

Bioquímica inmunológica

## 9. Reacciones de hipersensibilidad.

### *Antecedentes...*

*Catharrus aestivus:* fiebre del heno

*Blackley, 1869*

**Atopia, atópicos:** “...individuos con una peculiar capacidad para hacerse sensibles a ciertas proteínas a las que se ven expuestos en su hábitat...”

*Coca & Cooke, 1923*

**Alergia:** αλλος (allos) otro; εργος (ergos): modo de acción

Von Pirket, 1908

- Una respuesta inusual, desproporcionada frente a sustancias que no son patógenas o invasivas, y que para la mayoría de los individuos son inocuas.
- Solo ocurre en individuos, después de que estos queden *sensibilizados* por exposiciones anteriores a dichas sustancias.

Cuando la respuesta es desproporcionada...

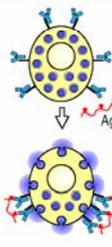
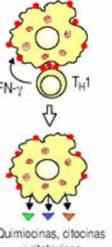
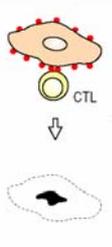


*Reacciones de hipersensibilidad*



¿por qué en algunos individuos se producen respuestas inmunes de esta naturaleza contra sustancias que son inocuas para el resto de los seres humanos ?

4 Tipos de reacciones de hipersensibilidad. Características más importantes

	Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IV	
	IgE	IgG	IgG	Células T <sub>H</sub> 1	CTL
Antígeno	Antígeno soluble	Antígeno asociado a células o a matriz	Antígeno soluble	Antígeno soluble	Antígeno asociado a células
Mecanismo efector	Activación de mastocitos	Complemento, células FcR <sup>+</sup> (fagocitos, células NK)	Complemento, Fagocitos	Activación de macrófagos	Citotoxicidad
					
Ejemplo de reacción de hipersensibilidad	Rinitis alérgica, asma, anafilaxis sistémica	Algunas alergias a fármacos (p. ej., penicilina)	Enfermedad del suero, reacción de Arthus	Dermatitis de contacto, reacción de la tuberculina	Dermatitis de contacto

Tipo I y IV:  
antígenos=  
alergenos

## Reacciones alérgicas (hipersensibilidad Tipo I)



picadura de insecto

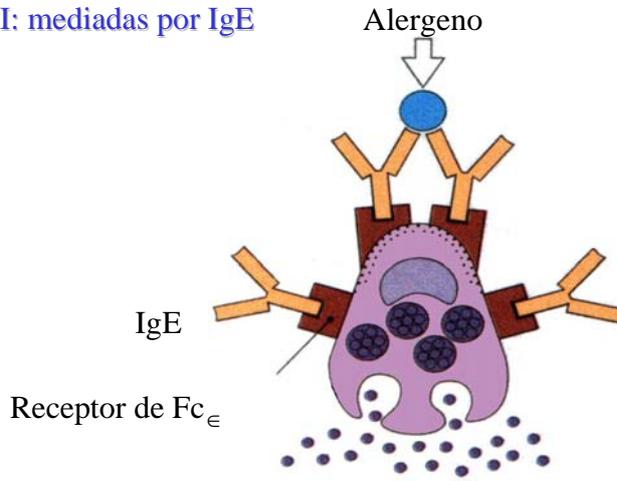


conjuntivitis



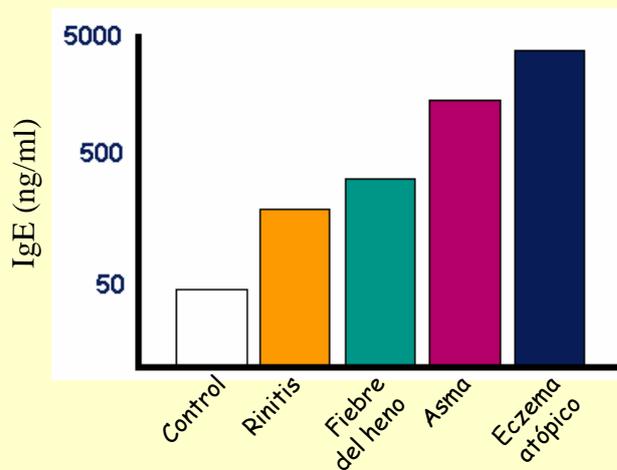
- Portier y Richet (1920), con el fin de *inmunizar* a perros contra la toxina de la anémona de mar, inyectó a perros dicha toxina.
- Tras algunas administraciones iniciales, una ulterior administración resultó en una severa reacción tóxica para el animal
- Los experimentos de Portier y Richet pusieron en evidencia que la *inmunización* con el tóxico a los animales resultaba no en una protección (*pro-phylaxis*), sino todo lo contrario, en una menor protección (*ana-phylaxis*).

Tipo I: mediadas por IgE

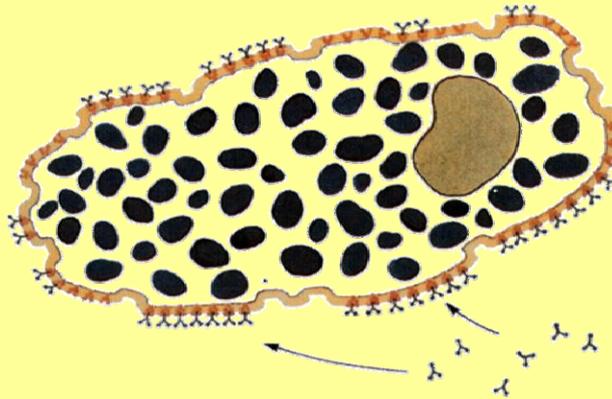


Degranulación de los mastocitos y liberación de mediadores

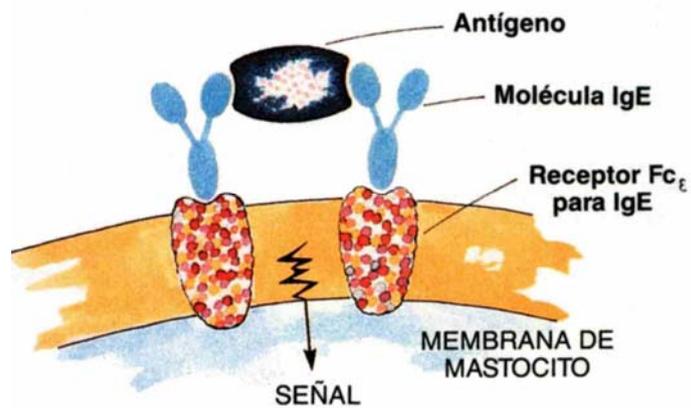
Niveles elevados de **IgE** aparecen ligados a muchas enfermedades alérgicas

