

제 14 강좌: Hypersensitive reaction

- 앞에서 다루었던 여러 가지 effector systems에 의해 host cell에는 별로 damage를 가하지 않고 antigen을 제거하는 기능을 수행해야 하나, 어떤 경우에는 inflammatory response가 host에 아주 나쁜 영향을 미쳐서 심각한 tissue damage를 가하고 심지어 죽음을 초래하기도 한다. 이러한 나쁜 immune response를 **hypersensitivity** 또는 **allergy**라 한다. Hypersensitivity는 humoral이나 cell-mediated response에 의해 발생한다.

- 항체나 Ag-Ab complex에 의해 생기는 humoral branch에서 생기는 과민반응을 **immediate hypersensitivity**라 한다. 이는 sensitized recipient가 항원과 접촉을 경우 수 분 또는 수 시간 내에 반응이 나타난다. 3가지 immediate type의 hypersensitive reaction이 있다: IgE-mediated (type I), antibody-mediated (type II), immune complex-mediated (type III)들이다.

- 4번째의 type은 cell-mediated branch로서 T₀TH cell에 의해 시작되므로 이를 **delayed-type hypersensitivity (DTH)**라 하며 이는 Ag에 노출된 후 며칠 있다가 증상이 나타남.

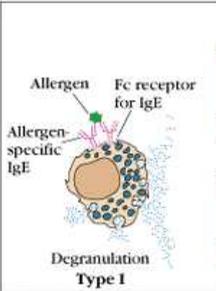
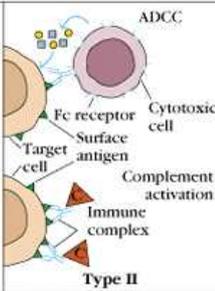
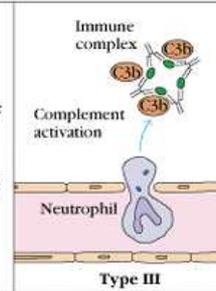
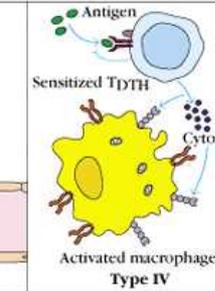
 <p>Type I</p>	 <p>Type II</p>	 <p>Type III</p>	 <p>Type IV</p>
IgE-Mediated Hypersensitivity	IgG-Mediated Cytotoxic Hypersensitivity	Immune Complex-Mediated Hypersensitivity	Cell-Mediated Hypersensitivity
Ag induces crosslinking of IgE bound to mast cells and basophils with release of vasoactive mediators	Ab directed against cell surface antigens mediates cell destruction via complement activation or ADCC	Ag-Ab complexes deposited in various tissues induce complement activation and an ensuing inflammatory response mediated by massive infiltration of neutrophils	Sensitized T ₀ TH cells release cytokines that activate macrophages or T _C cells which mediate direct cellular damage
Typical manifestations include systemic anaphylaxis and localized anaphylaxis such as hay fever, asthma, hives, food allergies, and eczema	Typical manifestations include blood transfusion reactions, erythroblastosis fetalis, and autoimmune hemolytic anemia	Typical manifestations include localized Arthus reaction and generalized reactions such as serum sickness, necrotizing vasculitis, glomerulonephritis, rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus	Typical manifestations include contact dermatitis, tubercular lesions and graft rejection

그림: The four types of hypersensitive responses.

IgE-mediated (Type-I) hypersensitivity

- Type I hypersensitivity는 특정 antigen, allergens 들에 의해 일어나며 이는 정상적인 humoral response의 과정과 동일한 과정을 거친다. 정상적인 humoral response와의 차이 점은 plasma cell이 IgE를 분비한다는 점이다.

- 이 IgE는 tissue mast cell이나 blood basophils의 표면에 있는 "Fc" receptor에 강한 affinity로서 결합하여 이들 cell들의 degranulation을 일으켜 약리학적으로 active한 mediator들을 다량 분비한다. 그 결과 vasodilation이나 smooth-muscle contraction이 일어난다. Active mediator들의 상태에 따라 국부적이 될 수도 있고 systemic이 될 수도 있다.

