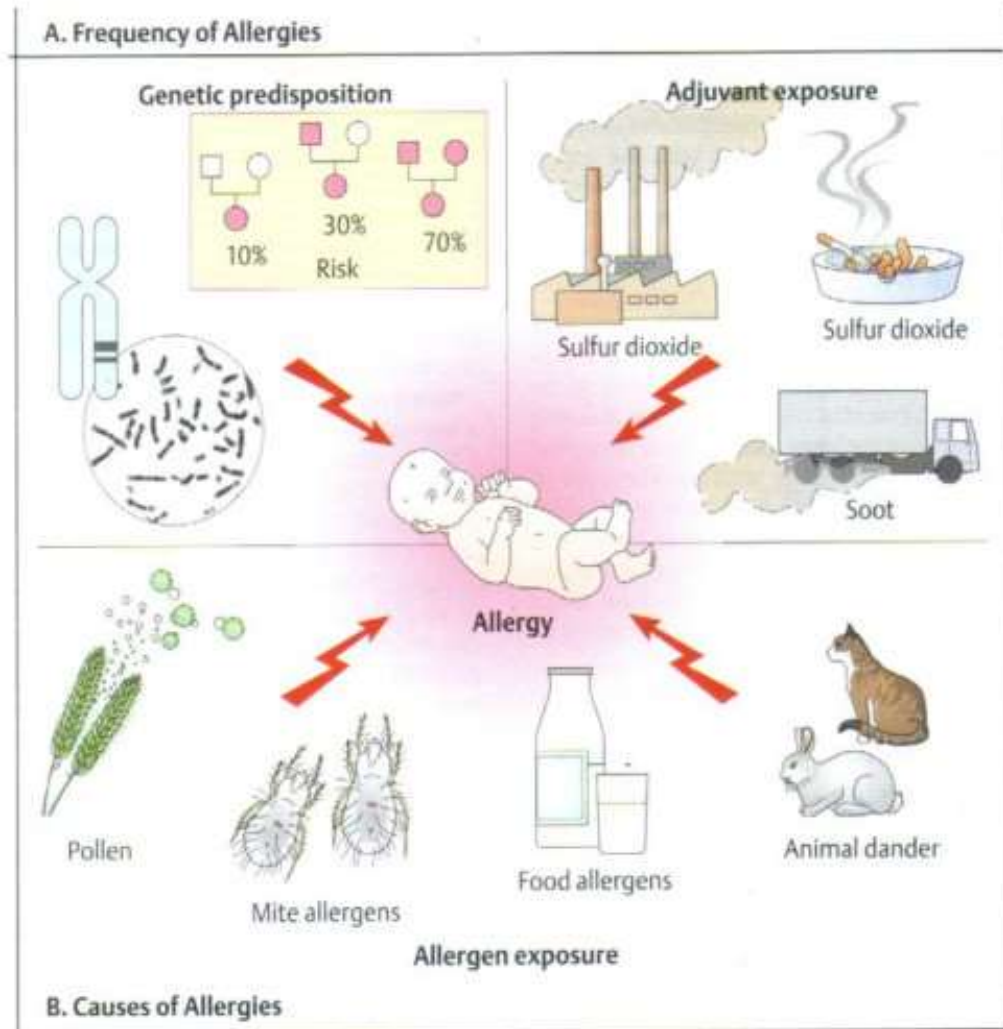
Неки од ових генских локуса својим продуктима регулишу **Th2 имунски одговор и синтезу IgE**, док продукти других гена (нпр ген за ADAM33) учествују у **ремоделирању дисајних путева**.

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

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

Генетска предиспозиција и фактори средине у настанку алергијских болести

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



I тип преосетљивости

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

Шта су алергени?

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

Карактеристике алергена

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

Карактеристике алергена

Features of inhaled allergens that may promote the priming of T _H 2 cells that drive IgE responses	
Protein	Only proteins induce T-cell responses
Enzymatically active	Allergens are often proteases
Low dose	Favors activation of IL-4-producing CD4 T cells
Low molecular weight	Allergen can diffuse out of particle into mucus
Highly soluble	Allergen can be readily eluted from particle
Stable	Allergen can survive in desiccated particle
Contains peptides that bind host MHC class II	Required for T-cell priming

Figure 12-3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Извори алергена









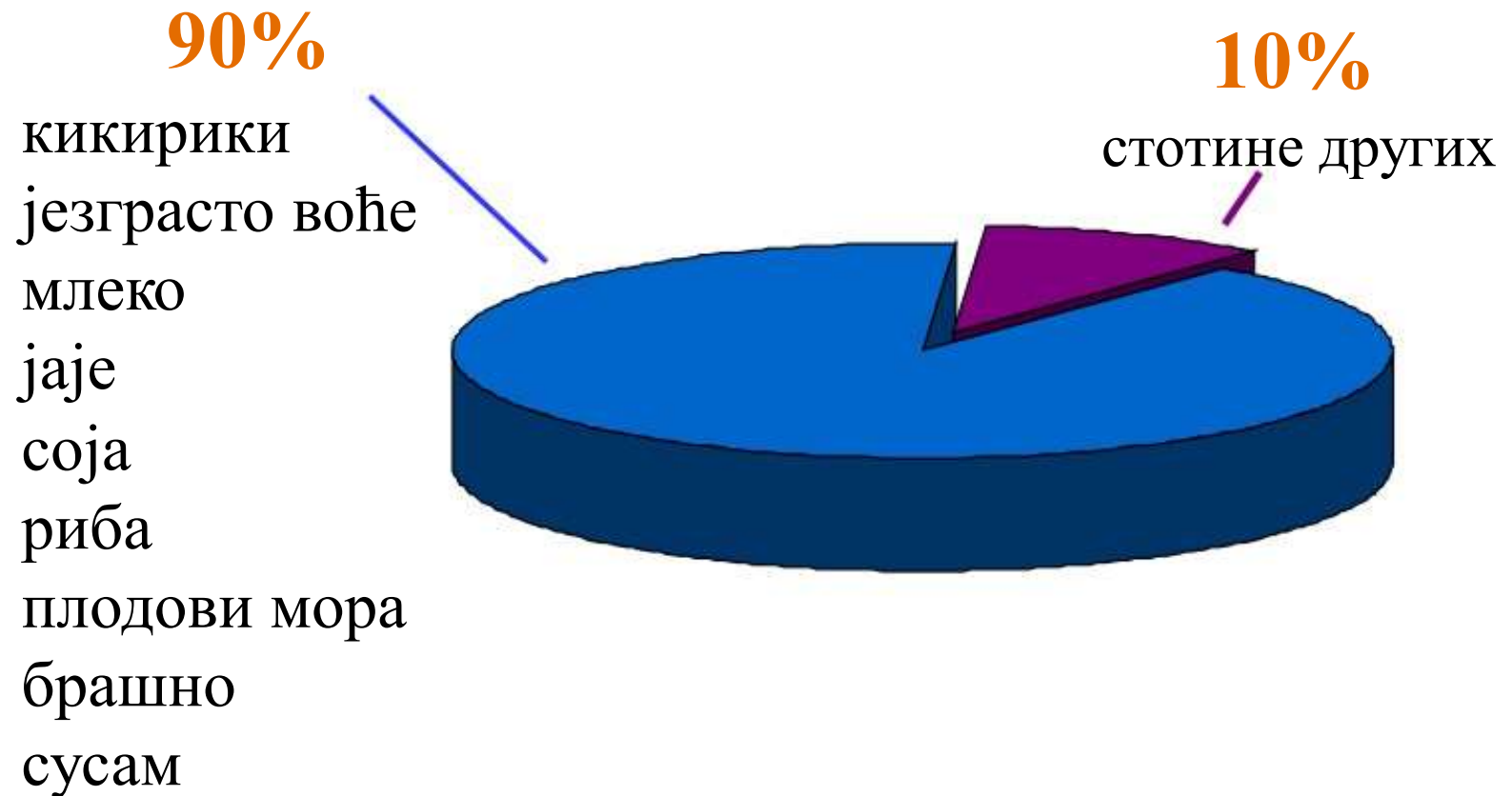
Common sources of allergens	
Inhaled materials Plant pollens Dander of domesticated animals Mold spores Feces of very small animals e.g., house dust mites	 pollen  house dust mite
Injected materials Insect venoms Vaccines Drugs Therapeutic proteins	 wasp  drugs
Ingested materials Food Orally administered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

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

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

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

Алергени из хране



Алергени из хране

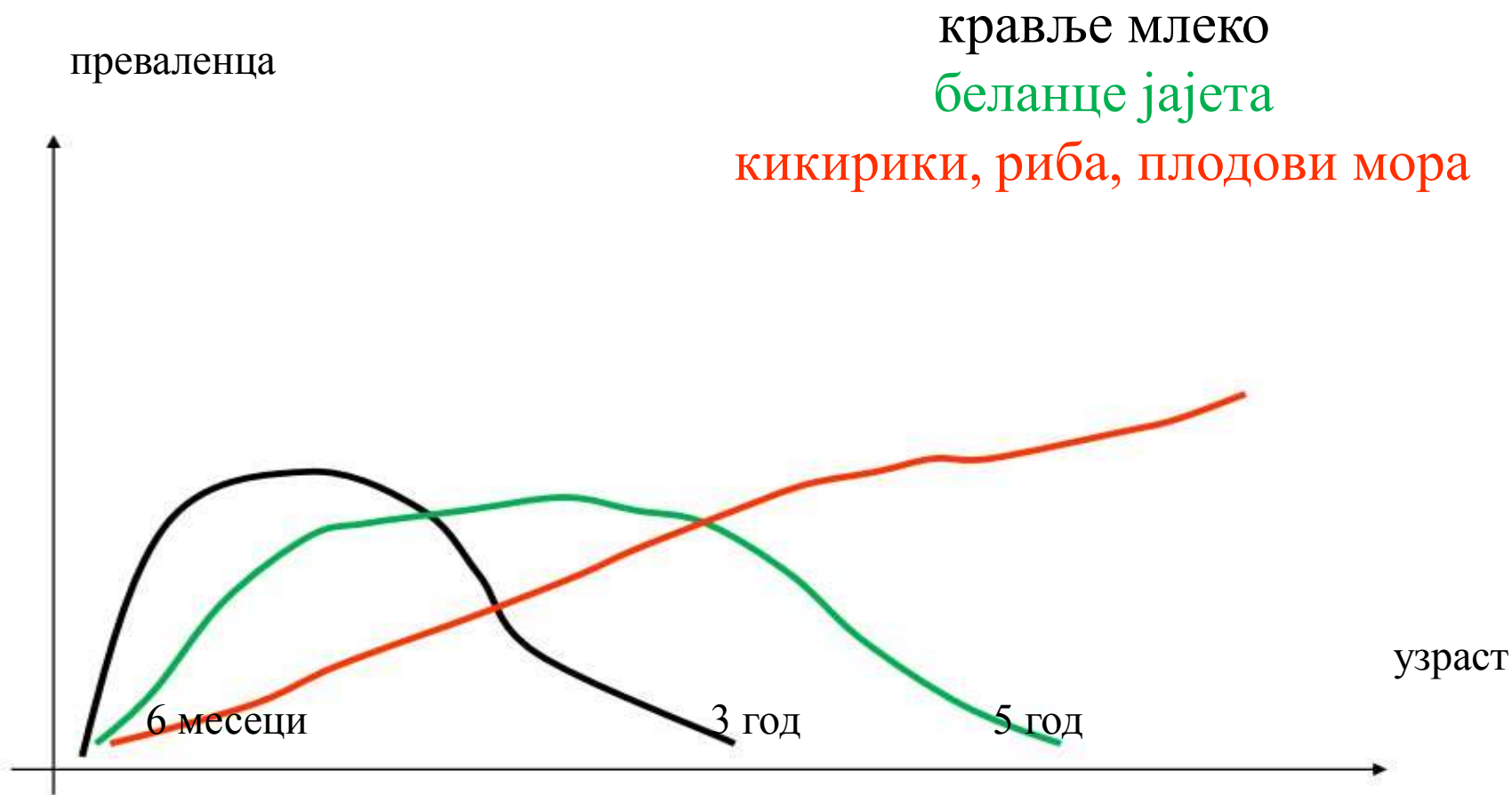
Деца

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

Одрасли

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

Алергени из хране и узраст

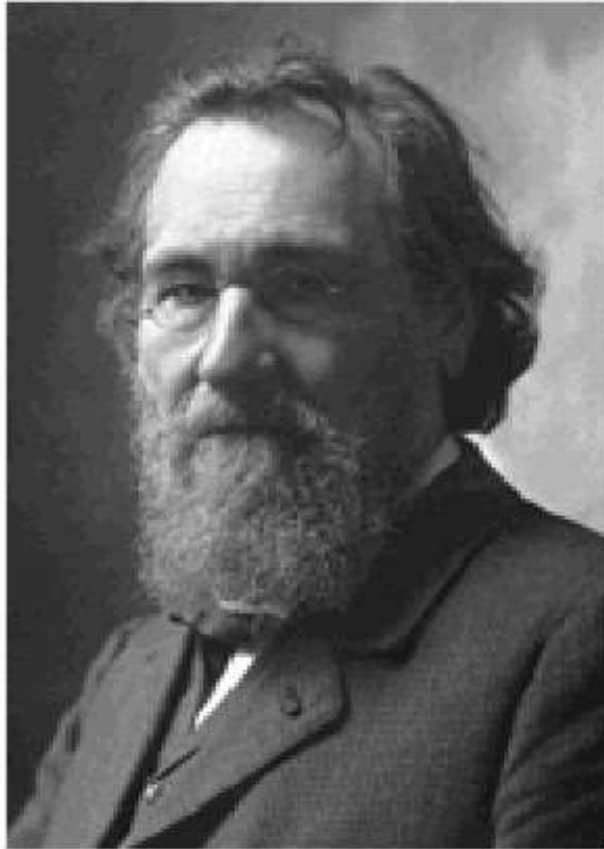


Прва година живота — **млеко**

Друга година живота — **јаја**

Трећа година живота - **инхалаторни антигени**

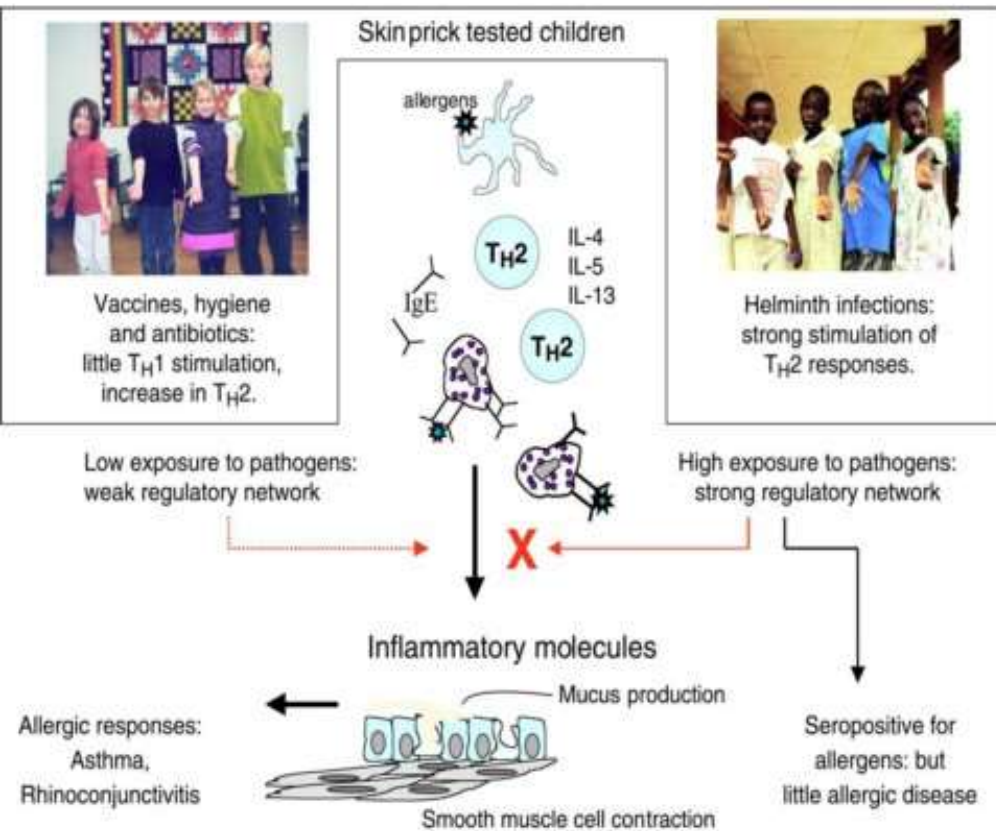
Модулација имунског одговора?



Metchnikoff

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

Обрнута корелација алергијских болести и инфекција



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

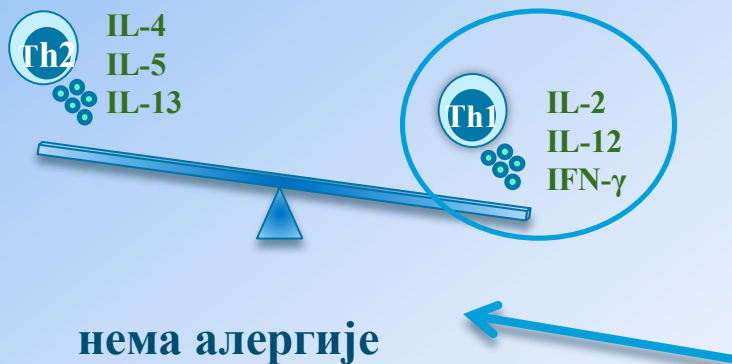
ХИПОТЕЗА ХИГИЈЕНЕ



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



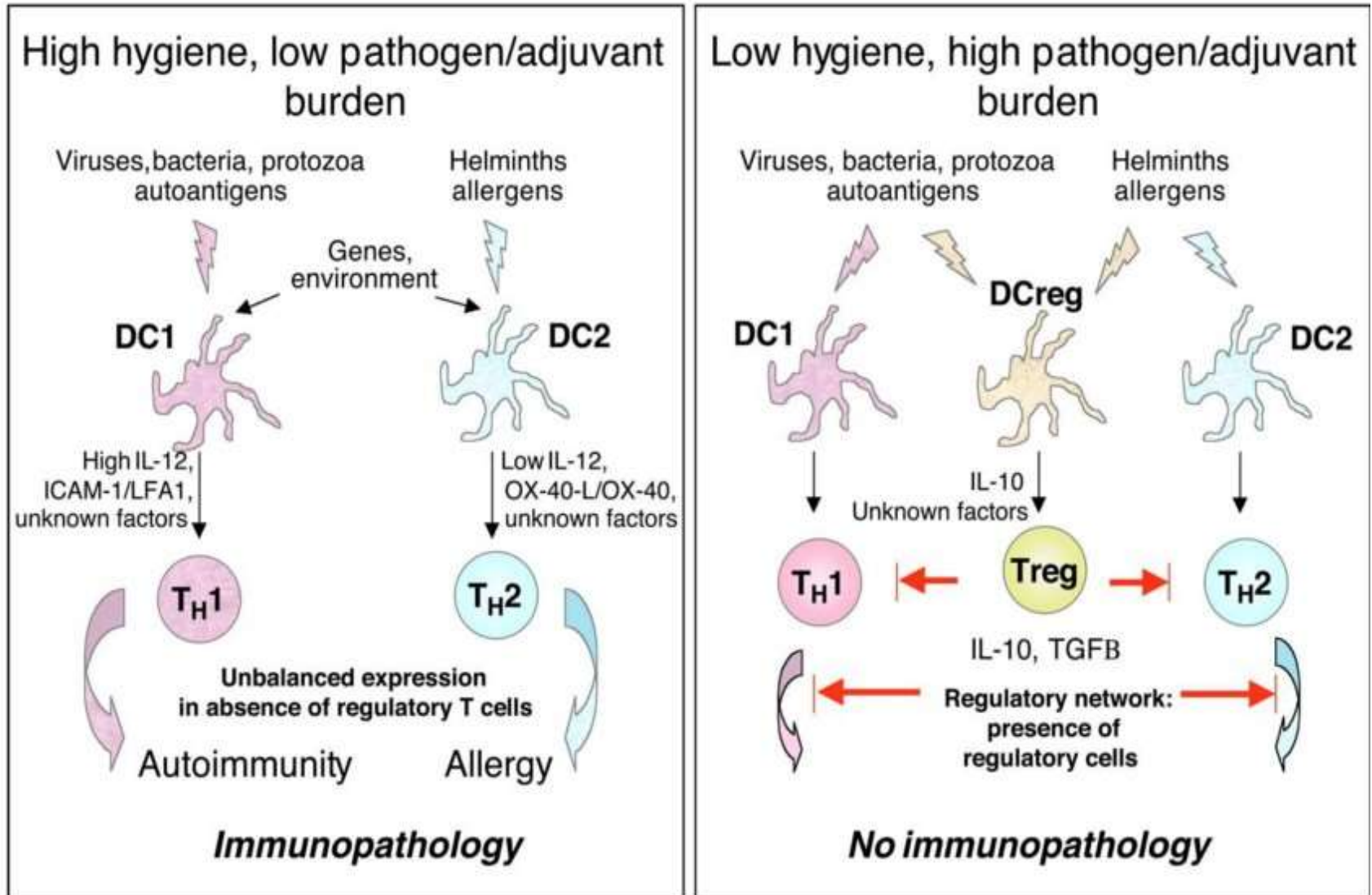
- породице са мање чланова
- мања изложеност инфективним болестима
- вакцинација
- стимулација Th2 одговора
- већа употреба антибиотика



