Hipersensibilidade Tipo IV

Vera Calich 2021

Classificação das Hipersensibilidades quanto ao Tempo e Mecanismo

(Gell & Coombs, 1968)

	Tipo	Ac	Ag
	I ou Anafilática	+ IgE	Solúvel
Imediata (mins-hs)	II ou Citotóxica	+ IgG e IgM	Mb celular ou MEC
	III ou Imunocomplexos	+ IgG e IgM	Solúvel
Tardia (24-72hs)	IV ou Tardia ou Celular	- (Cel.T + mϕ)	Solúvel ou de mb

Hipersensibilidade do Tipo IV ou Celular

Mediada por linfócitos T CD4+ (Th1 ou Th2 ou Th17),
ou por Linfócitos T CD8+ citotóxicos

Esta reação é caracterizada pela chegada ao foco inflamatório de um grande número de linfócitos específicos para o antígeno, produção de mediadores e atração de fagócitos.

Ocorre cerca de 24-72 hs após o contacto com o antígeno - (Hipersensib. Tardia ou Retardada).

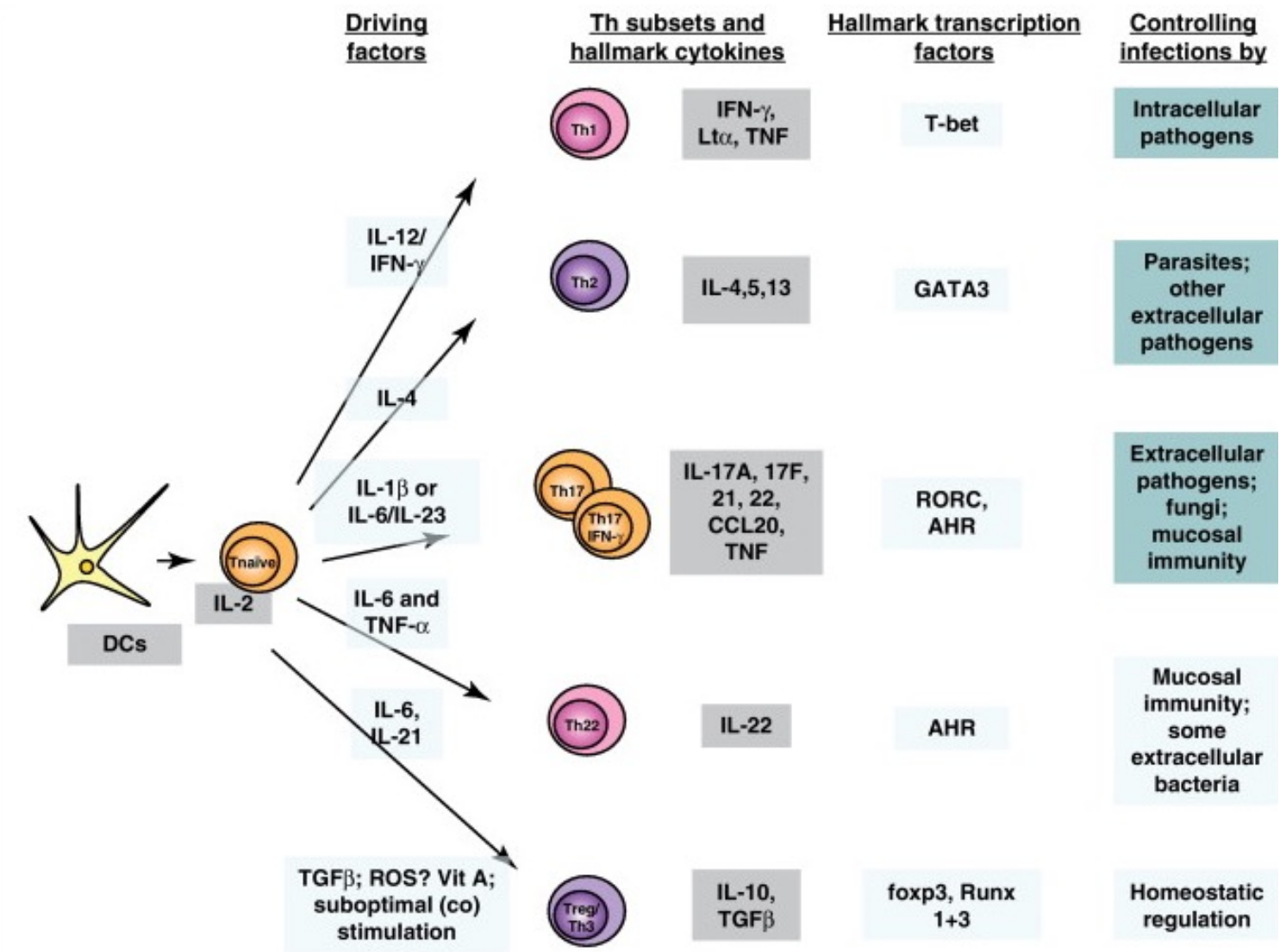
Antígeno re-inoculado em indivíduo imune ou por persistência do ag.

É mediada por células T juntamente com células dendríticas, fagócitos e citocinas

Se houver **predomínio de Th1** há infiltrado importante de **macrófagos**, se for **Th17** há **infiltrado importante de PMNs**, se for **Th2** há **predomínio de eosinófilos**

A persistência do antígeno resulta na formação de **granulomas** e por vezes inflamação crônica.

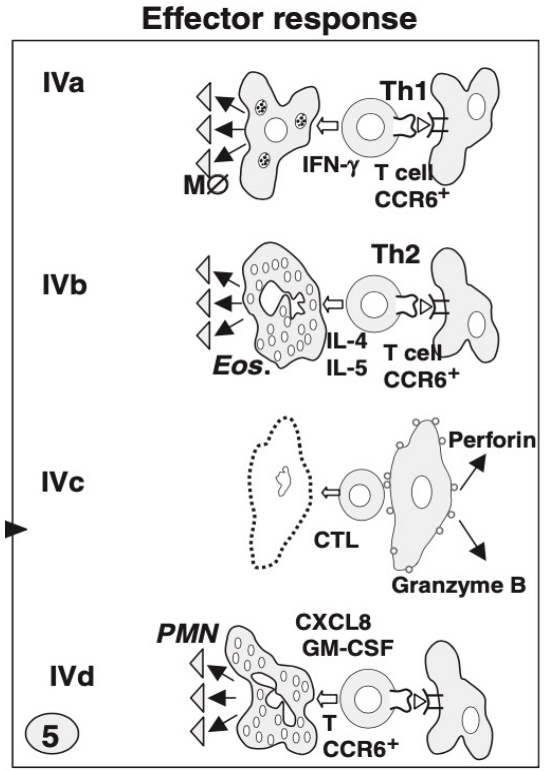
Gell & Coombs: Desconhecimento da Diferenciação Funcional de Sub-populações de Células T com Atividades Biológicas Diversas



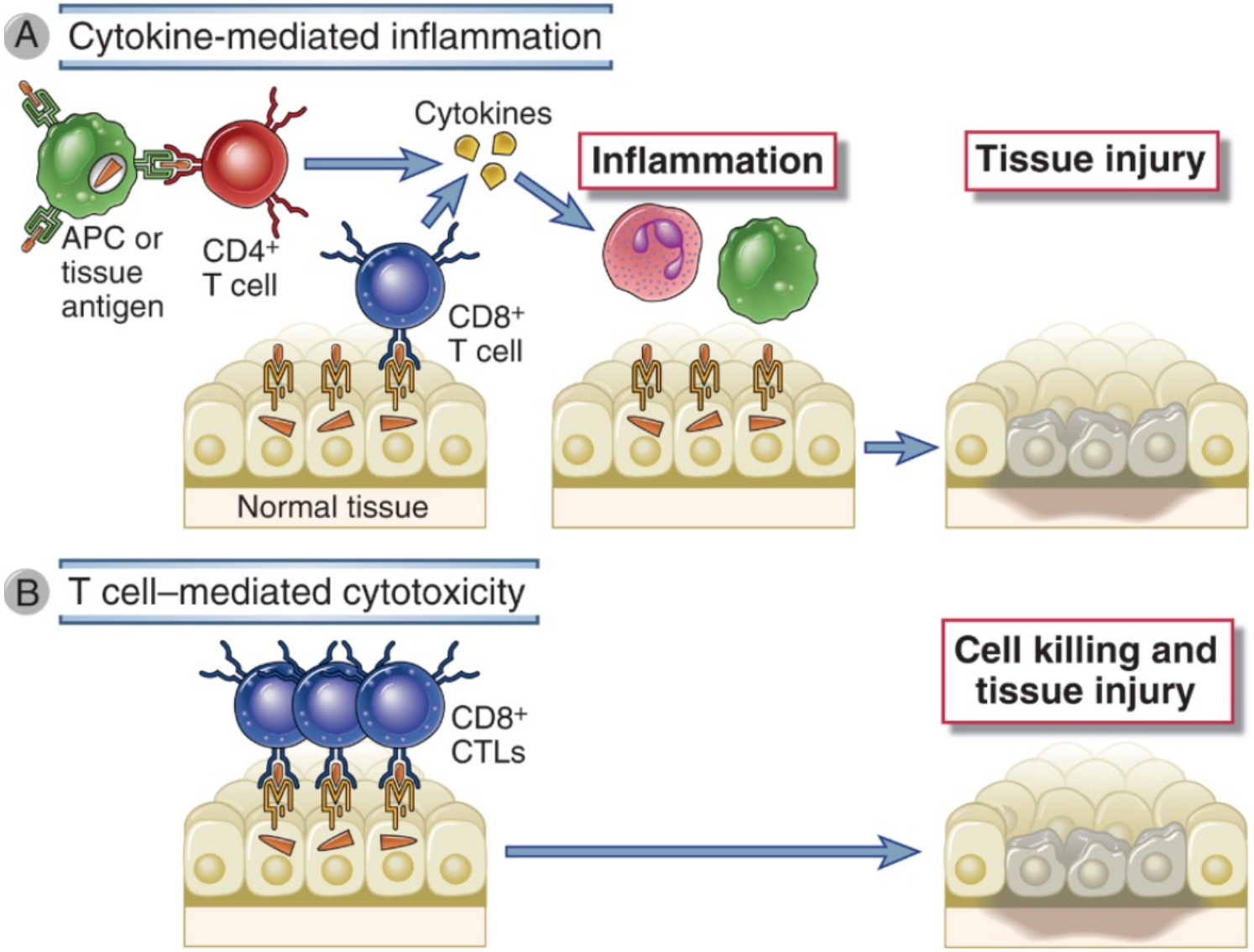
Nova Classificação das Reações de Hipersensibilidade do Tipo IV

