



Ipersensibilità di tipo IV (ritardate)

Maurizio Romano

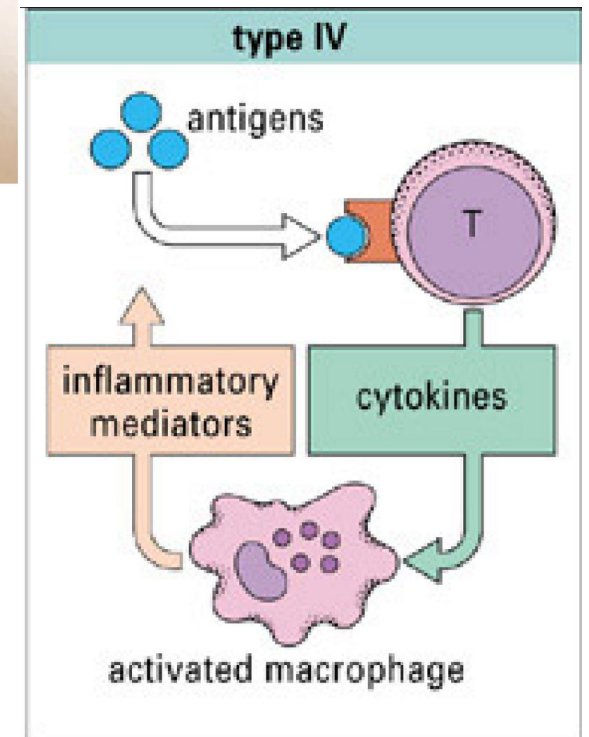
Dipartimento di Scienze della Vita

Università di Trieste

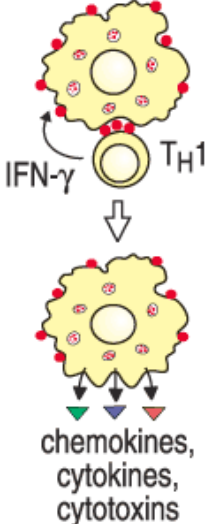
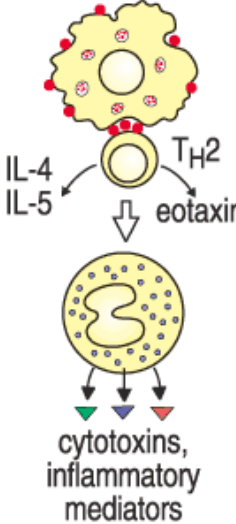
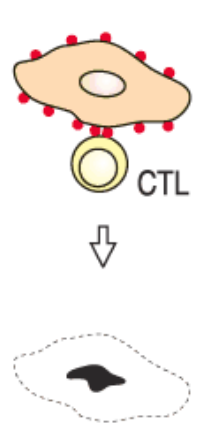
Via A. Valerio 28

Tel: 040-3757316

e-mail: mromano@units.it



Ipersensibilità di tipo IV: mediata da cellule

	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	Eosinophil activation	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

Alla base della reazione di tipo IV c'è una reazione tra antigene, linfociti T sensibilizzati all'antigene e macrofagi

L'antigene reagisce con un linfocita sensibilizzato stimolando la produzione di citochine (linfocine) che:

- Richiamano monociti e macrofagi,
- Li trattengono nel sito interessato,
- Li attivano.

Manifestazioni dell'ipersensibilità cellulo-mediata

Type IV hypersensitivity reactions are mediated by antigen-specific effector T cells		
Syndrome	Antigen	Consequence
Delayed-type hypersensitivity	Proteins: Insect venom Mycobacterial proteins (tuberculin, lepromin)	Local skin swelling: Erythema Induration Cellular infiltrate Dermatitis
Contact hypersensitivity	Haptens: Pentadecacatechol (poison ivy) DNFB Small metal ions: Nickel Chromate	Local epidermal reaction: Erythema Cellular infiltrate Vesicles Intraepidermal abscesses
Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease)	Gliadin	Villous atrophy in small bowel Malabsorption

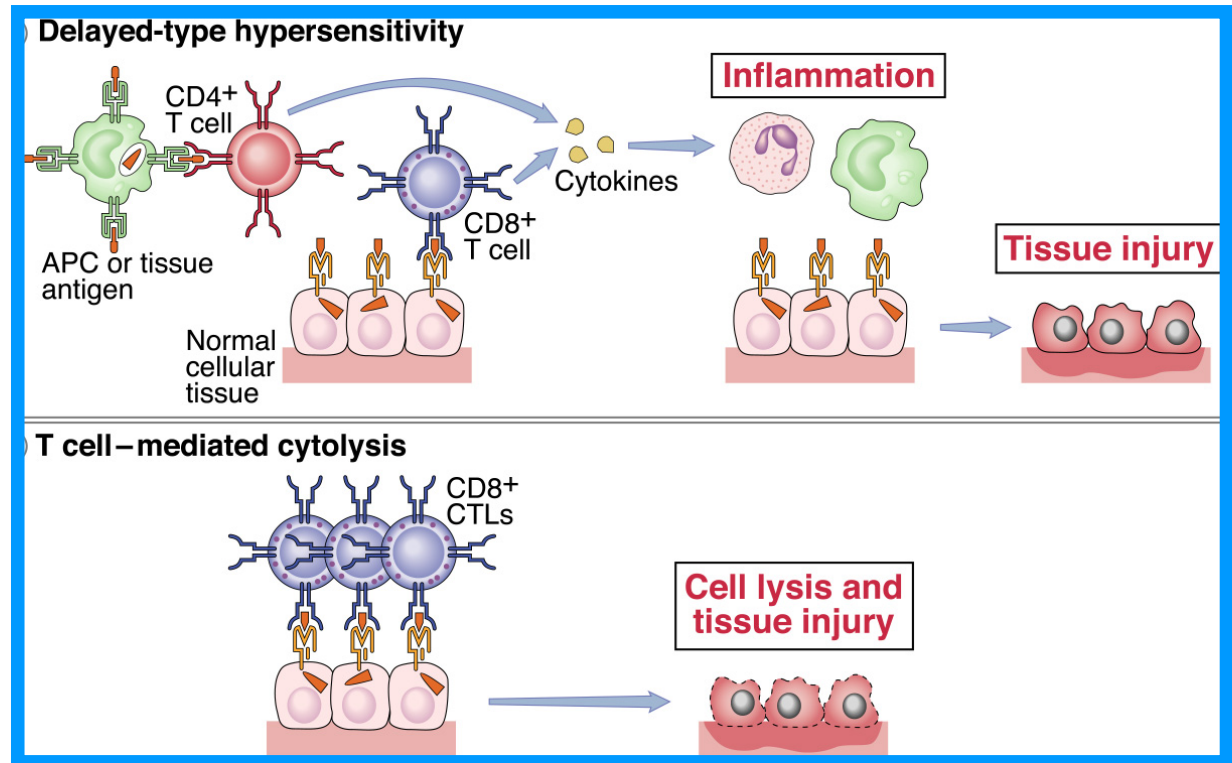
Fig 12.21 © 2001 Garland Science

Manifestazioni dell'ipersensibilità cellulo-mediata

type	reaction time	clinical appearance	histology	antigen
contact	48–72 hr	eczema	lymphocytes, later macrophages, oedema of epidermis	epidermal e.g. nickel, rubber, poison ivy
tuberculin	48–72 hr	local induration	lymphocytes, monocytes, macrophages	intradermal e.g. tuberculin
granuloma	21–28 days	hardening e.g. skin or lung	macrophages, epithelioid cells, giant cells, fibrosis	persistent Ag or Ag/Ab complexes or non- immunoglobulin stimuli e.g. talc

