

Βασικοί Μηχανισμοί πρόκλησης αλλεργιών

A. Παπαδοπούλου

Διευθύντρια ΕΣΥ

Παιδίατρος- Αλλεργιολόγος- Πνευμονολόγος

Παιδιατρικό Τμήμα Νοσοκομείο ΚΑΤ

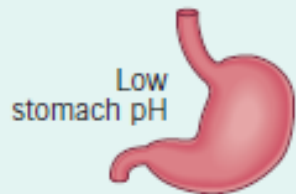
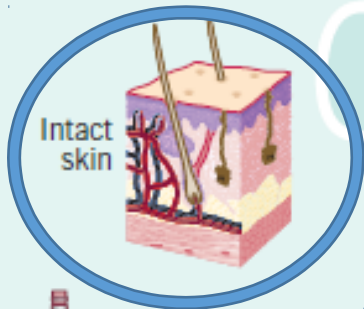
Τμήμα Αλλεργικών και Αναπνευστικών νοσημάτων , Νοσοκομείο Παίδων Πεντέλη

Ανοσολογική απάντηση

- Εμπρικλείει την παρουσία ανατομικών και φυσιολογικών **φραγμών** και περιλαμβάνει την **φυσική και επίκτητη** ανοσολογική απάντηση οι οποίες παρουσιάζουν
 - αλληλεπίδραση –αλληλοσυμπλήρωση
 - διαφορετικό μηχανισμό έναρξης και δυνατότητα μνήμης
- Τρεις τύποι φλεγμονώδης απάντησης
 - **Th1** που ενεργοποιείται με την IL-12 και είναι υπεύθυνη για την T cell-μεσολαβούμενη κυτταροτοξικότητα
 - **Th2** που ενεργοποιείται από την IL-4 και είναι υπεύθυνη για την IgE μεσολαβούμενη (αλλεργική) νόσο
 - **Th17** που ενεργοποιείται από τις IL-23, TGF- β , and IL-6 και οδηγεί στην ουδετεροφιλική φλεγμονή και ίσως σχετίζεται με αυτοανοσία

Το ανοσιακό μας σύστημα

Anatomical and physiological barriers



Lysozyme in tears and saliva

Innate immunity

Natural killer cells

Neutrophils

Eosinophils

Cellular

Natural killer T cells

Cellular

Macrophages

Mast cells

Dendritic cells

T cells

B cells

Complement

Mannose binding lectin

Humoral

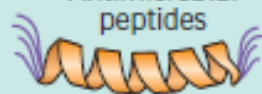
Humoral

Antimicrobial peptides

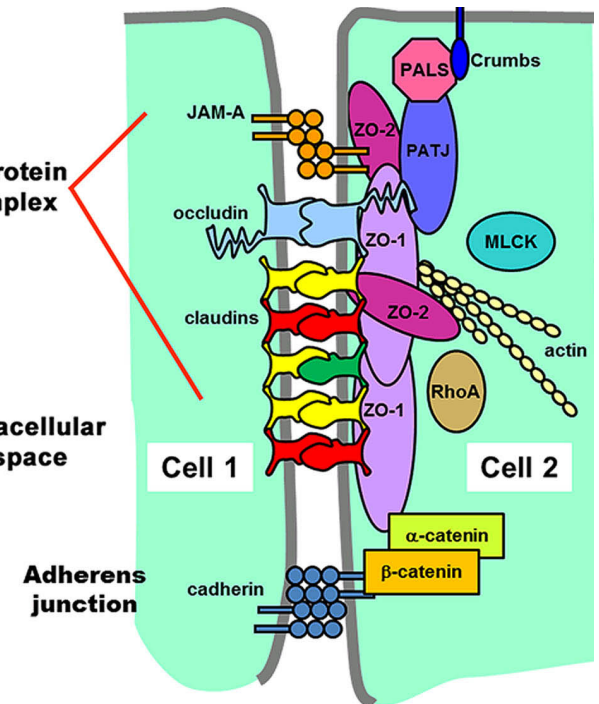
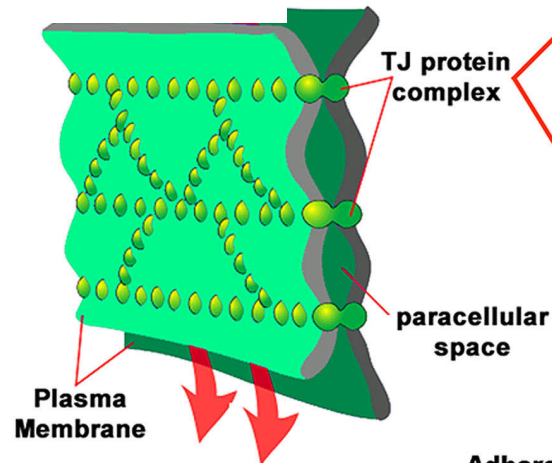
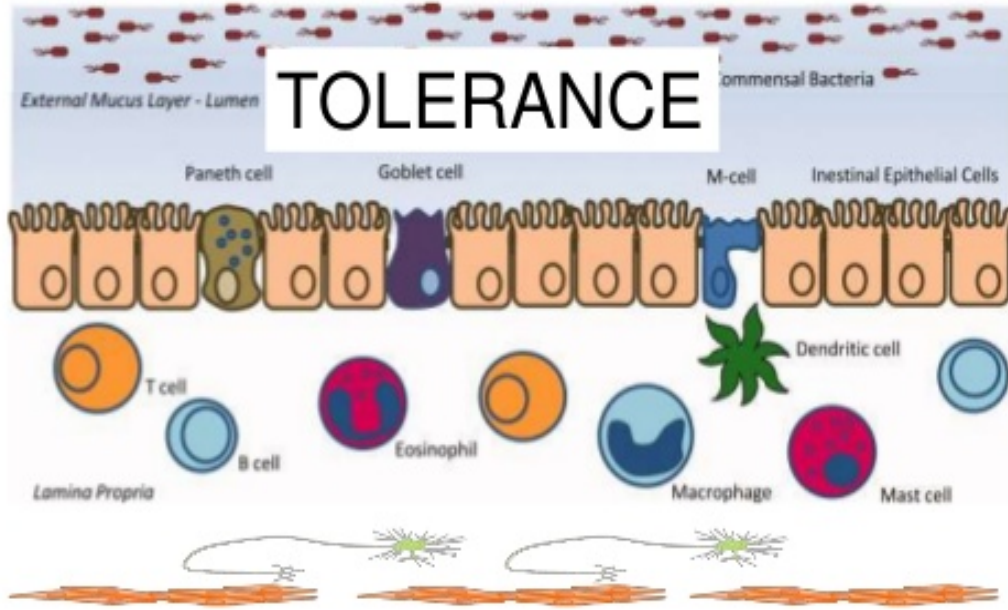
LPS binding protein

C-reactive protein

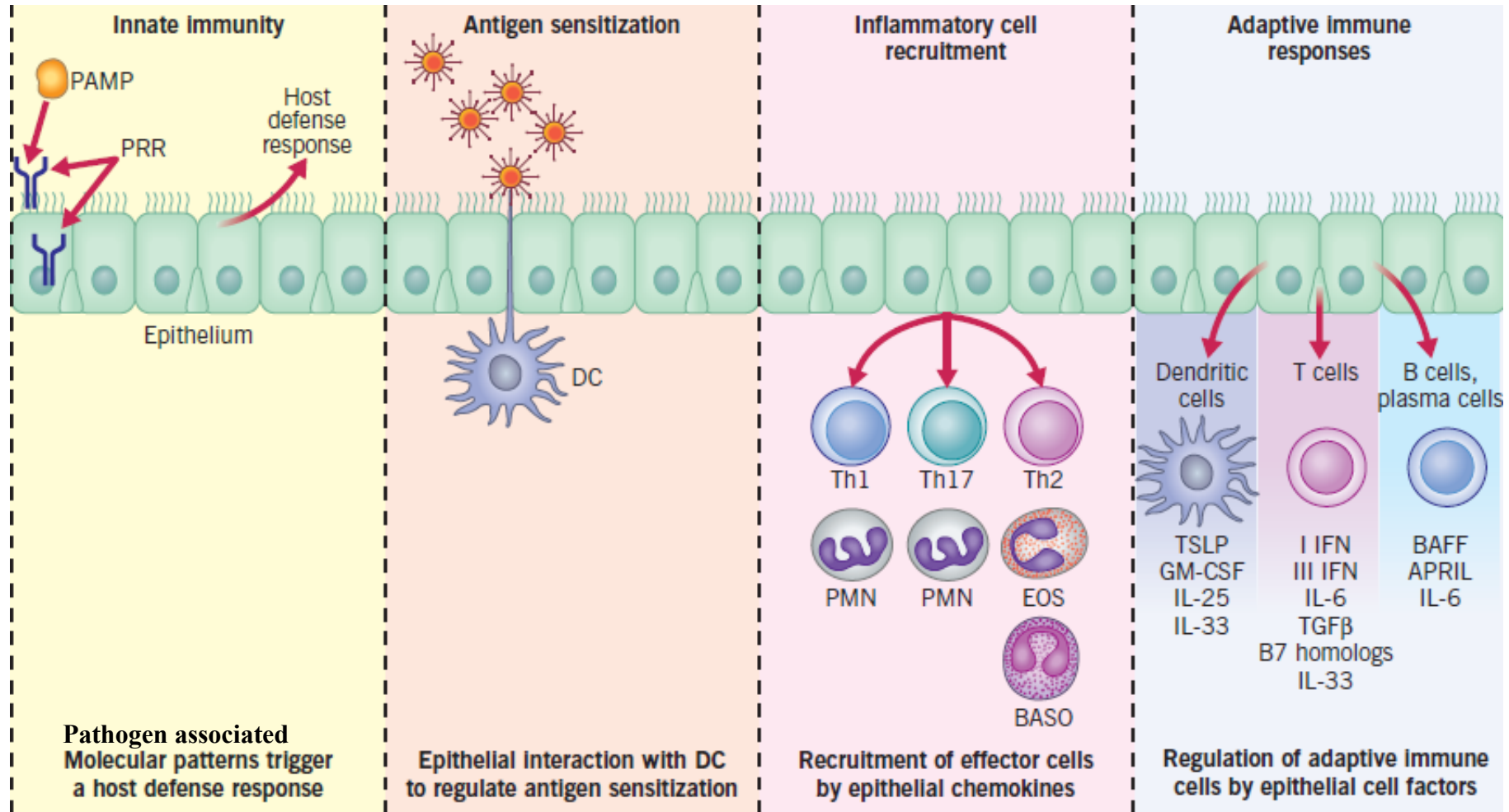
Antibodies



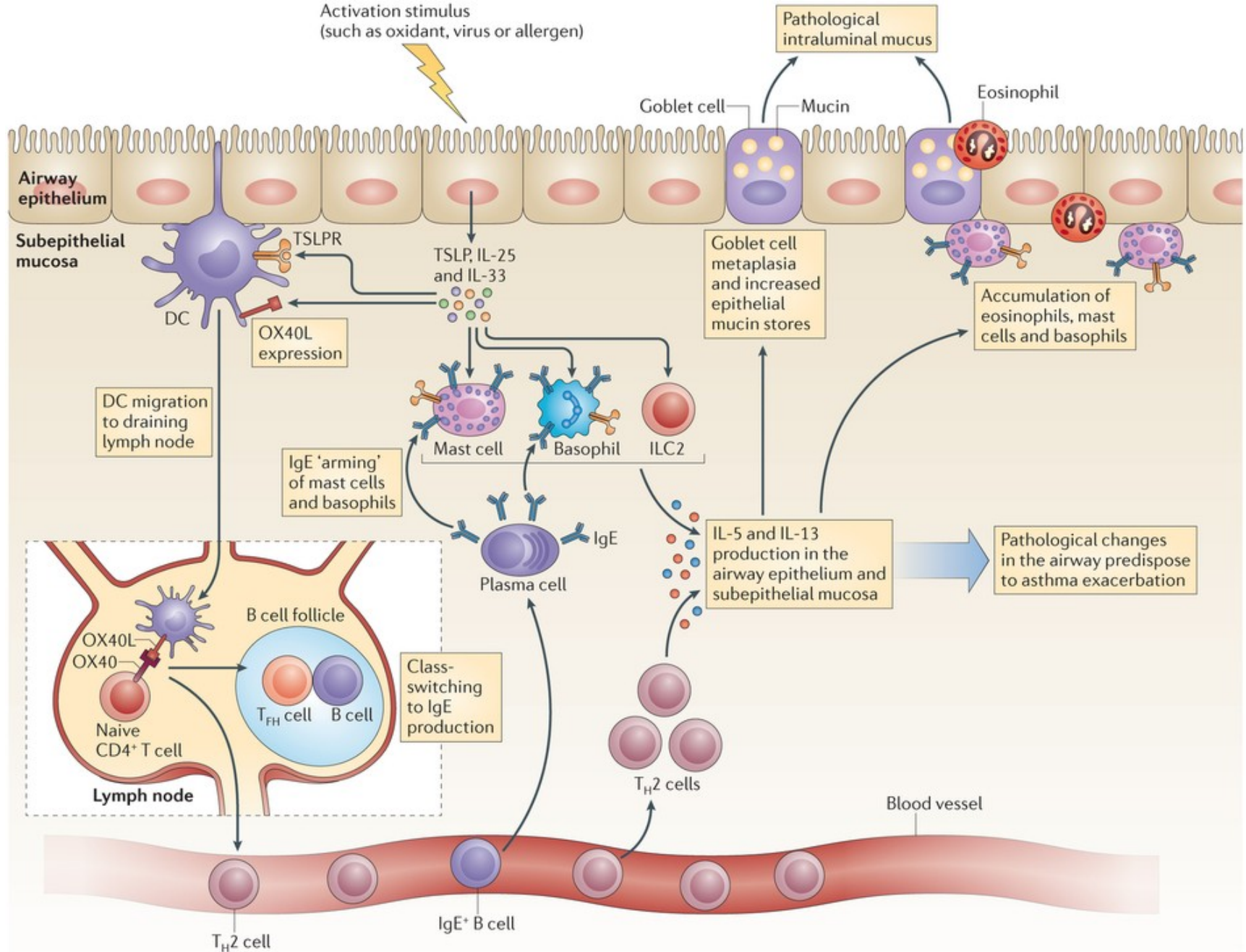
A barrier exists between microbes and the immune system