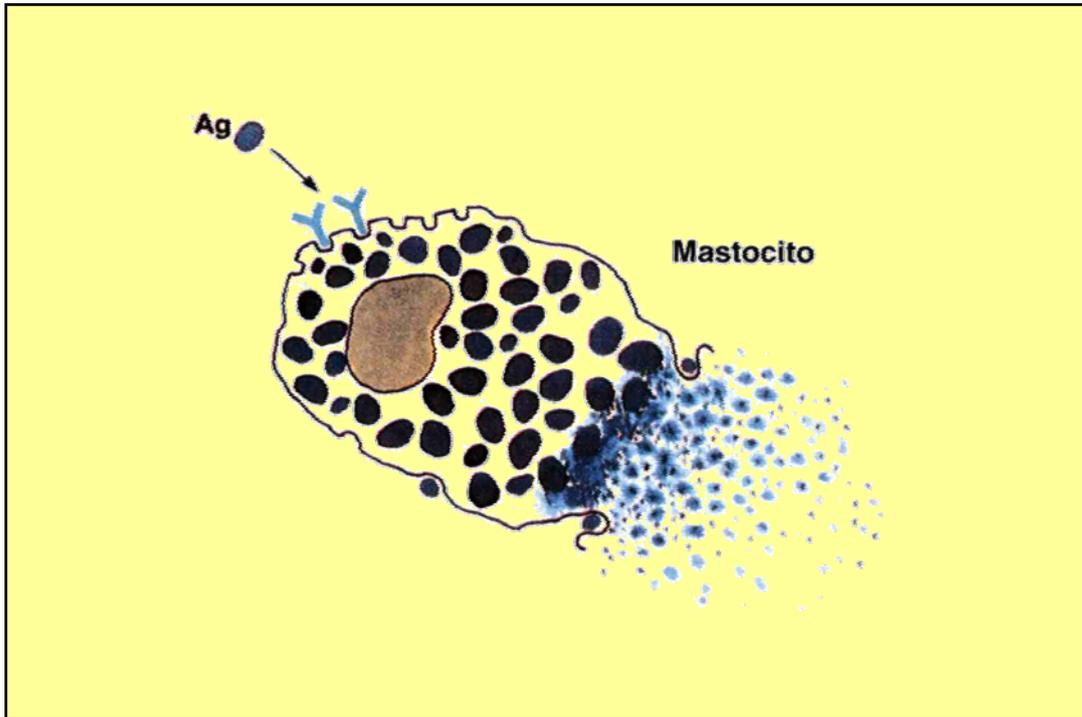


Los mastocitos o células cebadas, poseen en su superficie receptores  $Fc\epsilon$  que las sensibilizan contra diferentes antígenos

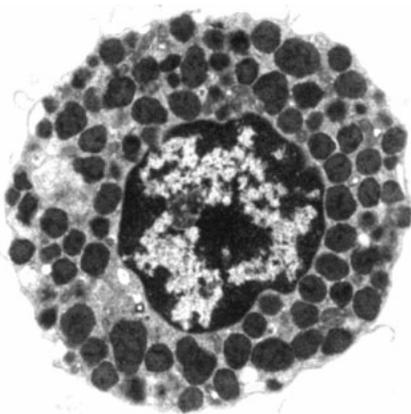


El reconocimiento de un antígeno por dos moléculas de IgE, pone en marcha una señal intracelular que se traduce en una elevación transitoria de **cAMP** y de **Ca<sup>2+</sup>**

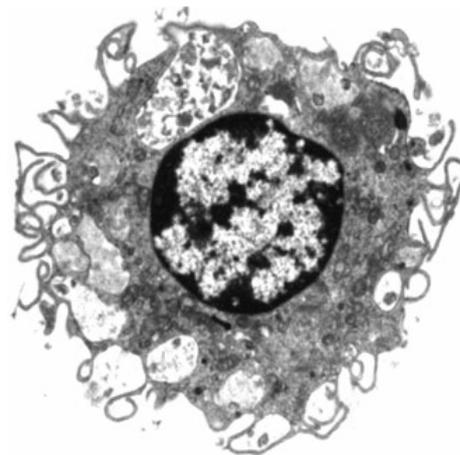




El fenómeno de la degranulación de los mastocitos



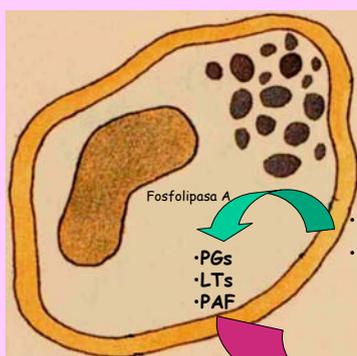
Mastocito en reposo



Mastocito degranulado

“Las **células cebadas** (*mast cells*) desempeñan un papel central en la patogénesis de la hipersensibilidad de tipo inmediato (Tipo I) y en las enfermedades alérgicas, tras su activación por mecanismos inmunológicos IgE dependientes. La degranulación de estas células libera sustancias ya preformadas (heparina, triptasa, histamina), como mediadores que se forman en el momento de su activación (PG's), y que pueden por tanto usarse como marcadores de la activación celular”.

El mastocito, al reconocer el antígeno, libera dos tipos de mediadores



Mastocito

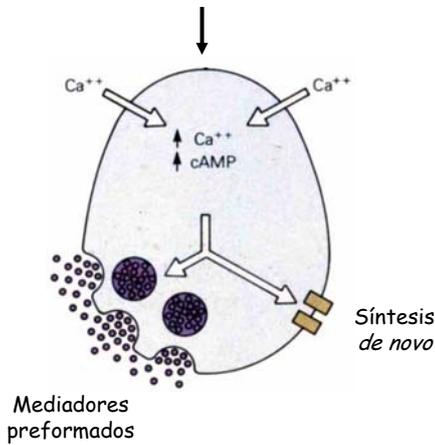
### 1. Mediadores preformados

- Histamina
- NCA
- Triptasa
- Heparina
- Factores quimiotácticos

### 2. Síntesis de novo

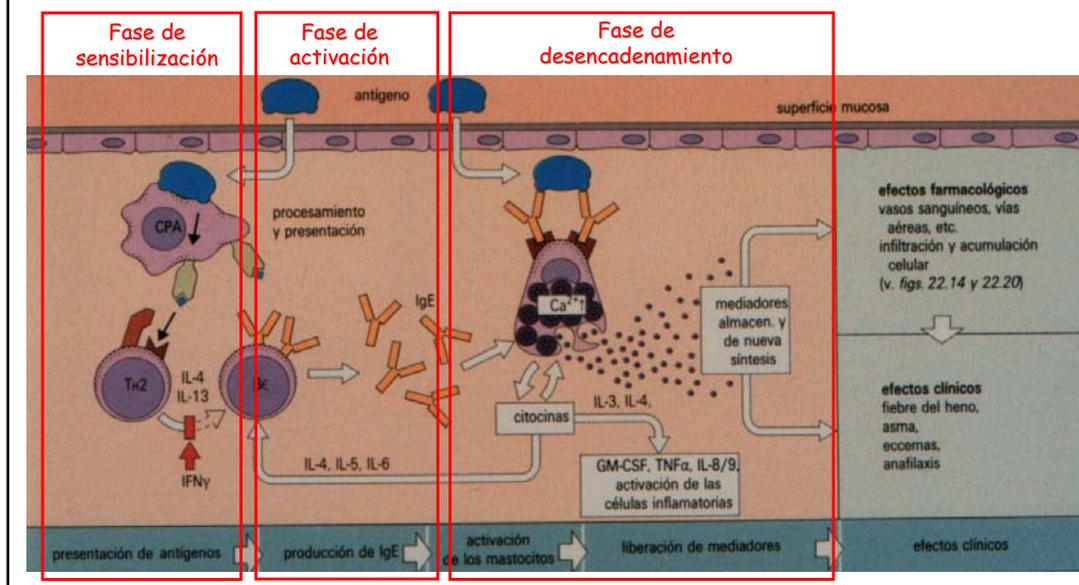
- Prostaglandinas
- Leucotrienos
- PAF

### Liberación de mediadores del mastocito

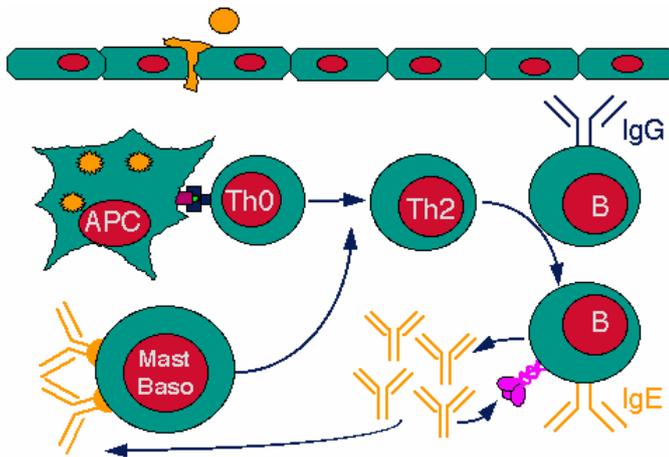


- El reconocimiento de antígeno por las IgE del mastocito provoca un aumento de cAMP y de  $Ca^{2+}$
- Ambos desencadenan por una parte la liberación de mediadores preformados y sintetizados de novo
- Entre los mediadores ya preformados y almacenados en los gránulos se encuentra la histamina, heparina, enzimas proteolíticas y multitud de factores que actúan como agentes quimiotácticos frente a linfocitos y PMN
- En el segundo de los casos se trata de la formación de derivados del ácido araquidónico que forma parte de los lípidos de la membrana

