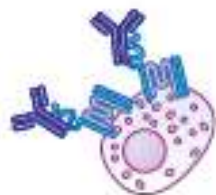
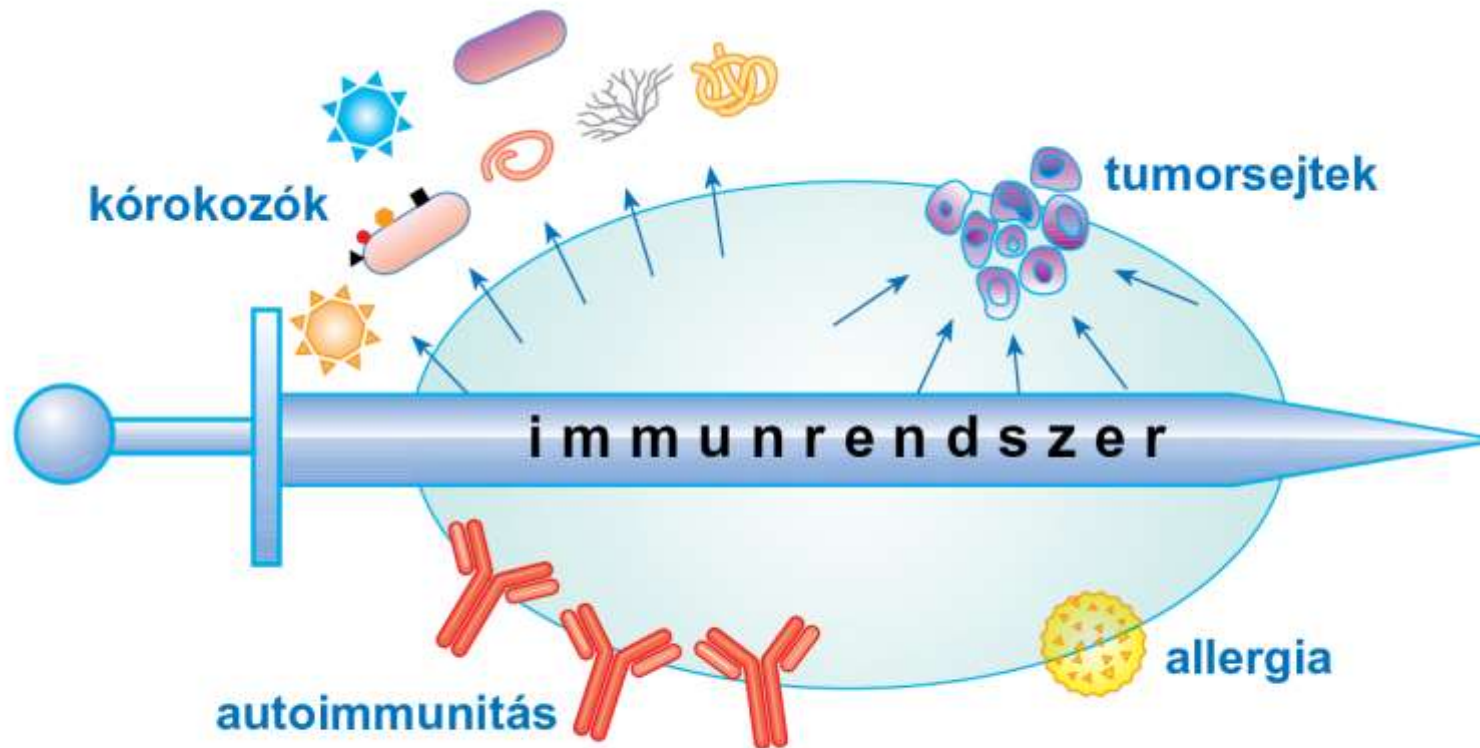


18. fejezet

Túlérzékenységi reakciók

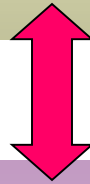


Bev. 3. ábra Az immunrendszer „kétélű kard”



I m m u n p a t o l ó g i a

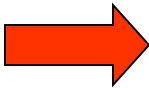
**Az immunrendszer elsődleges feladata:
a gazdaszervezet védelme a fertőzések/tumorok
ellen**



**A betegséget/szöveti károsodást maga az immunválasz okozza:
túlérzékenységi reakciók
autoimmun reakciók**

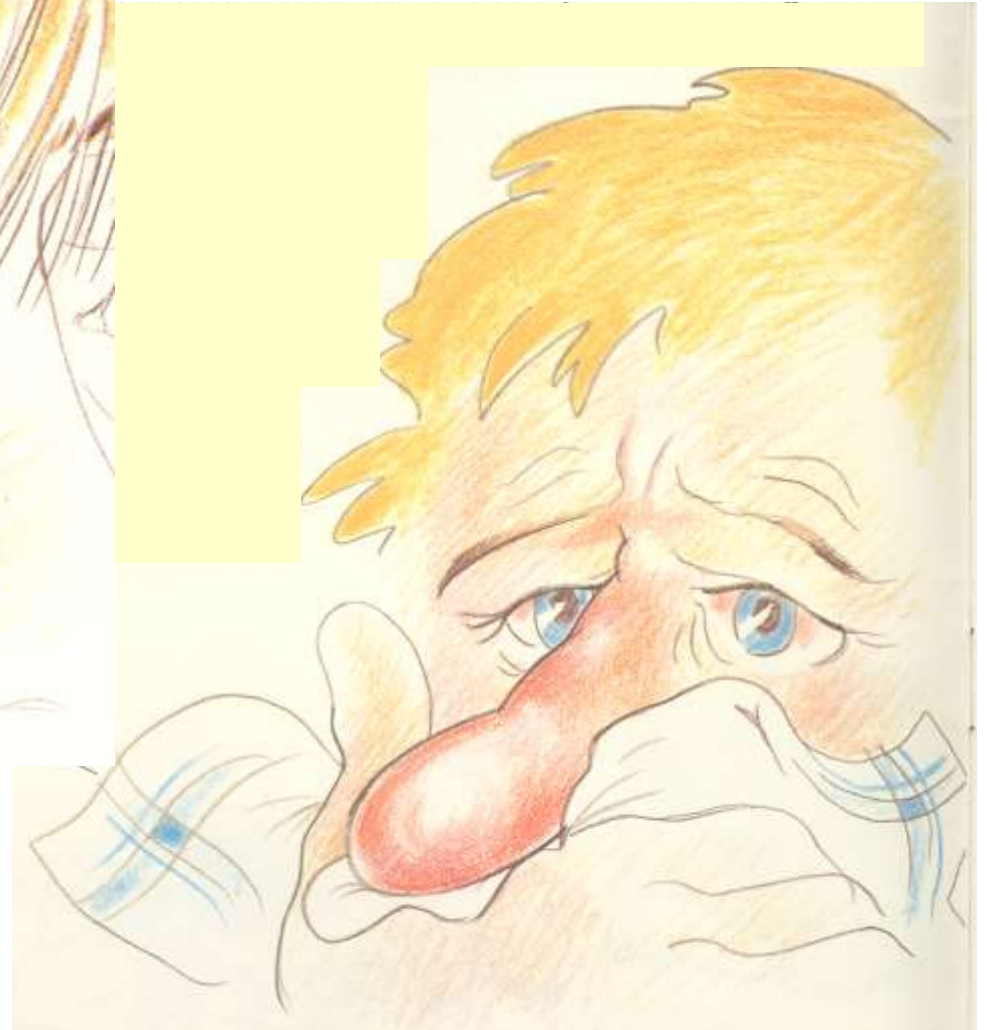
Túlérzékenységi reakciók

18.1. táblázat. A túlérzékenységi reakciók csoportosítása Gell és Coombs szerint

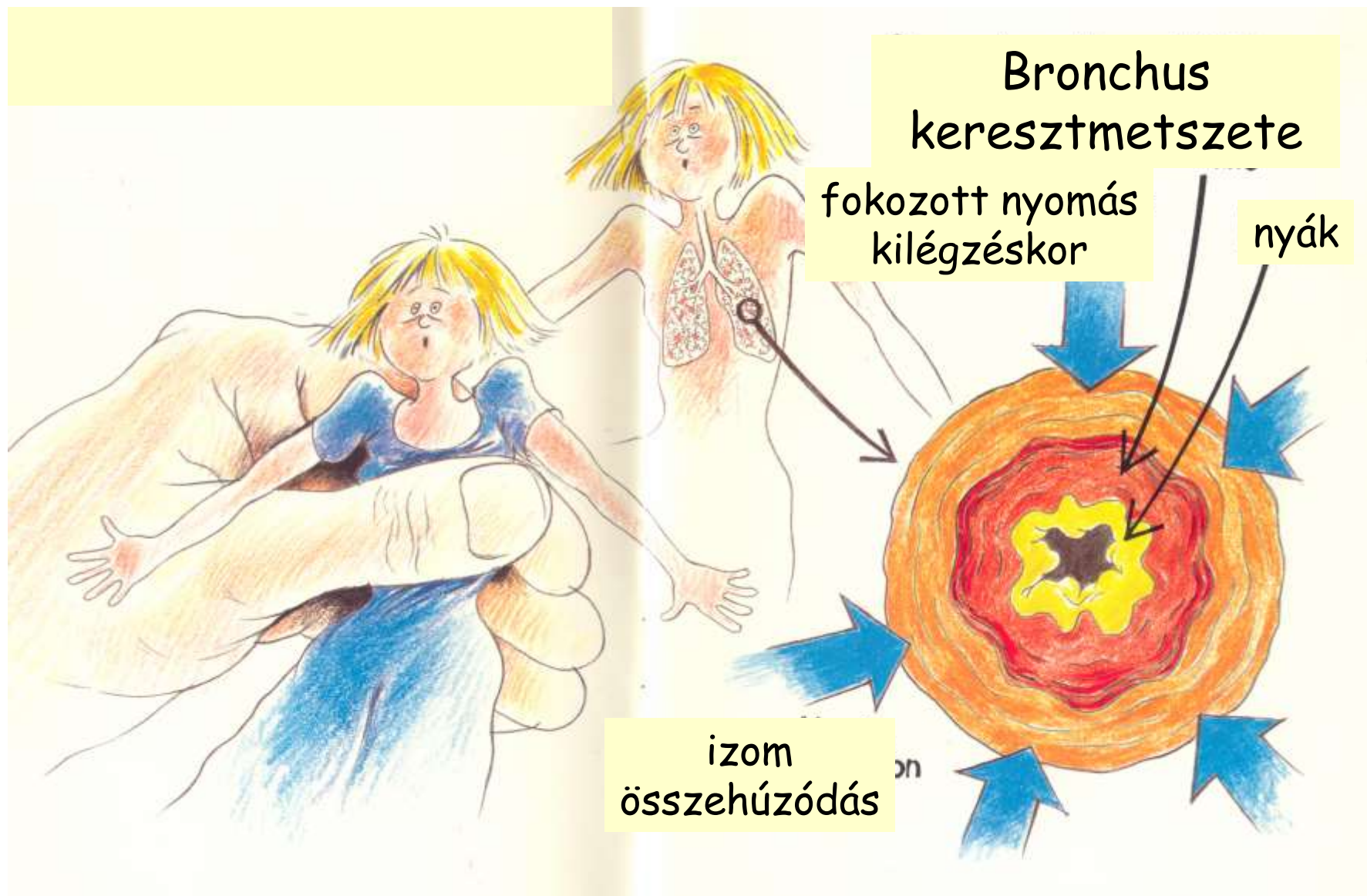
Elnevezés	A reakció kezdete	Mechanizmusa	Megnyilvánulási formái
Azonnali típusú reakciók – Ig- és immunkomplex által követített			
 I. Azonnali típusú túlérzékenység	Néhány percen belül	Az antigén (allergén) reagál az IgE-vel szenzibilizált hízósejtekkel és bazofil granulocitákkal; Az FcεRI-ok kereszt kötése aktiválja a sejteket, amelyekből különböző mediátor anyagok szabadulnak föl	Lokalizált anafilaxia: szénanátha, asztma, csalánkiütés, ekcéma, étel-allergia; szisztémás anafilaxia
II. Sejtfelszínhez kötődő antitestek által kiváltott reakció	4–8 órán belül	A sejtfelszíni antigénekkal reagáló IgG és IgM izotípusú antitestek komplementaktiválás vagy ADCC révén pusztítják el a célsejtet A receptorhoz kötődő ellenanyag megváltoztatja a sejt metabolizmusát	transzfúziós reakció, főtális eritroblasztózis, autoimmun hemolitikus anémia Graves-betegség, Myasthenia gravis
III. Immunkomplex-közvetített reakció	2–8 órán belül	A szövetekben lerakódó antigén-ellenanyag komplexek, ill. szöveti antigénekhez kötődő ellenanyagok komplementet aktiválnak, és ezáltal gyulladást indukálnak	Generalizált reakciók: szérumbetegség, reumatoid arthritisz, egyes glomerulonephritisek, SLE; lokalizált: Arthus-reakció
Késői típusú reakció – T-sejt által közvetített			
IV. Sejtközvetített reakció	1–3 napon belül	– A szenzibilizált Th1-sejtekből felszabaduló citokinek aktiválják a makrofágokat; – CTL-ek a sejtekhez társult antigéneket felismerve okoznak szövetkárosodást	Tuberkulin típusú reakció granuloma kialakulása, krónikus asztma, krónikus allergiás rhinitisz, kontakt dermatitisz, virális hepatitisz, cöliákia

***I-es vagy azonnali típusú
túlérzékenység
„allergiás reakció”***

Az allergiás reakció tünetei



Allergiás asztma – nehéz, sípoló légzés



Allergia - túlérzékenység (atopia)

az immunrendszer túlzott reakciója
**nem-fertőző,
nem-invazív, „ártalmatlan”
anyagokkal szemben**