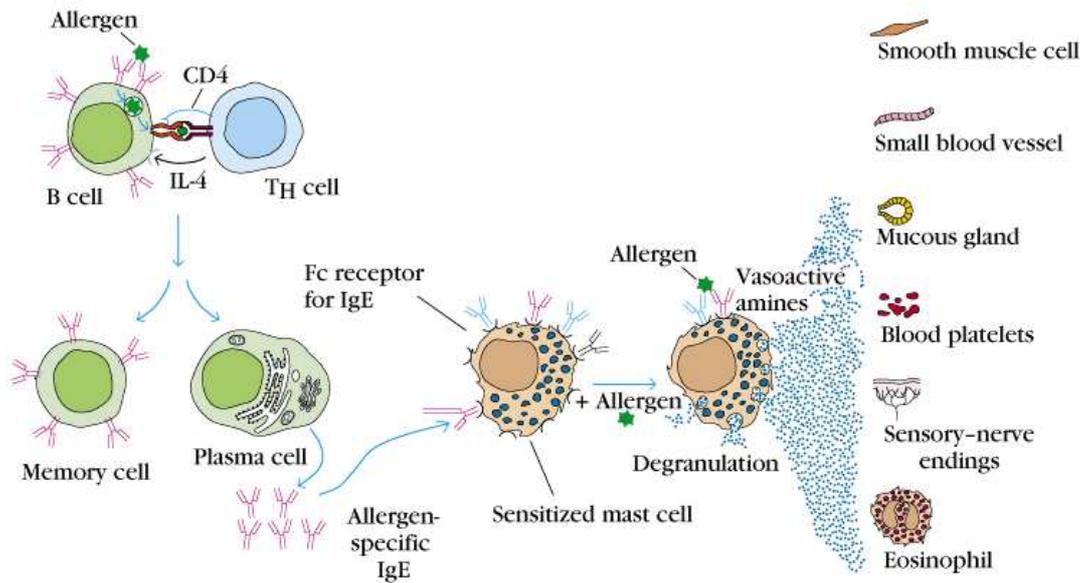


그림: General mechanism underlying a type I hypersensitive reaction.

㉔ Components of Type I reactions

i) Allergens: 사람에서 기생충에 감염되었을 때 이를 퇴치하기 위해 강력한 IgE-response가 일어난다. 그러나 어떤 사람은 유전적으로 일반적인 environmental antigen에 대해 immediate hypersensitivity를 전개시키는 비정상적인 경우가 있는데 이를 "atopy"라 한다. Atopic individual들은 기생충에 의한 감염이 나타나더라도 부적절한 IgE response를 많이 유도하여 type I hypersensitivity에 의한 tissue damage를 준다. Allergen이라 함은 nonparasitic antigen으로서 allergic individual에게 type I hypersensitivity를 일으키는 antigen을 말함.

COMMON ALLERGENS WITH TYPE I SENSITIVITY

- | |
|------------------------|
| <i>Foods</i> |
| Nuts |
| Seafood |
| Eggs |
| Peas, beans |
| Milk |
| <i>Insect products</i> |
| Bee venom |
| Wasp venom |
| Ant venom |
| Cockroach calyx |
| |

- Atopic response는 유전적이며 많은 경우 가족전체가 이 현상을 가진다. Atopic individual들은 아주 높은 titer의 circulating IgE를 가지고 있으며 정상인과 비교할 때 eosinophil의 숫자가 높다. 현재 이 atopic response에 해당되는 유전자의 위치를 파악중에 있으며 2개 정도의 locus를 찾았고 그 외에 다른 부분도 관여하므로 human genome sequencing이 계속되면 결국 그 위치를 알 수 있을 것이다.

- 대부분의 allergic IgE response는 allergen이 inhalation이나 ingestion에 의해 체내로 들어오는 부위의 mucose membrane surface에서 일어난다.

ii) Reaginic Antibody (IgE)

- 정상인의 serum IgE level ; $0.1 \sim 0.4 \mu\text{g/ml}$
allergic individual serum IgE level ; $>1 \mu\text{g/ml}$
- 2개의 heavy (ϵ) chain과 2개의 light chain으로 구성되어 있다 (MW 190 kDa). IgG와 비교할 때 heavy chain에 또 하나의 C_{H4} constant domain이 존재하며 이것이 Fc부분의 구조에 영향을 미쳐 basophil이나 mast cell의 표면에 있는 Fc receptor에 잘 결합할 수 있게 한다.

iii) Mast cells and Basophils

- Basophils - granulocytes
 - 0.5% ~ 1.0% of the blood WBC
 - basic dye에 염색된다 (그래서 basophil이라 한다.)
 - contains numerous granules
- Mast cells - found through out connective tissue (혈관이나 lymph관 주위에 많음).
 - skin, 호흡기, 소화기 주변의 mucous membrane 주위에 많음.
 - contains numerous granules

iv) IgE-binding Fc receptors (FcεR)

