



Allergológia Kurzus 2020

Kedd, 14.00-15.30

1 kreditpont

Allergológia

Kód: OOFALL

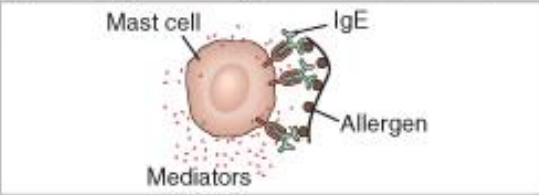
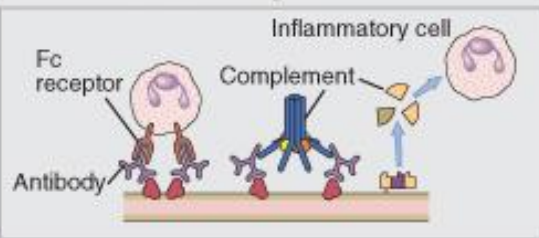
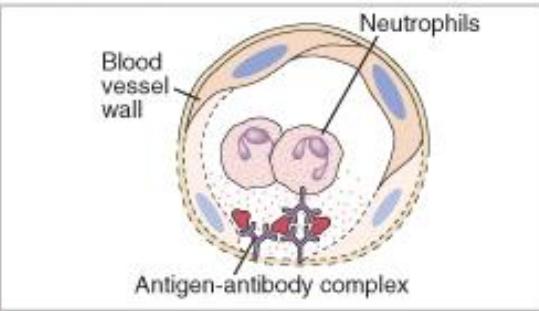
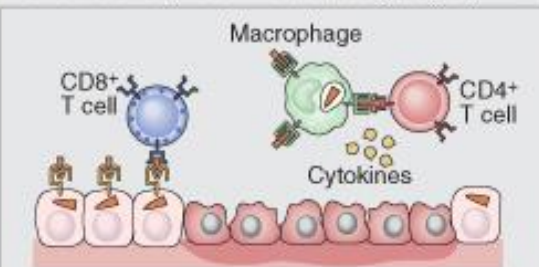
Fakultatív kreditpontos kurzus - 1 kreditpont

Időpont: kedd 14.00-14.45 óra, ill. 14.45-15.30 óra

ALLERGOLÓGIA KURZUS 2020-21-es tanév. I. félév	KEDD 14.00- 15.30 magyar 8- 13. hét		
2020. 10. 27. 8. hét	14:00 - 14:45	Dr. Berki Timea	Allergia mechanizmusai
2020. 10. 27.	14:45 - 15:30	Dr. Berki Timea	Allergia mechanizmusai
2020. 11. 03. 9. hét	14:00 - 14:45	Dr. Sütő Gábor	Ételallergiák
2020. 11. 03.	14:45 - 15:30	Dr. Berki Timea	Allergia diagnosztika
2020. 11. 10. 10. hét	14:00 - 14:45	Dr. Piski Zalán Szabolcs	Allergiás rhinitis
2020. 11. 10.	14:45 - 15:30	Dr. Berki Timea	Epidemiológia
2020. 11. 17. 11. hét	14:00 - 14:45	Dr. Mosdósi Bernadett	Gyermekekori allergiák,
2020. 11. 17.	14:45 - 15:30	Dr. Mosdósi Bernadett	Aszthma
2020. 11. 24. 12. hét	14:00 - 14:45	Dr. Gyulai Rolland Péter	Allergiás bőrbetegségek
2020. 11. 24.	14:45 - 15:30	Dr. Kinyó Ágnes	Gyógyszer allergiák
2020. 12. 01. 13. hét	14:00 - 14:45	Sánticsné Dr. Pintér Erika	Allergiák kezelési elvei
2020. 12. 01	14:45 - 15:00	Dr. Berki Timea	Tesztírás

Hiperszenzitivitás

- Az immunrendszer által adott nemkívánatos reakció
- Gyulladást, szövetkárosodást, kellemetlen tüneteket okoznak, ritkán fatálisak is lehetnek.
- A hyperszenzitiv reakció létrejöttéhez a gazdaszervezet pre-szenzitivációja (immunrendszer korábbi aktivációja) szükséges.
- A pathomechanizmus szerinti 4 csoportba osztást P. H. G. Gell és Robin Coombs végezték el 1963-ban