Ο ρόλος του επιθηλίου σε όλες τις φάσεις της ανοσολογικής απάντησης

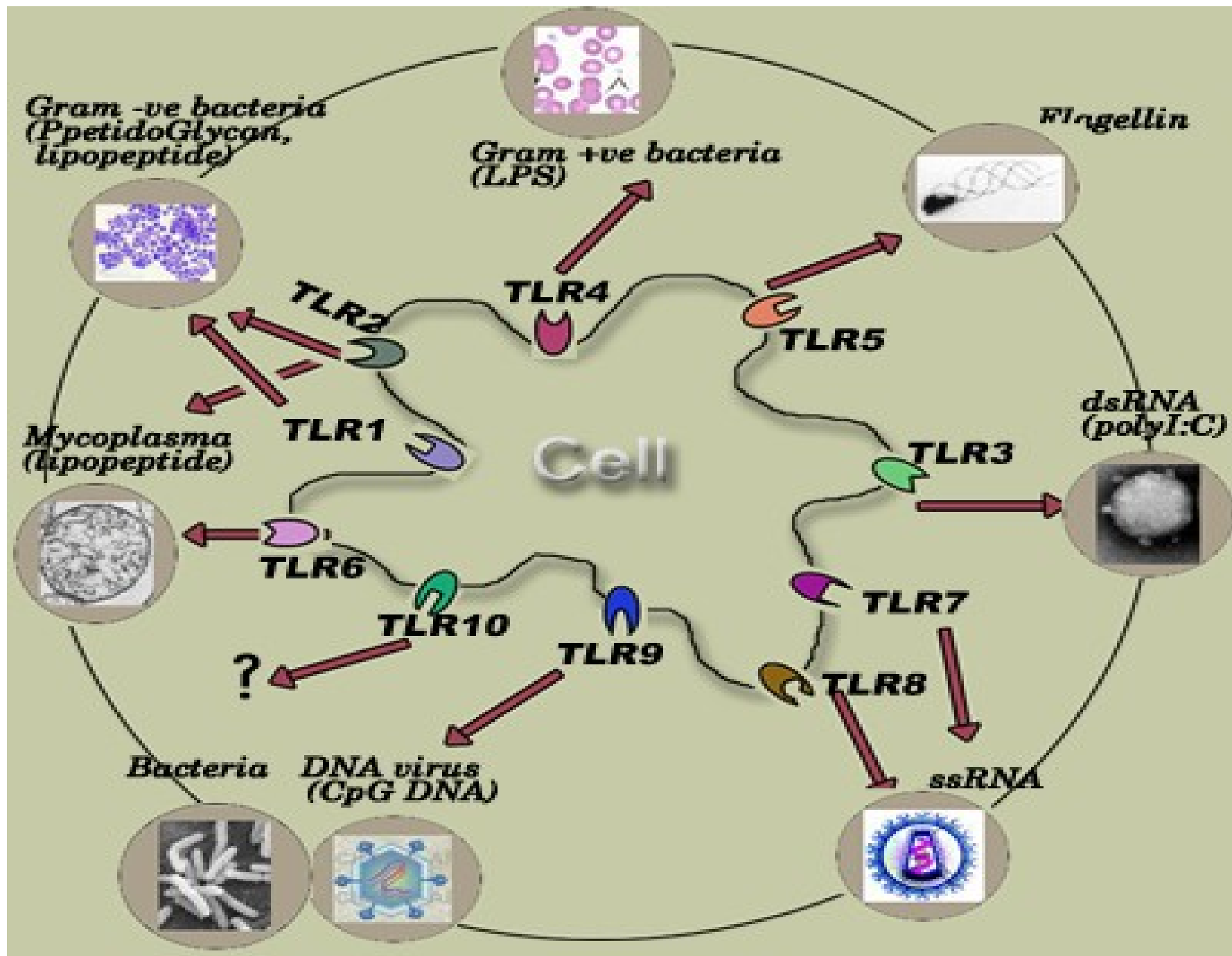


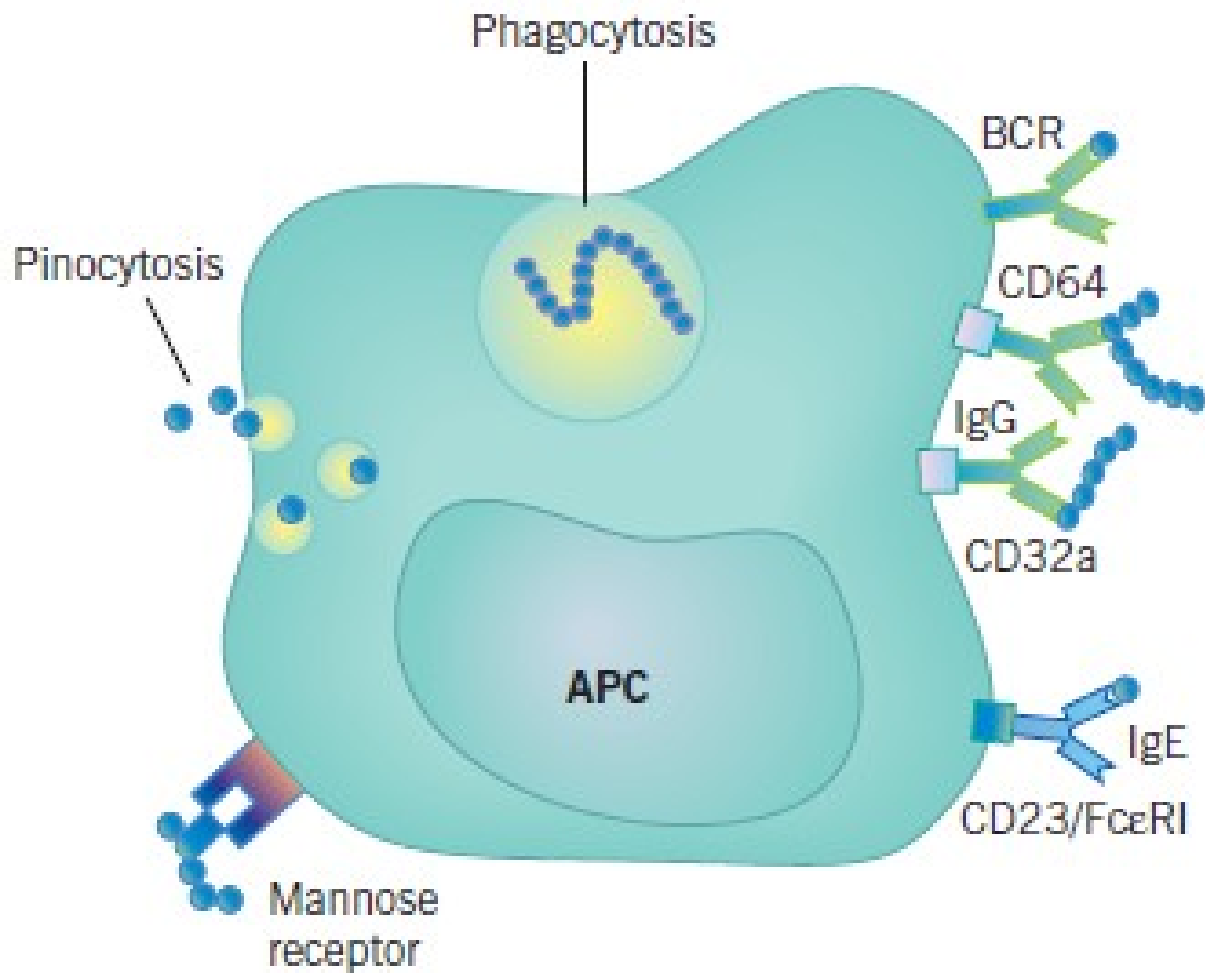
PRR pattern recognized receptors



ΔΕΝΔΡΙΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

- Αντιγονοπαρουσιαστές
- Κύτταρα δέρματος και βλεννογόνων
- Προέρχονται από τα πρόδρομα CD34+ κύτταρα του μυελού των οστών, διαφοροποιούνται σε μυελοειδή και φαγοκυτταροειδή
- Μορφολογικά μοιάζουν με δένδρα με κλαδιά τα οποία εκφράζουν
 - MHC
 - Toll like receptors (TLR),
 - NOD like receptors,
 - C-type lectin receptors
- αναγνωρίζουν τα μοτίβα όλων των παθογόνων οργανισμών, αλλεργιογόνων και αντιγόνων.
- Αναγνωρίζουν / δαισθάνονται την ιστική βλάβη (ουρικό οξύ)
- γέφυρα σύνδεσης φυσικής με επίκτητης ανοσίας





Προσλαμβάνει το αντιγόνο με διάφορους τρόπους

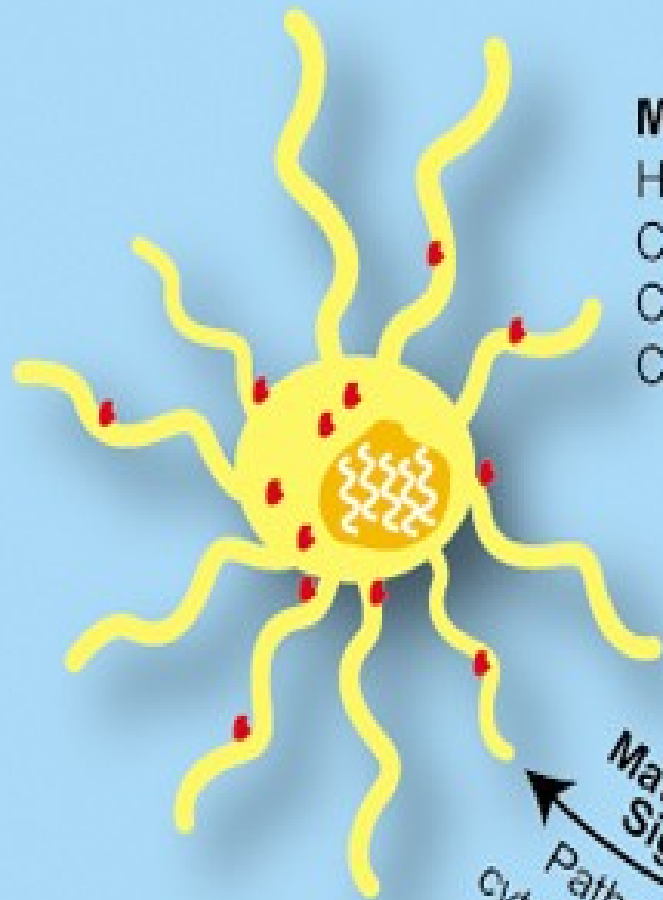
- Φαγοκύτωση (φαγοκύτταρα πχ μονοκύτταρα, μακροφάγα)
- Β κυτταρικούς υποδοχείς (αντιγονοπαρουσιαστικά Β κυτταρα)
- FcγR1, FcγR2a, FcγRI, FcγRII (δενδριτικά κύτταρα, μακροφάγα , Β κυτταρα)
- Υποδοχείς μανόζης (δενδριτικά κυτ)
- Πινοκύτωση (όχι αποτελεσματική)

ΔΕΝΔΡΙΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

εξασφαλίζουν την ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ από εξωγενής παραγοντες και την ΑΝΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ του ανοσιακού συστήματος στους δικούς τους ιστούς.



**Κύτταρο κλειδί στην
διαδικασία ανοχής**



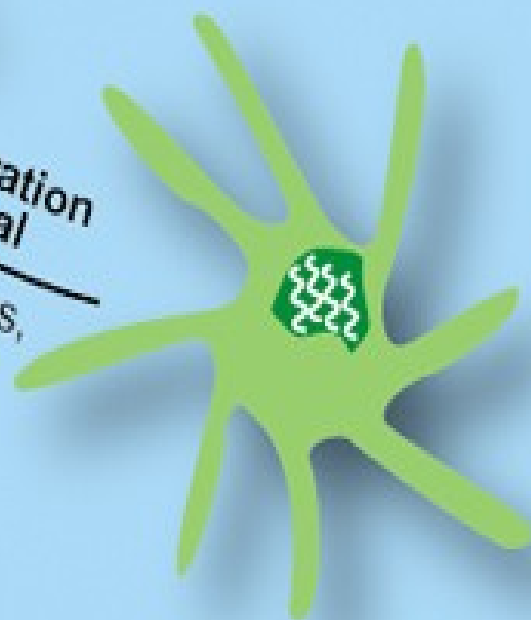
Mature DC

High MHC II, CD80, CD86,
CD40, CD25, IL-12,
CD83, p55, Low FcR,
CD54, CD58

DC Progenitor



GM-CSF
FLI-3L



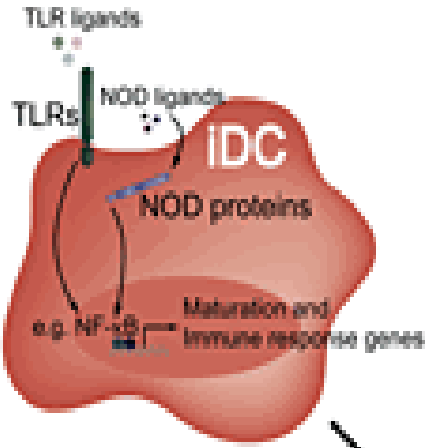
Immature DC

High intracellular MNC II,
FcR, Low CD24, CD80,
CD86, CD40, CD25,
IL-12, CD83, p55

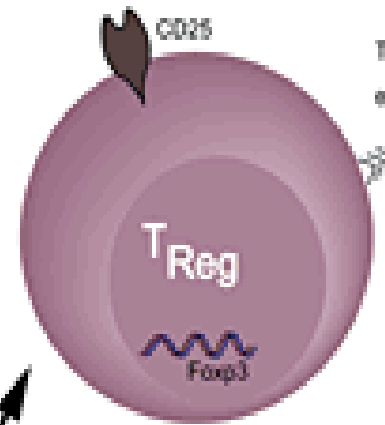
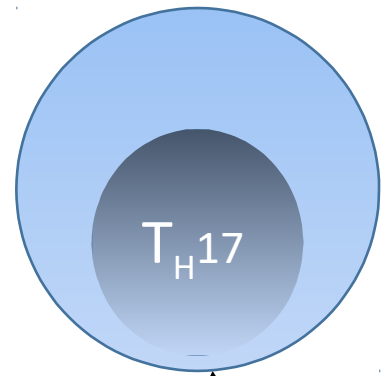
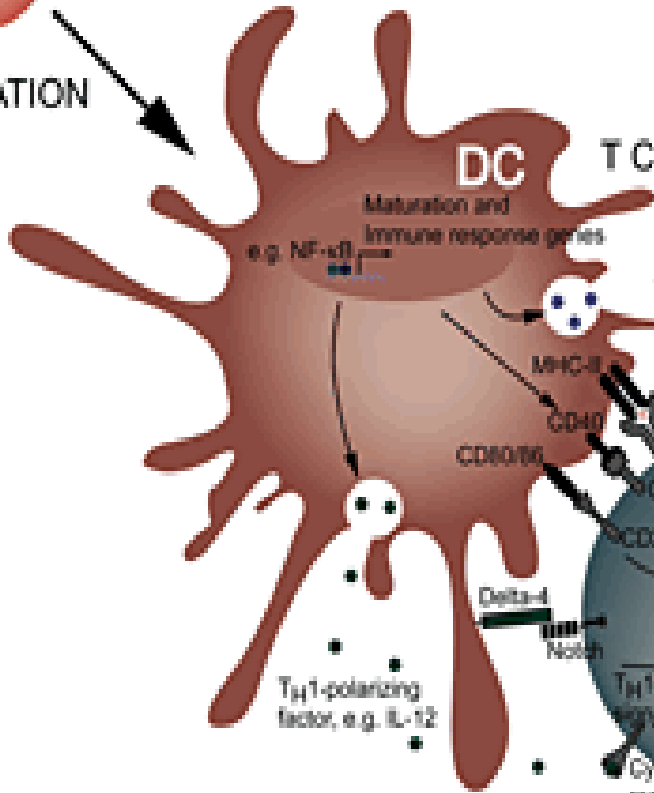
Maturation
Signal
Pathogens,
cytokines,



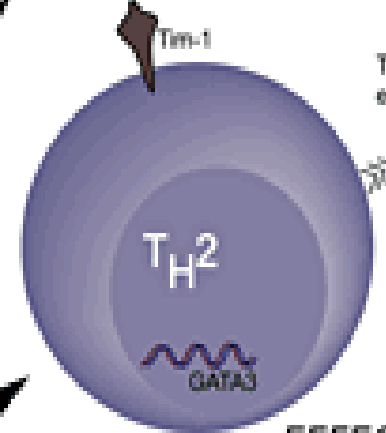
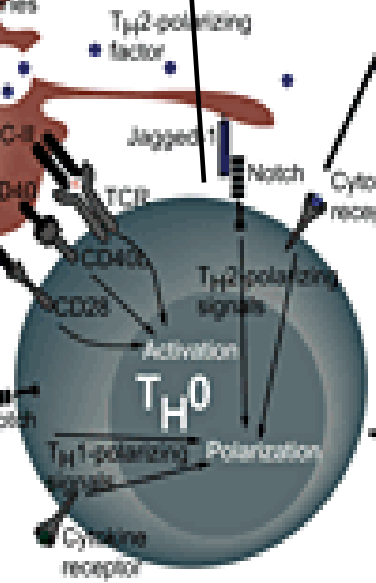
RECOGNITION



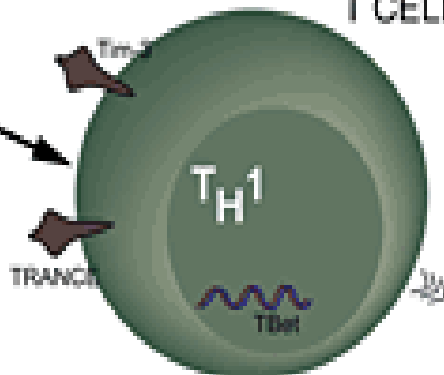
MATURATION

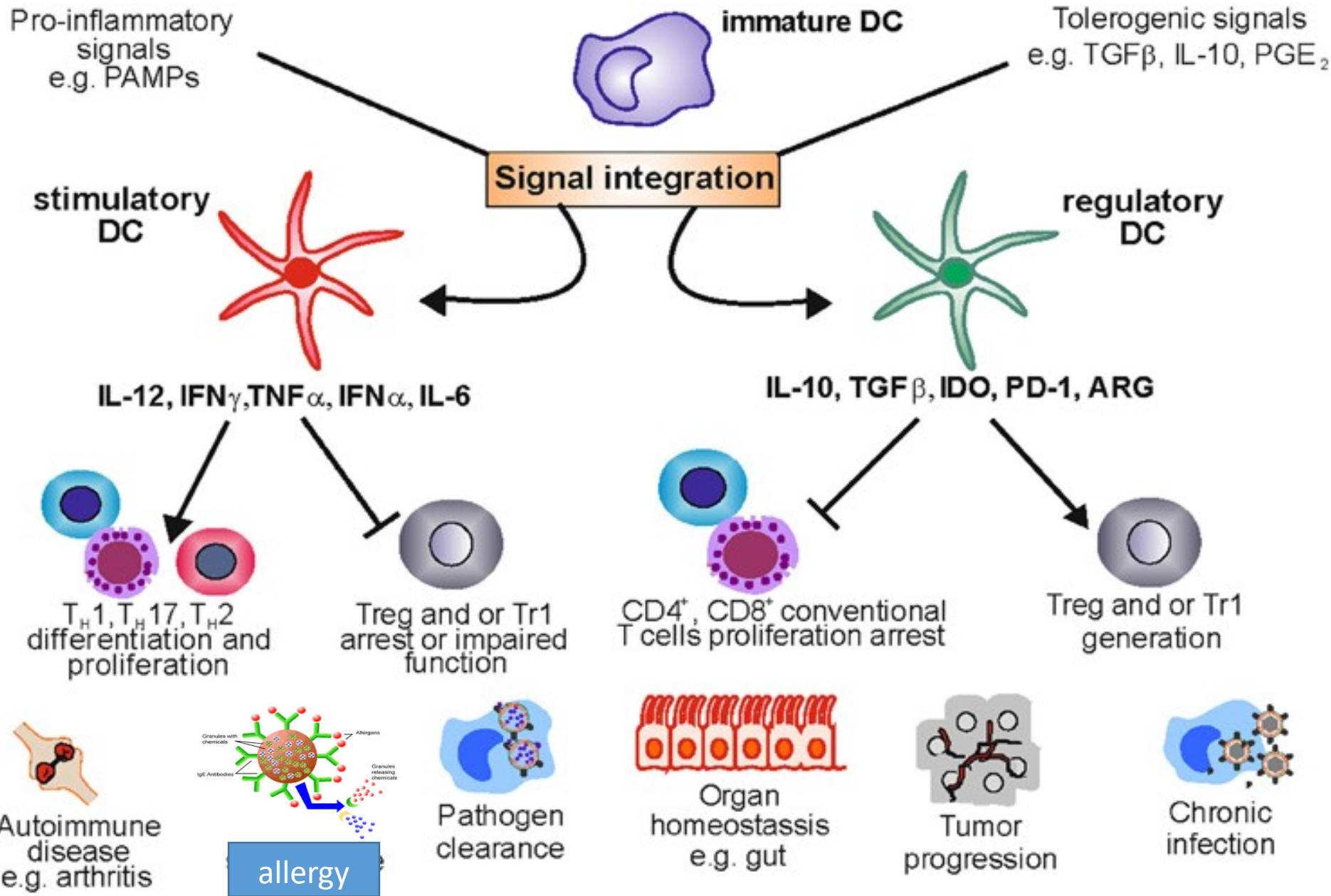


T CELL ACTIVATION AND POLARIZATION



EFFECTOR T CELLS





Ανοσολογική απάντηση

- Περιλαμβάνει την φυσική και επίκτητη ανοσολογική απάντηση
 - αλληλεπίδραση –αλληλοσυμπλήρωση
 - διαφορετικός μηχανισμός έναρξης και δυνατότητα μνήμης
- ΔΕΝΔΡΙΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ και διαδικασία ανοχής εξασφαλίζουν την ανεκτικότητα του ανοσιακού συστήματος στους δικούς του ιστούς.
- Τρεις τύποι φλεγμονώδης απάντησης
 - Th1 που ενεργοποιείται με την IL-12 και είναι υπεύθυνη για την T cell-μεσολαβούμενη κυτταροτοξικότητα
 - Th2 που ενεργοποιείται από την IL-4 και είναι υπεύθυνη για την μεσολαβούμενη αλλεργική νόσο
 - Th17 που ενεργοποιείται από τις IL-23, TGF-β, and IL-6 και οδηγεί στην ουδετεροφιλική φλεγμονή και ίσως σχετίζεται με αυτοανοσία
- Μηχανισμοί ανοσολογικής παρεκτροπής
 - IgE-μεσολαβούμενη ευαισθησία,
 - κυτταροτοξικότητα από μεσολαβούμενα αντισώματα,
 - αντίδραση ανοσοσυμπλέγματος,
 - επιβραδυνόμενη αντίδραση ευαισθησίας κυτταρικού τύπου ,
 - ενεργοποίηση αντισωμάτων και απενεργοποίηση βιολογικών λειτουργιών,
 - κυτταρο μεσολαβούμενη τοξικότητα
 - σχηματισμός κοκκιώματος (μακροφάγα)

Αντίδραση υπερευαισθησίας



Ορισμοί: Υπερευαισθησία

- Ανεπιθύμητη ανοσολογική απάντηση που προέρχεται από ένα φυσιολογικό ανοσολογικό σύστημα
- Υπέρμετρη ή ακατάλληλη που είναι επιβλαβής στο οικοδεσπότη
- Τέσσερα είδη υπερευαισθησίας