### Etapas en el desarrollo de una hipersensibilidad tipo I

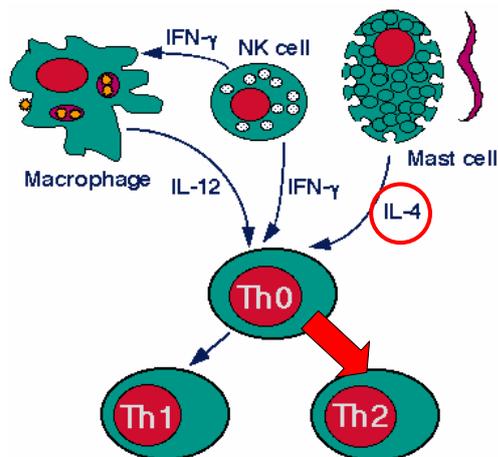


## ¿Qué condiciona el predominio de formación de IgE?



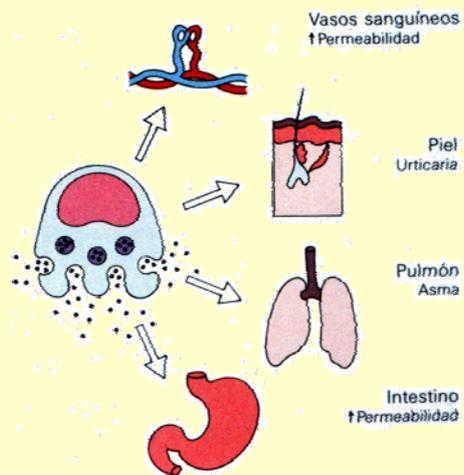
- Solo unos pocos pacientes desarrollan IgE cuando entran en contacto con antígenos
- Predisposición genética
- Vía de contacto con el alérgeno
- Efecto de células basófilas
- La producción de IgE está controlada por  $T_H2$ .

- Las razones por las que la estimulación deriva a  $T_H1$  o  $T_H2$  no son conocidas con precisión, pero está influenciado por diversas causas. El papel de la IL-4 es determinante
- La IL-4 es crucial en el *cambio de clase* de producción de IGs por las células B (No hay producción de IgE en ratones IL-4 k.o.). El interferón  $\gamma$  producido por  $T_H1$  reprime la producción de IgE

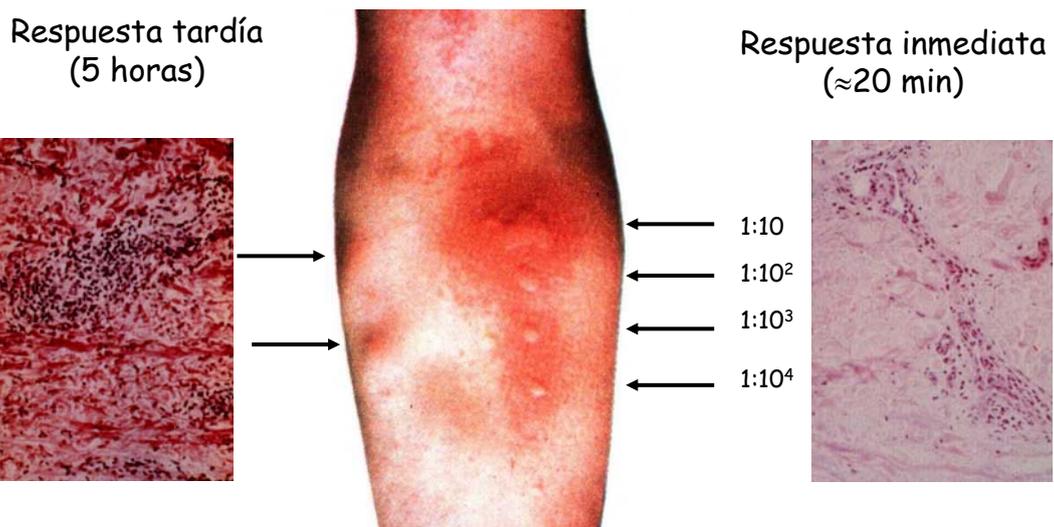


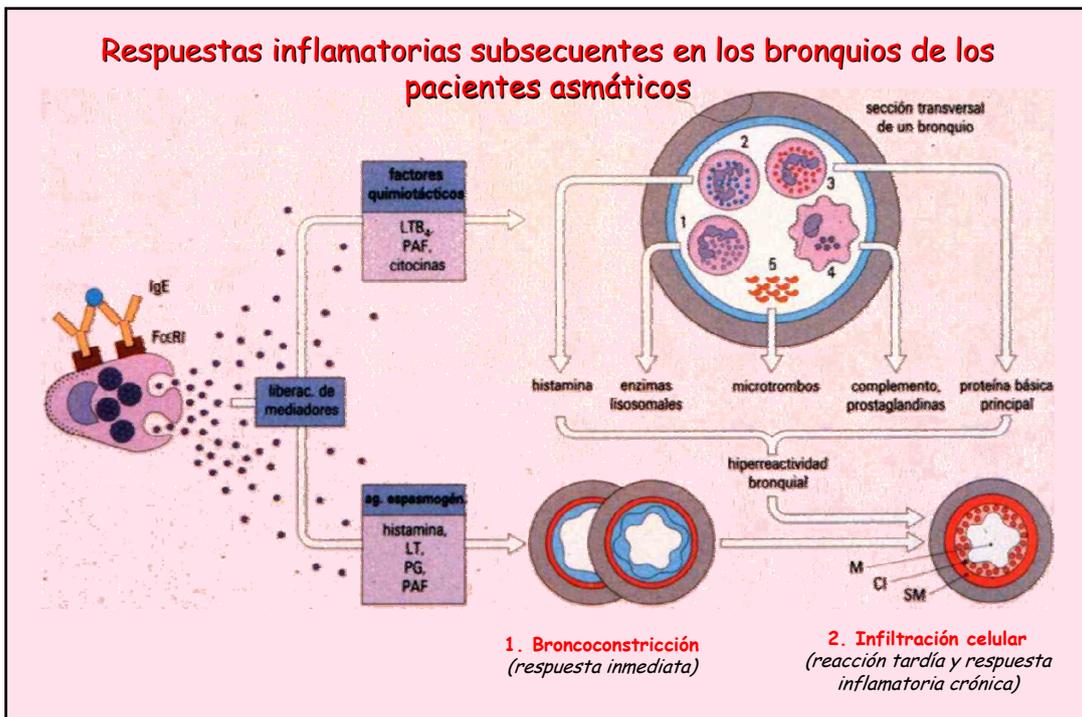
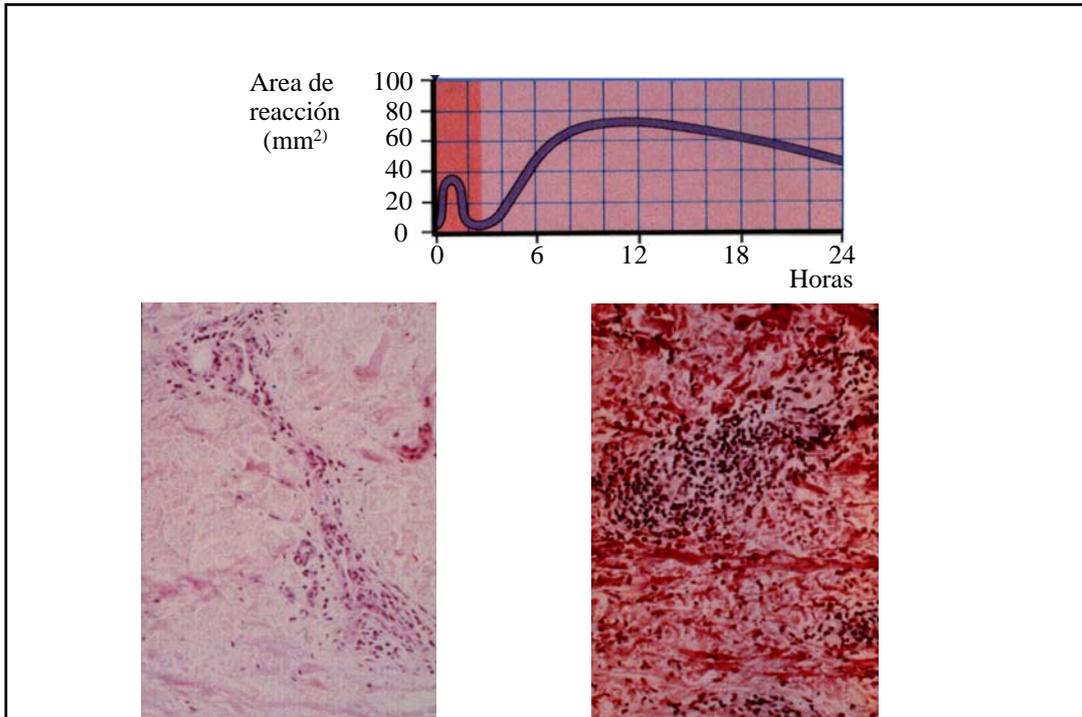
- En individuos normales existe un balance entre  $T_{H1}$  y  $T_{H2}$  que mantiene la respuesta de IgE baja. La alteración de este balance (sobreproducción de IL-4) resulta en aumento de IgE por células B.