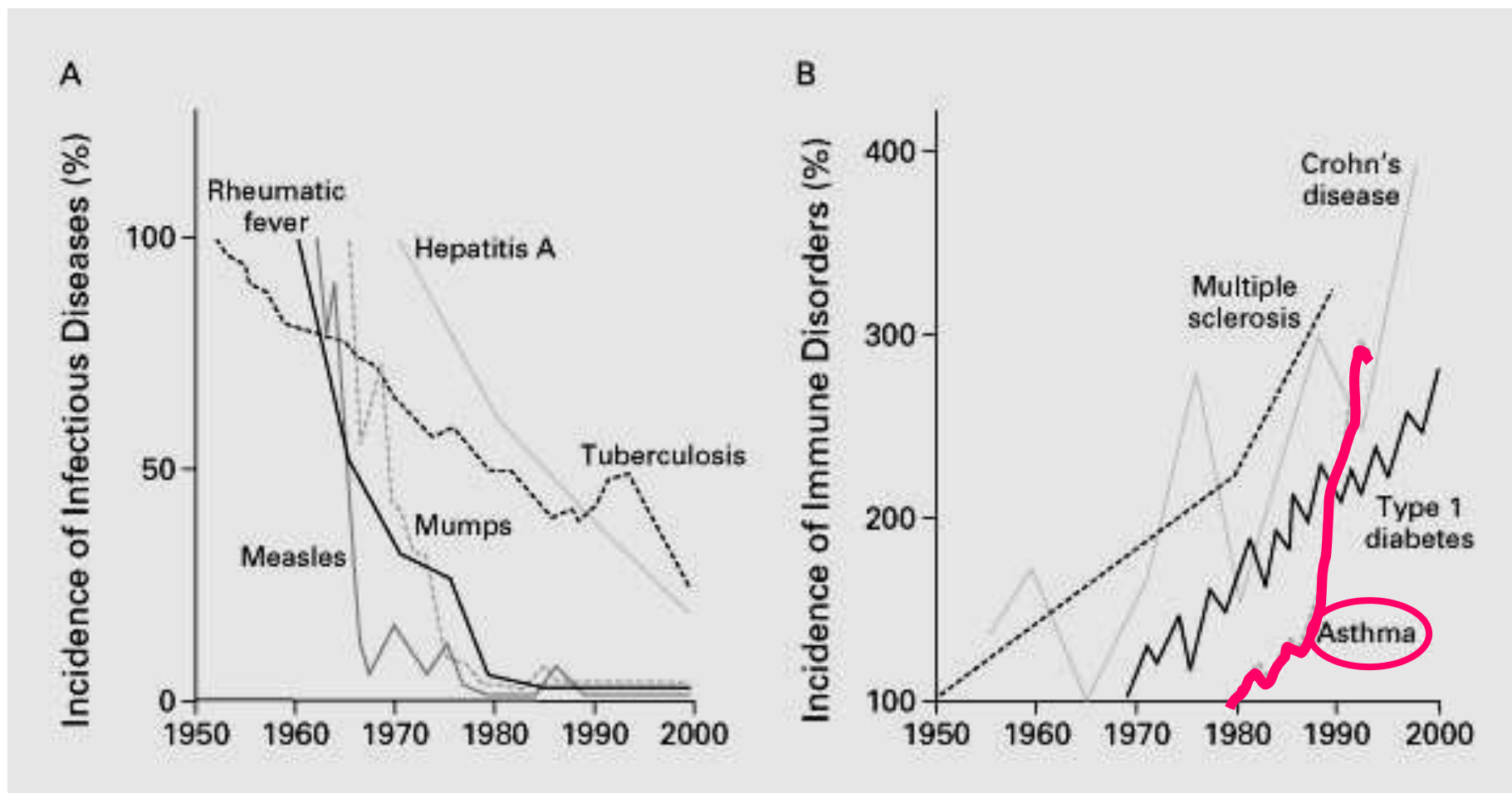
Gyakori formái:- szénanátha

- étel-allergia
- bronchiális asztma
- anafilaxis

**Csak az adott anyaggal (*allergénnel*)
már immunológiailag szenzitívvé vált egyéneknél alakul ki.**

Az iparilag fejlettebb országok lakosságának 20-25%-a érintett

Fordított kapcsolat gyakori fertőző betegségek és különböző immun-betegségek előfordulása között az 1950 és 2000 közötti időszakban



Allergia – 1906. von Pirquet

Atopia – 1923.

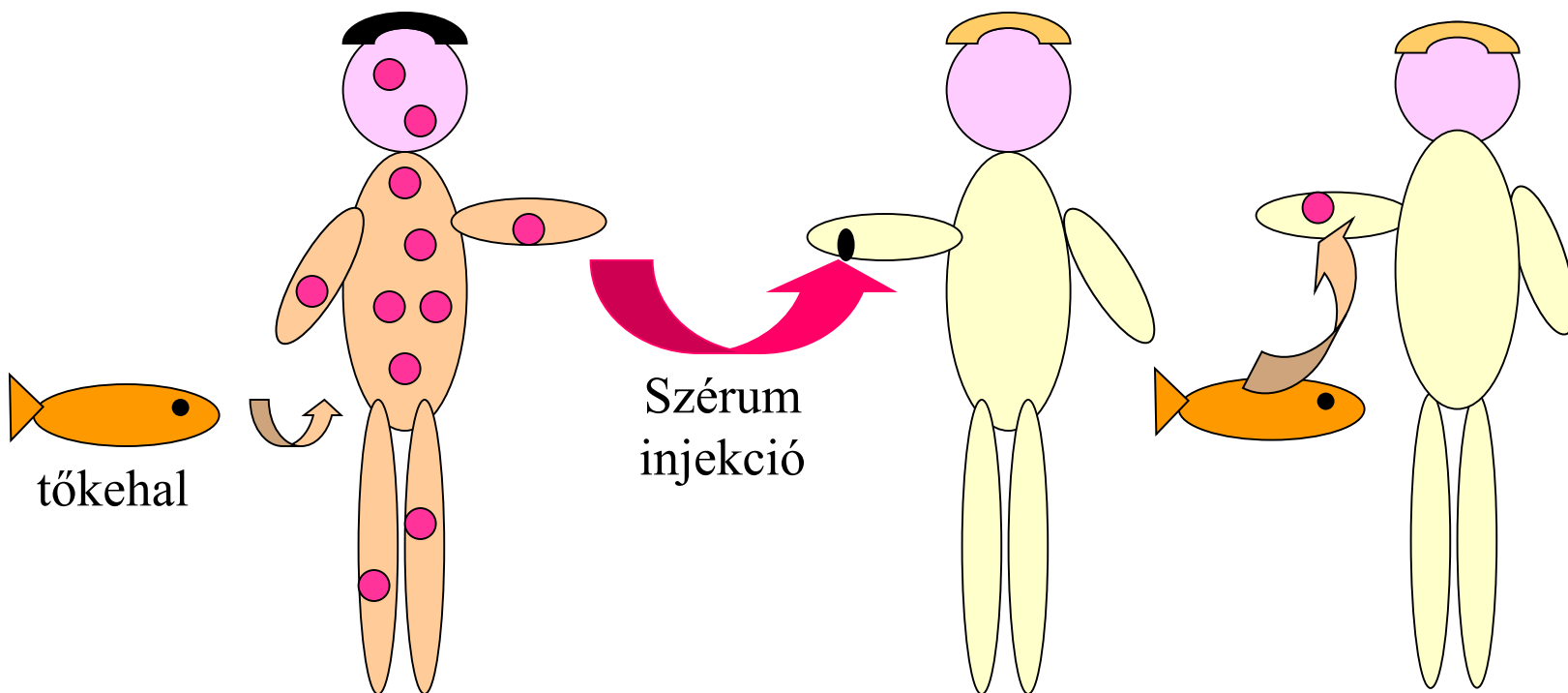
**„atopic individuals have a
peculiar capacity to become sensitive
to certain proteins to which their environment
expose them”**

Az allergiás reakciót szérum-faktor közvetíti

1921.

Dr. Küstner
halra allergiás

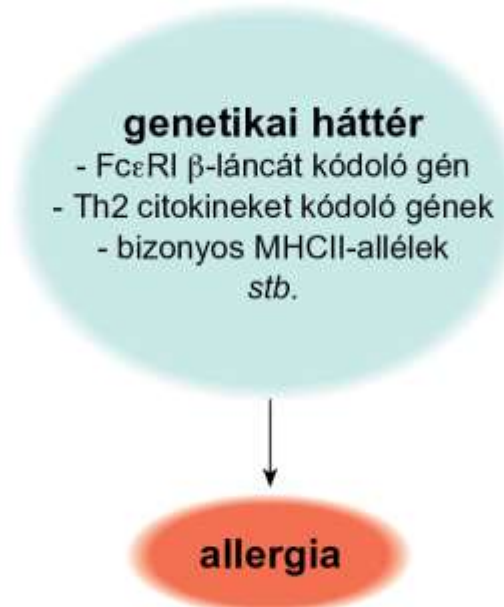
Dr. Prausnitz
nem allergiás



1923. – szérum faktor: *reagin*
1968. – **Ishizaka**: *IgE*

**Allergiás reakció a szérum
befecskendezése helyén**

18.1. ábra Az allergia multifaktoriális kórkép



Az allergiás *hajlam* öröklődik

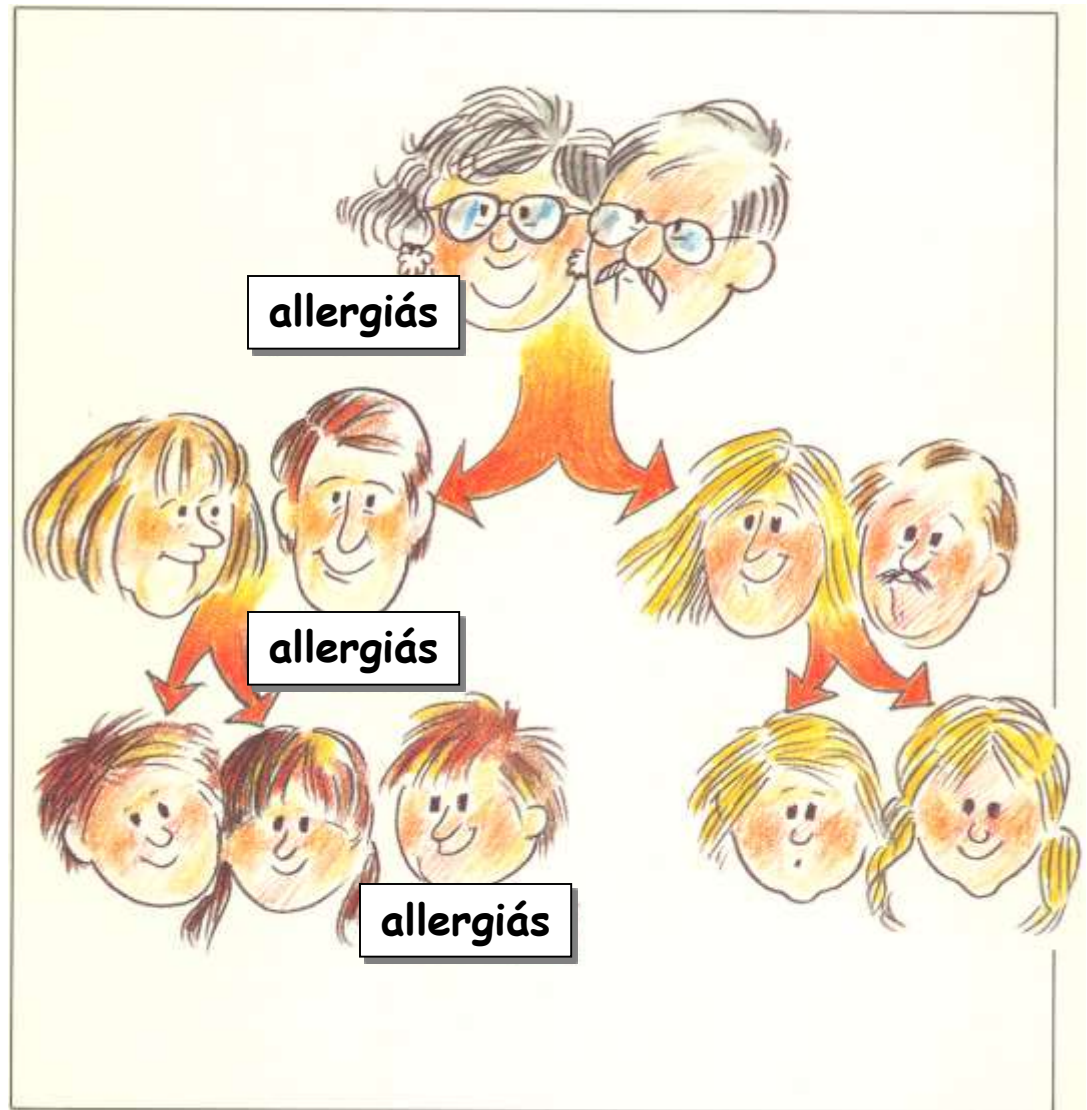
Egyik szülő allergiás:

20-25%

mindkét szülő allergiás:

45-50%

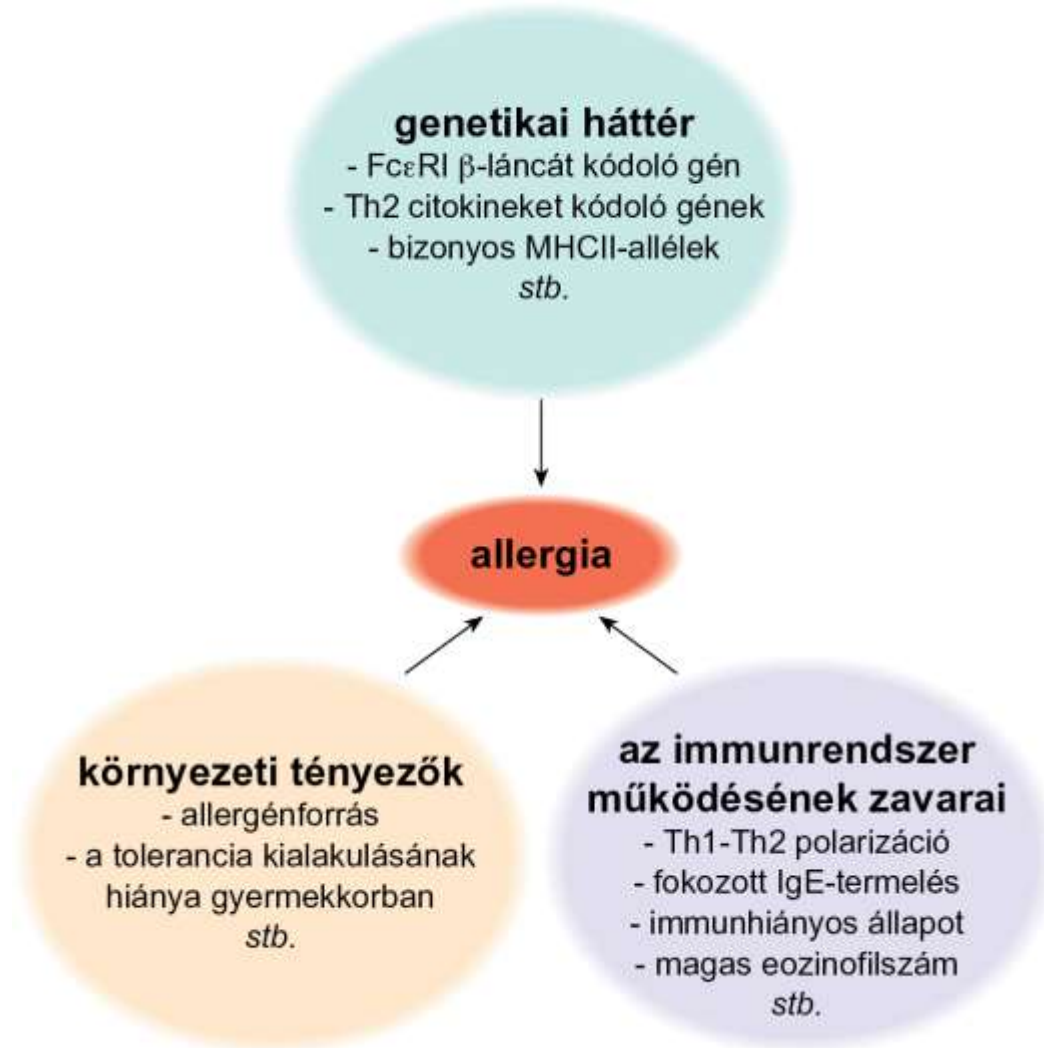
az esély, hogy az utódok
is allergiában szenvednek



