

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Aula 9

Hipersensibilidade do Tipo II, III e IV

Professora:
Daniela C. Sartori

Aluno PAE:
Ricardo Cardoso Castro

Cursos:
Fisioterapia/Terapia Ocupacional

Discentes:
Ana Livia Stein
Beatriz Carneiro Cintra
Carolina Tiemi Iasukawati
Evilyn Salles Lemes
Milene Garcez Bertolotto

Ribeirão Preto
2020

As hipersensibilidades ou mais comumente denominadas alergias são ocasionadas pelo contato, ingestão, injeção ou inalação de alérgenos. Os alérgenos são proteínas de baixo peso molecular que podem induzir uma resposta imunológica após segunda ou repetida exposição. Existem quatro tipos de reações de hipersensibilidades que variam de acordo com o antígeno e anticorpo produzidos: a hipersensibilidade de tipo I é ocasionada contra antígenos inócuos que se ligam ao anticorpo IgE; a hipersensibilidade de tipo II ocorre contra antígenos de superfície que se ligam aos anticorpos IgM e IgG, a hipersensibilidade de tipo III ocorre contra antígenos solúveis que se ligam aos anticorpos IgM e IgG e há formação de imunocomplexos. E por fim, a hipersensibilidade de tipo IV, que ocorre contra antígenos que induzem uma resposta mediada por células, como macrófagos, linfócitos T CD4 e T CD8.

	Tipo I	Tipo II		Tipo III	Tipo IV		
Reagente imune	IgE	IgG		IgG	Células T _{H1}	Células T _{H2}	CTL
Antígeno	Antígeno solúvel	Antígeno associado à célula ou à matriz	Receptor de superfície celular	Antígeno solúvel	Antígeno solúvel	Antígeno solúvel	Antígeno associado à célula
Mecanismo efetor	Ativação de mastócitos	Complemento, células FcR ⁺ (fagócitos, células NK)	Anticorpos alteram a sinalização	Complemento, fagócitos	Ativação de macrófagos	Produção de IgE, ativação de eosinófilos, mastocitose	Citotoxicidade
Exemplo de reação de hipersensibilidade	Rinite alérgica, asma alérgica, eczema atópico, anafilaxia sistêmica, algumas alergias a fármacos	Algumas alergias a fármacos (p. ex., penicilinas)	Urticária crônica (anticorpo contra FcεR1 de cadeia α)	Doença do soro, reação de Arthus	Dermatite alérgica de contato, reação da tuberculina	Asma crônica, rinite alérgica crônica	Rejeição de enxerto, dermatite atópica de contato à hera venenosa

Figura 1: Tipos de hipersensibilidades. Fonte: Imunobiologia. Janeway, P, Murphy, K, Walport, M. Editora Artmed. 8ª edição.

- **Hipersensibilidade do tipo II:**

A hipersensibilidade do tipo II é desencadeada normalmente de 5 a 8 horas após o segundo contato com um alérgeno, sendo causada principalmente por mediação de anticorpos IgG e IgM que irão se ligar na superfície de células ou matriz celular e por isso as doenças são, geralmente, locais.

Há três mecanismos de lesão: o primeiro mecanismo observado, envolve anticorpos que se ligam aos antígenos de superfície celular e podem opsonizar essas células diretamente ou ainda podem ativar a via clássica do sistema complemento. Posteriormente, essas células são fagocitadas e destruídas pelos fagócitos. Esse mecanismo ocorre, por exemplo, na anemia hemolítica autoimune. Em um segundo mecanismo, os anticorpos ligados ao tecido, favorecem a ativação de neutrófilos e macrófagos promovendo assim a inflamação e fagocitose. Esse mecanismo é evidenciado em algumas glomerulonefrite mediadas por anticorpos. Por fim, o último mecanismo, envolve a ligação direta de anticorpos aos receptores ou a proteínas celulares, causando disfuncionalidade, sem gerar inflamação ou dano tecidual.