гени



Хипотеза хигијене

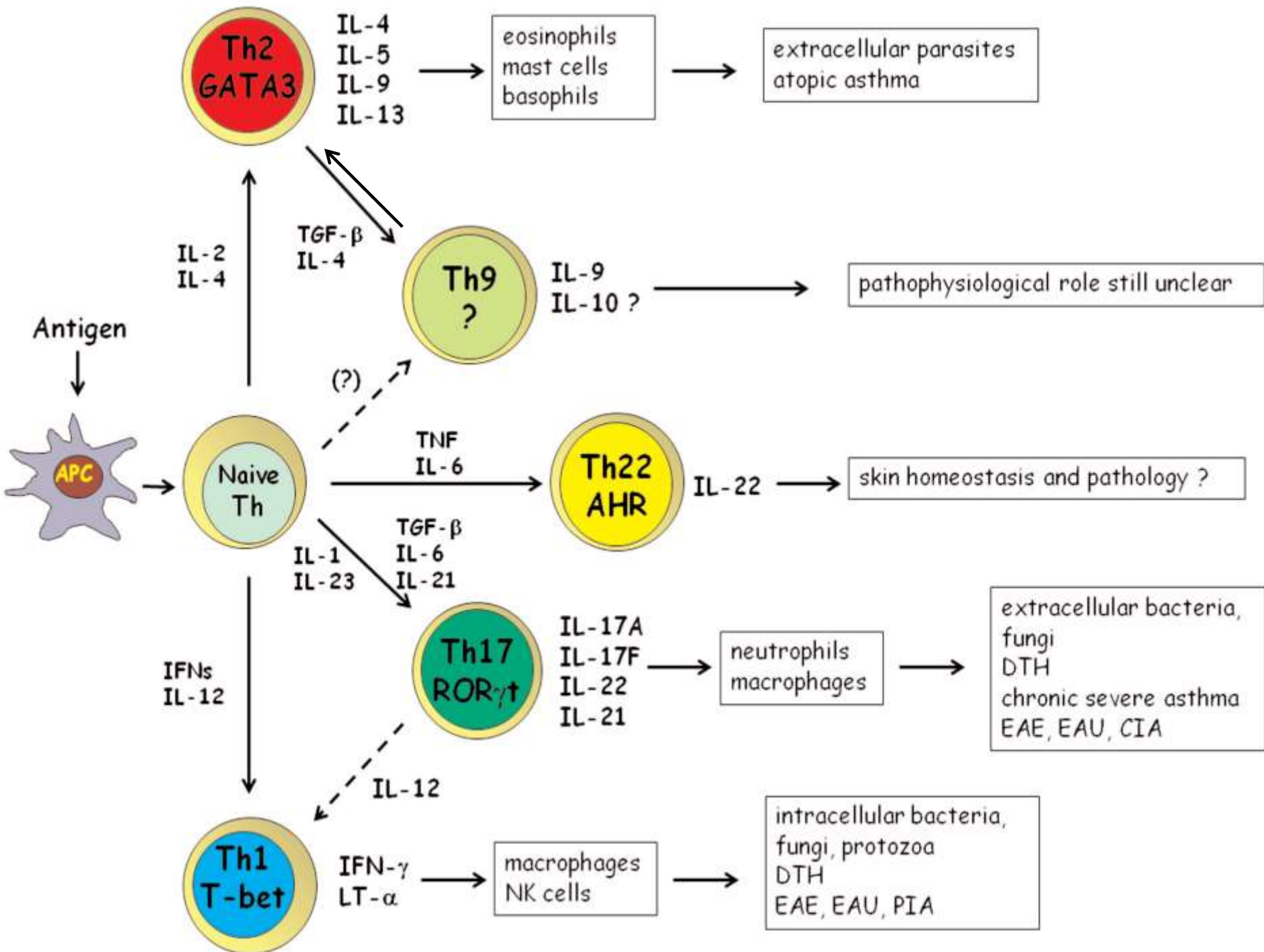


I тип преосетљивости

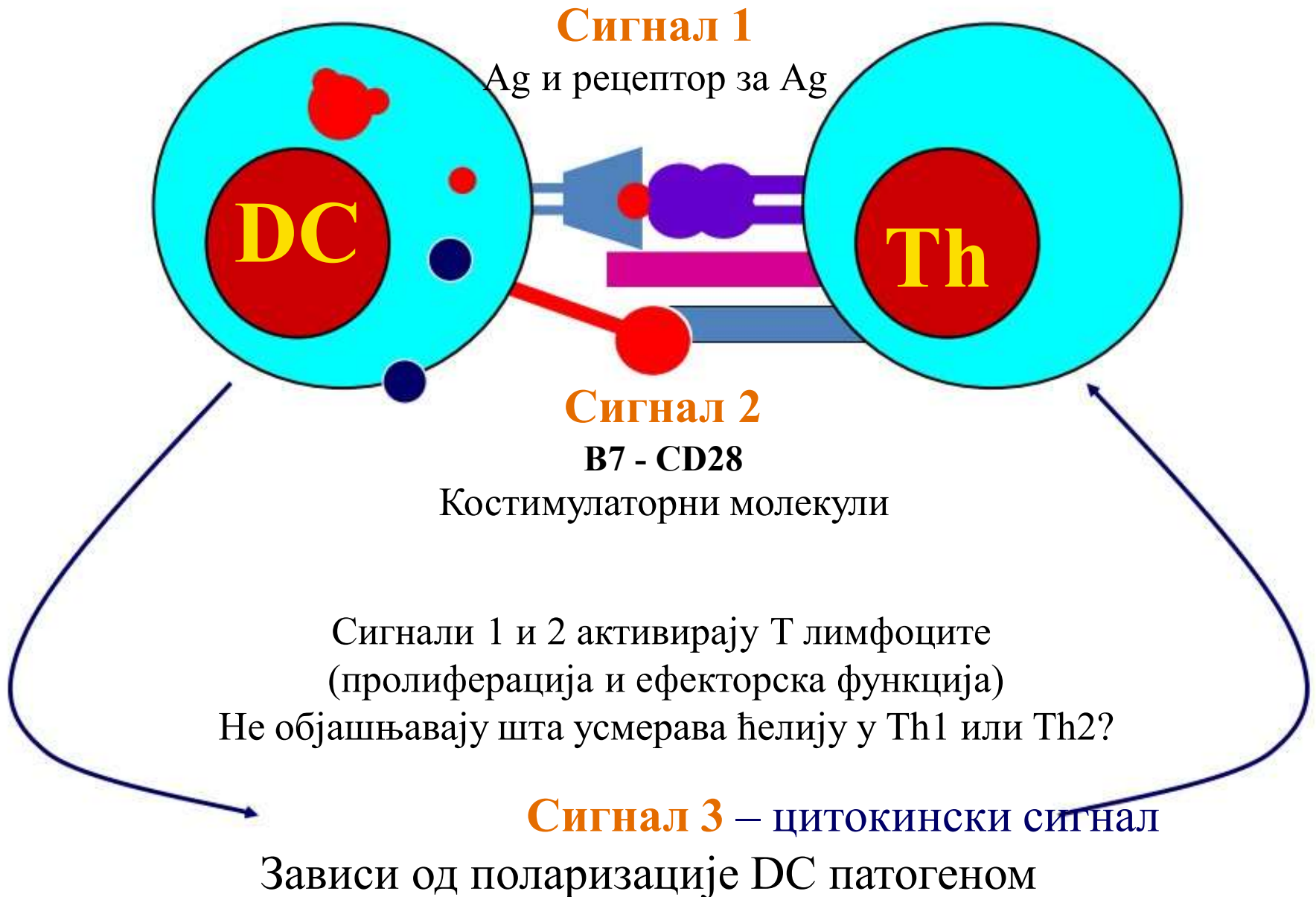
- **зашто** у присуству алергена (код особа које су склоне алергијским реакцијама) **настаје активација Th2 а не Th1 лимфоцита?**
- **зашто се повећава инцидентца** алергијских болести у свету (посебно у развијеним земљама западне цивилизације)?

Активација специфичних Т лимфоцита

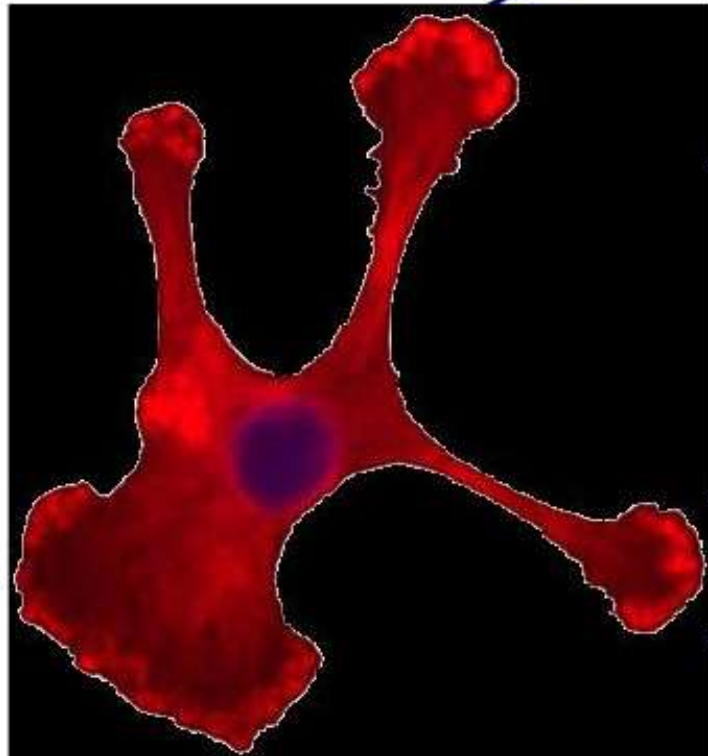
- Шта одређује да ли ће доћи до активације **Th1 или Th2 лимфоцита?**
- У присуству микробних антигена и ткивних фактора настаје **поларизација дендритичних антиген-презентујућих ћелија и лучења цитокина** (фактор 3) који усмеравају Th0 у Th1 или Th2 или....., што одређује тип имунског одговора (односно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



Активација Т лимфоцита



Поларизација DC цитокинима



ЦИТОКИНИ

IFN- γ , IFN- α , IFN- β

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

ЦИТОКИНИ

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

Th0 y Th2 поларизујући
ЦИТОКИНИ

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

Поларизација DC цитокинима

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

Кључне ћелије и молекули Th2 типа имунског одговора

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

Prvi kontakt
sa alergenom

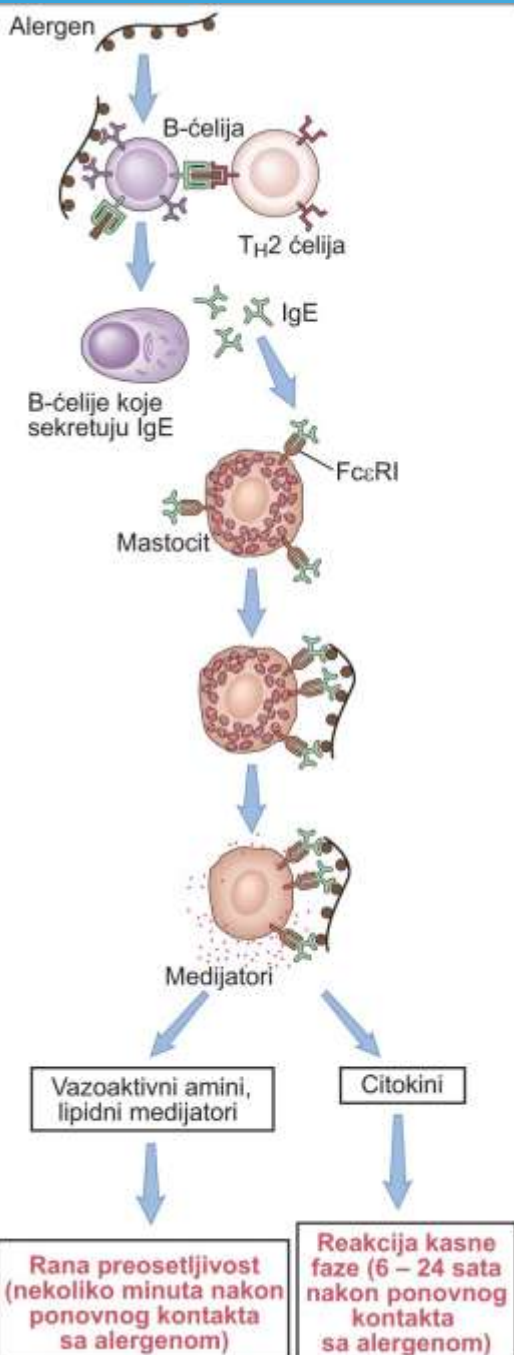
Aktivacija T_H2 ćelija
antigenom i stimulacija
B-ćelija da sintetišu
antitela klase IgE

Stvaranje IgE

Vezivanje IgE za FcεRI
na mastocitima

Ponovni kontakt
sa alergenom

Aktivacija mastocita
i oslobađanje medijatora

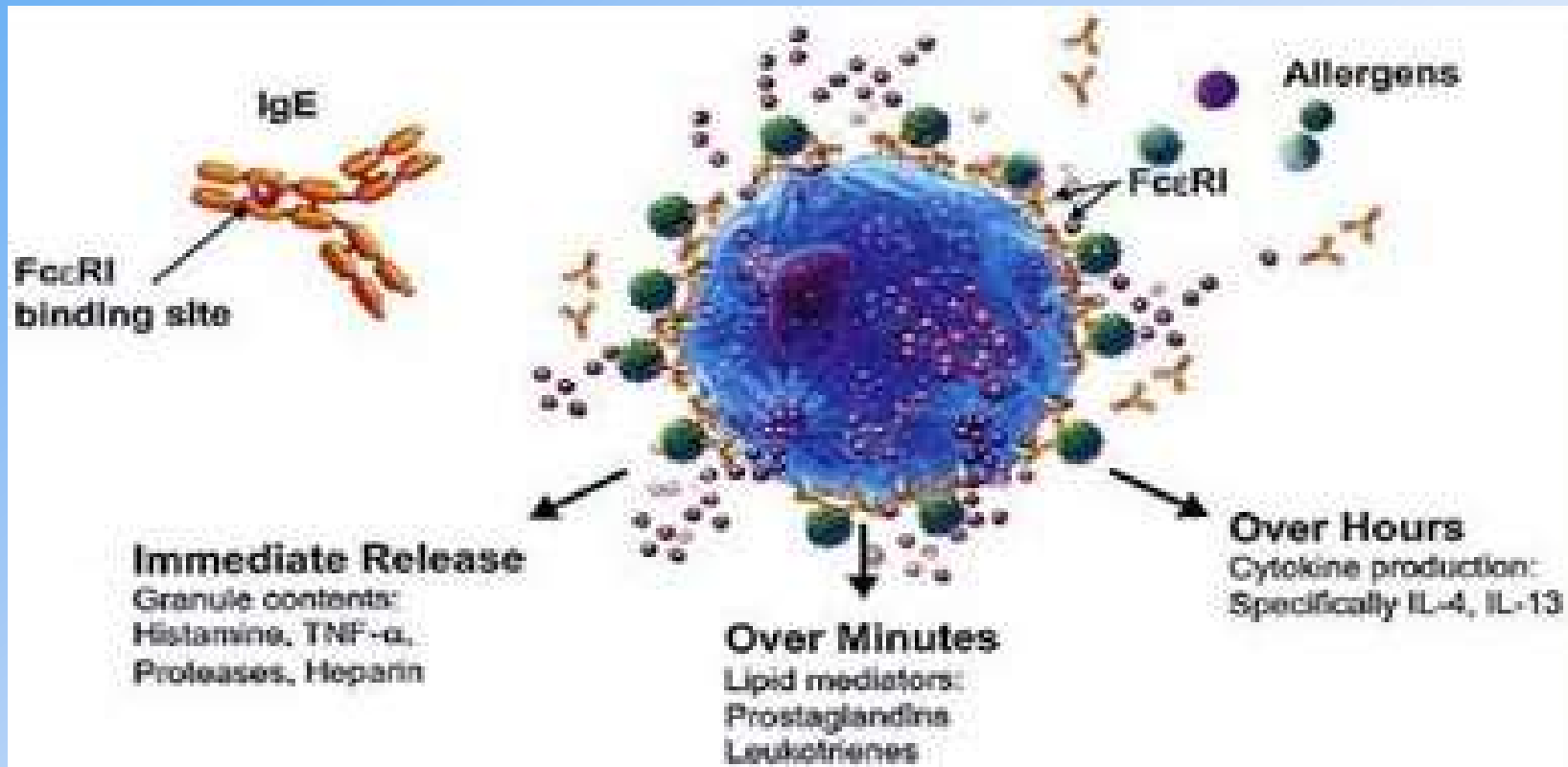


I tip reakcije preosetljivosti

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

Pri prvom kontaktu sa alergenom IgE se svojim Fc fragmentom vezuje za visoko-afinitetni FcεRI receptor na mastocitima.

Улога IgE у алергијским реакцијама



Активација мастоцита

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

Фазе I типа преосетљивости

- **рана фаза** I типа преосетљивости:

- почиње за 5-10 минута и пролази за мање од 1 сата
- настаје активација мастоцита и базофилних леукоцита
- настаје вазодилатација, повећање пропустљивости крвних судова и спазам глатких мишића

- **касна фаза** I типа преосетљивости:

- почиње 2-8 сати после контакта са алергеном
- карактерише се акумулацијом инфламаторних ћелија (посебно еозинофилних леукоцита) и настанком ткивних оштећења

Фазе I типа преосетљивости

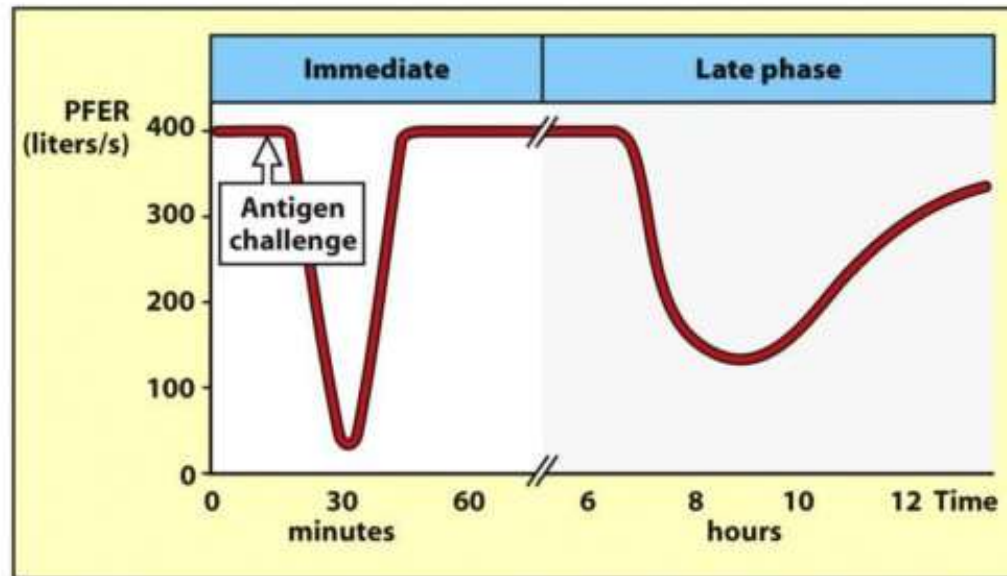


Figure 13-14 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Мастоцити везива

Мастоцити слузнице

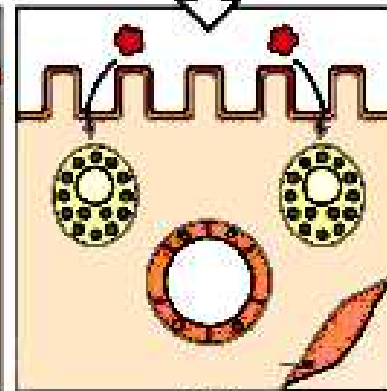
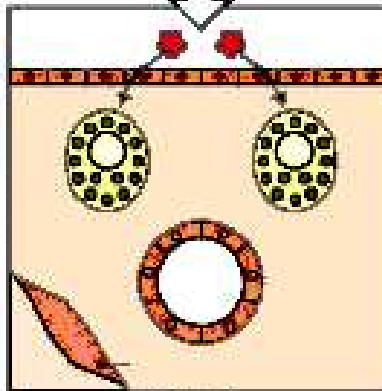
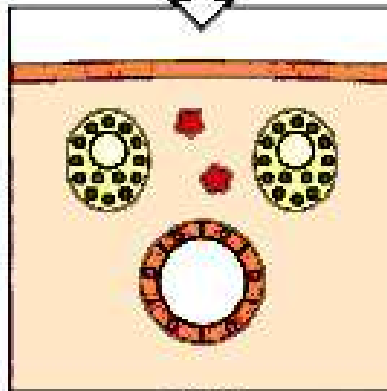
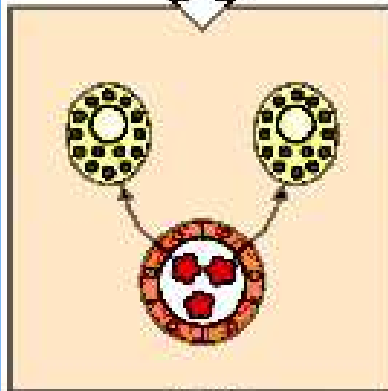
Пут уласка алергена

Интравенски

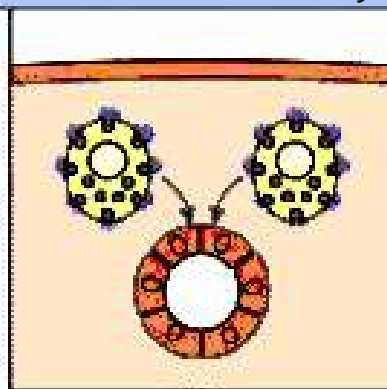
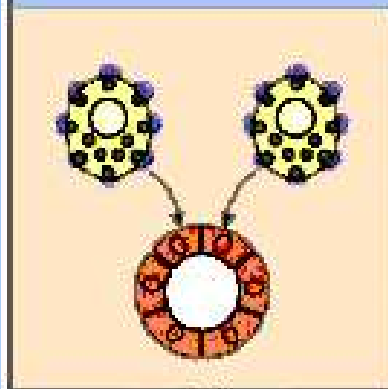
Субкутано

Инхалација

Ингестија



Активација мастоцита



Системско
ослобађање
хистамина са
системском
анафилаксом

Локално
ослобађање
хистамина са
уртикама

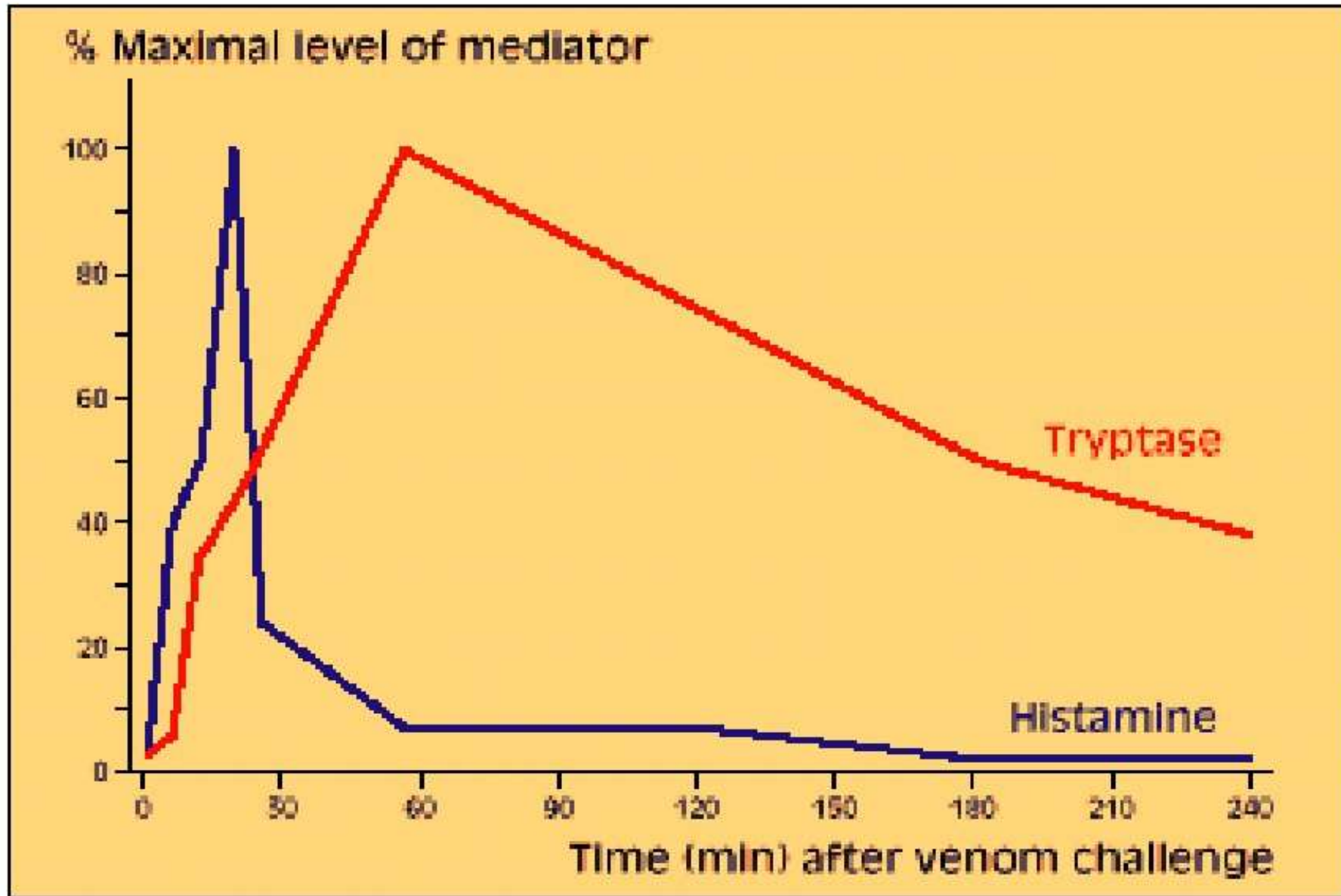
Ринитис (гор. респ. п.)
Астма (доње респ. п.)
услед хиперекреције
мукуса