18.2. táblázat. Gének, melyek strukturális, ill. promoter variánsai kapcsolatban állhatnak az atópiás hajlam kialakulásával

Gén	Funkció
IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 és GM-CSF klaszter	Th2-citokinek – polarizáció
IL-4 receptor α lánc	Fokozott válasz IL-4-re
Fc ϵ RI β -lánc	Csökkent hisztocit-aktiválás
MHC-II	Bizonyos allergén eredetű peptidek fokozott bemutatása
ADAM 33 metalloproteináz	A légutak szöveti átalakítása
β_2 -adrenerg receptor	Fokozott simaizom-aktivitás a hörgőkben

18.1. ábra Az allergia multifaktoriális kórkép



Allergének

- túlérzékenységi reakciót
kiváltó antigének

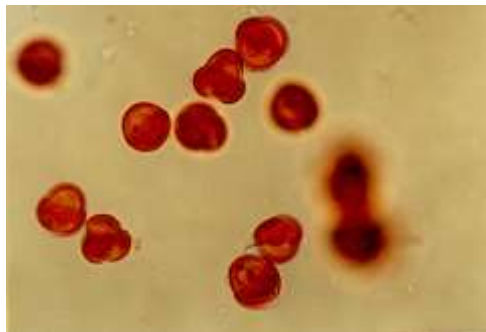
Allergének



Házipor-atka



Pollenek



Mogyoró



Parlagfű

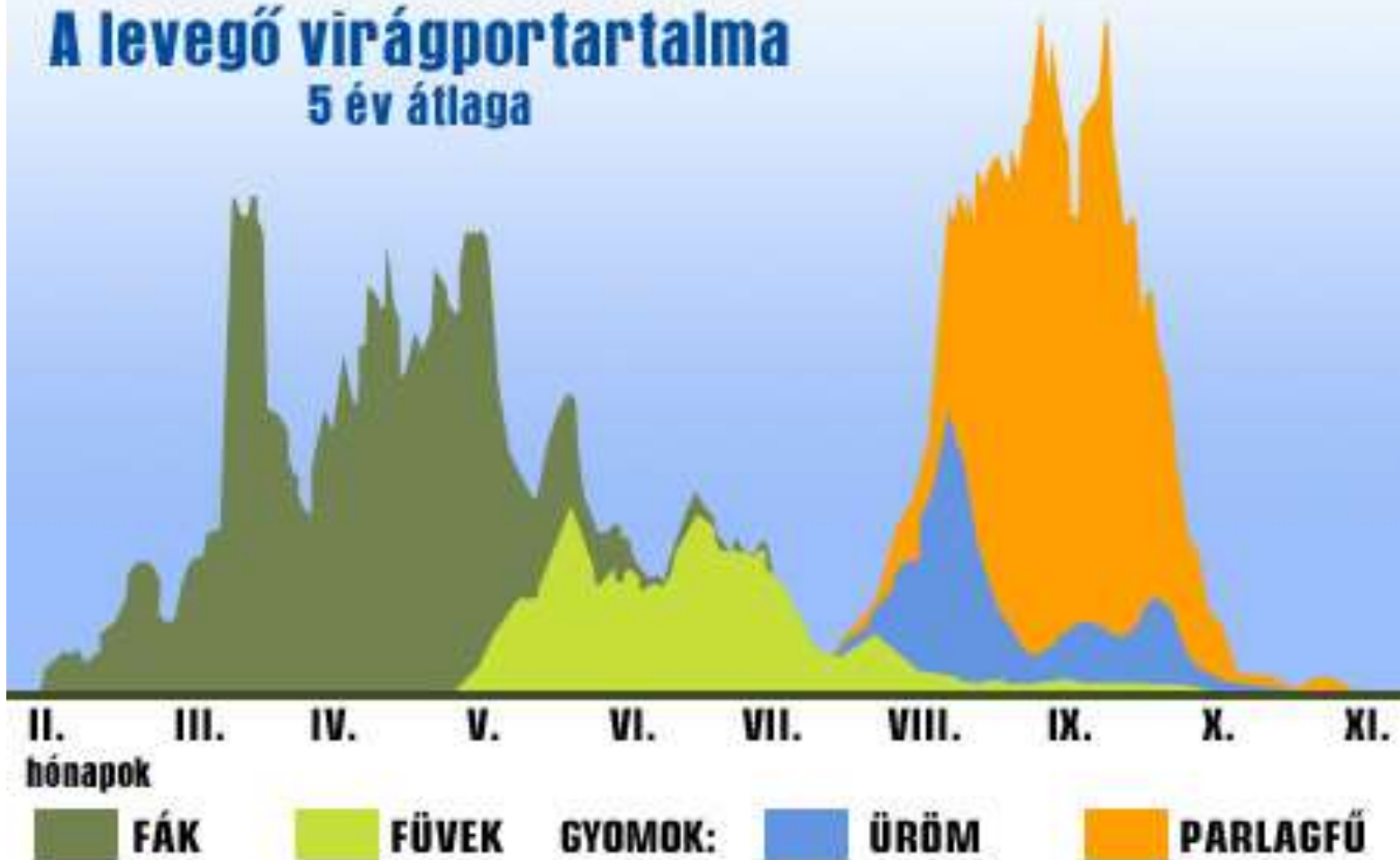


Pázsitfűvek



Állati szőrök

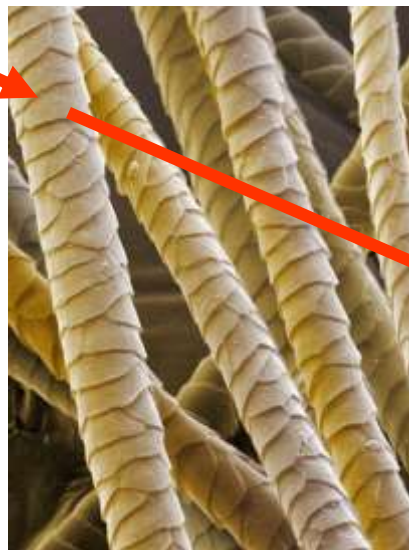
A levegő virágportartalma 5 év átlaga



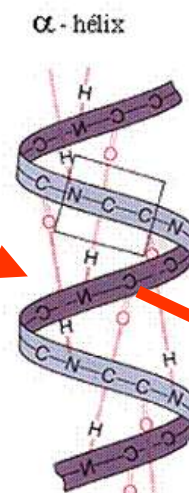
18.3. táblázat. A leggyakoribb allergének

Eredet		
Növény	Pollen	Parlagfű, nyírfa, mogyoró, vadmeggy, pázsitfű-félék, gyermekláncfű
	Egyéb	Latex
	étel	Csonthéjasok, földimogyoró, csokoládé, borsó, bab, alma, paradicsom, kivi, eper, dinnye, banán, zeller, répa
Állat	Szőr	Macska, kutya, nyúl, ló
	Rovar	Háziporatkák, csótány, méh-méreg, csótány-méreg
	Étel	Tejtermékek, tojás, tengeri hal, rák
	Szérum	Idegen fehérje
Gomba	Spóra	Aspergillus, Fusarium, Candida
Egyéb	Gyógyszer	Penicillin-, szulfonamid-, szalicil-származékok

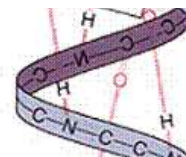
Állati vagy növényi fehérjék kis **peptid-szakaszai** ellen irányul az allergiás reakció



szőrszál



fehérjelánc



peptid



Az allergének elnevezése

– a növény vagy állat latin taxonómiai neve alapján

Dermatophagoides pteronyssinus – **Der p**

Canis familiaris – **Can f**

Felis domesticus – **Fel d**

Ambrosia elatior – **Amb e**

etc.

Rövidítés + **I**,**II**,**III**, *etc.*

pl. **Der p I**



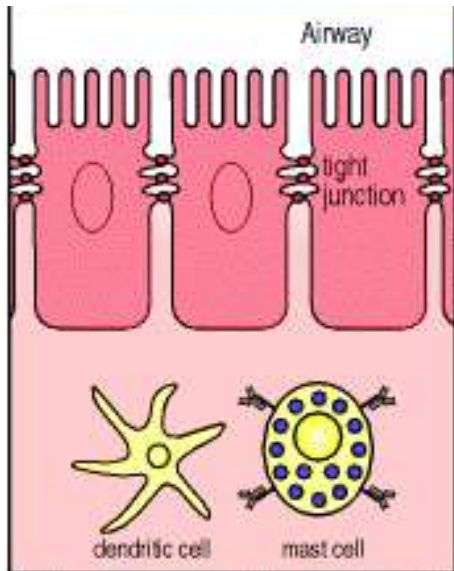
A házipor-atka allergénjei

Dermatophagoides pteronyssinus – *Der p*

allergén	Mw	Biokémiai jellemző	Spec.IgE (betegek %-a)
<i>Der pI</i>	30 kDa	cisztein proteináz	90%
<i>Der pII</i>	14 kDa	?	90%
<i>Der pIII</i>	30 kDa	szerin proteináz	90%
<i>Der pVI</i>	60 kDa	amiláz	25%
<i>Der pV</i>	14 kDa	?	55%
<i>Der pVI</i>	25 kDa	szerin proteináz	41%
<i>Der pVII</i>	22 kDa	?	53%
<i>Der pVIII</i>	26 kDa	glutation transzferáz	
<i>Der pX</i>	28 kDa	szerin proteináz	90%

Az enzim aktivitású allergének segítik az epitél-rétegen való átjutást

házipor atka *Der p1*



A légutak zárt
epitéliuma

Parlagfű

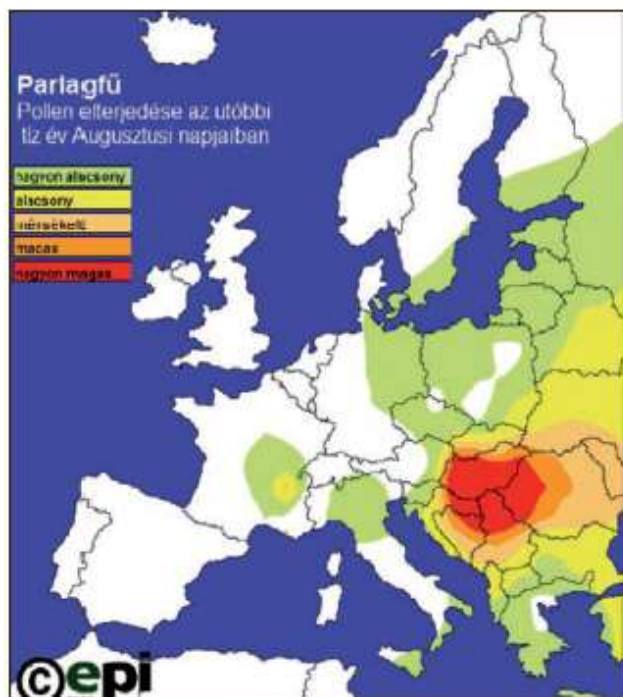
Ambrosia artemisiifolia

A növény levelei jellegzetesen szeldelt formájúak, színük sötétzöld, fonákjuk szürkészöld. A színén és a fonákján is sűrűn szőrözöttek, a fonákon található szőrzet hosszabb a színén levőknél.

Fő antigének:

Amb a I

Amb a II

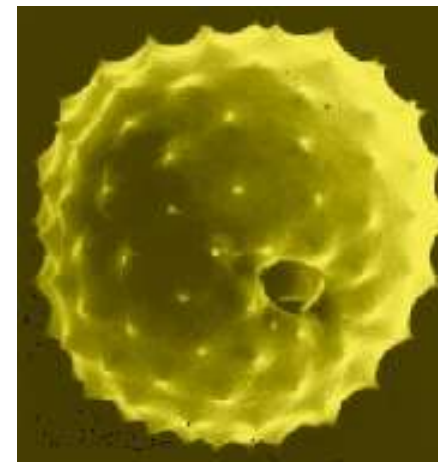


3. ábra: A parlagfű pollen elterjedése az augusztusi hónapban

Forrás: Scientific Opinion on the effect on public or animal health or on the environment on the presence of seeds of *Ambrosia* spp. in animal feed, EFSA Journal 2010; 8(6):1566, pp 11