- 2종류의 FcεR가 알려져 있다; FcεR I and FcεR II
- FcεR I (High-affinity receptor)
 - * IgE와 high-affinity로 binding한다 (혈액내에 IgE의 농도가 낮아도 binding할 수 있게 한다).
 - * $\alpha\beta\gamma_2$
 - * α Chain이 IgE의 C_{H3}/C_{H3} 와 C_{H4}/C_{H4} domain과 interact한다.
 - * γ chain에 있는 immunoreceptor tyrosine-based activation motif (ITAM)이 protein tyrosine kinase와 interaction하여 allergic signal transduction을 일으켜 최종적으로 mast cell degranulation을 유도한다.
- FcεR II (Low-affinity receptor)
 - * CD23
 - * affinity to C_{H3}/C_{H3} domain of IgE
 - * Atopic individual들은 높은 농도의 CD23을 가진다.

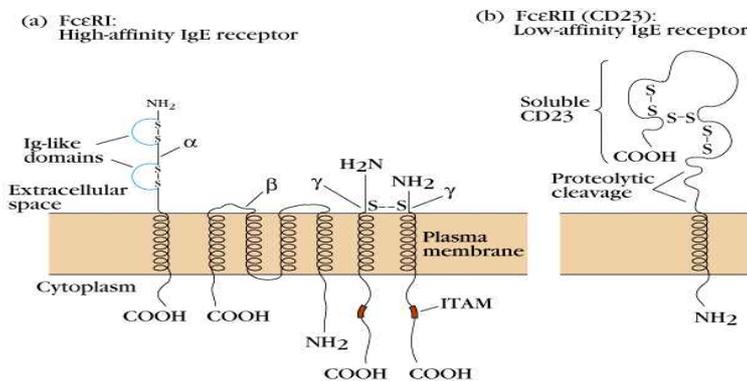
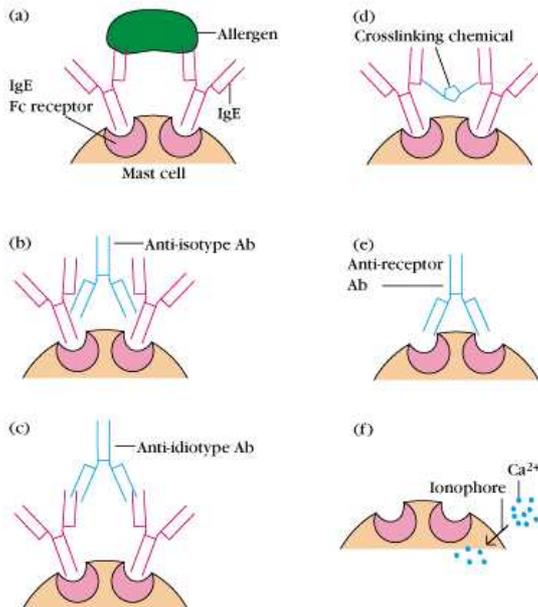


그림: Schematic diagrams of the high-affinity and low-affinity receptors that bind the Fc region of IgE.

② Mechanism of IgE-mediated degranulation (mast cell을 예로 하여 degranulation mechanisms을 설명) receptor



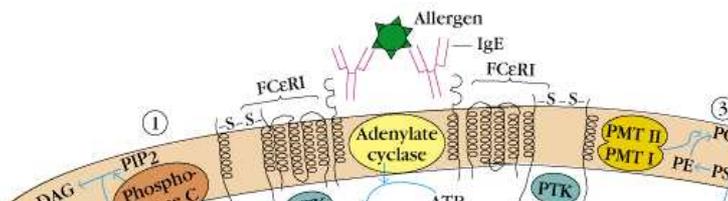
i) Receptor Crosslinkage

- Allergen이 IgE에 crosslinkage를 이루어 allergen-IgE가 mast cell의 membrane에 있는 FcεR I 에 binding하므로써 degranulation 반응을 전개시킨다. Allergen이 crosslink되지 않은 상태에서 IgE가 FcεR에 결합하면 target cell에 영향을 미치지 않는다.

그림: Schematic diagrams of mechanisms that can trigger degranulation of mast cell.

ii) Intracellular events leading to Mast cell degranulation

- FcεR I 은 protein tyrosine kinase (PTKs)와 associated 되어있다. Allergen-IgE가 FcεR I 에 crosslinkage를 형성하면 FcεR I 에 associated 되어있는 PTK가 활성화되어 FcεR I 의 ITAM의 tyrosine 잔기를 phosphorylation 시키고 동시에 phospholipaseC를 phosphorylation 시킨 후 signal transduction을 전개해 다양한 secondary messengers를 생성케 하여 결국 degranulation이 일어난다.