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

МЕДИЈАТОРИ МАСТОЦИТА И БАЗОФИЛА

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

Хистамин и триптаза: концентрације у серуму



Ефекти хистамина

- **Кардиоваскуларни**

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

- **Респираторни**

- Бронхоконстрикција

- **Гастроинтестинални**

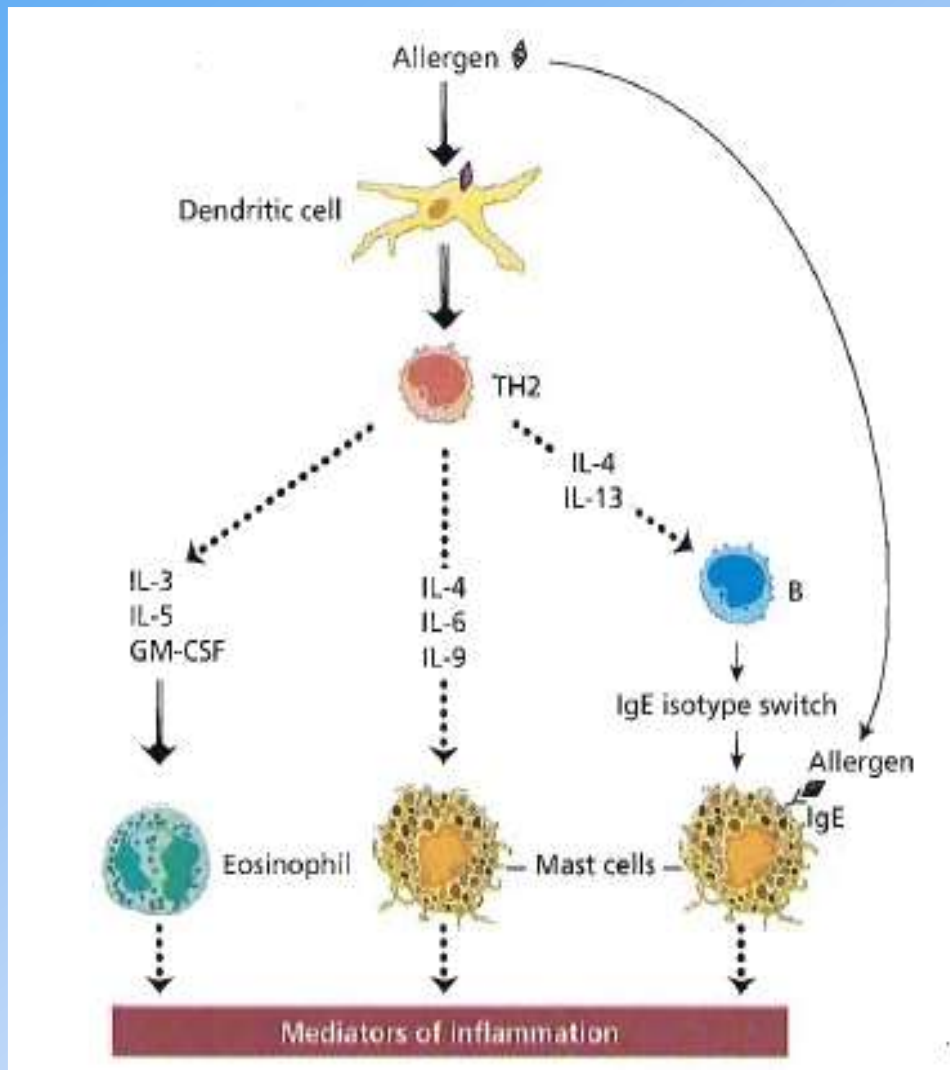
- Контракција глатких мишића и дијареја

- **Кожни**

- Уртикарија

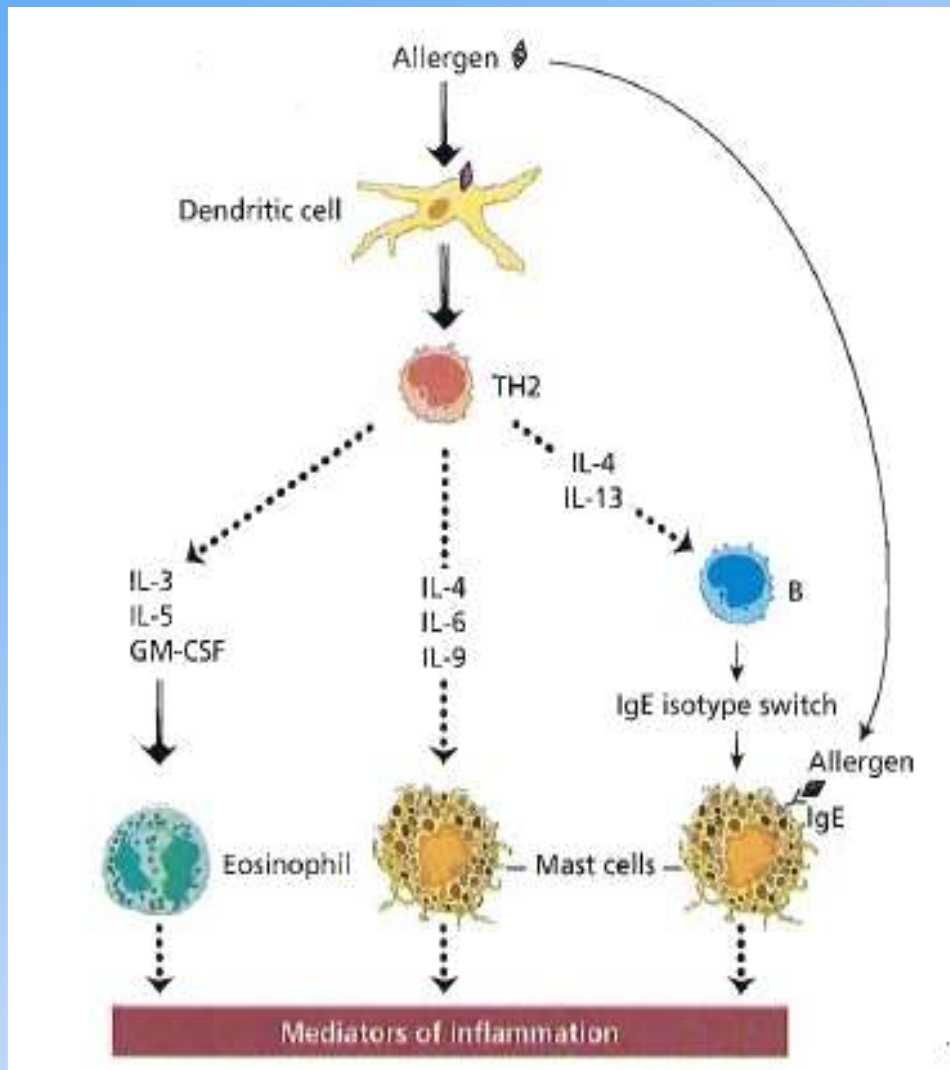
Реакција касне фазе

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



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

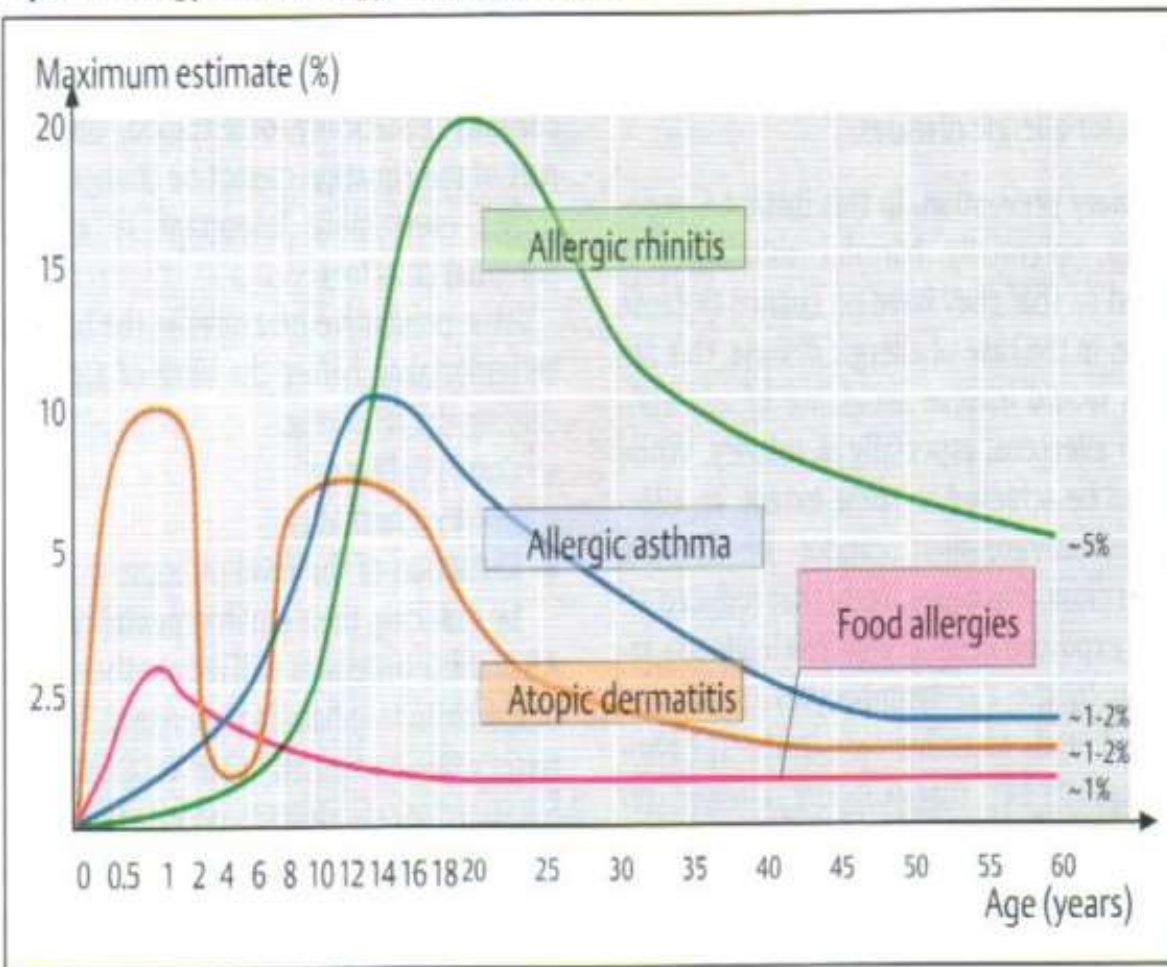
IL-3, IL-5 и GM-CSF утичу на развој, сазревање, активацију и преживљавање еозинофила, док **IL-4, IL-5, IL-13 и TNF- α** повећавају експресију адхезивног молекула **VCAM-1** који омогућује адхезију неутрофила, моноцита и еозинофила за васкуларни ендотел и промовише миграцију ових ћелије у ткиво



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

Алергијски маратон

Epidemiology and Etiology of Allergic Disease



Анафилакса и/или анафилактоидна реакција?

- **Анафилакса:**

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

- **Анафилактоидна реакција:**

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

Анафилактоидна реакција

Анафилактоидну реакцију могу изазвати:

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

Анафилактоидна реакција

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

Патогенеза анафилактичне реакције

- **фиксација система комплемента:**

ослобађање анафилатоксина (C3a, C5a)

нпр. радио контрастни медијум

Ефекти дејства кинина су:

- **стварање кинина:**

АСЕ инхибитори

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

- **директно ослобађање:**

хистамина: опиоиди, хемацел

метаболизма арахидонске киселине: аспирин,
нестероидни антиинфламаторни лекови

Симптоми I типа преосетљивости

IgE-mediated allergic reactions			
Syndrome	Common allergens	Route of entry	Response
Systemic anaphylaxis	Drugs Serum Venoms Peanuts	Intravenous (either directly or following oral absorption into the blood)	Edema Increased vascular permeability Tracheal occlusion Circulatory collapse Death
Acute urticaria (wheal-and-flare)	Animal hair Insect bites Allergy testing	Through skin	Local increase in blood flow and vascular permeability
Allergic rhinitis (hay fever)	Pollens (ragweed, timothy, birch) Dust-mite feces	Inhalation	Edema of nasal mucosa Irritation of nasal mucosa
Asthma	Danders (cat) Pollens Dust-mite feces	Inhalation	Bronchial constriction Increased mucus production Airway inflammation
Food allergy	Tree nuts Peanuts Shellfish Milk Eggs Fish	Oral	Vomiting Diarrhea Pruritis (itching) Urticaria (hives) Anaphylaxis (rarely)

Figure 12-1 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Симптоми анафилаксе

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

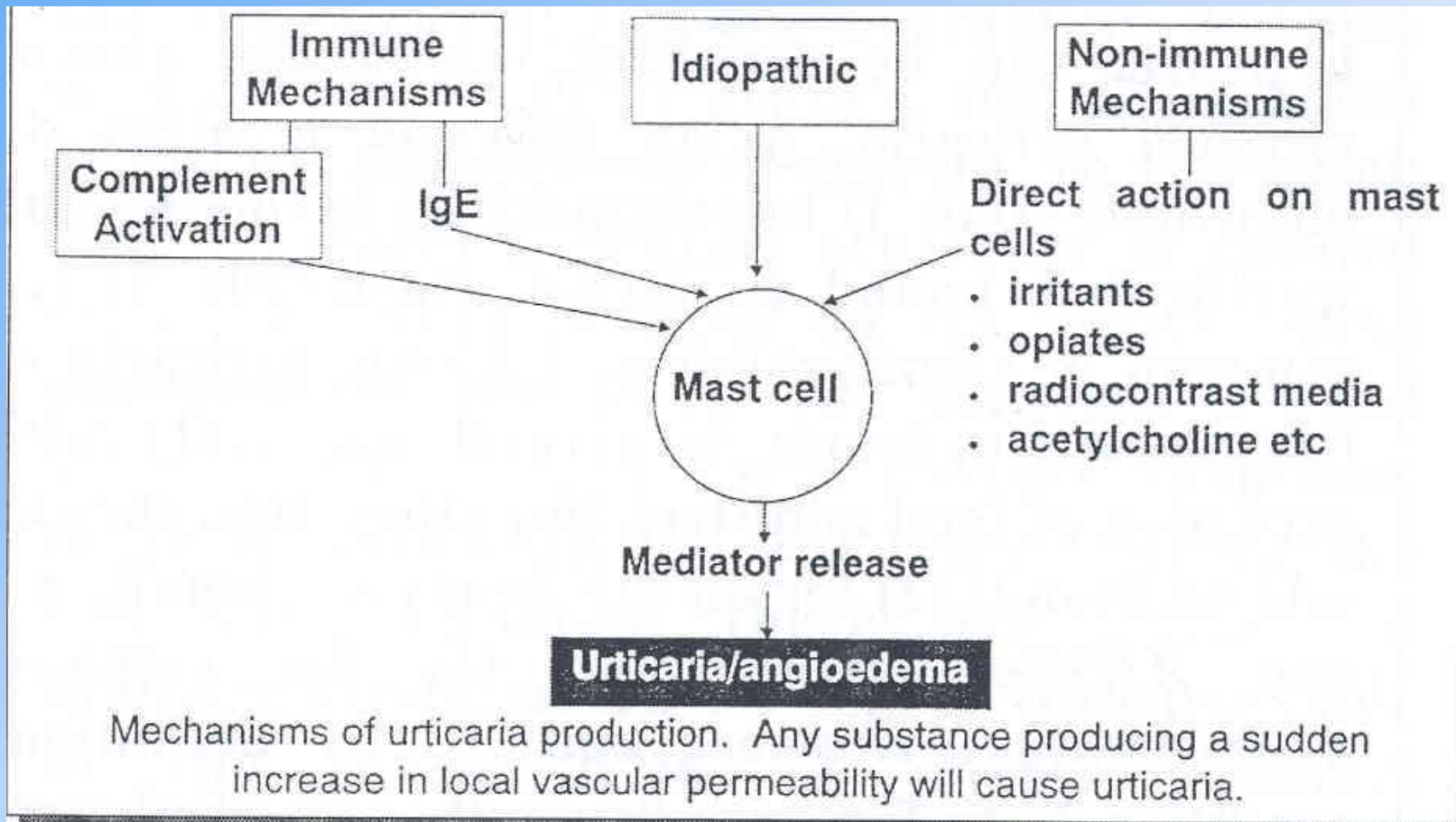
Учесталост симптома код анафилаксе

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

Уртикарија и ангиоедем

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

Уртикарија и ангиоедем

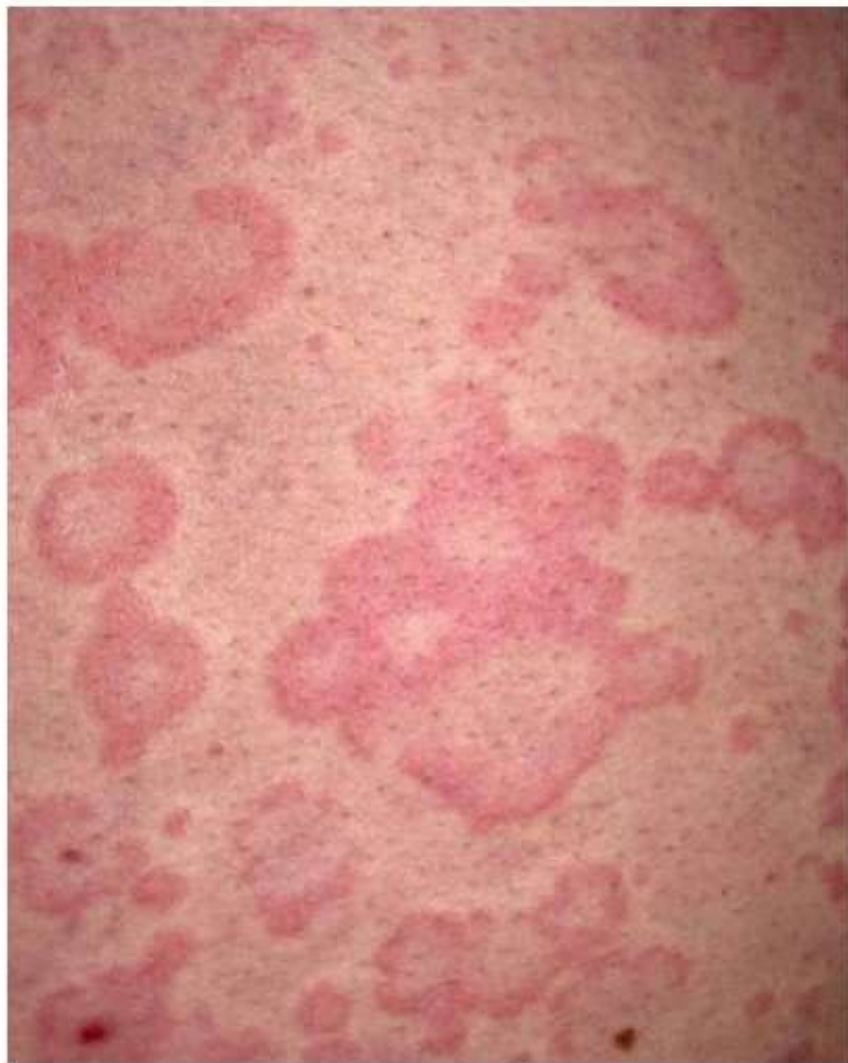


- Уртикарију услед физичког напора карактерише свраб и кожне промене настале физичким стимулусима као што су гребане коже (дермографизам), брзим хлађењем (уртикарија на хладноћу), сунчањем (соларна уртикарија), водом, физичким вежбама, загревањем или емоционалним стресом (холинергичка уртикарија).
-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