Table 1. Revised type IV reactions

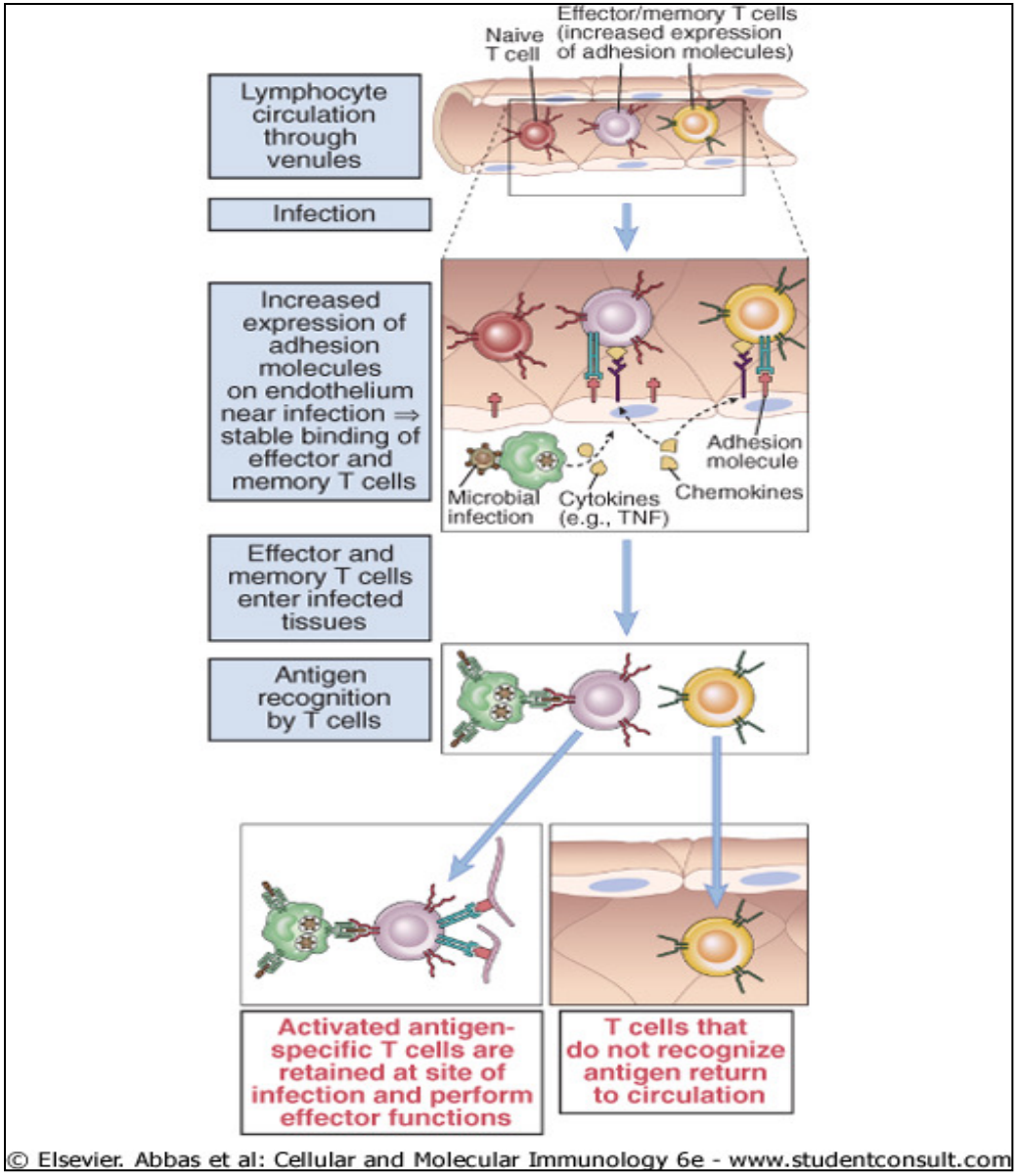
	T Cell type	Immune reactant	Effector mechanism	Clinical symptoms (example)
Type IVa	Th1	IFN-γ, TNF-α	Monocyte/macrophage activation	Tuberculin skin test, participation in contact dermatitis, bullous exanthema . . .
Type IVb	Th2	IL-5, IL-4, IL-13, eotaxin	T cells driving eosinophilic inflammation	Maculopapular and bullous exanthema, etc.
Type IVc	Cytotoxic T cells	perforin, granzyme B, FasL	$CD4^+/CD8^+$ mediated T cell killing	Contact dermatitis maculopapular, pustular and bullous exanthema, etc.
Type IVd	T cells Th17	CXCL-8, GM-CSF IL-17, IL-22, IL-8, KC	T cell leading to recruitment and activation of neutrophils	Pustular exanthema



Injúria Tecidual por reações de imunidade celular (tipo IV)



Fase Efetora: Migração e retenção de células T efetoras e de memória nos locais da infecção



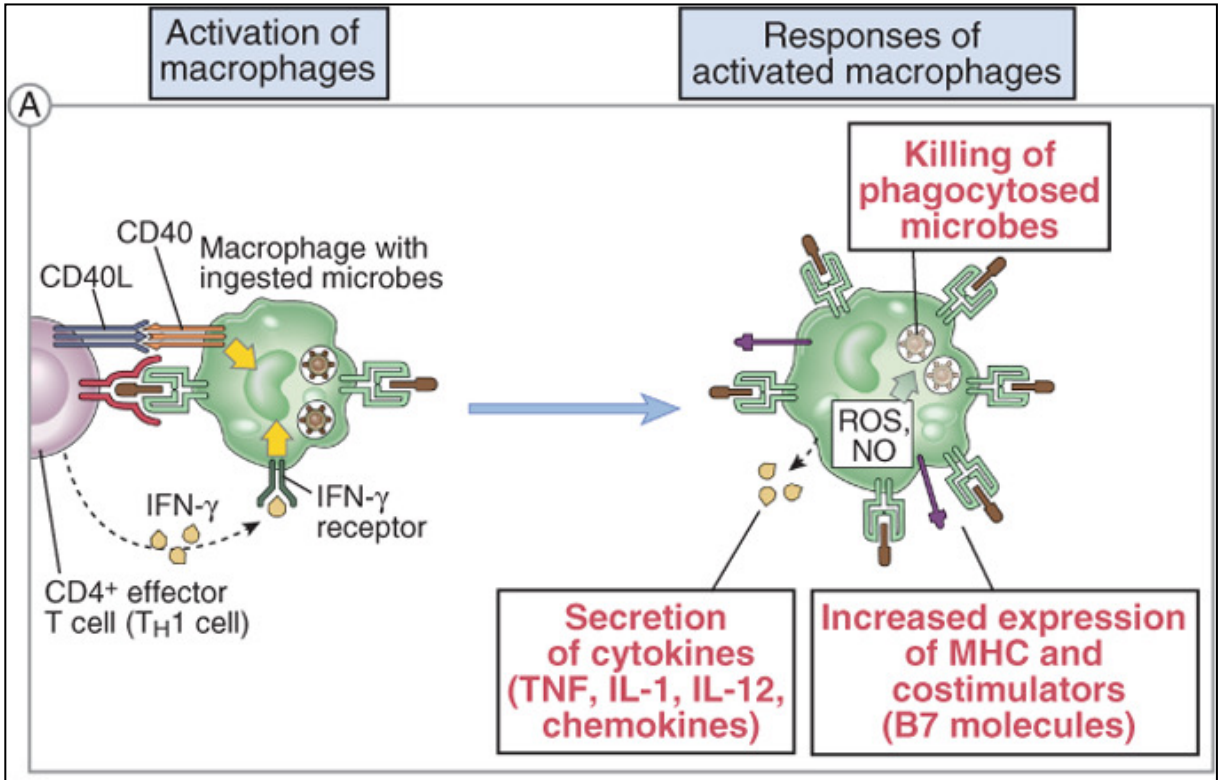
Células T de Memória

Memória Central:
- Altos níveis de L-selectina CD62L
- Homing em LN (Sialomucinas em Vênulas de Endotélio Alto)
- **Recirculam pouco**
- Altos níveis de CD127 (IL-7R): auto-renovação (~a cels tronco),
- Altos níveis de proteínas anti-apoptóticas (ex: bcl2)=Longa vida

Memória Efetora:
- Cels T de memória que **recirculam muito**
- Baixos níveis de L-selectina (CD62L) e IL-7R (CD127)
- Altos níveis de receptores de P e E selectinas do endotélio,
- Altos níveis de integrina e ICAMs
- Secretam grandes quantidades de citocinas na reestimulação,
- Baixos os níveis de prots anti-apoptóticos (ex: bcl2)

Hipersensibilidade Tipo IVa (Th1)
Infiltração Macrofágica

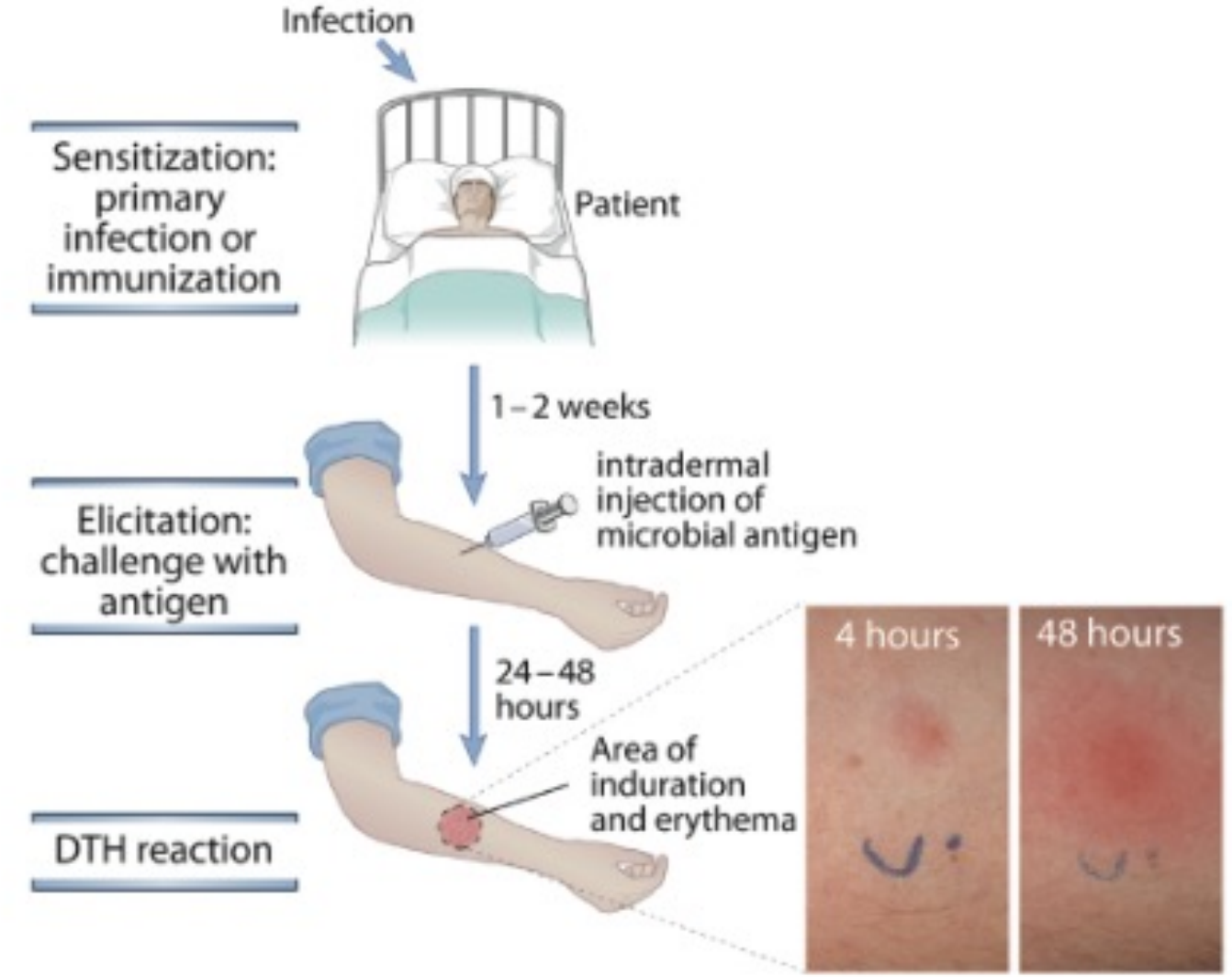
Ativação e função dos macrófagos na imunidade celular Th1



