

Imunosna preosjetljivost

Doc. dr. sc. Dyana Odeh, *spec. kvalitete i sigurnosti hrane*

Oblici imunosne aktivnosti

- Pojava antigena – imunoreakcija ili imunosna nereaktivnost
- **Imunoreakcija** – temelj imunosti
- **Imunosna nereaktivnost** – izostanak ili slaba izraženost imunoreakcije



Imunoreakcija

Imunološka preosjetljivost (alergija)

- reakcija protiv **tudjih** antigena (alergena)
- posredovana protutijelima (rana preosjetljivost)
- posredovana stanicama (kasna preosjetljivost)



Autoimunost

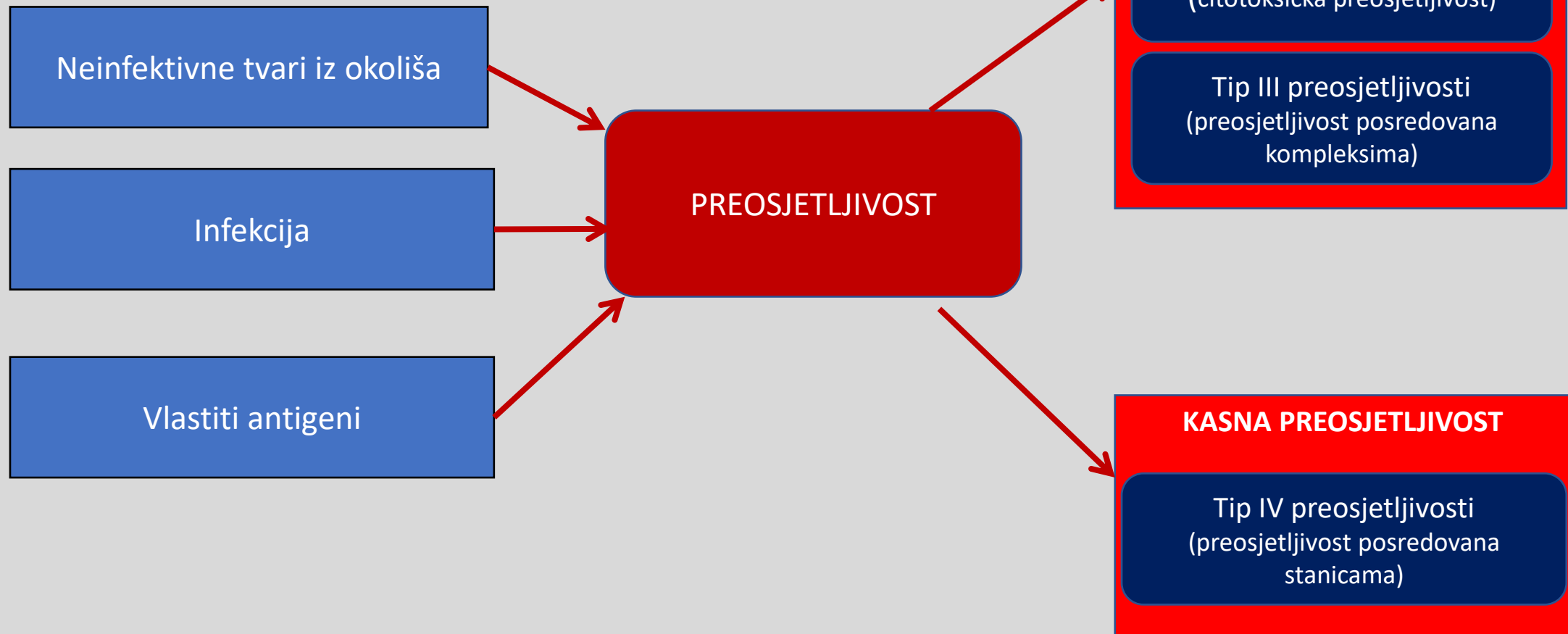
- niz bolesti što ih uzrokuje imunoreakcija protiv **vlastitih** tkiva i organa
- organo-specifična autoimunost
- organo-nespecifična autoimunost
- pogreške u prepoznavanju → promjene u ciljnome tkivu i/ili u limfocitima

Opće značajke

- imunoreakcija može biti temelj imunosti, ali i imunosne preosjetljivosti i autoimunosti
- **imunosna preosjetljivost (hipersenzitivnost)** - stanje promjenjene i pojačane reaktivnosti organizma na antigen koji dovodi do oštećenja tkiva
- antigeni koji potiču alergijsku reakciju – **alergeni**
- reakcije preosjetljivosti mogu biti posredovane protutijelima ili stanicama
- imunoreakcije posredovane protutijelima nazivaju se **reakcijama rane preosjetljivosti**, a imunoreakcije posredovane stanicama **reakcije kasne ili odgođene preosjetljivosti**
- prvi doticaj s alergenom prouzroči **senzibilizaciju** (preosjetljivost), dok ponovni doticaj s istim antigenom uzrokuje upalu i ostale značajke preosjetljivosti
- temeljna značajka između imunosti i preosjetljivosti je što preosjetljivost uzrokuje oštećenja organizma na imunosnoj osnovi

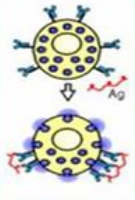
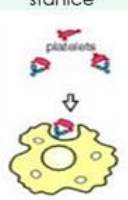
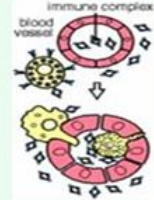
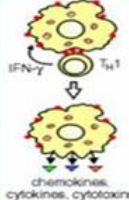
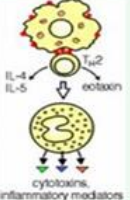
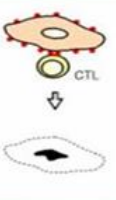
- u podlozi bolesti preosjetljivosti može biti imunosni odgovor na različite antigene:

- a) reakcija na vlastite antigene
- b) reakcije protiv mikroorganizama (infekcije)
- c) reakcija protiv neinfektivnih antigena iz okoliša



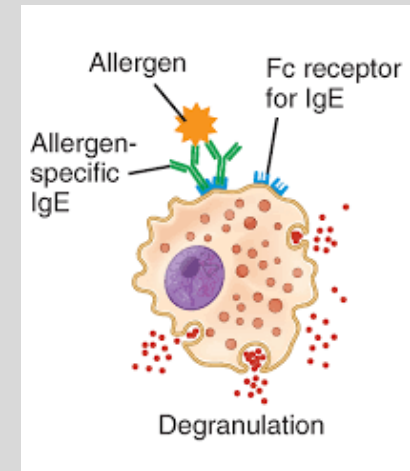
- prema načinu nastanka i tijeku upalne reakcije postoje četiri oblika imunosne preosjetljivosti prema Coombsu i Gellu :
- **I oblik (anafilaktička preosjetljivost)** - oslobađaju se posrednici (medijatori) anafilaksije nakon reagiranja antigena s protutijelima IgE na ciljnim stanicama
- **II oblik (citotoksična preosjetljivost)** - oštećenje tkiva koje nastaje nakon vezanja protutijela za stanične antigene
- **III oblik preosjetljivosti** - uzrokovan stvaranjem topljivih kompleksa antigena i protutijela
- **IV oblik preosjetljivosti** - nastaje zbog oslobađanja citokina iz limfocita nakon njihova dodira s antigenom i nakupljanja makrofaga

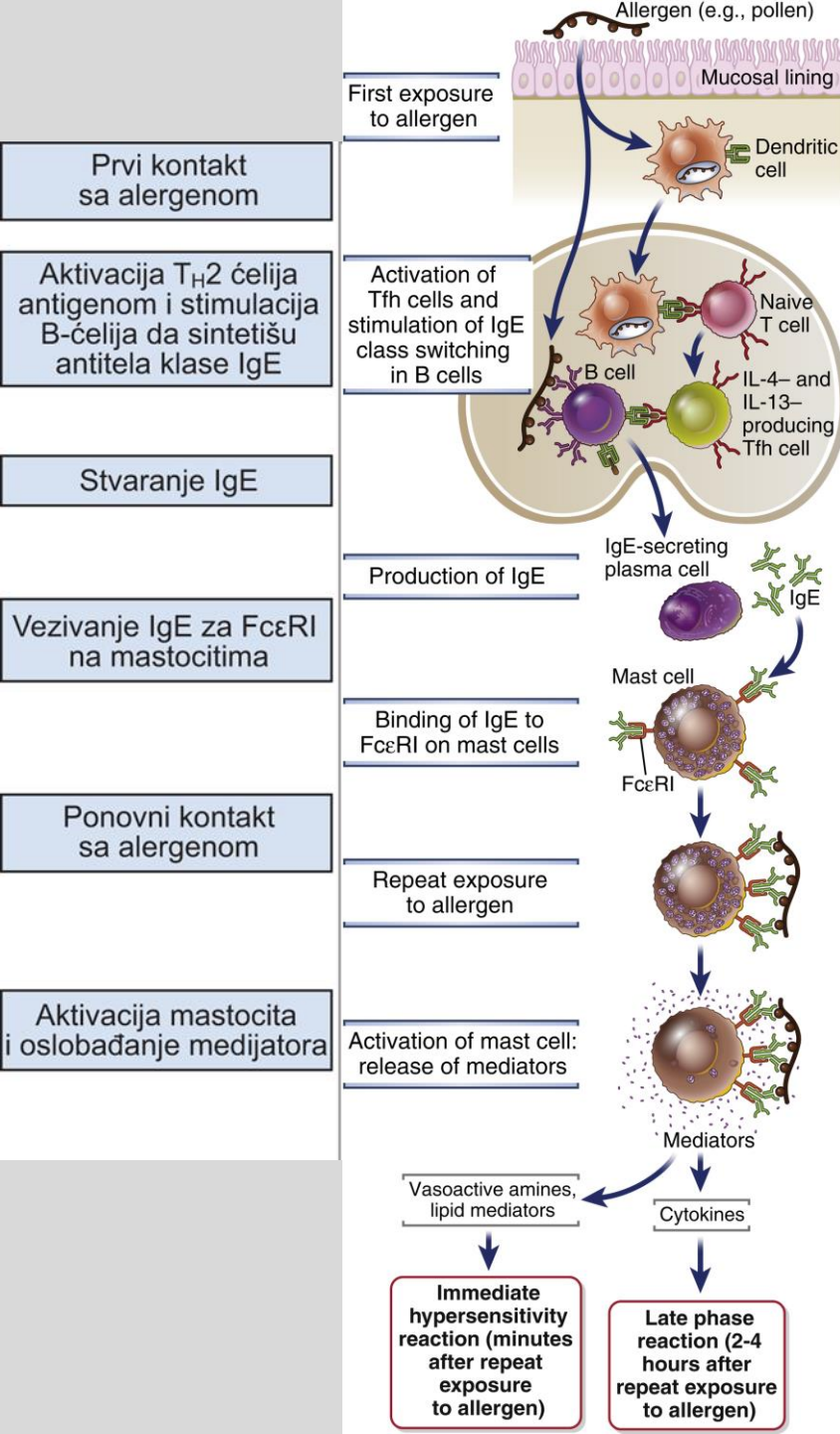
Tip	Imunosni mehanizam	Vrijeme reakcije	Primjeri
I	IgE, mastociti	odmah, do 30 min	anafilaksija
II	IgG/IgM	sati–dani	hemoliza
III	imunokompleksi	sati–dani	SLE
IV	T-limfociti	48–72 h	kontaktni dermatitis

	I. oblik	II. oblik	III. oblik	IV. oblik		
vrijeme pojavljivanja	rane preosjetljivosti			odgođena preosjetljivost		
posrednici	IgE	IgG	IgG	stanice		
				T _H 1 stanice	T _H 2 stanice	CTL
mehanizam djelovanja	aktivacija mastocita 	ADCC fagociti, NK stanice 	stvaranje i taloženje imunokompleksa 	aktivacija makrofaga 	aktivacija eozinofila 	citotoksičnost 
očitovanje	alergijski rinitis, astma, anafilaktičke reakcije	transfuzijska reakcija, hemolitička anemija, alergija na lijekove	Arthusova reakcija, serumska bolest	kontaktni dermatitis, tuberkulinska reakcija	kronična astma, kronični alergijski rinitis	kontaktni dermatitis

Anafilaktička preosjetljivost (I. oblik)

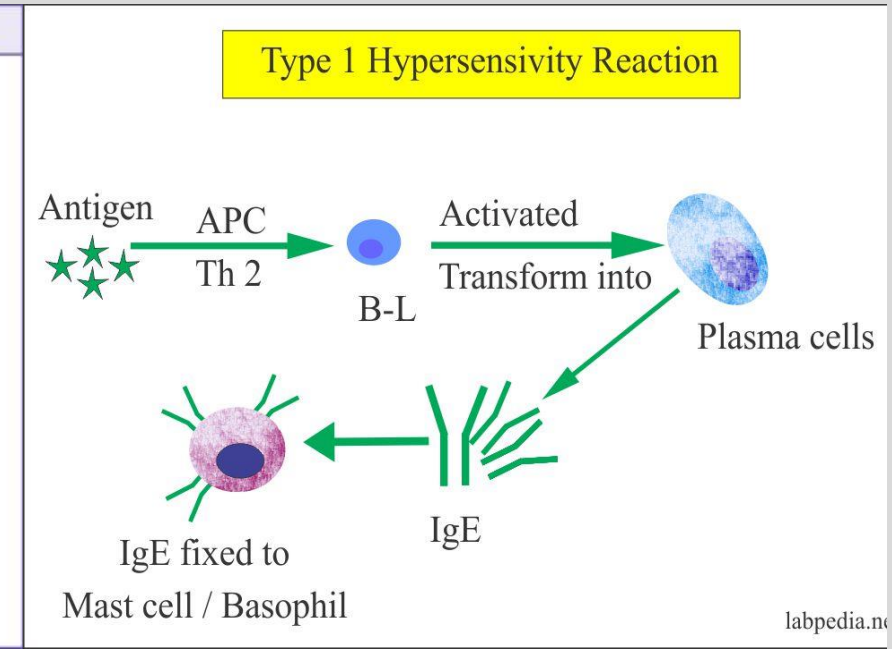
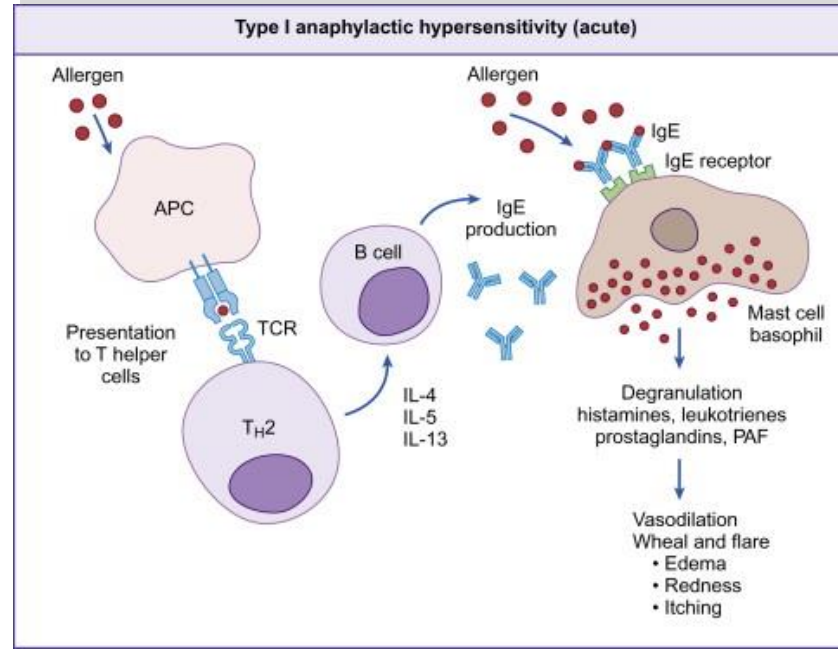
- oblik rane imunosne preosjetljivosti posredovane protutijelima razreda IgE → dolazi do degranulacije mastocita i bazofila te otpuštanja posrednika anafilaktičke reakcije
- **znakovi** anafilaktičke preosjetljivosti (neposredna preosjetljivost) → pojavljuju se već nekoliko minuta nakon ponovnog dodira s antigenom, a mogu biti **opći i lokalni**
- opća (generalizirana) anafilaksija očituje se: povraćanjem, grčevima u trbuhu, proljevom, otežanim disanjem, osipom i svrbežom, smrt zbog gušenja ili vaskularnog kolapsa → anafilaktički šok
- **anafilaktički šok** - sistemska alergijska reakcija koja nastaje naglim širenjem krvnih žila i sužavanjem dišnih putova, uzrokovana kontaktom s alergenom (hrana, lijekovi, ubodi insekata) što dovodi do teškog pada krvnog tlaka, otežanog disanja, oticanja, osipa, povraćanja i nesvjestice
- lokalna anafilaksija očituje se: crvenilom i oteklinom