Type of hypersensitivity	Pathologic immune mechanisms	Mechanisms of tissue injury and disease
Immediate hypersensitivity (Type I)	<p>T_H2 cells, IgE antibody, mast cells, eosinophils</p> 	<p>Mast cell-derived mediators (vasoactive amines, lipid mediators, cytokines)</p> <p>Cytokine-mediated inflammation (eosinophils, neutrophils)</p>
Antibody-mediated diseases (Type II)	<p>IgM, IgG antibodies against cell surface or extracellular matrix antigens</p> 	<p>Complement- and Fc receptor-mediated recruitment and activation of leukocytes (neutrophils, macrophages)</p> <p>Opsonization and phagocytosis of cells</p> <p>Abnormalities in cellular function, e.g., hormone receptor signaling</p>
Immune complex-mediated diseases (Type III)	<p>Immune complexes of circulating antigens and IgM or IgG antibodies deposited in vascular basement membrane</p> 	<p>Complement and Fc receptor-mediated recruitment and activation of leukocytes</p>
T cell-mediated diseases (Type IV)	<p>1. CD4⁺ T cells (delayed-type hypersensitivity) 2. CD8⁺ CTLs (T cell-mediated cytotoxicity)</p> 	<p>1. Macrophage activation, cytokine-mediated inflammation</p> <p>2. Direct target cell lysis, cytokine-mediated inflammation</p>

IgE:

Atópia

Anaphylaxia

Urticaria

asthma

IgG:

AIHA

Erythroblastosis

Autoimmun kórképek

IgG:

Szérumbetegség

Extrinsic allergiás alveolitis

SLE

T sejt

Contact dermatitis

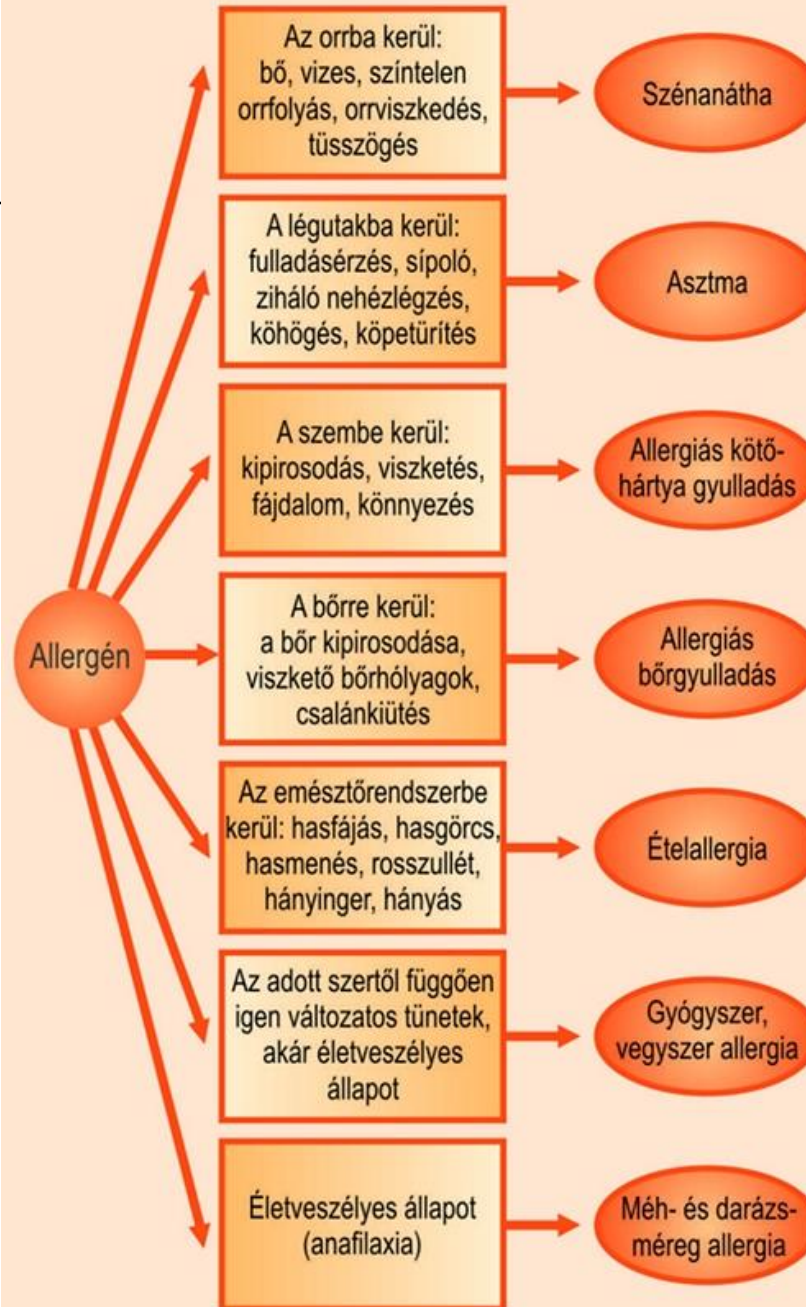
SM

Hyperszenzitiv reakciók - Allergia

- Azonnali -IgE mediálta
- Atopia
- Genetikai hajlam
- Allergén – közönséges környezeti fehérje, kemikália
- Th2 függő
- Azonnali vasculáris és simaizom reakció – késői gyulladáshoz vezető reakció
- Kötőszövetben és nyálkahártyák alatt elhelyezkedő hízósejtek mediálják
- Késői típusú – sejtmediálta
- Kontakt allergia
- Antigén- bakteriális, vagy kismolekula (haptén)
- Th1 mediálta
- Főként a bőrben megnyilvánuló sejtes (Th1 + makrofág) reakció

AZ ALLERGIA BETEGSÉGEK FAJTÁI

attól függően melyik testrészünk érintkezik az allergénnel



Az allergiás immunválasz komponensei

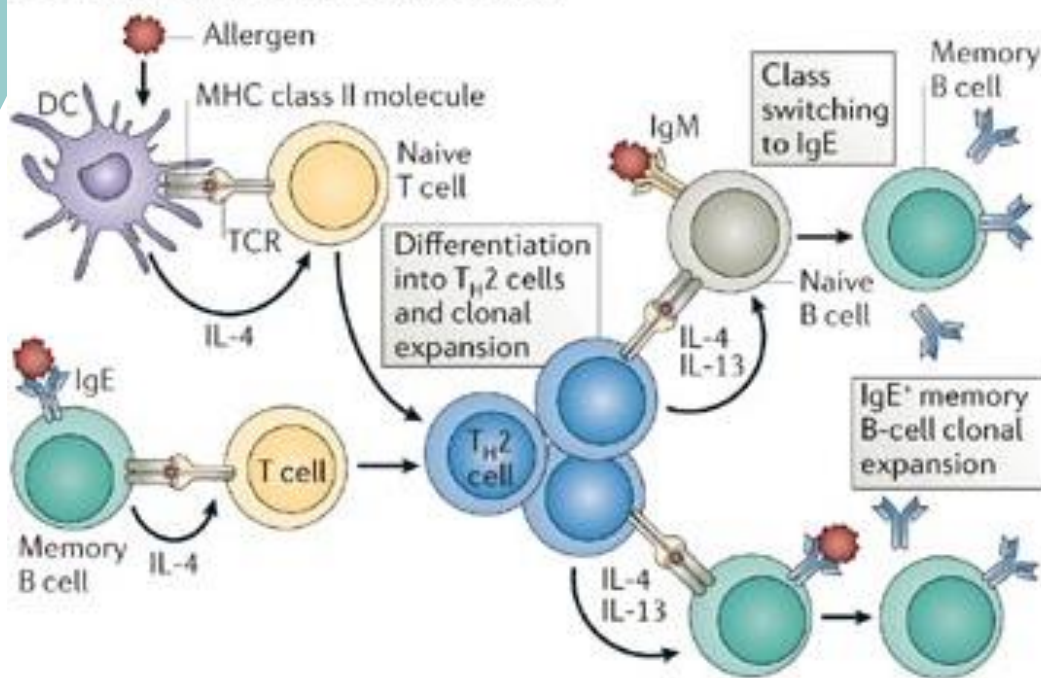
- IgE-dependens
- Magas affinitású $Fc\epsilon$ Receptor függő
- A primer effektor sejt a hízósejt

Miért különbözik a többi immunválasztól?