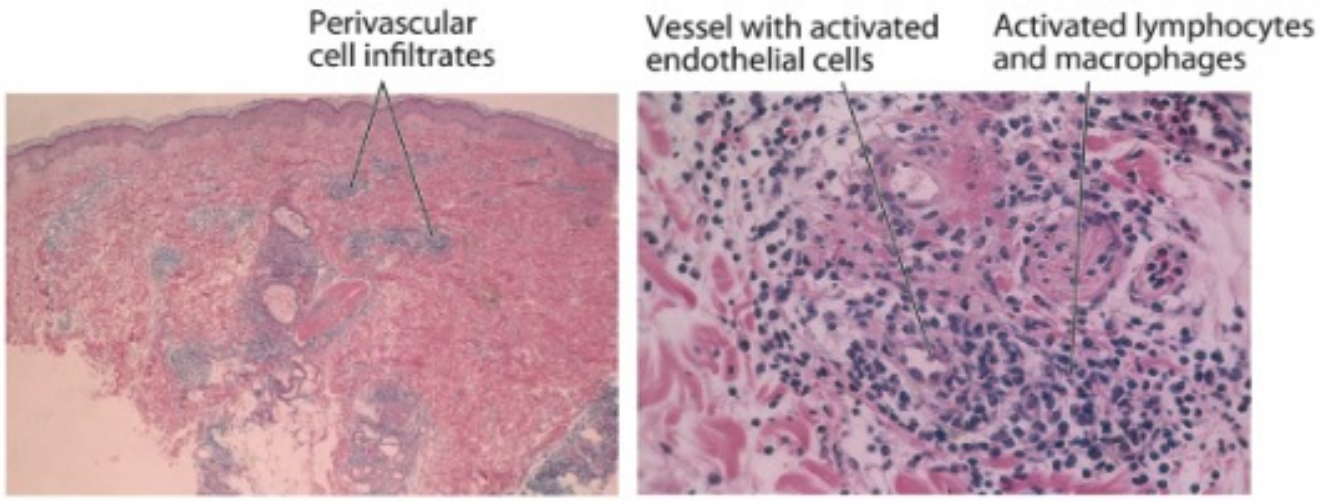
B

Macrophage response	Role in cell-mediated immunity
Production of reactive oxygen species, nitric oxide, increased lysosomal enzymes	Killing of microbes in phagolysosomes (effector function of macrophages)
Secretion of cytokines (TNF, IL-1, IL-12)	TNF, IL-1: leukocyte recruitment (inflammation) IL-12: T_H1 differentiation, IFN-γ production
Increased expression of B7 costimulators, MHC molecules	Increased T cell activation (amplification)

Reação de HTT (hipersensibilidade do tipo tardio) para detecção de imunidade celular Th1 in vivo contra micróbios



Histologia de pele com reação positiva de HTT (acúmulo de linfócitos e macrófagos)



Teste de Mantoux (ppd)– Tuberculose

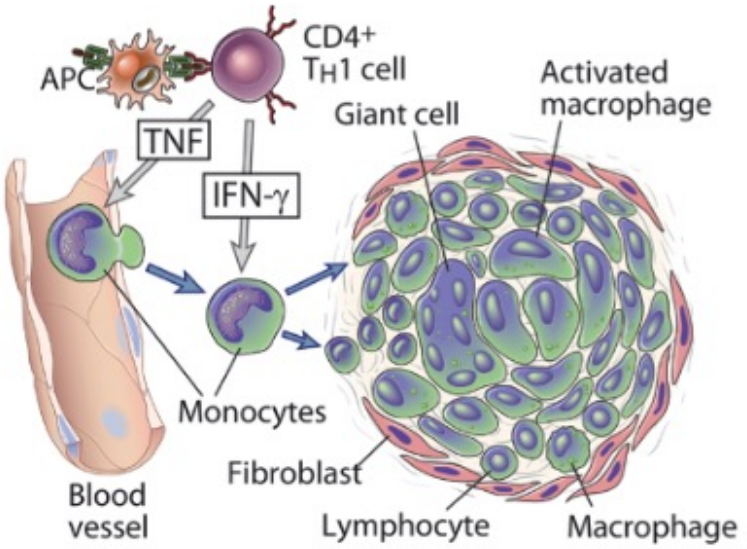
Teste de Machado Guerreiro – Chagas

Teste de Matsuda – Lepra

Teste de Montenegro - Leishmaniose

Quantiferon Substitui a Reação de HTT: Leucócitos + Peptideos da *M. tuberc.:* Ativação de Linfs T memória especifos e Produção de IFN-γ Dosado por ELISA

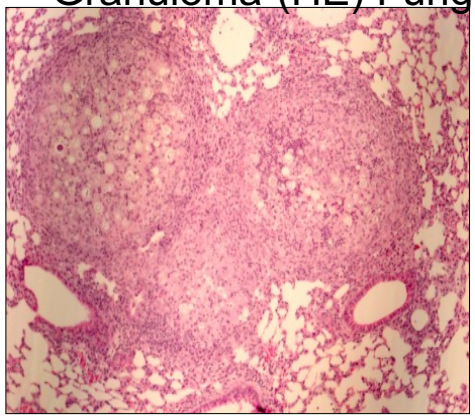
Permanência do Ag: Granuloma com predomínio Th1 em MTB e Fungo Patogênico



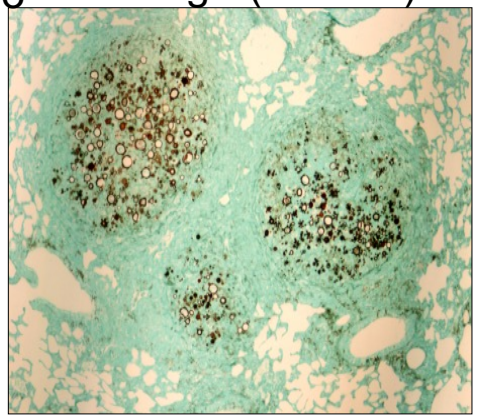
- **Doenças infecciosas com granulomas**
  Bactérias (*Coxiella burnetti, Listeria*…)
  Micobacterias (lepra e tuberculose)
  Fungos (histoplasmose e paracoccidioidomicose)

- **Silicose**: doença pulmonar rara: inalação de sílica, inflamação e dano tecidual – "*industrial lung disease*"

Granuloma-(HE) Fungo



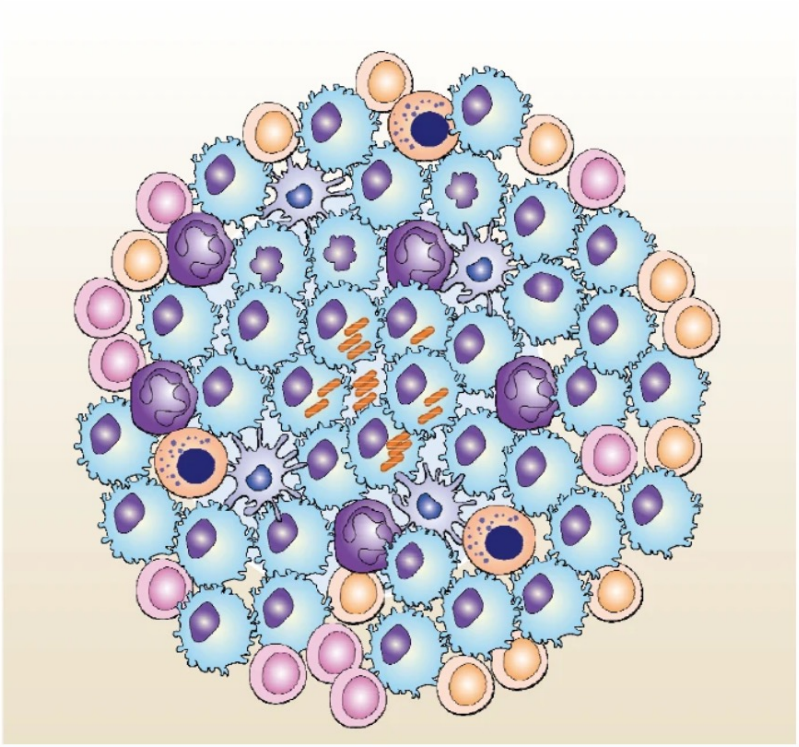
Fungo-(Grocott)



Anti-TNF em DAI =
Desorganização do granuloma e reativação de Tb

O Complexo Granuloma no Pulmão de Indivíduos Infectados com *M. tuberculosis*

(c) The immune defense in the granuloma



Macrophages: express PRRs; produce Th1- or Th2-type cytokines; exert cellular anti-Mtb functions including phagosomal maturation, inflammasome activation, autophagy, and apoptosis

DCs: express DC-SIGN and TLRs; produce IL-1α, IL-1β and iNOS; modulate T cell polarization

Neutrophils: facilitate the migration of DCs; promote oxidative killing of mycobacteria; enhance pro-inflammatory immune responses

NK cells: produce IFNγ; exhibit cytotoxic activity

T cells: mediate Th1, Th2 and Th17 responses; release cytotoxins

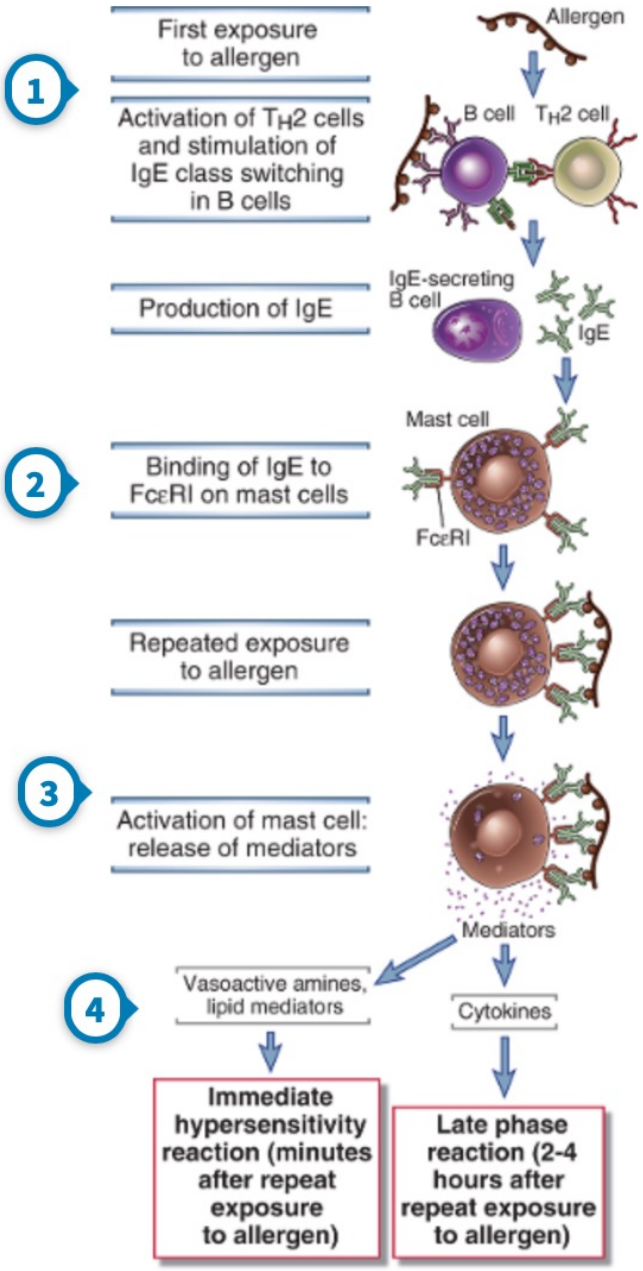
B cells: modulate Th1, Th2 and Th17 responses; interact with T cells; produce antibodies