Клиничка идентификација уртикаријалног васкулитиса

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

Уртикарија



Ангиодем



Атопијски екцем

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

Атопијски екцем-дерматитис

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

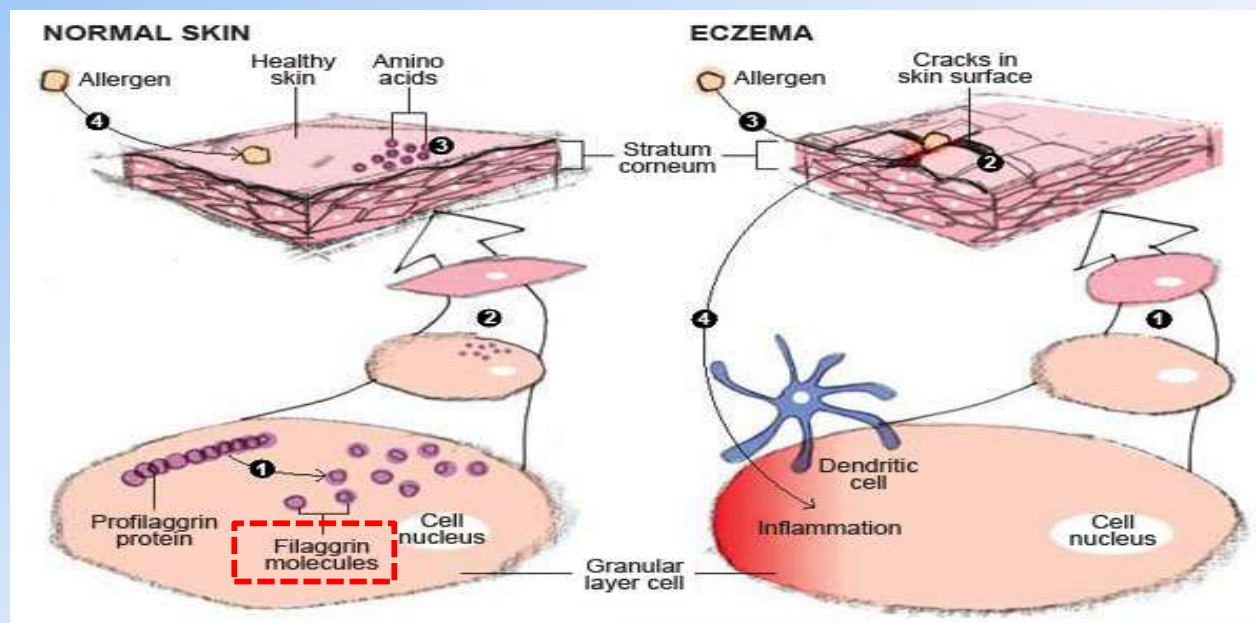
Атопијски екцем-дерматитис

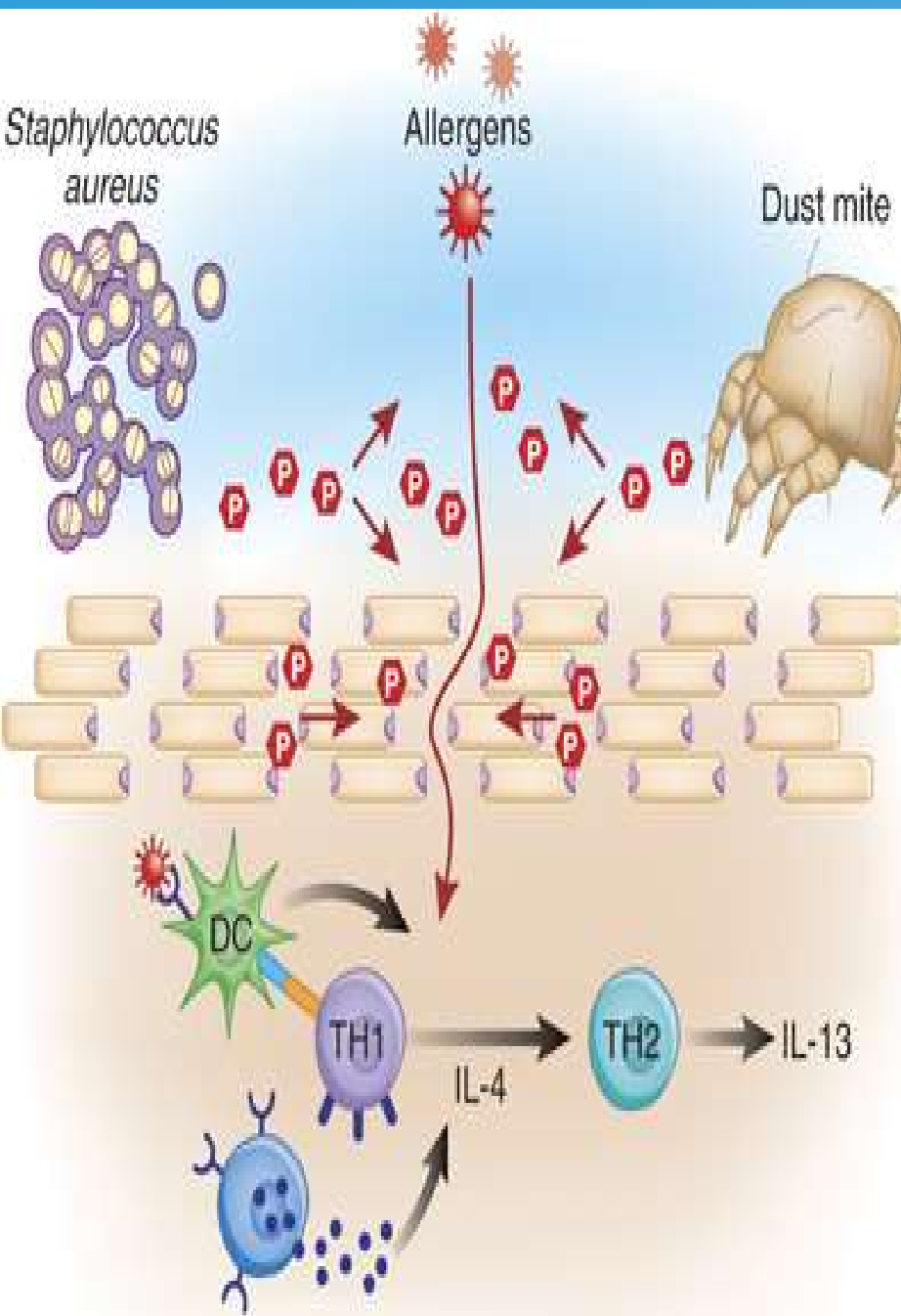
- Атопијски дерматитис (екцем) -резултат је хроничног инфламаторног одговора са знацима ткивног ремоделирања и фиброзе слични онима који се срећу и код оболелих од астме. Учесталост овог обољења је удружена са високим нивоом IgE у серуму.
- Неке особе (20-30%) имају клиничке знаке овог обољења али без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



Атопијски екцем -етиологија-

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





...

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

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

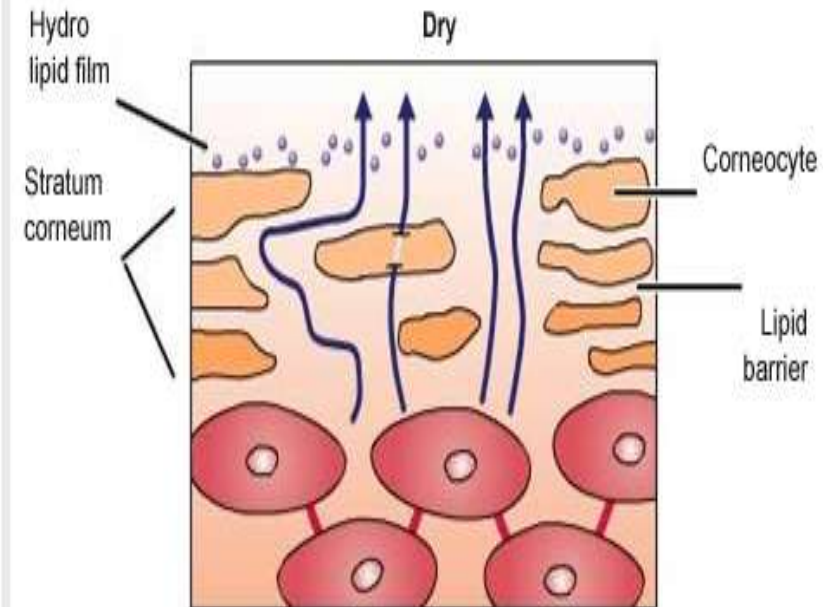
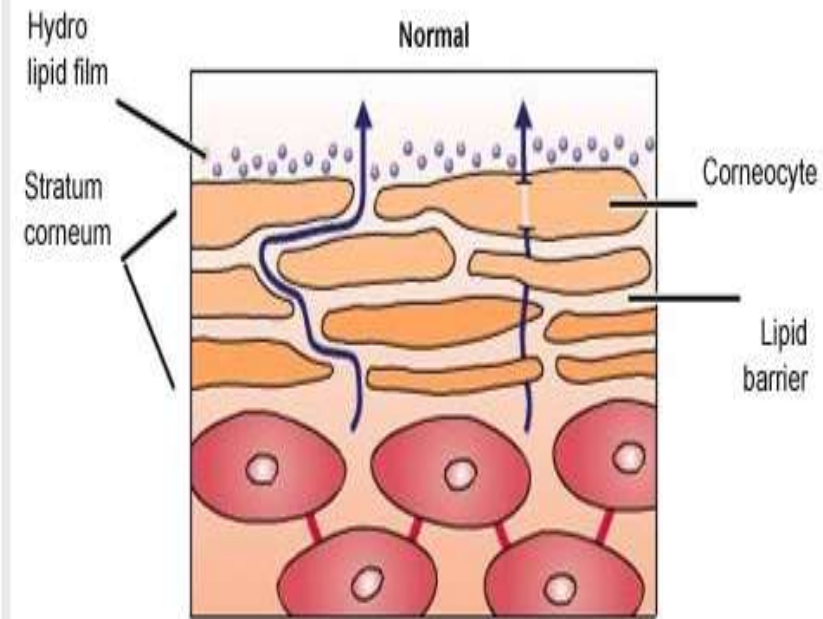
Поремећена функција епидермалне баријере...

Атопијски дерматитис карактерише сува кожа.

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

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

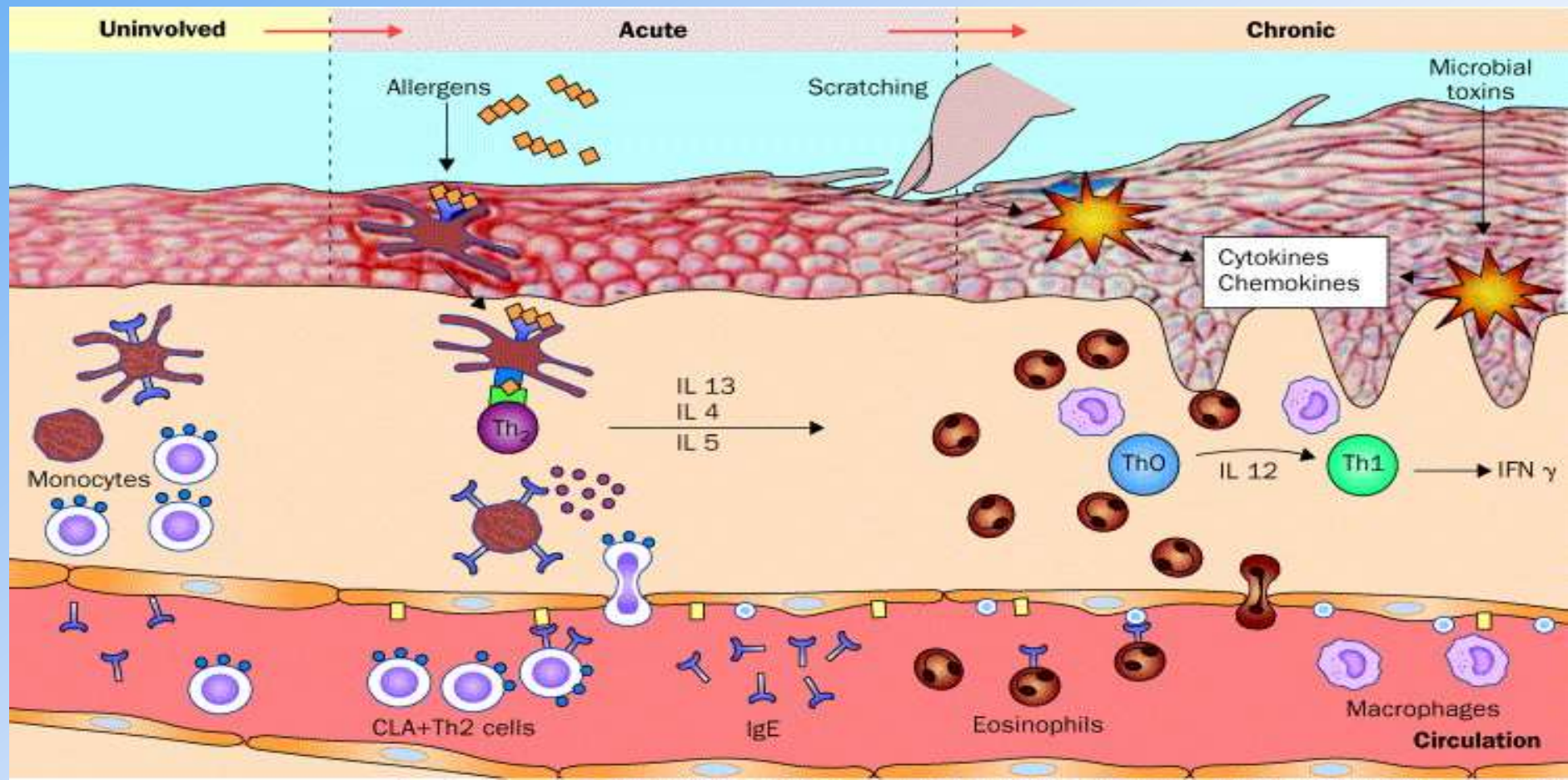
Повећана експресија химотрипсина такође доприноси поремећају ове баријере.



Атопијски дерматитис

-патогенеza-

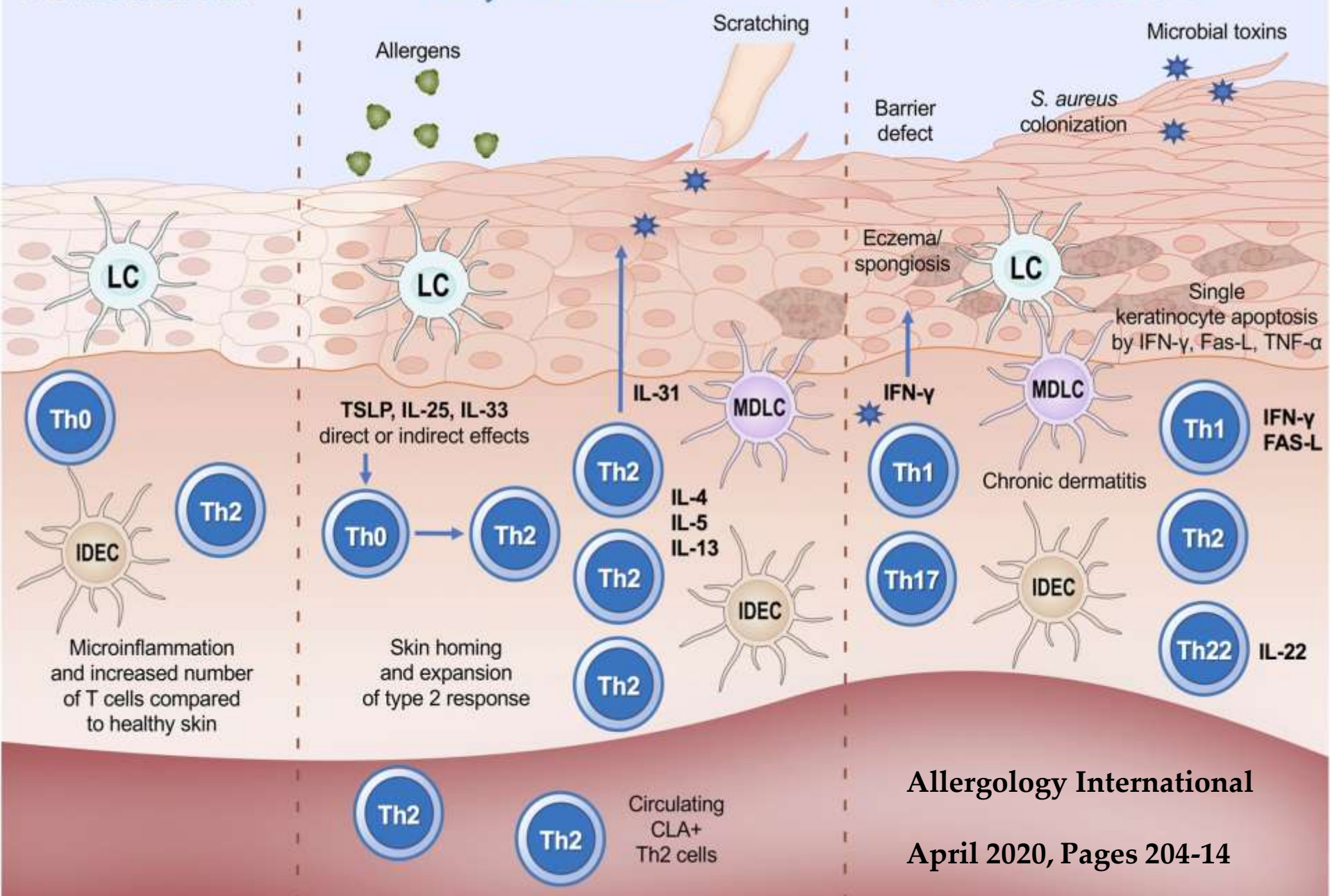
У основи овог кожног обољења је бифазна инфламација са иницијалном Th2- фазом, док у хроничним лезијама доминирају Th1 лимфоцити...



Nonlesional skin

Early lesions/acute

Late lesions/chronic



Атопијски екцем

- Активирани Th2 лимфоцити секретују цитокине IL-4, IL-5, IL-6 и IL-13 важне у патогенези атопијског екцема. IL-4 и IL-13 утичу на промену класе антитела и продукцију IgE. Такође, ови цитокини индукују и експресију VCAM-1, адхезивног молекула који је укључен у миграцију мононуклеарних ћелија на место алергијске инфламације. Т лимфоцити који мигрирају у кожу исказују CLA (енгл. cutaneous lymphocyte antigen) и представљају меморијске Th2 лимфоците. Механичка стимулација (нпр. огреботине услед свраба) кератиноцита индукује даље ослобађање цитокина који одржавају инфламаторни процес.



II тип преосетљивости - ткивно-специфичне реакције

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

Bolest	Ciljni antigen	Mehanizmi bolesti	Kliničke i patološke manifestacije
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 (gpIIb: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 преосетљивости

настаје услед реакције **IgG** и **IgM** антитела са антигенима који су експримирани на **ћелијској мембрани**:

- који су саставни део ћелијске мембране
- који су као солубилни антигени везани за ћелијску мембрану (нпр. лекови)

И ТКВИМА

- компонентама екстраћелијског матрикса

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

II тип преосетљивости

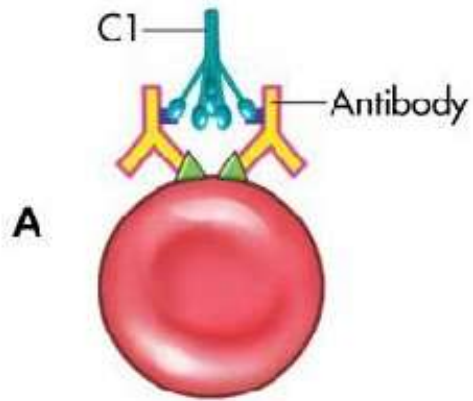
Механизми којима ефекторске ћелије изазивају оштећења таргет ћелија у реакцијама II типа преосетљивости **идентични су** физиолошким механизмима укљученим у одбрану организма од патогених микроорганизама

II тип преосетљивости

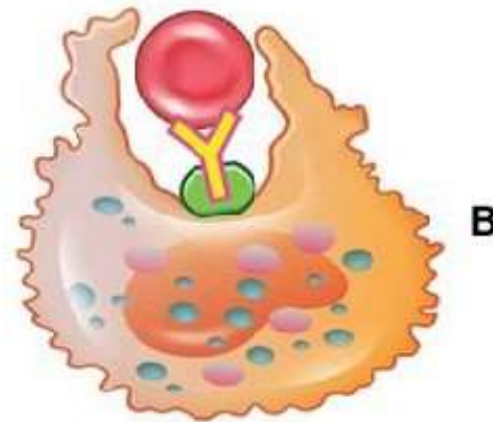
- након везивања антитела за ћелијску мембрану настаје:

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

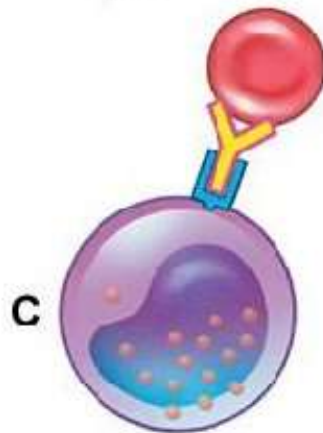
II тип преосетљивости



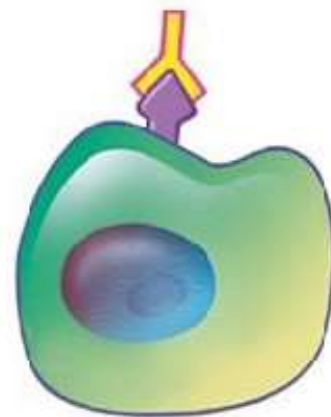
Complement-mediated
lysis



Phagocytosis by
extravascular macrophage



Antibody-dependent
cell-mediated cytotoxicity



Receptor blockage

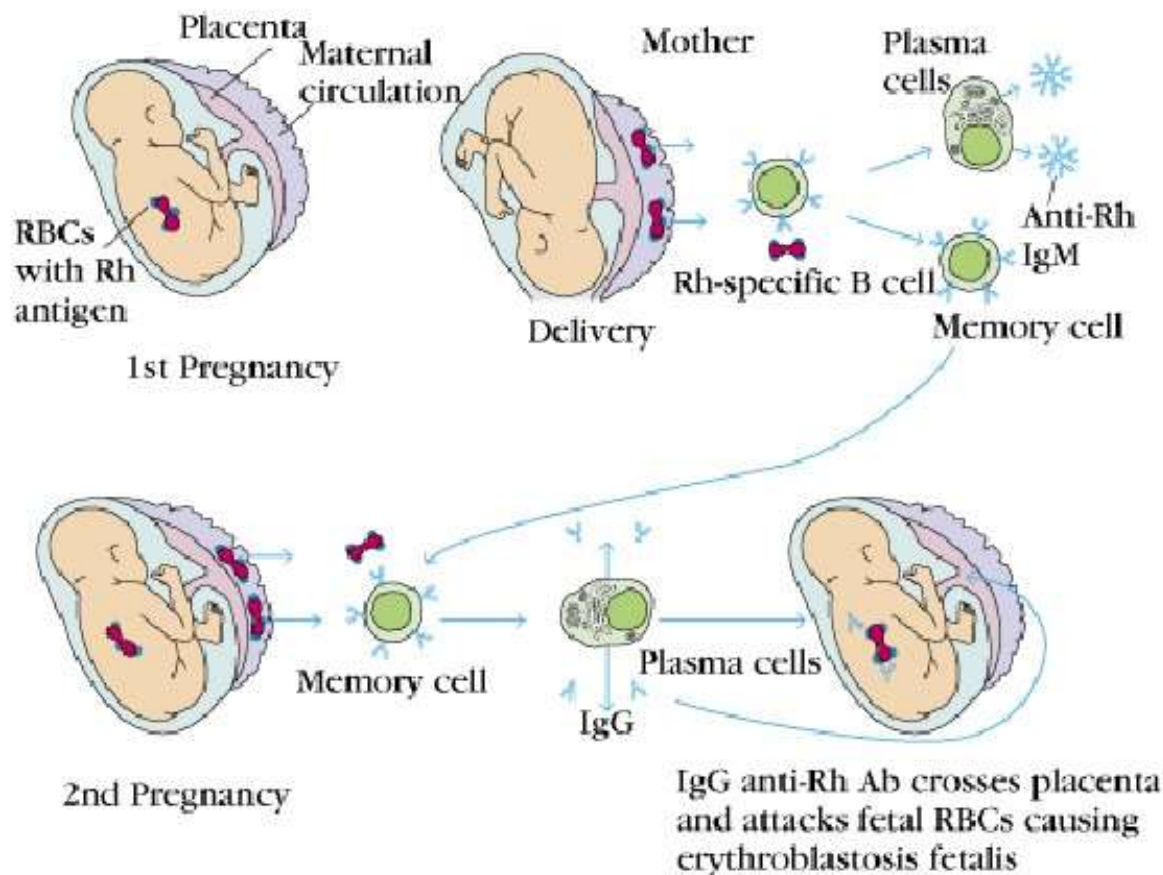
II тип преосетљивости

Реакције II типа преосетљивости укључене су у патогенезу:

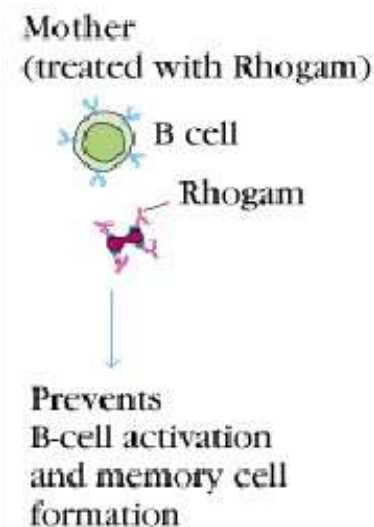
- **трансфузионе реакције** (при трансфузији крви инкомпатибилне крвне групе)
- **хемолизне болести новорођенчета**
- **аутоимунске хемолизне анемије**

Хемолитичка болест новорођенчета

DEVELOPMENT OF ERYTHROBLASTOSIS FETALIS (WITHOUT RHOGAM)



PREVENTION (WITH RHOGAM)



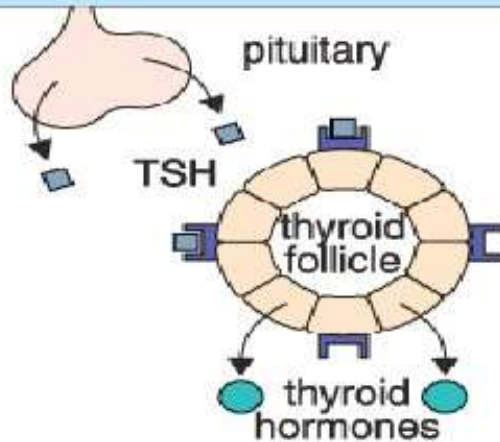
II тип преосетљивости

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

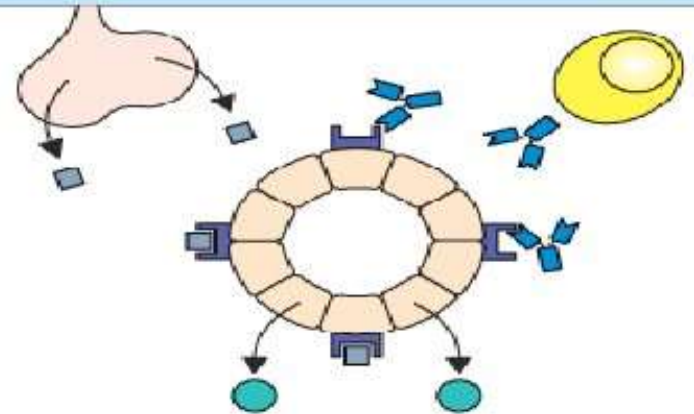
II тип преосетљивости

- Graves-ова болест
- миастенија гравис
- пернициозна анемија

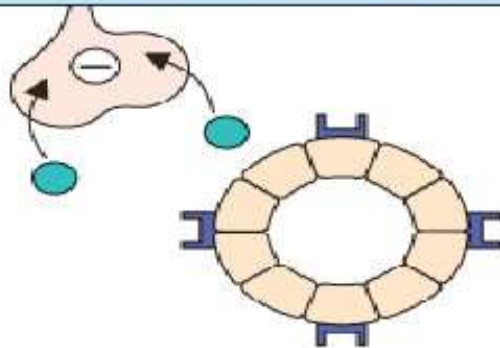
The pituitary gland secretes thyroid-stimulating hormone (TSH), which acts on the thyroid to induce the release of thyroid hormones



Autoimmune B cell makes antibodies to TSH receptor that also stimulate thyroid hormone production



Thyroid hormones act on the pituitary to shut down production of TSH, suppressing further thyroid hormone synthesis (feedback suppression)



Thyroid hormones shut down TSH production but have no effect on autoantibody production, which continues to cause excessive thyroid hormone production

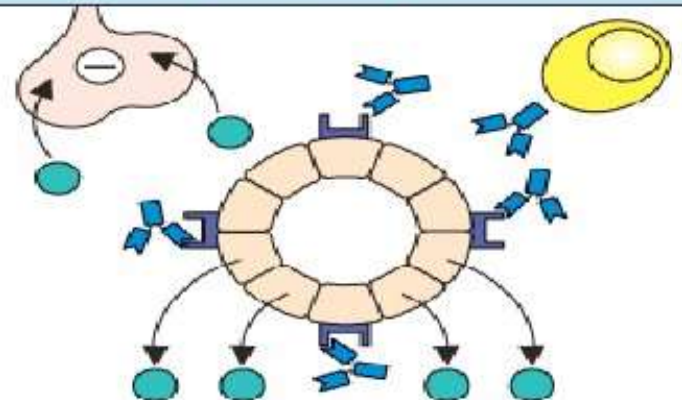
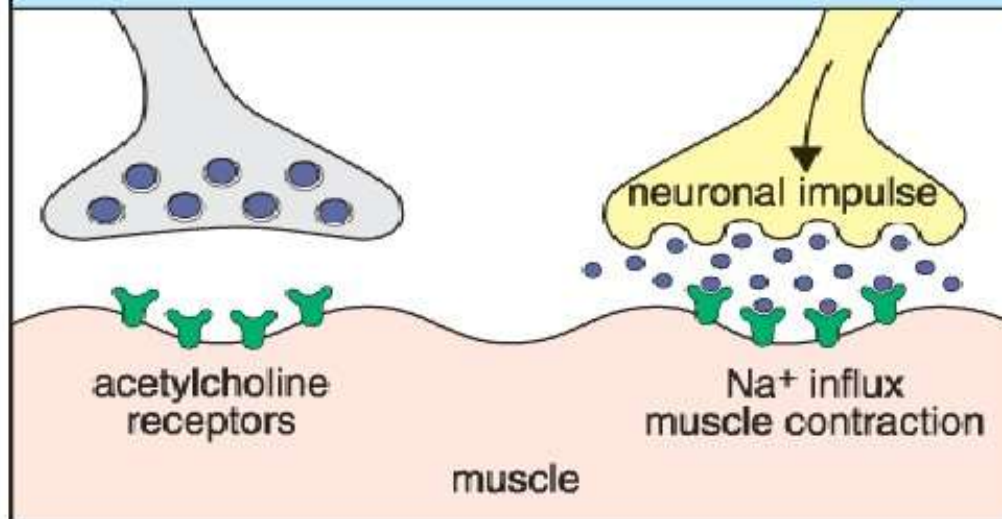


Fig 13.9 © 2001 Garland Science

Normal events at the neuromuscular junction



Myasthenia gravis

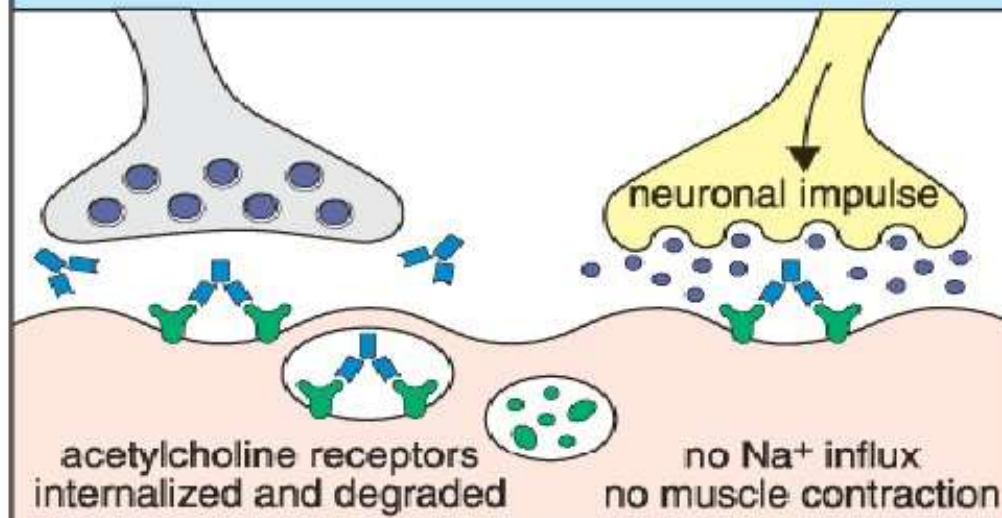
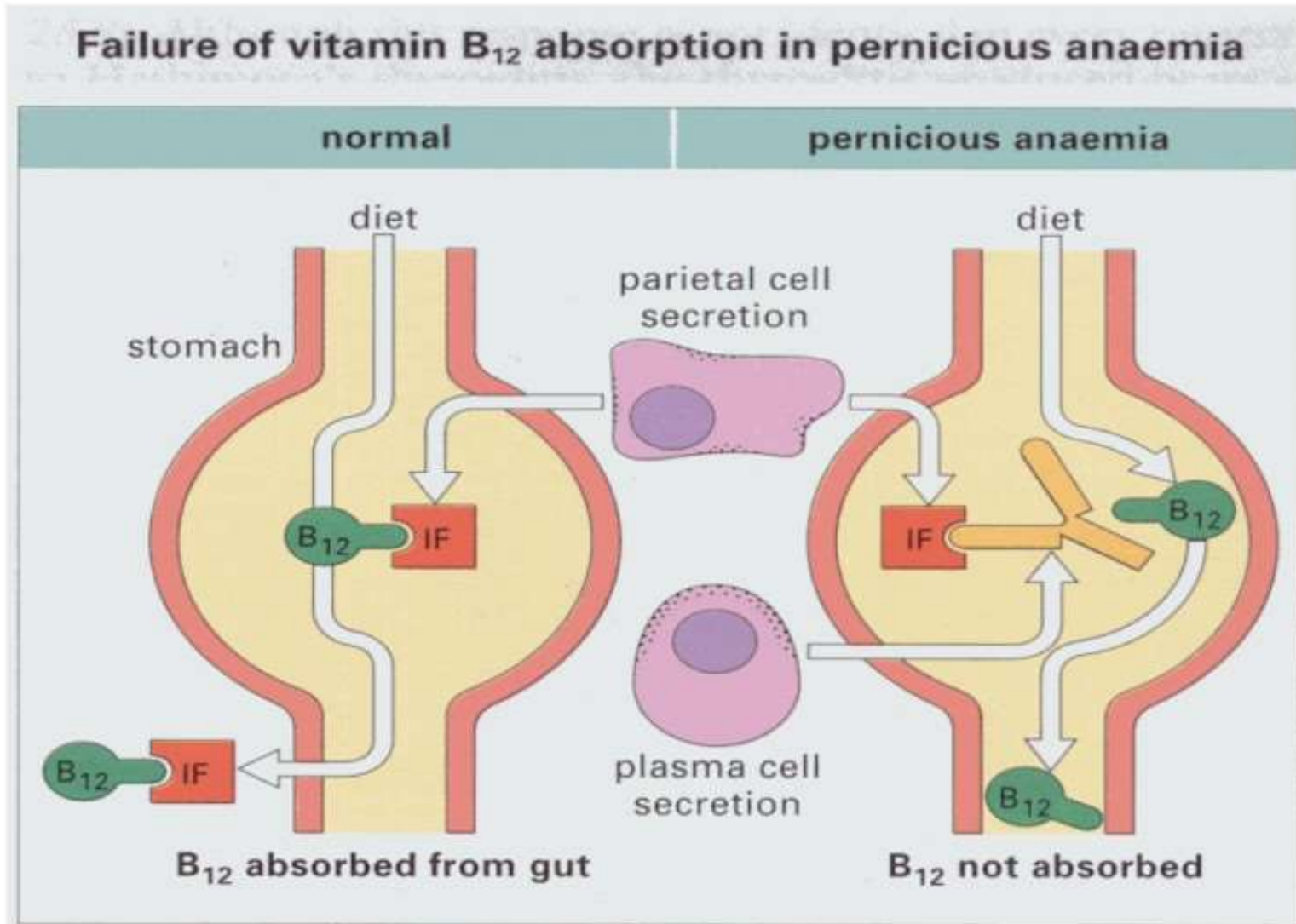


Fig 13.10 © 2001 Garland Science

Пернициозна анемија



III тип преосетљивости

- **имунски комплекси** (комплекси антигена и антитела) у организму се **стварају током имунског одговора** (физиолошки процес)
- имунски комплекси се из циркулације **уклањају** активношћу:
 - **моноцитно/макрофагног фагоцитног система**
 - **комплемента**

III тип преосетљивости

Присуство имунских комплекса у циркулацији није штетно

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

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

III тип преосетљивости

Болест имунских комплекса може настати услед:

- **повећаног стварања имунских комплекса**

(код перзистирања антигена у организму или активације имунског система аутоантигенима)

- **смањеног (недовољног) уклањања** имунских комплекса

- **повећања пропустљивости крвних судова**, чиме је омогућено таложење имунских комплекса у ткивима

III тип преосетљивости

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

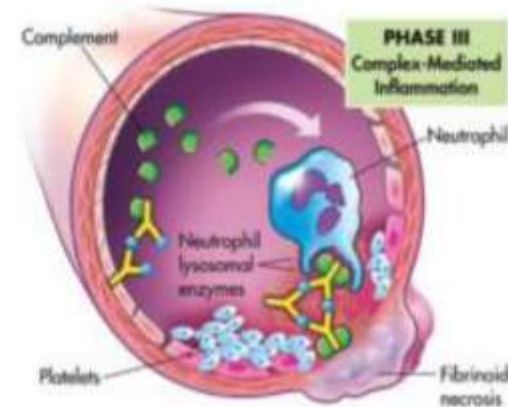
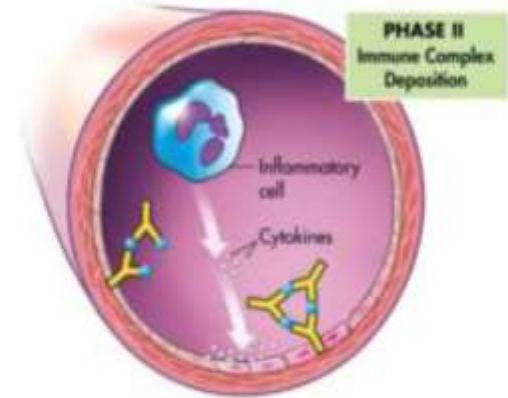
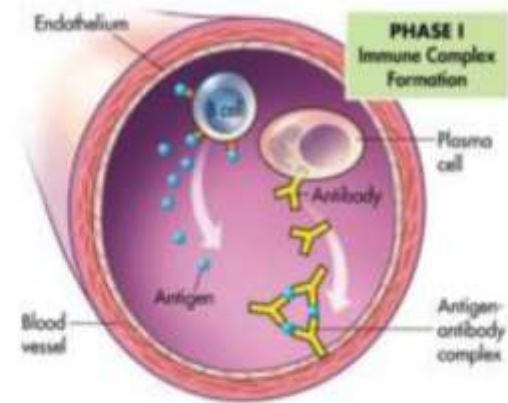
III тип преосетљивости

болест имунских комплекса

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

III тип преосетљивости

- Имунски комплекси (IC) садрже **катјонске антигене** који се везују за негативно наелектрисане компоненте базалне мембране крвних судова и гломерула бубрега.
- IC активирају **мастоците и базофиле**, ослобађање вазоактивни медијатора, пермеабилност крвних судова и таложење IC.
- IC, преко Fc рецептора, **активирају систем комплемента и неутрофиле и макрофаге**. Ове ћелије продукују про-инфламаторне цитокине и хемокине и настаје запаљење и оштећење ткива. Ослобађање **слободних кисеоничних радикала, лизозомалних ензима и хемотактичних супстанци** из перманентно активираних ћелија узрокује оштећење зида крвних судова, следствена агрегација тромбоцита, и ткива.
- Масовна депозиција IC** и њихово неуклањање, може узроковати облитерацију и обструкцију лумена крвног суда, што резултира исхемијом ткива и органа.



Клинички синдроми болести изазваних имунским комплексима

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

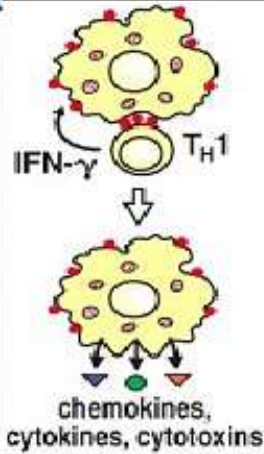
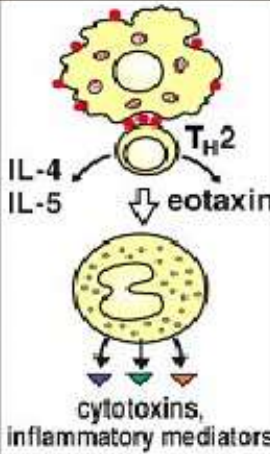
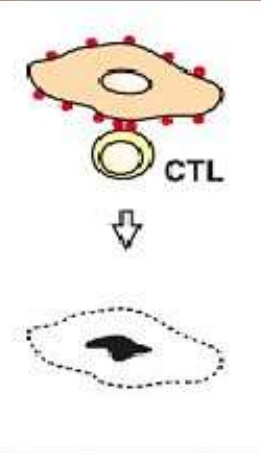
Болести проузроковане имунским комплексима

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

IV тип преосетљивости

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

IV тип преосетљивости

Type IV			
Immune reactant	T _H 1 cells	T _H 2 cells	CTL
Antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism	Macrophage activation	IgE production, Eosinophil activation, Mastocytosis	Cytotoxicity
	 <p>IFN-γ T_H1</p> <p>chemokines, cytokines, cytotoxins</p>	 <p>IL-4 IL-5 T_H2 eotaxin</p> <p>cytotoxins, inflammatory mediators</p>	 <p>CTL</p>
Example of hypersensitivity reaction	Contact dermatitis, tuberculin reaction	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis	Contact dermatitis

(generally associated with type I allergy)

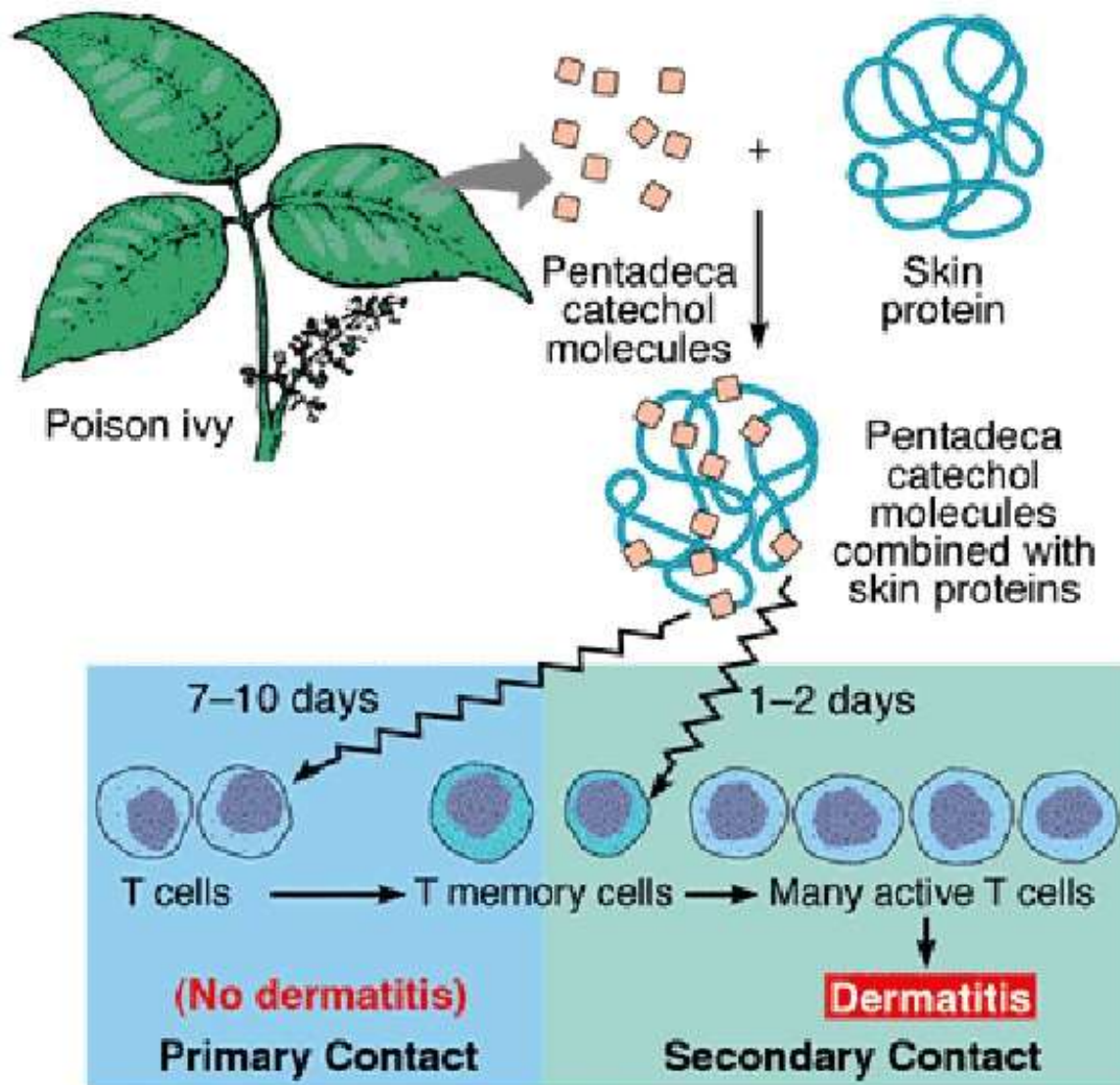
IV тип преосетљивости

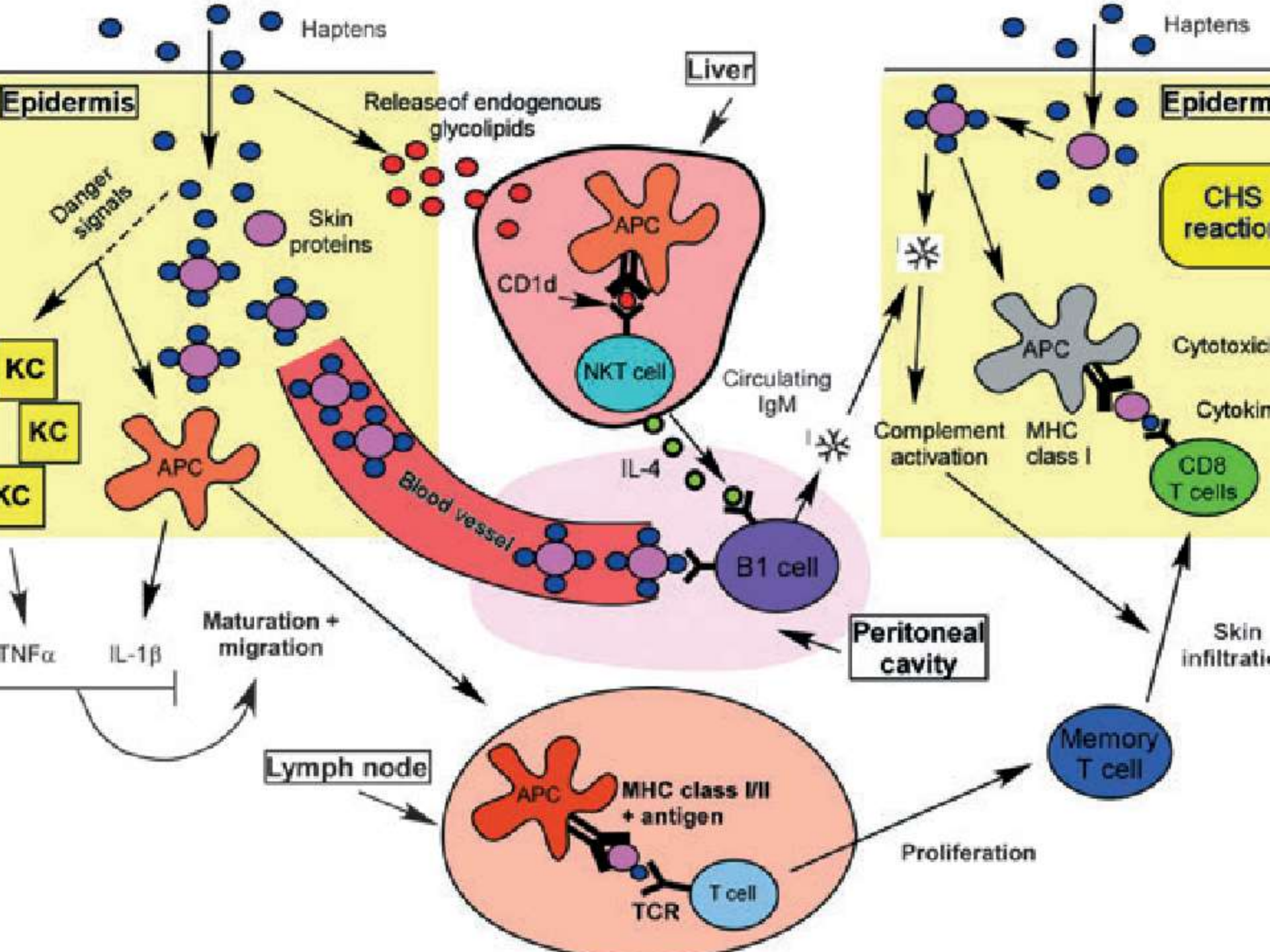
- **контактни** облик
- **туберкулински** облик
- **грануломатозни** облик