Caratteristiche generali delle ipersensibilità cellulo-mediata

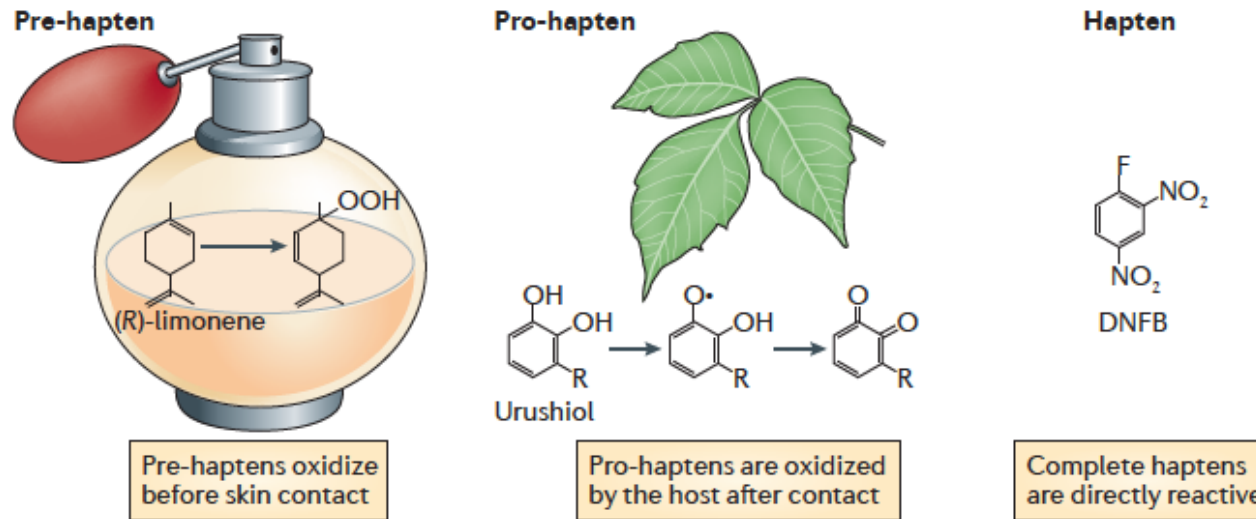
- Risposta cellulo mediata esagerata
- Richiede sensibilizzazione all' antigene
- Intervengono Cellule Th memoria
- Proliferazione & Attivazione dei linfociti Th -> **CITOCHINE**
- **CITOCHINE**
 - Reclutano & attivano macrofagi e/o eosinofili
 - attivano linfociti Tc -> danno tissutale



Vantaggi:

I Linfociti T sensibilizzati stimolano I macrofagi rendendoli più potenti ed efficaci nella fagocitosi contro i batteri.

APTENI

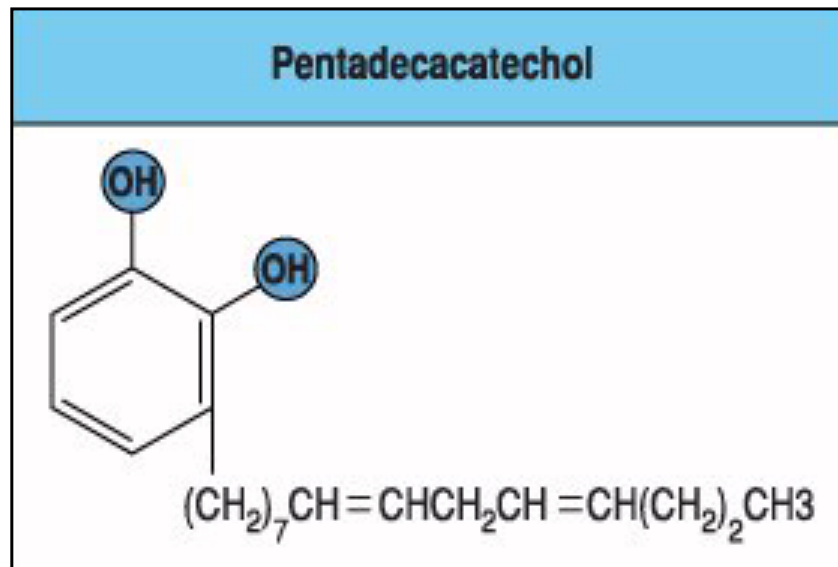


Apteni: composti in grado di formare legami covalenti con proteine dell'ospite.

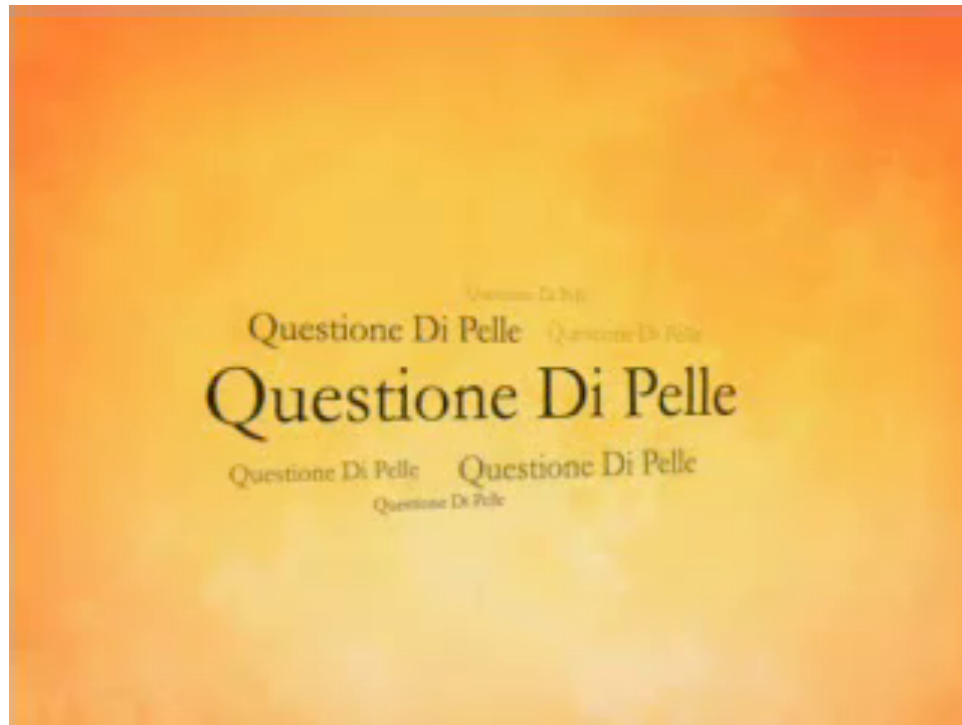
Pro-apteni: non sono chimicamente reattivi ma devono essere convertiti da enzimi dell'ospite per diventare chimicamente reattivi (citocromo P450, alcol deidrogenasi)

Pre-apteni: sono trasformati in apteni attraverso una semplice trasformazione chimica (ossidazione dell'aria).