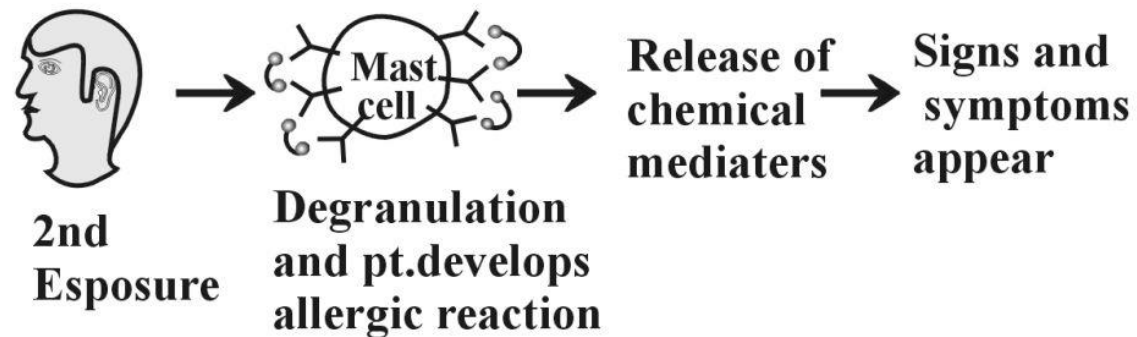
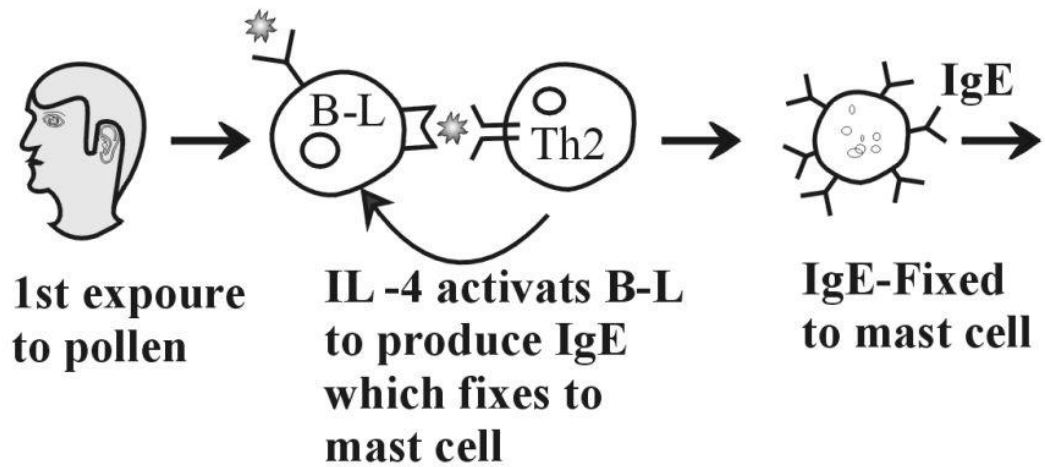




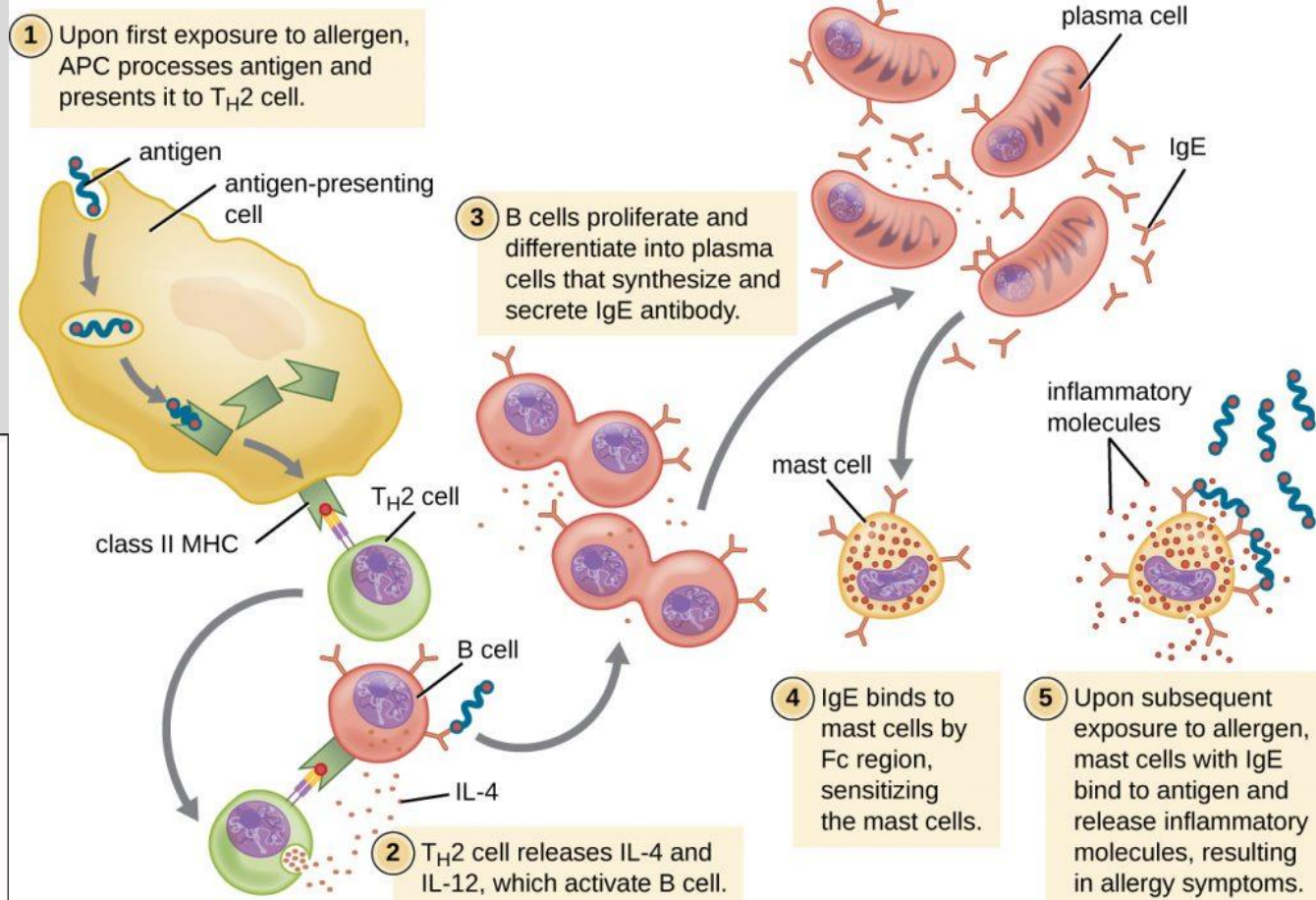
• Slijed događaja u neposrednoj preosjetljivosti:

prvo izlaganje antigenu → aktivacija limfocita specifičnih za antigen (T_H2 limfocita, folikularnih pomagačkih T limfocita) → proizvodnja protutijela IgE → vezanje IgE na Fc receptore na mastocitima → aktivacija mastocita nakon ponovljenog izlaganja antigenu → oslobađanje medijatora iz mastocita → posljedična patološka reakcija



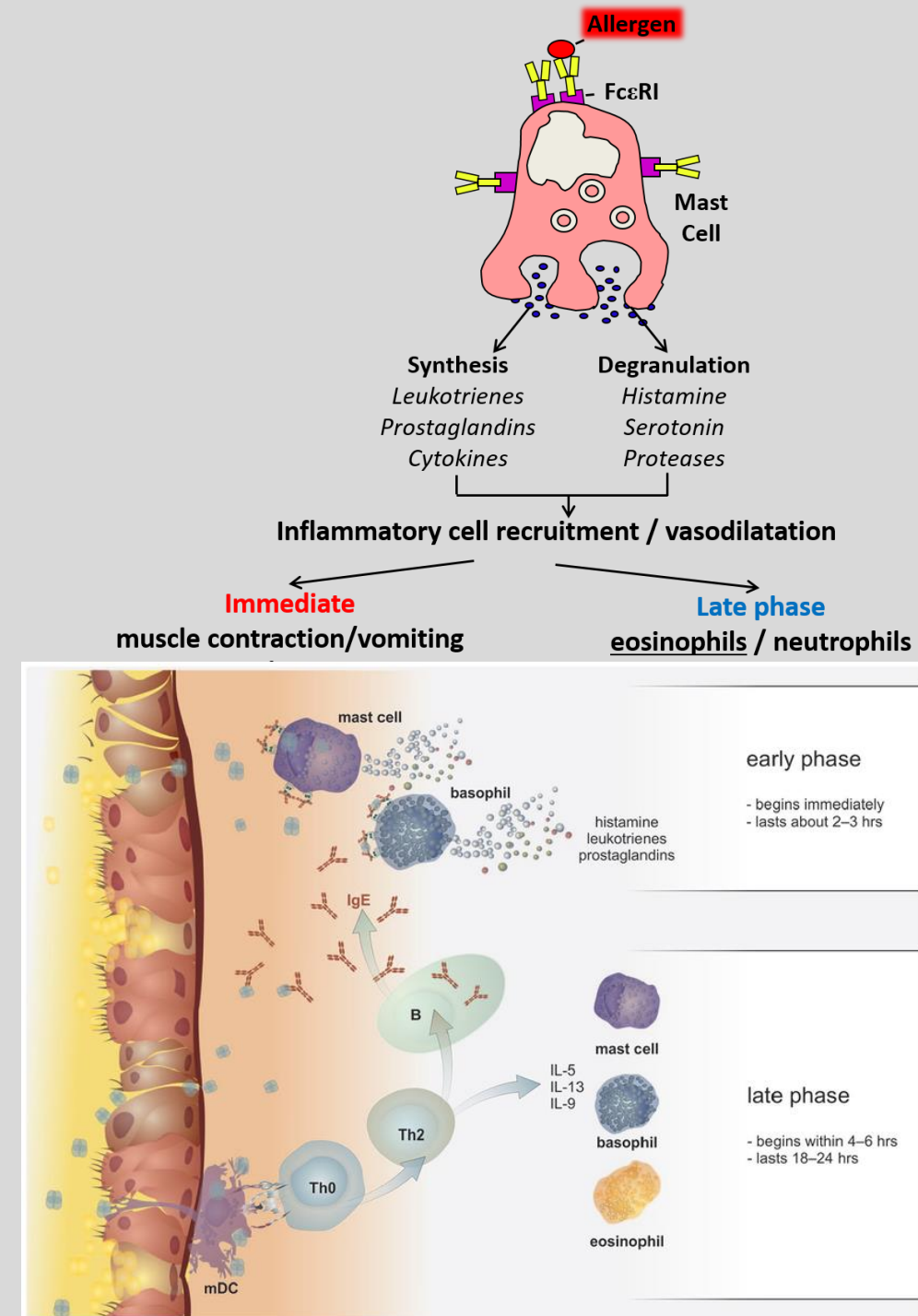


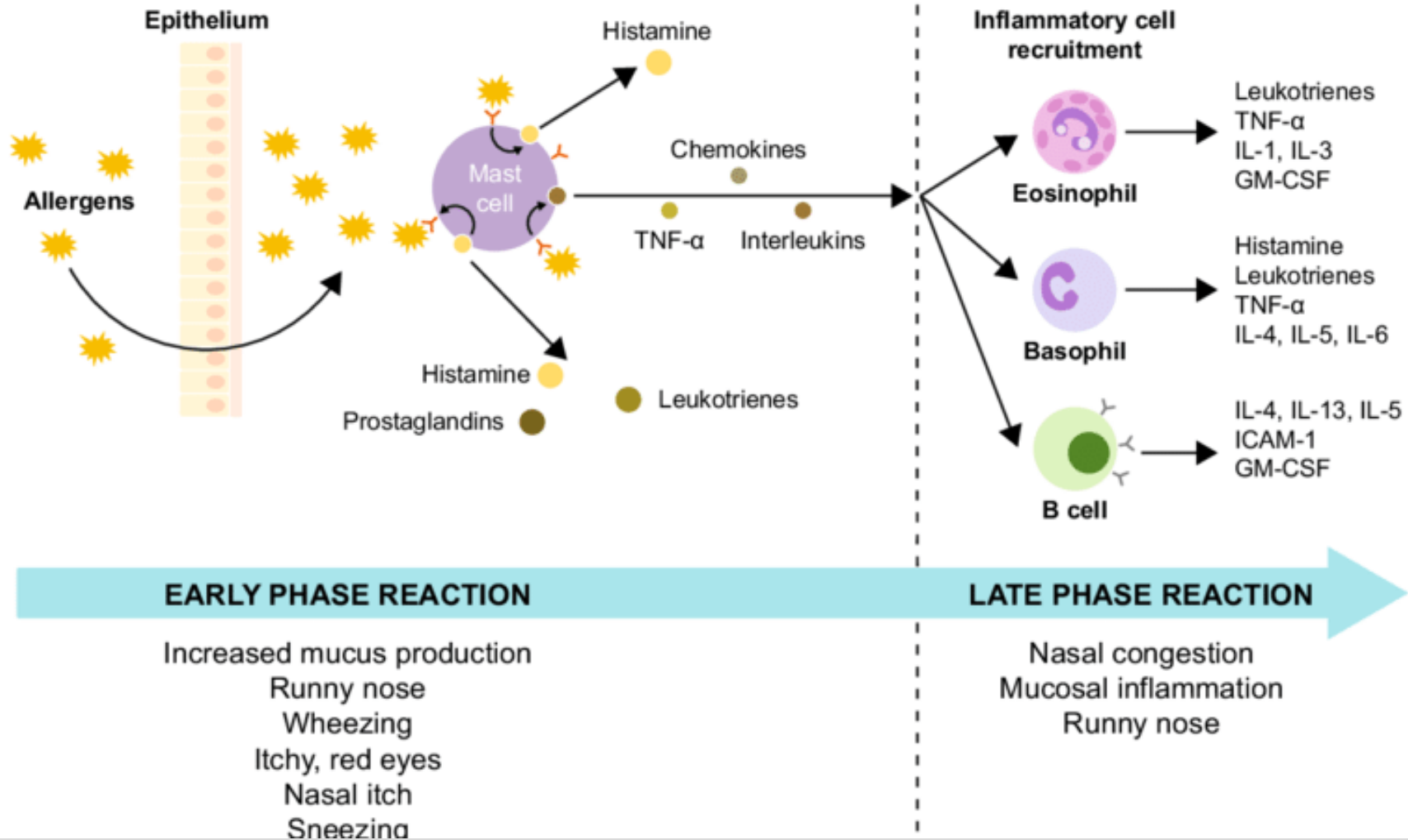
Due to bridging of the Ag to Ab.