Parlagfű *Ambrosia artemisiifolia*



Parlagfűpollen

30-40 évig csíráképes



Parlagfű virágzat



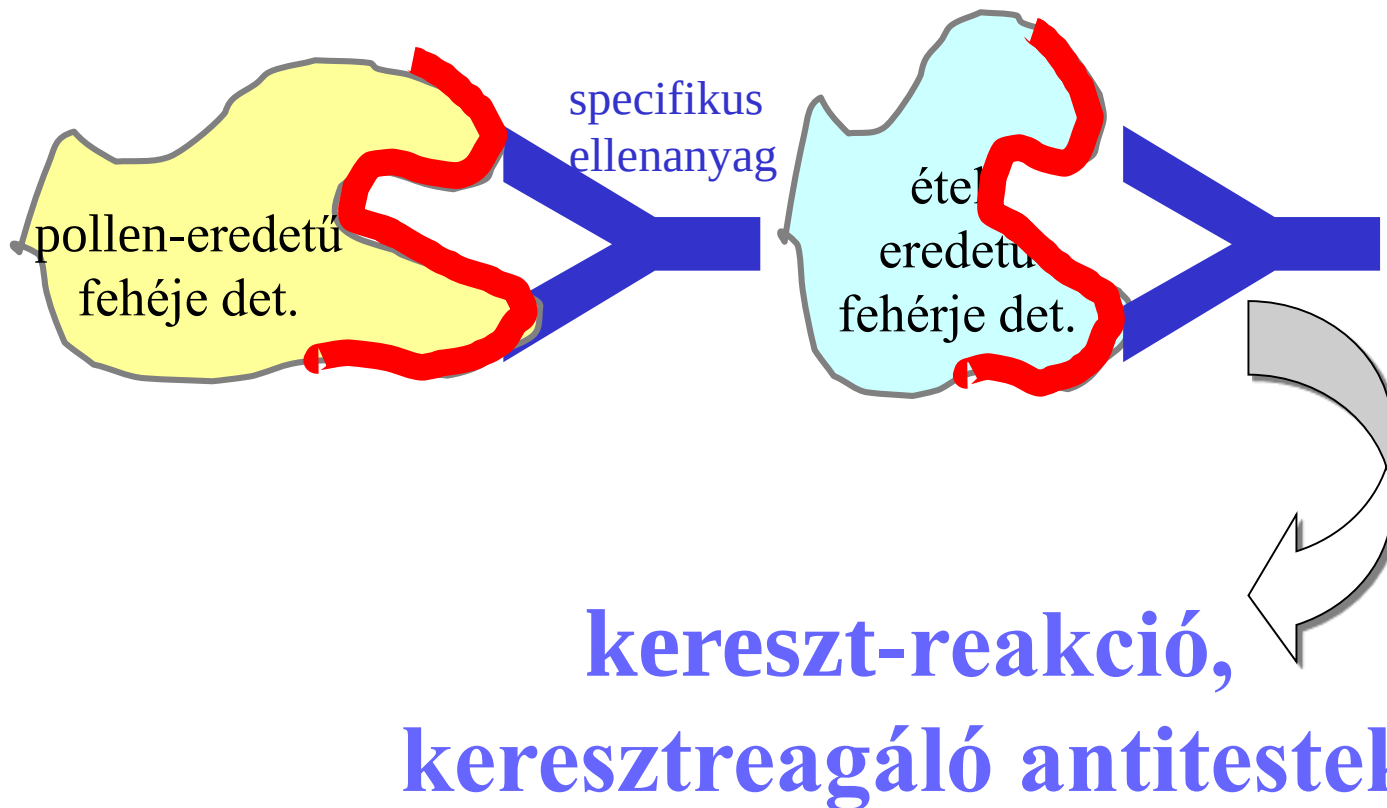
Parlagfű-pollen:

görögdinnye,
sárgadinnye,
cukkini,
uborka,
tökfélék,
kamilla,
banán,
napraforgómag

Allergének kereszt-reakciói

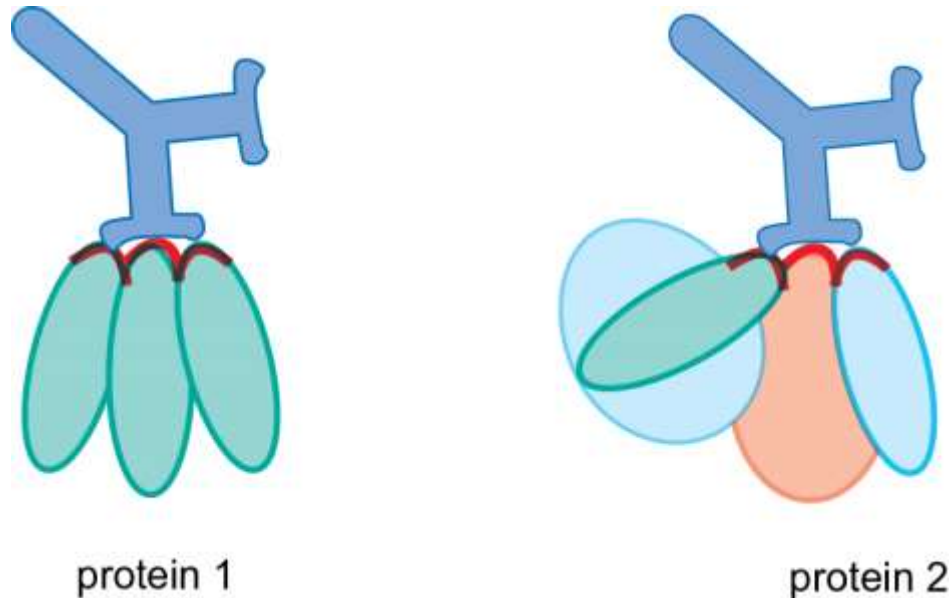
Nagyfokú hasonlóság az allergiás reakciót elsődlegesen kiváltó pollen-antigén és biz. étel fehérje-antigén között;

→ *az étel is allergizál*



2.4. ábra Ellenanyagok keresztreakciójának molekuláris háttere

Ugyanaz az ellenanyag fajlagosan felismer
két teljesen eltérő molekulát



„antigén-mimikri”

Kereszt-reakciók



Nyírfa-pollen:

alma,
sárgarépa,
körte,
dió,
szilva



Utifű-pollen:

dinnye,
paradicsom,
narancs

Latex-allergia

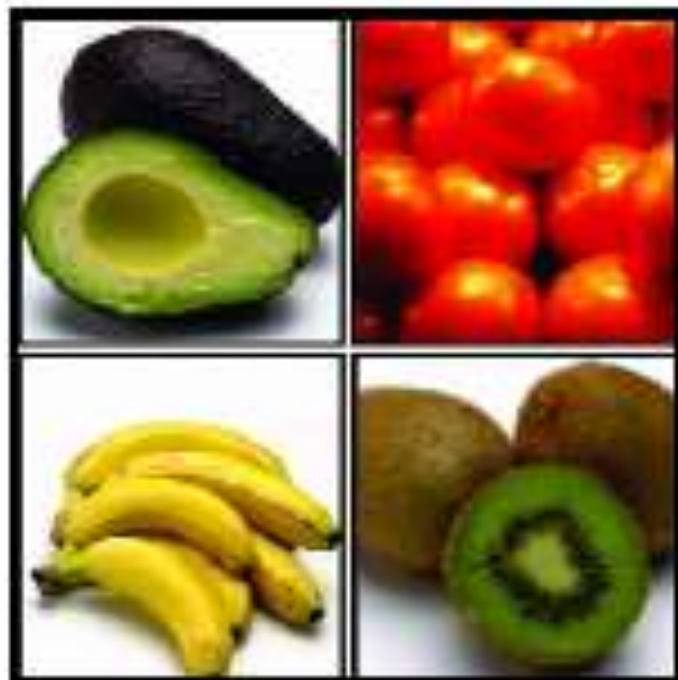
- keresztreakció ételekkel



gumikesztyű

avocado

paradicsom



banán

kiwi

A fehérje *konformációjának* fontossága

Különböző módon kezelt tonhal kivonat fehérje-profilja

The SDS-PAGE to the right (Figure 3) illustrates the difference in the protein profile of tuna extracted with the following methods: raw, cooked and canned material.

The response of patient sera to the three different extraction methods was different. Some patient sera reacted to the raw extract but not to the cooked and canned, whereas some patient sera reacted to the cooked and not the raw material. These results indicate the importance of choosing the right extraction procedure for *in vitro* as well as *in vivo* allergy testing.



Más-más allergia-keltő hatás (más determinánsok tárulnak fel)
- nem mindegy, hogyan „preparáljuk” a különböző fehérjéket
(*in vivo*, *in vitro*)

FOODS TO AVOID IF YOU ARE HISTAMINE INTOLERANT



HISTAMINE-RICH FOODS

FERMENTED ALCOHOLIC BEVERAGES,
FERMENTED FOODS: SAUERKRAUT, VINEGAR, SOY SAUCE,
KEFIR, YOGURT, KOMBUCHA, ETC
VINEGAR-CONTAINING FOODS: PICKLES, MAYONNAISE, OLIVES
CURED MEATS: BACON, SALAMI, PEPPERONI,
LUNCHEON MEATS AND HOT DOGS
SOURD FOODS: SOUR CREAM, SOUR MILK,
BUTTERMILK, SOURD BREAD, ETC
DRIED FRUIT: APRICOTS, PRUNES, DATES, FIGS, RAISINS
MOST CITRUS FRUITS
AGED CHEESE INCLUDING GOAT CHEESE
NUTS: WALNUTS, CASHEWS, AND PEANUTS
VEGETABLES: AVOCADOS, EGGPLANT, SPINACH, AND TOMATOES
SMOKED FISH AND CERTAIN SPECIES OF FISH: MACKEREL,
MAHI-MAHI, TUNA, ANCHOVIES, SARDINES



HISTAMINE-RELEASING FOODS:

ALCOHOL
AVOCADOS
BANANAS
CHOCOLATE
COW'S MILK
NUTS
PAPAYA
PINEAPPLE
SHELLFISH
STRAWBERRIES
TOMATOES
WHEAT GERM



MANY ARTIFICIAL PRESERVATIVES AND DYES

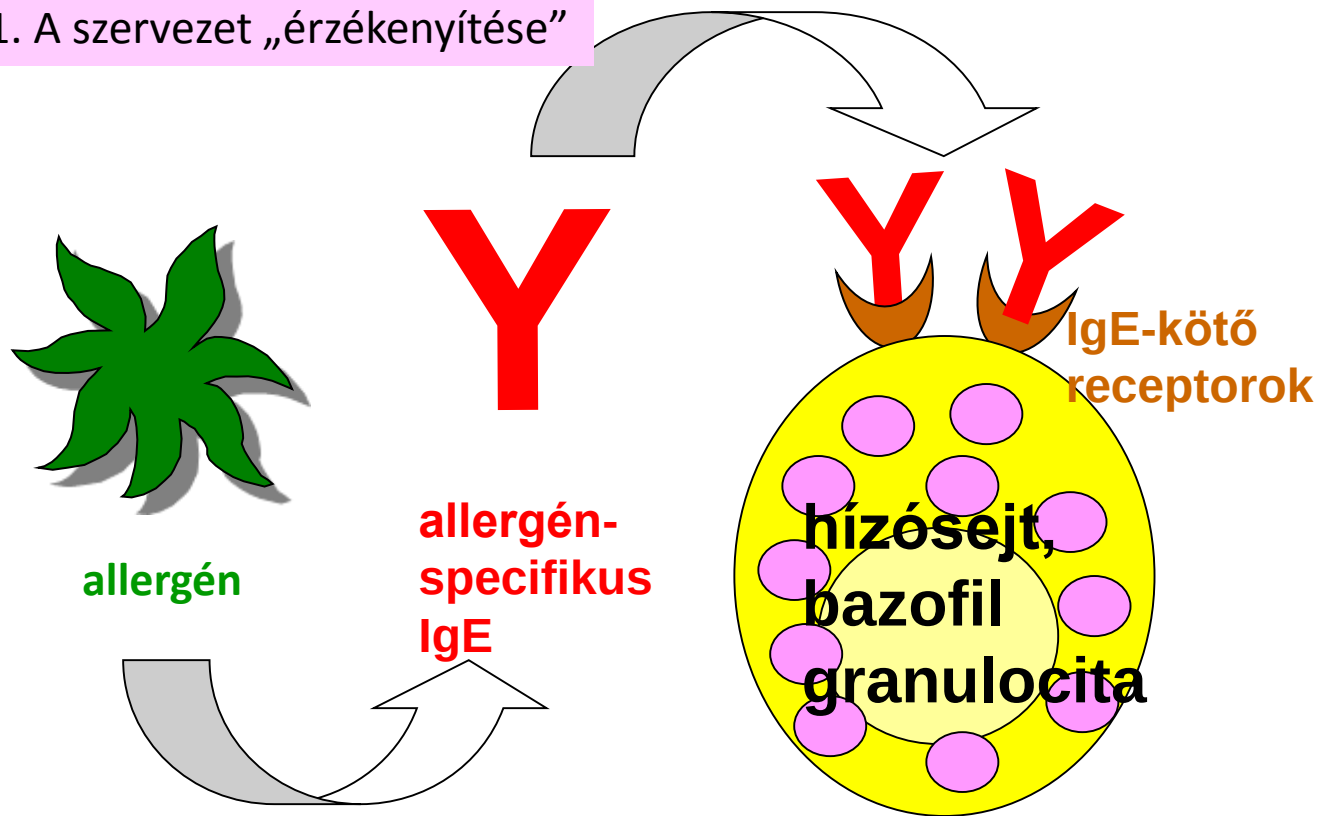
Hisztamint tartalmazó vagy hisztamint felszabadító élelmiszerek

- **halak:** tonhal, szardínia, szardella, füstölt hering, ikra,
- **érett sajtok:** ementáli, camembert, rokfort, stilton, gouda, cheddar, minden penészes és füstölt sajt,
- **húsfélék:** érlelt kolbász, sonka, szalámi, füstölt hús, sertéshús,
- **zöldségek, gyümölcsök:** spenót, borsó, lencse, bab, savanyú káposzta, paradicsom, ketchup, eper, papaya, ananász, szója, mák, mogyoró, mogyorókrém,
- **alkoholok:** vörösbor, fehérbor, pezsgő, sör,
- **egyéb:** tojásfehérje, csokoládé, fahéj, sörélesztő

Az allergiás reakció kialakulásának mechanizmusa

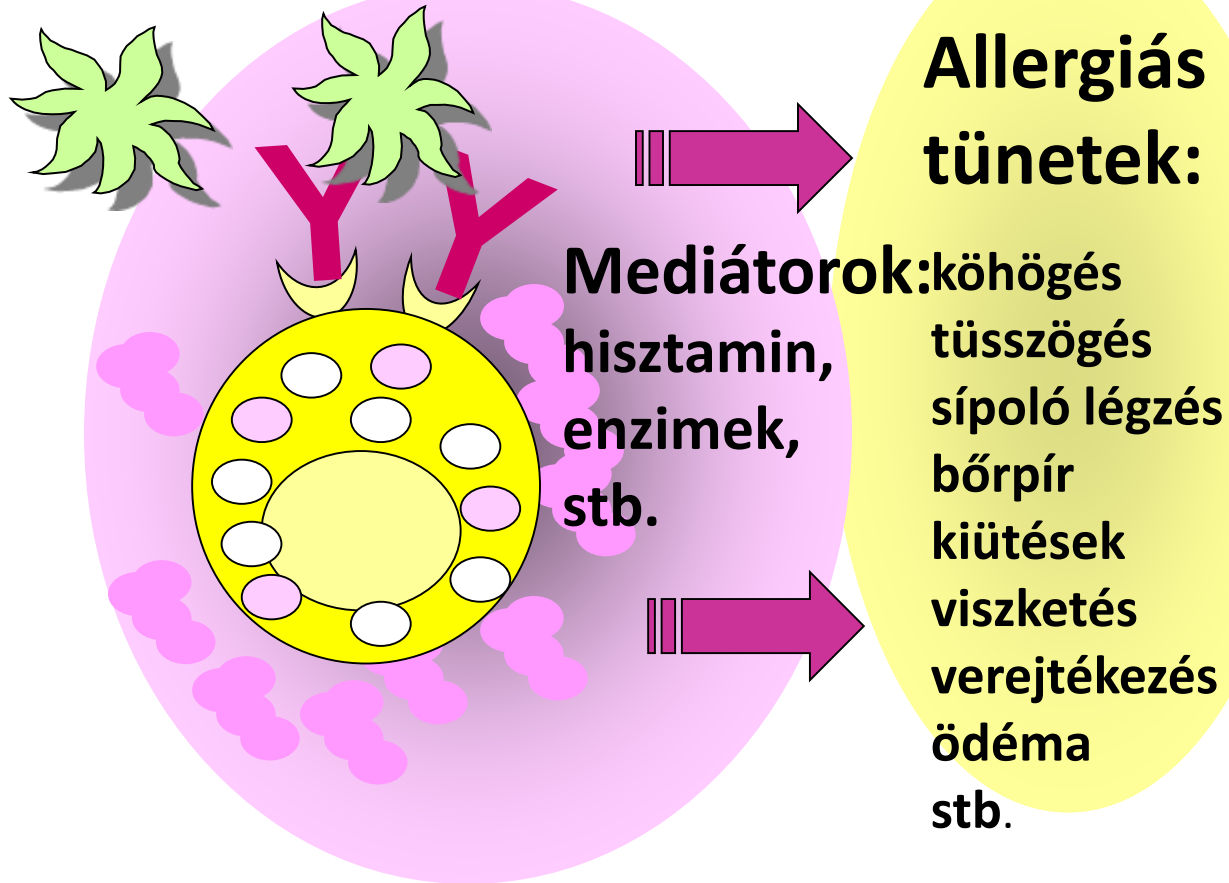
Az allergiás reakció kialakulása I.