Τύποι υπερευαισθησίας

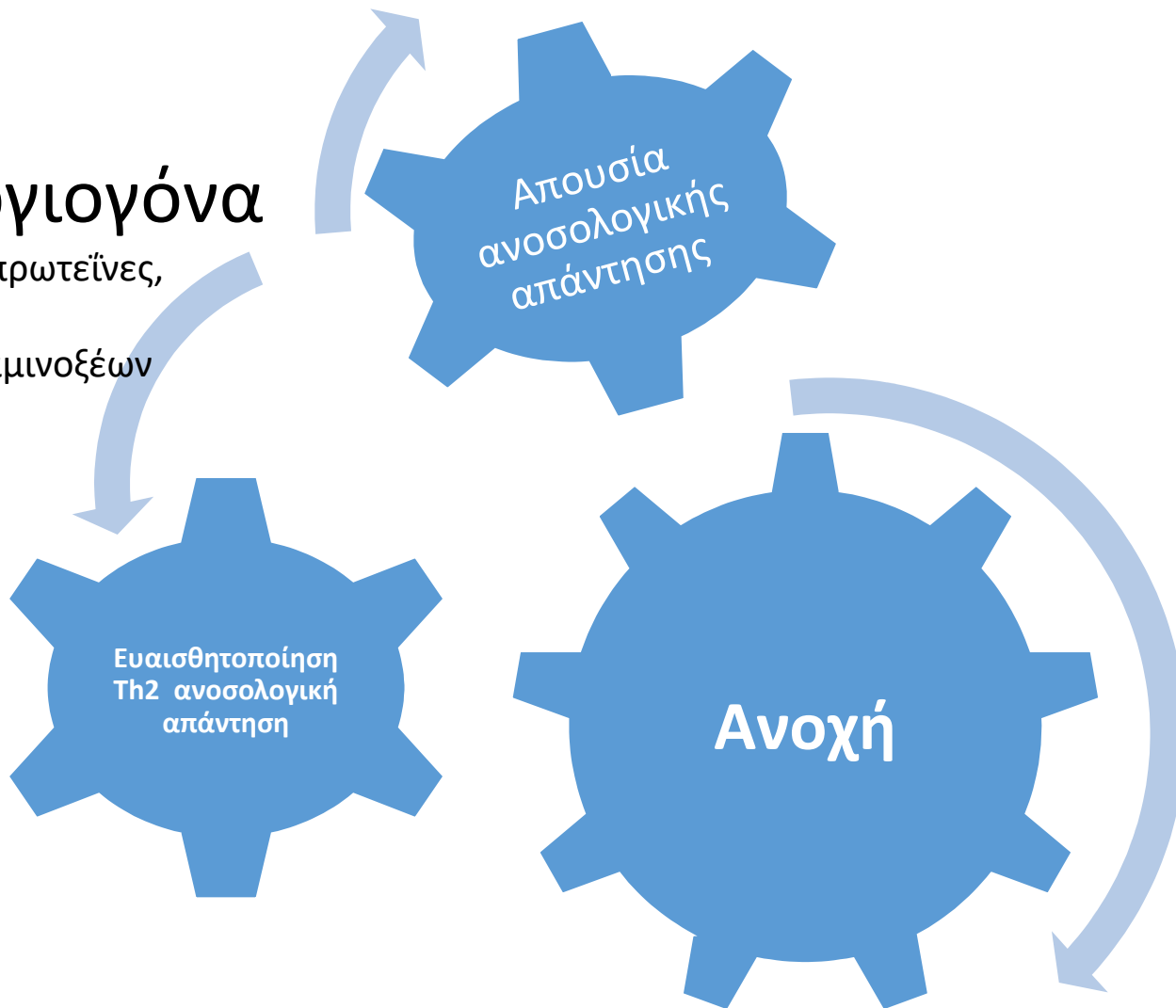
- Τύπος I
- Τύπος II
- Τύπος III
- Τύπος IV

- I, II, III μεσολαβούμενη από αντίσωμα
- IV μεσολαβούμενη από κύτταρα

ΤΥΠΟΣ	ΜΕΣΟΛΑΒΗΤΗΣ	ΑΠΑΝΤΗΣΗ	παραδείγματα
I	IgE	Άμεση απελευθέρωση ισταμίνης	Αναφυλαξία, κνίδωση, Αλλεργική ρινίτιδα, άσθμα, τροφική αλλεργία, φαρμακα
II	IgG, IgM (κυτταρο-Ag)	Ενεργοποίηση συμπληρώματος - καταστροφή κυττάρου	Ασυμβατότητα ομάδας αίματος, αιμολυτική νόσος νεογνού, φαρμακευτική αλλεργία
III	Ag-Ab	Ανοσοσύμπλεγμα – ενεργ συμπληρώματος-συσσώρευση ηωσινοφίλων/πολυμορφοκυττάρων-ιστική βλάβη	Τοπική Αντίδραση Αρθου (Arthus) πχ πνευμονίτιδα εξ ' υπερευαισθησίας, σπειραματονεφρίτιδα, ΡΑ, ΣΕΛ Συστηματική πχ Ορονοσία
IV	T κύτταρο	Ag –κυτταρο μεσολαβούμενη επιβραδυνόμενη απελευθέρωση κυτταροκινών και ενεργοποίηση μακροφάγων ή ηωσινοφίλων	Μαντουχ, δερματίτιδα εξ επαφής, απόρριψη μοσχεύματος, χρόνιο άσθμα

αλλεργιογόνα

Μεγάλες γλυκοπρωτεΐνες,
μη κοινή δομή αμινοξέων



Τύπος I (άμεση) υπερευαισθησία

Το αλλεργιογόνο εισέρχεται από το αναπνευστικό, το δέρμα, το γαστρεντερικό ή αιματογενώς

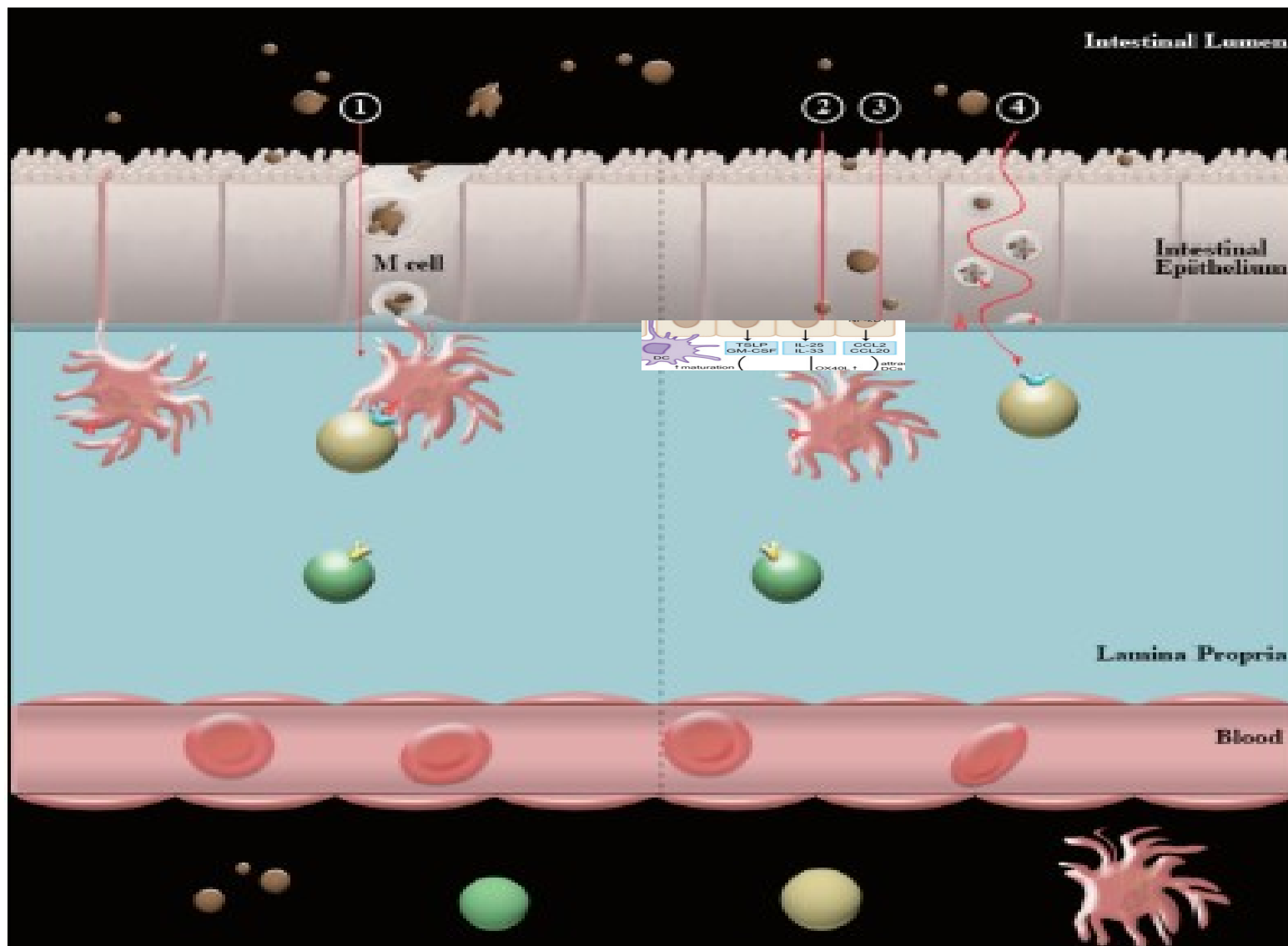
Η παραγωγή ανοσοσφαιρίνης IgE από τα B λεμφοκύτταρα σε απάντηση της διέγερσης των Th2 λεμφοκυττάρων μετά από την παρουσία αντιγόνου που ονομάζουμε αλλεργιογόνο.

Η ανοσολογική απάντηση μπορεί να είναι συστηματική ή τοπική

Είσοδος αλλεργιογόνου



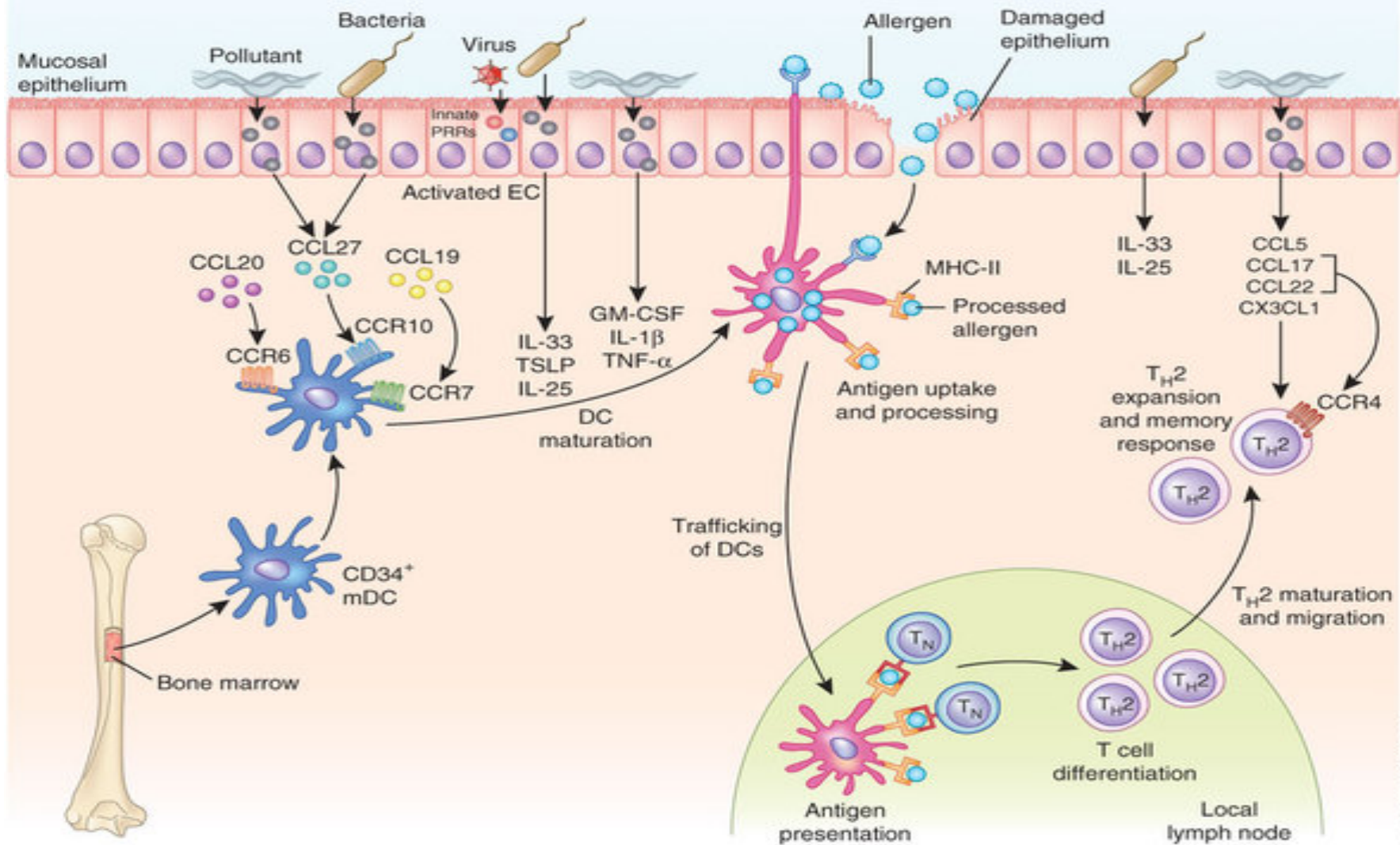
1^η φάση αλλεργικής αντίδρασης (AA): Είσοδος από επιθηλιακό φραγμό



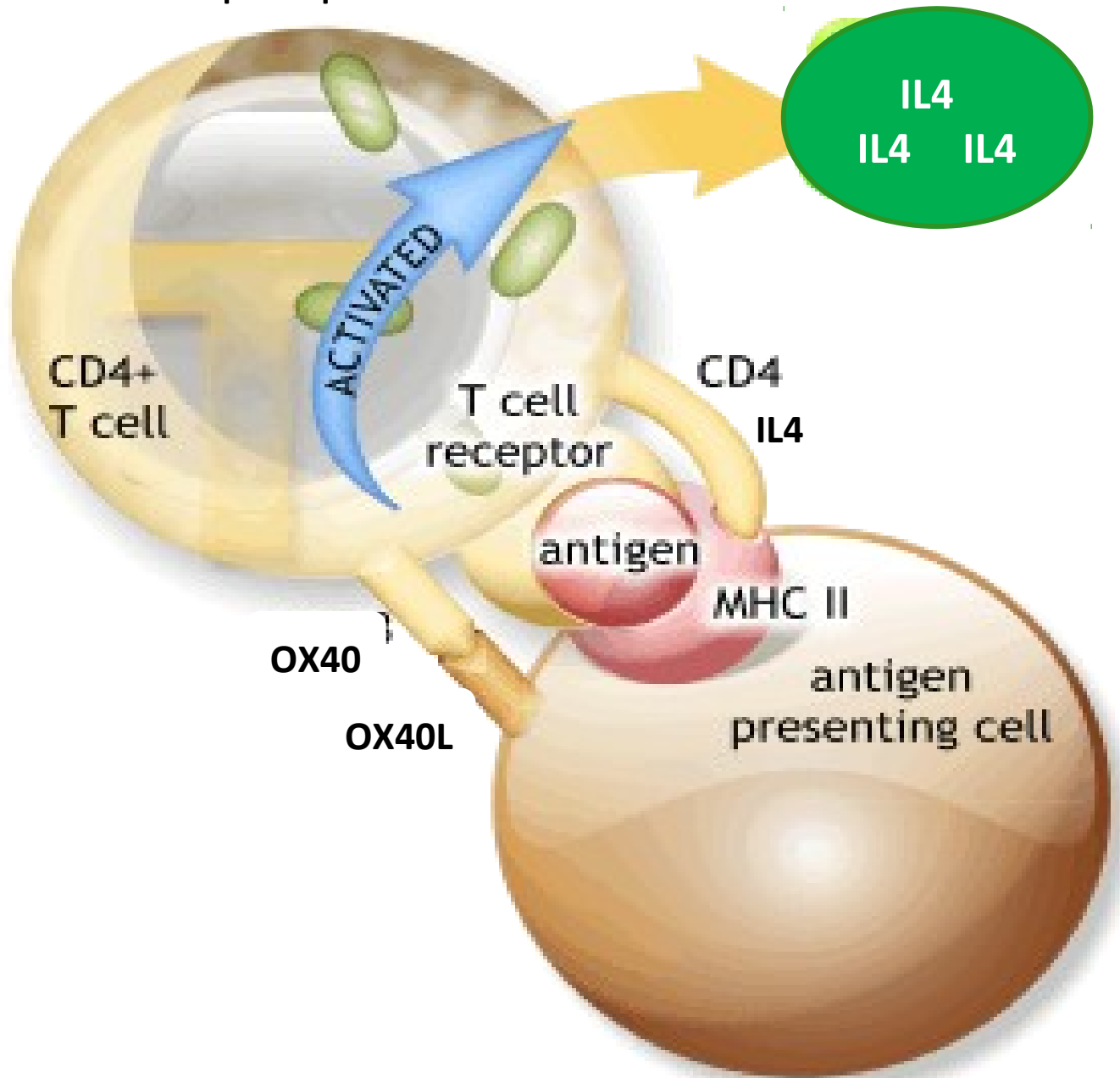
Τύποι αλλεργιογόνων ανάλογα με τρόπο δράσης

- Ενεργοποιούν ανοσολογική αλλεργική φλεγμονή με την βοήθεια των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων επιδρώντας στα Τ λεμφοκύτταρα
- Μερικά όπως τα ακάρεα της οικιακής σκόνης έχουν πρωτεολυτικές ιδιότητες και διασπούν το επιθηλιακό φραγμό και ελευθερώνουν Th2 κυτταροκίνες
- Ενεργοποιούν το επιθήλιο το οποίο παράγει κυτταροκίνες φυσικής ανοσίας και ενεργοποιούν το δενδριτικό ή μαστικό κύτταρο
- Τα επαγγελματικά αλλεργιογόνα συνίστανται σε μακρο ή μικρο μόρια (μέταλλα, αμίνες, πρωτεΐνες ζώων, βιολογικά ένζυμα, άλατα) ή φάρμακα τα οποία μπορούν να διεγείρουν τα μαστοκύτταρα αφού συνδεθούν με απτίνες.