- FcεR I의 crosslinkage는 phosphatidylserine (PS)을 phosphatidylethanolane (PE)으로 전환시키는 enzyme을 활성화시키고 최종적으로는 phospholipid methyl transferase enzyme I (PMT I)과 II (PMT II)가 PE를 methylation시켜 phosphatidylcholine (PC)로 만든다. Plasma membrane에 PC가 축적되면 membrane fluidity가 증가되고 Ca²⁺ channel을 형성케 한다. 그 결과로 Ca²⁺의 influx가 생기고 이는 phospholipase A2를 activation시켜 PC를 lysophosphotidylcholine (Lyso PC)와 arachidonic acid로 분해시킨다. Arachidonic acid는 potent mediator들인 leukotrienes and prostaglandin D₂로 전환된다.
- 또한 FcεR I crosslinkage는 membrane adenylate cyclase를 활성화시켜 일시적으로 cAMP의 농도가 높아졌다가 나중에는 cAMP의 농도가 떨어진다. cAMP는 cAMP-dependent protein kinase를 활성화시킨다. 이것이 granule-membrane protein을 phosphorylation시키게 되고 그 결과로 granule에 물과 Ca²⁺의 permeability가 증가되어 granule이 부풀게 되고 결국 이것이 plasma membrane과 fusion을 이루고 mediator들을 방출한다.

ⓐ Mediators of type I reactions

i) Primary와 secondary mediator들로 나누어진다.

- Primary mediators : granules안에 존재하고 degranulation이 일어나기 전에 mediator들을 방출한다; histamine, proteases, eosinophil chemotactic factor, neutrophil chemotactic factor, heparin
- Secondary mediators: target-cell activation 후에 생성 ; platelet activating factor, leukotrienes, prostaglandins, bradykinin, cytokines

TABLE 16-3 PRINCIPAL MEDIATORS INVOLVED IN TYPE I HYPERSENSITIVITY

Mediator	Effects
Primary	
Histamine	Increased vascular permeability; smooth-muscle contraction
Serotonin	Increased vascular permeability; smooth-muscle contraction
Eosinophil chemotactic factor (ECF-A)	Eosinophil chemotaxis
Neutrophil chemotactic factor (NCF-A)	Neutrophil chemotaxis
Proteases	Bronchial mucus secretion; degradation of blood-vessel basement membrane; generation of complement split products
Secondary	
Platelet-activating factor	Platelet aggregation and degranulation; contraction of pulmonary smooth muscles
Leukotrienes (slow reactive substance of anaphylaxis, SRS-A)	Increased vascular permeability; contraction of pulmonary smooth muscles
Prostaglandins	Vasodilation; contraction of pulmonary smooth muscles; platelet aggregation
Bradykinin	Increased vascular permeability; smooth-muscle contraction
Cytokines	
IL-1 and TNF-α	Systemic anaphylaxis; increased expression of CAMs on venular endothelial cells
IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, TGF-β, and GM-CSF	Various effects (see Table 12-1)

- ii) Histamine - histidine의 decarboxylation에 의해 생성
- mast cell granule내에 존재하는 major component
 - 방출되고 나면 target cell에 존재하는 H₁, H₂, H₃의 Histamine receptor에 binding 한다 (그 결과, contraction of intestinal and bronchial smooth muscles, increased permeability of venules, increased mucus secretion)

㉔ Consequence of Type I reactions

i) Systemic anaphylaxis

- Type I hypersensitivity reaction에 의해 전 과정이 수 분 이내에 일어나는 일종의 Shock를 이야기하며 종종 아주 치명적이다.
- In guinea pigs, egg albumin을 guinea pig에 주사하여 sensitize시킨 후 약 2주 후 똑 같은 항원을 i.v.로 주사하면 1분 이내에 계속 운동을 하고, 호흡이 가쁘고, 혈압이 떨어지는 등의 현상이 나타나고 GI track이나 bladder의 smooth muscle들이 수축하므로서 대변과 소변의 양이 증가하고, 결과적으로는 주사 2~4분 이내에 asphyxiation에 의한 bronchiole constriction으로 죽는다. 이들은 결론적으로 이야기하면 반응과정 동안에 유리된 mediators에 의해 발생한 systemic vasodilation과 smooth-muscle, contraction 때문에 유도된 것이다.
- 사람의 경우도 비슷한 것으로 생각된다. 사람의 경우 감수성이 강한 사람들이 어떤 항원에 노출되었을 때 주로 발생하며, 이러한 반응을 일으키는 antigen들은; 벌에서 나온 독소, wasp, hornet, ant stings ; penicillin, insulin, antitoxin, seafood, nuts.
- 치료제 : Epinephrine ; 이는 histamine이나 leukotrienes 들과는 반대로 근육을 이완시키고 vascular permeability를 증가시킨다. 또한 mast cell의 cAMP농도를 증가시켜 degranulation을 막는다.