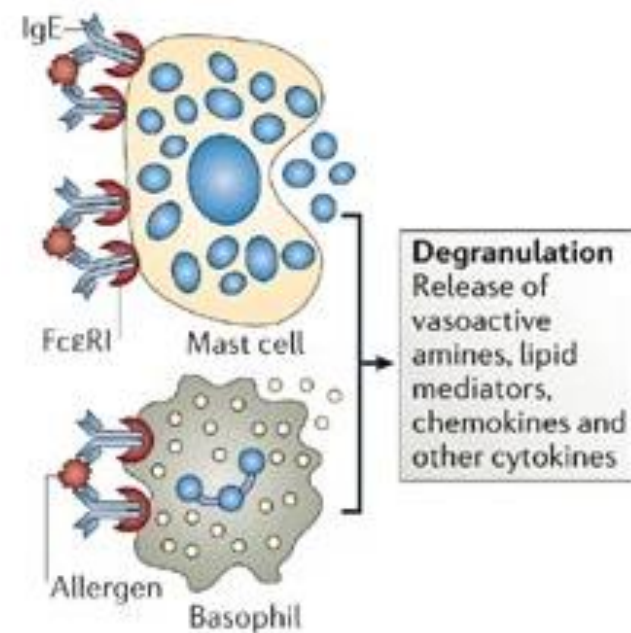
- A magas affinitású $Fc\epsilon R$ folyamatosan antigén-specifikus IgE-vel van fedve „szenszítizált” – ez a kötés hosszú életidejű, pl bőrben 2 hét is lehet
- Multivalens allergén keresztkötést képez néhány száz $Fc\epsilon R$ között → antigén megjelenésekor azonnal aktivációs szignált küld a hízósejtbe
- Lokális válasz – IgE-t a B sejtek a szövetekben termelik + $Fc\epsilon R$ csak a hízósejteken, effektor sejteken és APCn