■ *Reakcija kasne faze*

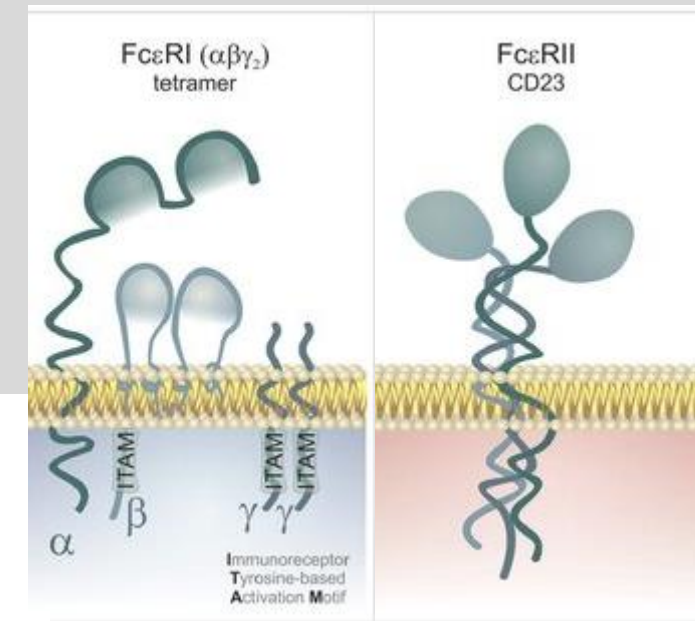
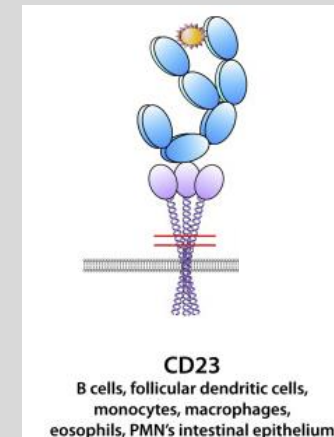
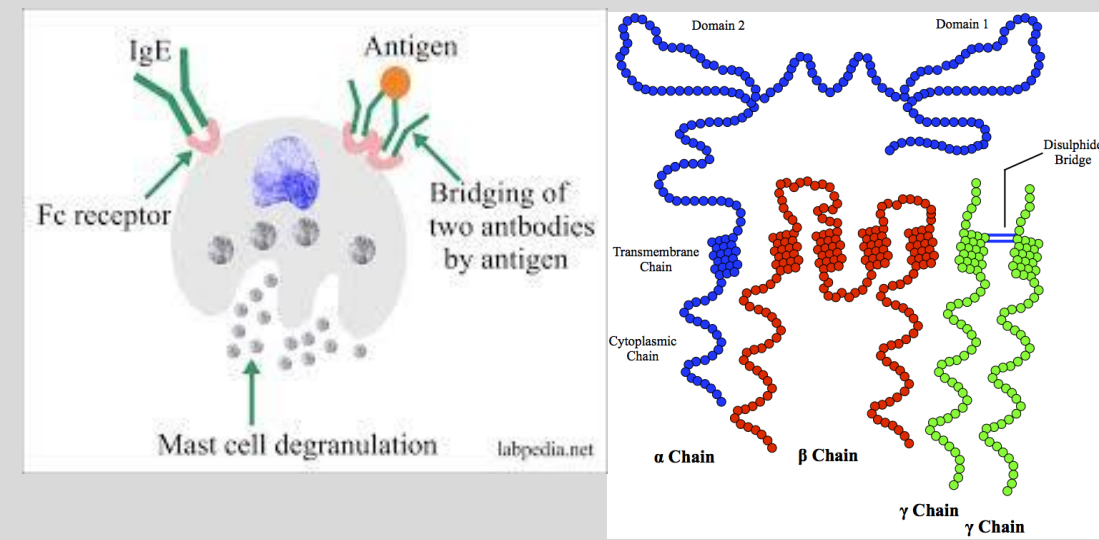
- pojavljuje se 4 do 6 sati nakon početka anafilaktičke reakcije
- značajke takve reakcije: izrazita infiltracija i aktivacija eozinofila, neutrofila, makrofaga te T_H2 limfocita
- nagomilavanje leukocita tijekom reakcija kasne faze → posljedica citokina što ih oslobađaju mastociti
- eozinofilni kemotaktični faktor anafilaksije (engl. *eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis*, ECF-A) i kemokin eotaksin (CCL11) - važni za infiltraciju i aktivaciju eozinofila





IgE protutijela i njihovi receptori

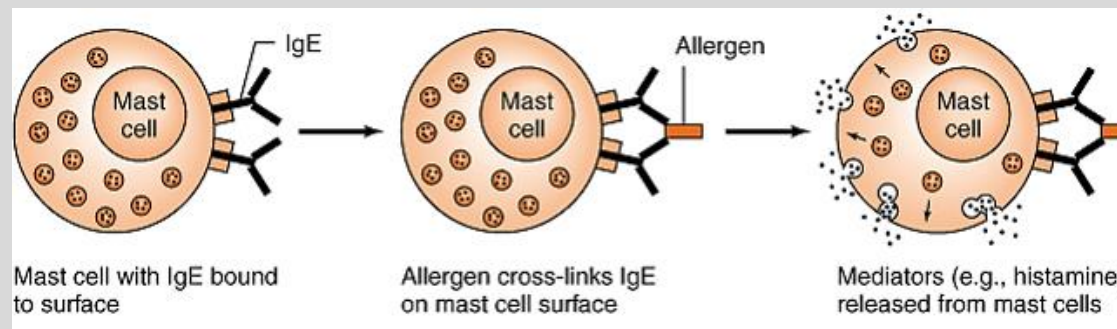
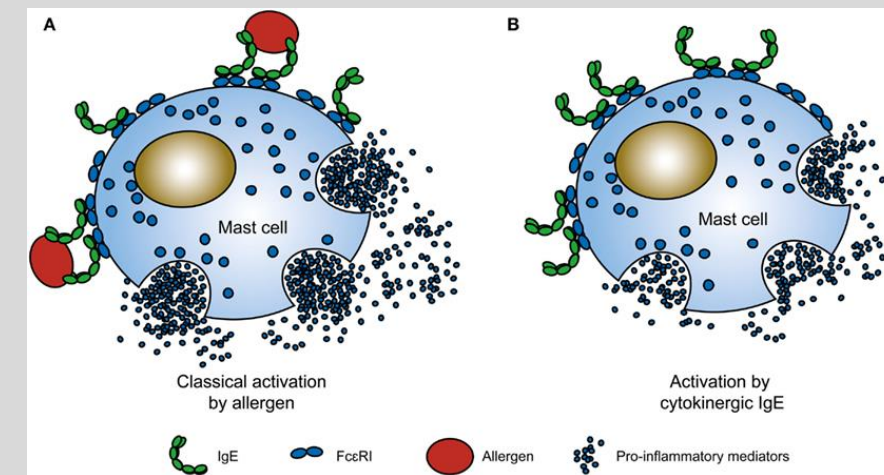
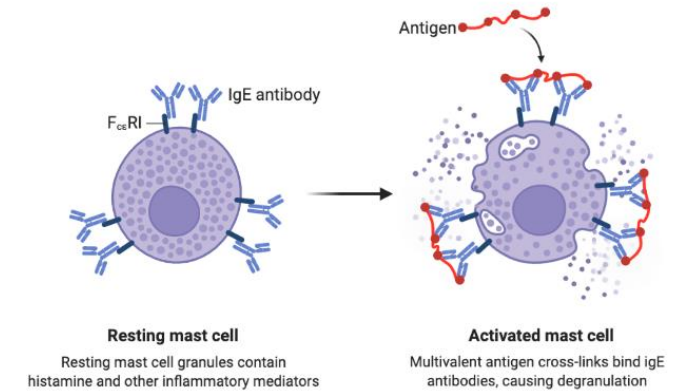
- IgE protutijela → odgovorna za anafilaktičku preosjetljivost → **reagini**
- za njihovo stvaranje nakon prvog dodira s alergenom i vezanje za ciljne stanice treba oko 14 dana → **razdoblje senzibilizacije**
- IgE protutijela imaju *citotropno svojstvo* → Fc ulomcima se vežu za receptore na ciljnim stanicama → mastociti, bazofili, eozinofili, te trombociti
- visoko afinitetni receptor FcεRI
 - mastociti bazofili
 - građeni od 4 polipeptidna lanca
- receptori malog afiniteta FcεRIIa (CD23a) i FcεRIIb (CD23b)
 - sastoje se od samo jednog lanca
 - B limfociti, različite upalne stanice, epitelne stanice, neki T limfociti



Medijatorske tvari

- **ponovni unos alergena** potiče reakciju s protutijeljima IgE na ciljnim stanicama → oslobađanje medijatorskih tvari iz ciljnih stanica
- oslobađanje medijatora nastaje kada jedna molekula alergena istodobno veže i premosti dvije IgE molekule na ciljnoj stanici (npr. mastocitu)
- posljedice tih zbivanja:
 - a) degranulacija i oslobađanje medijatora
 - b) sinteza i izlučivanje lipidnih medijatora
 - c) sinteza i izlučivanje citokina

IgE Cross-linking Induces Mast Cell Activation and Degranulation



- medijatorske tvari mogu biti već pohranjene u zrnima ciljnih stanica (*primarni medijatori*) ili se stvaraju nakon reagiranja alergena s IgE (*sekundarni medijatori*)

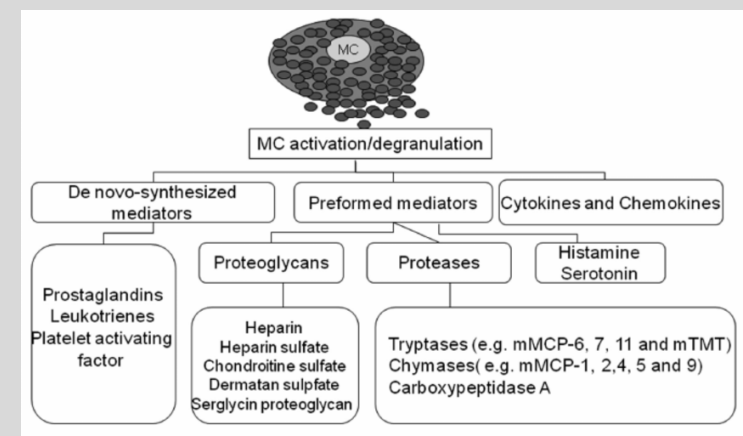
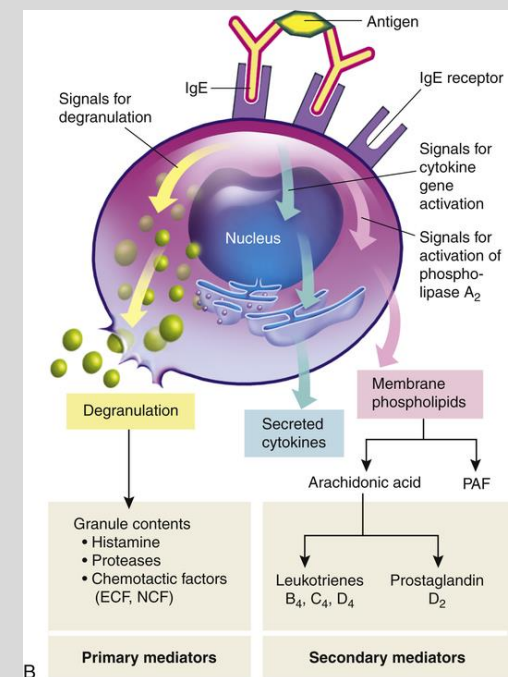
➤ Primarni medijatori

- oslobađaju se nakon 1 - 30 minuta
- najvažniji *histamin*
 - skupina biogenih ili vazoaktivnih amina
 - vezanjem na stanični receptor H_1 , uzrokuje kontrakciju crijevnih i bronhalnih glatkih mišića, povećanje propusnosti kapilara, vazodilataciju
 - djeluje kemotaktički na mastocyte i eozinofile
 - važan receptor H_4 koji se nalazi na mastocitima, eozinofilima, ali i na T limfocitima, dendritičkim stanicama i bazofilima

- mastociti sadrže enzime → *hidrolaze, proteaze* (triptaza i kimaza) → uzrokuju oštećenja tkiva

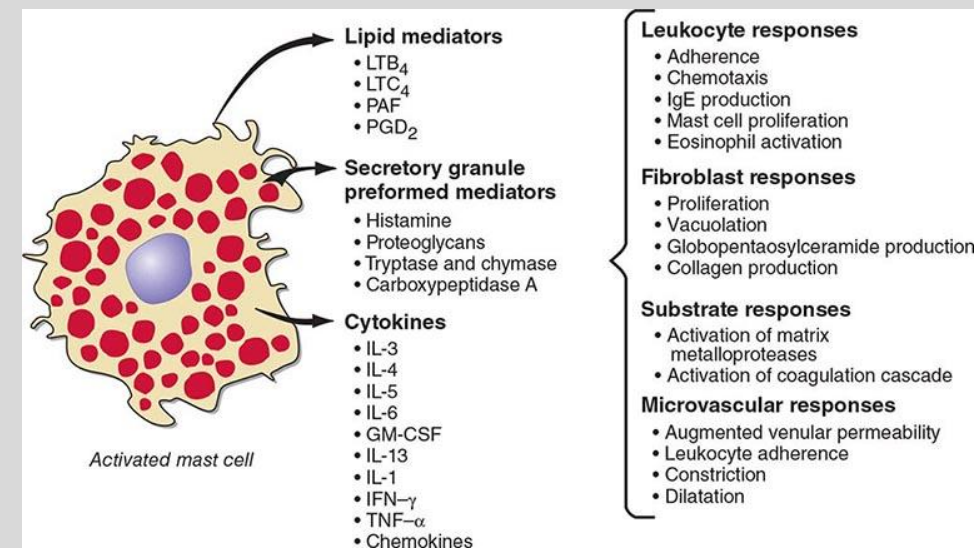
• *serotonin*

- nema u ljudskim mastocitima
- u životinja uzrokuje povećanu propusnost kapilara i kontrakciju glatkog mišića



➤ Sekundarni medijatori

- leukotrieni, prostaglandini, čimbenik aktivacije trombocita, citokini
- leukotrieni i prostaglandini
 - lipidni medijatori nastali iz arahidonske kiseline
 - za stvaranje leukotriena potrebno djelovanje lipooksigenaze, a za nastanak prostaglandina ciklooksigenaza
- **leukotrijeni** - LTC_4 , LTD_4 , i LTE_4 → tvari sporog djelovanja ili SRS-A (engl. *slow-reacting substance of anaphylaxis*)
 - uzrokuju dugotrajnu bronhokonstrikciju → čimbenik u patogenezi bronhalne astme u ljudi
- **prostaglandini** - PGD_2 → djeluje bronhokonstriktorski i vazodilatacijski
- **čimbenik aktivacije trombocita** (PAF, engl. *Platelet-Activating Factor*) → steže bronhe, povećava propusnost kapilara te uzrokuje kemotaksiju i degranulaciju eozinofila i neutrofila
- mastociti izlučuju različite **citokine** čija je uloga da:
 - a) potiču proliferaciju stanica $\text{T}_\text{H}2$ i B limfocita (IL-4 i IL-13)
 - b) pospješuju upalnu reakciju ($\text{TNF-}\alpha$)
 - c) potiču stvaranje i aktivaciju eozinofila (IL-3, IL-5 i GM-CSF)