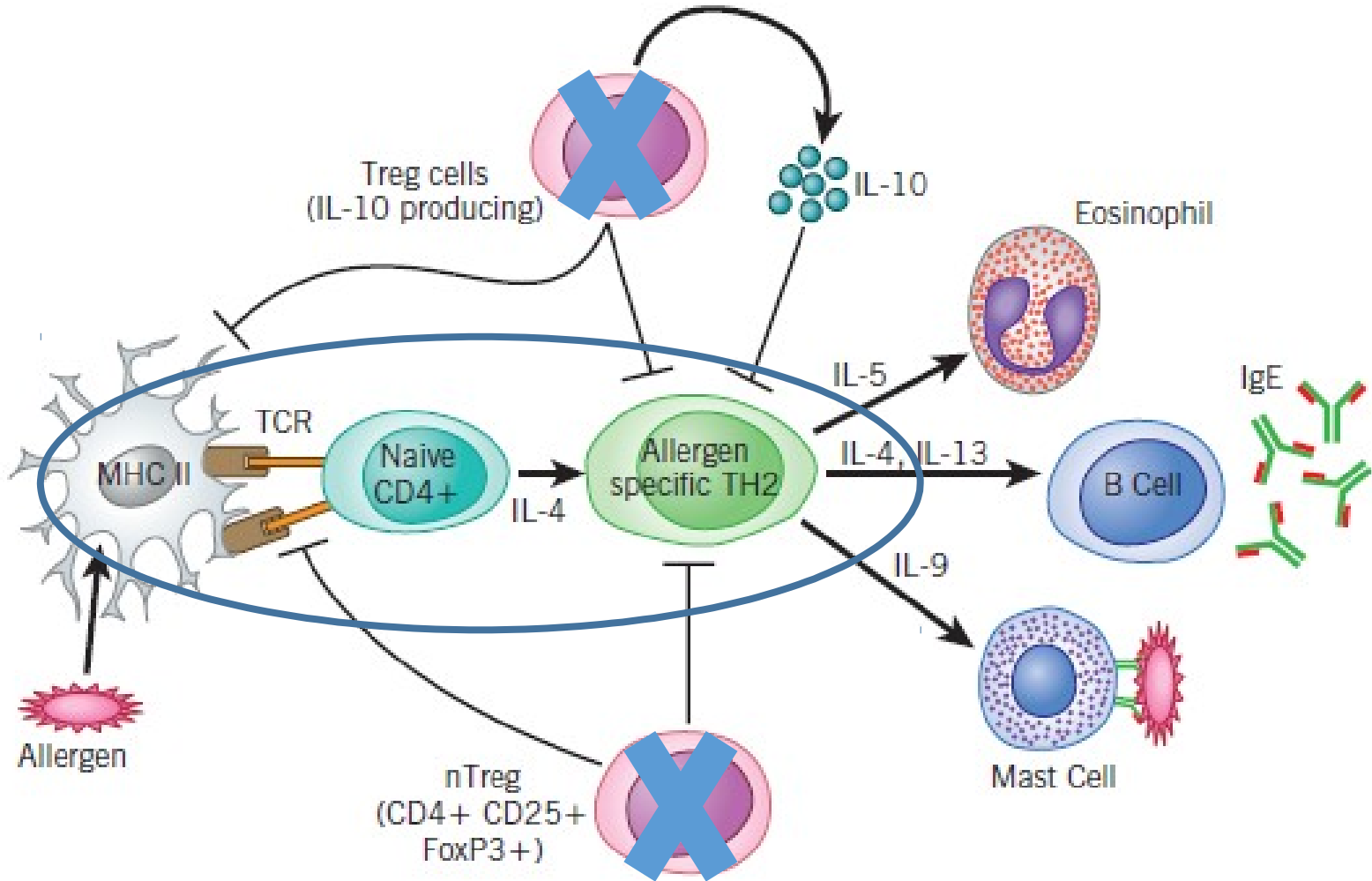
2^η φάση ΑΑ : Αντιγονοπαρουσίαση- Διέγερση Τ λεμφοκυττάρων



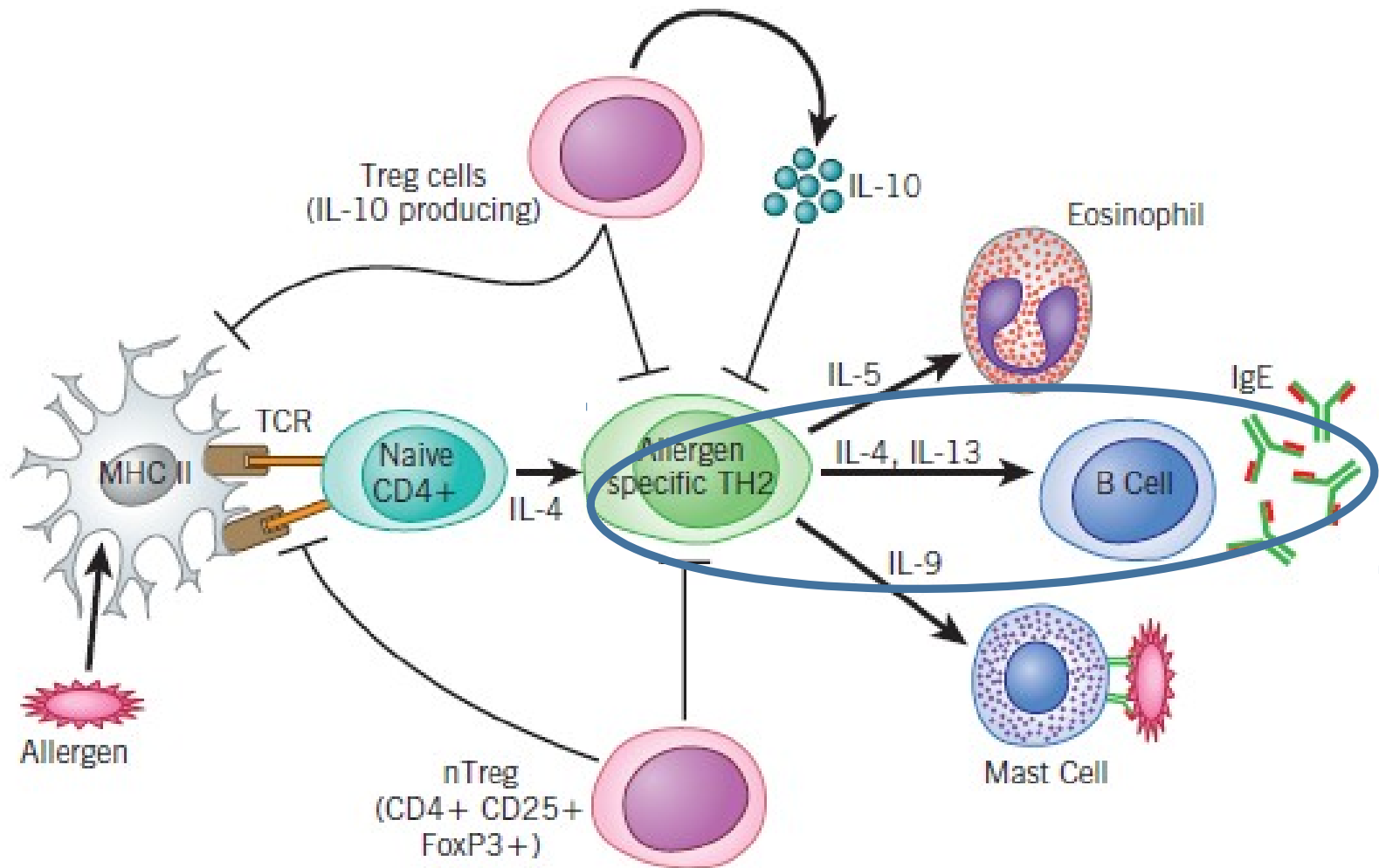
2^η φάση ΑΑ : ΑΝΤΙΓΟΝΟΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ



2^η φαση ΑΑ : Διέγερση Τ λεμφοκυττάρων-καταστολή ρυθμιστικών



3^η φάση ΑΑ: ενεργοποίηση Β λεμφοκυττάρων



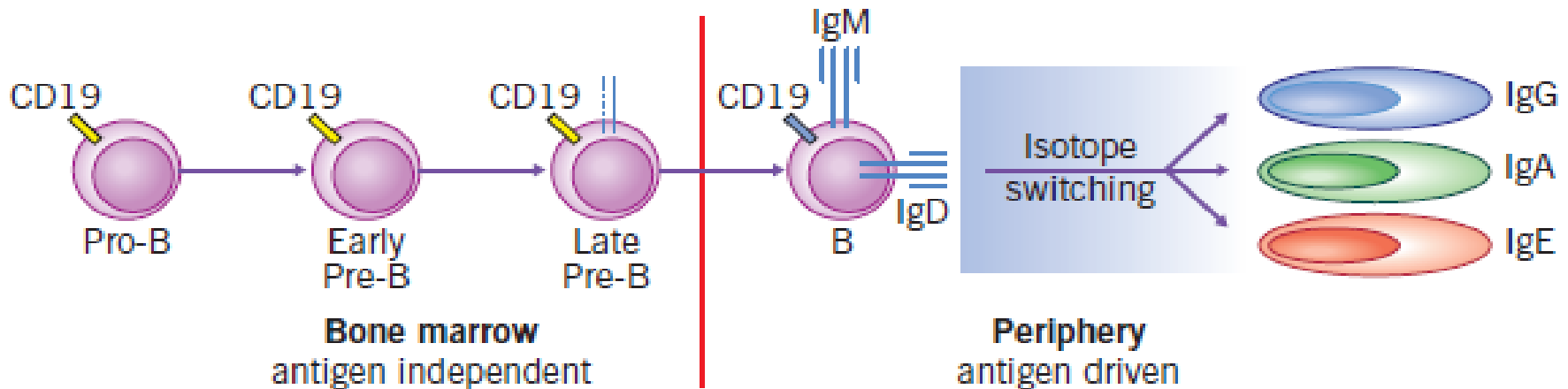
Διαφοροποίηση και ωρίμανση των Β λεμφοκυττάρων

1^η ΦΑΣΗ

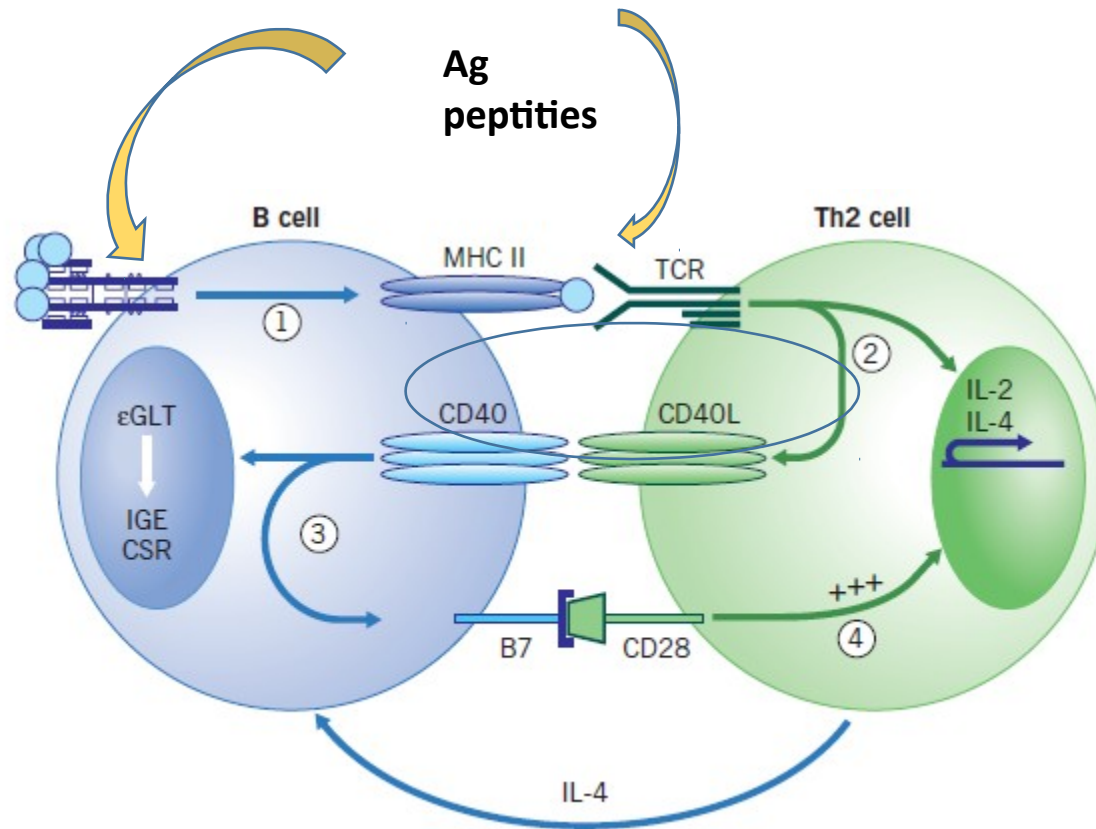
- Αντιγόνο ανεξάρτητη
- Μυελός των οστών
- Πηγή κυττάρων με ποικίλη ειδικότητα

2^η ΦΑΣΗ

- Αντιγόνο εξαρτώμενη
- T cell εξαρτώμενη
- Περιφέρεια
- σαφής ειδικότητα
- Παραγωγή ανοσοσφαιρινών



Παραγωγή ειδικής IgE (IGE switching)

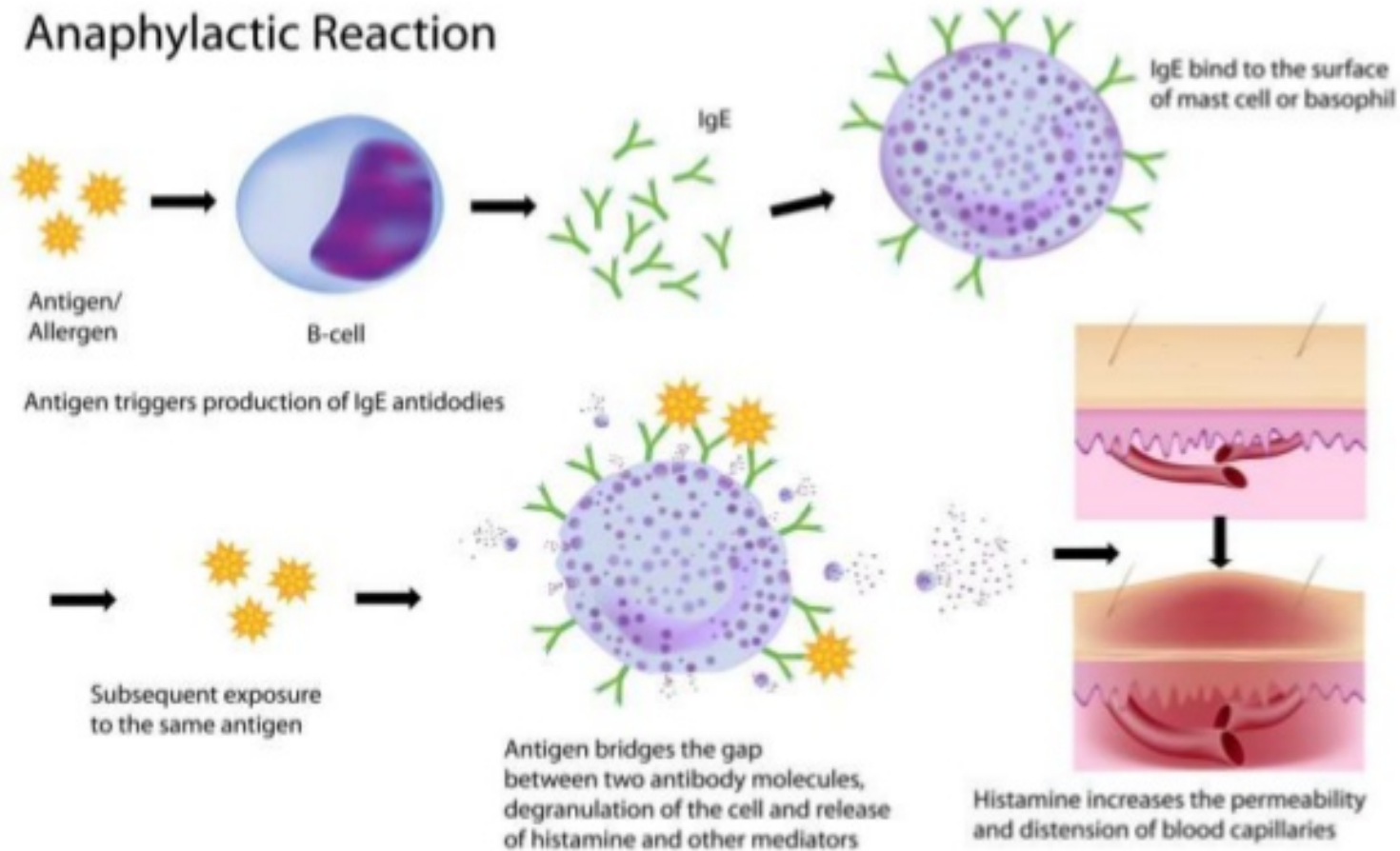


CD40= activation molecular not present on resting T cell. Continuously expresses in b cells

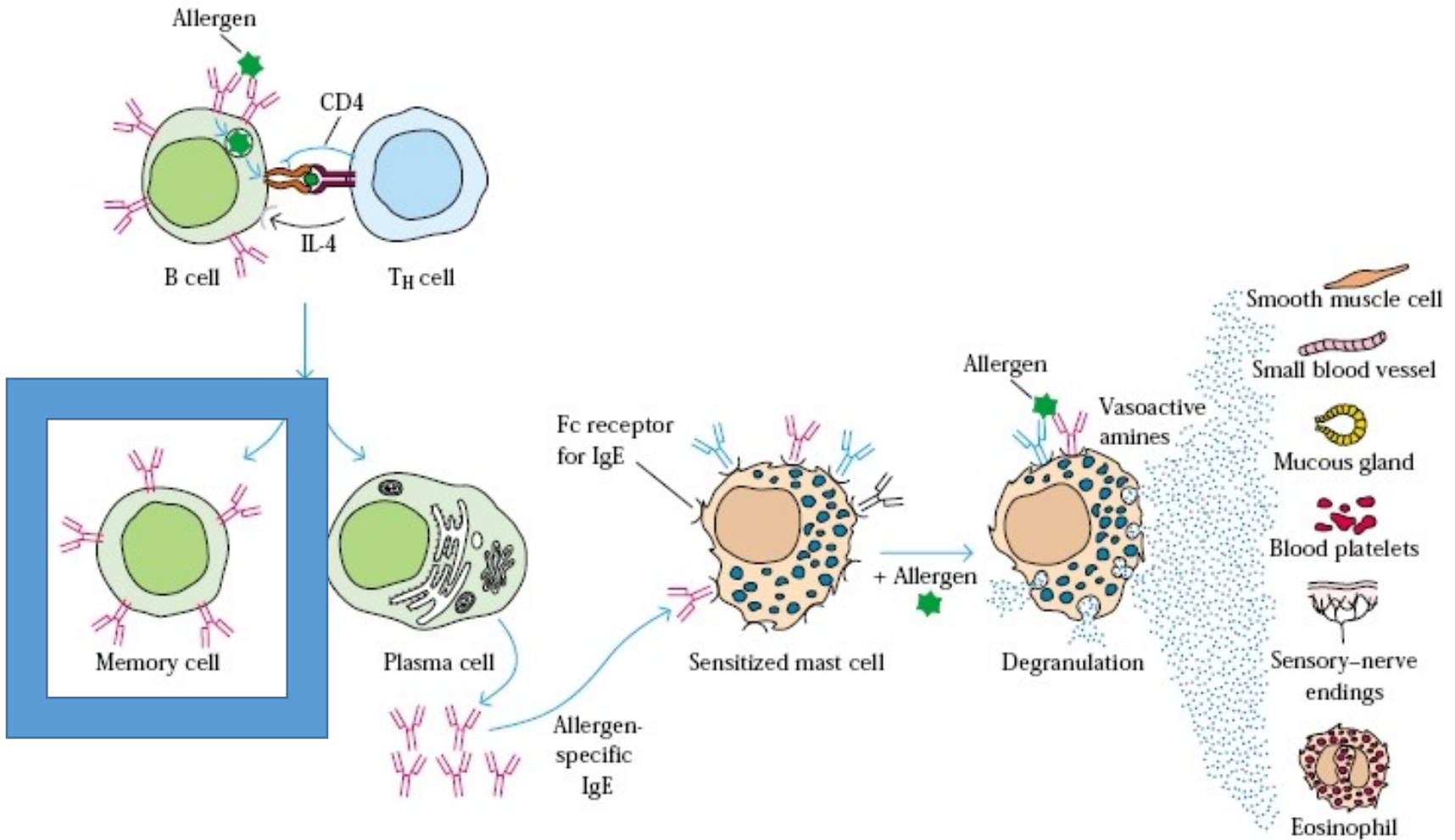
In the case of IgE, the combined effects of signals provided by IL-4 and/or IL-13 secreted by activated T cells and by CD40 ligand (CD154) expressed on the surface of those same helper T cells sets this process in motion. Both the cytokine and accessory signals are necessary to efficiently drive switching. Exposure to these stimuli triggers an ordered cascade of events in the nucleus of the responding B cell