- **Hipersensibilidade do tipo III:**

A hipersensibilidade do tipo III é desencadeada entre 2 a 8 horas após o segundo contato e seus alvos são os antígenos solúveis, como as vacinas, soro heterólogo e anticorpos monoclonais. As patologias decorrentes principais são a Reação de Arthus e a doença do soro. O seu mecanismo efetor é o processo de inflamação desencadeada por uma resposta imune humoral ao antígeno com produção de anticorpos específicos e formação de imunocomplexos que ativam o sistema complemento, gerando também moléculas anafilatoxinas (C5a e C3a). Por exemplo, o C5a liga-se ao seu receptor C5aR no mastócito que se torna ativo e libera constituintes, como a histamina que favorece o aumento do fluxo de sangue, vasodilatação e edema. Além disso, ocorre a indução do influxo de neutrófilos que se ligam aos imunocomplexos depositados na membrana basal dos vasos pelo seu receptor FcγRI na tentativa de fagocitá-los, porém, os mesmos ficam retidos na membrana basal e não conseguem realizar o processo de fagocitose. A partir disso, essas células passam a liberar seus constituintes intracelulares que são formados por enzimas proteolíticas, podendo ocasionar a degradação da matriz extracelular, lesão tecidual e a oclusão do vaso sanguíneo.

- Doenças Mediadas Por Imunocomplexos: *Lupus eritematoso*

Patologia clássica da manifestação de hipersensibilidade do tipo III. Doença multifatorial, é desencadeada pela deposição de imunocomplexo, pela resposta genética e fatores ambientais, principalmente ao contato com a luz solar, que gera uma lesão cutânea que ocasiona a morte celular das células do epitélio, como os queratinócitos. No *Lupus eritematoso* sistêmico, a deposição e ativação dos imunocomplexos, nos glomérulos renais, ocasiona a fixação desses imunocomplexos nas paredes dos mesmos e neutrófilos que vem na circulação reconhecem os imunocomplexos ocasionando liberação de enzimas lisossomais e espécies reativas de oxigênio, gerando um quadro patológico de lesões no glomérulo.

● Hipersensibilidade do tipo IV:

A hipersensibilidade do tipo IV é desencadeada por uma imunidade celular e sua manifestação demora normalmente entre 24 e 48 horas. Seus alvos são as substâncias químicas acopladas a proteínas (como o níquel, couro e veneno de plantas), proteínas microbianas (como proteínas de micobactéria como a *Mycobacterium tuberculosis*) e proteínas próprias do nosso organismo (como antígenos das células β pancreáticas) e as patologias decorrentes são dermatite de contato, tuberculose e diabetes do tipo I.

O principal mecanismo efetor da hipersensibilidade IV é um processo inflamatório desencadeado por uma resposta imune celular no qual é ativada, principalmente, por macrófagos e linfócitos T CD4 do perfil Th1 e T CD8 que irão produzir citocinas, como o interferon-γ (IFN-γ). Por exemplo, na tuberculose, a micobactéria é transmitida pelo ar através das secreções respiratórias de indivíduos com tuberculose ativa. Na fase de sensibilização, o *Mycobacterium tuberculosis* entra em contato primeiro com os macrófagos alveolares (no pulmão) que irão internalizar, degradar e apresentar as proteínas destes bacilos para as células T CD4, gerando uma resposta do perfil Th1 (produção de IFN-γ), no qual age na maturação dos fagolisossomos. Sendo assim, serão induzidas a expressão de óxido nítrico sintetase induzível (iNOS)(produção de produtos tóxicos com óxido nítrico) e da enzima proteolíticas (como a catepsina G) que favorecem a degradação do bacilo. Além disso, nesse cenário poderão ser recrutadas novas células, como macrófagos, que favorecerão a formação do granuloma. Já durante a diabetes do tipo I, células dendríticas passam a internalizar antígenos provenientes das células β pancreáticas e apresentam suas proteínas para linfócitos T CD4 e

T CD8. Sendo assim, após serem ativadas, migram para as ilhotas de Langerhans (local com maior quantidade de células β pancreáticas), onde poderão causar a morte dessas células por dois mecanismos diferentes: via linfócitos T CD4 com ação indireta através da produção de citocinas (IFN- γ e IL-17) causando inflamação e lesão tecidual; e via T CD8 com ação direta através da liberação de perforinas e granzimas, que irão formar poros na membrana das células e causar a morte celular. No geral, esses dois mecanismos prejudicam a produção da insulina pelas células β pancreáticas.

REFERÊNCIAS

- ABBAS , Abul; LICHTMAN , Andrew; PILLAI , Shiv. *Imunologia Celular e Molecular*. 8. ed. [S. l.: s. n.], 2015.
- *Imunobiologia*. Janeway, P, Murphy, K, Walport, M. Editora Artmed. 8ª edição.