Front. Immunol-2021

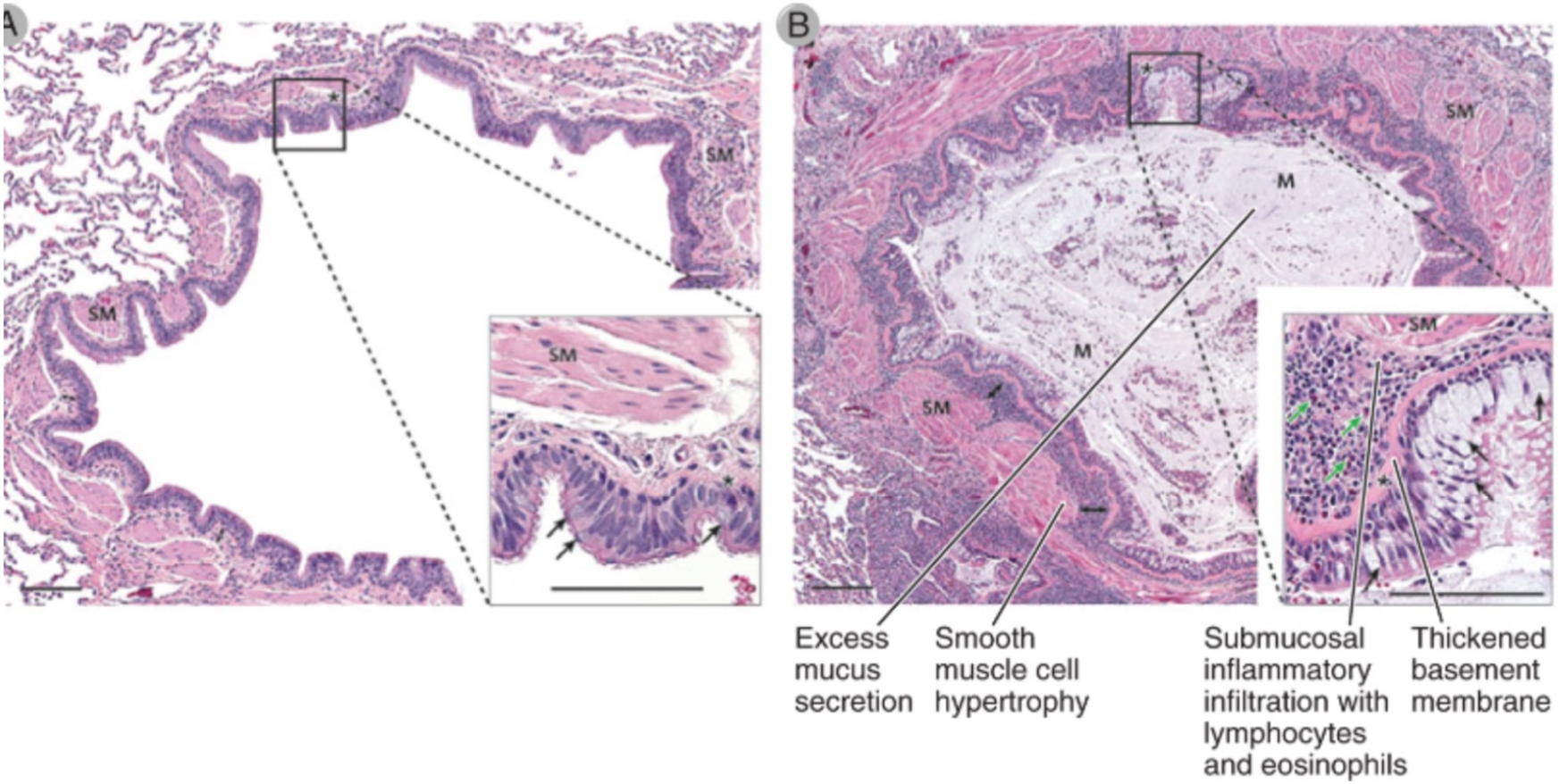
(mAb anti-TNF desorganiza granulomas e reativa a doença)

Hipersensibilidade Tipo IVb (Th2)
Infiltração Eosinofílica

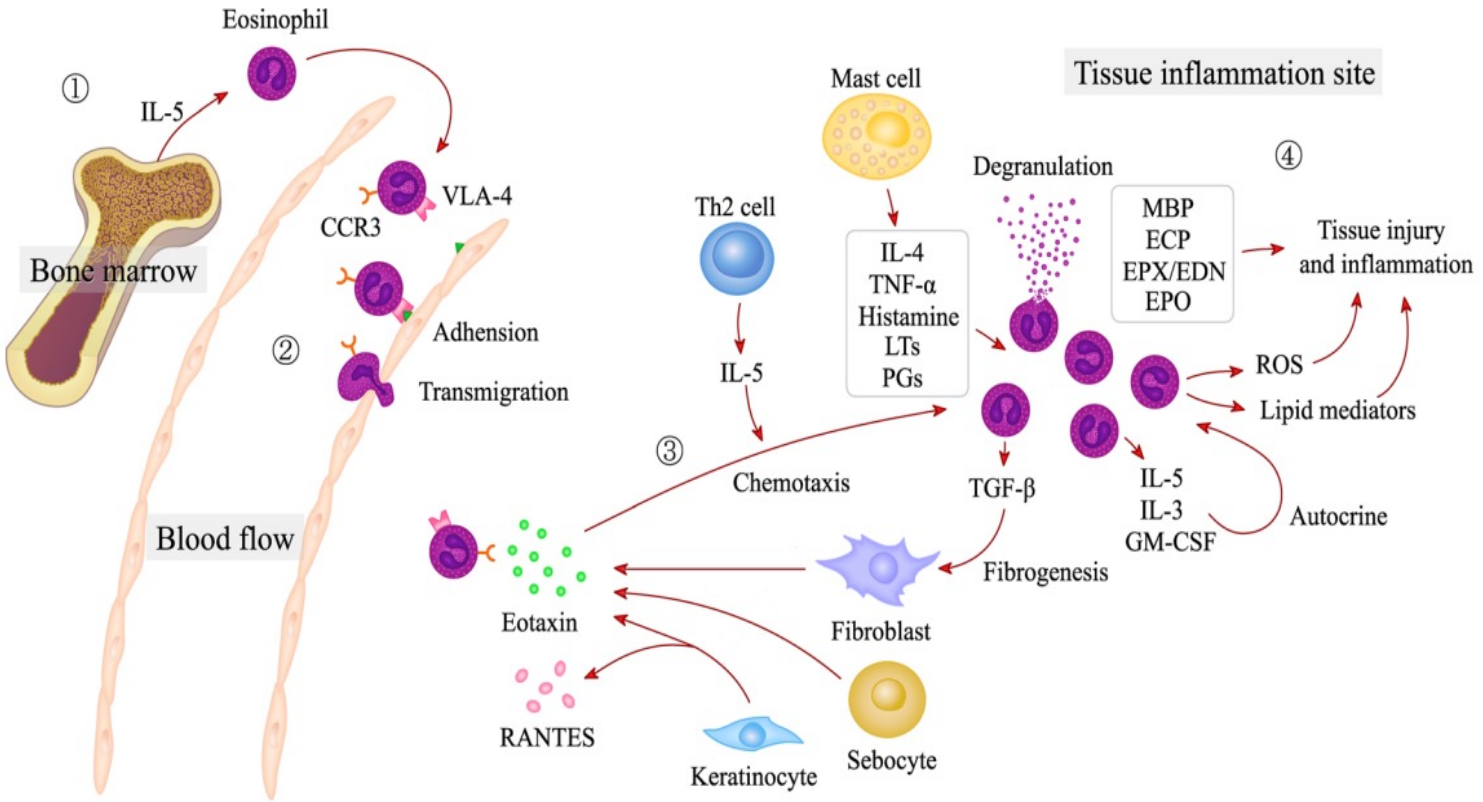
Lesão Tecidual por
Fase Tardia de Hipersensibilidade
Tipo I (Th2)



Asma Brônquica como modelo de Patologia Celular Mediada por Resposta Th2



Mecanismos de Lesão Tecidual por Eosinófilos



Mediadores Liberados por Eosinófilos Ativados

TABLE I. Crystalloid granule proteins

Major basic protein (MBP)
Eosinophil peroxidase (EPO)
Eosinophil cationic protein (ECP)
Eosinophil-derived neurotoxin (EDN)
Major basic protein homolog (MBPH)

TABLE II. Secretory products of eosinophils

Cytokines and chemokines	Lipid mediators
IL-1	Leukotriene B_4 (small amount)
IL-2	Leukotriene C_4
IL-3	Leukotriene C_5
IL-4	5-HETE
IL-5	5, 15-diHETE and 8, 15-diHETE
IL-6	5-oxo-15-hydroxy-6, 8, 11, 13-ETE
IL-8	PGE_1 and PGE_2
IL-10	6-keto-PGF_1
IL-12	Thromboxane B_2
IL-16	Platelet-activating factor (PAF)
GM-CSF	Enzymes
RANTES	Charcot-Leyden crystal protein
TNF-α	(?Lysophospholipase)
TGF-α	92-kd Gelatinase
TGF-β	Collagenase
MCP-1	Elastase (questionable)
MIP-1α	
PDGF-B	
VEGF	
Reactive oxygen intermediates	
Superoxide anion	
Hydrogen peroxide	
Hydroxy radicals	

Exemplo de Patologia de HTT Tipo-IVb (Th2-Mediada)