4^η φάση ΑΑ: παραγωγή IgE

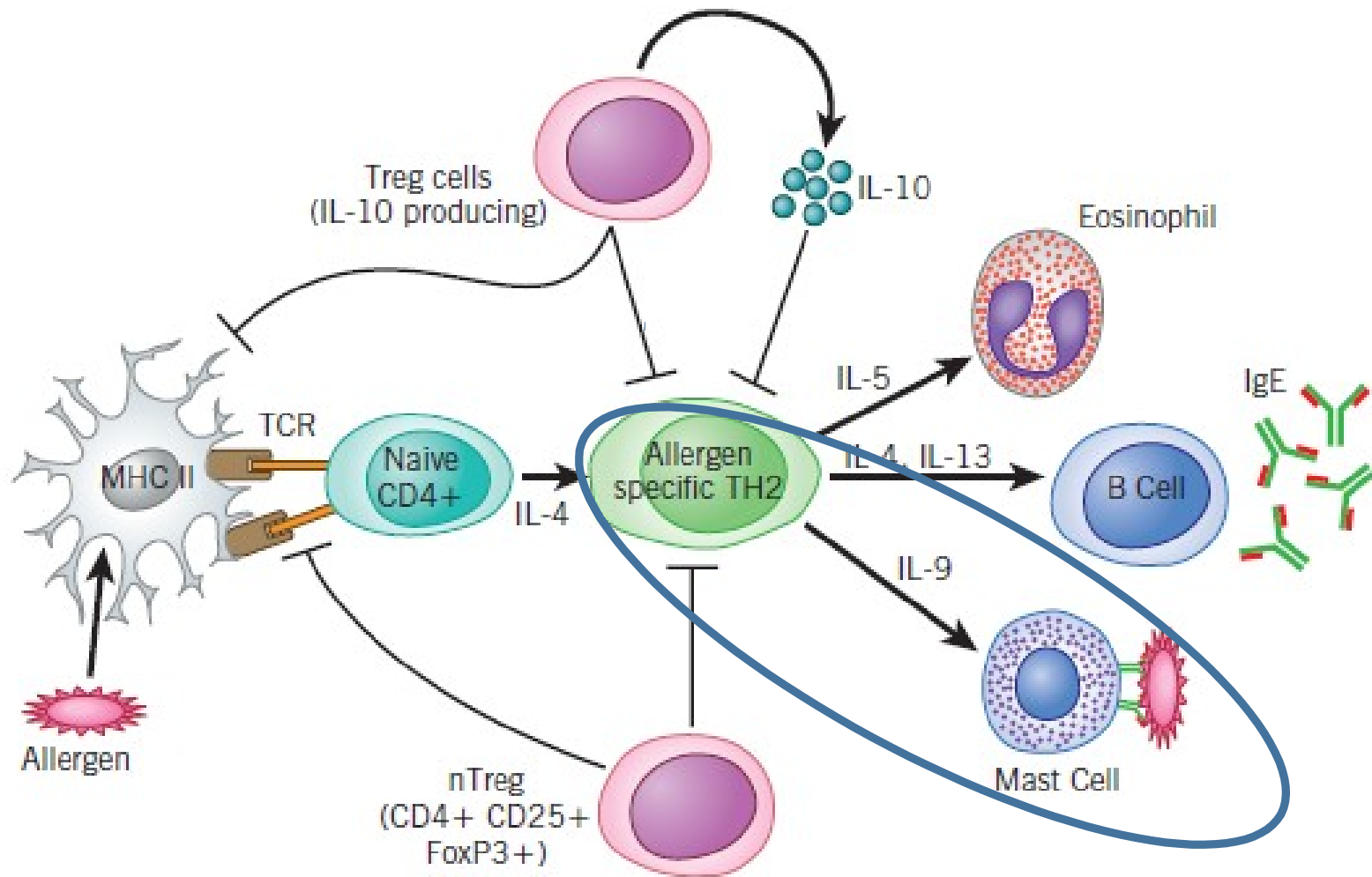
Anaphylactic Reaction



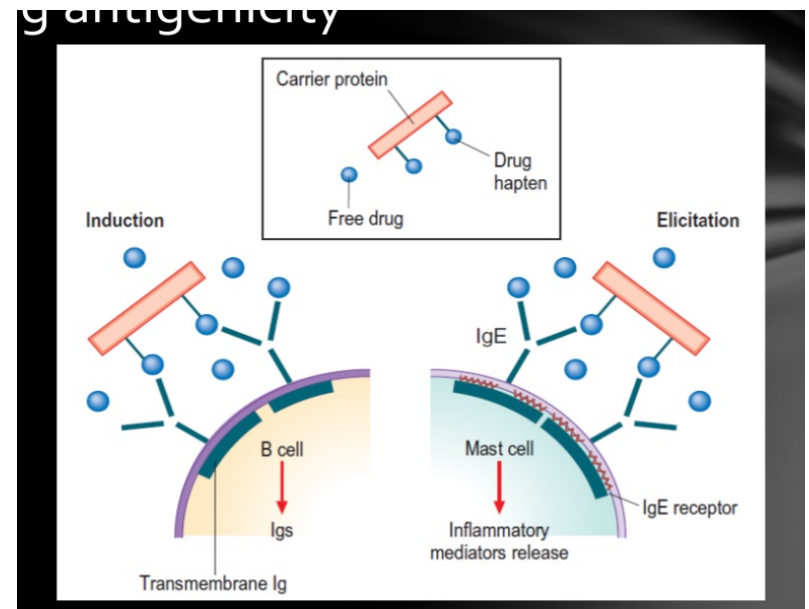
Δεύτερο χτύπημα



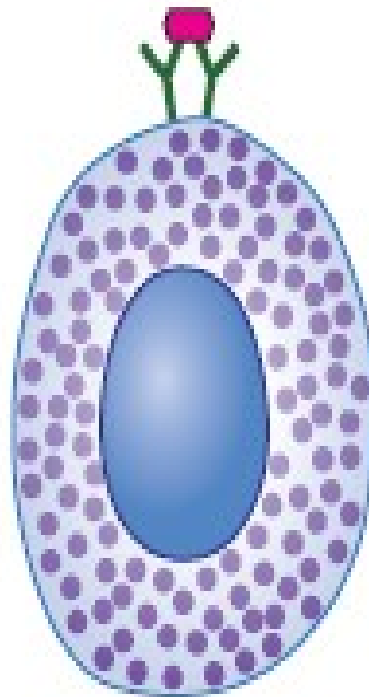
Διέγερση μαστοκυττάρων



Διέγερση μαστοκυττάρων- αποκοκκίωση



Mast cell



Preformed

Histamine
Proteases
Proteoglycans
TNF- α

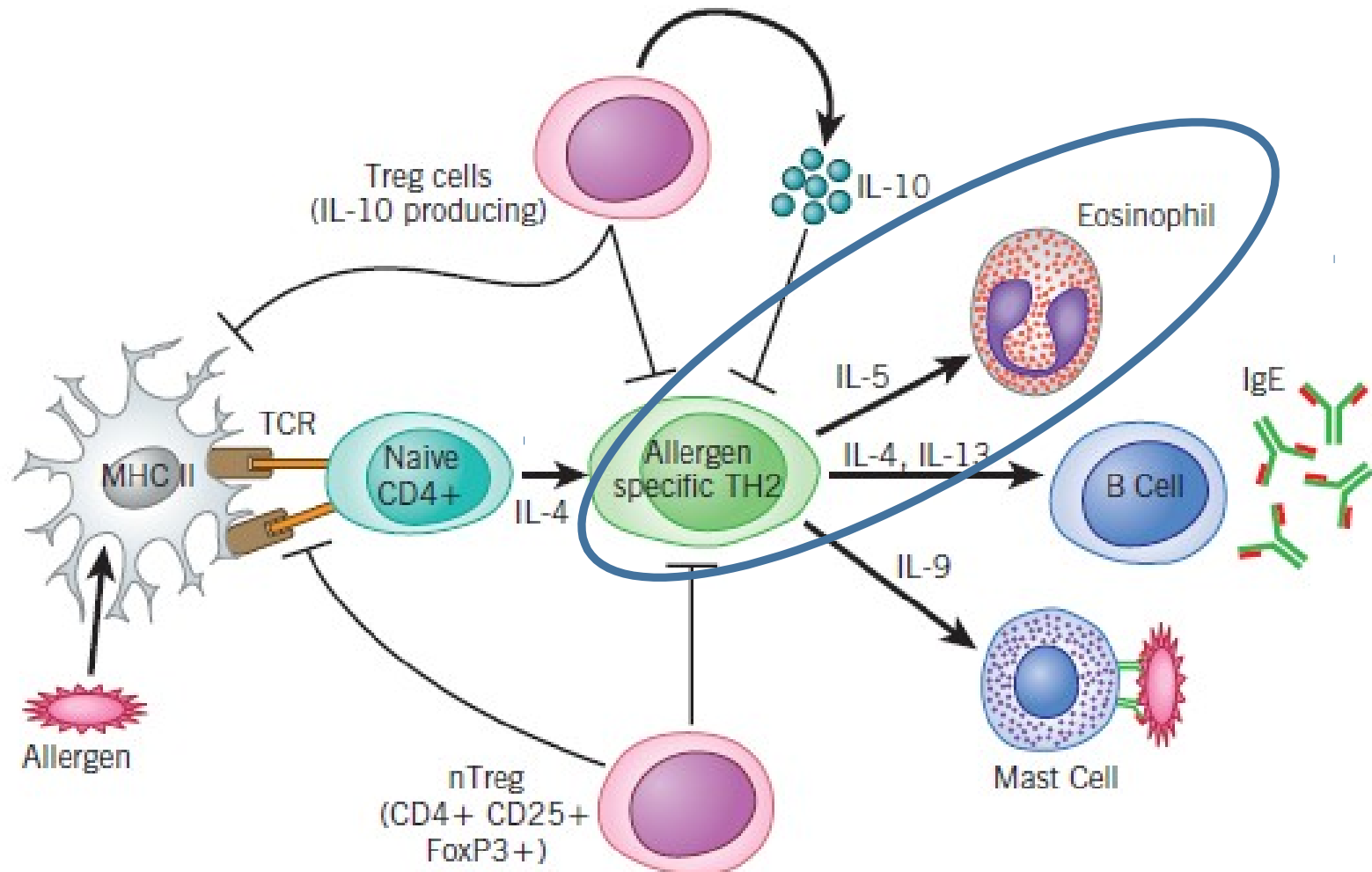
Newly generated

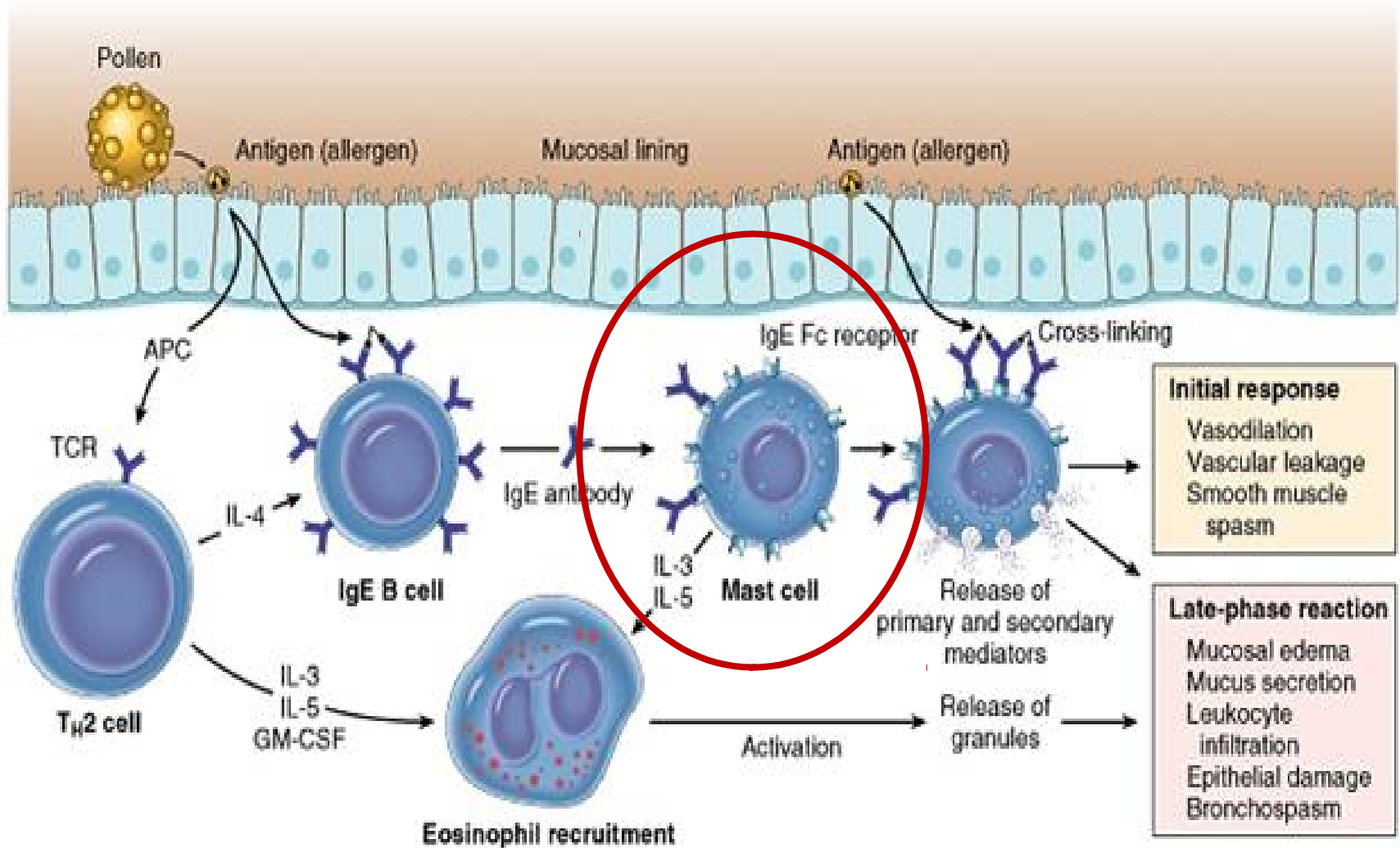
Cysteinyl leukotrienes
PGD₂

Transcribed

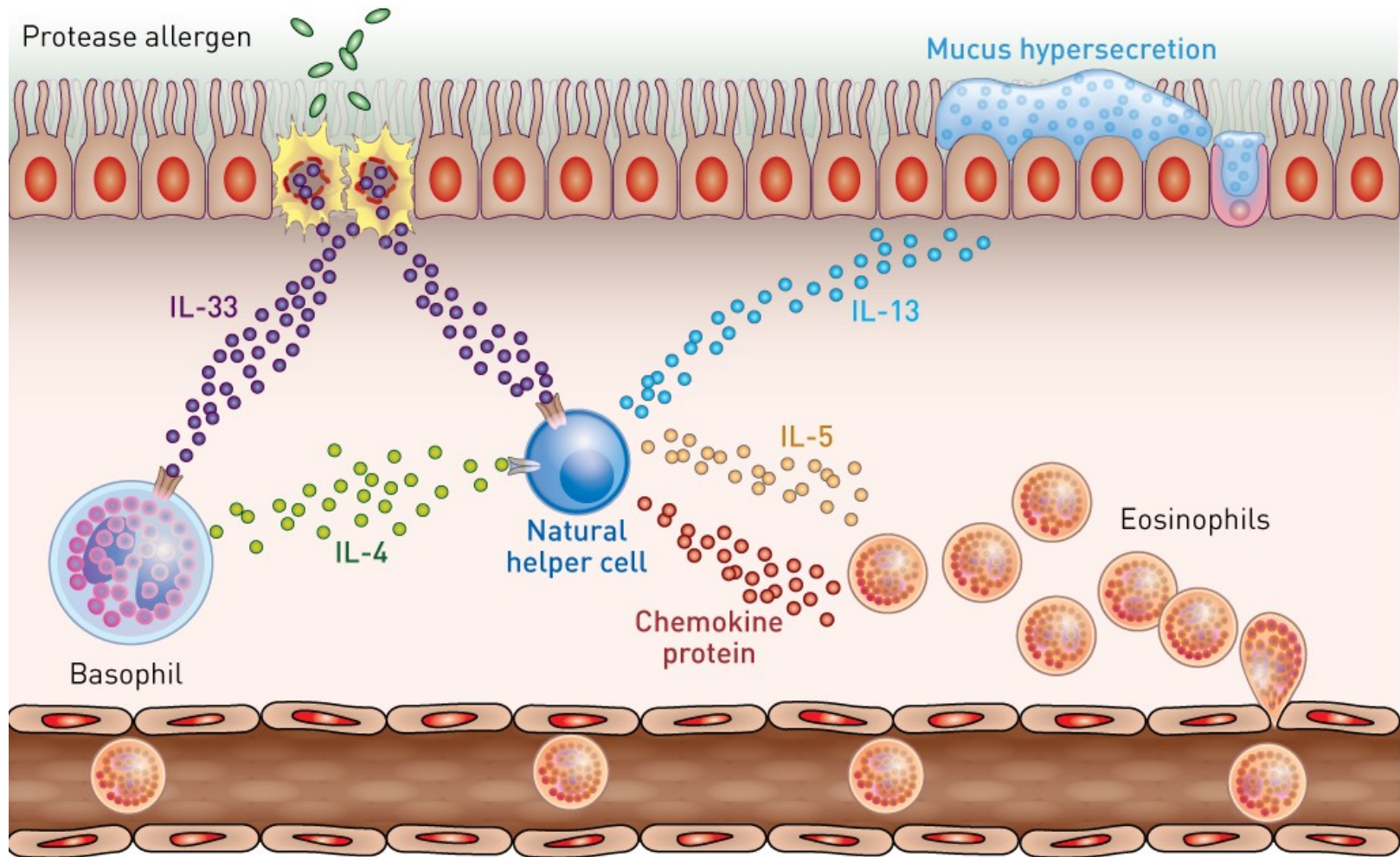
IL-3
IL-4
IL-5 MIP-1 α
IL-6 MIP-1 β
IL-8 MCP-1
IL-9 TNF- α
IL-11 TGF- β
IL-13