Dermatite da contatto causata da edera velenosa



Dermatite da contatto da metalli



Quantitativo di Nichel contenuto negli alimenti

Elevato (più di 0.5 mg/kg)	Medio (0.1-0.5 mg/kg)	Basso (meno di 0.1 mg/kg)
Cozze	Funghi vari	Carne
Cioccolato fondente	Ostriche	Prosciutto
Cocco in polvere	Cioccolato al latte	Salsiccia
Liquerizia	Uova	Pollame
Nocciole	Lamponi	Fegato
Mandorla	Ribes nero	Rene
Noccioline	Camemoro (lampone artico)	Cetriolo
Pistacchio	Cavolo	Formaggio
Noci	Prezzemolo	Latte
Semi di alfa alfa	Aglio	Yogurth
Fagioli scuri	Pastinaca	Cipolla
Fagioli di soia	Rafano	Cavolo
Legumi (verdi)	Farina di mais	Barbabietole
Soia verde	Segale	Spinaci
Piselli	Orzo	Mais
Piselli gialli	Riso	Farina
Semi di lino		Insalata
Semi di papavero		Carote
Farinata di avena		Patate
Crusca di frumento		Pesce
Crusca di avena		Zucca/zucchina
Grano saraceno		Mela
Farina di soia		Pera
		Fragole

Dati della Swedish Food Administration

Nichel	Presente in occhiali, collane, monete, cinturini di orologi ecc. Il nichel è presente nella maggior parte dei cosmetici, dei saponi e degli shampoo.
Cromo	Cemento è la principale fonte di cromo: molti muratori e lavoratori nei cementifici sono colpiti da dermatite. Cromo è presente anche nei detersivi, nei saponi, nei tessuti ecc.
Cobalto	Cobalto è presente nel cemento e in varie leghe metalliche, inchiostri, tinture, olii lubrificanti.

Ipersensibilità da contatto

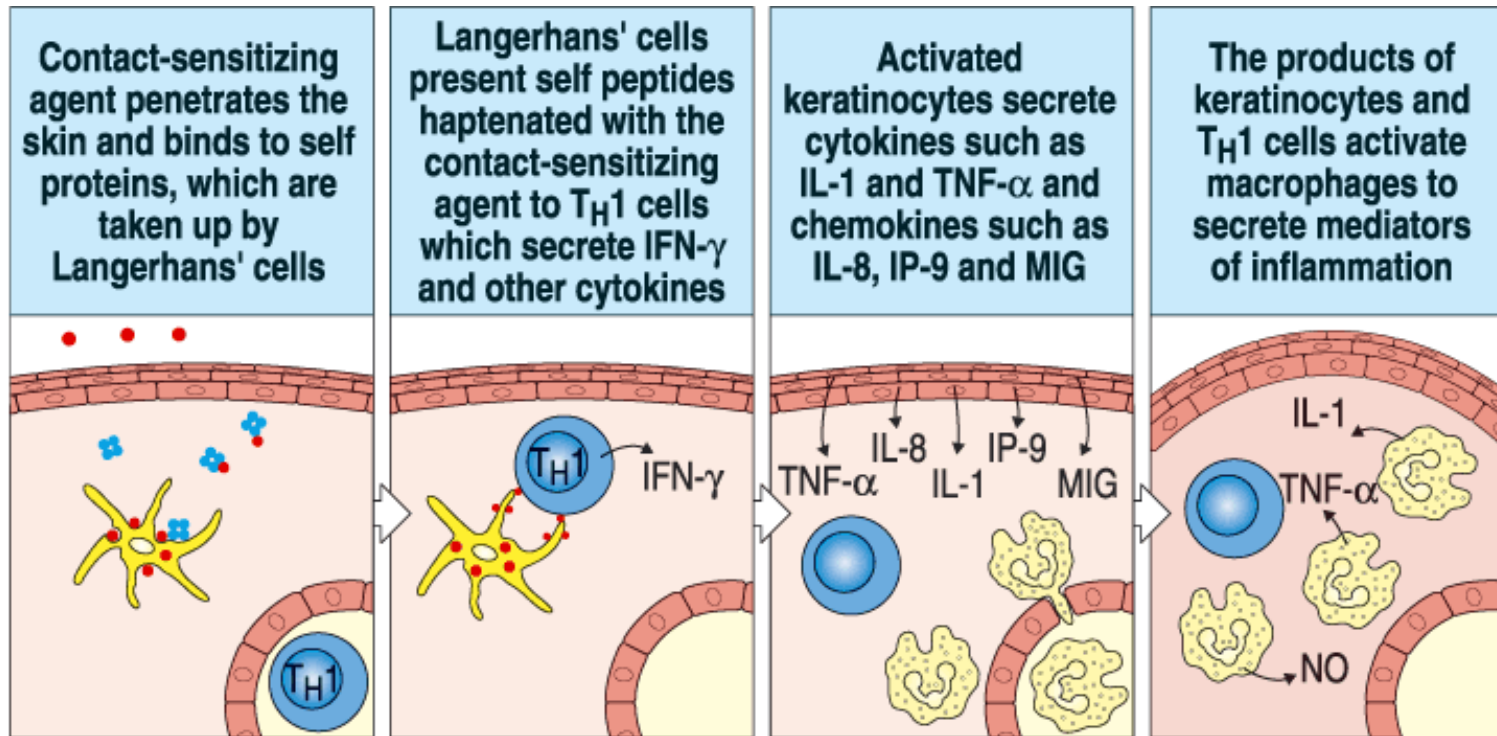
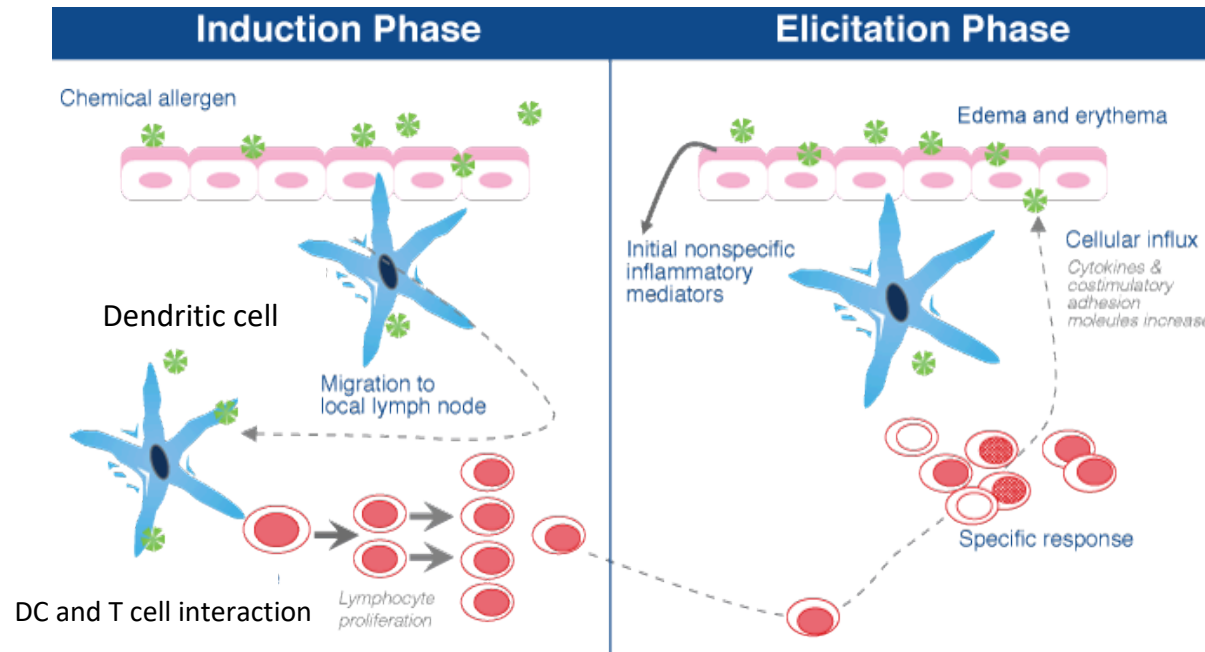