Контактни облик

- преосетљивост се развија на **хаптене који се налазе на површини коже**
- **Langerhans-ове ћелије** процесују и презентују хаптене специфичним Т лимфоцитима
- **активисани Т лимфоцити ослобађају цитокине** и привлаче неспецифичне Т лимфоците и макрофаге

Контактни дерматитис





Туберкулински облик

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

Туберкулински облик

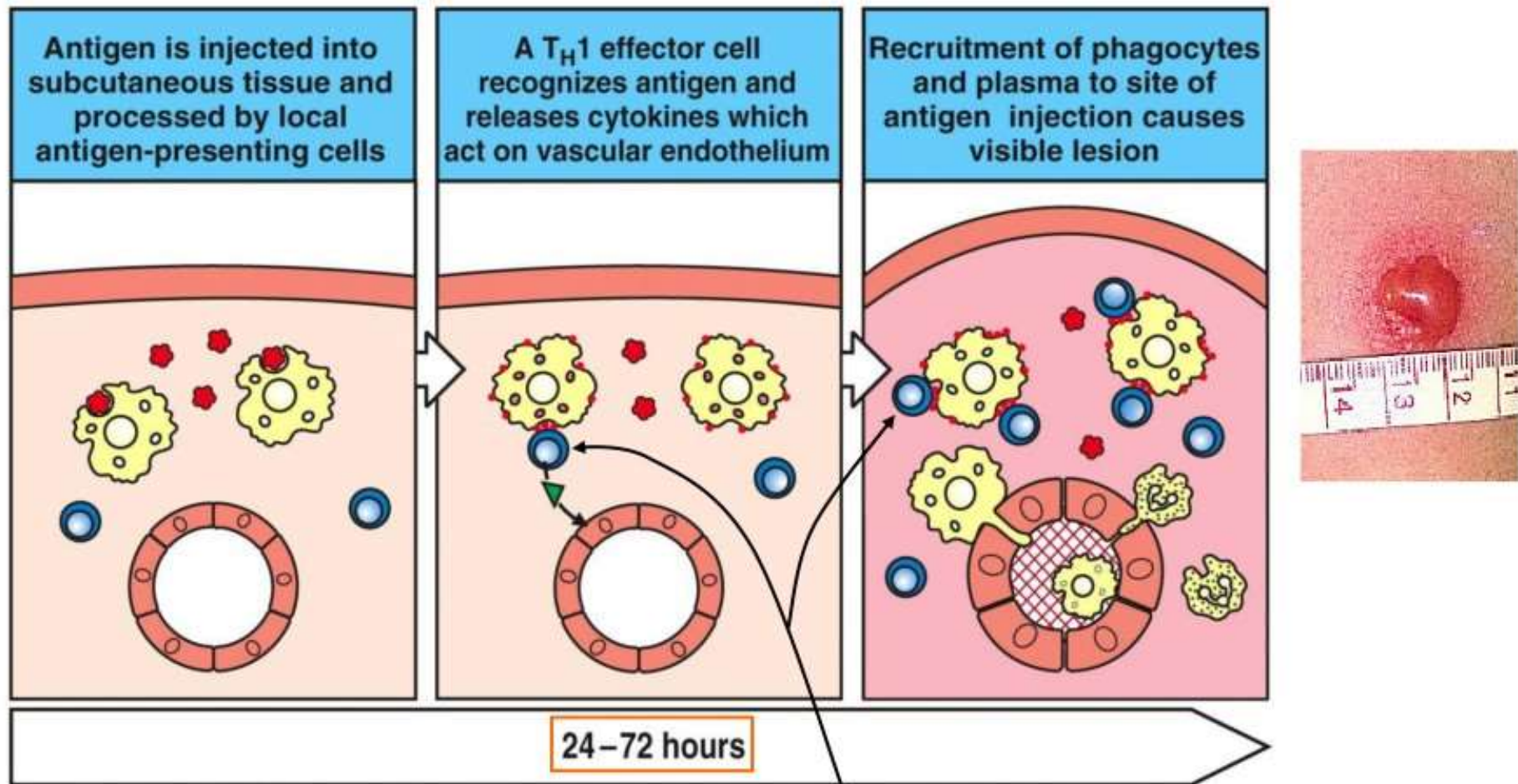






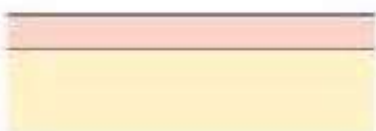
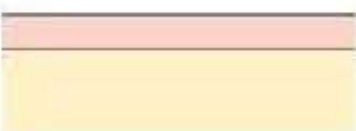






Figure 12-25 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

T_H1 iz prethodne
imunizacije (memorijski)

Skin tests

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

Грануломатозни облик

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

Етиологија

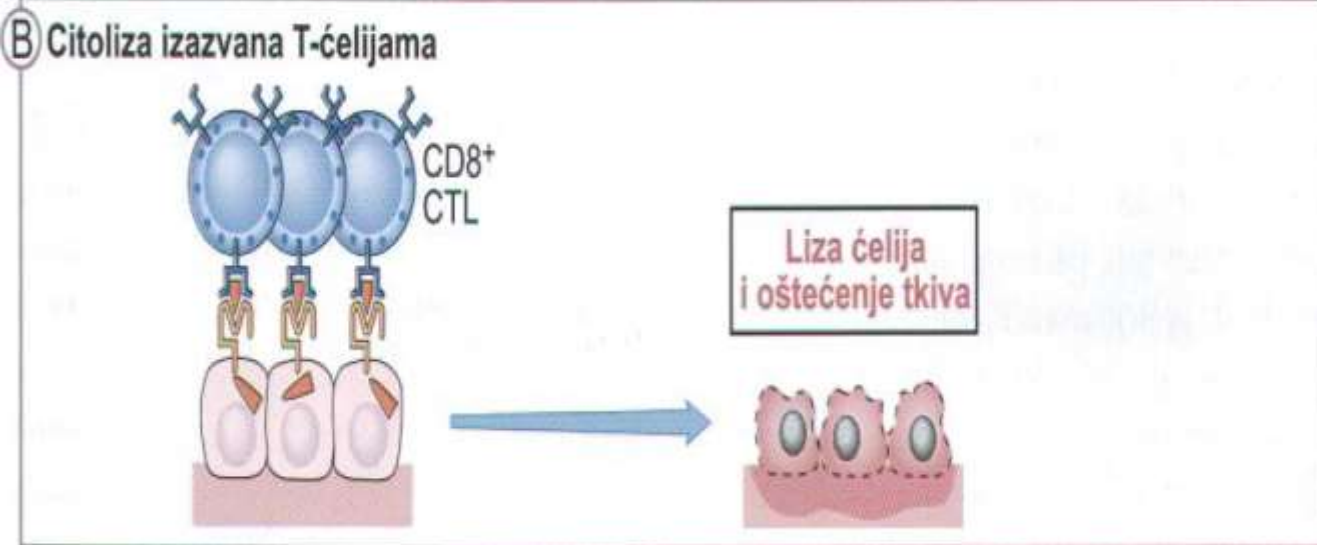
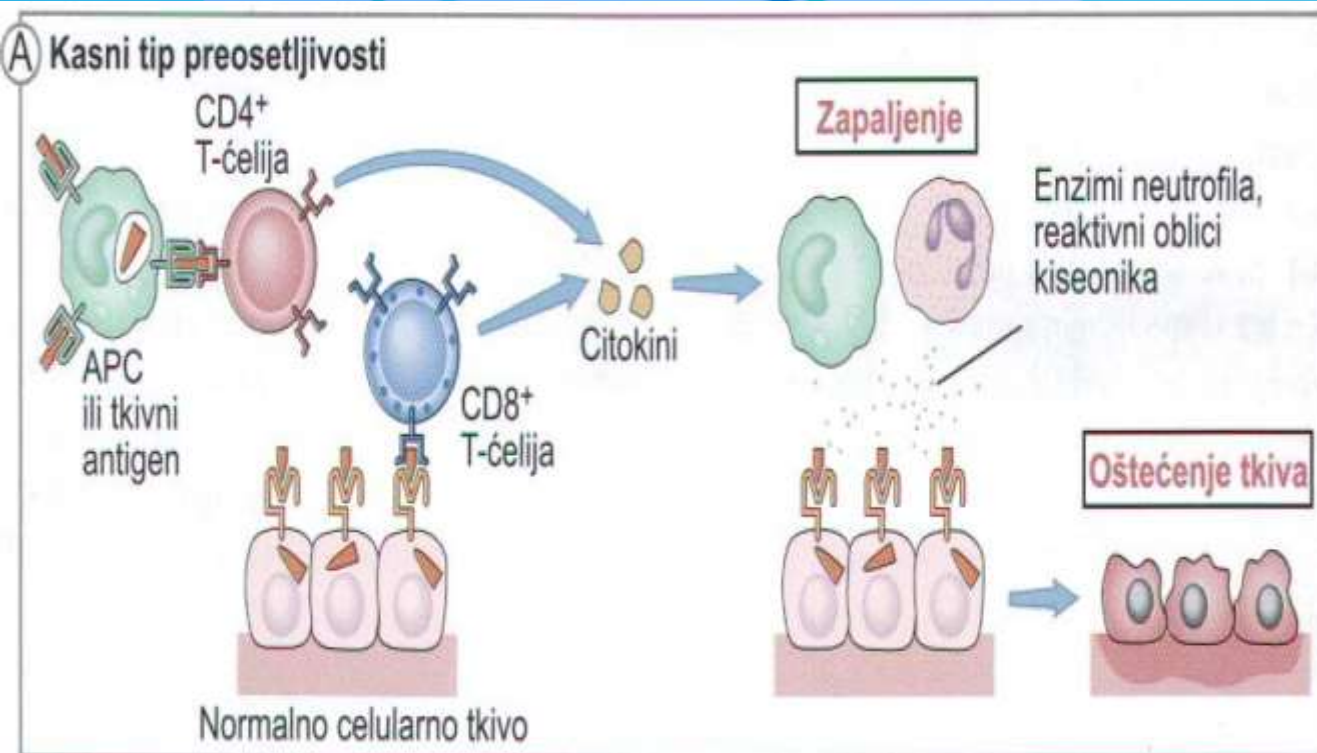
Већина ових болести су највероватније последица аутоимуности

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

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

- ✓ ТВС,
- ✓ Нератитис В и С,
- ✓ Миокардитис (Coxsackivirus В)
- ✓ Суперантигени (*Kawasaki* синдром)

Патогенеза



CD4 лимфоцити (DTH)

Th1 → IFN γ → Mo/MF

Th17 → IL-17 → N

CTL

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

Ове болести су најчешће хроничне и прогресивне

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

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

Терапија

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

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

The background of the slide features a light blue gradient with several darker blue wavy lines at the top, creating a sense of movement and depth.

ИМУНСКА ТОЛЕРАНЦИЈА

**АУТОИМУНОСТ И
АУТОИМУНСКЕ БОЛЕСТИ**

ТОЛЕРАНЦИЈА

- **Доминантна толеранција**

- Регулаторни Т лимфоцити – nTregs; iTregs

- **Рецесивна толеранција**

- Делеција аутореактивних клонова – негативна селекција. Није 100% ефикасна тако да се аутореактивни лимфоцити налазе у зрелој популацији ћелија на периферији.

- Делеција и анергија аутореактивних клонова на периферији

Имунска толеранција ауто толеранција и аутоимуност

Имунска толеранција је одсуство одговора на одређени антиген, настала после излагања том антигену

Ауто толеранција је нереаговање на сопствене антигене, односно толеранција на сопствено

- **Аутоимуност**

- природна аутоимуност
- патолошка аутоимуност
- аутоимунска болест

Имунска толеранција

- централна толеранција

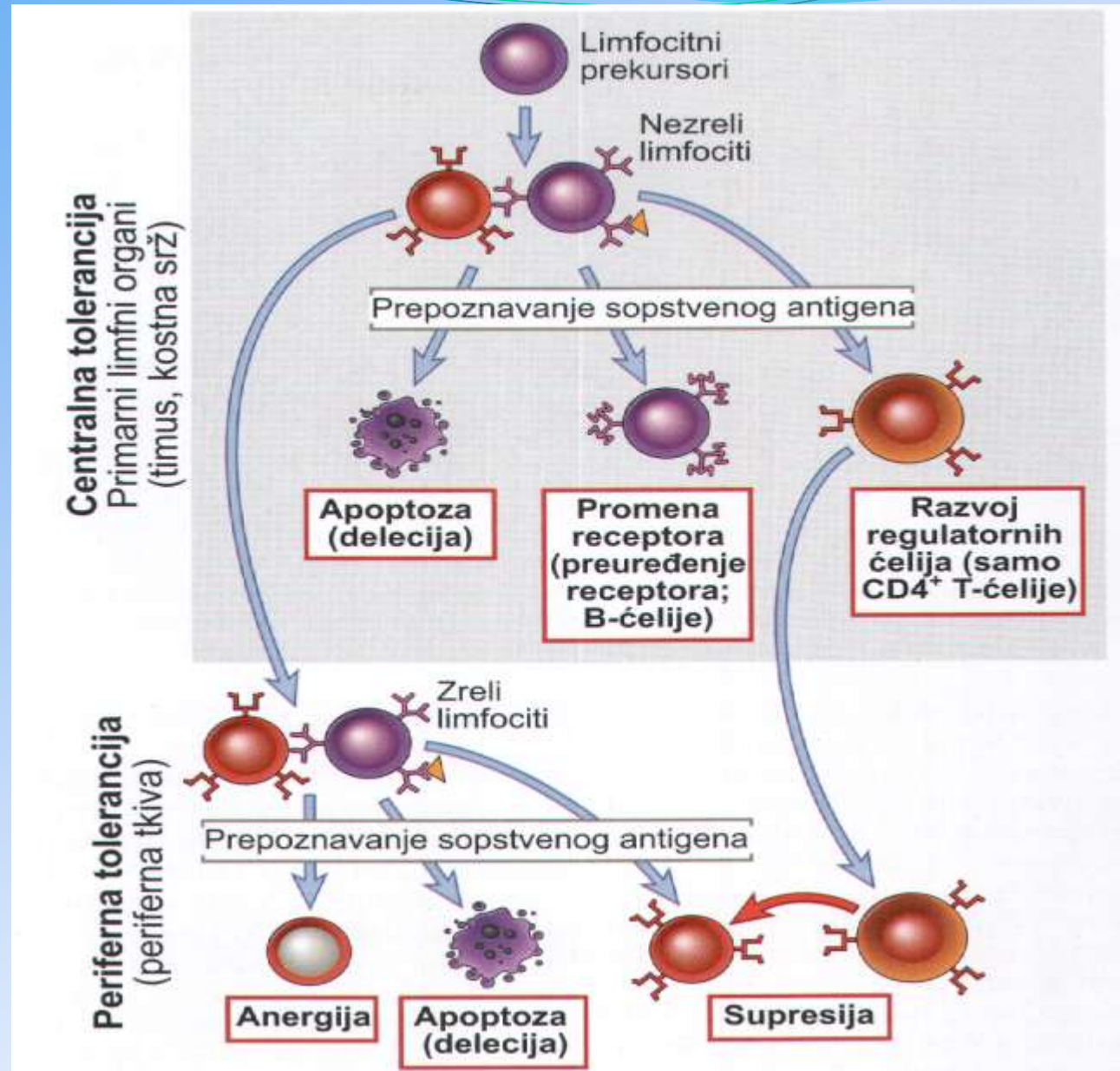


на нивоу

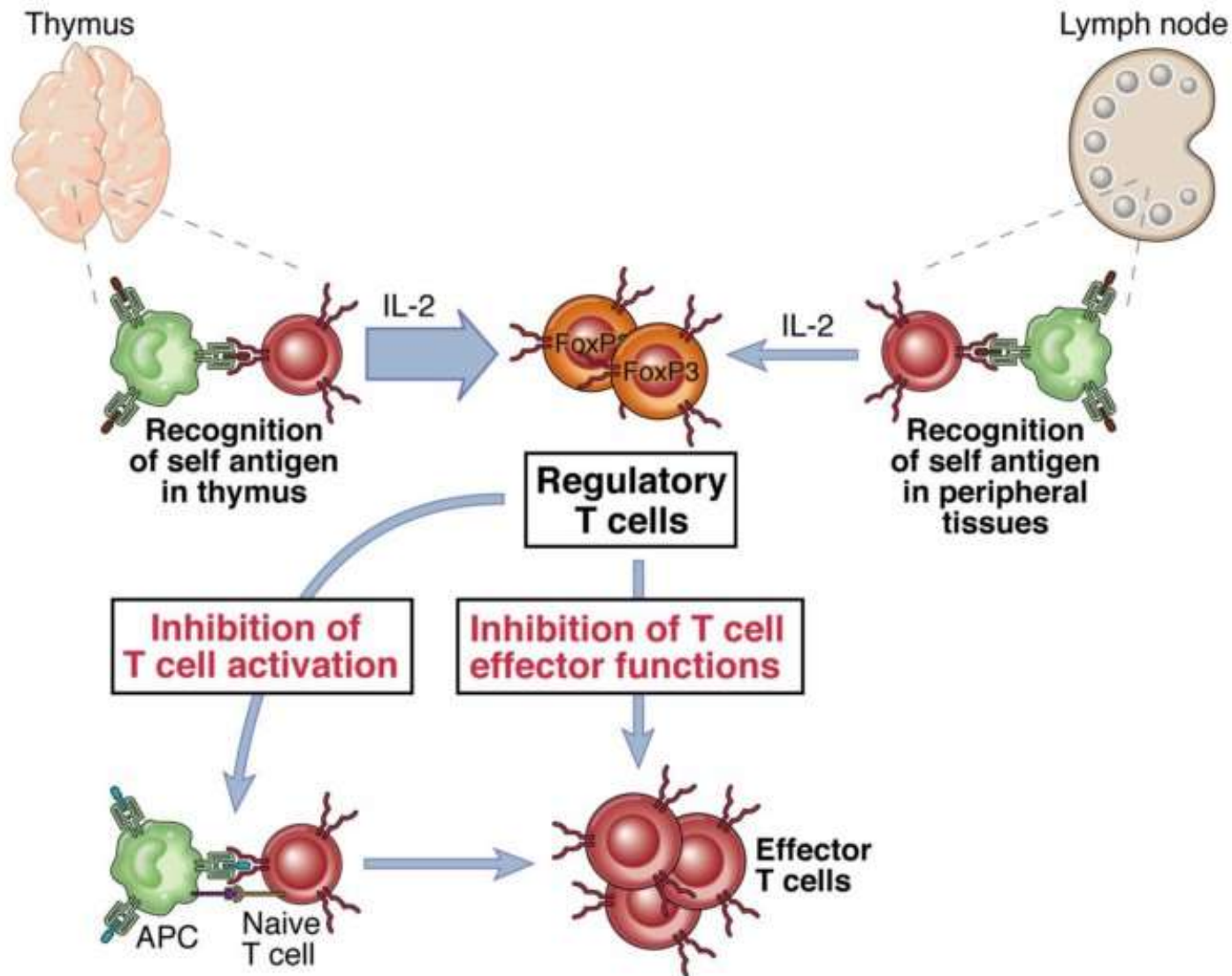
Т и В лимфоцита



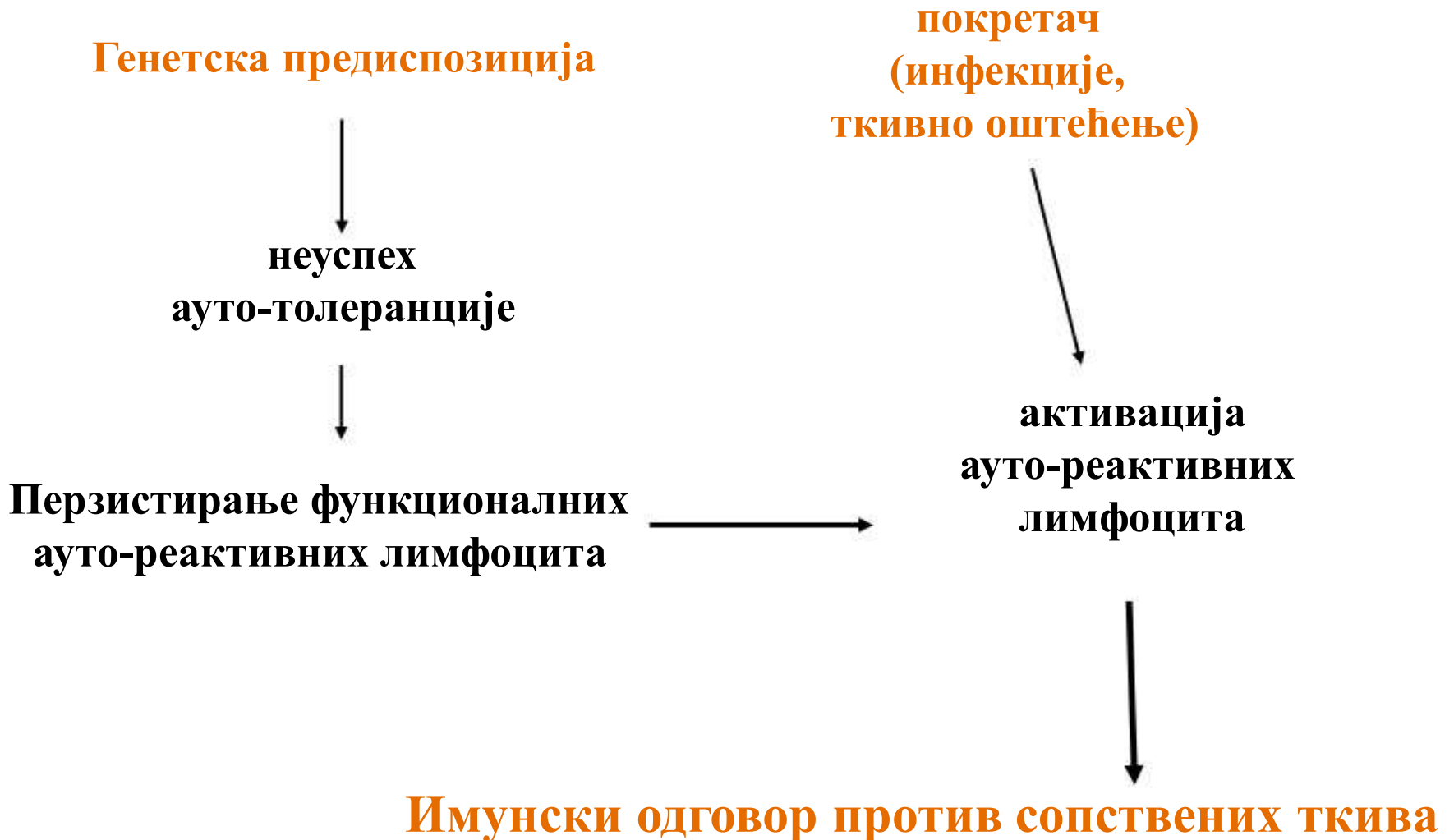
- периферна толеранција



Регуляторни Т лимфоцити



Патогенеза аутоимуности



Природна аутоантитела

- могу **реаговати међусобно** (у оквиру идиотипске мреже) и са аутоантигенима који се налазе у различитим ткивима
- синтетишу их **CD5+ В лимфоцити**
- кодирана су **генима заметне лозе**, без мутација или са веома мало мутација
- углавном су **IgM класе** и **полиспецифична**
- **ниског су афинитета**