Los efectos de la histamina son diferentes en los distintos tejidos

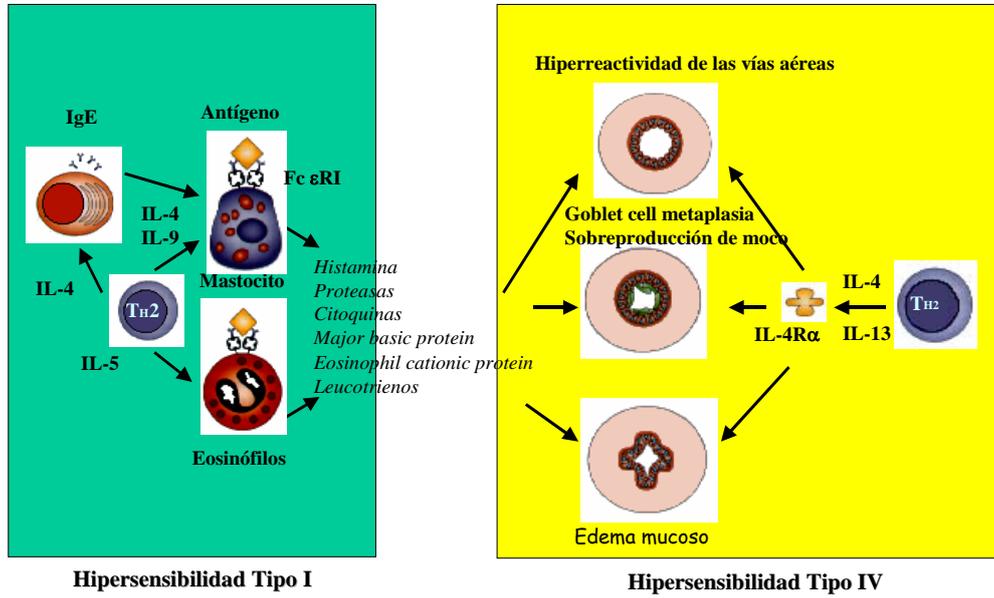


### Respuesta inmediata y tardía en la hipersensibilidad tipo I

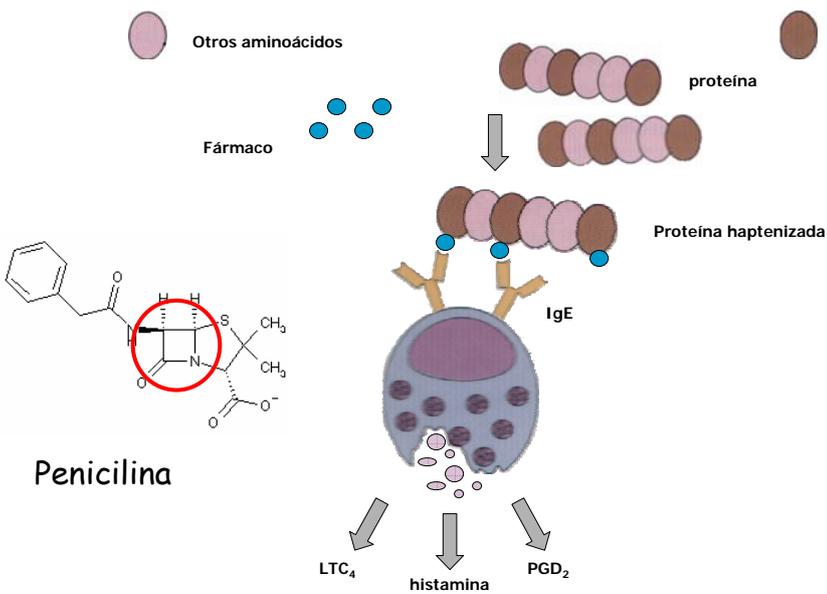




## Reacción inflamatoria en el asma



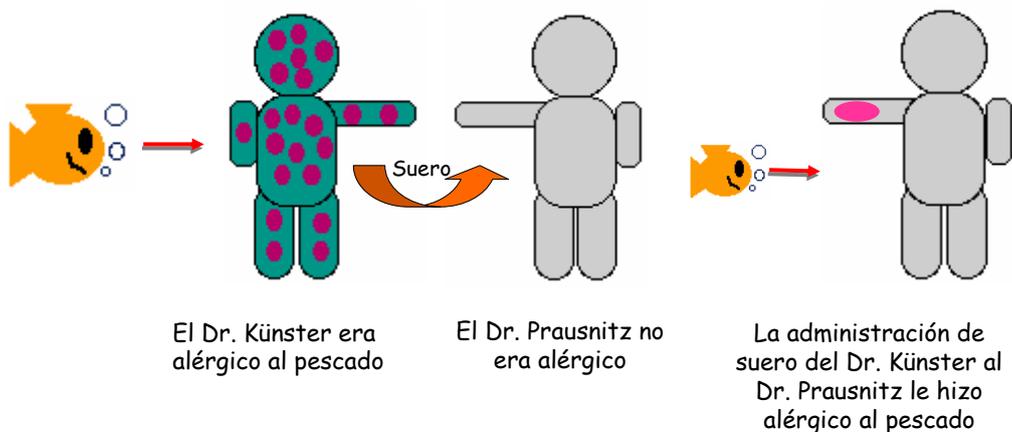
## Reacciones alérgicas a fármacos (Hipersensibilidad Tipo I)



## Pruebas/ensayos para la identificación de alérgenos

- ❖ Tests cutáneos de transferencia pasiva (Prausnitz-Künster) (en desuso por los riesgos adicionales que suponen).
- ❖ *Pruebas cutáneas*, en las que se aplican alérgenos a la piel del paciente.
- ❖ El test de RAST (*radioalergosorbent test*) se basa en una reacción de reconocimiento de alérgenos retenidos en fase sólida por IgE del suero de un paciente. Un segundo anticuerpo (*anti-IgE marcado*) permite visualizarlas.