ii) Localized Anaphylaxis (Atopy); 특정 조직이나 organ의 국부에 anaphylaxis가 일어난 경우이고 이는 주로 allergen이 들어온 입구의 epithelial surface에서 발생한다. 이러한 특성은 유전적으로 물려받는 경향이 있는데 이를 atopy라 한다. Atopic allergies는 다양한 IgE-mediated disorder로서 예를 들면 allergies rhinitis, asthma, atopic dermatitis, food allergies.

- **Allergic rhinitis** (눈물, 콧물이 나는 allergy): 가장 흔하게 볼 수 있는 Allergy 현상으로서 공기 중에 있는 allergen이 conjunctivae나 nasal mucosa에 있는 sensitized mast cell과 interaction하여 mast cell이 약리학적으로 강력한 mediator들을 방출한다. 이 mediator들이 국부적 vasodilation을 일으키고 모세관의 투과성을 증가시켜 conjunctivae, nasal mucosa, upper respiratory tract에 watery exudation을 분비하고 또한 sneezing과 coughing도 함께 한다.

- Asthma

- * allergic asthma; pollens, dust, fumes, insect products
- * intrinsic asthma: allergen없이 발생- cold, 운동....
- * asthma는 allergic rhinitis와 거의 작동 mechanism이 비슷하나 차이점은 nasal mucosa에서 일어나는 것이 아니고 국부적 반응이 lower respiratory tract에서 일어나는 경우이다.
- * asthmatic response는 2가지 early response, late response로 나누어진다.
 - 초기 반응은 allergen 노출 후 수분 내에 일어나며 histamine, leukotriene(LTC4), prostaglandin D₂ (PGD₂)등이 관계하며 broncho-constriction, vasodilation을 일으킨다.
 - 후기 반응은 수 시간 후에 나타나는 반응으로서 위의 factors 외에

IL-4, IL-5, IL-6, INF- α , eosinophil chemotactic factor (ECF), platelet-activating factor (PAF)들이 관여한다. 이들의 역할로 인해 endothelial cell adhesion을 증가시키고, eosinophil이나 neutrophil들의 inflammatory cell들을 bronchial tissue로 recruit하게 된다. 이들의 neutrophil과 eosinophil은 toxic enzyme, oxygen radicals, cytokine들을 분비하여 tissue injury를 일으킨다.

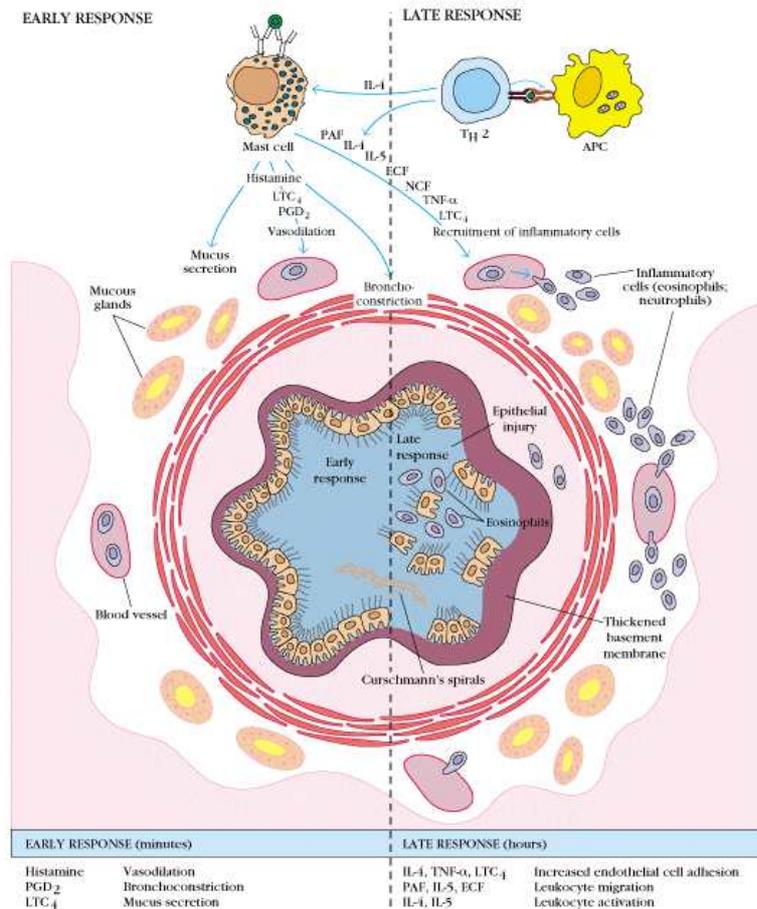


그림: The early and late inflammatory response in asthma.