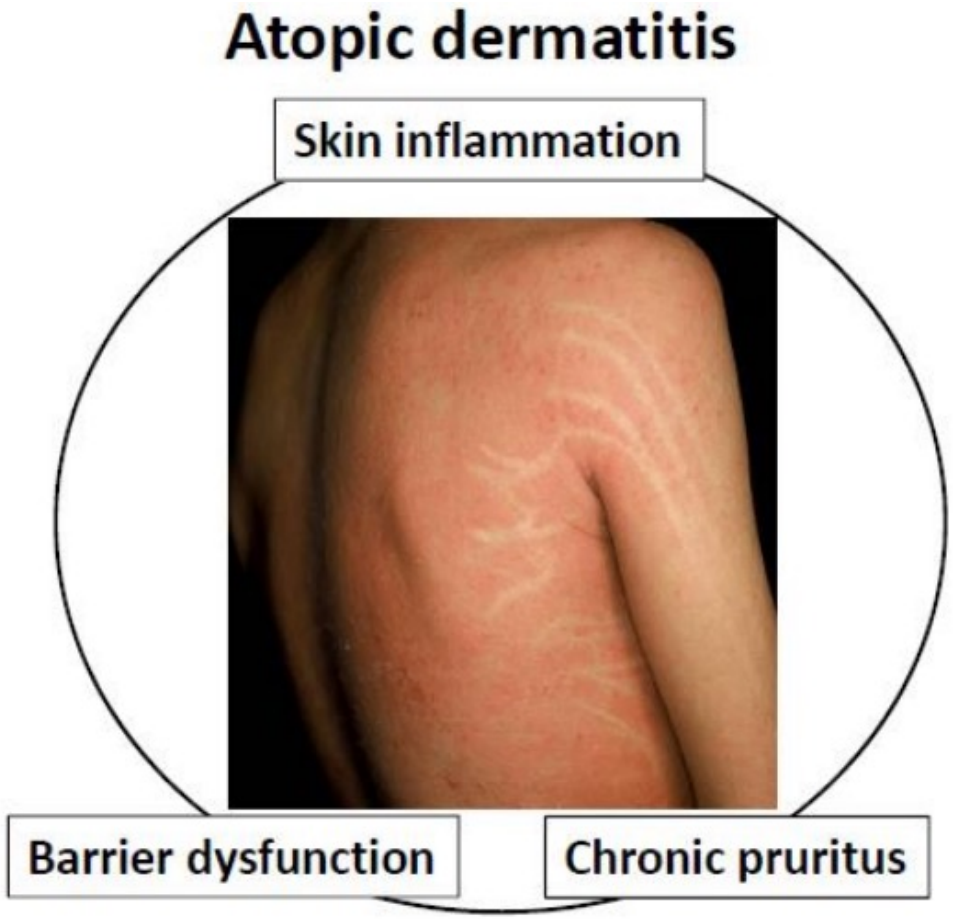
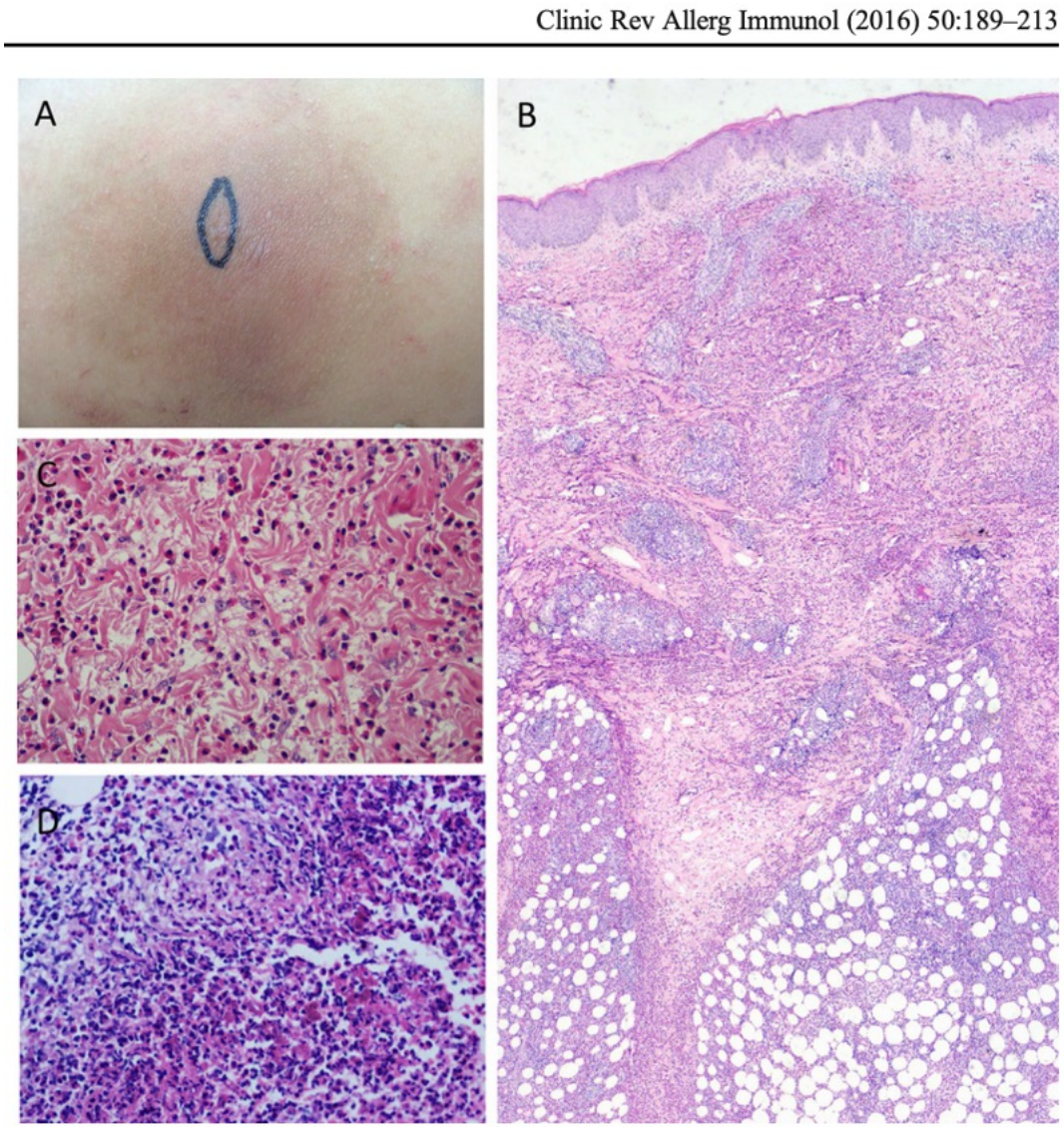


Figure 1. Characteristics of atopic dermatitis.

Celulite Eosinofílica

Causa Desconhecida.
Infiltrado semelhante à fase tardia da alergia. Recorrente.
Pode ser auto-imune (Th2?).
Desencadeada por picadas de insetos, medicamentos e etc

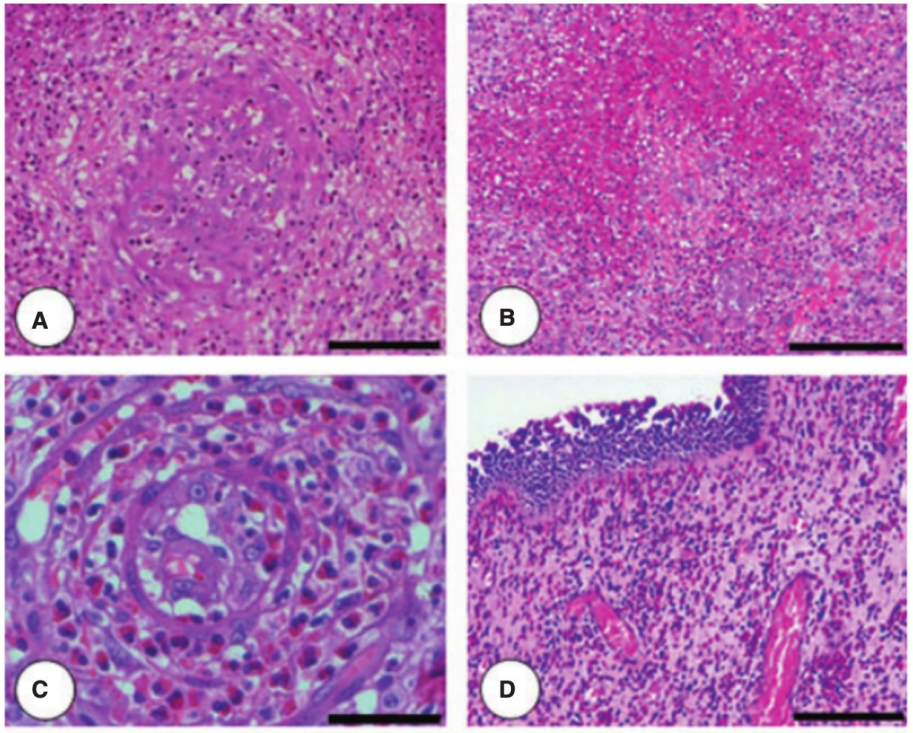
A=Placa edemaciada, dolorida e escura na perna de garota de 11 anos
B e C= HE com infiltrado **Eosinofilico** e Histiocítico **Tecido Adiposo da Pele (B)**e na **derme (C).**
D=Inflamação da derme



Granulomatose Eosinofílica com Poliangiite:
Síndrome de Churg-Strauss (1951)

Vasculite sistêmica alérgica, afeta vasos de pequeno calibre, caracterizada pela presença de granulomas extra-vasculares e hiper-eosinofilia. Associada a asma e rinite alérgica.

A=Vasculite granulomatosa Necrotizante. Mtos Eosinófilos (Biopsia Intestinal)



B=Massiva Infiltração Eosinofílica com necrose Central (Biopsia Intestinal)

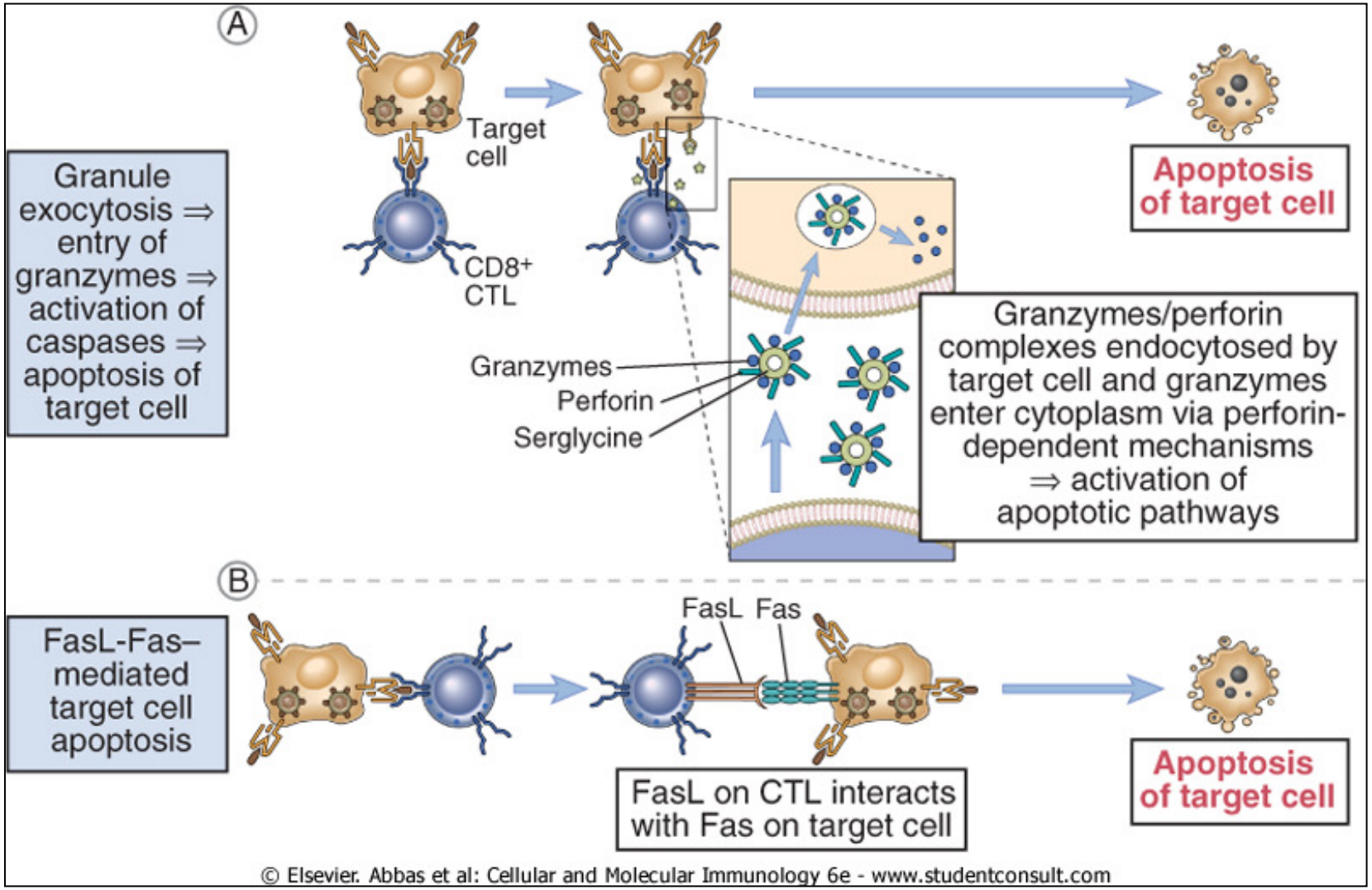
C= Vasculites de Pequena Artéria com Mtos Eosinófilos (Biopsia Intestinal)