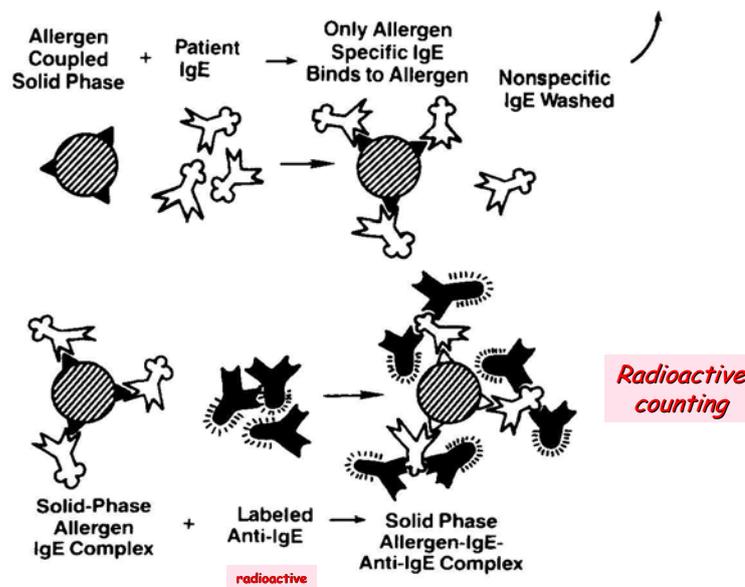
### Test de Prausnitz-Künster (1921)



## Pruebas cutáneas para la detección de la alergia (patch test)



### The Radio-Allergo-Sorbent-Test



## Food allergy



A case report of anaphylactic shock...

### Tratamiento de las alergias (Tipo I)

- Evitar contacto con el alérgeno (identificarlo)
- Antihistamínicos (reacción inmediata)
- Antiinflamatorios (reacción tardía)
- Anti-degranulantes
- Teofilina (asma, broncoespasmo)
- Vacunas

**Reacción anafiláctica;**

**Shock anafiláctico;**

**Shock por anafilaxia.**



Reacción alérgica sistémica que se presenta cuando una persona sensibilizada a un alérgeno se expone de nuevo a él y se desencadena una reacción alérgica súbita grave que compromete a todo el organismo.

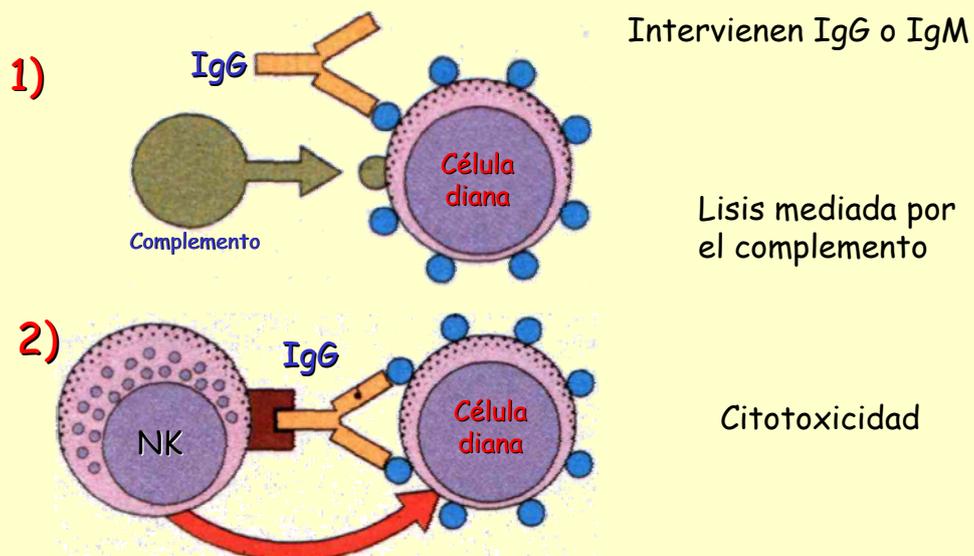
Los tejidos de las diferentes partes del cuerpo liberan histamina y otras sustancias, lo cual produce **constricción de las vías respiratorias (sibilancias, dificultad respiratoria), síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, calambres, vómitos y diarrea), y vasodilatación con hipotensión arterial produciendo un shock.**

La extravasación de líquidos al espacio intersticial, puede producir un edema pulmonar.

Con frecuencia, se producen urticaria (fuerte picor en labios, párpados, garganta y/o lengua) y angioedema (dificultad de tragar, edema de glotis con dificultad respiratoria). La anafilaxia prolongada produce también arritmia cardíaca.

La anafilaxia puede amenazar la vida si se presenta una obstrucción de las vías respiratorias, o la presión sanguínea sufre un descenso importante.

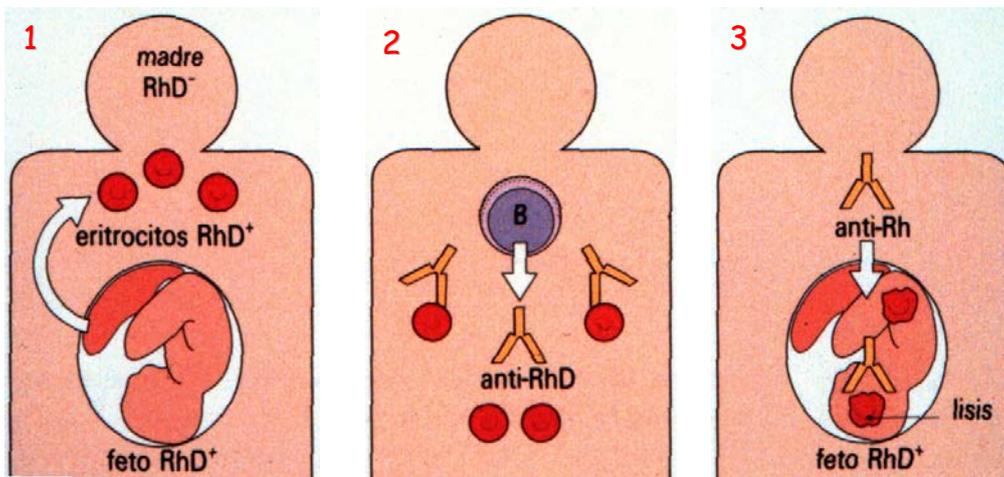
## Hipersensibilidad Tipo II



## Reacciones de hipersensibilidad tipo II

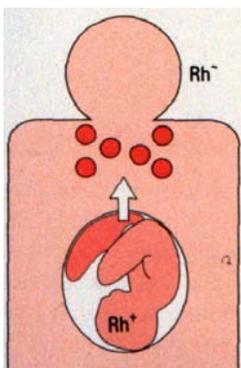
- Intervienen inmunoglobulinas (IgG o IgM) dirigidas contra ciertos fármacos son capaces de unirse a las proteínas, haptinizándolas.
- Contra estos antígenos se pone en marcha una reacción inmune que lleva a la formación de IgM e IgG.
- Algunos fármacos tienen preferencia en haptenzar la membrana de eritrocitos (fenacetina, clorpromacina), leucocitos (cloramfenicol), e incluso plaquetas (quimioterápicos)
- El resultado de la respuesta inmune es la destrucción de dichas células haptenzadas (hematíes → anemia hemolítica; granulocitos → agranulocitosis; plaquetas → púrpura trombocitopénica).
- Además de la destrucción mediada por el complemento, y en su caso por células NK, también puede haber destrucción de células haptenzadas por fagocitos, a través del reconocimiento de la porción Fc de las inmunoglobulinas.