1. A szervezet „érzékenyítése”



Az allergiás reakció kialakulása II.

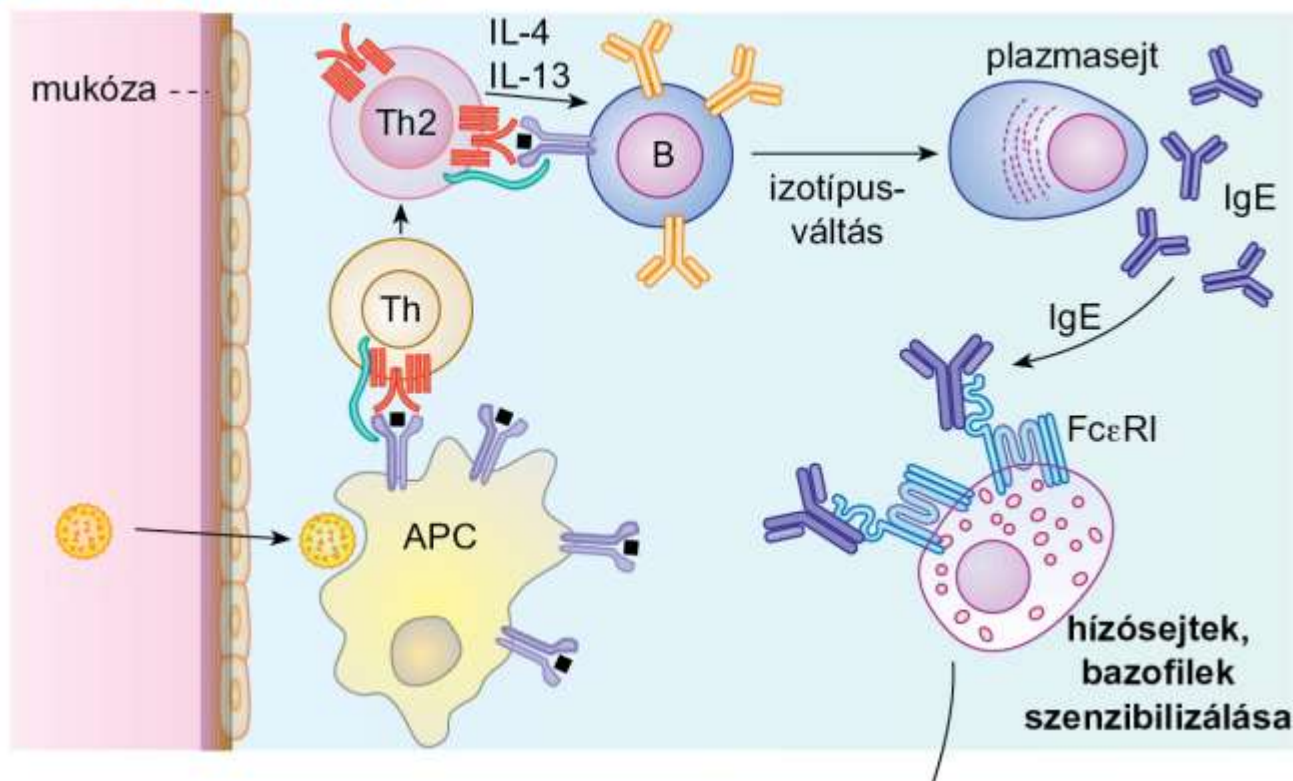
2. A hízósejtek aktiválása



18.2. ábra Az azonnali típusú túlérzékenységi reakció kialakulásának mechanizmusa

I. szenzibilizáció

1. allergénexpozíció

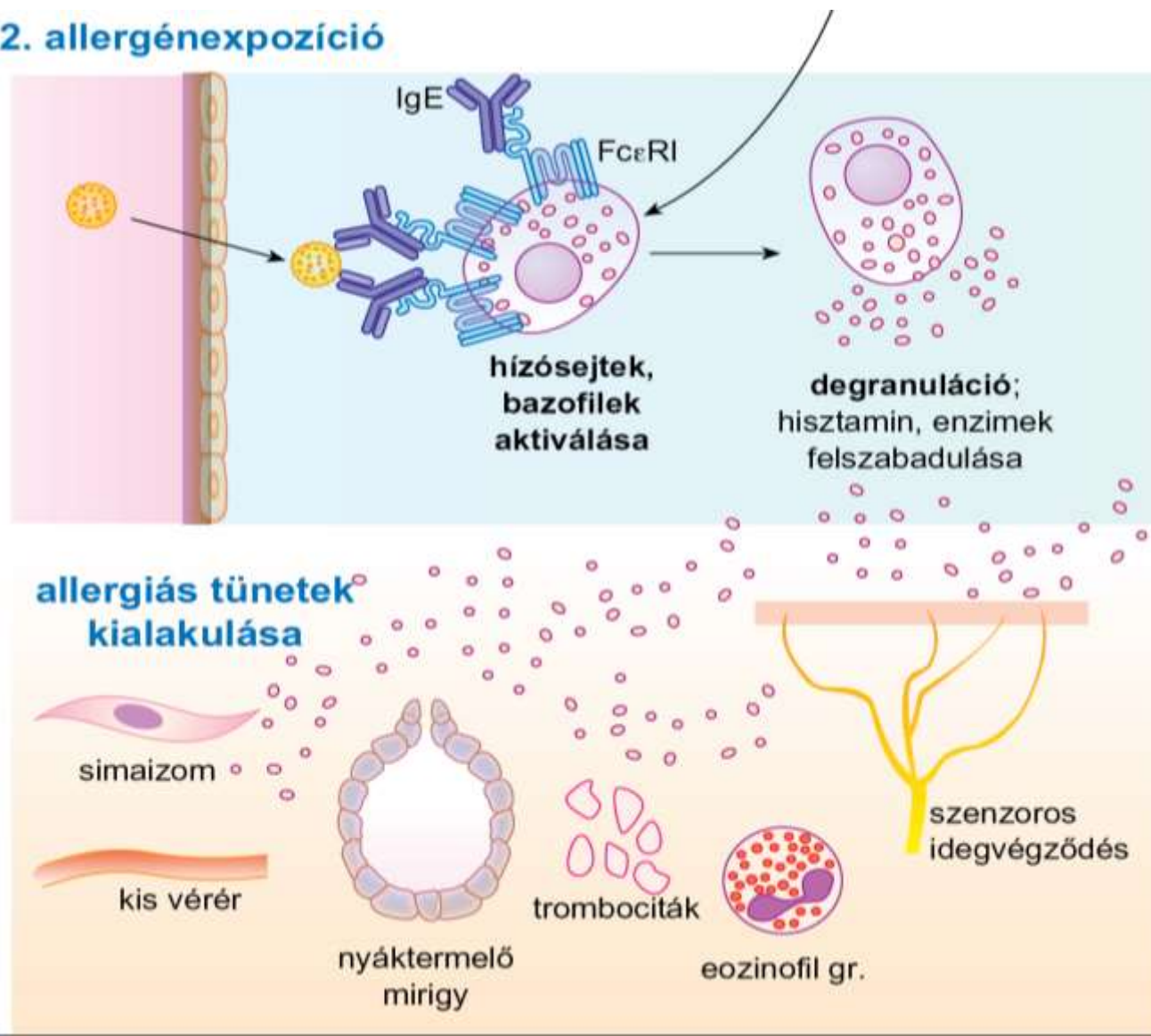


Th2 polarizáció $\Rightarrow$ allergén-specifikus IgE termelése,
 $\Rightarrow$ hízósejtek, bazofilek szenzibilizálása

18.2. ábra Az azonnali típusú túlérzékenységi reakció kialakulásának mechanizmusa

I. Hízósejt aktiváció, allergiás tünetek

2. allergénexpozíció



Hízósejt-
aktiváció



Mediátorok
felszabadítása



Allergiás
tünetek
kialakulása

Az allergiás reakciók kulcsszereplői:

az effektor-sejtek:

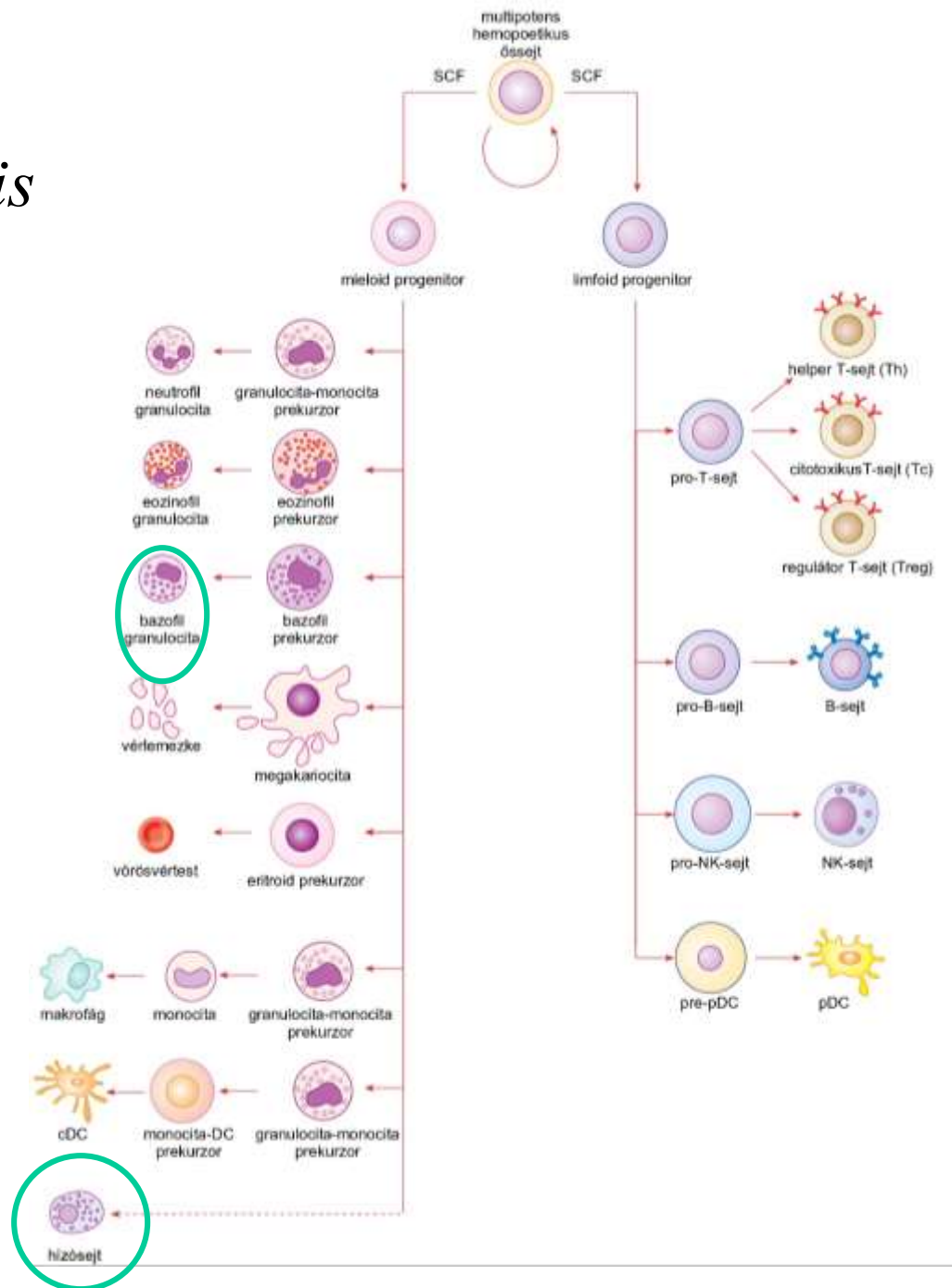
a hízósejtek és a bazofil granulociták

az allergén-specifikus IgE

A hízósejtek és a bazofil leukociták központi szerepe az allergiás reakciók kialakulásában