Διέγερση ηωσινοφίλων





Διέγερση ηωσινοφίλων



Πρώιμη και όψιμη αλλεργική αντίδραση

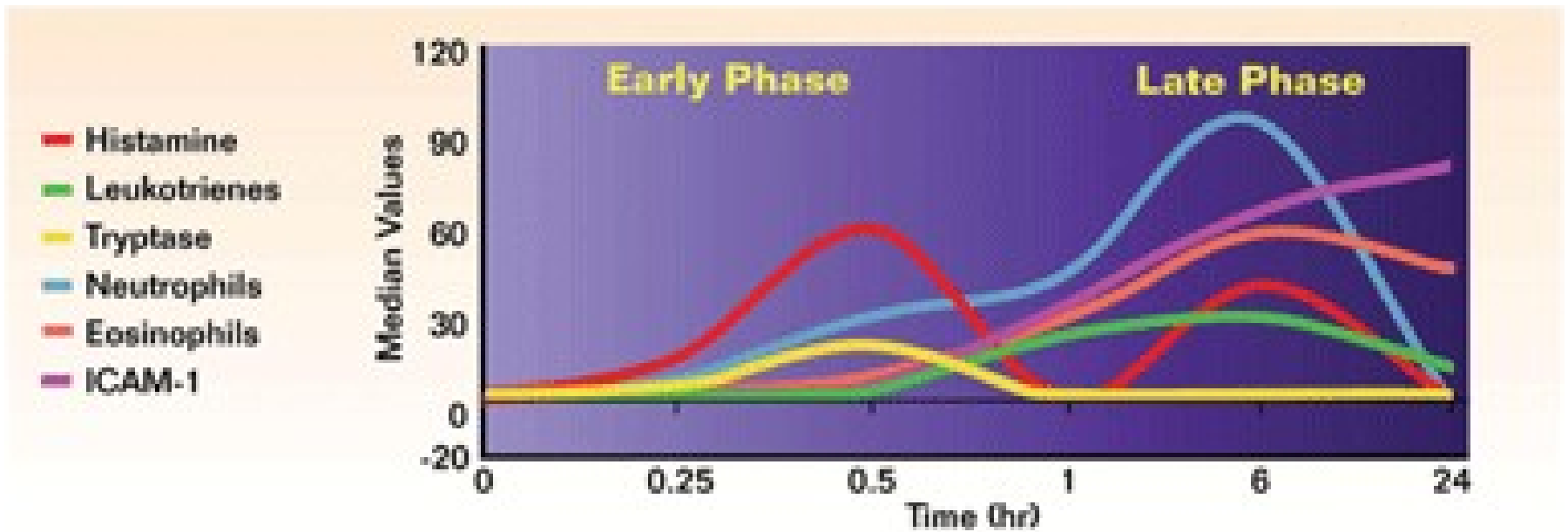
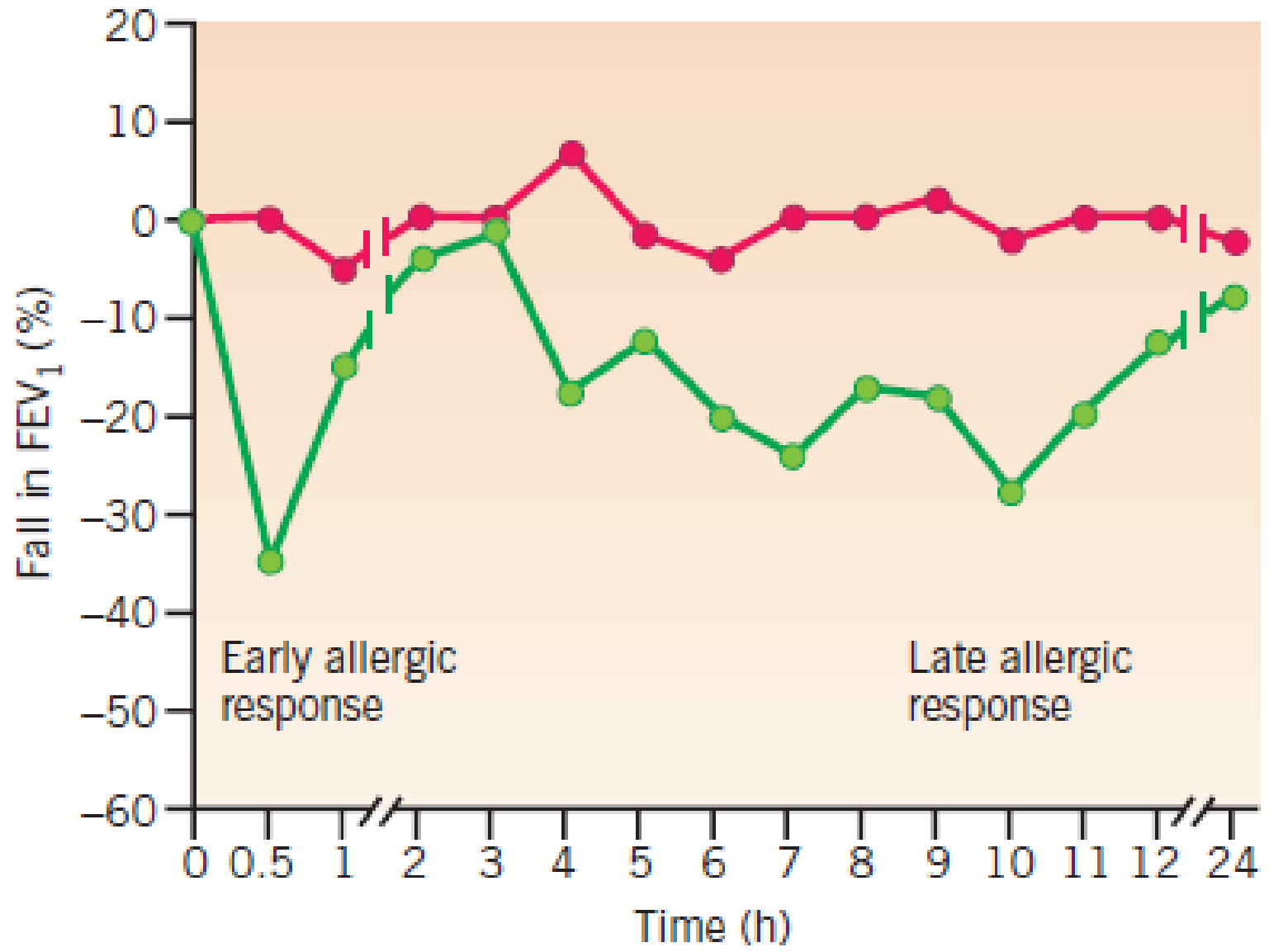
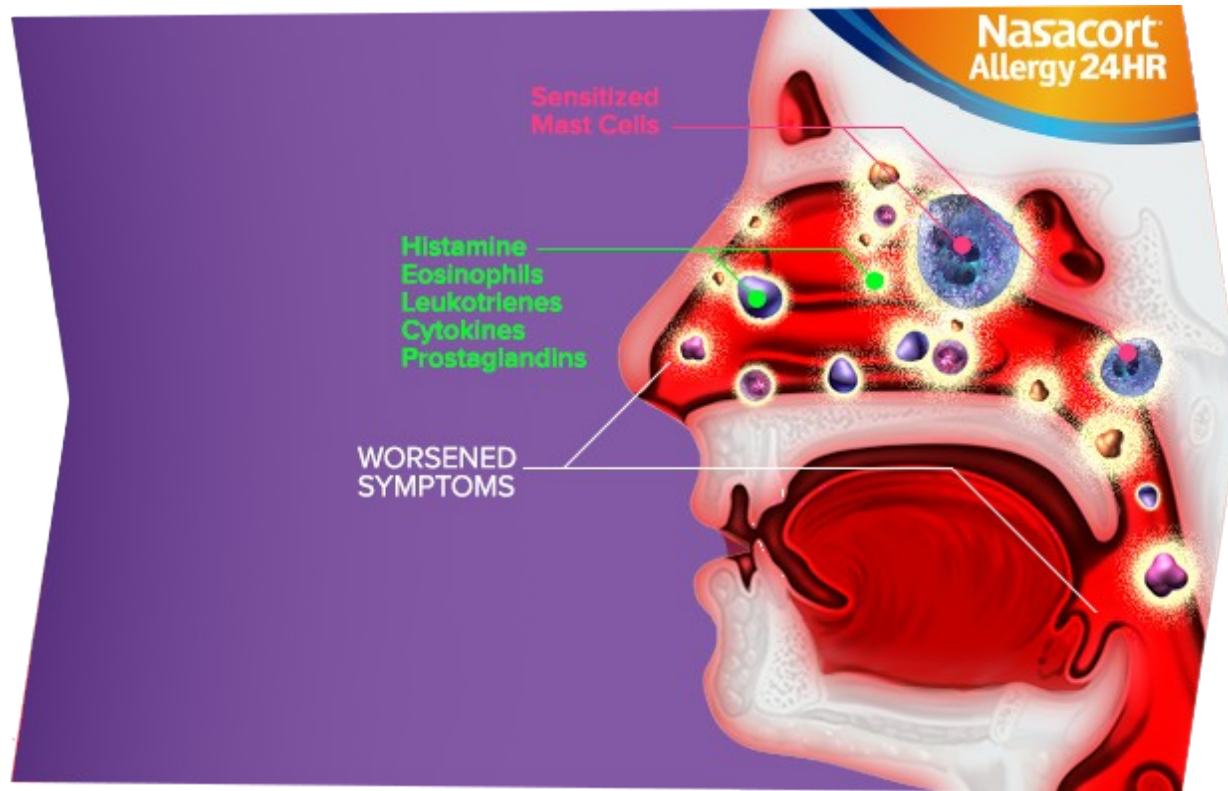


Figure 2. Time course of selected inflammatory mediators.

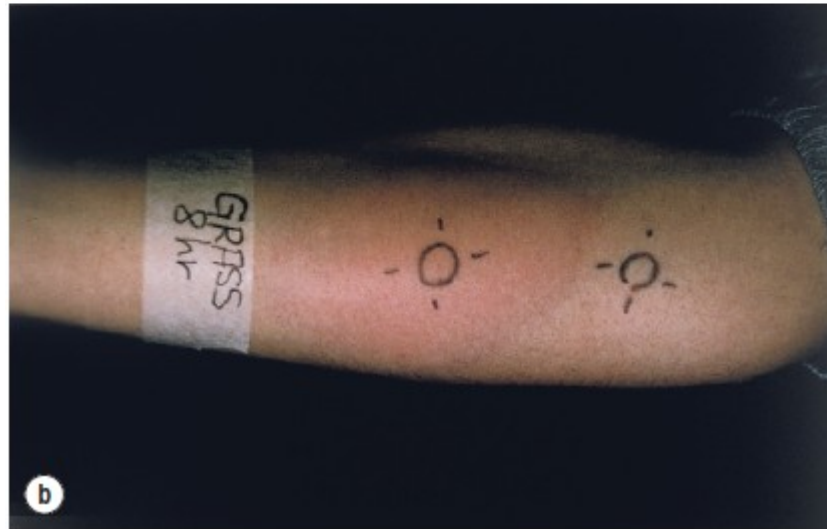
Πρώιμη και όψιμη αλλεργική αντίδραση : ΑΣΘΜΑ



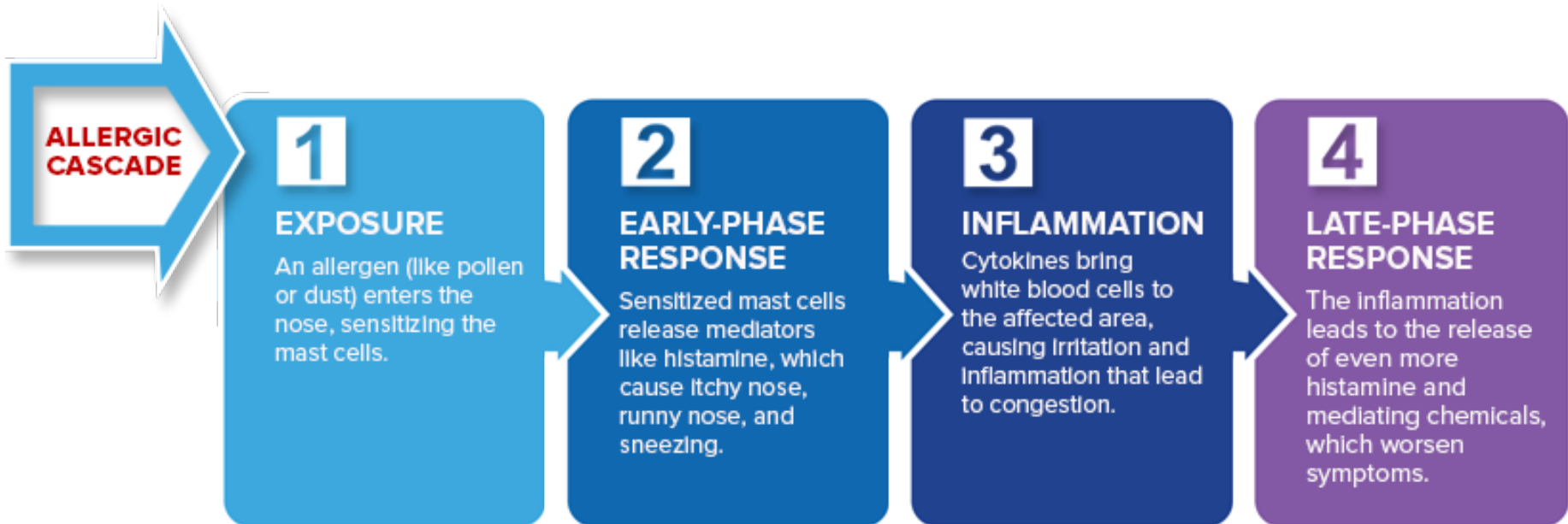
Πρώιμη και όψιμη αλλεργική αντίδραση: ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΡΙΝΙΤΙΔΑ



Πρώιμη και όψιμη αλλεργική αντίδραση : ΔΕΙΓΜΑ ΕΝΤΟΜΩΝ



Τύπου I

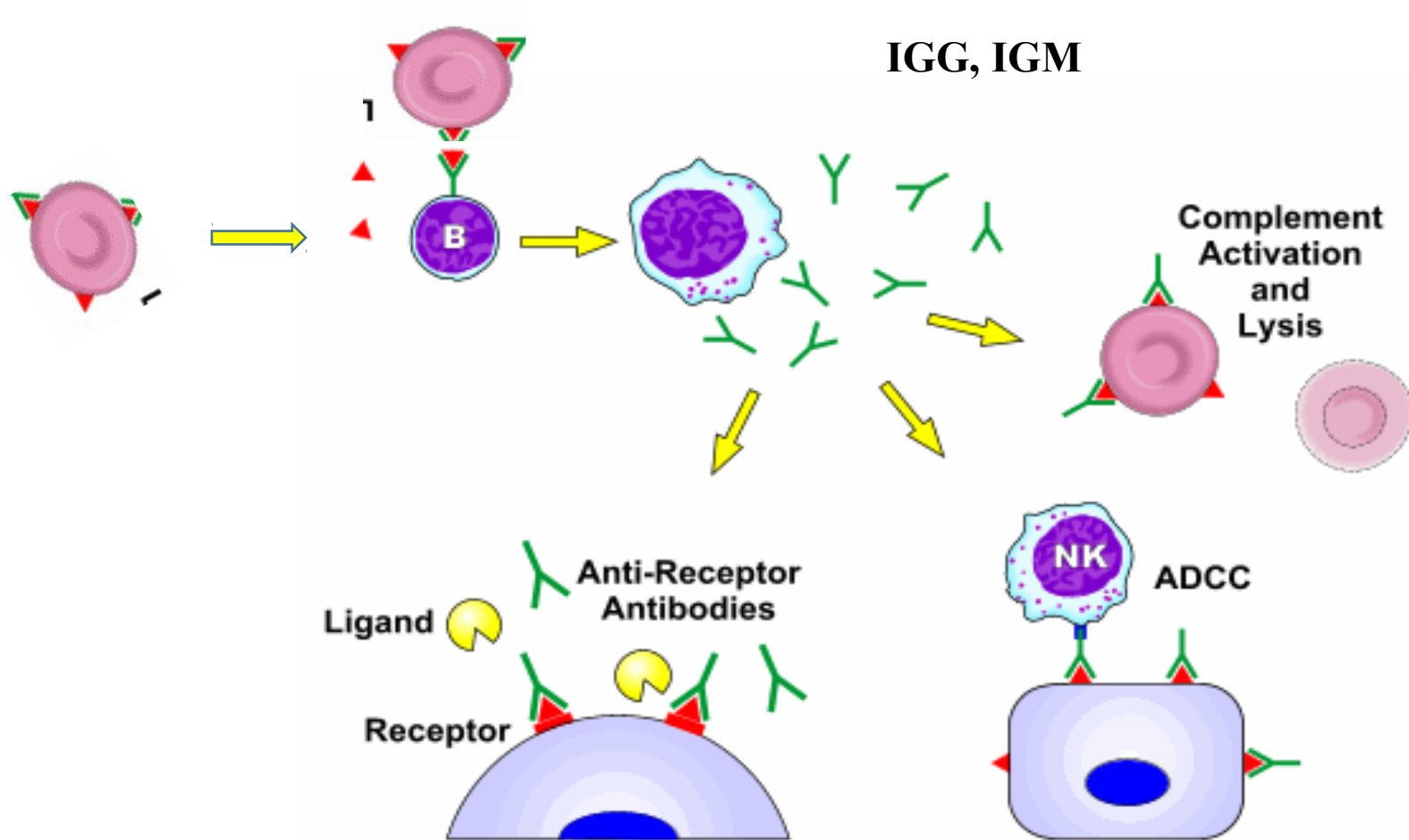


ΚΥΡΙΑ ΥΠΕΥΘΥΝΑ ΜΟΡΙΑ ΤΥΠΟΥ Ι ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