Fig 12.24 © 2001 Garland Science

- Picco a 48 ore
- Predominante reazione epidermica
- Cellule di Langerhans sono APC
 - Cellule dendritiche APC
 - Trasporto antigeni ai linfonodi cutanei
- Associata con Eczema indotto da apteni
 - acrilati
 - p-Phenylene diamine nelle tinture per capelli
 - chromates
 - lattice
 - Edera velenosa (urushiol)
 - Nickel

Fasi che caratterizzano lo sviluppo della dermatite allergica da contatto



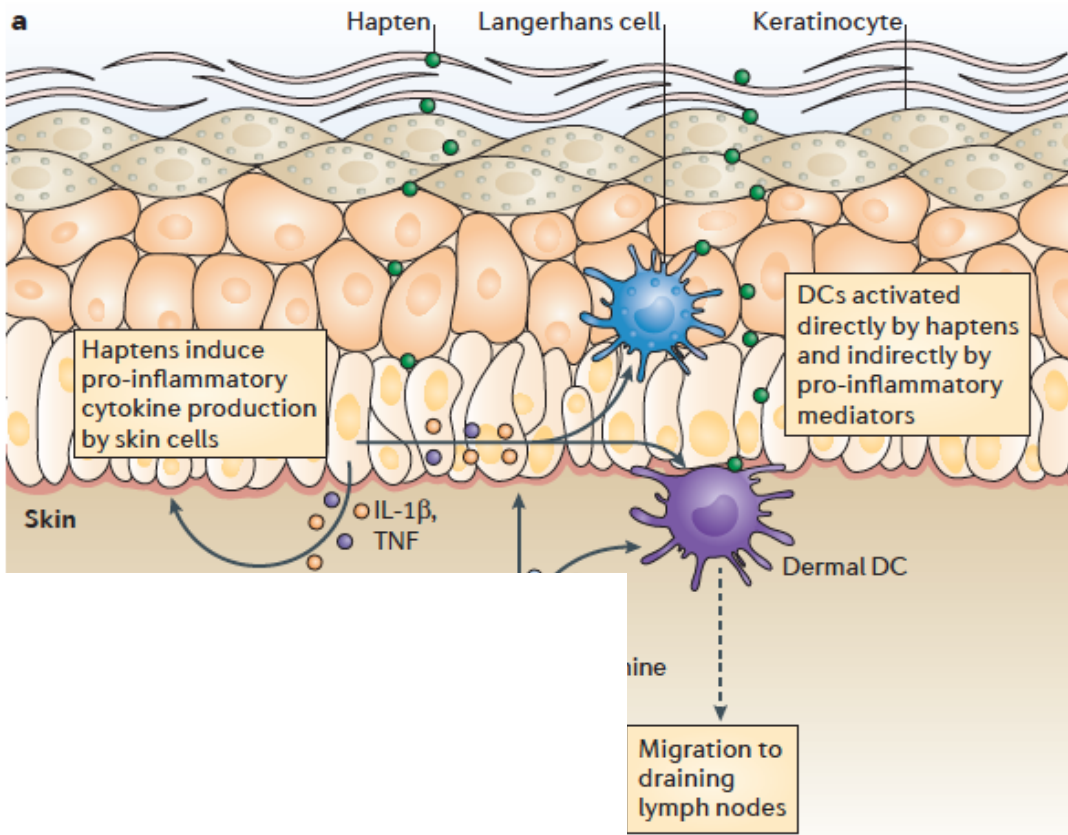
Fase di sensibilizzazione:

riconoscimento del complesso aptene-proteina autologa da parte del sistema immune dell'individuo e questa fase determina la generazione di linfociti T CD4+ e T CD8+ specifici per il complesso aptene-proteina nei linfonodi.

Fase effettrice:

i linfociti T specifici per il complesso aptene-proteina autologa migrano nella pelle inducendo la morte dei cheratinociti e promuovendo infiammatorio.

Fase di Sensibilizzazione

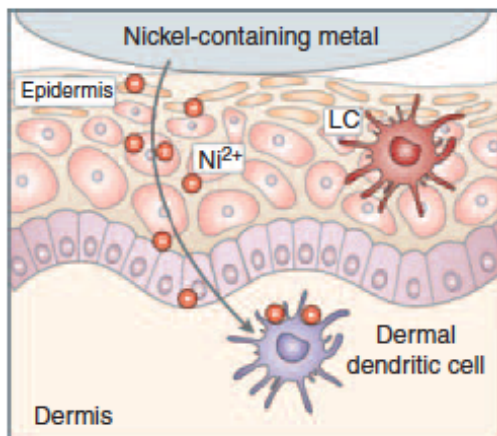


La capacità dell'aptene di indurre sensibilizzazione dipende da tre caratteristiche:

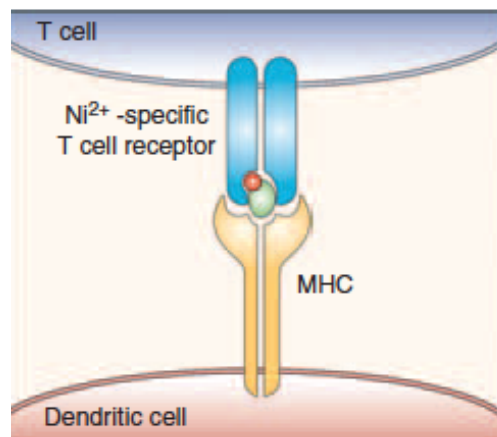
- Devono **attraversare lo strato corneo** della pelle per poter reagire con le cellule dell'immunità innata e con le proteine
- Capacità di **attivare direttamente le cellule dendritiche** o di **attivare i cheratinociti** inducendole a secernere **citochine pro-infiammatorie** in grado di **attivare le cellule dendritiche**.
- **capacità di generare nuovi antigeni interagendo con molecole autologhe.**