- **Food allergies:** 앞에서 설명한 비슷한 현상들이 gastrointestinal track에서 일어나는 경우임. localized smooth-muscle contraction과 vasodilation이 증가 되므로서 vomiting과 diarrhea가 생긴다.

- **Atopic dermatitis:** Atopic dermatitis (allergic eczema)는 피부의 염증 반응 중의 하나로서 이는 가계의 유전적 성향과 밀접한 연관이 있다. 이는 주로 어린이들에게서 많이 보이며 혈중 IgE 농도가 높다. 이 질병을 가진 환자는 erythematous pus들에 의한 피부 손상이 크다. DTH와의 차이점은 T_H1 cell 때문이 아니고 atopic dermatitis tissue에는 T_H2 cell이 많고 eosinophil의 숫자가 많다.

㊤ Detection of Type I Hypersensitivity

- skin test가 많이 이용됨 ; 소량의 allergen을 피하 주사하여 반응을 관찰함.
- 어떤 사람이 특정 allergen에 allergic 하면, 국부의 mast cell들이 degranulate되어

histamine과 각종 다른 mediator들을 만들어 30분 이내에 반응을 일으킨다.

- Measurement of total IgE antibody level.

① Therapy for Type I Hypersensitivity

- Immuno therapy (allergy vaccine) ; allergen들을 반복하여 주사하여 hyposensitize하게 유도하여 과민반응을 줄이고자 함. IgG (blocking antibody) 가 많이 만들어지면 이들 IgG들이 allergen과 binding을 하므로 allergen이 IgE와 binding할 수 있는 기회를 줄이므로서 과민반응을 줄일 수 있다.

- anergy induction ; 그림 10-5
- Drug therapy

TABLE 16-4 MECHANISM OF ACTION OF SOME DRUGS USED TO TREAT TYPE I HYPERSENSITIVITY

Drug	Action
Antihistamines	Block H ₁ and H ₂ receptors on target cells
Cromolyn sodium	Blocks Ca ²⁺ influx into mast cells
Theophylline	Prolongs high cAMP levels in mast cells by inhibiting phosphodiesterase, which cleaves cAMP to 5'-AMP*
Epinephrine (adrenalin)	Stimulates cAMP production by binding to β-adrenergic receptors on mast cells*
Cortisone	Reduces histamine levels by blocking conversion of histidine to histamine and stimulates mast-cell production of cAMP*

*Although cAMP rises transiently during mast cell activation, degranulation is prevented if cAMP levels remain high.

Antibody-mediated cytotoxic (Type II) Hypersensitivity

- 수혈시 일어나는 반응이 대표적인 예이다. 항체는 complement system을 활성화시켜 incompatible transfused cell들을 파괴시키고, ADCC에 의해 cell들을 파괴시킨다.

② Transfusion reactions (ABO blood-group antigens)

- 장내의 normal flora 미생물의 표면에 존재하는 다양한 antigenic determinant들이 immune cell에 노출되어 이들에 대한 항체가 만들어져 있다.

rotein

ne

- ABO antigen에 대한 antibodies들은 isohemagglutinin이라고 하며 이는 IgM class이다. A형을 가진 사람은 B-like epitope에 intestinal microorganism을 인지하여 B-like epitope에 대한 항체를 만든다. 이 사람은 A-like epitope와는 반응하지 않는다. 왜냐하면 A-like epitope은 자기와 유사하기에 self로 인식한다. 만일 A형 사람에게 B형의 혈액을 수혈하면 A형 사람의 혈청에 있는 anti-B isohemagglutinin의 작용에 의해 이들이 B blood cell에 binding 하게 되고 그로 인해 complement system을 활성화시켜 cell을 lysis 시킨다.