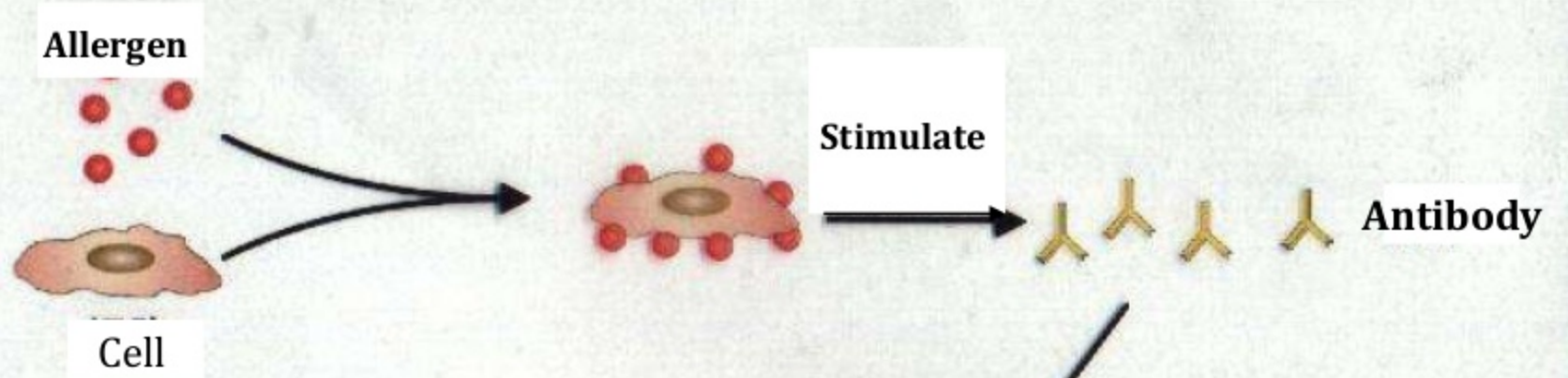
- ΙGE
- Ισταμίνη
- Ιντερλευκίνες (IL4, IL5, IL9)
- Κυτταροκίνες
- χημειοκίνες

ΤΥΠΟΣ	ΜΕΣΟΛΑΒΗΤΗΣ	ΑΠΑΝΤΗΣΗ	παραδείγματα
I	IgE	Άμεση απελευθέρωση ισταμίνης	Αναφυλαξία, Αλλεργική ρινίτιδα, άσθμα, τροφική αλλεργία, φαρμακευτική αλλεργία
II	IgG, IgM (κύτταρο-Ag)	Ενεργοποίηση συμπληρώματος - καταστροφή κυττάρου	Ασυμβατότητα ομάδας αίματος, αιμολυτική νόσος νεογνού, φαρμακευτική αλλεργία
III	Ag-Ab	Ανοσοσύμπλεγμα – ενεργ συμπληρώματος-συσσώρευση πολυμορφοκυττάρων-ιστική βλάβη	Τοπική Αντίδραση Αρθου (Arthus) πχ πνευμονίτιδα εξ ‘ υπερευαισθησίας, σπειραματονεφρίτιδα, ΡΑ, ΣΕΛ Συστηματική πχ Ορονοσία
IV	T κύτταρο	Ag –κύτταρο μεσολαβούμενη επιβραδυνόμενη απελευθέρωση κυτταροκινών και ενεργοποίηση μακροφάγων ή ηωσινοφίλων	Μαντουξ, δερματίτιδα εξ επαφής, απόρριψη μοσχεύματος, χρόνια άσθμα

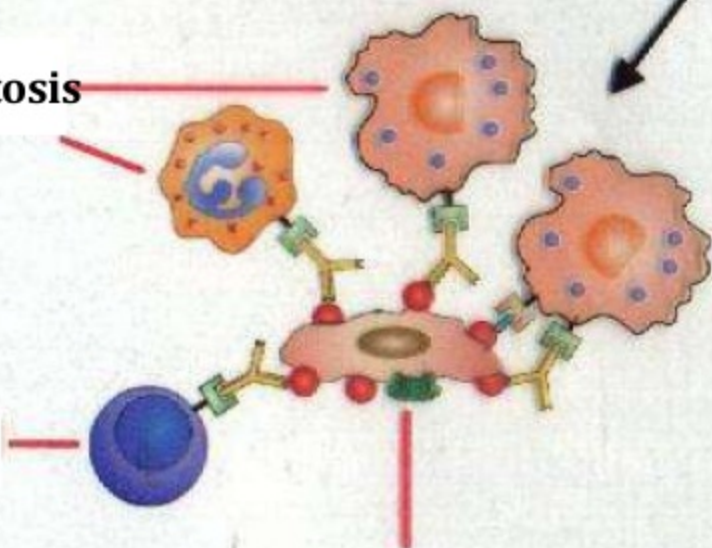
Τύπος II



ADCC :antibody dependent cell-mediated cytotoxicity



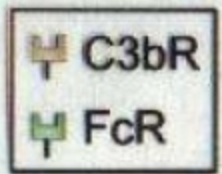
A. Opsonic phagocytosis



Combined opsonic activities

D. ADCC of NK

C. Effect of complement



Cell injury ways of type II hypersensitivity



ΤΥΠΟΣ	ΜΕΣΟΛΑΒΗΤΗΣ	ΑΠΑΝΤΗΣΗ	παραδείγματα
I	IgE	Άμεση απελευθέρωση ισταμίνης	Αναφυλαξία, Αλλεργική ρινίτιδα, άσθμα, τροφική αλλεργία
II	IgG, IgM (κυτταρο-Ag)	Ενεργοποίηση συμπληρώματος - καταστροφή κυττάρου	Ασυμβατότητα ομάδας αίματος, αιμολυτική νόσος νεογνού, φαρμακευτική αλλεργία
III	Ag-Ab	Ανοσοσύμπλεγμα – ενεργ συμπληρώματος- συσσώρευση πολυμορφοκυττάρων- ιστική βλάβη	Τοπική Αντίδραση Αρθου (Arthus) πχ πνευμονίτιδα εξ ‘ υπερευαισθησίας, σπειραματονεφρίτιδα, ΡΑ, ΣΕΛ Συστηματική πχ Ορονοσία (φάρμακα)
IV	T κύτταρο	Ag –κυτταρο μεσολαβούμενη επιβραδυνόμενη απελευθέρωση κυτταροκινών και ενεργοποίηση μακροφάγων ή ηωσινοφίλων	Μαντουχ, δερματίτιδα εξ επαφής, απόρριψη μοσχεύματος, χρόνια άσθμα

Τύπος III

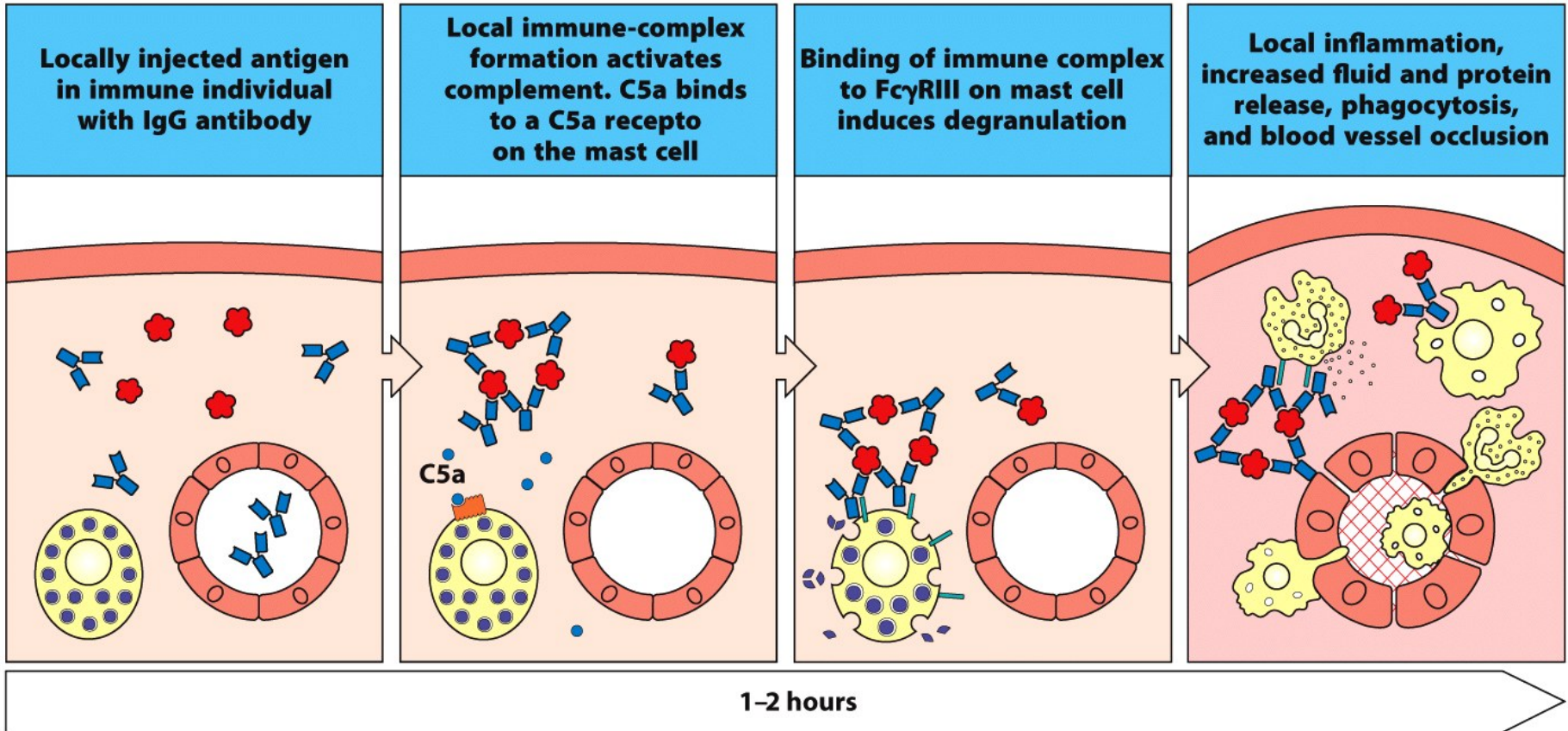


Figure 12.32 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

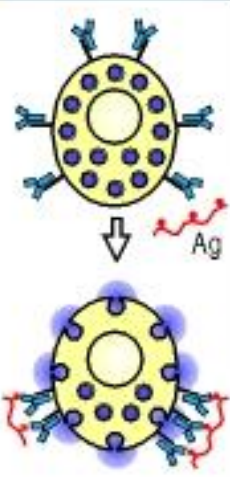
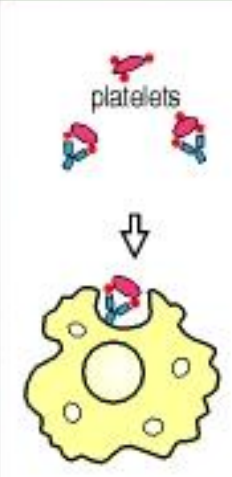
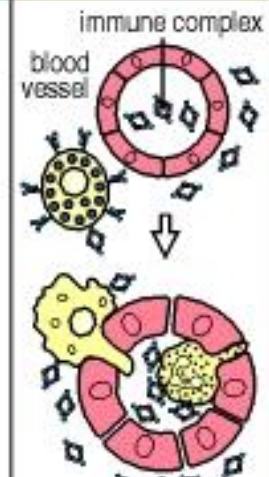
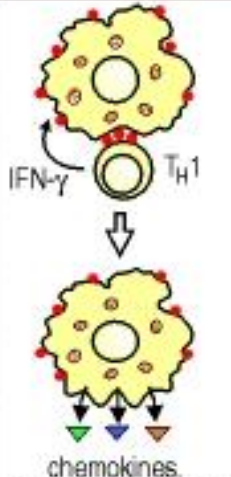
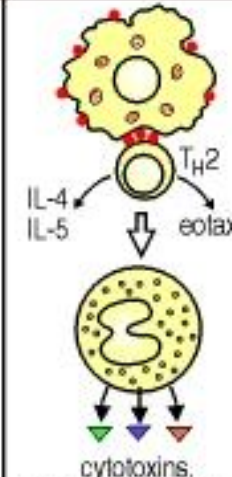
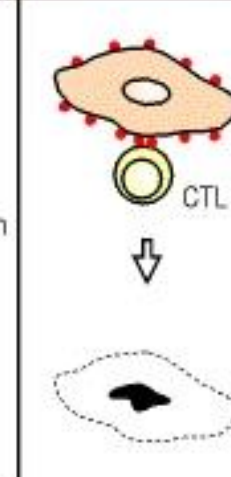
Νόσος από ανοσοσυμπλέγματα

Συστηματική vs Τοπική

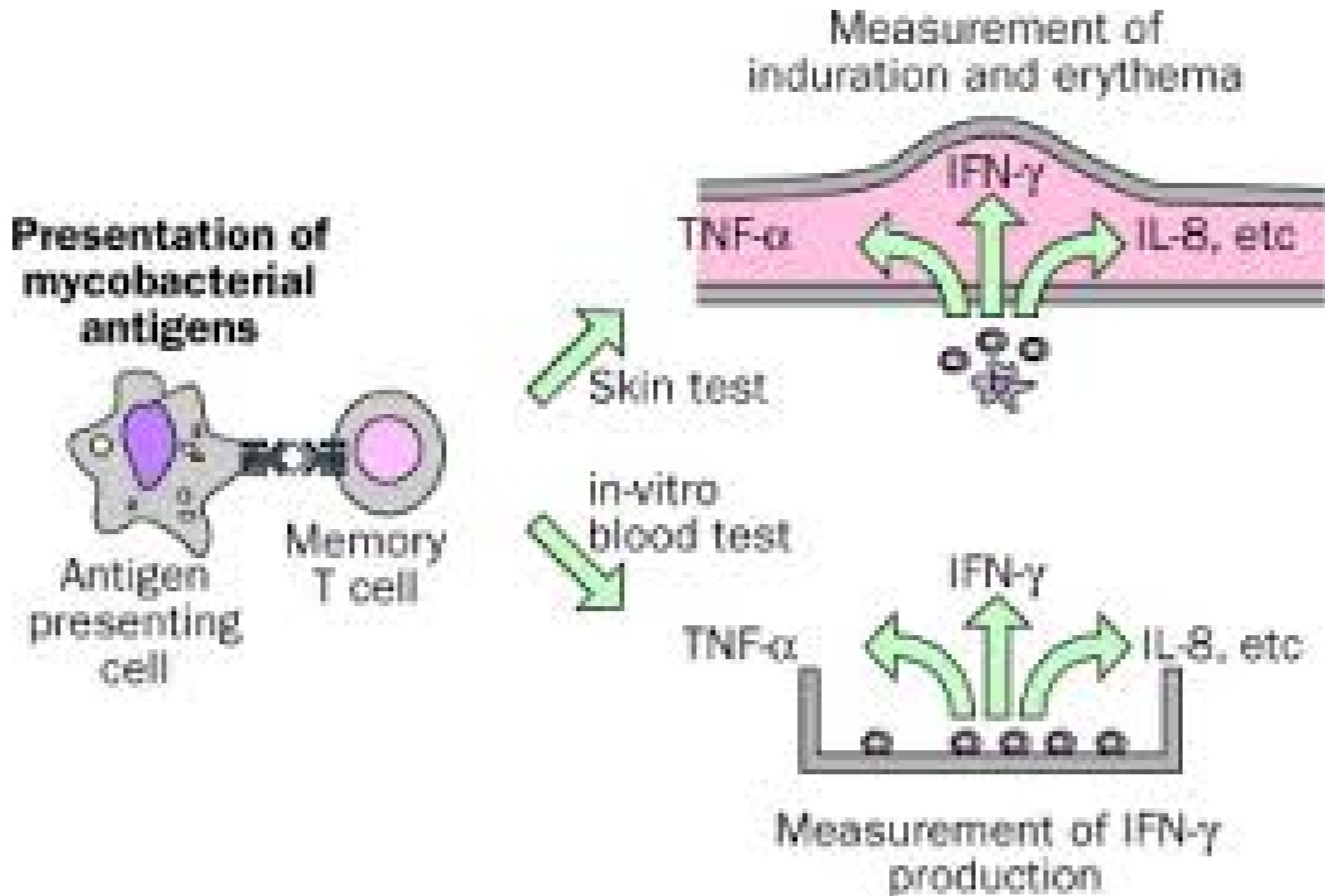
- Συστηματική - Ορονοσία - 10 ημέρες μετα την χορήγηση ζωικού ορού
 - Αγγειίτιδα – Φλεγμονή στα τοιχώματα των αγγείων
 - Σπειραματονεφρίτιδα – Φλεγμονή στη βασική μεμβράνη



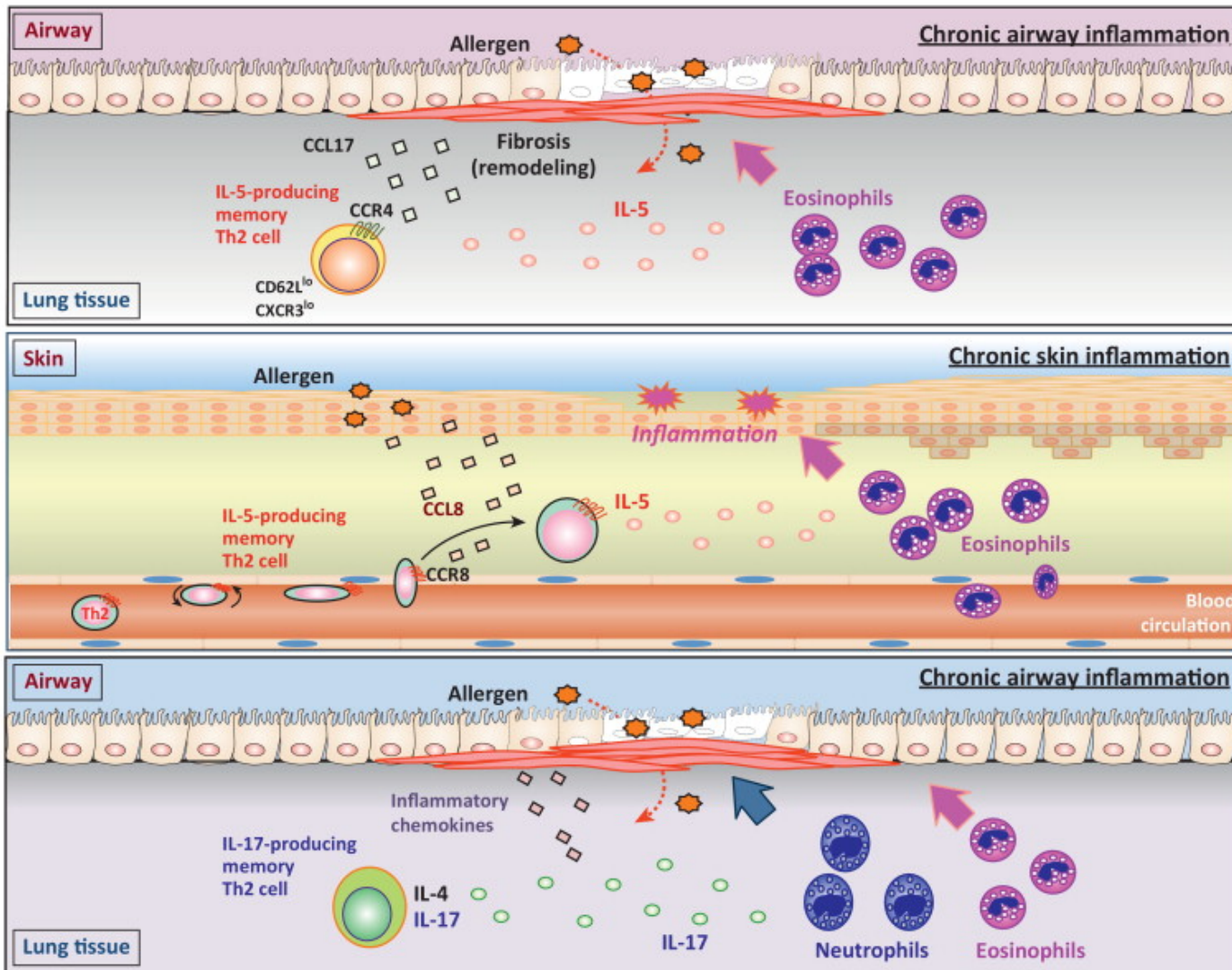
ΤΥΠΟΣ	ΜΕΣΟΛΑΒΗΤΗΣ	ΑΠΑΝΤΗΣΗ	παραδείγματα
I	IgE	Άμεση απελευθέρωση ισταμίνης	Αναφυλαξία, Αλλεργική ρινίτιδα, άσθμα, τροφική αλλεργία, φαρμακα
II	IgG, IgM (κυτταρο-Ag)	Ενεργοποίηση συμπληρώματος - καταστροφή κυττάρου	Ασυμβατότητα ομάδας αίματος, αιμολυτική νόσος νεογνού, φαρμακευτική αλλεργία
III	Ag-Ab	Ανοσοσύμπλεγμα – ενεργ συμπληρώματος-συσσώρευση πολυμορφοκυττάρων-ιστική βλάβη	Τοπική Αντίδραση Αρθου (Arthus) πχ πνευμονίτιδα εξ ' υπερευαισθησίας, σπειραματονεφρίτιδα, ΡΑ, ΣΕΛ Συστηματική πχ Ορονοσία (φαρμακα)
IV	T κύτταρο	Ag –κυτταρο μεσολαβούμενη επιβραδυνόμενη απελευθέρωση κυτταροκινών και ενεργοποίηση μακροφάγων ή ηωσινοφίλων	Mantoux, δερματίτιδα εξ επαφής, απόρριψη μοσχεύματος, χρόνια άσθμα, φάρμακα