Box 2 | Essential steps for the induction of allergic contact dermatitis

- Percutaneous penetration of the hapten
- Haptenization of self proteins
- Epidermal and dermal inflammation
- Dendritic cell activation and migration from the skin to local lymph nodes

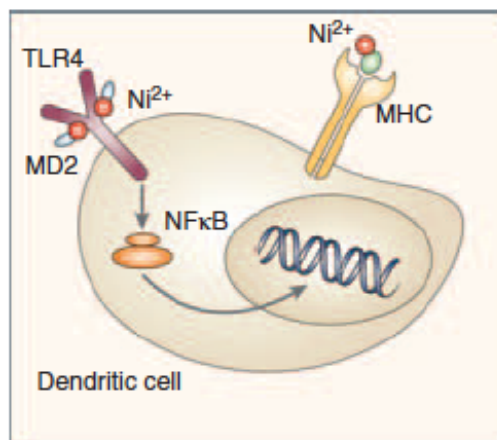


Penetrazione



Legame con
proteine self

Fase di Sensibilizzazione



Attiva le cellule dell'immunità innata condizione necessaria affinché possano essere attivati i linfociti T specifici per i complessi proteina-aptene.

- Nickel: potente attivatore delle cellule dendritiche (DC).
- Fase di sensibilizzazione: interazione Nickel-TLR4 attiva e mobilita le cellule dendritiche che vanno nei linfonodi e presentano il complesso Nickel-peptide_self ai linfociti T.
- I Toll like receptors sono una famiglia di recettori espressi dalle cellule dell'immunità innata (cellule epiteliali, DC, monociti, neutrofili) che riconoscono i pathogen associated molecular patterns (PAMPs).
- La stimolazione dei TLRs induce la secrezione di citochine pro-infiammatorie.

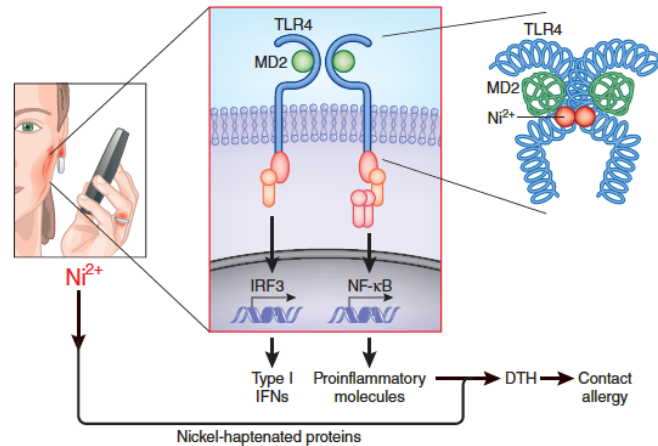
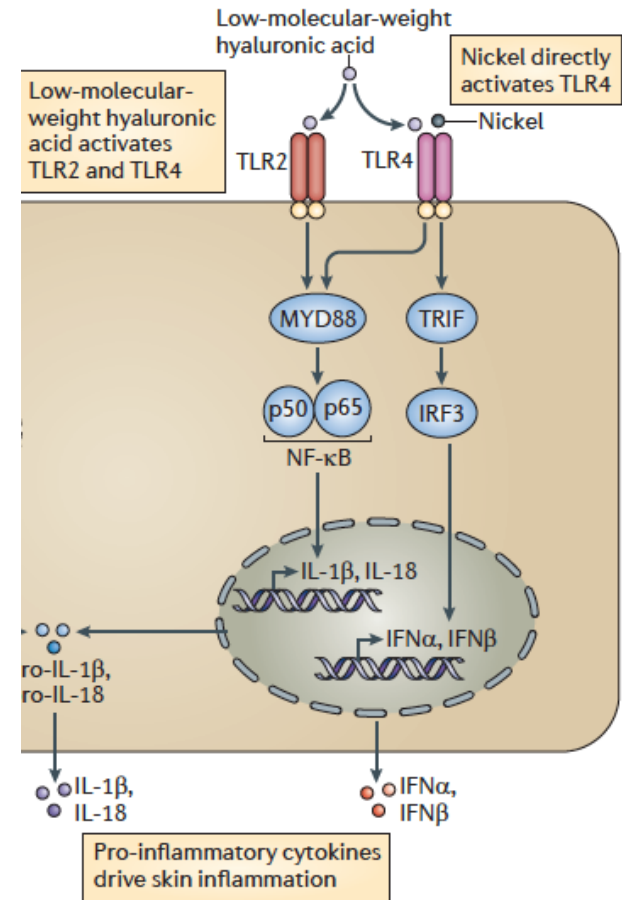