Čimbenici koje utječu na nastanak alergija

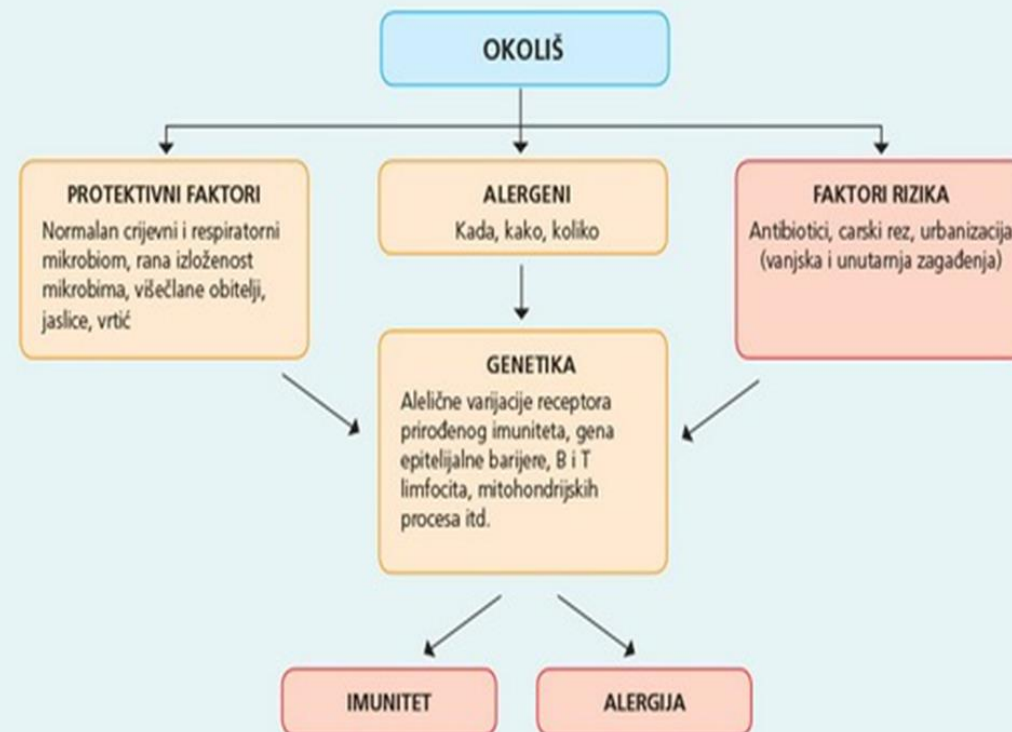
1. Genetski čimbenici

- imaju ulogu u predispoziciji za alergijske bolesti
- obiteljska anamneza - djeca čiji roditelji imaju alergije imaju značajno veću vjerojatnost razvoja atopijskih bolesti
- specifični geni - mutacije u genima koji reguliraju imunski odgovor poput gena za IgE, citokine (IL-4, IL-13) i filagrin (koji utječe na barijeru kože) povećavaju rizik od atopije

2. Okolišni čimbenici

- okoliš ima snažan utjecaj na nastanak alergija
- djeluje sinergijski s genetičkim čimbenicima rizika
- izlaganje samom alergenu, zaraznim organizmima i nekim drugim čimbenicima → onečišćenje zraka, urbanizacija, starosna dob, prehrana, faktori ponašanja i životnog stila
- izlaganje mikroorganizmima tijekom ranog djetinstva može smanjiti rizik za razvoj alergija
- **higijenska hipoteza** → izlaganje mikroorganizmima u ranoj dobi dovodi do reguliranog sazrijevanja imunskog sustava i do ranog razvoja regulacijskih T limfocita → posljedica je manja vjerojatnost da takve osobe u kasnijoj životnoj dobi razvijaju T_H2 odgovore na nezarazne antigene iz okoliša, a samim time i nastanak alergijske bolesti

HEMA 3. Pojednostavljen prikaz složene interakcije genetskih i okolišnih faktora na razvitak alergije



Alergijske bolesti

- **atopija** (alergija) - nasljedna sklonost ranim preosjetljivostima
- najčešći oblici - alergijski rinitis, bronhalna astma, atopijski dermatitis (ekcem) i alergije na hranu

□ Bronhalna astma

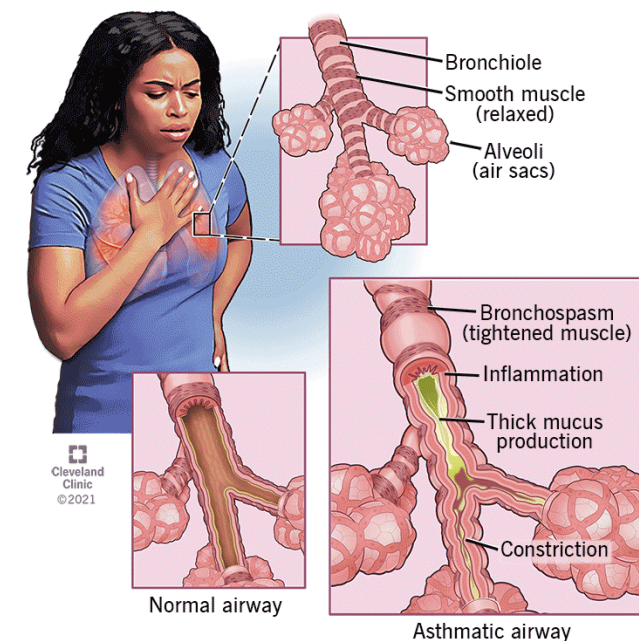
- kronična upalna bolest dišnih putova koju karakteriziraju povremeni napadi otežanog disanja, kašlja, stezanja u prsima i piskanja
- javlja se u bilo kojoj dobi, ali često započinje u djetinjstvu
- u bronhalnoj astmi dolazi do:
 - I. kronične upale bronha
 - II. infiltracije eozinofila, mastocita i T_H2 limfocita
 - III. oslobađanja medijatora (histamin, leukotrieni)
- LTC_4 , LTD_4 , i LTE_4 - najvažniji medijatori bronhokonstrikcije
- povećana sekrecija sluzi → posljedica djelovanja IL-13 na epitelne stanice bronha



COMMON SYMPTOMS OF BRONCHIAL ASTHMA

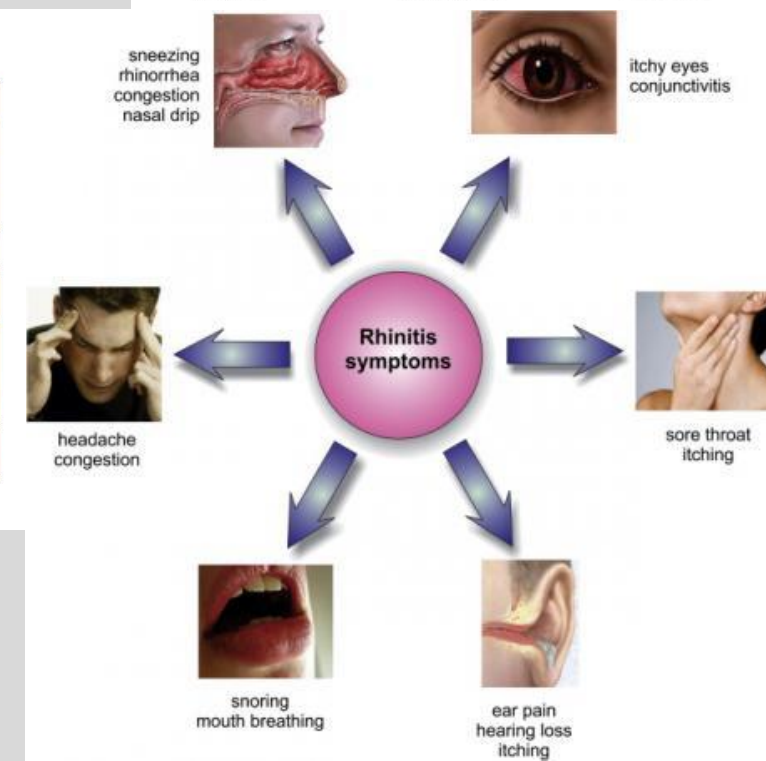
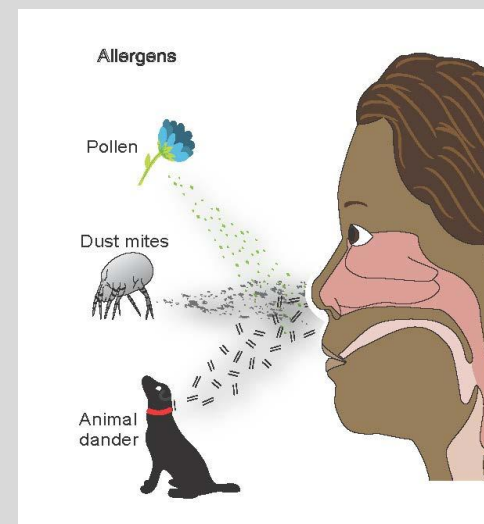
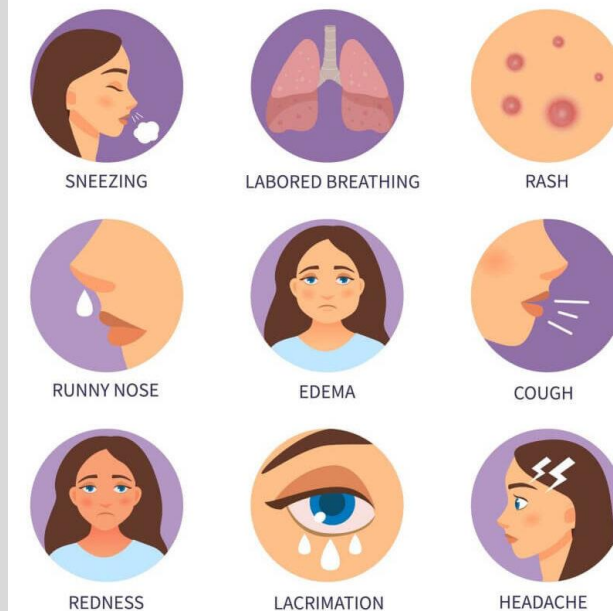


What is an Asthma Attack?



❑ Alergijski rinitis (peludna hunjavica)

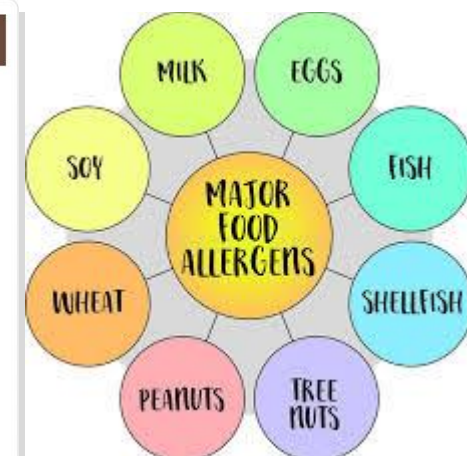
- najčešća alergijska bolest
- posljedica neposredne preosjetljivosti
- reakcija na uobičajene inhalacijske alergene → pelud biljaka, kućna grinja, životinjske dlake i perja → alergeni se udisanjem unose u organizam → zadržavaju se u gornjim dišnim putevima → pokreću alergijsku upalnu reakciju
- patološka i klinička očitovanja uključuju:
 - a) edem sluznice gornjih dišnih puteva
 - b) infiltracija leukocita s obiljem eozinofila
 - c) pojačano izlučivanje sluzi
 - d) kašalj
 - e) kihanje
 - f) poteškoće u disanju
 - g) često povezan konjuktivitis popraćen svrbežom očiju



☐ Alergije na hranu

- reakcije neposredne preosjetljivosti na unesenu hranu → dolazi do otpuštanja medijatora iz mastocita, crijevne sluznice i podsluznice probavnog sustava
- klinička očitovanja uključuju:
 - a) svrbež
 - b) edem tkiva
 - c) pojačanu peristaltiku
 - d) povećanu sekreciju tekućine iz epitela
 - e) povraćanje i proljev
- često povezani rinitis, urtikarija i blagi bronhospazam → pojava sistemske cirkulacije antigena → sistemska anafilaksija
- najčešći alergeni: kravlje mlijeko, jaja, kikiriki, orašasti plodovi, riba, školjkaši, pšenica, soja

8 Common Food Allergens





- urtikarija (koprivnjača) i atopijski dermatitis (ekcem) → česte alergijske reakcije na koži

□ *Urtikarija (koprivnjača)*

- neposredna reakcija s pojavom otekline, svrbeža i crvenila na koži, izazvana medijatorima mastocita
- reakcija se pojavljuje kao odgovor na izravni dodir s alergenom ili nakon ulaska alergena u cirkulaciju
- reakciju uglavnom posreduje histamin



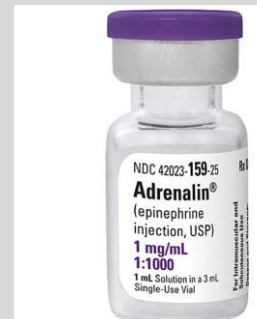
□ *Atopijski dermatitis (ekcem)*

- čest kožni poremećaj koji je uzrokovan reakcijom kasne faze na alergen u koži
- klinička slika - glavni simptomi:
 - a) svrbež
 - b) suha, crvena i zadebljana koža
 - c) ekcematozne promjene
 - d) ljuštenje kože
- razvoj atopijskog dermatitisa – multifaktorijalan (genetski, imunosni i okolišni čimbenici)



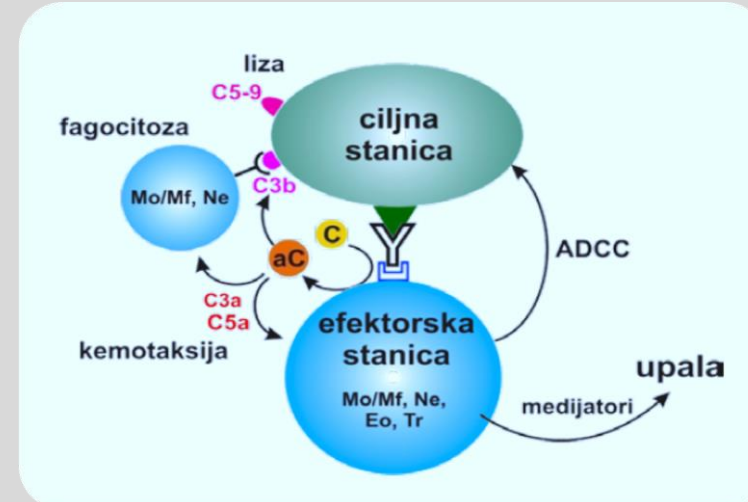
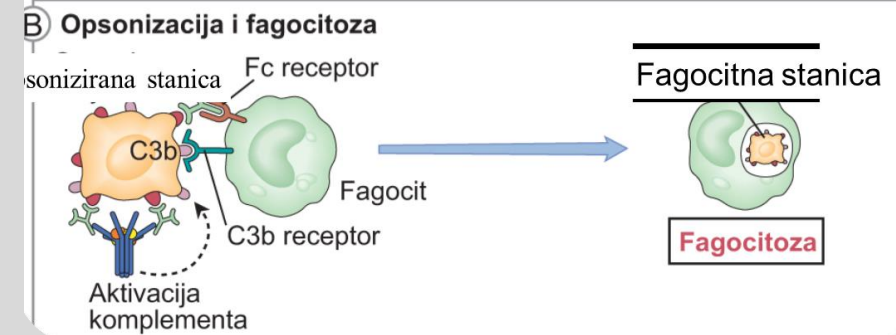
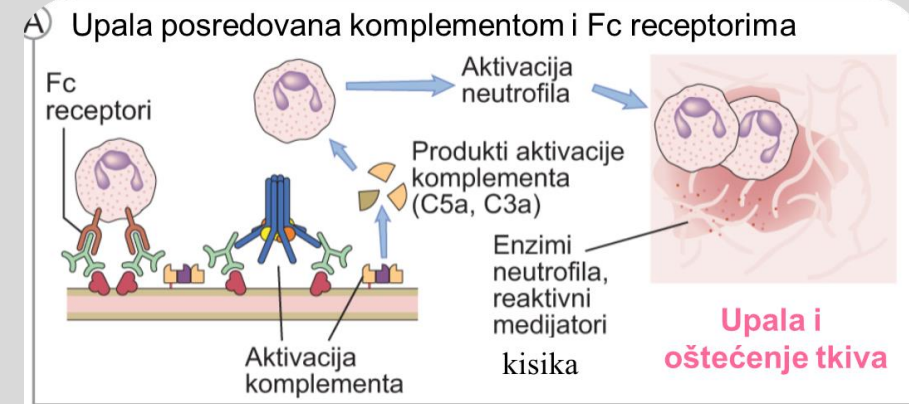
Liječenje alergijskih bolesti