D= Infiltração Eosinofílica de Mucosa de Polipo Nasal

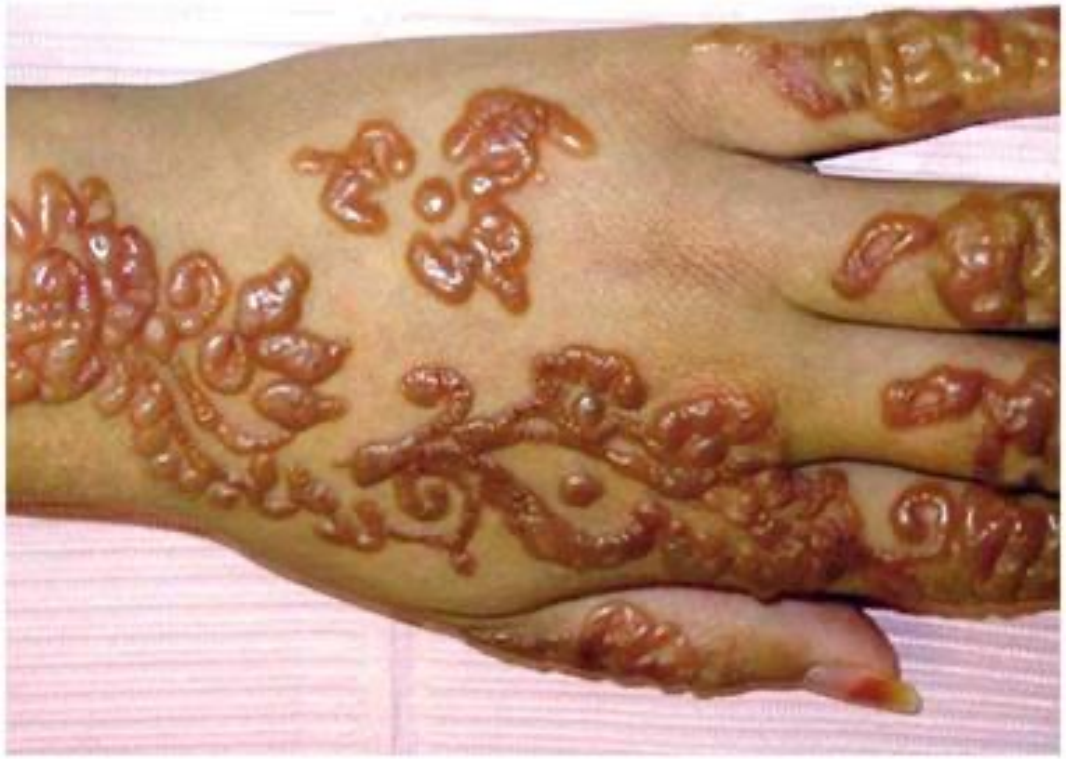
Allergy, 2013, 68: 261-273

Hipersensibilidade Tipo IVc (T CD8+)
Linfs T Citotóxicos

Mecanismos de lise de célula-alvo por linfócito T CD8+
Apoptose induzida por granzima e perforina e/ou Fas-FasL

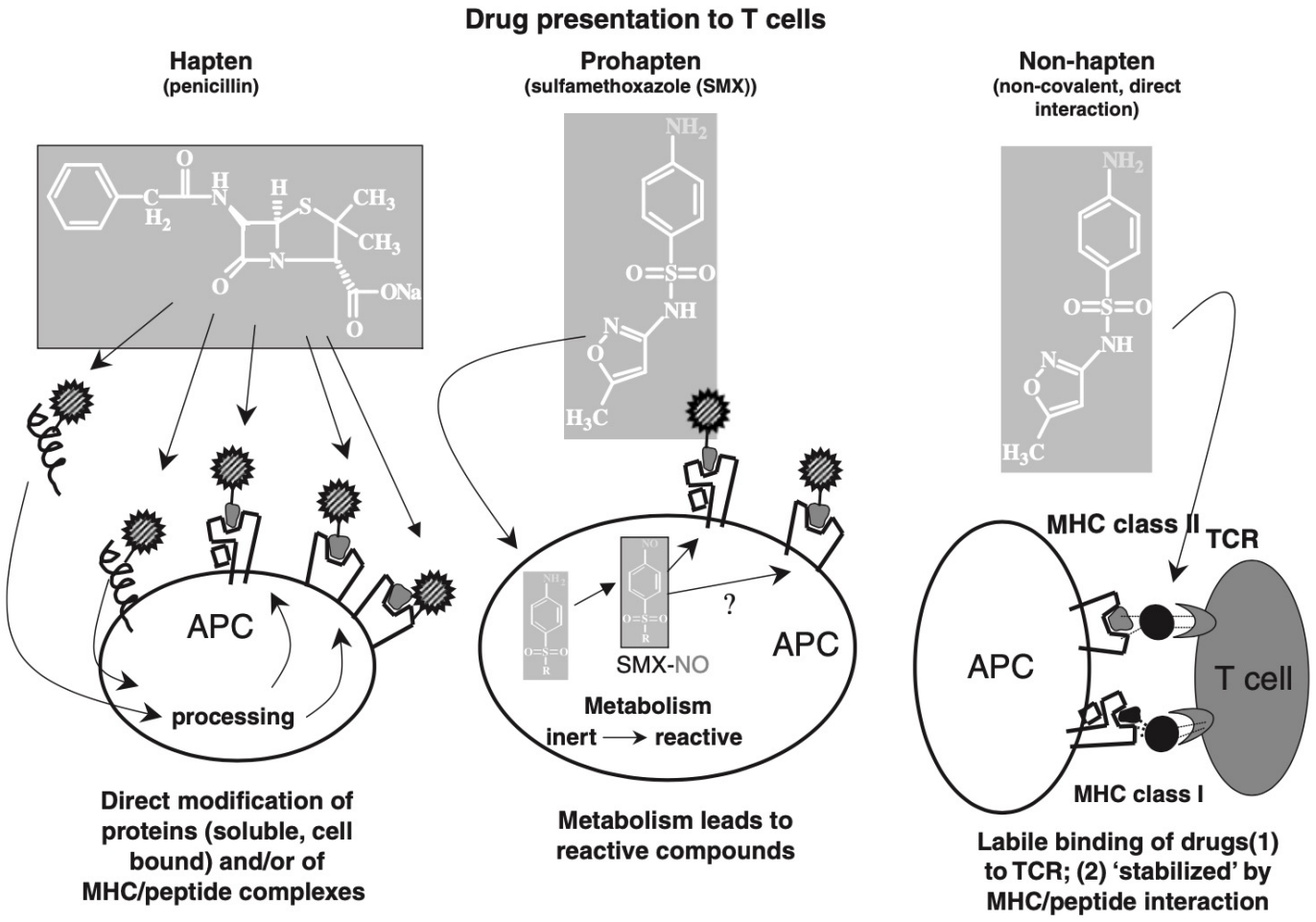


Dermatite de Contato: Lesões Induzidas por Haptenos

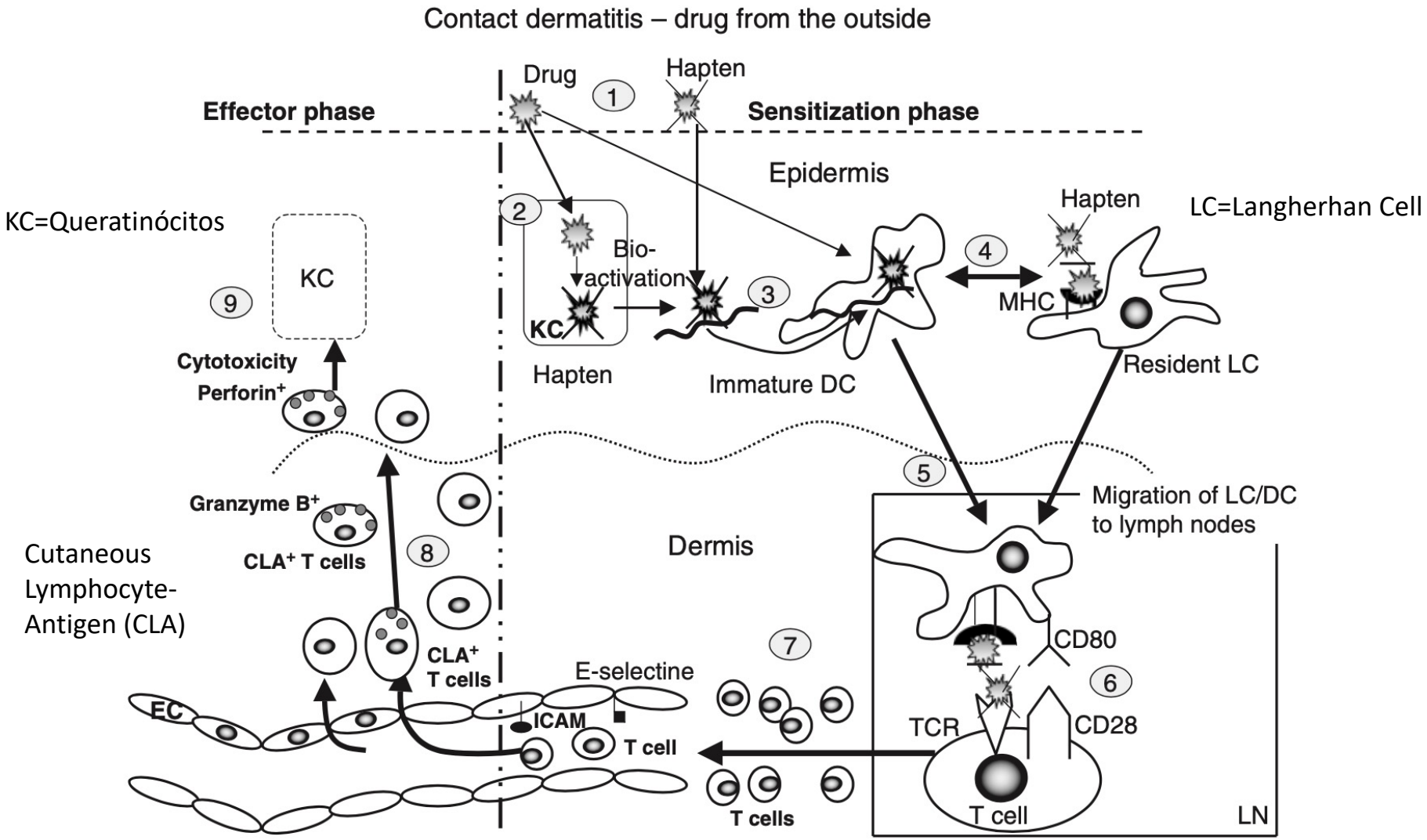


Metais, antibióticos de uso tópico, cosméticos, substâncias derivadas da borracha, produtos de limpeza e corantes