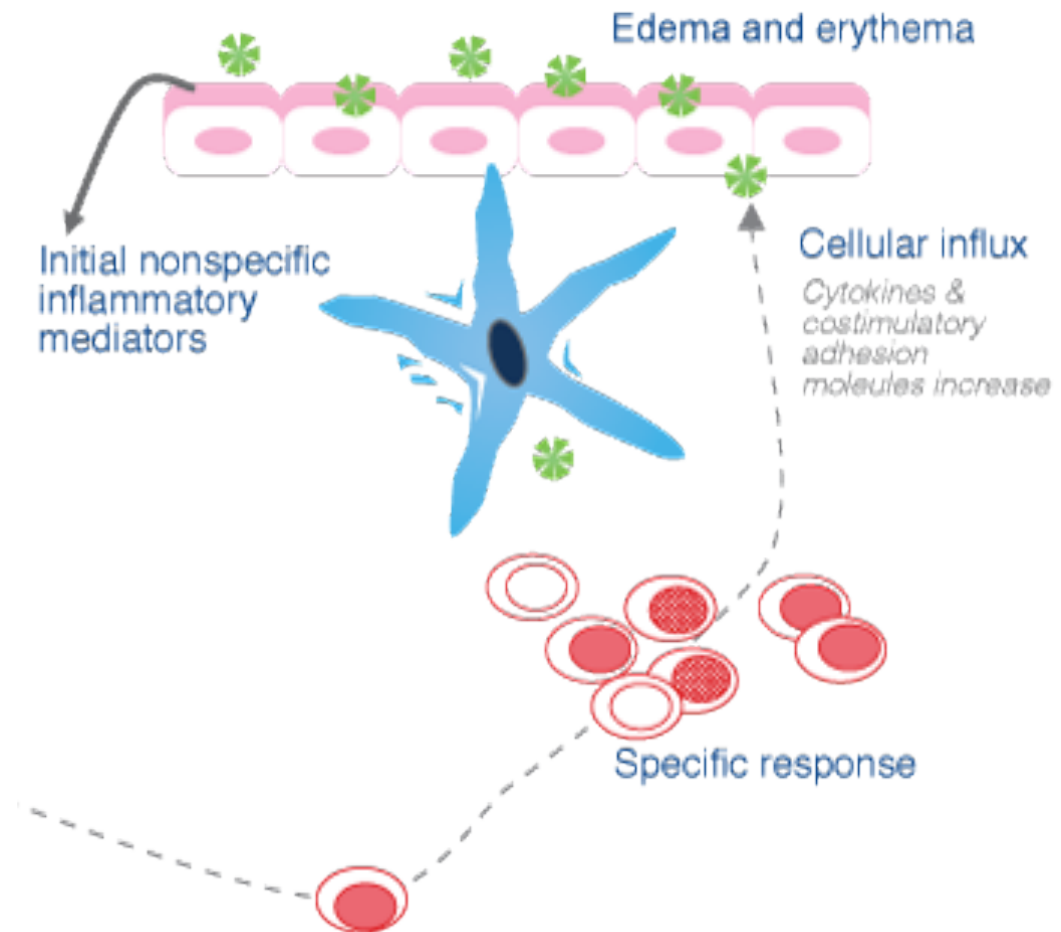
Figure 1 Contact allergy, shown as erythema in this figure, is commonly induced by nickel ions present in nickel-containing jewelry such as rings and earrings, as well as in nickel-containing cellular telephones. Nickel ion (Ni^{2+}) is shown to bind directly to TLR4, particularly at histidine residues located in the region of interaction where TLR4-MD2 molecules form homodimers with one another. This binding is sufficient for activation of TLR4 (in the absence of LPS) and the subsequent transcription of IRF3 and NF- κ B. The later production of type I interferons (IFN) and proinflammatory molecules provides a necessary and cooperative signal that synergizes with delayed-type hypersensitivity (DTH) responses triggered by nickel-haptenated proteins, leading to contact allergy.

Fase di Sensibilizzazione



Fase Effettrice

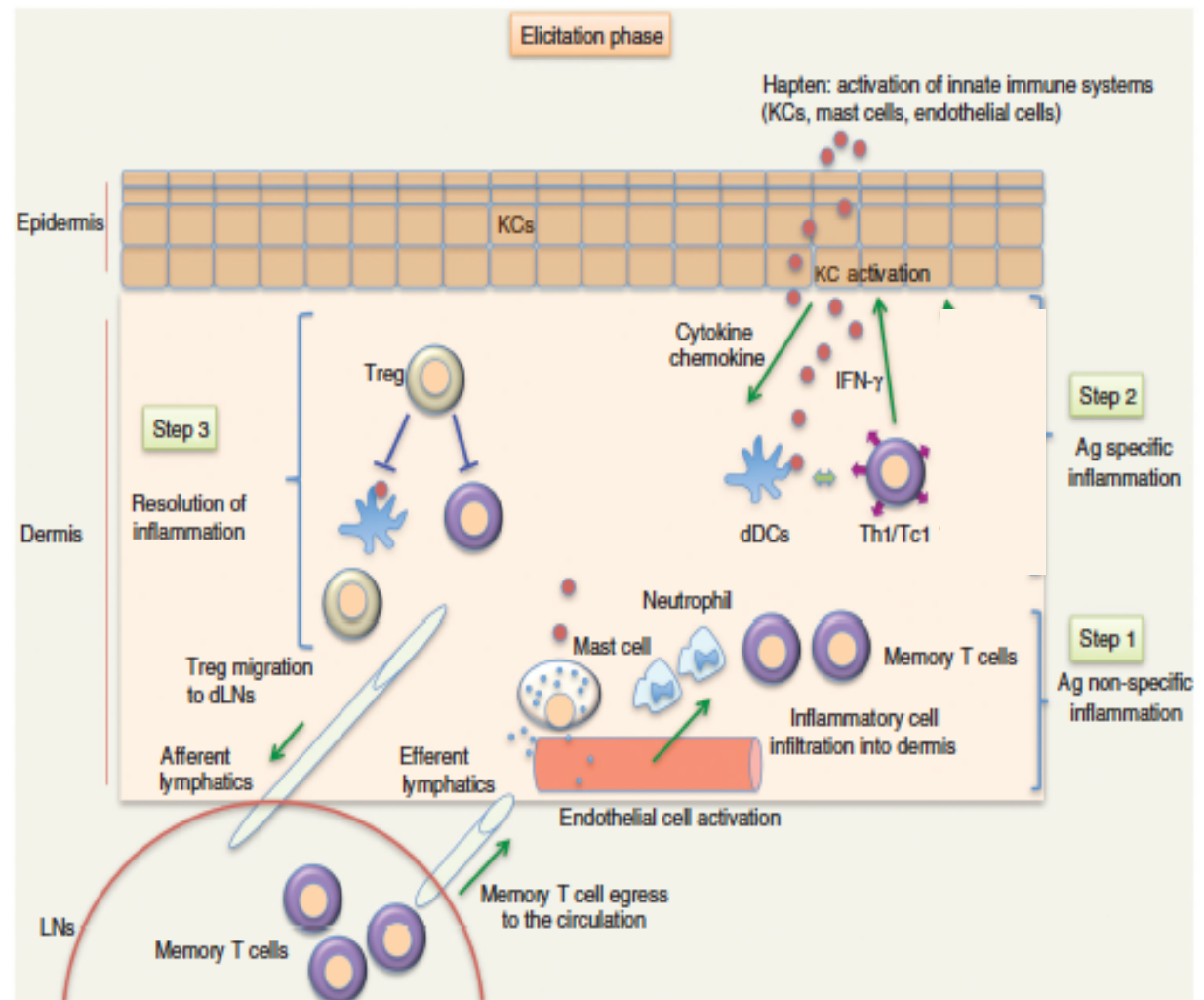
Elicitation Phase



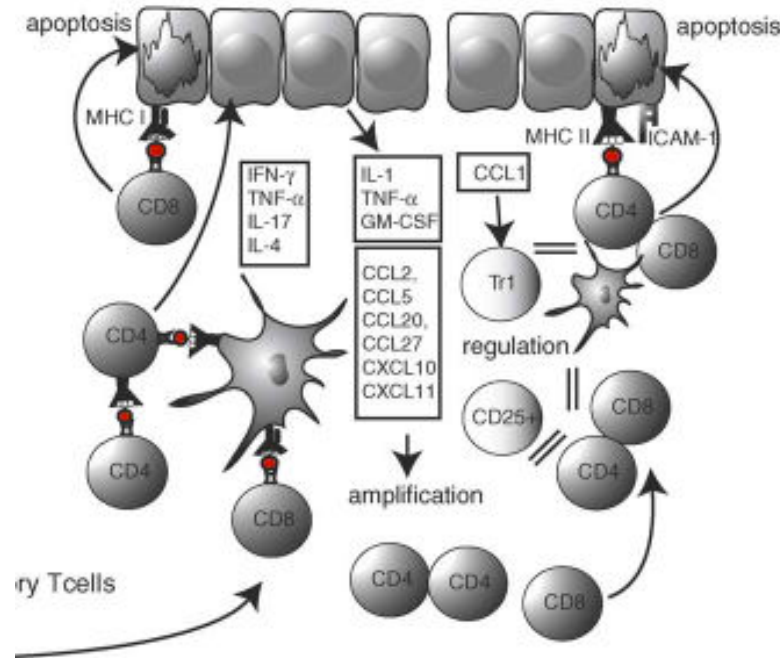
I danno tissutale nella dermatite allergica da contatto è mediato linfociti T citotossici CD8+