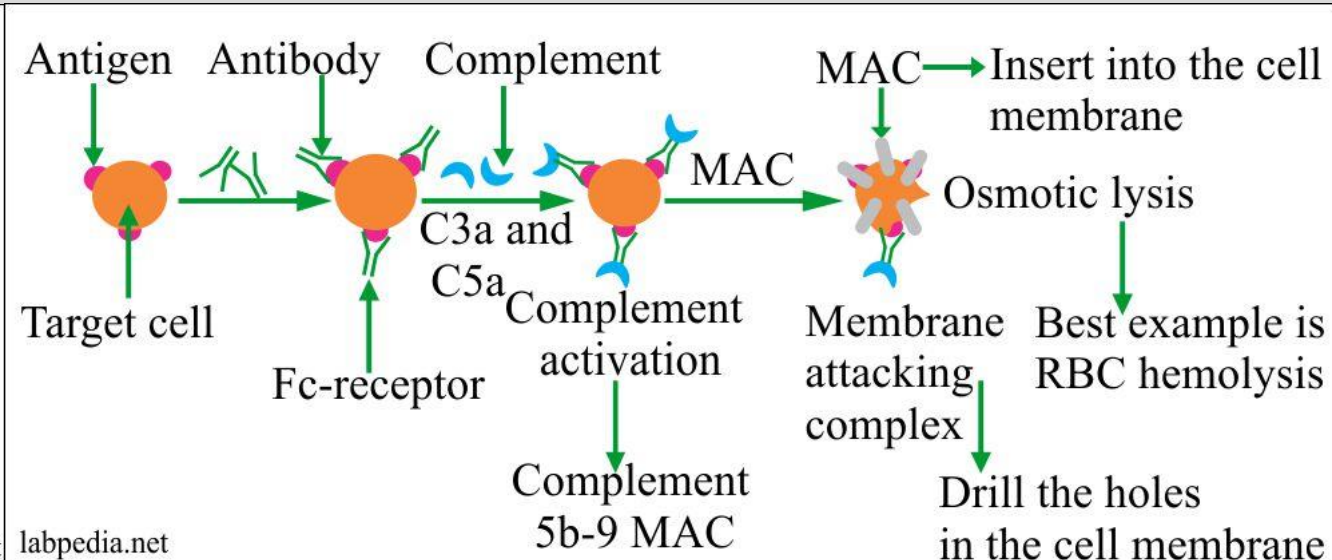
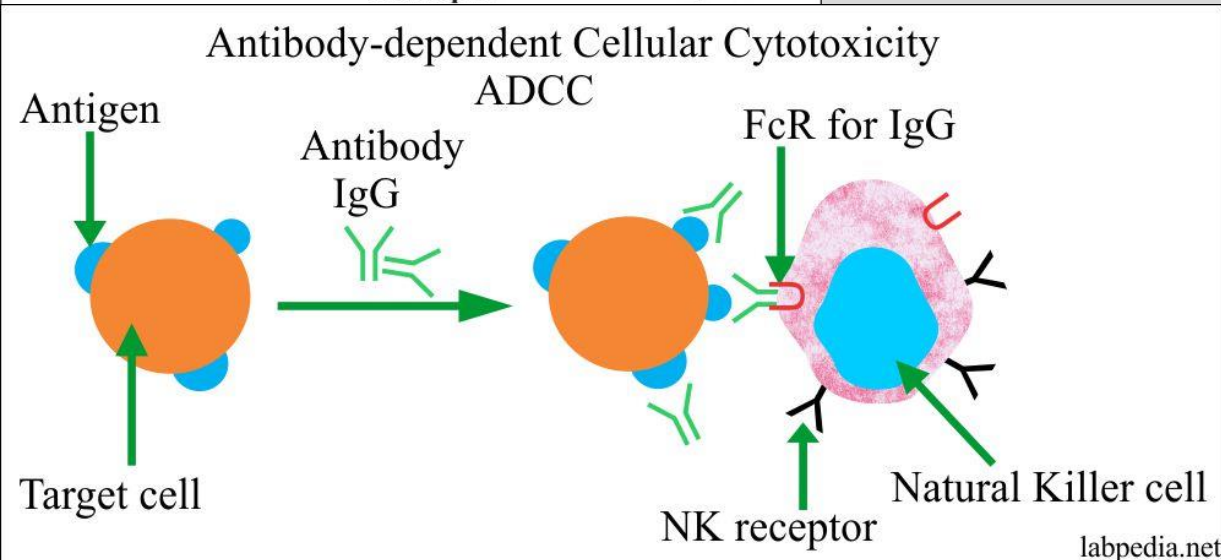
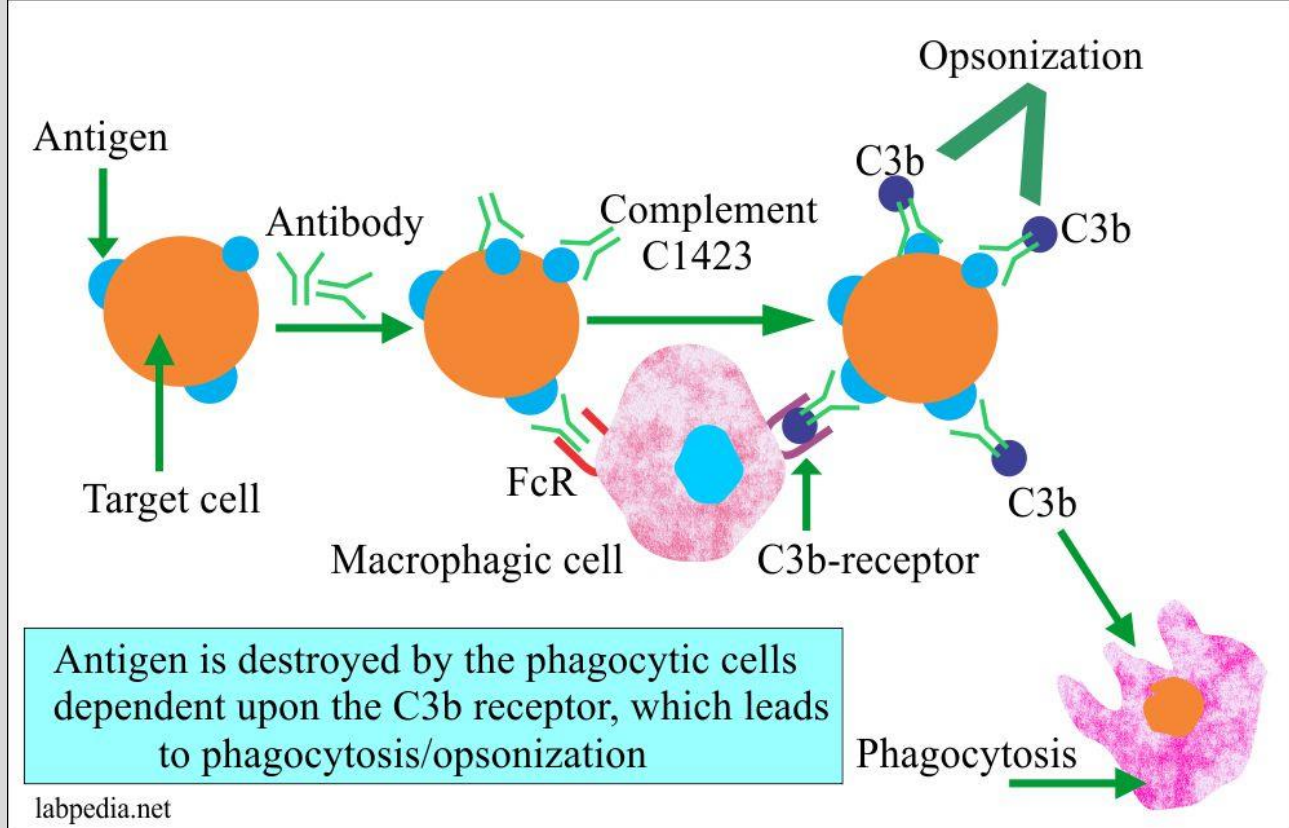
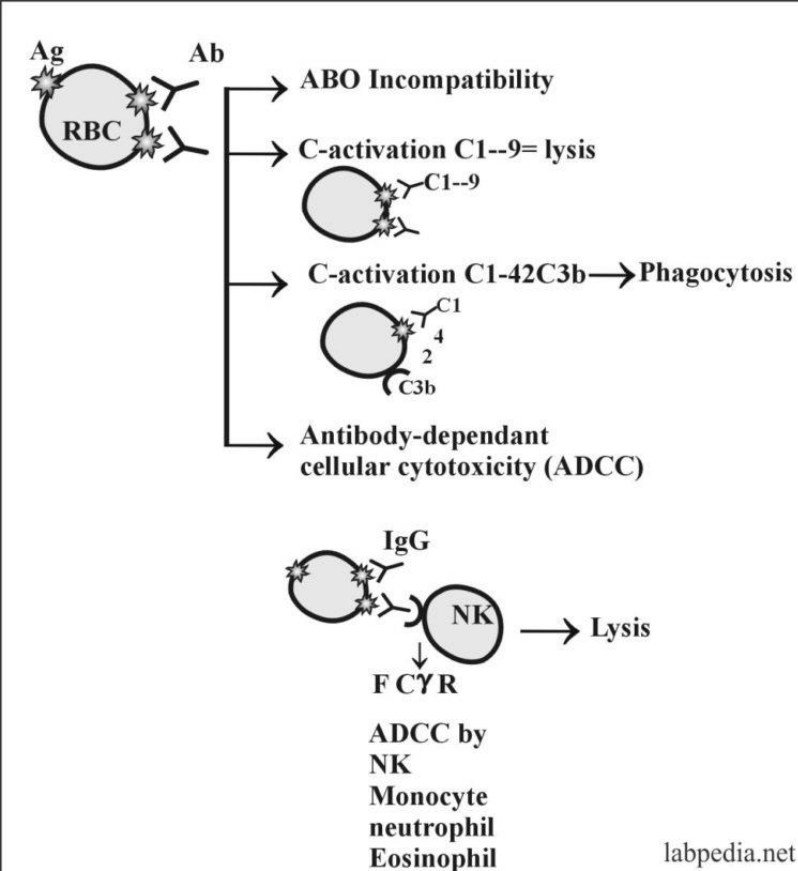
- ako je antigen poznat → treba ga izbjegavati
- ako nije moguće → provođenje postupka **desenzibilizacije**: uštrcavanje malih, a zatim većih doza alergena → mijenjanje ravnoteže između T_H1 i T_H2 limfocita
- primjena **monoklonskih anti-IgE protutijela** → smanjuje koncentracije IgE u serumu bolesnika
- **kortikosteroidi** - stabiliziraju lizosomsku membranu i tako otežavaju degranulaciju, inhibiraju enzim histidin-dekarboksilazu, te inhibiraju ekspresiju citokina, kemokina i adhezijskih molekula
- **kromolin-natrij (kromoglikat)** - antialergijski lijek koji stabilizira mastocyte, sprječavajući oslobađanje histamina i drugih upalnih tvari tijekom alergijske reakcije → sprječava ulazak kalcijevih iona u stanice
- **aktivatori adenilat-ciklaze** - djeluju tako da povećavaju cAMP u stanicama imunskog sustava, što inhibira degranulaciju mastocita i upalni odgovor, smanjujući simptome alergije
- **inhibitori leukotriena** - sprječavaju vezanje bronhokonstriktorskih leukotriena na stanice glatkih mišića u dišnim putevima
- **antihistaminici (H1 antagonisti)** - najčešće se koriste → blokiranjem histaminskih receptora onemogućuju djelovanje histamina → smanjuju svrbež, kihanje i sekreciju → koriste se kod alergijskog rinitisa, urtikarije i konjunktivitisa
- **adrenalin** - posebice važan u liječenju anafilaktičkog šoka → uzrokuje opuštanje glatkih mišića, smanjenje žilne propusnosti i povećanje srčane kontraktilnosti



Citotoksična preosjetljivost ovisna o protutijelima (II. oblik)

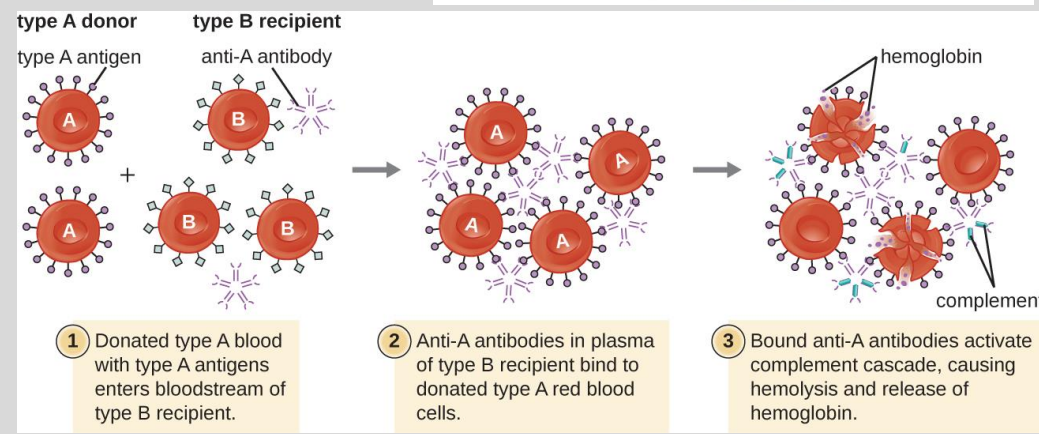
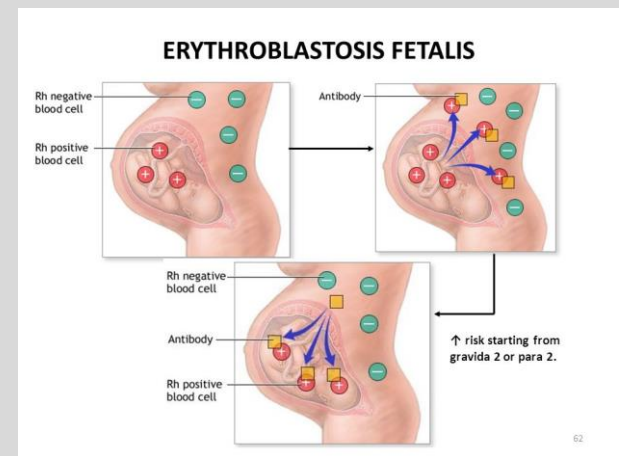
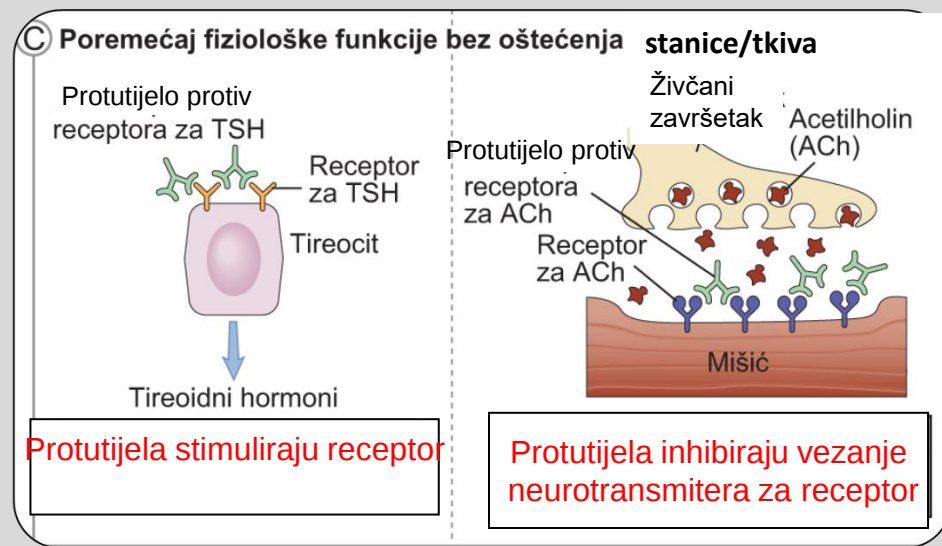
- očituje se nakon reagiranja protutijela s antigenima na stanicama i pokretanja mehanizama koji uzrokuju staničnu smrt
- **posredovana** je protutijelima **IgG i IgM** koja se vežu na stanične površine tkivnih antigena
- protutijela protiv tkivnih antigena uzrokuju bolest na tri osnovna načina:
a) opsonizacijom i fagocitozom; b) upalom; c) poremećajem stanične funkcije
- protutijela usmjerena na staničnu površinu tkivnih antigena su u izravnoj međureakciji s Fc receptorima (FcR) na različitim efektorskim stanicama (NK stanice, neutrofili, eozinofili, makrofagi) i komponentama komplementa čija aktivacija vodi oštećenju ciljne stanice → fagocitoza, liza stanice, ADCC
- aktivacija komplementa može izazvati lizu ciljne stanice samim komplementom ili omogućiti fagocitozu ciljnih stanica nakon vezanja ulomaka C3b koje prepoznaju izvršne stanice (makrofagi, neutrofili, eozinofili, i NK stanice) preko svojih Fc ili C3 receptora (CR1, CR3, CR4)
- ulomci komplementa C3a i C5a - privlače makrofage i polimorfonukleare, te stimuliraju mastocyte i bazofile na proizvodnju kemokina koji privlače i aktiviraju ostale izvršne stanice
- oslobađanje anafilatoksina i kemotaksijskih peptida povećava propusnost krvnih kapilara i infiltraciju neutrofila → upala