3.3. ábra

Hemopoézis



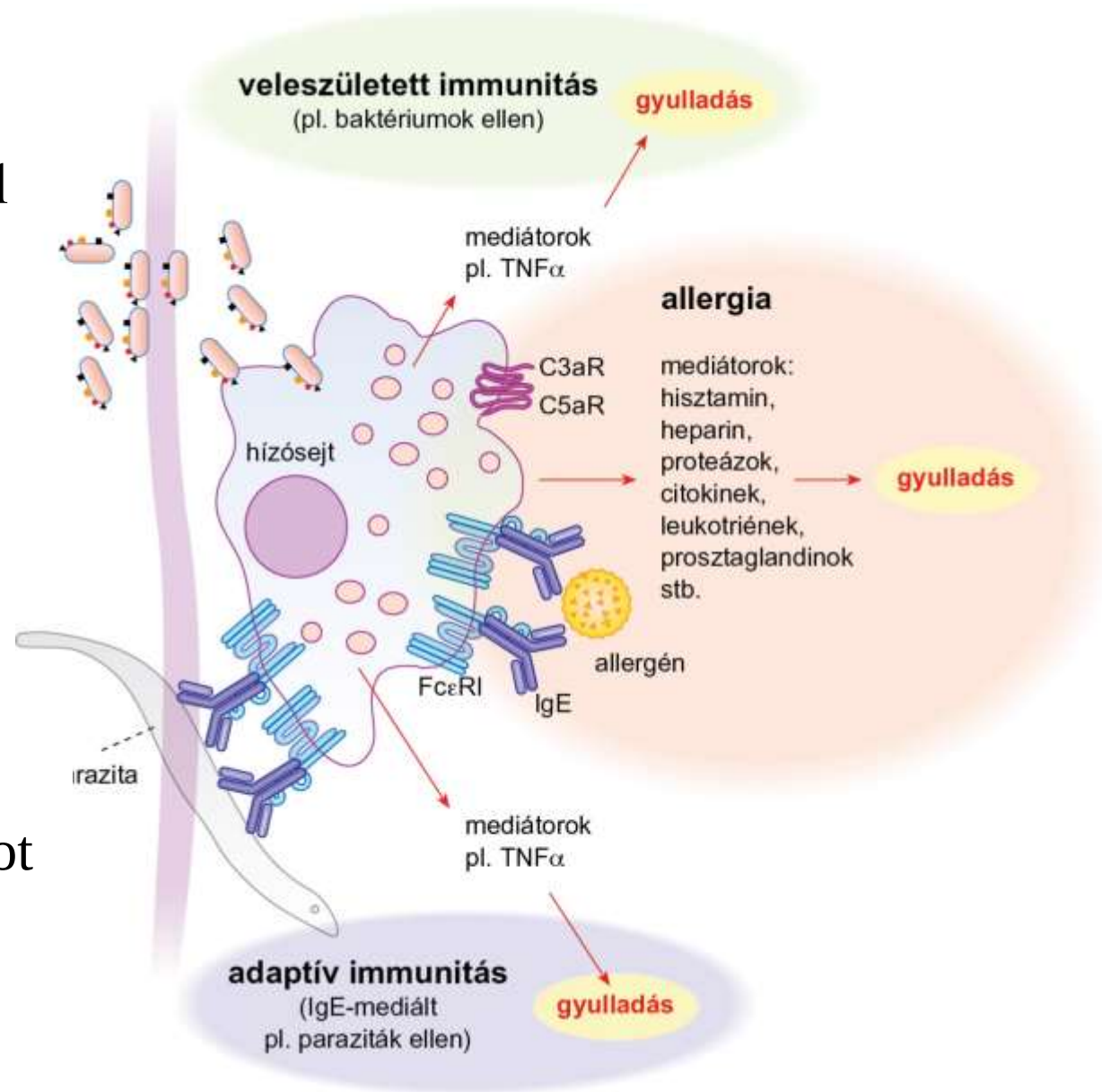
Paul Ehrlich és rajza a hízósejtek megjelenéséről különböző szövetekben – „masztocita” elnevezés



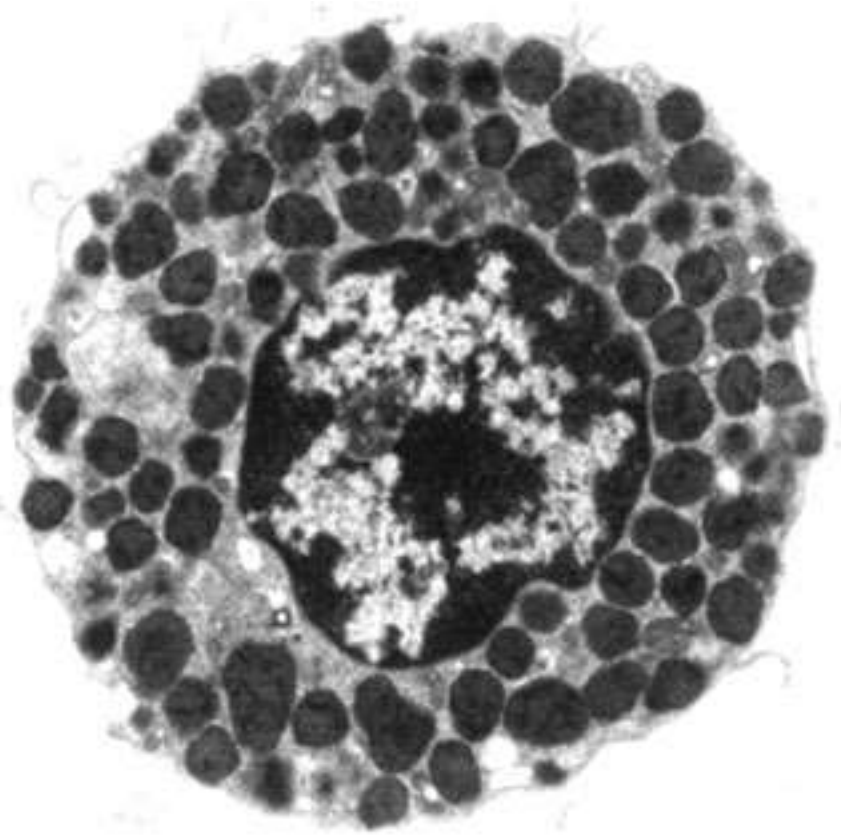
Nobel-díj – 1908.

3.18. ábra Hízósejtek szerepe immunfolyamatokban

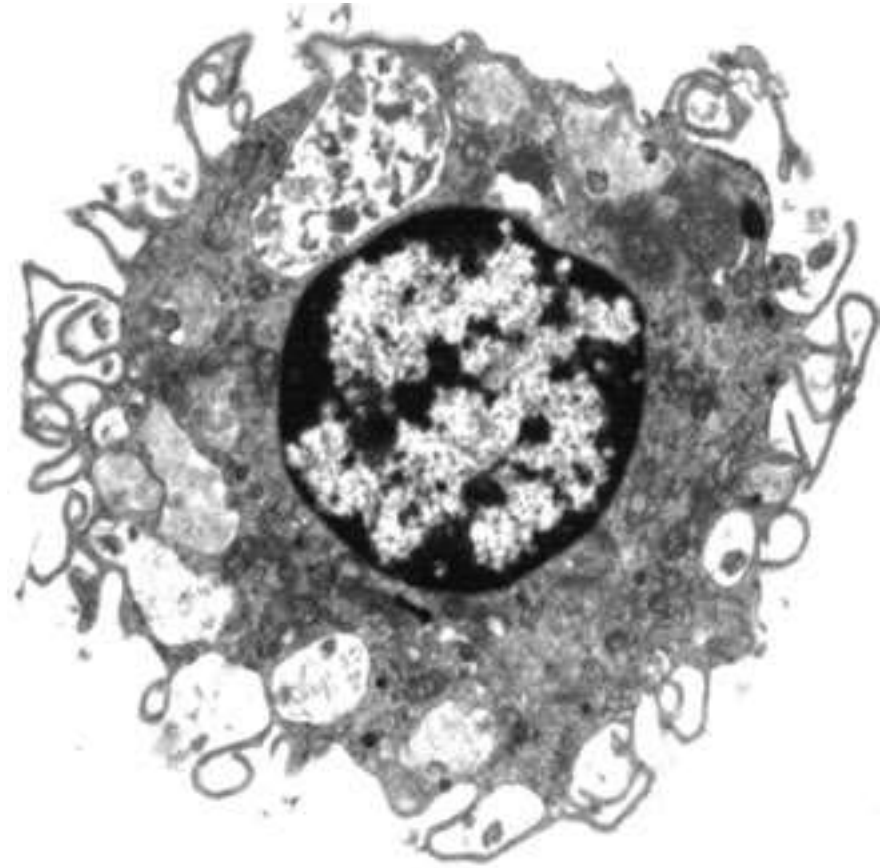
- „ősi” sejttípus;
minden vérkeringéssel
rendelkező fajban
jelen vannak
- vér- és nyirokerek,
idegek körül,
mukózában,
epitélben található
- hosszú életűek,
- számos nagy,
elektrodenz granulumot
tartalmaznak



Az allergiás reakciók effektor sejtjei: **hízósejtek** és bazofilek



Resting Mast cell



Degranulated mast cell

Degranuláció: ált. *szublitikus* folyamat

18.4. táblázat: Hízósejtek, bazofil és eozinofil granulociták aktiválásakor felszabaduló mediátor anyagok és funkcióik

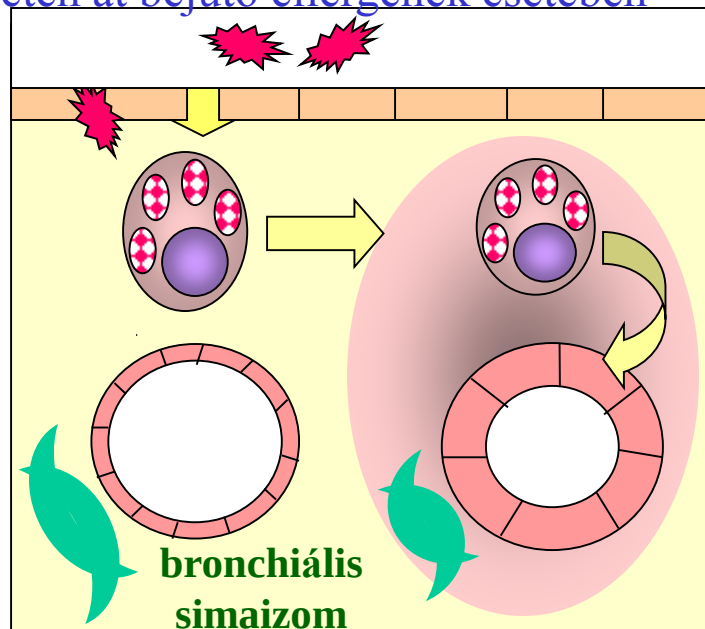
Sejtek	Mediátor eredete	Mediátoranyag	Patológiai hatás
Hízósejtek és bazofil granulociták	Preformált, a citoplazma granulumában tárolt	Hisztamin Enzimek: triptáz, kimáz, savas hidroláz, kaboxipeptidáz, katepszin G	Erek permeabilitásának fokozása, simaizom összehúzása Szövetek roncsolása, majd helyreállítása, mikrobiális anyagok degradálása
	Aktiválás eredményeként keletkező lipidmediátorok	Prostaglandin D ₂	Erek tágulása, bronchusok összehúzódása, neutrofilek kemotaxisa
		Leukotriének (C ₆ , D ₆ , E ₄)	Bronchusok összehúzódása, nyákekválasztás, érpermeabilitás fokozása
		Trombocita aktiváló faktor (PAF)	Leukociták kemotaxisa és aktiválása, bronchusok összehúzódása, érpermeabilitás fokozása
	Aktiválás eredményeként termelődő citokinek	IL-3 TNF α , MIP-1 α IL-4, IL-13 IL-5	Hízósejtek osztódása Gyulladás IgE-termelés, nyákekválasztás Eozinofil termelés, aktiválás

Az allergén dózisa és bejutásának módja meghatározza a reakciót I.

nyálkahártyával borított felületen át bejutó allergének esetében

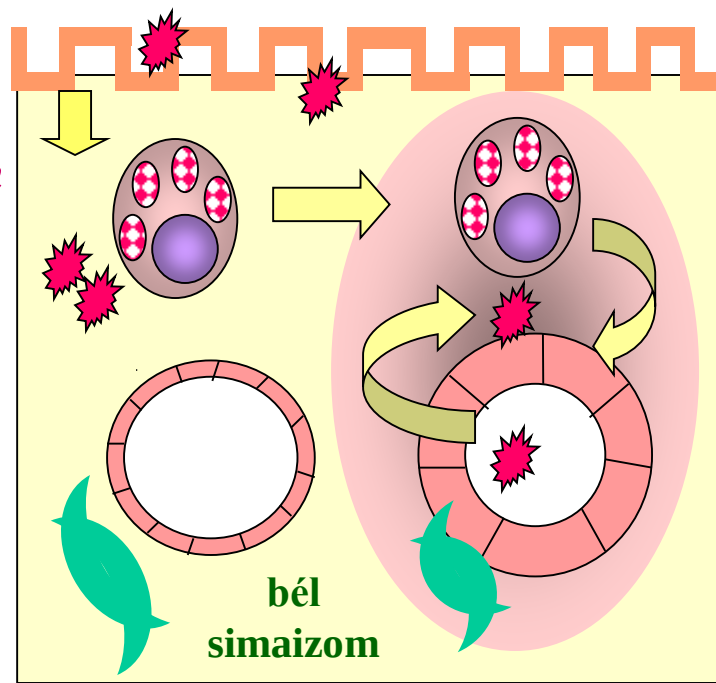
Mukózális hízósejtek

1. Az allergén **inhaláció** révén, kis adagban jut be
↓
allergiás rhinitis, asztma
(fokozott nyák-termelés, a bronchiális izmok összehúzódása)



2. allergén felvétel a **bélcsatorna útján**
↓

**hányás, diaré (hasmenés),
urticaria (csalán-kiütés)**

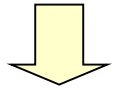


Az allergén dózisa és bejutásának módja meghatározza a reakciót II.

kötőszöveten át bejutó allergének esetében

Kötőszöveti hízósejtek

1. Az allergén **intravénásan**,
nagy adagban jut be
(pl. rovarcsípéssel)

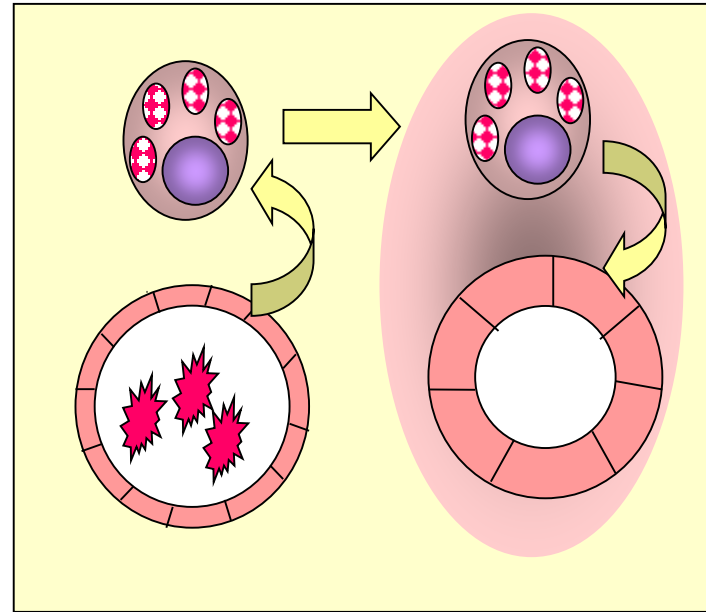


Általános hisztamin-felszabadulás

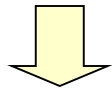
szisztémás anaphylaxis

Adreanlin (epinefrin)