Mecanismos de Apresentação de Drogas (Haptenos) a Células T

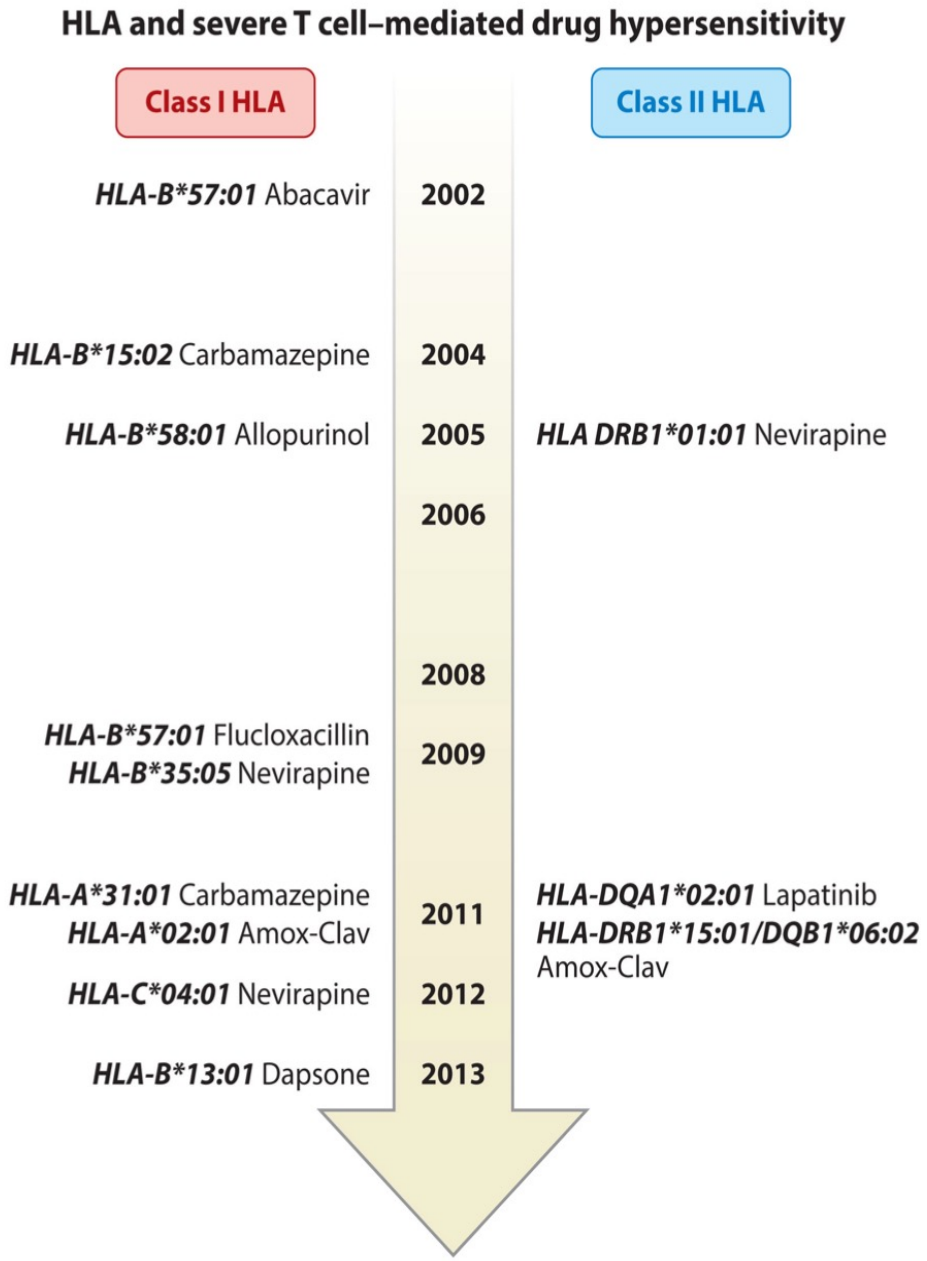


Dermatite de Contato: Esquema de Sensitização por Haptenos e Fase Efetora Mediada por Linfócitos T CD8 (e T CD4)



Linha do Tempo

Descrição de Hipersensibilidade do Tipo IV
e Associação com
HLA de **Classe I (T CD8)** e **Classe II (T CD4)**



Possíveis Funções de Células T CD8 em Diversas Doenças Autoimunes

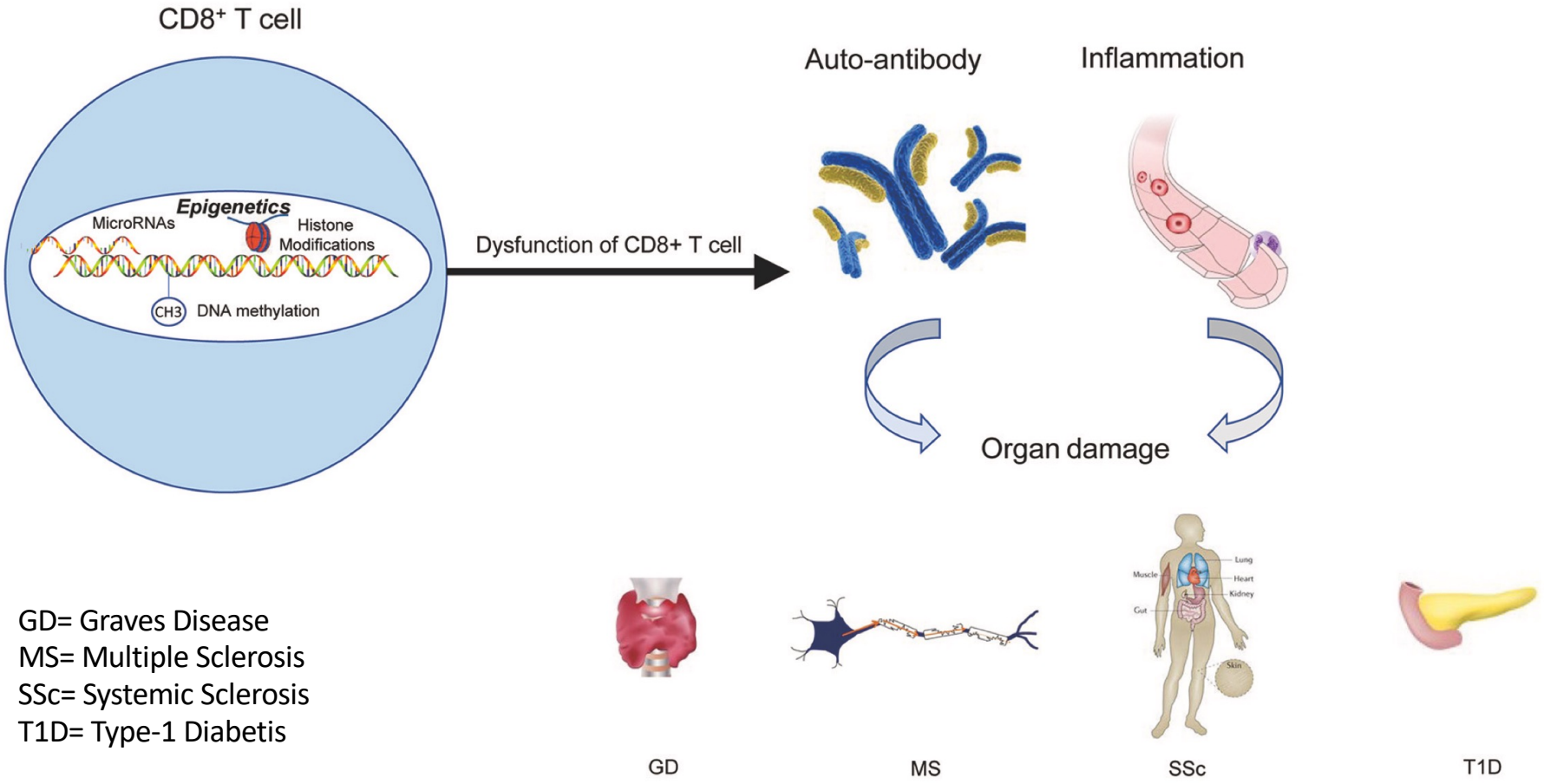
TABLE 1 | The potential role of CD8+ T cells in different autoimmune diseases.

Diseases	Level of CD8+ T cells	Potential role of CD8+ T cells
GD	Decreased	Causes the production of intrathyroidal autoantibodies
MS	Increased	Mediates inflammation
SSc	Increased	Contributes to the skin fibrosis
T1D	Increased	Induces β-cell death
SLE	Increased	Induces autoantibody appearance and causing organ damage
SAA	Increased	Causes hematopoietic cell health
Vitiligo	Increased	Mediates the destruction of melanocytes

GD= Graves Disease MS= Multiple Sclerosis SSc= Systemic Sclerosis T1D= Type-1 Diabetis
SLE= Systemic Lupus Erithematous SAA=Systemic Aplastic Anemia