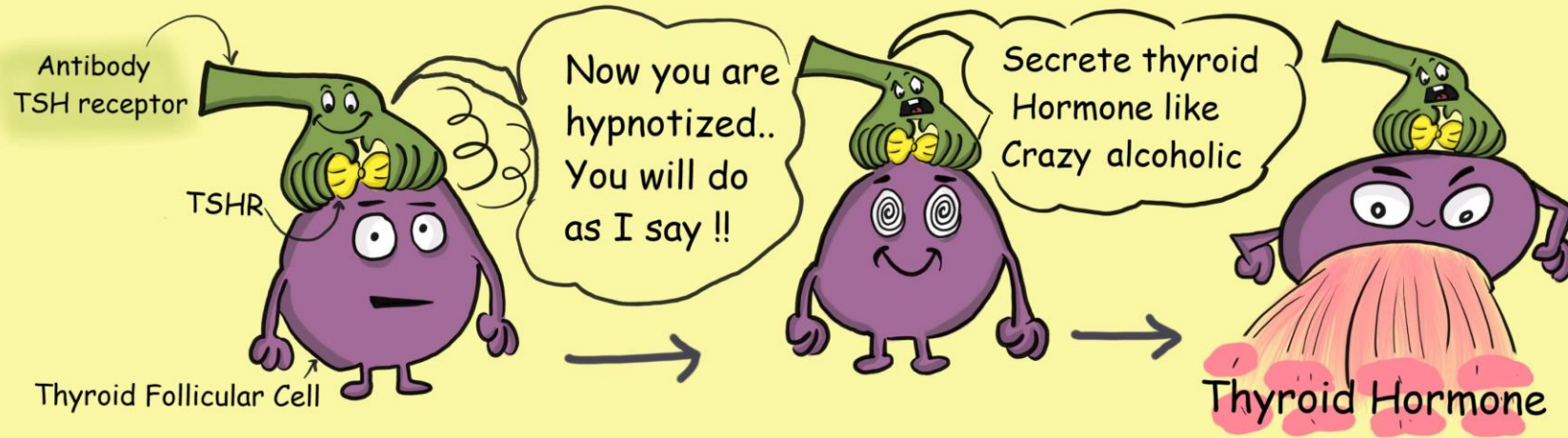




- ovaj je oblik preosjetljivosti čest nakon transfuzije nepodudarne krvi (ABO sustava), pri čemu primatelj brzo uništava primljene eritrocite tako što se protutijela IgM primatelja vežu na eritrocite davatelja, aktiviraju komplement i pospješuju lizu i fagocitozu primljenih eritrocita

- ostali primjeri preosjetljivosti tipa II su:
 - a) hemolitička bolest novorođenčadi
 - b) Goodpastureov sindrom - protutijela protiv glomerularne bazalne membrane bubrega
 - c) autoimuna hemolitička anemija
 - d) idiopatska trombocitopenična purpura
 - e) Gravesova bolest
 - f) miastenija gravis - protutijela na acetilkolinske receptore uzorkuju slabost mišića





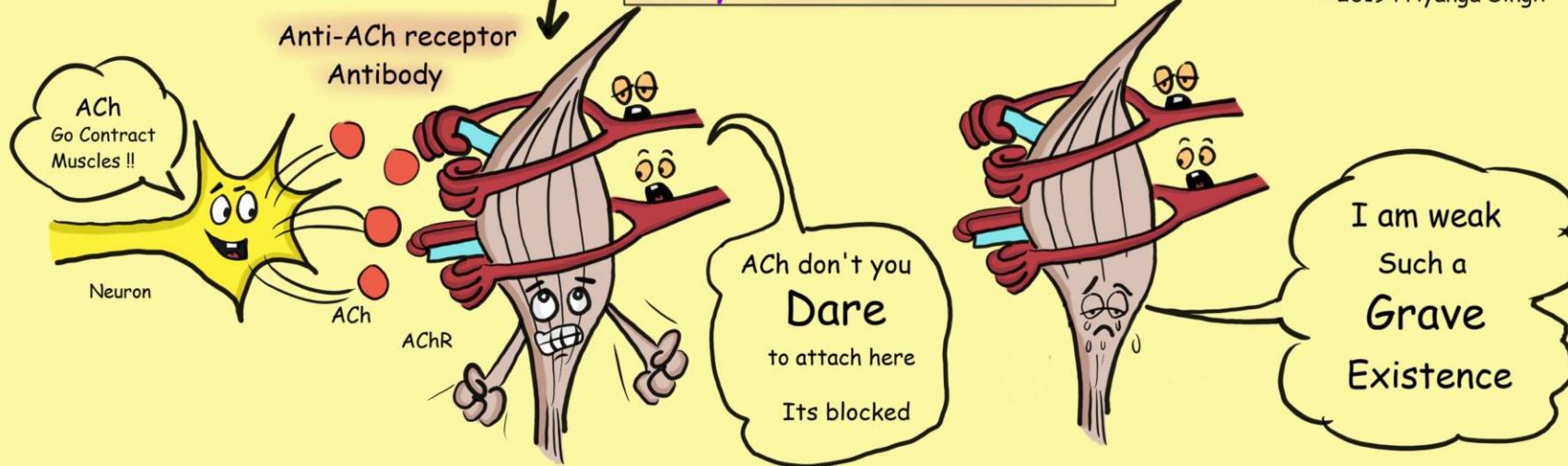
Antibody mediated
Cellular Dysfunction

Type II Hypersensitivity

Graves Disease
Hyperthyroidism

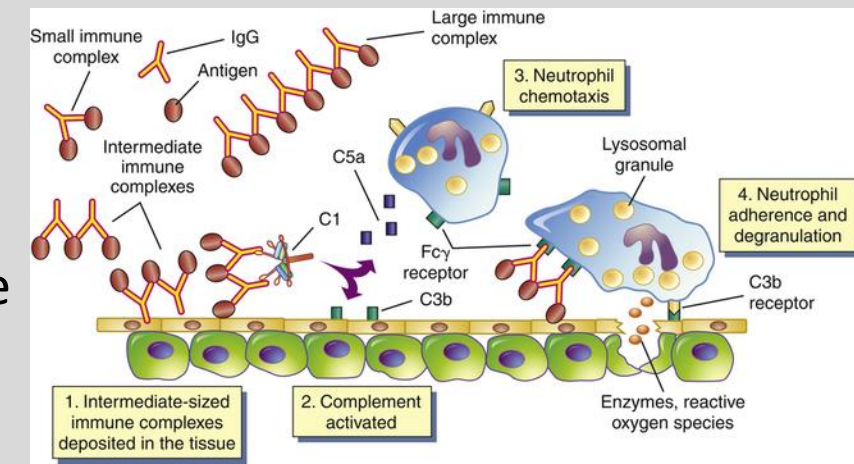
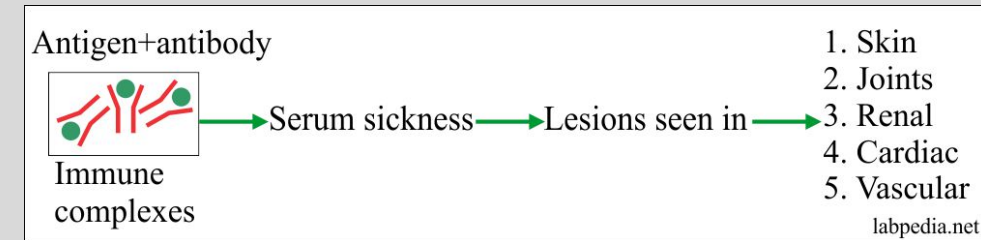
Creative-Med-Doses
©2019 Priyanga Singh

Myasthenia Gravis



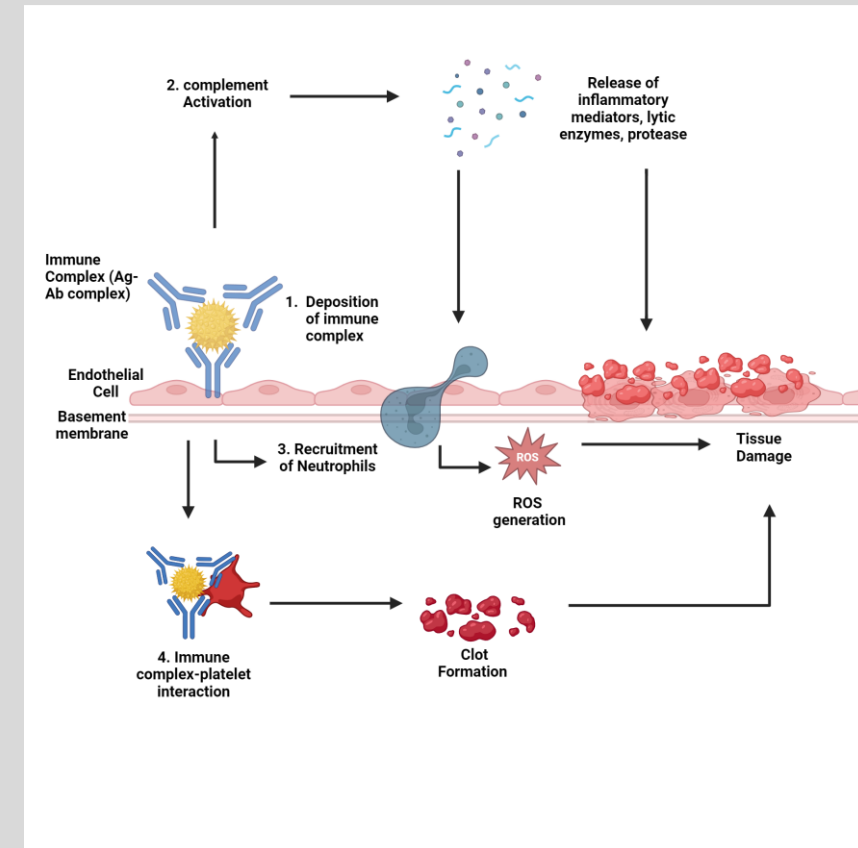
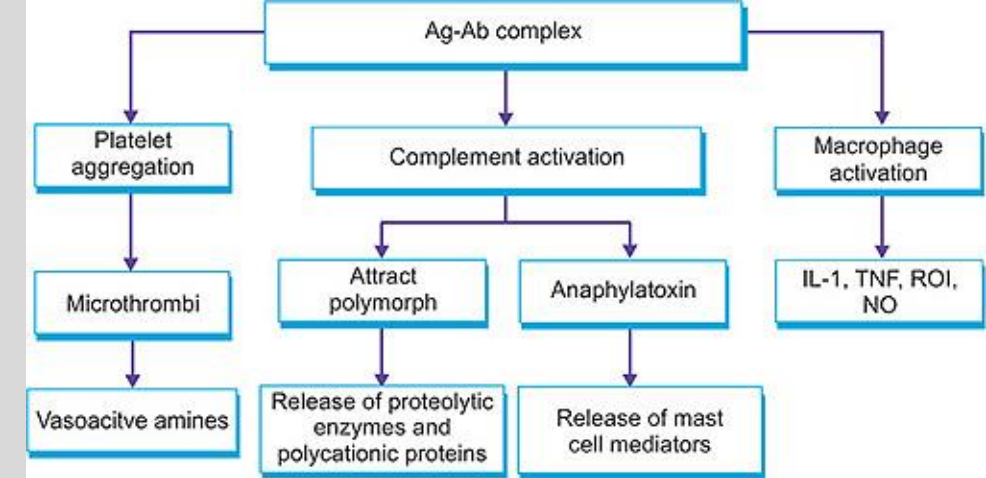
Preosjetljivost uzrokovana imunokompleksima (III oblik)