## Anemia hemolítica del recién nacido (*kern icterus*)

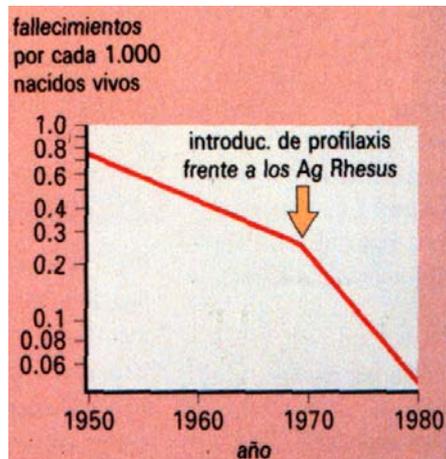
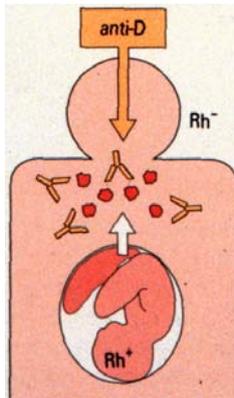


## Terapia preventiva del kern icterus

### 1. Sensibilización?



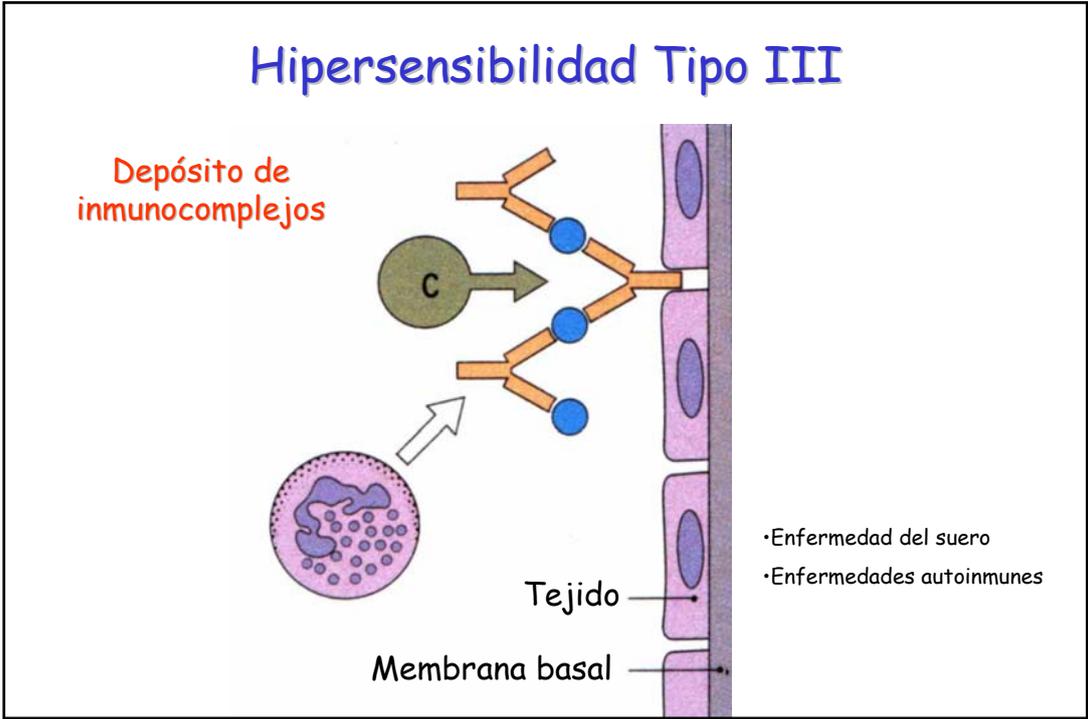
### 2. De-sensibilización



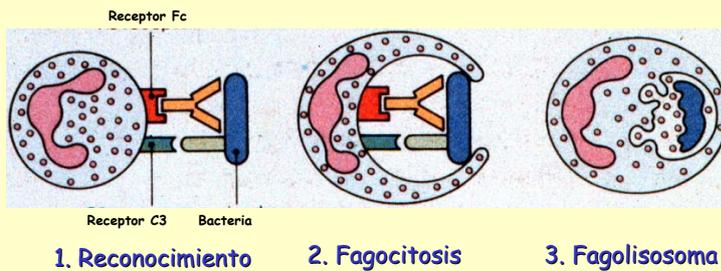
## Reacciones de hipersensibilidad tipo II mediada por fármacos

- Ciertos fármacos son capaces de unirse a las proteínas, haptениzándolas.
- Contra estos antígenos se pone en marcha una reacción inmune que lleva a la formación de IgM e IgG.
- Algunos fármacos tienen preferencia en haptениzar la membrana de eritrocitos (fenacetina, clorpromacina), leucocitos (cloramfenicol), e incluso plaquetas (quimioterápicos)
- El resultado de la respuesta inmune es la destrucción de dichas células haptениzadas (hematíes → anemia hemolítica; granulocitos → agranulocitosis; plaquetas → púrpura trombocitopénica.
- Además de la destrucción mediada por el complemento, y en su caso por células NK, también puede haber destrucción de células haptениzadas por fagocitos, a través del reconocimiento de la porción Fc de las inmunoglobulinas.

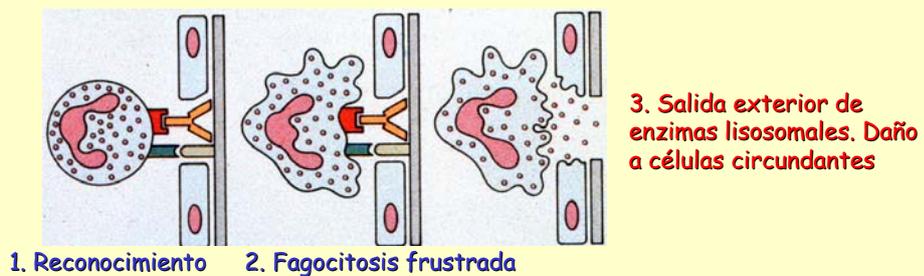
## Hipersensibilidad Tipo III



## Respuesta normal antimicrobiana

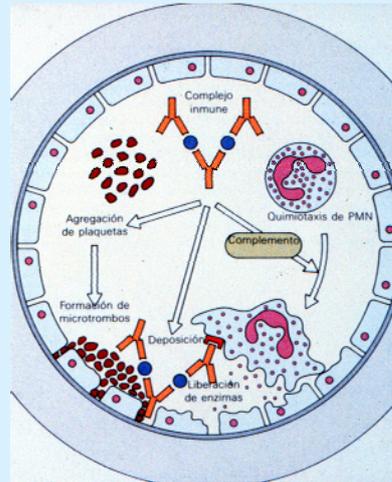
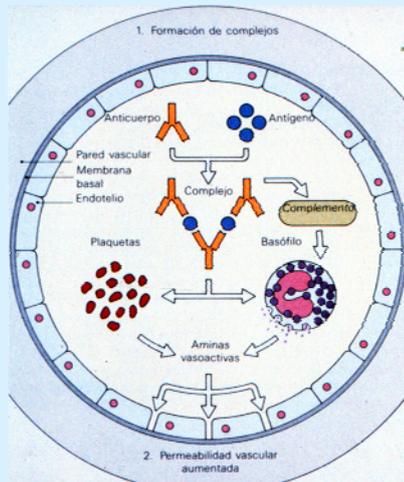


## Reacción de hipersensibilidad III



### Hipersensibilidad tipo III:

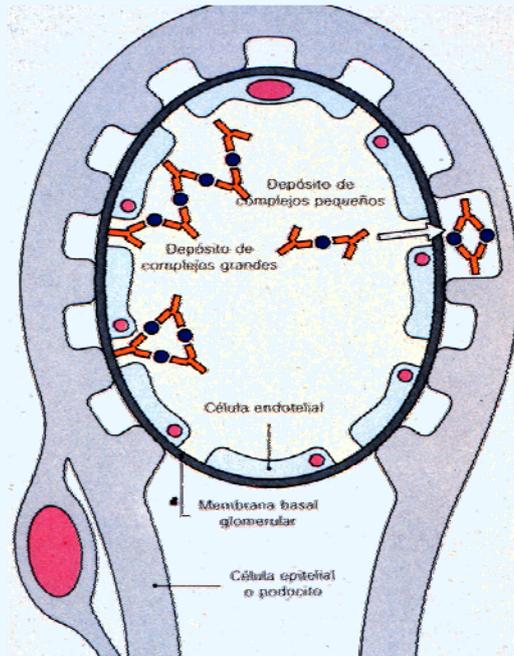
Formación, depósito de inmunocomplejos. Efectos vasculares