- tágítja a vázizmok, szív ereit,
- szűkíti a bőr, bél ereit



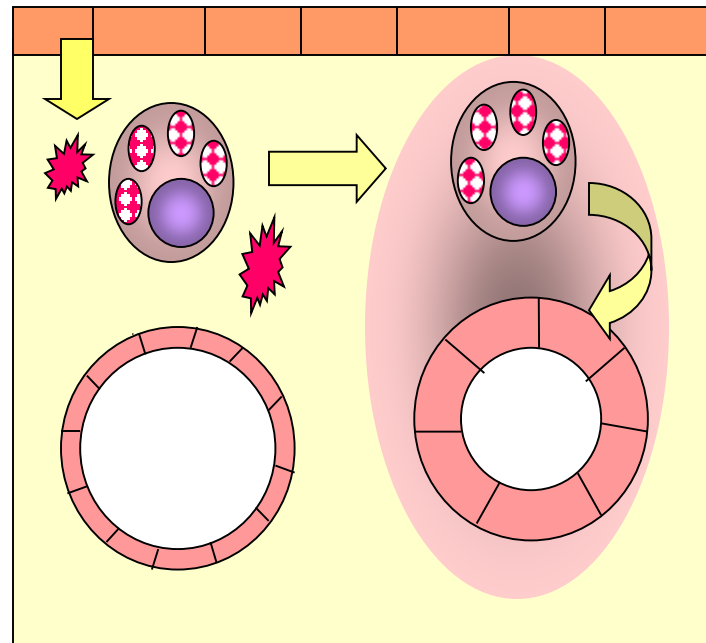
2. Az allergén **szubkután**,
kis adagban jut be



lokális hisztamin-felszabadulás

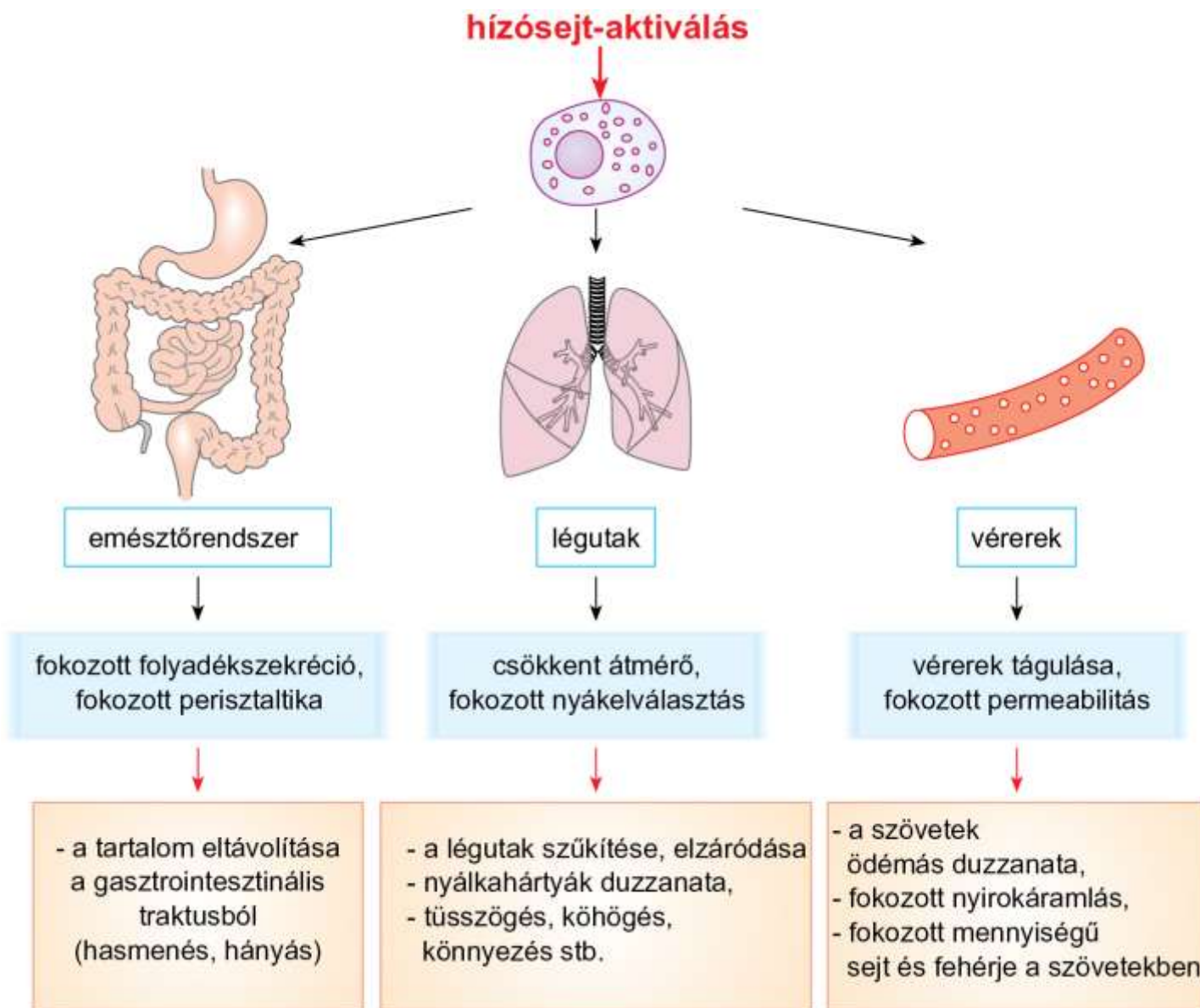
“wheel and flare” reakció

a bőrben



bőr

18.6. ábra A hízósejt-aktiváció hatása különböző szövetekben



Az
eozinofil granulociták
szerepe
az allergiás reakció
késői fázisában

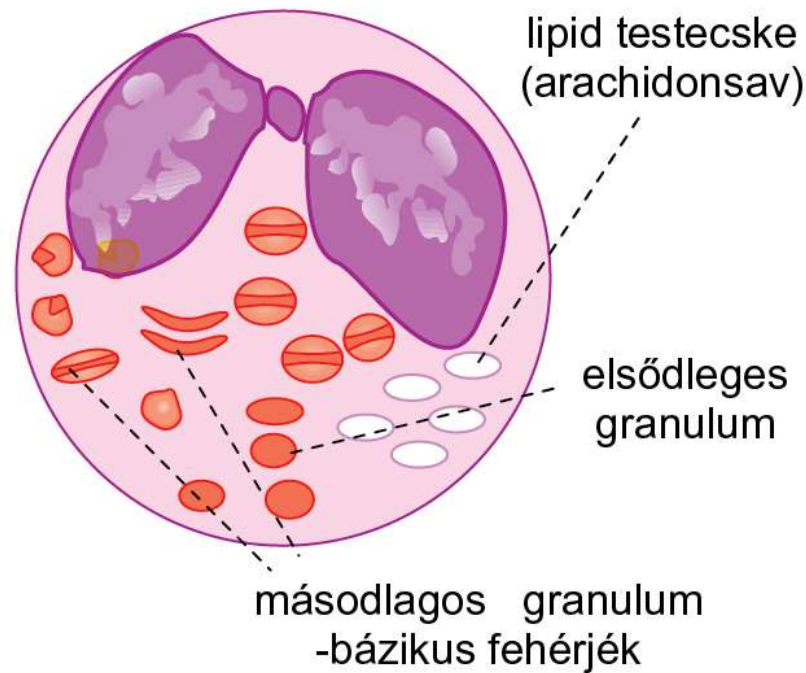
Az allergiás reakció késői fázisában:

eozinofil granulociták

- nem-osztódó, csontvelő-eredetű sejtek
- gyulladásban vesznek részt (asztma, allergia, paraziták fertőzések – *eozinofília*)
- gyulladásakor vérből a szövetekbe vándorolnak (adhéziós molekulák, kemokinek, IL-5)

*Membránból felszabaduló
lipid-mediátorok
(LTC₄, PAF, PGE₂ etc)*

**eozinofil
granulocita**



MBP (*major basic protein*)

- *parazitára toxikus,*
- *bronchus-összehúzódás, bazofil-akt.*

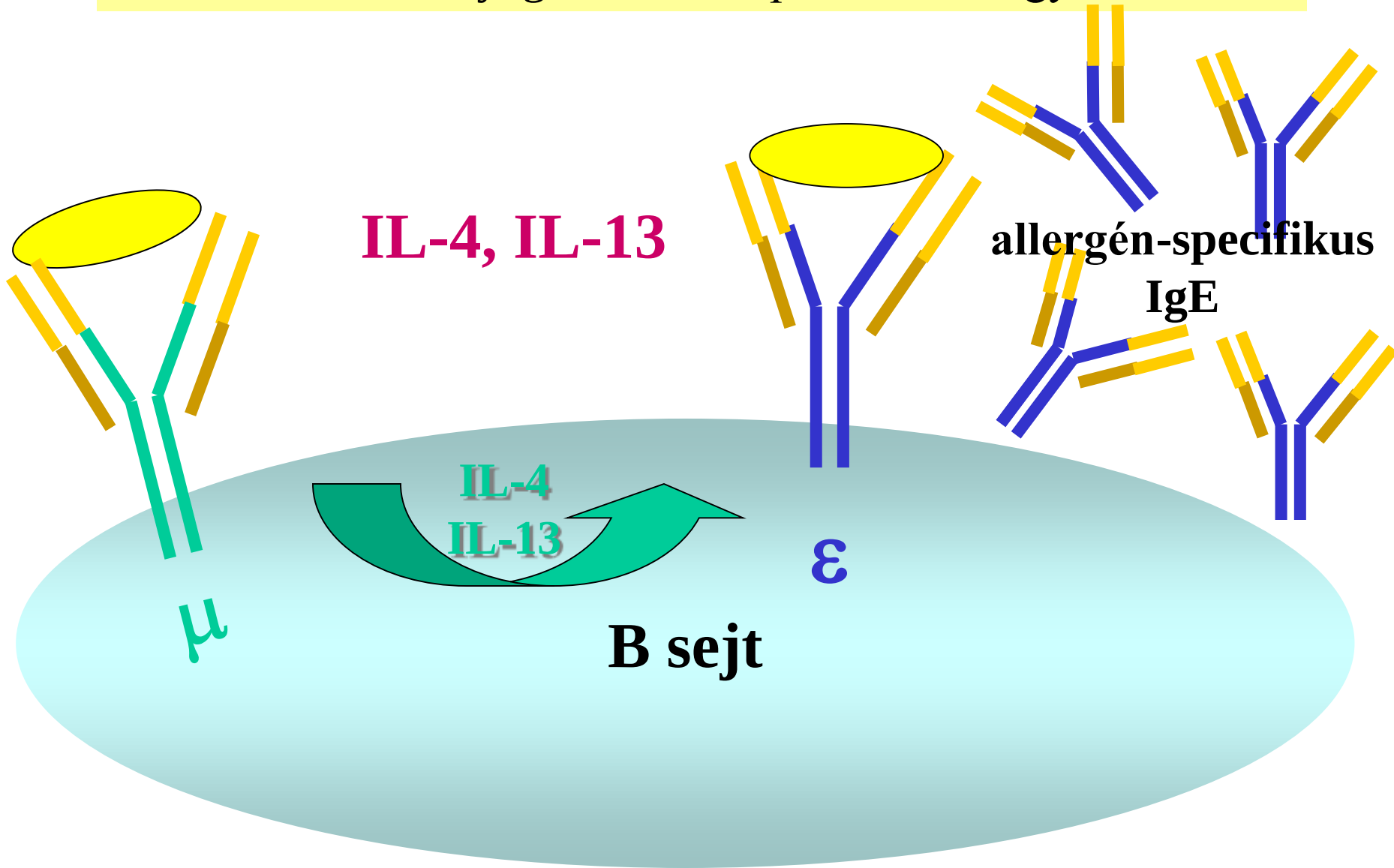
18.4. táblázat. Hízósejtek, bazofil és eozinofil granulociták aktiválásakor felszabaduló mediátor anyagok és funkcióik

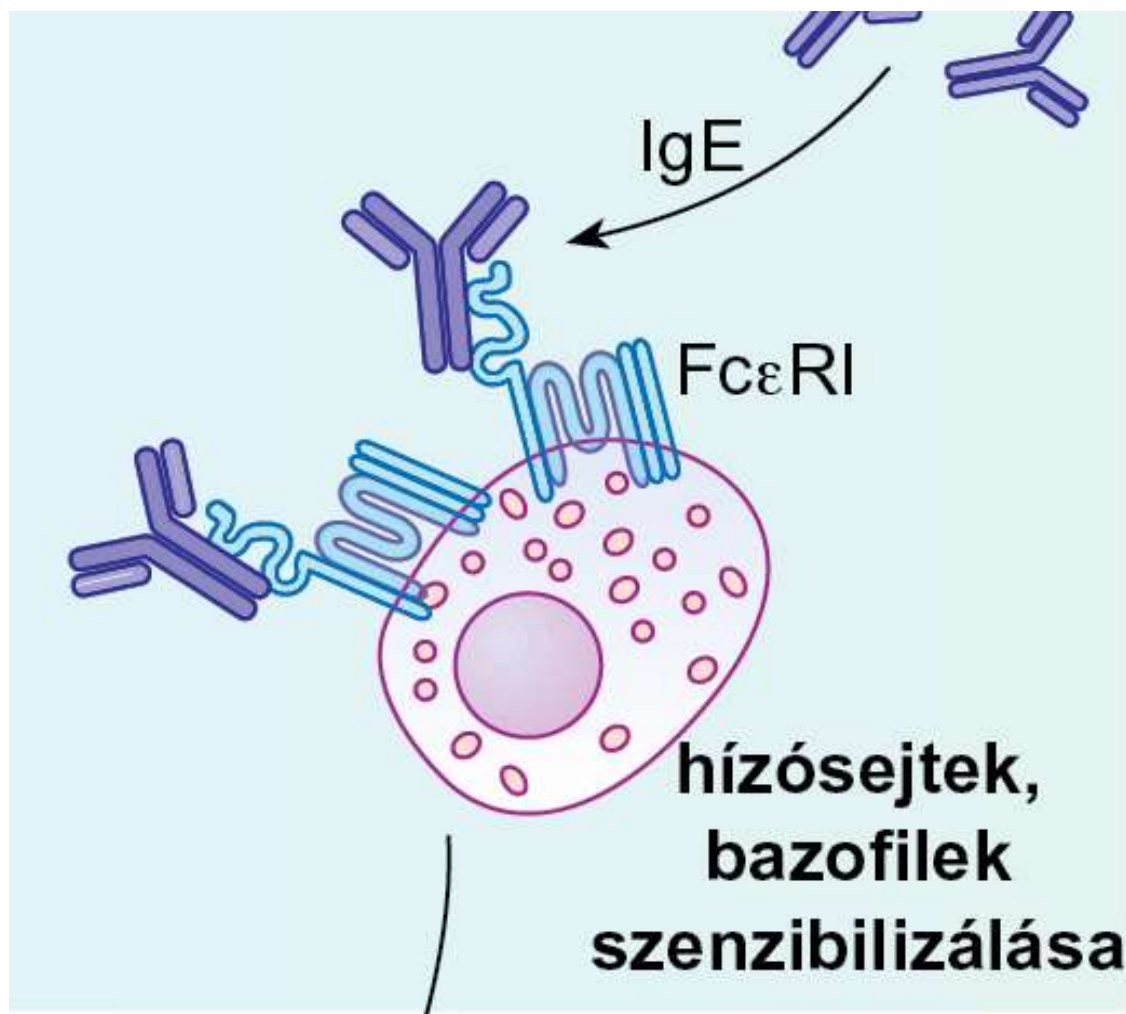
Eozinofil granulociták	Preformált, a citoplazma granulómaiban tárolt	Fő bázikus protein (MBP), Eozinofil kationos protein (ECP) Enzimek: eozinofil peroxidáz lízoszóma-hidroláz lízofosfolipáz	Toxikus a gazdasejtre, férgekre, baktériumokra Szövetek roncsolása, majd helyreállítása, Férgek, protozoonok degradálása
	Aktiválás eredményeként keletkező lipidmediátorok	Leukotriének (C ₄ , D ₄ , E ₄)	Bronchusok összehúzódása, nyákválasztás, érpermeabilitás fokozása
	Aktiválás eredményeként termelődő citokinek	IL-3, IL-5, GM-CSF IL-8, IL-10, RANTES MIP-1 α , eotaxin	Eozinofil termelés és aktiválás Leukociták kemotaxisa