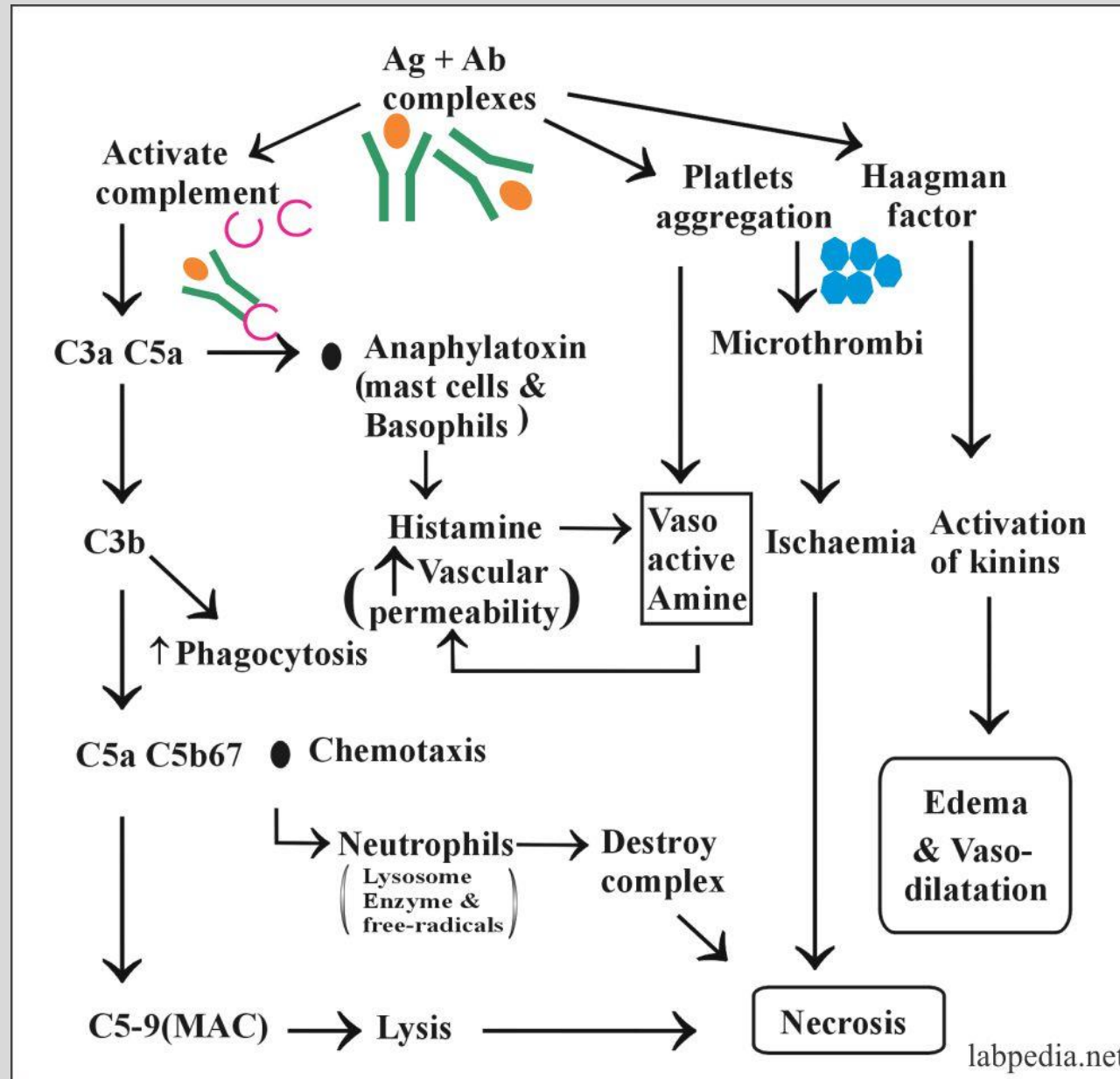
- nastaje nakon stvaranja kompleksa topljivih antigena i protutijela → imunokompleksi aktiviraju komplementni sustav koji privlači fagocitne stanice, a iz njih se oslobađaju enzimi koji oštećuju okolno tkivo
- tri glavna uzroka III oblika preosjetljivosti:
 - 1) dugotrajne infekcije (virusni hepatitis)
 - 2) autoimune bolesti (reumatoidni artritis, SLE)
 - 3) čimbenici iz okoliša (inhalacijski antigeni → farmerska pluća)
- imunokompleksi se stvaraju tijekom normalnog imunosnog odgovora, ali uzrokuju bolest kada se stvaraju u pretjeranim količinama ili se ne uklanjaju učinkovito pa se talože u tkivima (stijenkama krvnih žila, bubrezima, zglobovima) → u stijenkama krvnih žila i glomerularnim membranama uzrokuje aktivaciju komplementa i upalnu reakciju
- mali imunokompleksi skloni taloženju od velikih → slabije podliježu fagocitozi
- veliki imunokompleksi aktiviraju komplement, pa ih eritrociti prenose u slazenu gdje budu fagocitirani



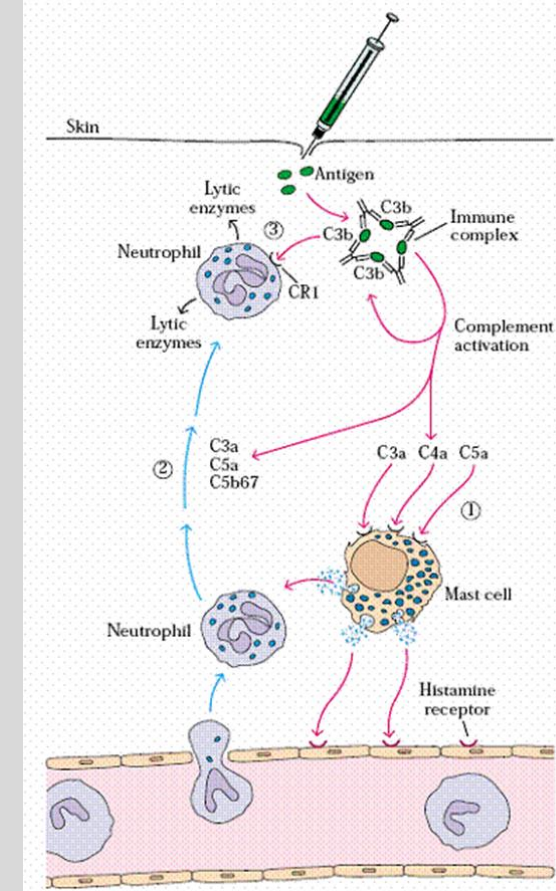
- imunokompleksi nastali u krvnom optjecaju pokreću brojne upalne procese:

- reagiraju izravno s bazofilima, mastocitima i trombocitima preko Fc receptora i pokreću otpuštanje vazoaktivnih amina
- stimuliraju makrofage u otpuštanju citokina → $\text{TNF-}\alpha$ i IL-1 → pridonose upali
- aktiviraju komplement → nastaju anafilatoksini (C3a , C4a , C5a) → povećavaju propusnost kapilara i stimuliraju oslobađanje vazoaktivnih amina (histamin) iz mastocita i bazofila te kemotaktične čimbenike → privlače neutrofile na mjesto taloženja imunokompleksa → oslobađaju lizosomske enzime



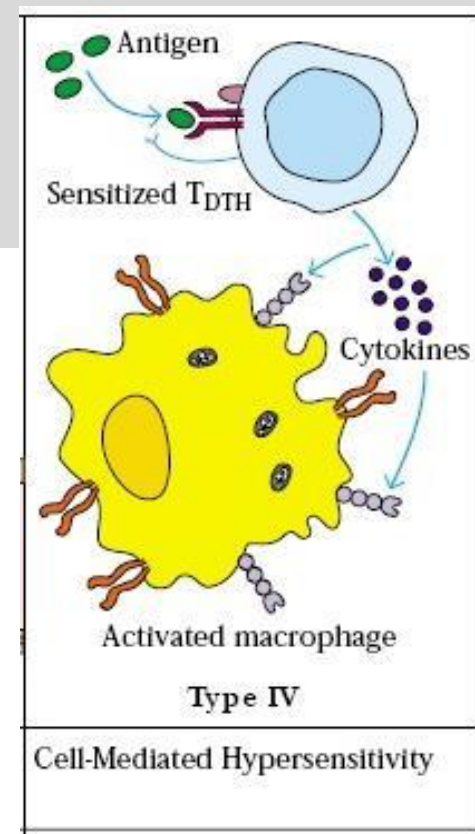
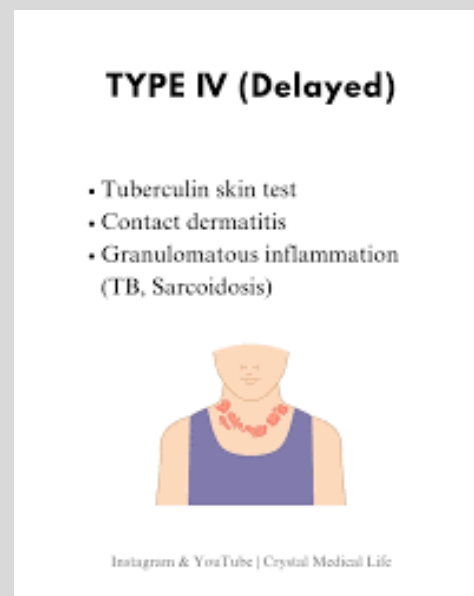


- preosjetljivost uzrokovana imunokompleksima može se očitovati:
- **lokalno** – imunokompleksi nastaju na mjestu unosa antigena
 - *Arthusova reakcija* - reakcija nakon intradermalne injekcije antigena; razvoj edema, crvenila, krvarenja i nekroze
 - *farmerska pluća* – upalna reakcija u plućnome tkivu – udisanje prašine sa sijena
- **generalizirano (sustavno)** – imunokompleksi cirkuliraju krvlju te se talože unutar krvnih žila
 - *serumska bolest* - nastaje kao posljedica stvaranja i taloženja imunokompleksa u različitim tkivima, što dovodi do aktivacije komplementa i razvoja upalne reakcije
 - povijesno je prvi put opisana nakon primjene seruma životinjskog podrijetla, dok se danas najčešće javlja nakon primjene određenih lijekova
 - znakovi serumske bolesti – porast tjelesne temperature, bol u zglobovima, osip, povećanje limfnih čvorova i slezene, te proteinurija
- **glomerulonefritis** - taloženje kompleksa u glomerularne kapilare → oštećenje bubrega
 - čest u bolesnika sa sistemnim eritematoznim lupusom



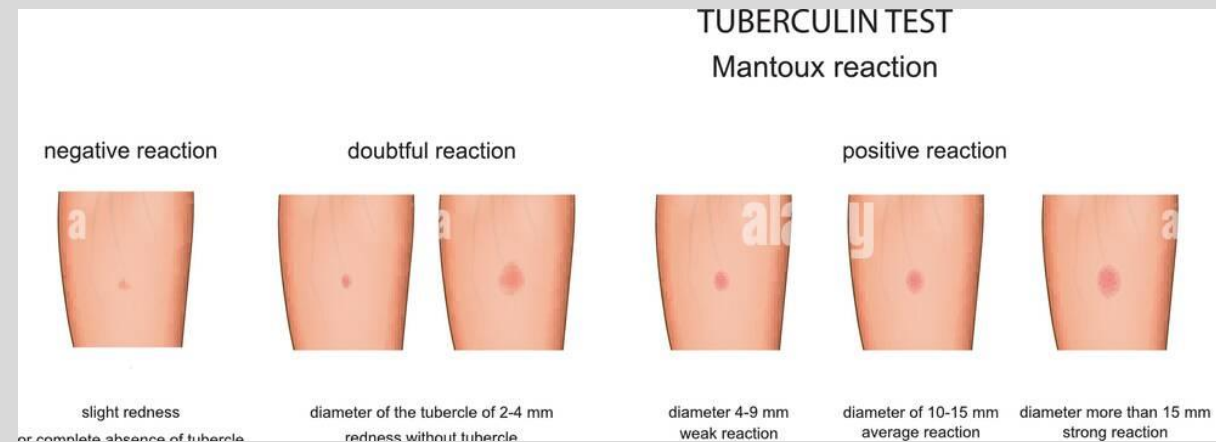
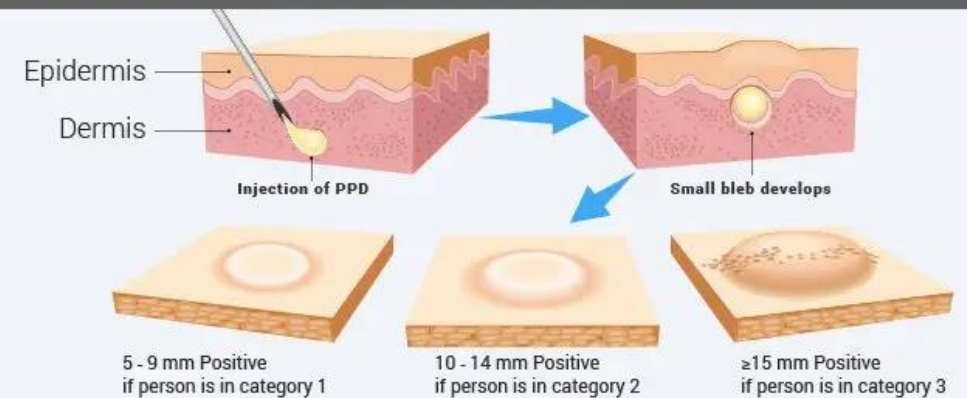
Preosjetljivost ovisna o stanica (IV oblik)

- nastaje nakon reagiranja senzibiliziranih T limfocita sa specifičnim antigenom, pri čemu citokini privlače i aktiviraju makrofage koji oslobađaju enzime i tako oštećuju tkivo
- razlikuju se tri oblika odgođene preosjetljivosti:
 - a) tuberkulinska preosjetljivost
 - b) dodirna preosjetljivost
 - c) granulomatозна preosjetljivost



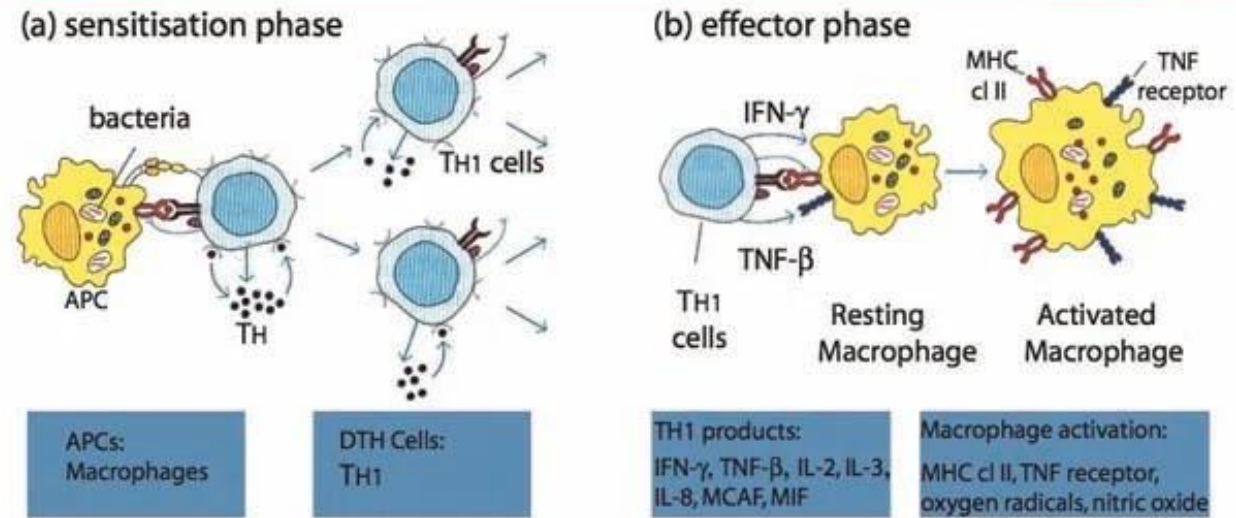
❑ *Tuberkulinski oblik odgođene preosjetljivosti*

- primjer: tuberkulinska reakcija
- izvodi se kada želimo ustanoviti je li ispitanik već bio u dodiru sa uzročnicima tuberkuloze
- u senzibilizirane jedinke nakon 24-72 sata razvija se crvenilo i odvrđnuće na mjestu uboda