Fase Effettrice

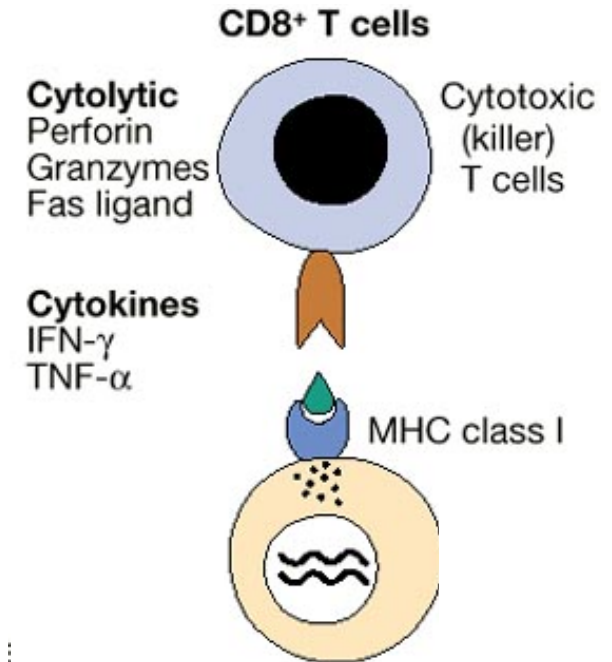
- Il processo infiammatorio all'inizio della fase effettrice è mediato dall'azione dell'aptene sulle cellule dell'immunità innata (cheratinociti, neutrofili, mastociti).
- Queste cellule rilasciano citochine TNF- α e l'IL-1 β che agiscono sulle cellule endoteliali inducendo l'espressione di molecole d'adesione come ICAM e le P/E selettine che guidano i linfociti T a transmigrare nei tessuti.



- Linfociti T CD8+ mediano il danno tissutale mediante la distruzione dei cheratinociti attraverso l'interazione FAS-FASL.
- Linfociti T CD8+ & CD4+ => produzione di citochine (TNF- α , IFN- γ) => attivano cheratinociti e macrofagi => espressione di HLA II, molecole di adesione, rilascio di citochine infiammatorie e chemochine => richiamano altri linfociti



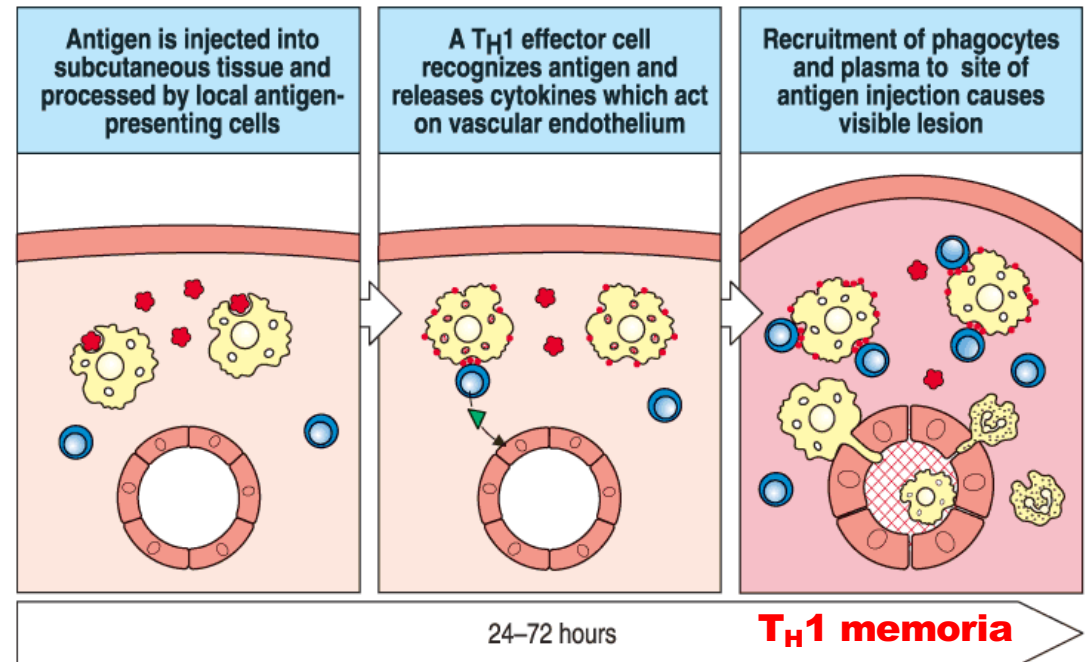
Fase Effettrice



Reazione tubercolinica: Test di Mantoux

- Picco a 48-72 ore
- Infiltrazione della lesione da parte di cellule mononucleate
- Descritta inizialmente come reazione all' antigene lipoproteico del bacillo della tubercolosi
- Può essere l' inizio della formazione dei granulomi