Izotípus-váltás, allergén-specifikus **IgE-termelés**

Izotípus-váltás:

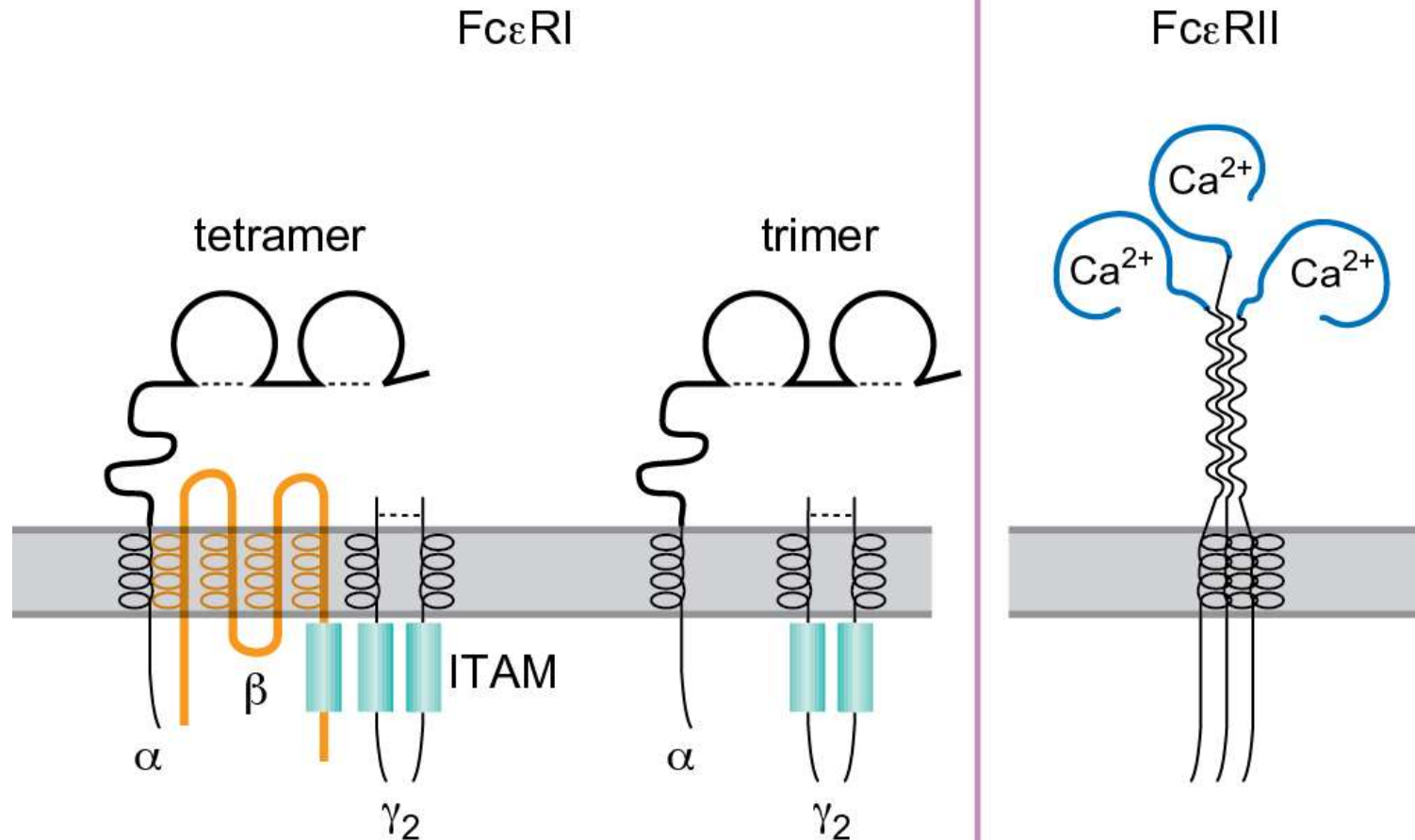
- „csak” az Ig konstans (Fc)-régiója változik,
- az ellenanyag-molekula specificitása ugyanaz marad





IgE-kötő Fc-receptorok: FcεRI, FcεRII

4.19. ábra IgE-t kötő Fc-receptorok (FcεR) szerkezete



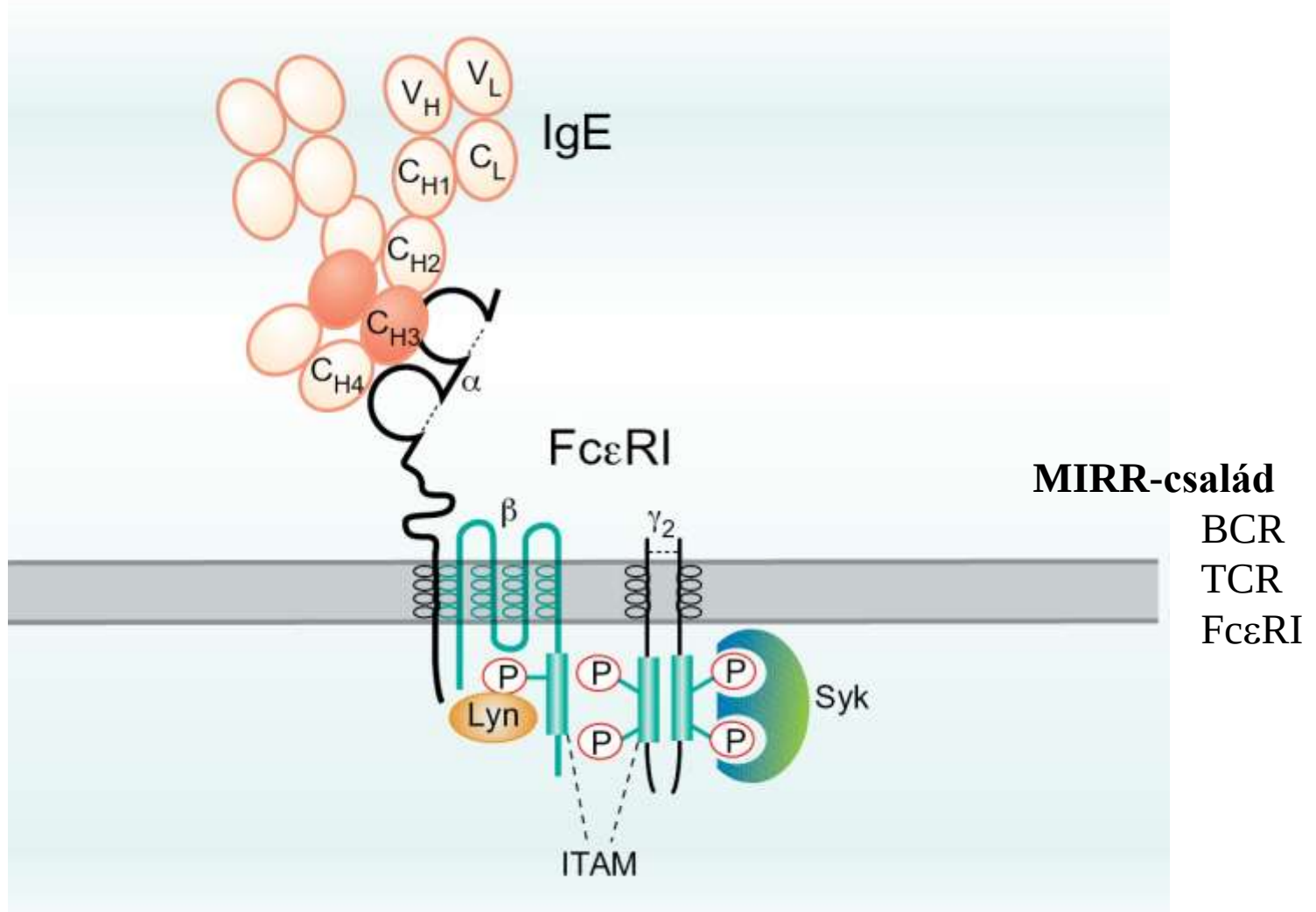
-hízósejtek,
-bazofil gran.
-allergiás reakciók

- Langerhans sejtek
- makrofágok
- antigénfelvétel
/bemutatás

- B limfociták
- eoz.gr., makrofágok
-ellenanyagtermelés
szabályozása,
- paraziták elleni védelem

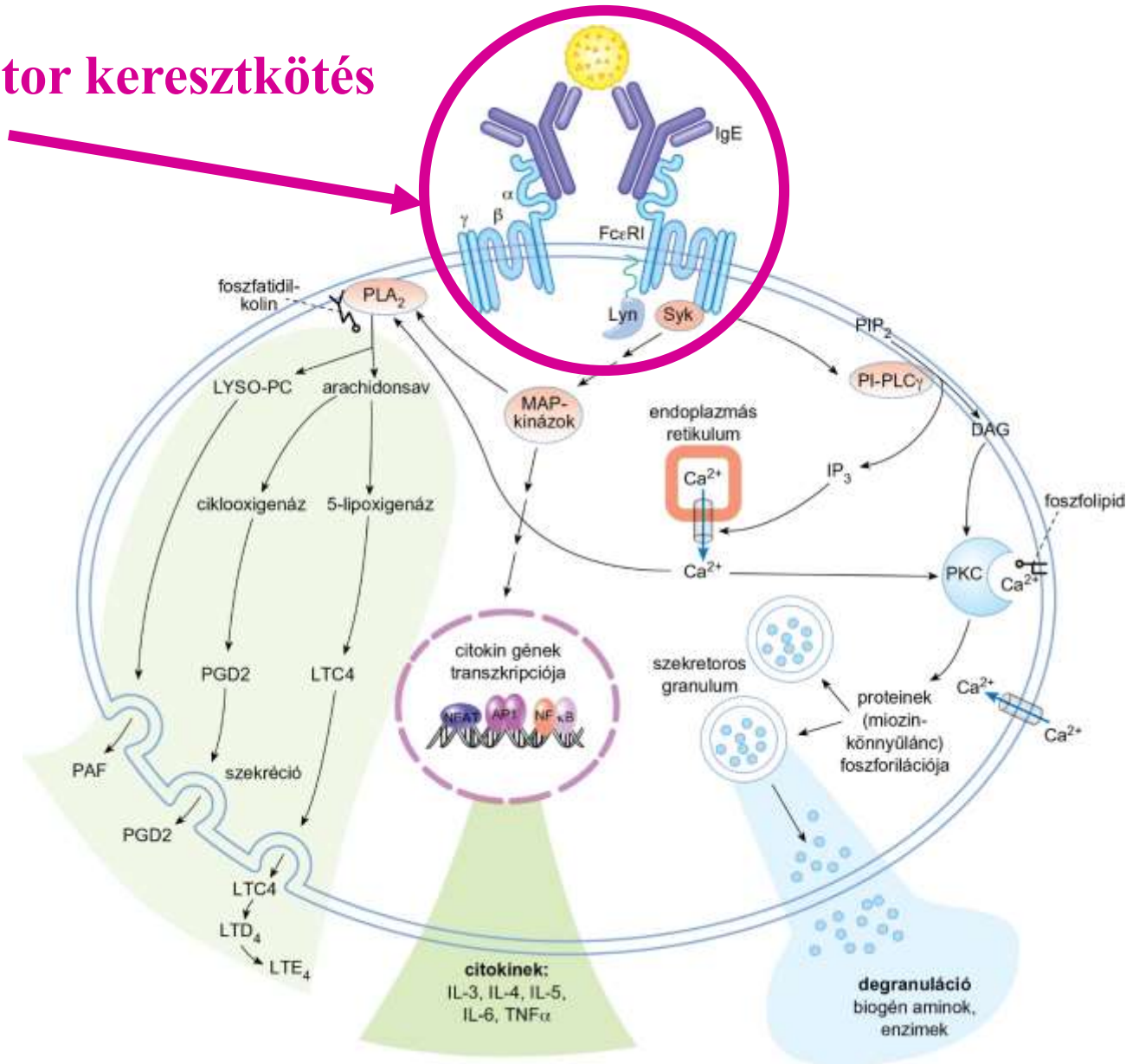
**A nagy affinitású
IgE receptor:
FcεRI-komplex**

18.4. ábra IgE kötődése az Fc ϵ RI-hez; a jelátvitel első lépései



18.5. ábra Hízósejtek FcεRI-közvetített aktiválása

Receptor keresztkötés

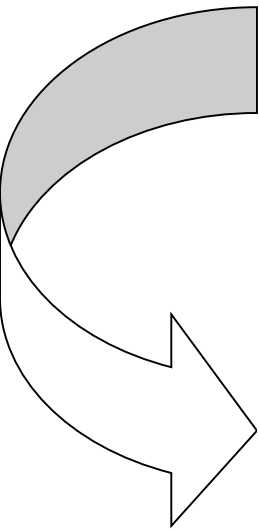


Allergia kimutatása

Allergia diagnóza:

- a klinikai tünetek alapján,
- a specifikus IgE szint meghatározása alapján,
- bőrpróbával

Alkalmazott - in vitro - biológiai tesztek:

- 
- **allergén-specifikus IgE** mérése szérumból
 - **mediátorok** kimutatása testfolyadékból:
 - hisztamin
 - triptáz
 - **aktivációs markerek** a sejtmembránban: CD45, CD63

Probléma:

Nem alkalmazhatók könnyen rutin-vizsgálatokhoz:

- nem mindegyik egyszerű
- időigényesek
- drágák
- a klinikai gyakorlatban nem standardizált

In vivo allergia-teszt

Passzív bőr anafilaxis teszt

PCA – *Passive Cutaneous Anaphylaxis*

„prick”-teszt

bőrpróba

- házipor-atka,
- fűfélék,
- etc.



Provokációs teszt