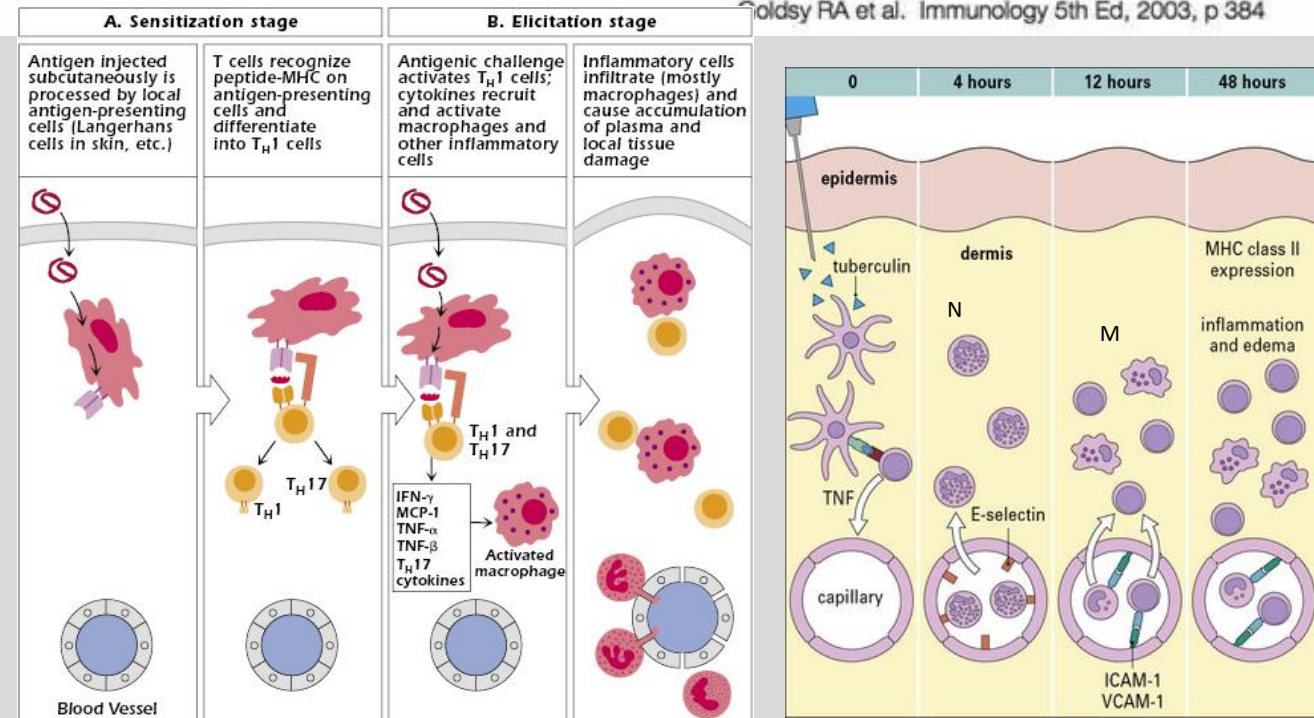


- APC predočuju uštrcani antigen senzibiliziranim T limfocitima
- aktivirani limfociti T (T_H1 , T_H17) - izlučivanjem citokina pokreću druge stanice posebice makrofage
- T_H1 izlučivanjem upalnih citokina ($IFN-\gamma$, $TNF-\alpha$, $TNF-\beta$) potiču na endotelnim stanicama lokalnih krvnih žila izražavanje adhezijskih molekula (E-selektin, ICAM-1, VCAM-1) što omogućuje ekstravazaciju plazme i različitih stanica u okolno tkivo
- IL-3 i GM-CSF potiču koštanu srž na proizvodnju monocita, a aktivaciju makrofaga potiče $IFN-\gamma$ čiji enzimi doprinose oštećenju tkiva

Type IV (Cell Mediated) Hypersensitivity

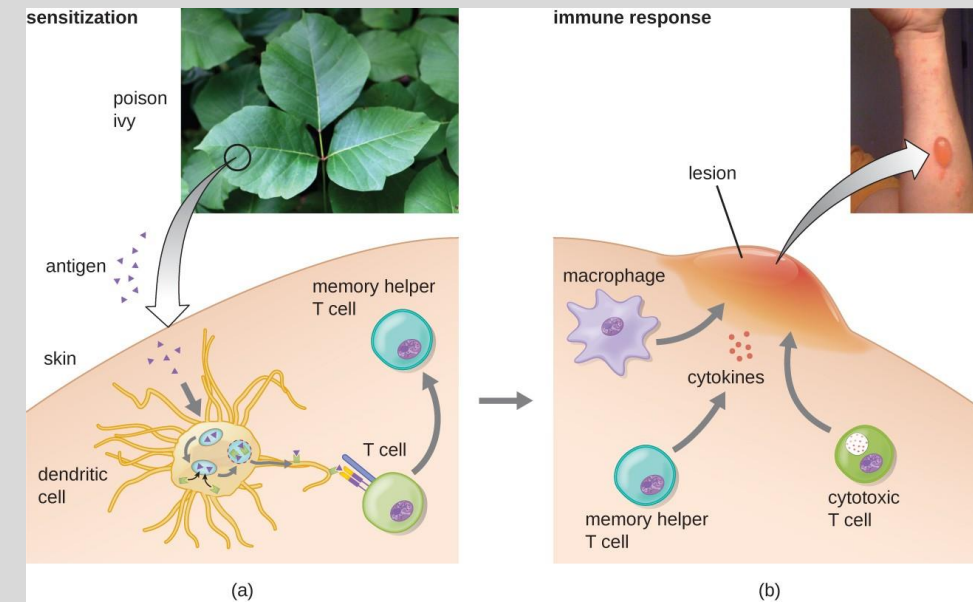
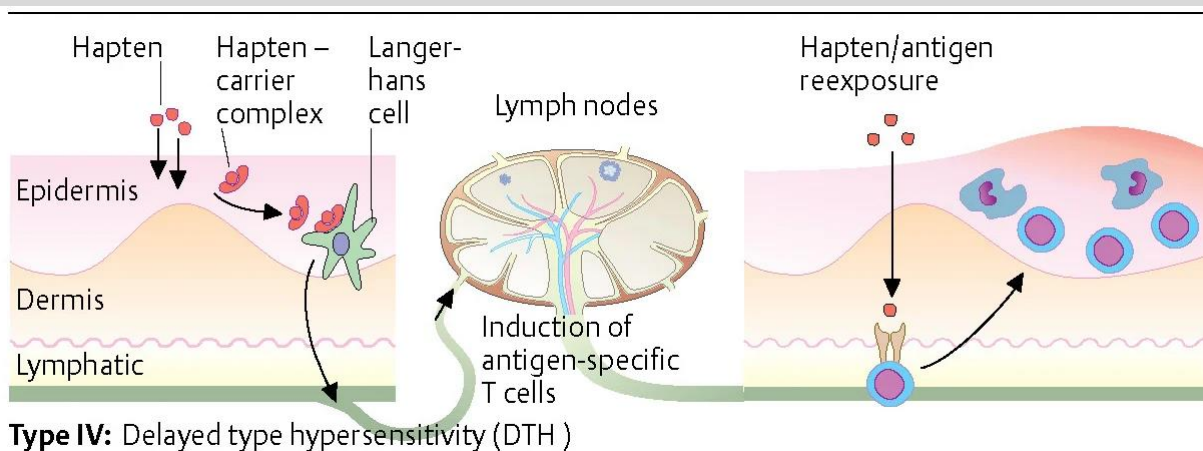


Goldsy RA et al. Immunology 5th Ed, 2003, p 384



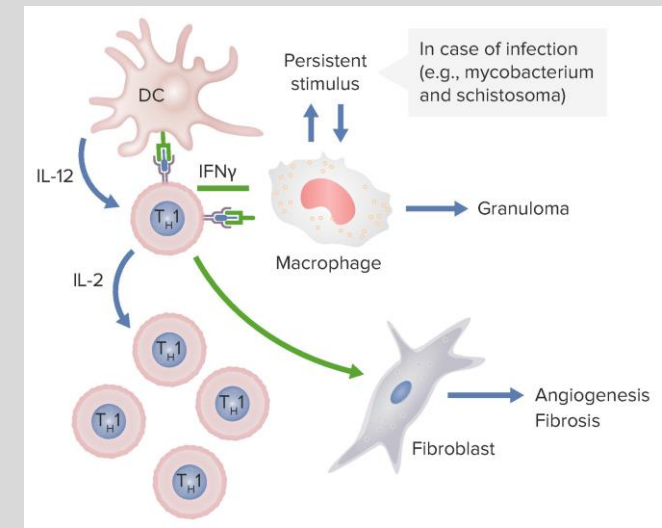
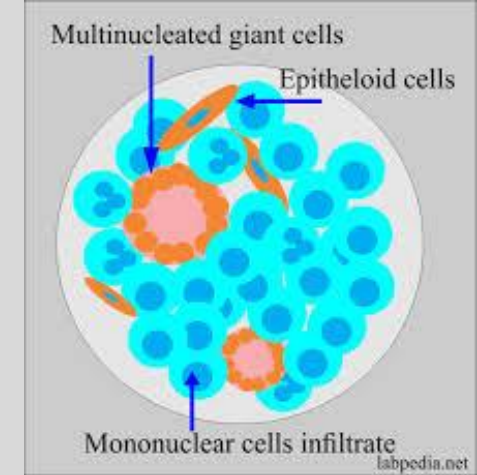
□ Dodirna (kontaktna) preosjetljivost

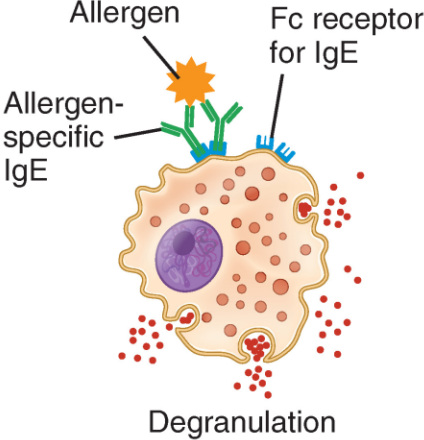
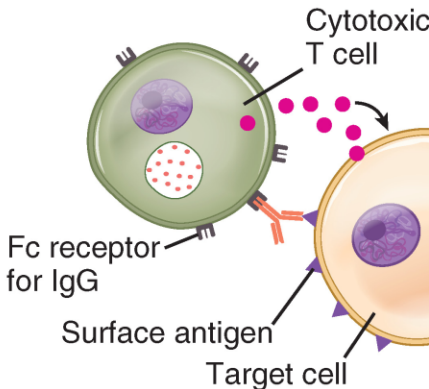
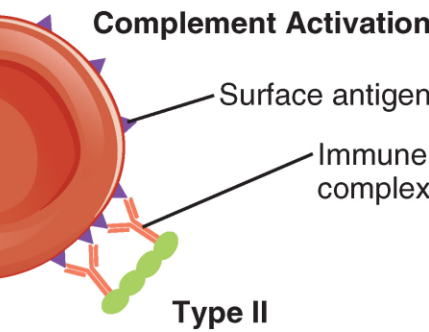
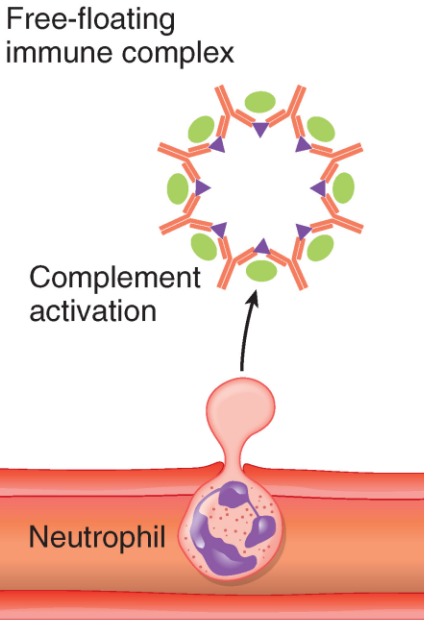
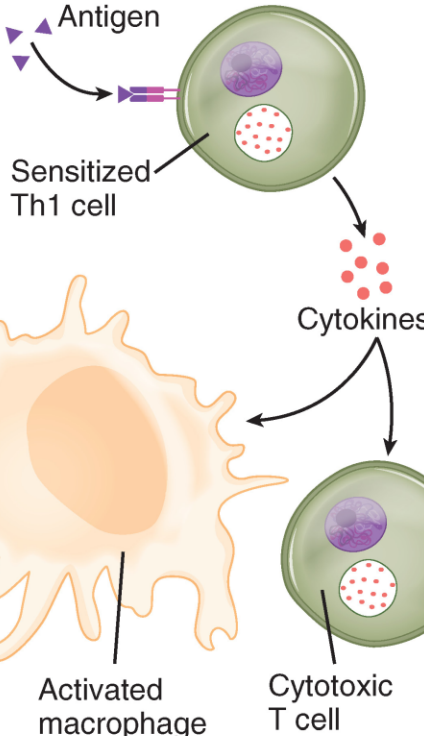
- razvija se nakon dodira nekih tvari s kožom → tvari male molekularne mase (hapteni) → preosjetljivost se očituje crvenilom i oteklinama kože uz stvaranje mjehura
- kompleksi antigena i nosača ulaze u Langerhansove stanice → Langerhansove stanice odlaze do regionalnih limfnih čorova → predaju antigen T_H1 limfocitima → faza senzibilizacije (10 – 14 dana)
- nakon ponovnog dodira s istim antigenom → Langerhansove stanice odlaze iz epidermisa u dermis → predaju antigen memorijskim T_H1 limfocitima → lučenje različitih citokina
- reakcija najizraženija nakon 48 do 72 sata

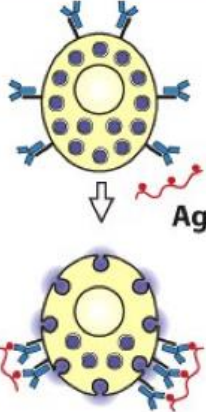
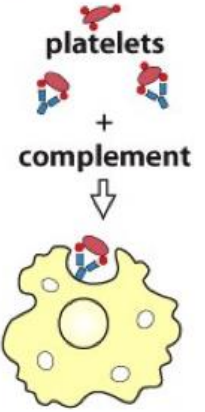
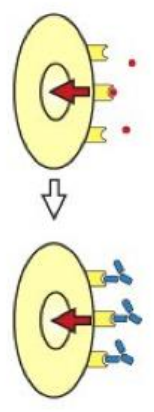
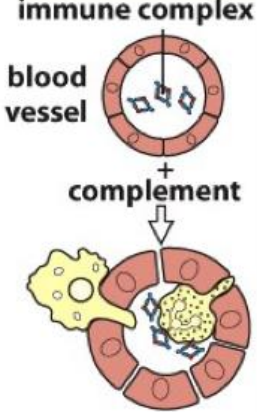
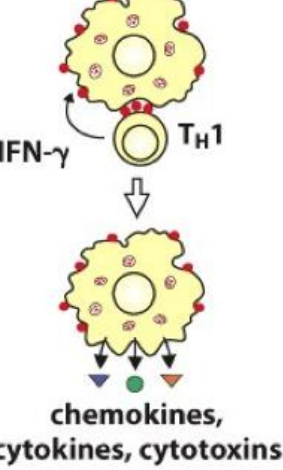
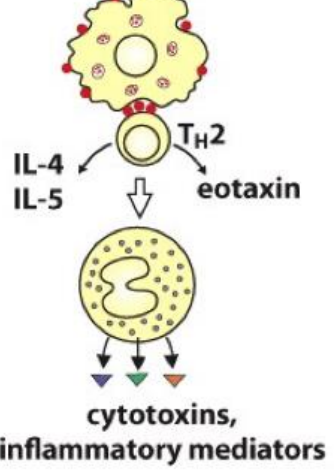
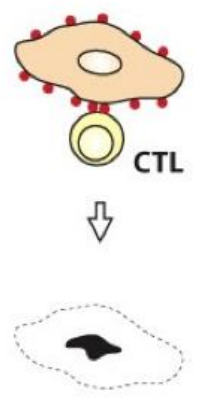


❏ Granulomatozni oblik odgođene preosjetljivosti

- posljedica zadržavanja mikroorganizama
- pojavljuje se tijekom 21 - 28 dana nakon dodira s uzročnikom
- očituje se stvaranjem većih ili manjih čvorića
- epiteloidne stanice izlučuju veliku količinu litičkih enzima → oštećuju okolno tkivo
- reakcije odgođene preosjetljivosti mogu se zapaziti u nekim autoimunskim bolestima, u tijeku odbacivanja presađak te u tumorskoj bolesti



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

	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, allergic asthma, atopic eczema, systemic anaphylaxis, some drug allergies	Some drug allergies (e.g. penicillin)	Chronic urticaria (antibody against FcεRI alpha chain)	Serum sickness, Arthus reaction	Allergic contact dermatitis, tuberculin reaction	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis	Graft rejection, allergic contact dermatitis to poison ivy