<https://youtu.be/6nisKDu-Kx8>

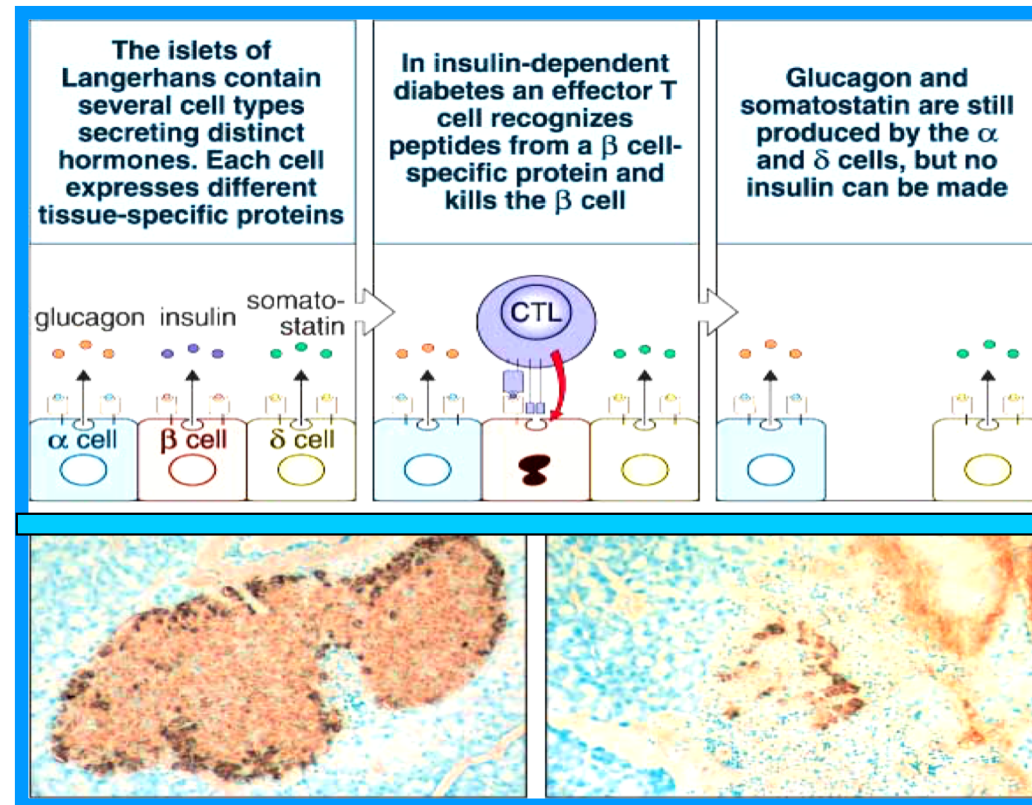


Malattie autoimmuni con ipersensibilità del IV tipo

Some common autoimmune diseases classified by immunopathogenic mechanism		
Syndrome	Autoantigen	Consequence
Type IV T cell-mediated disease		
Insulin-dependent diabetes mellitus	Pancreatic β -cell antigen	β -Cell destruction
Rheumatoid arthritis	Unknown synovial joint antigen	Joint inflammation and destruction
Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), multiple sclerosis	Myelin basic protein, proteolipid protein, myelin oligodendrocyte glycoprotein	Brain invasion by CD4 T cells, weakness

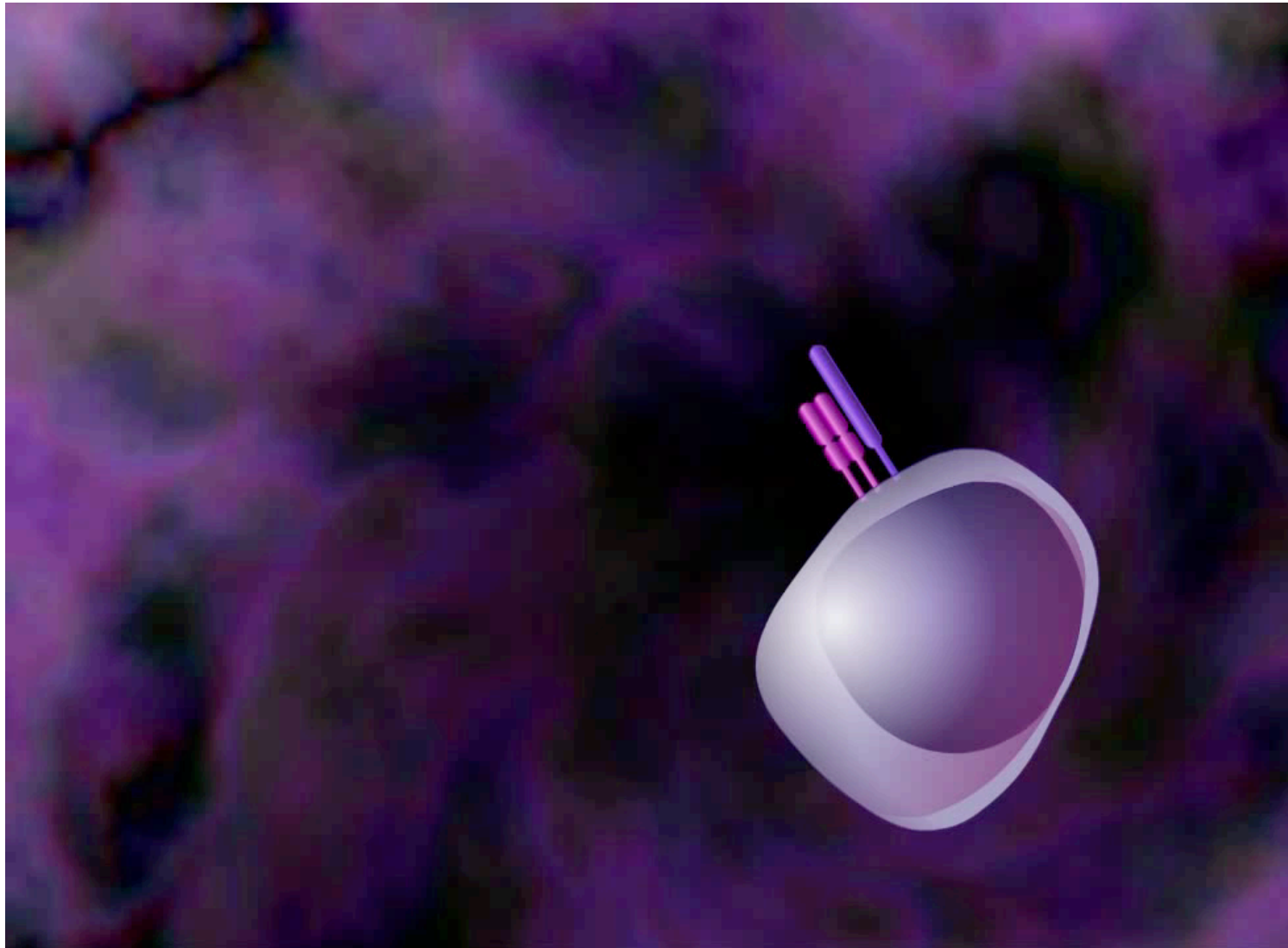
Diabete mellito insulina-dipendente

- Attacco autoimmune del pancreas
- Anticorpi contro le cellule β producenti insulina
- Distruzione delle cellule β \Rightarrow decremento di insulina \Rightarrow elevati livelli di glucosio nel sangue



Type-IV Hypersensitivity: Delayed Type

https://www.youtube.com/watch?v=e1X_7jqxEzA



Spezie e i loro possibili effetti allergenici

Manifestazioni cliniche

Aglio	Anafilassi, dermatite da contatto, asma, rinite
Alloro	Dematite allergica da contatto, dermatite periorale, asma
Aneto	Anafilassi, orticaria da contatto
Anice	Allergia alimentare, orticaria da contatto, dermatite ritardata
Basilico	Dermatite allergica da contatto
Cannella	Dermatite allergica da contatto, asma, rinocongiuntivite, stomatite
Cipolla	Anafilassi, dermatite da contatto, asma, rinocongiuntivite
Chiodi di garofano	Dermatite allergica da contatto
Paprica	Orticaria da contatto, rinocongiuntivite
Peperoncino	Eczema generalizzato, sintomi respiratori
Coriandolo	Allergia da contatto, asma, anafilassi
Cumino	Anafilassi, Dermatite da contatto
Finocchio	Rinocongiuntivite, asma, dermatite atopica
Senape	Anafilassi, orticaria da contatto, reazioni ritardate