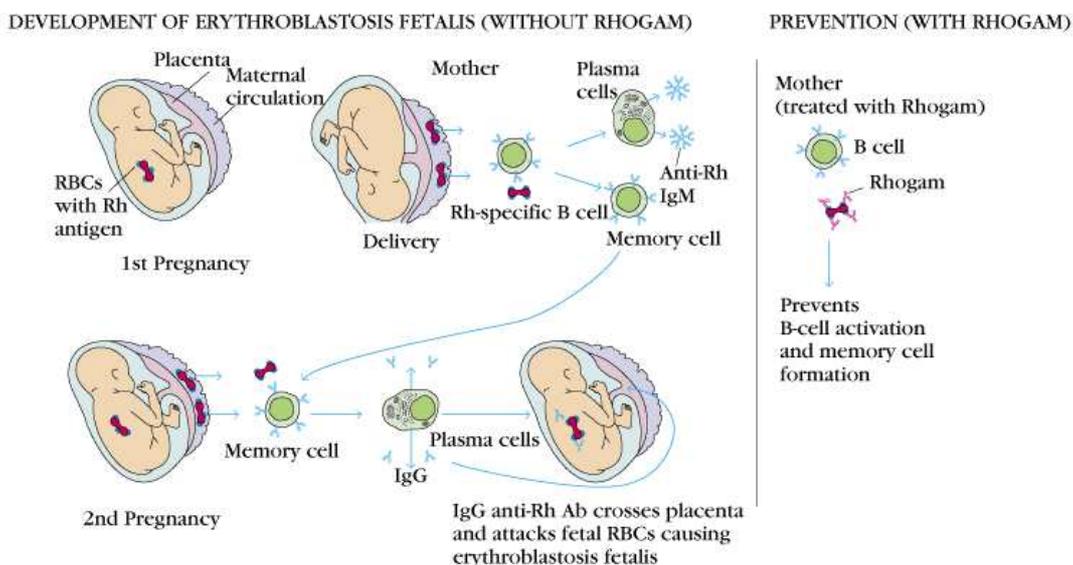
⑥ Homolytic Disease of the Newborn

- 신생아에게 일어나는 Hemolytic disease임. 태아의 blood-group antigen에 대해 특이적인 산모의 IgG가 탯줄을 통해 아기에게 건너가 태아의 Red-blood cell을 파괴시킨다.

ex) Erythroblastosis fetales (Rh⁺의 태아가 Rh antigen을 RBC에 발현하고, 산모는 Rh⁻로서 Rh antigen이 없는 경우)

- 첫 번째 임신에서는 fetal RBC가 산모에 충분히 노출되지 않아 산모의 B-cell을 activation 시키지 않는다.

- 출산 과정에서 탯줄을 통해 fetal RBC가 산모로 들어가 항체생성.



- Rhogam ; antibody against Rh antigen (Rhogam)을 처리하면 antigen을 막으므로서 B cell activation을 줄이므로 효과를 나타낸다.

⑦ Drug-induced hemolytic Anemia

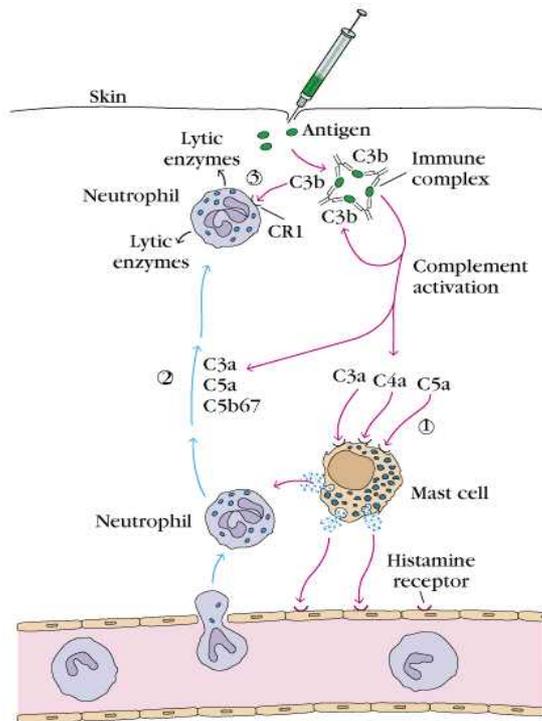
- 어떤 항생제 (penicillin, cephalsporin, streptomycin) 등은 RBC의 membrane protein에 nonspecifically 부착되어 hapten-carriers와 같은 역할을 하여 항체를 만들고 이것이 다시 항생제가 결합되어 있는 complex에 작용하여 complement mediated lysis를 일으켜 최종적으로는 anemia를 일으킨다.