### Hipersensibilidad tipo III:

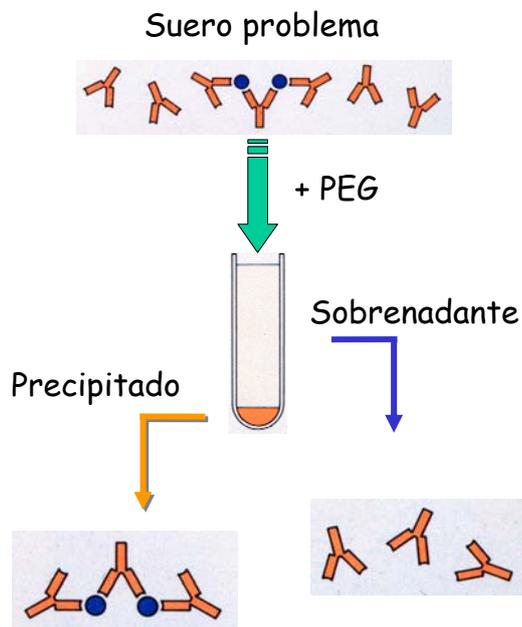
Glomerulonefritis por inmunocomplejos

1. Depósito de inmunocomplejos
2. Ataque por PMN
3. Destrucción de la membrana basal
4. Insuficiencia renal



## Detección de inmunocomplejos en el suero

- ❖ Los inmunocomplejos, si no tienen un peso molecular muy elevado, pueden permanecer en solución, hasta que se depositan en ciertos tejidos
- ❖ Su presencia en suero pueden ponerse en evidencia añadiendo polietilenglicol (PEG), que provoca su precipitación



## Reacciones de hipersensibilidad Tipo IV

- Reacciones retardadas que se manifiestan > 24 h
- Implican células Th1, macrófagos o bien Tc
- No es transmisible por el suero
- Cuando el antígeno desencadenante de la respuesta no puede ser eliminado, persiste una reacción inflamatoria estimulada por las Th1, que lleva a la formación de granulomas. Una estructura celular formada por fibroblastos rodeados exteriormente por células Th, que *aislan* el agente causante

### Hipersensibilidad Tipo IV



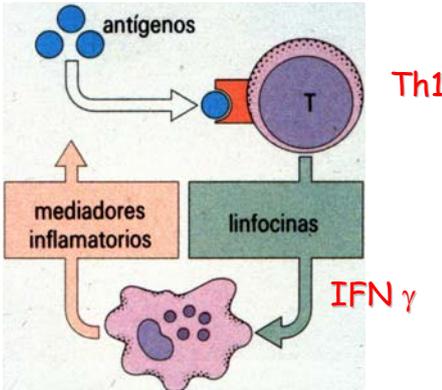
Dermatitis de contacto (látex)



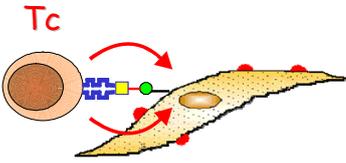
Alergia a níquel

### Reacciones de hipersensibilidad Tipo IV

1. Mediada por Th1



2. Mediada por Tc



### Few more examples of nickel allergy...

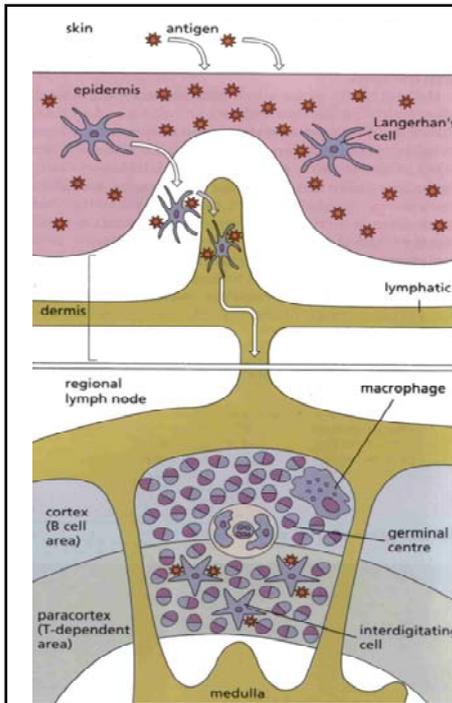


The products of corrosion of metals ( $\text{Ni}^{2+}$ ) combine with patient's own proteins (haptization), thereby sensitizing the patient against the metal

### El Níquel puede inducir alergias por 3 mecanismos

- 1) Modificando la estructura de proteínas del espacio extracelular (por formación de complejos con los grupos  $-\text{NH}_2$ ), y subsecuente procesamiento por células presentadoras de antígeno (APC) y presentación a linfocitos  $\text{CD4}^+$  en el contexto de MHC-II
- 2)  $\text{Ni}^{2+}$  penetra e donde modifica la estructura de proteínas intracelulares, que posteriormente la célula presenta asociada a MHC-I, estimulando a linfocitos  $\text{CD8}^+$
- 3)  $\text{Ni}^{2+}$  puede interaccionar con la molécula MHC y el receptor TCR en la superficie del linfocito, sin necesidad de que sea reconocido un antígeno por el lugar de reconocimiento del TCR y activando el linfocito, como algunos superantígenos lo hacen. Tanto Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) y Th1 (IFN gamma) intervienen en el desarrollo de alergia al níquel

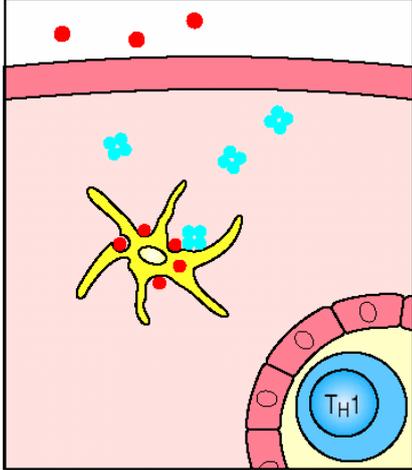
## Hipersensibilidad Tipo IV dermatitis de contacto



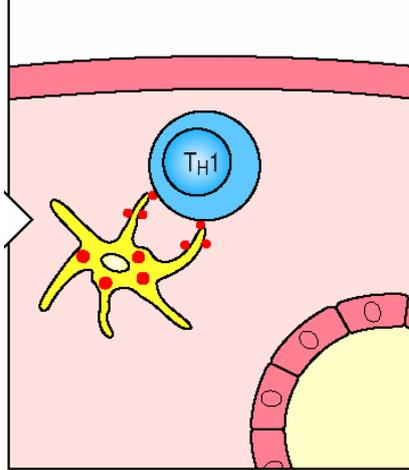
## Hipersensibilidad tipo IV. Dermatitis de contacto

- Antígenos de pequeño tamaño penetran a través de la piel y se unen a proteínas propias haptinizándolas
- Las células de Langerhans portadores de dichos antígenos migran a los ganglios linfáticos regionales
- En la zona paracortical interaccionan con los linfocitos T CD4<sup>+</sup>, lo que resulta en su expansión (Th1), así como en la generación de células de memoria
- En posteriores contactos los linfocitos sensibilizados liberan IFN- $\gamma$  que actúa sobre macrófagos activándolos

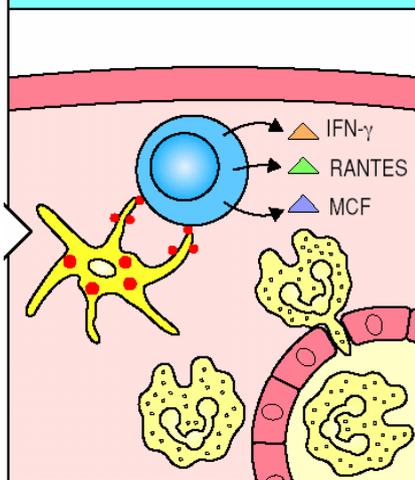
El agente sensibilizante por contacto penetra en la piel y se une a las proteínas propias, que son capturadas por las células de Langerhans



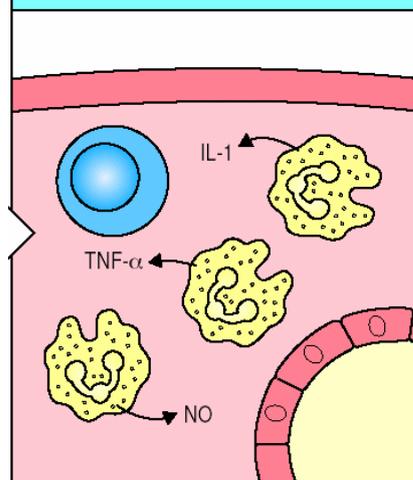
Las células de Langerhans presentan a las células T<sub>H</sub>1 péptidos propios haptendados con el agente sensibilizante por contacto