Патогена аутоантитела

- углавном су **IgG класе**
- **високог су афинитета** према сопственим антигенима и ограничене специфичности
- посебно су патогени:
 - изотипови који имају способност **фиксације комплемента** и
 - антитела са **катјонским карактеристикама** која се неспецифично везују за полианјоне у ћелијским мембранама (после чега се активише комплемент и оштећују ткива)

Иницијација аутоимунског процеса

- генетска предиспозиција
- покретач аутоимунског процеса

Механизми аутоимуности

ГЕНЕТСКА ОСНОВА

ПРЕЖИВЉАВАЊЕ АУТОРЕАКТИВНИХ Т ЛИМФОЦИТА У
ТИМУСУ

ПОСТОЈАЊЕ ДУАЛНИХ TCR НА Т ЛИМФОЦИТИМА

ПОСМАТРАЧКА АКТИВАЦИЈА/TLR

АКТИВАЦИЈА АУТОРЕАКТИВНИХ В ЛИМФОЦИТА/TLR

МОЛЕКУЛАРНА МИМИКРИЈА

СЕКВЕСТРИРАНИ АНТИГЕНИ

ПРЕКИД ПЕРИФЕРНЕ ТОЛЕРАНЦИЈЕ

Аутоимуност може да буде последица

- **продукције антитела према сопственим антигенима.**

или

- **Активације Т лимфоцита специфичних за сопствене антигене**

Поред прекида толеранције на настанак аутоимунских болести утичу још и:

- **Генетски фактори**

- **Инфекције**

Генетски фактори у аутоимуности

Међу многобројним генима који предиспонирају настанак аутоимунских болести најважнији су гени МНС

Многе аутоимунске болести су повезане са одређеним алелима МНС

Инциденција појединих болести већа у групацији људи који су наследили одређени алел (или алеле) него у општој популацији– **релативни ризик**. То је број који показује колико пута је одређена болест више присутна у групацији носилаца неког гена него у општој популацији

Удруженост алела МНС са аутоимунским болестима

Dokaz	Primeri		
	Bolest	MHC alel	Relativni rizik
„Relativni rizik“ obolevanja od autoimunske bolesti jedinke koja je nasledila određeni HLA alel(e) u poređenju sa jedinkama koje nemaju te alele	Ankilozirajući spondilitis	HLA-B27	90
	Reumatoidni artritis	HLA-DR4	4
	Insulin-zavisni dijabetes melitus	HLA-DR3/DR4	25
	Pemfigus vulgaris	HLA-DR4	14
Animalni modeli: udruženost bolesti sa određenim MHC alelima utvrđena je studijama ukrštanja	Dijabetes tip 1 kod NOD (<i>engl.</i> nonobese diabetic) miševa	I-A ^{g7}	

Генетска основа аутоимунских обољења

МНС гени

- **B27** је удружен са чешћом појавом **анкилозирајућег спондилитиса**
- **DR2** је удружен са чешћом појавом **мултипле склерозе**
- **DR3** и **DR4** су удружени са чешћом појавом **дијабетеса типа 1**, а уочена је протективна улога **DR2** хаплотипа
- **DR3** је предиспонирајући хаплотип за **Грејвсову болест**, а протективну улогу има **DR7**

non-МНС гени:

Foxp3

CTLA-4

FasL/Fas

C4

Могућа објашњења:

- Тај МНС алел не приказује сопствене антигене у тимусу– нема негативне селекције.
- Тај МНС алел не стимулише регулаторне ћелије.
- Тај МНС алел је одговоран за антигенску мимикрију.
- Тај МНС алел се наслеђује спрегнуто са одговорним геном...

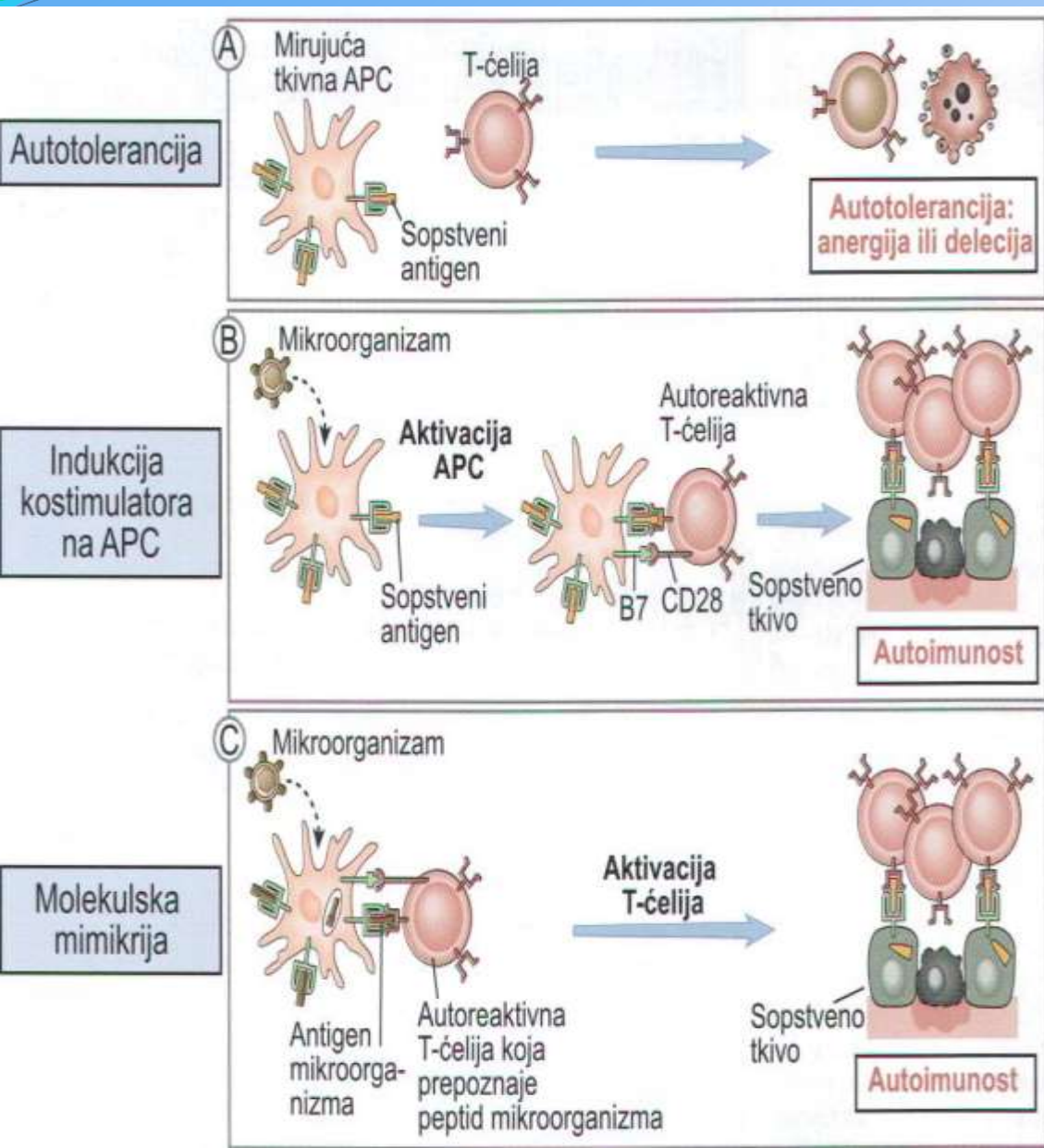
Преживљавање аутореактивних Т лимфоцита у тимусу

- Могућа је експресија алтернативних варијанти ткивно специфичних антигена у тимусу
- Могуће је да сопствени пептиди показују врло слаб афинитет за МНС

Улога неких гена изван комплекса МНС у атоимуности

Gen(i)	Udruženost sa bolešću	Mehanizam
AIRE	Autoimunski poliendokrini sindrom	Smanjena ekspresija tkivnih antigena u timusu i eliminacija autoreaktivnih T-ćelija u timusu
Proteini komplementa (C2, C4)	Bolest slična lupusu	Nepotpuno uklanjanje imunokompleksa? Nedostaci u toleranciji B-limfocita?
Fas, FasL	Lpr, gld sojevi miševa; ALPS kod ljudi	Neuspešna eliminacija autoreaktivnih limfocita
FcγRIIb	Bolest slična lupusu	Poremećena povratna regulacija antitelima
Foxp3	Poremećaj imunske regulacije, poliendokrinopatija, enteropatija sindrom vezan za X-hromozom (IPEX)	Nedostatak regulatornih T-ćelija
IL-2; IL-2Rα/β	Više autoimunskih bolesti (povećan rizik sa polimorfizmima)	Nedostatak regulatornih T-ćelija
NOD-2	Kronova bolest (zapaljenska bolest creva)	Smanjena otpornost ili poremećeni odgovor na crevne mikroorganizme?
PTPN22	Više autoimunskih bolesti	Poremećena regulacija tirozin-fosfataze u aktivaciji limfocita?

Инфекција и аутоимуност



Инфекција може да активира аутореактивне клонове на најмање четири начина:

1. прекидом анергије на сопствено јер индукује експресију костимулатора.
2. молекулском мимикријом
3. Ослобађањем “невидљивих” антигена
4. Ангажовање TLR на аутореактивним В лимфоцитима

Инфекције и аутоимуност

- **Инфекције покрећу аутоимунске реакције**

- Клинички продроми, анимални модели
- Аутоимуност се развија после окончања инфекција (аутоимунске болести су покренуте у условима инфекције али нису директно изазване инфекцијом)

- **Инфекције спречавају развој неких**

аутоимунских болести (тип 1 дијабетеса, мултипла склероза, друге...? - повећава се инциденца у развијеним земљама западне цивилизације)

- „хигијенска хипотеза”

Активација аутореактивних лимфоцита у току инфекције

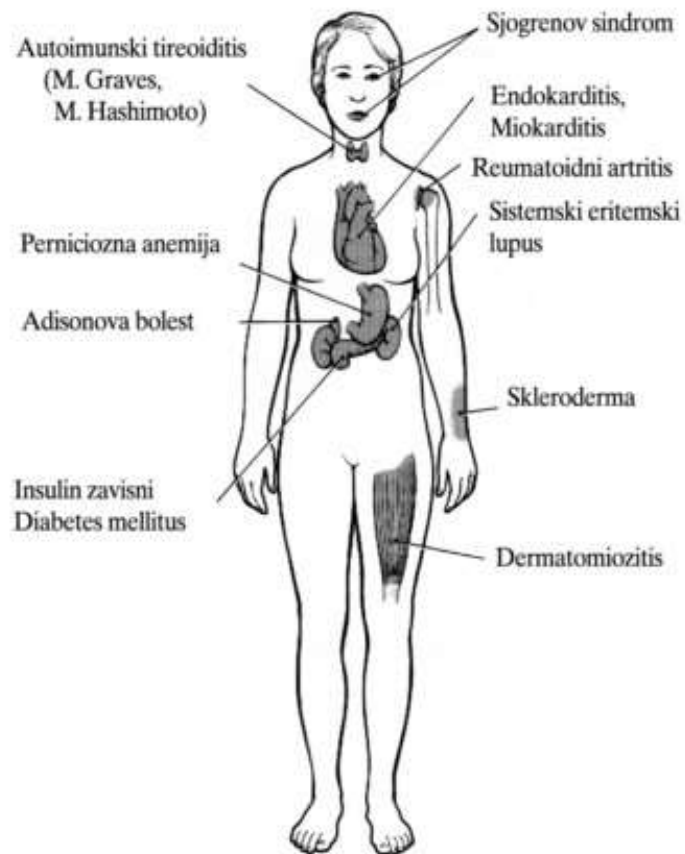
- експресија **нових антигена** (неоантигена), оштећење ткива прати промена и ослобађање сопствених протеина — **ширење епитопа**
- **укрштена реактивност** активисаних леукоцита или синтетисаних антитела са сопственим антигенима
- **поликлонска активација** В и/или Т лимфоцита
- активација **антиген-презентујућих ћелија**
- **локална продукција цитокина**
- **неадекватно уклањање** имунских комплекса
- синтеза **анти-идиотипских антитела**

Аутоимунске болести

критеријуми

- Идентификовани аутоантигени
- Утврђена антитела која реагују са антигеном
- Утврђена инфилтрација циљног ткива мононуклеарним ћелијама
- Остварен пасиван трансфер болести лимфоцитима или серумом у експреименталном моделу

Аутоимунске болести



Трансплантација

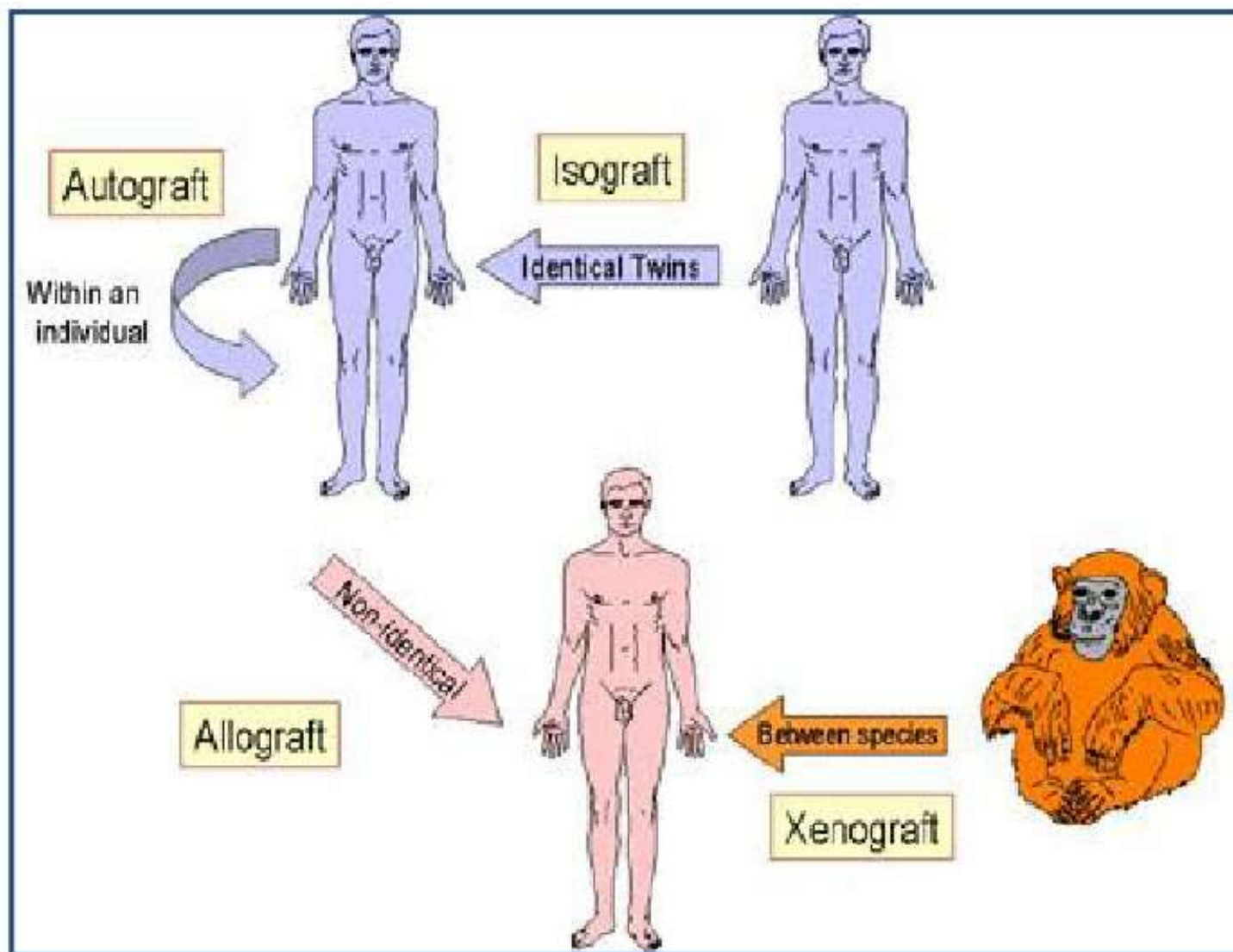
- Код трансплантације и аутоимунских обољења циљ терапије је да се супримира имунски одговор.
- Код тумора и имунодефицијенција циљ терапије је да се поспеши имунски одговор.

Имуномодулатори су супстанце, природног или синтетског порекла, које **модулишу** активност имунског система.

Дејство:

- **имуносупресивно** (супримирају имунски одговор)
- **имуностимулаторно** (појачавају имунски одговор)

Трансплантација ткива (органа)



Неспецифична имуност и оштећење услед исхемије/реперфузије

- Траума графта
- Експресија молекулских образаца удружених са оштећењем DAMPS (енг. *damage-associated molecular patterns*), као што су хепарин сулфата, *heat shock* протеини, нуклеинске киселине и HMGB
- Локална продукција инфламаторних медијатора, IL-1 и IL-6, хемокина и експресија адхезионих молекула у графту
- Активирање дендритских ћелија, презентација антигена

- Неки елементи имунског система одговарају на трауму која прати трансплантацију органа, док други реагују након одређеног препознавања антигенских разлика између даваоца и примаоца.
- Тако пресађивање аутографта (пресађивање ткива са једног места појединца на другу локацију) и изографта или сингеног калема (пресађивање ткива између два генетски идентична лица) има мање компликација, док **алографт** (трансплантација ткива генетски различитих појединаца) обично изазива агресивну реакцију имунског система која настаје услед антигенских разлика између даваоца и примаоца; развија се **интензиван специфични имунски одговор**

Антигени ткивне компатибилности

- **Главни антигени** ткивне компатибилности
(енг. Major histocompatibility antigens, МНС)
- **“Minor” антигени** ткивне компатибилности
(minor histocompatibility antigens)
- **Други алоантигени**

...значајно за имунску реакцију на трансплантате:

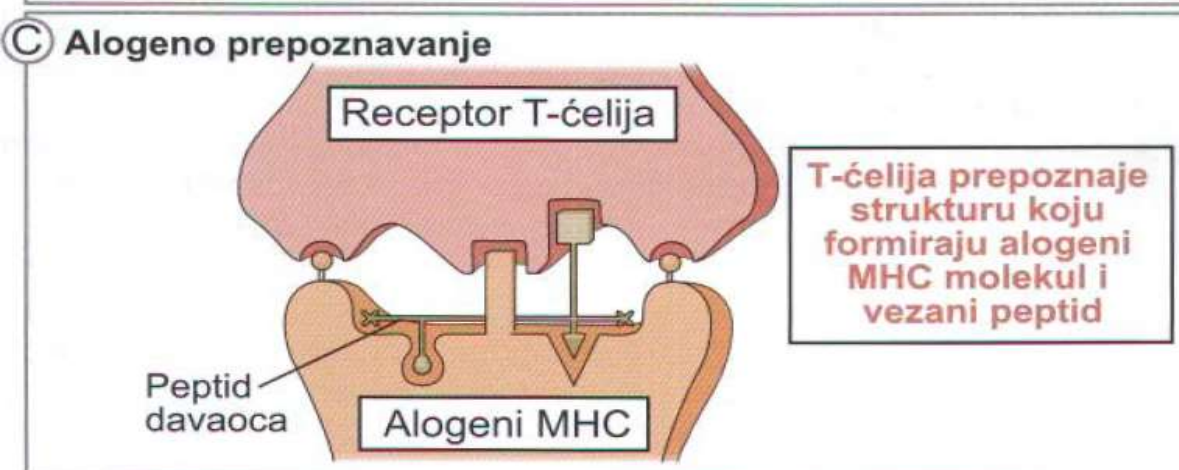
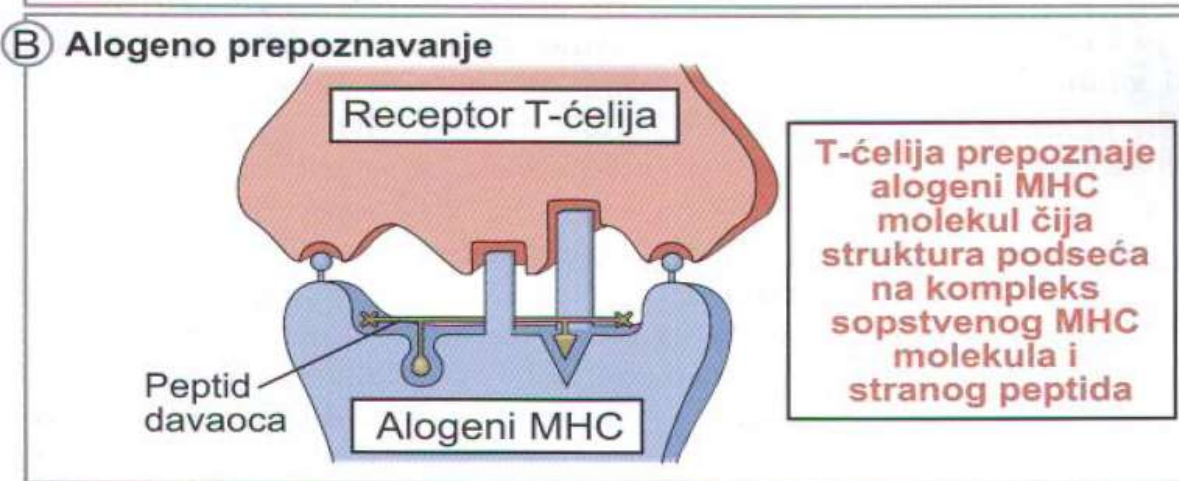
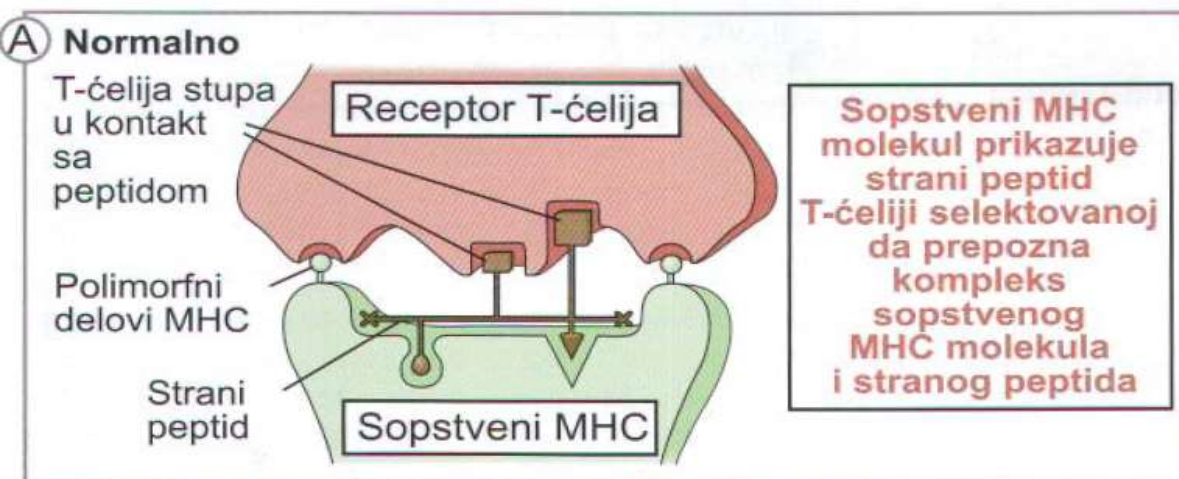
- У реакцији на трансплантате имунски систем одговара, не на микроорганизме, већ на неинфективне ћелије које препознаје као стране
- Ови антигени могу бити исказани на било ком типу ћелија које су пресађене
- Главни механизам којим се одстрањују трансплантиране ћелије укључује антитела и Т лимфоците

Селекцијом у тимусу селектовани они CD4+ и CD8+ Т лимфоцити који препознају сопствени МНС (МНС рестрикција)

...дакле сви зрели CD4+ и CD8+ Т лимфоцити на периферији препознају пептиде приказане само у контексту сопствених МНС.