Immune Complex-mediated (Type III) Hypersensitivity

- 일반적으로 항원과 항체가 complex를 이루면 phagocytic cell들에 의해 항원을 clearance 하는 역할을 하지만 때로는 tissue-damage를 일으키는 Type III hypersensitivity reaction을 유발한다.

- Immune complex가 complement system을 activate시킨다. Anaphylatoxin인 C3a, C4a, C5a들이 localized mast cell degranulation을 일으키고 국부적으로 vascular permeability를 증가시킨다. 뿐만 아니라 이들은 chemotactic factor로서 역할을 하여 neutrophil의 accumulation을 전개한다. Type III reaction에 의한 tissue damage의 주 요인은 neutrophil이 만드는 lytic enzyme의 방출이다. C3b가 opsonin으로 작용하여 immune complex를 coating하고 이것이 neutrophil에 binding하여 연속적인 반응을 거쳐 최종산물을 만들어 tissue damage를 준다.

㉑ Localized Type III reactions



- 항원을 피하 주사했을 때 이 항원에 대한 많은 antibodies가 순환하면 새로 들어온 antigen과 localized immune complex를 이루어 이것이 4~8시간 이내에 acute "Arthus"를 일으킨다.

- Insect bites 후, 감수성이 있는 사람은 localized type III reaction을 유발한다. 종종 4~8시간 후 전형적인 "Arthus" reaction이 물린 자리에 나타난다. 이들은 erythema, edema의 형태로 나타난다.

그림: Development of a localized "Arthus" reaction

㉒ Generalized type III reaction

- Autoimmune disease; lupus, rheumatoid arthritis
- Drug reactions; allergies to penicillin and sulfonamides
- Infective disease; poststreptococcal glomerulonephritis, meningitis, hepatitis, malaria

T_{DTH}-mediated(type IV) hypersensitivity

- Type IV reaction은 antigen이 sensitized 된 T_{DTH} cell을 activation시킴으로서 진행 된다. antigen에 의해 T_{DTH} cell이 activation되면 IL-2, INF- γ , MIF, TNF- β 등의 다양한 cytokines들을 분비한다. 이들의 cytokine들의 역할로 인해 macrophage들을 모으는 역할을 한다. 이들 macrophage들이 많은 lytic enzyme들을 유리하고 phagocytosis를 일으키는 동안 과다 반응으로 tissue damage를 일으킨다.

- Type IV는 다른 hypersensitivity와는 달리 일정한 시간이 지난 후 일어난다.

* *M. tuberculosis* \rightarrow tuberculosis

* contact dermatitis reaction - formaldehyde, trinitrophenol, nickel, turpentine, cosmetics, hair dyer, poison oak, poison ivy.

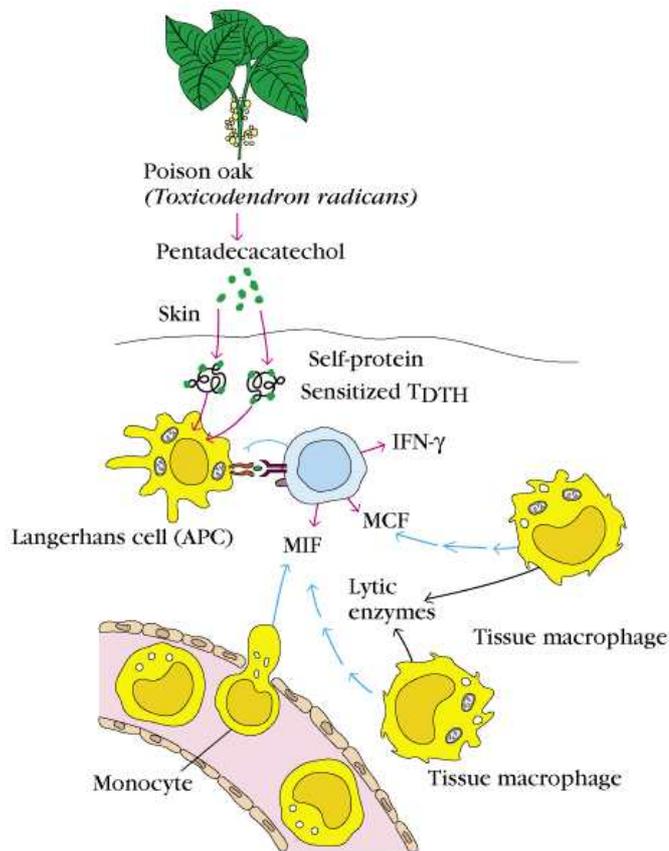


그림: Development of delayed-type hypersensitivity reaction after a second exposure to poison oak.