	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	Soluble antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism	Mast-cell activation	FcR ⁺ cells (phagocytes, NK cells)	FcR ⁺ cells Complement	Macrophage activation	Eosinophil activation	Cytotoxicity
						
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (e.g., penicillin)	Serum sickness, Arthus reaction	Contact dermatitis, tuberculin reaction	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis	Contact dermatitis

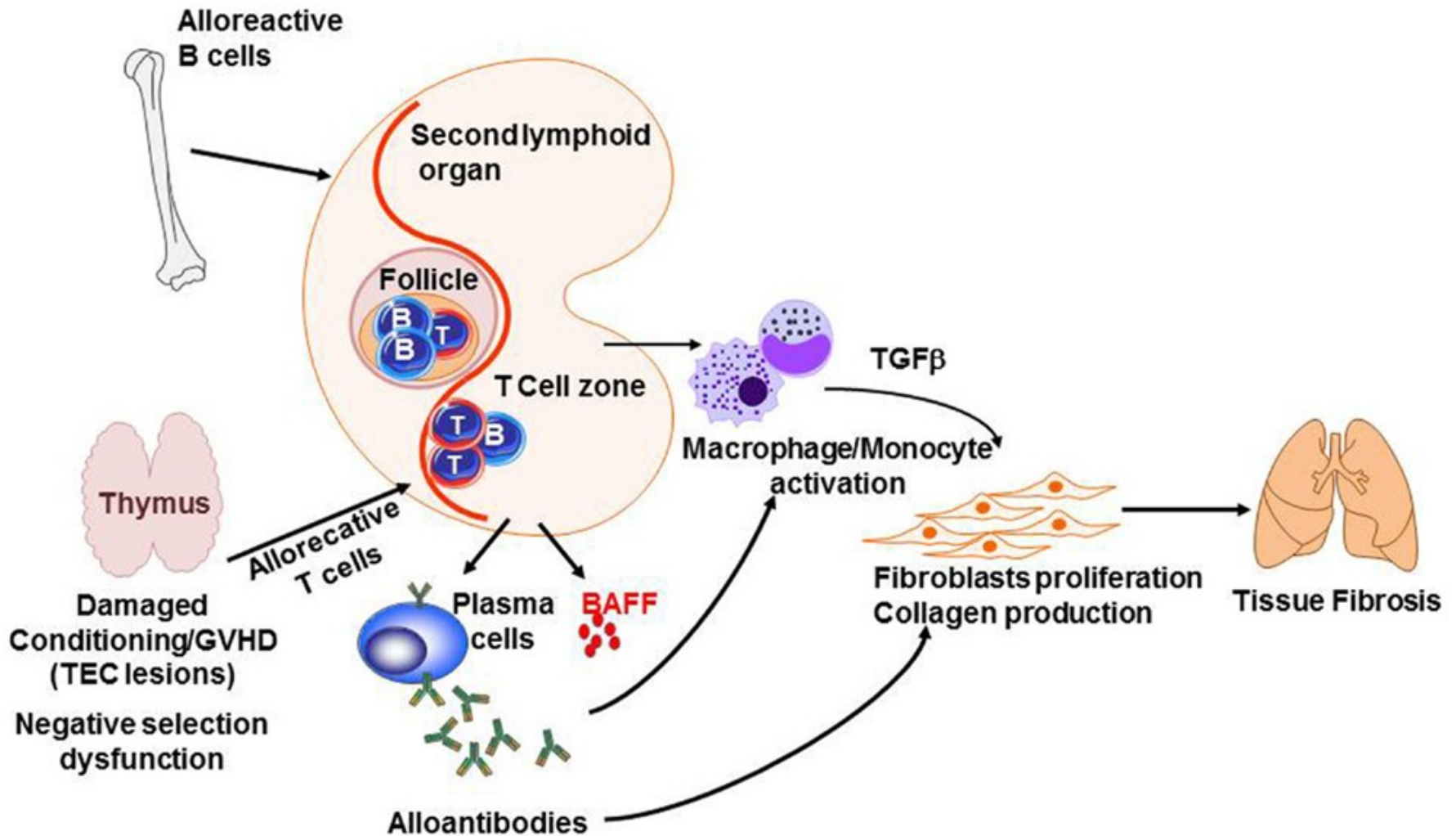
Mantoux test

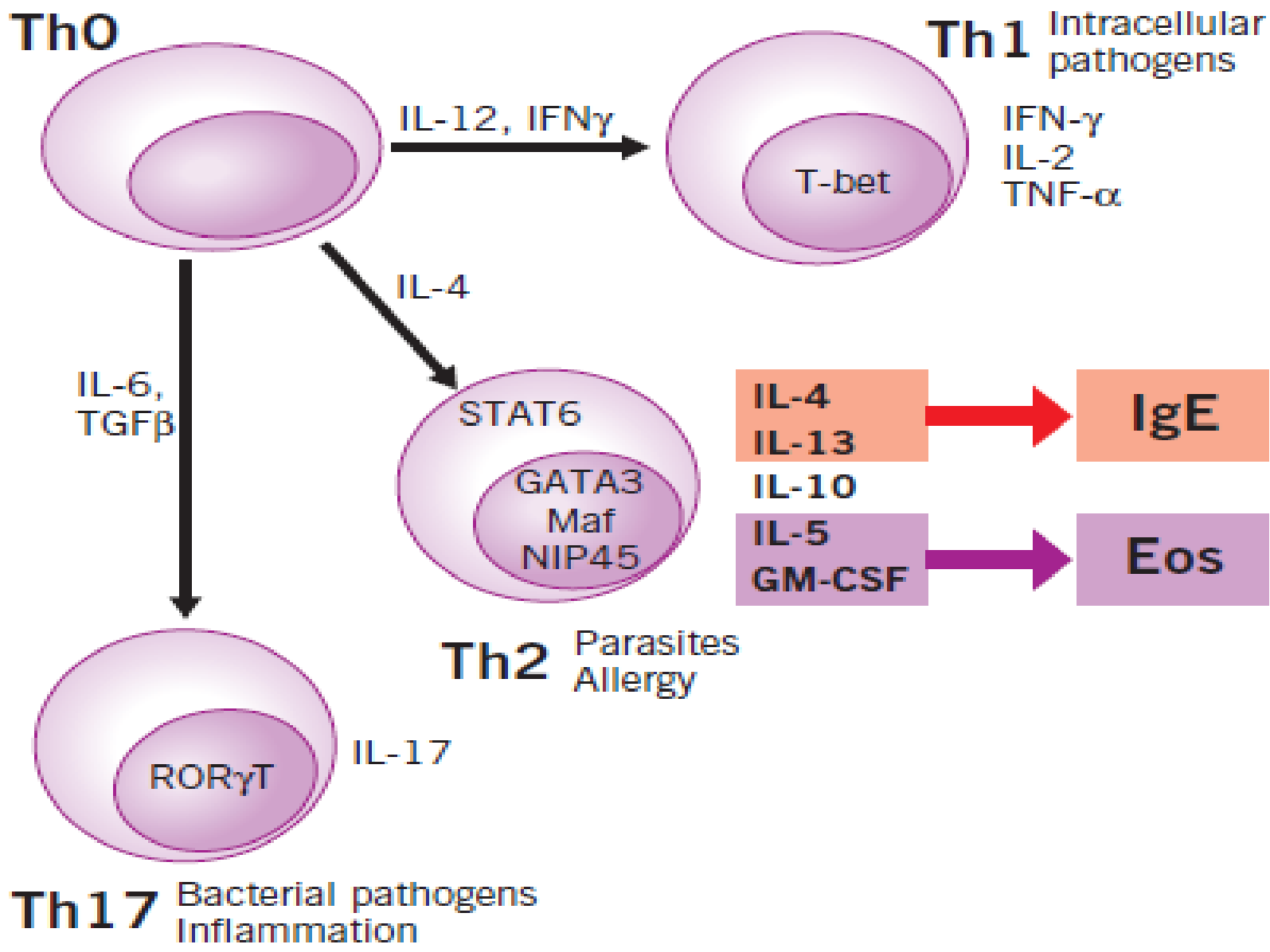


Χρόνια αλλεργική φλεγμονή

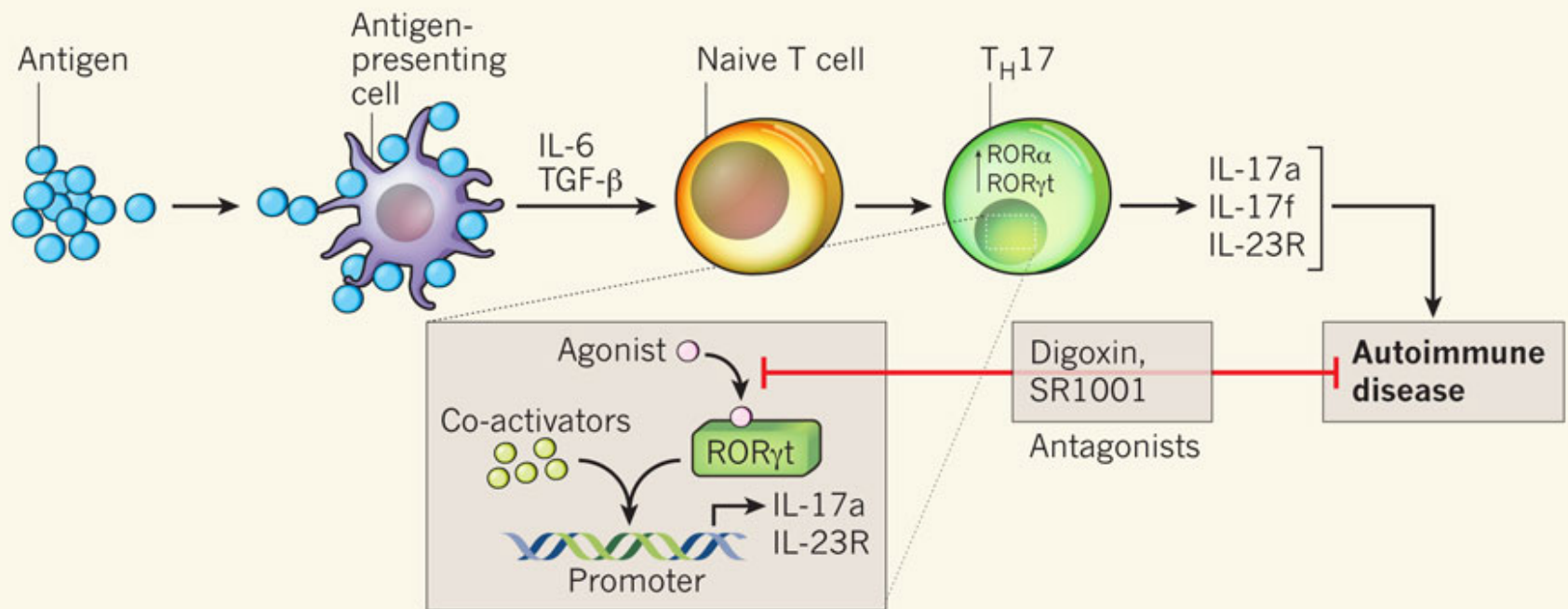


Απόρριψη μοσχεύματος



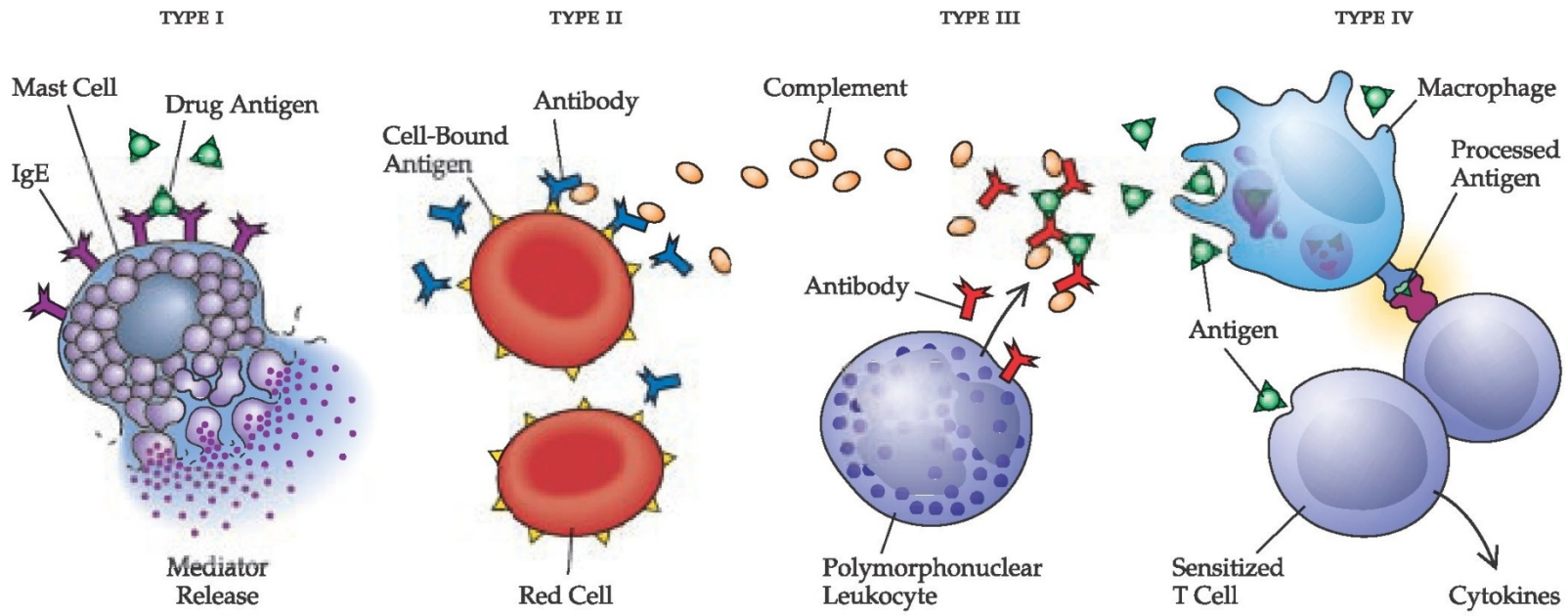


Αυτοάνοσα



Τελικά Κύτταρα αντιδράσεων υπερευαισθησίας

- Επιθήλιο
- Μαστοκύτταρο
- Β λεμφοκύτταρο
- Ηωσινόφιλα
- Ουδετερόφιλα (σοβαρό ασθμα, κορτικ,
↓
μακροφάγα)



ΤΥΠΟΣ	ΜΕΣΟΛΑΒΗΤΗΣ	ΑΠΑΝΤΗΣΗ	παραδείγματα
I	IgE	Άμεση απελευθέρωση ισταμίνης	Αναφυλαξία, Αλλεργική ρινίτιδα, άσθμα, τροφική αλλεργία, φαρμακα
II	IgG, IgM (κυτταρο-Ag)	Ενεργοποίηση συμπληρώματος - καταστροφή κυττάρου	Ασυμβατότητα ομάδας αίματος, αιμολυτική νόσος νεογνού, φαρμακευτική αλλεργία
III	Ag-Ab	Ανοσοσύμπλεγμα – ενεργ συμπληρώματος-συσσώρευση πολυμορφοπυρήνων-ιστική βλάβη	Τοπική Αντίδραση Αρθου (Arthus) πχ πνευμονίτιδα εξ ' υπερευαισθησίας, σπειραματονεφρίτιδα, ΡΑ, ΣΕΛ Συστηματική πχ Ορονοσία (φαρμακα)
IV	T κύτταρο	Ag –κυτταρο μεσολαβούμενη επιβραδυνόμενη απελευθέρωση κυτταροκινών και ενεργοποίηση μακροφάγων ή ηωσινοφίλων	Mantoux, δερματίτιδα εξ επαφής, απόρριψη μοσχεύματος, χρόνια άσθμα, φάρμακα

Table 2 Classification of drug allergies (adapted from (33))

Type	Type of immune response	Pathophysiology	Clinical symptoms	Typical chronology of the reaction
I	IgE	Mast cell and basophil degranulation	Anaphylactic shock Angioedema Urticaria Bronchospasm	Within 1 to 6 h after the last intake of the drug
II	IgG and complement	IgG and complement-dependent cytotoxicity	Cytopenia	5–15 days after the start of the eliciting drug
III	IgM or IgG and complement or FcR	Deposition of immune complexes	Serum sickness Urticaria Vasculitis	7–8 days for serum sickness/urticaria 7–21 days after the start of the eliciting drug for vasculitis
IVa	Th1 (IFN- γ)	Monocytic inflammation	Eczema	1–21 days after the start of the eliciting drug
IVb	Th2 (IL-4 and IL-5)	Eosinophilic inflammation	Maculopapular exanthema, DRESS	1 to several days after the start of the eliciting drug for MPE 2–6 weeks after the start of the eliciting drug for DRESS
IVc	Cytotoxic T cells (perforin, granzyme B, FasL)	Keratinocyte death mediated by CD4 or CD8	Maculopapular exanthema, SJS/TEN, pustular exanthema	1–2 days after the start of the eliciting drug for fixed drug eruption 4–28 days after the start of the eliciting drug for SJS/TEN
IVd	T cells (IL-8/CXCL8)	Neutrophilic inflammation	Acute generalized exanthematous pustulosis	Typically 1–2 days after the start of the eliciting drug (but could be longer)



Τα δικά μου κύτταρα γίνονται ξένα και
εχθρικά

ευχαριστω