Front. Immunol. 10:856.
doi: 10.3389/fimmu.2019.00856

Modificações Epigenéticas levam a Disfunções de Cels T CD8+ e Autoimunidade

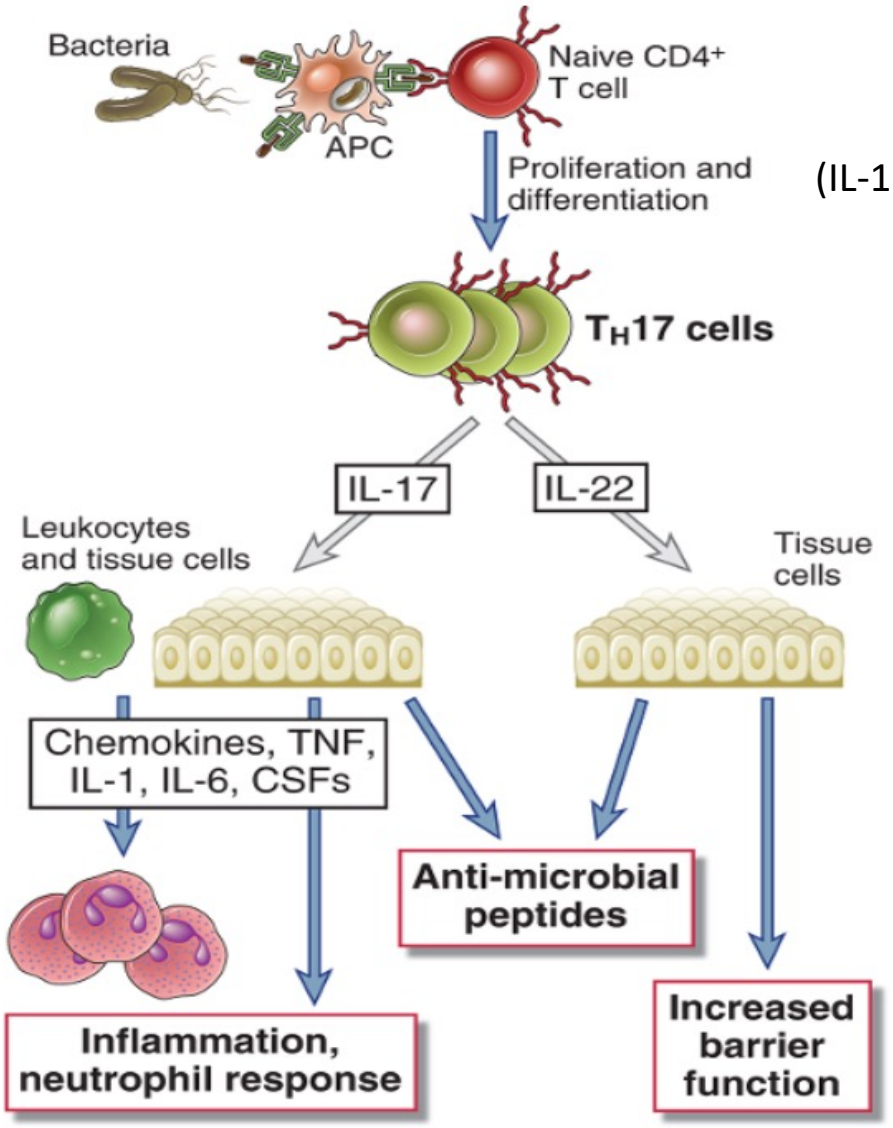


GD= Graves Disease
MS= Multiple Sclerosis
SSc= Systemic Sclerosis
T1D= Type-1 Diabetis

FIGURE 4 | The epigenetic role of CD8+ T cells in autoimmune diseases. Epigenetic mechanisms participate in CD8+ T cells' activation, differentiation, and development, and finally lead to the dysfunction of CD8+ T cells. The results of dysfunction of CD8+ T cells can initiate abnormal CD8+ T-cell responses, thus triggering the production of autoantibodies and inflammation that lead to autoimmune diseases.

Hipersensibilidade Tipo IVd
(Th17, Neutrofílica)

Mecanismos Efetores Th17 Podem Proteger ou Produzir Patologia Tecidual



(IL-1β, IL-6, TGF-β, IL-23)

Granulomas contend cels Th17 e Th1 (fungos e TB) produzem lesão e disfunção tecidual (p.ex: pulmões)

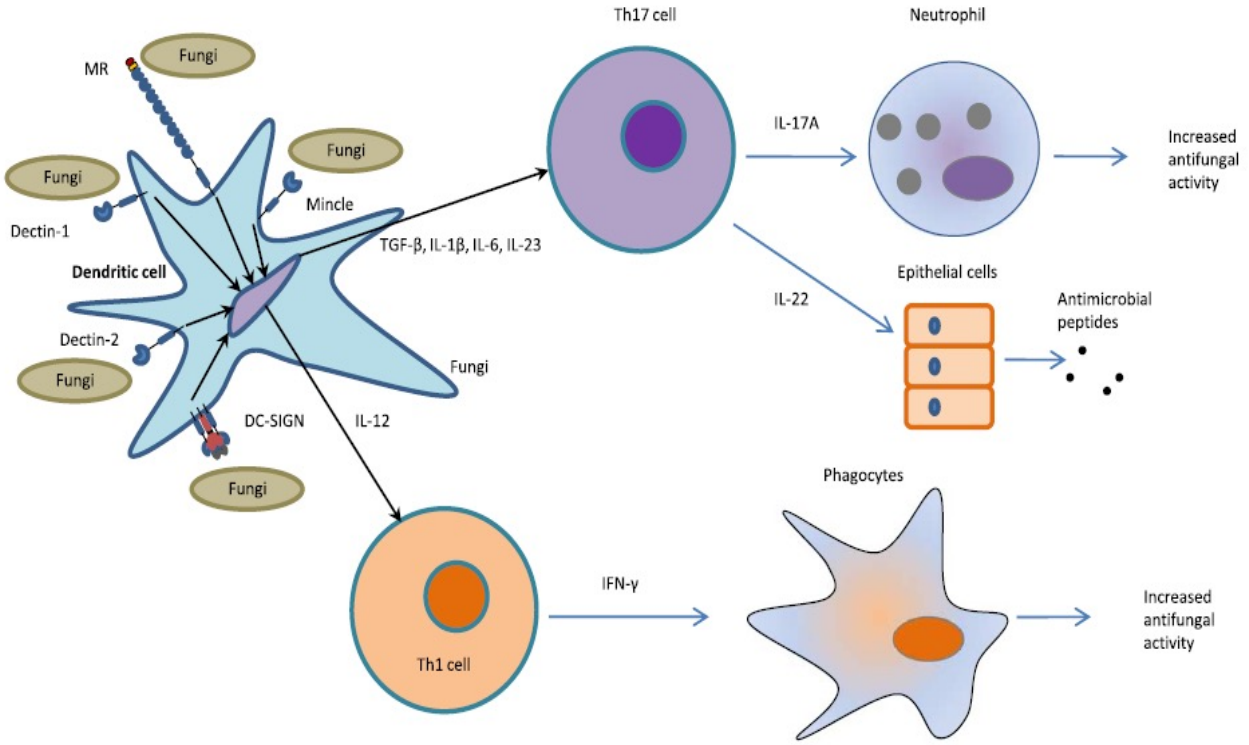
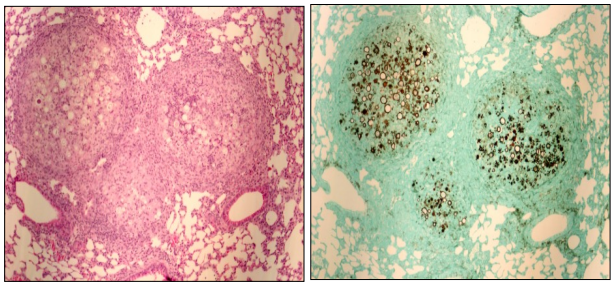


Fig. 1. C-type lectin receptor (CLR) signalling activation of the adaptive immune response. Cytokines induced by CLR signalling polarise the adaptive response along Th17 and Th1 pathways, leading to the activation and recruitment of neutrophils and macrophages, respectively.

Granuloma em Infecção Fúngica (Th1/Th17)

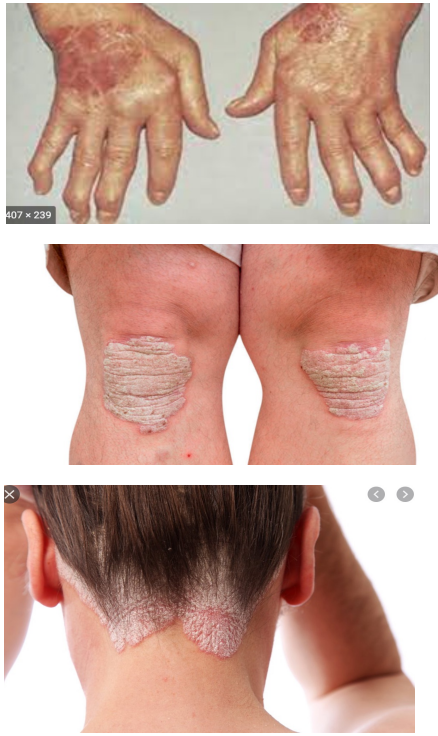
HE



Grocott

Artrite Psoriática: Cels Th17, Neutrófilos e Macrófagos

(Síndrome auto-imune que associa artrite com psoríase)



AMP=AntiMicrobial Peptides

(cathelicidin peptide modulate psoríasis)

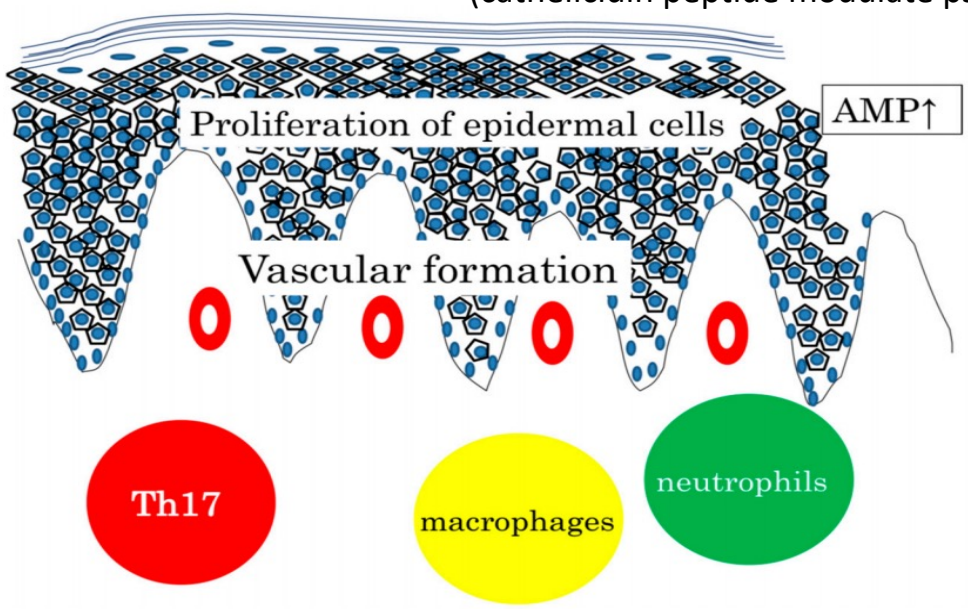


Figure 1. Proliferation of epidermal cells, AMP expression, vascular formation, and infiltration of Th17, neutrophils, and macrophages, commonly seen in wounded skin and in psoriasis skin.

Tratamento com mAb: Cosentix secukimumabe=anti-17A

Stelara ustekinumabe=Anti-IL-23

Autoimunidade
Mediada por Linfócitos T
(Th1, Th17, Tc)

Várias Sub-Populações de Linfócitos T Participam da Injuria Tecidual

TABLE 18–4 T Cell–Mediated Diseases

Disease	Specificity of Pathogenic T Cells	Principal Mechanisms of Tissue Injury
Rheumatoid arthritis	Collagen? Citrullinated self proteins?	Inflammation mediated by T_H17 (and T_H1?) cytokines Role of antibodies and immune complexes?
Multiple sclerosis	Protein antigens in myelin (e.g., myelin basic protein)	Inflammation mediated by T_H1 and T_H17 cytokines Myelin destruction by activated macrophages
Type 1 diabetes mellitus	Antigens of pancreatic islet β cells (insulin, glutamic acid decarboxylase, others)	T cell–mediated inflammation Destruction of islet cells by CTLs
Inflammatory bowel disease	Enteric bacteria Self antigens?	Inflammation mediated by T_H17 and T_H1 cytokines
Autoimmune myocarditis	Myosin heavy chain protein	CTL-mediated killing of myocardial cells Inflammation mediated by T_H1 cytokines

Examples of human T cell–mediated diseases are listed. In many cases, the specificity of the T cells and the mechanisms of tissue injury are inferred on the basis of the similarity with experimental animal models of the diseases.