Јединка нема клонове Т лимфоцита којима би препознавала пептиде у контексту продуката туђег МНС !

Зашто Т лимфоцити једне особе препознавали МНС молекуле друге особе?



Алогени молекул МНС који приказује пептиде алогене ћелије могу да изгледају као сопствени МНС са страним пептидом – одличан пример **унакрсне реакције**

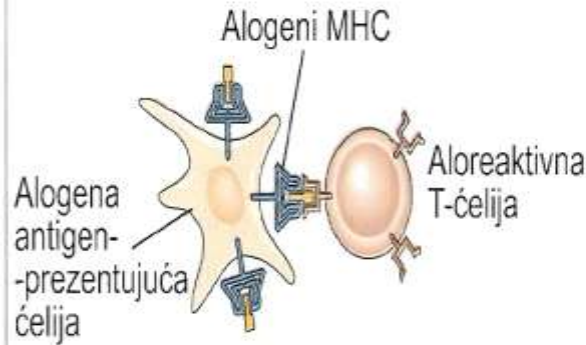
Види се да многи клонови могу учествовати у реакцијама

Осим тога једна ћелија алокалема екаспримира хиљаде молекула МНС, док у случају инфекције само мали број сопствених МНС молекула презентује пептид микроорганизма –

зато је реакција Т лимфоцита на алоантигене толико јака.

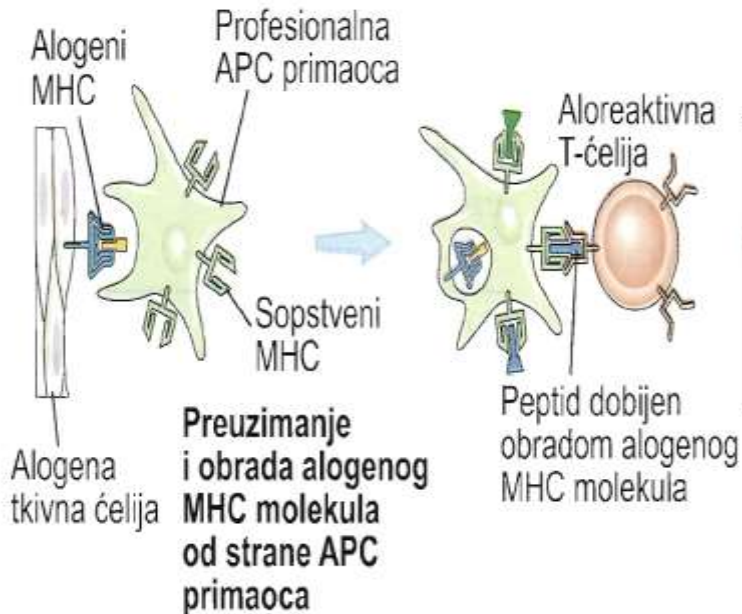
Индукција имунског одговора против калема

A Direktno alopepoznavanje



T-ćelija prepoznaje neobrađeni alogeni MHC molekul na APC kalema

B Indirektno alopepoznavanje



T-ćelija prepoznaje obrađen peptid alogenog MHC molekula vezan za sopstveni MHC molekul na APC domaćina

ДИРЕКТНО ПРЕПОЗНАВАЊЕ:

Могуће само ако калем садржи APC (дендритичне ћелије). Овако настају ефекторски алореактивни Т лимфоцити (CTL)

АКУТНО ОДБАЦИВАЊЕ
2% лимфоцита

ИНДИРЕКТНО ПРЕПОЗНАВАЊЕ:

APC домаћина фагоцитује ћелије донора, обрађује алоантигене донора (MHC и други протеини) и приказује их у контексту сопственог MHC (Th).

ХРОНИЧНО ОДБАЦИВАЊЕ
0.2% лимфоцита

Превенција и терапија одбацивања калема

Употреба имуносупресива:

Лек	Механизам дејства
Цикоспорин А	Блокира продукцију Т ћелијских цитокина инхибицијом фосфатазе калцинеурин чиме је спречена активација NFAT транскрипционог фактора Нефротоксичан - терапија 9-12 месеци
FK506 (Такролимус) замена за цикоспорин А	Блокира продукцију Т ћелијских цитокина инхибицијом фосфатазе калцинеурин чиме је спречена активација NFAT транскрипционог фактора
Азатиоприн	Блокира сазревање прекурсора и пролиферацију зрелих лимфоцита
Микофенолат мофетил замена за азатиоприн	Блокира пролиферацију лимфоцита инхибицијом синтезе гуанинских нуклеотида у лимфоцитима Спречава размножавање <i>Pneumocistis jirovecii</i>
Кортикостероиди	Смањују запаљење инхибицијом макрофагне продукције цитокина

ИМУНОСУПРЕСИЈА - пацијент обично умире од инфекције

- Подложност **инфекцијама** (нарочито интрацелуларним патогенима)
- **Малигни тумори** изазвани онкогеним вирусима (EBV, HHV-8)

Због нежељених ефеката имуносупресије крајњи циљ успешне трансплатације је индукција **ТОЛЕРАНЦИЈА** 

Терапија

- Кортикостероиди
Pronison

Monocytes/macrophages

- ↓ number of circulating cells (↓ myelopoiesis, ↓ release)
- ↓ expression of MHC class II molecules and Fc receptors
- ↓ synthesis of proinflammatory cytokines (e.g., IL-2, IL-6, TNF- α) and prostaglandins

T cells

- ↓ number of circulating cells (redistribution effects)
- ↓ production and action of IL-2 (most important)

Granulocytes

- ↓ number of eosinophil and basophil granulocytes
- ↑ number of circulating neutrophils

Endothelial cells

- ↓ vessel permeability
- ↓ expression of adhesion molecules
- ↓ production of IL-1 and prostaglandins

Fibroblasts

- ↓ proliferation
- ↓ production of fibronectin and prostaglandins

ИНДУКЦИЈА ТОЛЕРАНЦИЈЕ:

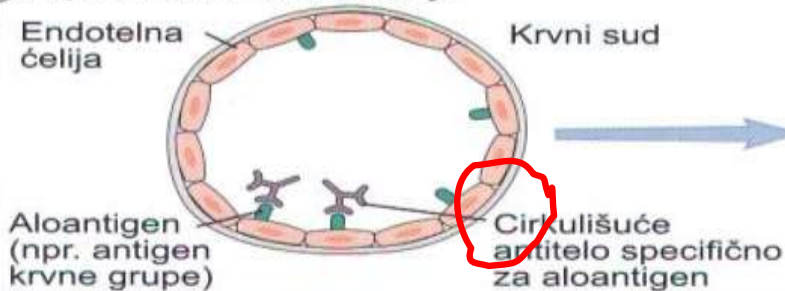
- Основни циљ је постизање селективне имунске толеранције на антигене калема

Испитивања:

- **Промена централне толеранције** након тоталне зрачне деплеције лимфоцита и апликације донорових матичних ћелија
- **Стимулисање алореактивних ћелија да постану регулаторне**
- **Коришћење моноклонских антитела за одржавање алореактивних ћелија у стању анергије**

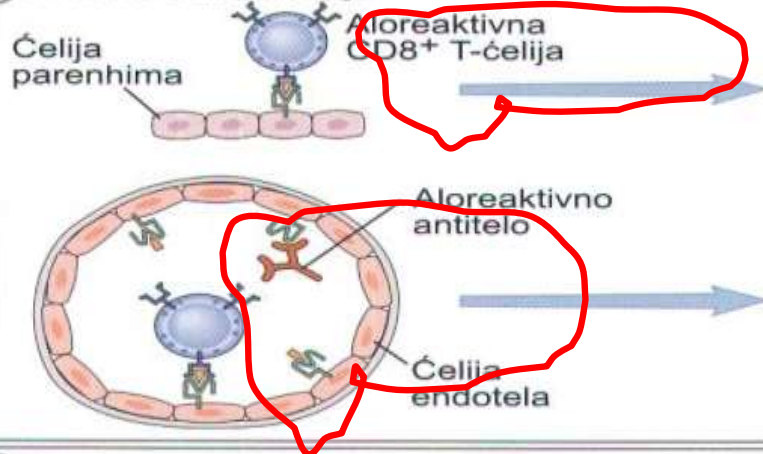
Имунски механизми одбацивања калема

A Hiperakutno odbacivanje



Aktivacija komplementa, oštećenje endotela, zapaljenje i tromboza

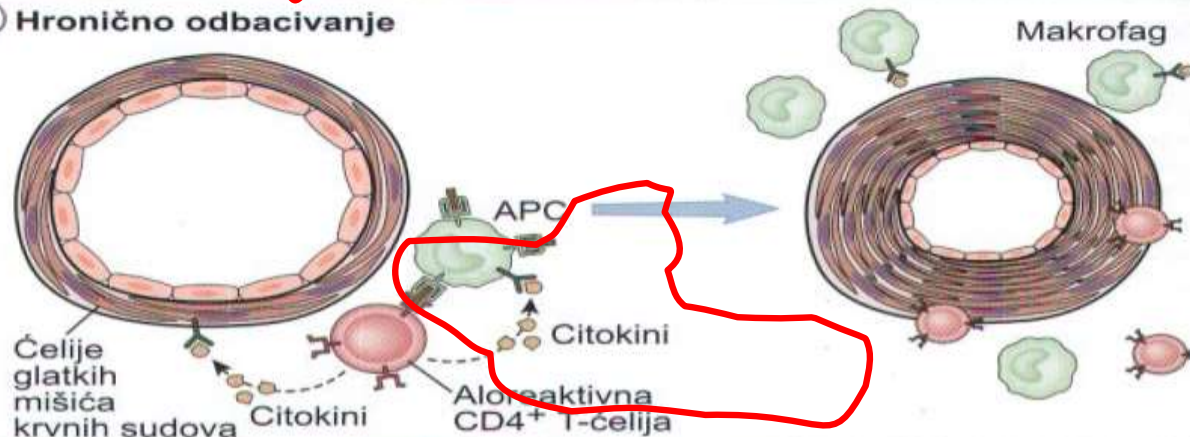
B Akutno odbacivanje



Oštećenje ćelija parenhima, intersticijalno zapaljenje

Zapaljenje endotela

C Hronično odbacivanje



Hronična reakcija kasne preosetljivosti (DTH) u zidu krvnog suda, proliferacija ćelija glatkih mišića intime, okluzija krvnog suda

Хиперакутно одбацавање калема

- Преформирана „природна антитела“ IgM
 - ABO инкоматибилност
- Преформирана „цитотоксична антитела“ IgG (трансфузије, трудноћа, молекулска мимикрија, трансплантација)
 - реагују са MHC молекулима I класе на ћелијама трансплантираног бубрега

Везивање за ендотел и активација комплекса



Инфлукс FcR позитивних полиморфонуклеара
Агрегација тромбоцита



Интраваскуларну тромбозу и исхемију ткива



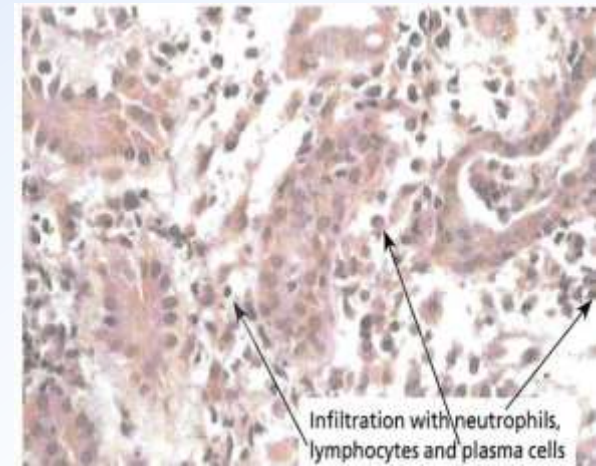
Присуство еритроцита и десквамираних ћелија тубула у урину



Уклањање трансплантата

Акутно одбацивање калема

- CTLs и антитела (васкуларна компонента)
 - Директно оштећење паренхимских и ендотелних ћелија трансплантираног бубрега
 - **Тубулитис** – лимфоцитна пенетрација перитубуларне базалне мембране
 - **Ендоваскулитис** – инфилтрација лимфоцита у зид крвног суда
 - Карактеристична је инфилтрација мононуклеара у кортекс бубрега и **некроза** зида крвних судова
 - Високе дозе метилпреднизолона и одговарајућих моноклонских антитела

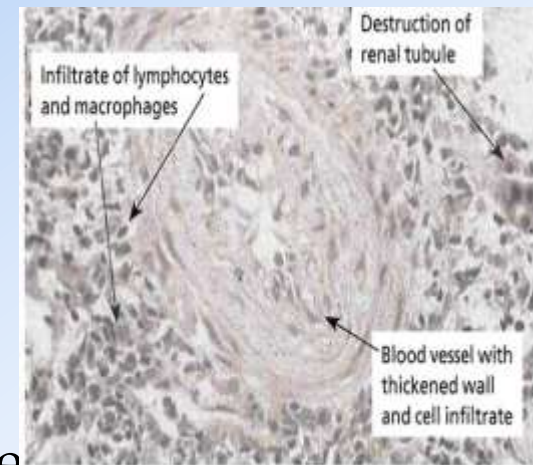


Хронично одбацивање калема

- Доминантно учествују $CD4^+$ Т лимфоцити
- Оклузија артерија калема - нагомилавање глаткомишићних ћелија у интими

$TNF-\alpha$ и $IFN-\gamma$ → фактори раста + хемокини

- Фиброза калема – $TGF-\beta$, FGF, PDGF
- Хијалинизација гломерула, двоструке контуре базалне мембране, интерстицијална фиброза, пролиферација и нагомилавање глаткомишићних ћелија у интими артерија
- Високе дозе кортикостероида
- Фиброза је иреверзибилна



Трансплантација хематопоеетских матичних ћелија

- Болест калем против домаћина (GVHD од енг. - Graft-versus-host disease)

Индикације за трансплантацију ћелија костне сржи

➤ Имунодефицијенције

➤ Тумори

➤ Метаболички дефекти

- 1 Severe aplastic anaemia
Idiopathic
Iatrogenic
- 2 Acute/chronic myeloid leukaemia — in first remission
- 3 Acute lymphoblastic leukaemia
- 4 Immunodeficiency
Severe combined immunodeficiency (SCID)
Chronic granulomatous disease, severe cases only
Wiskott–Aldrich syndrome
CD40 ligand deficiency
- 5 Inborn errors of metabolism

При одабиру пацијената за трансплантацију ћелија костне сржи важни су:
АВО КОМАТИБИЛНОСТ и ПОТПУНО ПОДУДАРАЊЕ HLA ГЕНА између
донора и реципијента. Разлог је настанак GVHD

Процедура за трансплантацију ћелија костне сржи

- Припрема пацијента 10 дана пре трансплантације
 - Смањење ризика од настанка инфекције (антисептици, антибиотици и антимикотици)
- Узимање мале количине ћелија костне сржи са више различитих места
- Уклањање фрагмената кости и имунокомпетентних Т лимфоцита
- Интравенозна администрација $\approx 10^9$ ћелија/кг т.т.

Проблеми након трансплантације

- Недовољан број апликованих ћелија и одбацивање ћелија костне сржи

- ✓ Превенција: зрачење и имуносупресиви

- Инфекције (бактерије, вируси, гљиве)

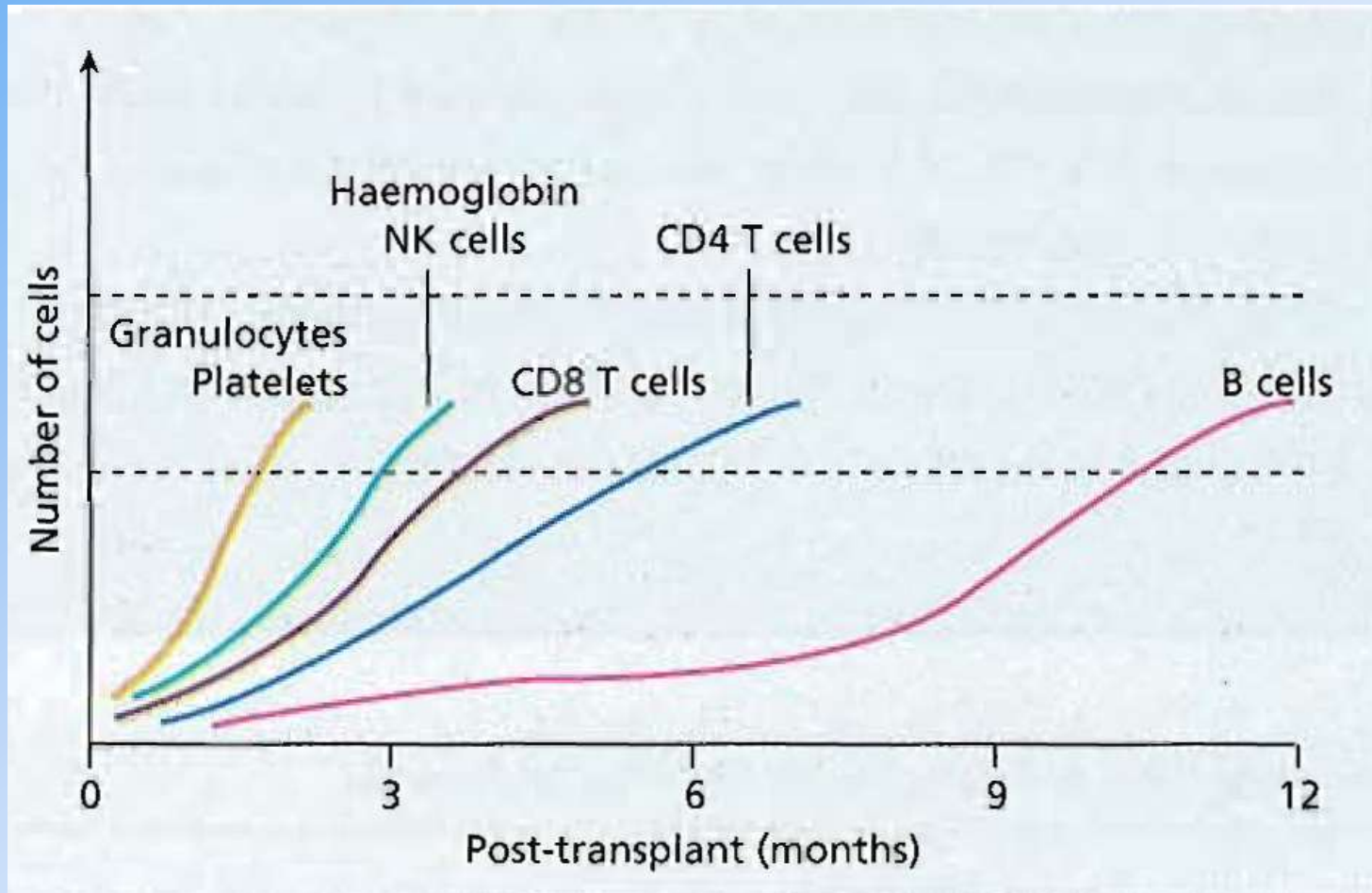
- ✓ Превенција: G-CSF, GM-CSF

- GVHD

- ✓ Превенција: уклањање имунокомпетентних Т лимфоцита

Време опоравка

✓ Успешну трансплатацију означава појава прекурсора ћелија крви након 2-3 недеље



Болест калем против домаћина (енгл. Graft-versus-host disease - GVHD)

- **Алогена трансплантација**

- **У 20-50% сингене трансплантације**

(non-MHC антигени - минорни антигени ткивне подударности)

- ❖ **Клиничка слика:**

- ✓ Осип

- ✓ Температура

- ✓ Хепатоспленомегалија

- ✓ Отежано дисање

- ✓ Хеморагична дијареја

- ❖ **Терапија:** уклањање имунокомпетентних Т лимфоцита
(моноклонска антитела)

Трансфузија

ABO антигени су гликофинголипиди исказани на:

- еритроцитима
- ћелијама ендотела
- и многим другим типовима ћелија

non-MHC антигени