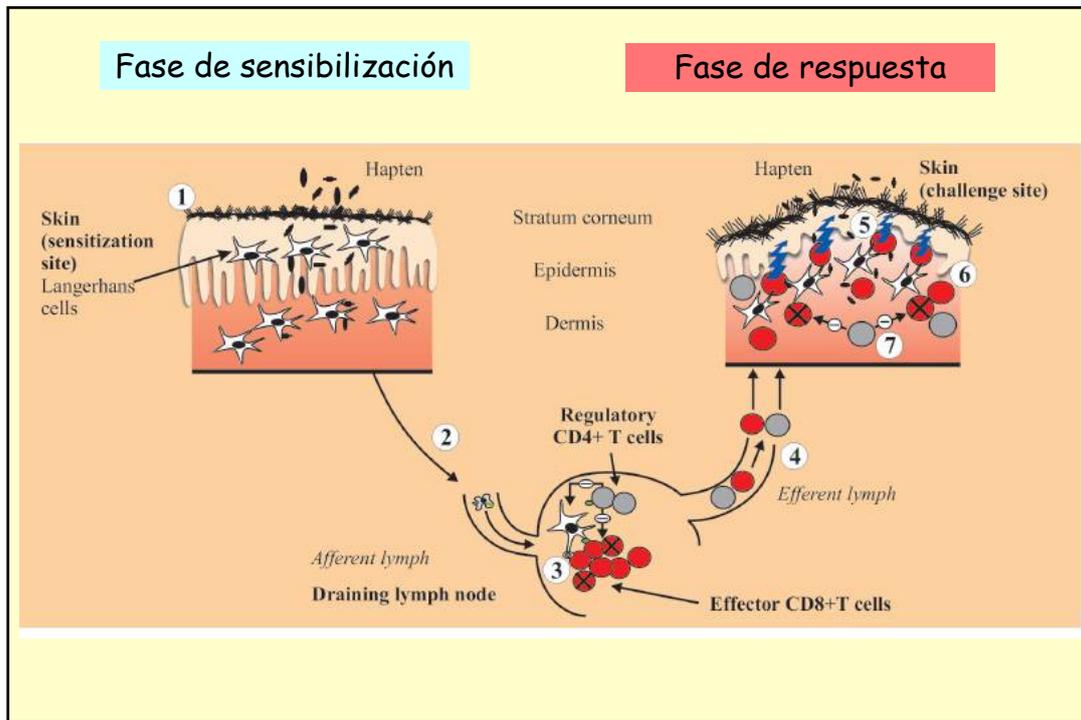


Las células T<sub>H</sub>1 activadas secretan IFN- $\gamma$  y quimiocinas como MCF y RANTES, que atraen a los macrófagos

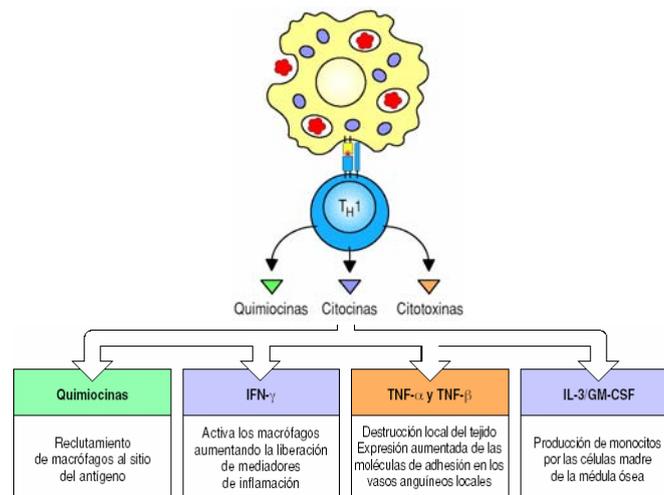


Las células T<sub>H</sub>1 activan a los macrófagos para secretar los mediadores de inflamación





El antígeno es procesado por los macrófagos del tejido y estimula las células TH1



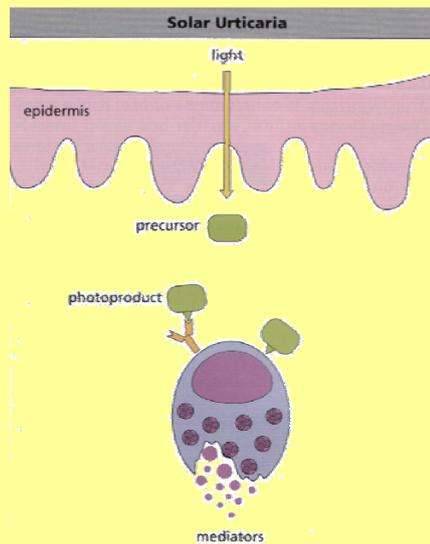
Las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV están mediadas por células T efectoras específicas de antígeno		
Síndrome	Antígeno	Consecuencia
Hipersensibilidad de tipo retardado	Proteínas: veneno de insecto, proteínas de micobacteria (tuberculina, lepromina)	Hinchazón local de la piel: eritema, induración, infiltrado celular, dermatitis
Hipersensibilidad de contacto	Haptenos: pentadecacatecol (hiedra venenosa), DNFB Pequeños iones metálicos: níquel, cromato	Reacción epidérmica local: eritema, infiltrado celular, dermatitis de contacto
Enteropatía sensible al gluten (enfermedad celíaca)	Gliadina	Atrofia de las vellosidades en el intestino delgado, malabsorción

### Reacciones pseudoalérgicas (I)



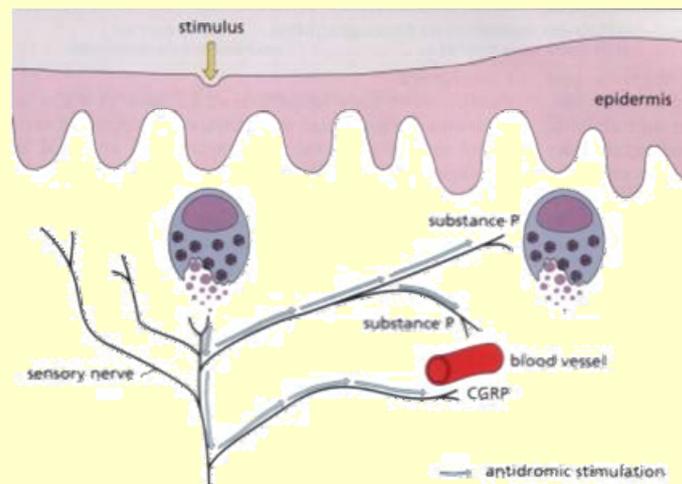
- Fenómenos de degranulación de los mastocitos, no asociados al reconocimiento antígeno-anticuerpo
- La activación puede ocurrir también por C3a y C5a, compuestos resultantes de la activación del complemento (*anafilotoxinas*).
- Ciertos fármacos (codeína, morfina, derivados de iodo usados como radiocontraste), frío, sol (alergia actínica), ciertos alimentos conteniendo lectinas, pueden desencadenar una reacción *pseudoalérgica*, a través de la degranulación de las células cebadas.

## Reacciones pseudoalérgicas (II): alergia actínica



La *alergia* actínica (a la luz), o urticaria solar es una reacción inmediata que aparece cuando un individuo se somete a un foco potente de luz (sol). Probablemente en ocasiones enmascara una reacción de fotoalergia por la que se insta una respuesta inmunológica contra un fotoproducto formado por la interacción de la luz con un compuesto endógeno no identificado. El paciente manifiesta una reacción alérgica de tipo I tras exponerse a la luz, sin que pueda identificarse el alérgeno causante

## Prurito



Como consecuencia de un estímulo, por ejemplo fricción, rascado, los mediadores liberados por células cebadas inician una acción sobre las terminales nerviosas, lo que provoca la liberación de neuropéptidos extendiendo la sensación de picor y amplificando la respuesta