Az IgE mediálta allergiás immunválasz szakaszai

a Sensitization and memory induction



b Immediate phase: type 1 reaction



Events in Immediate Hypersensitivity

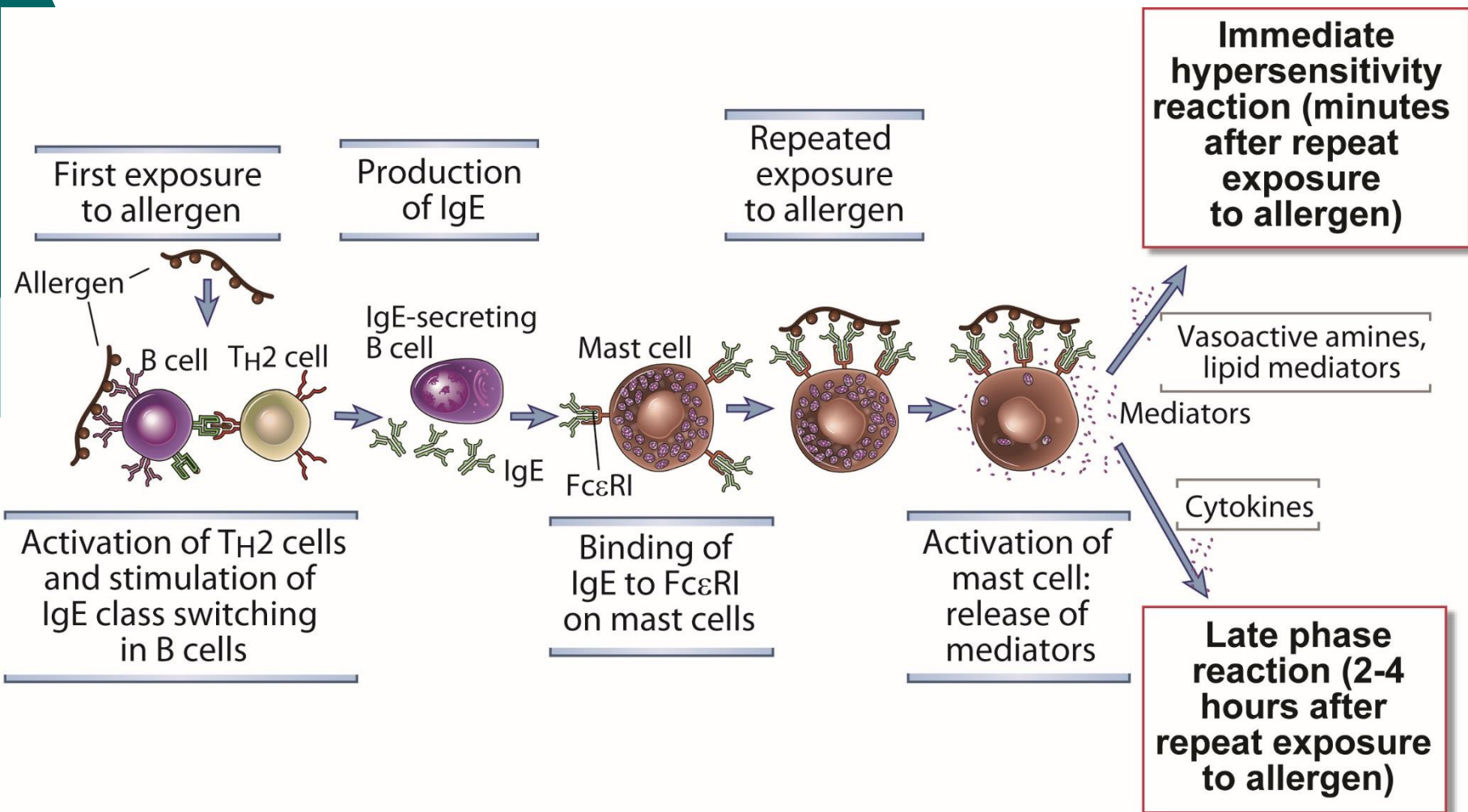
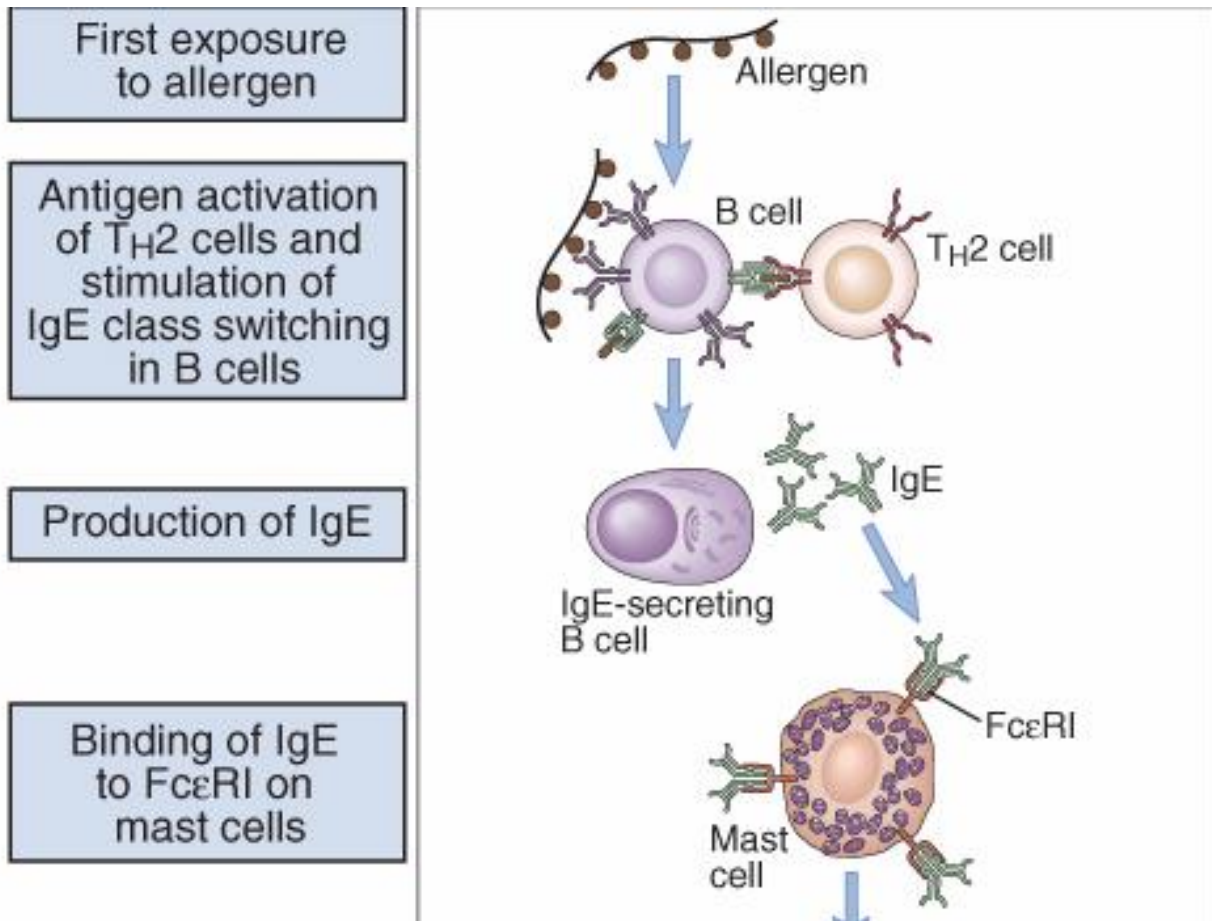
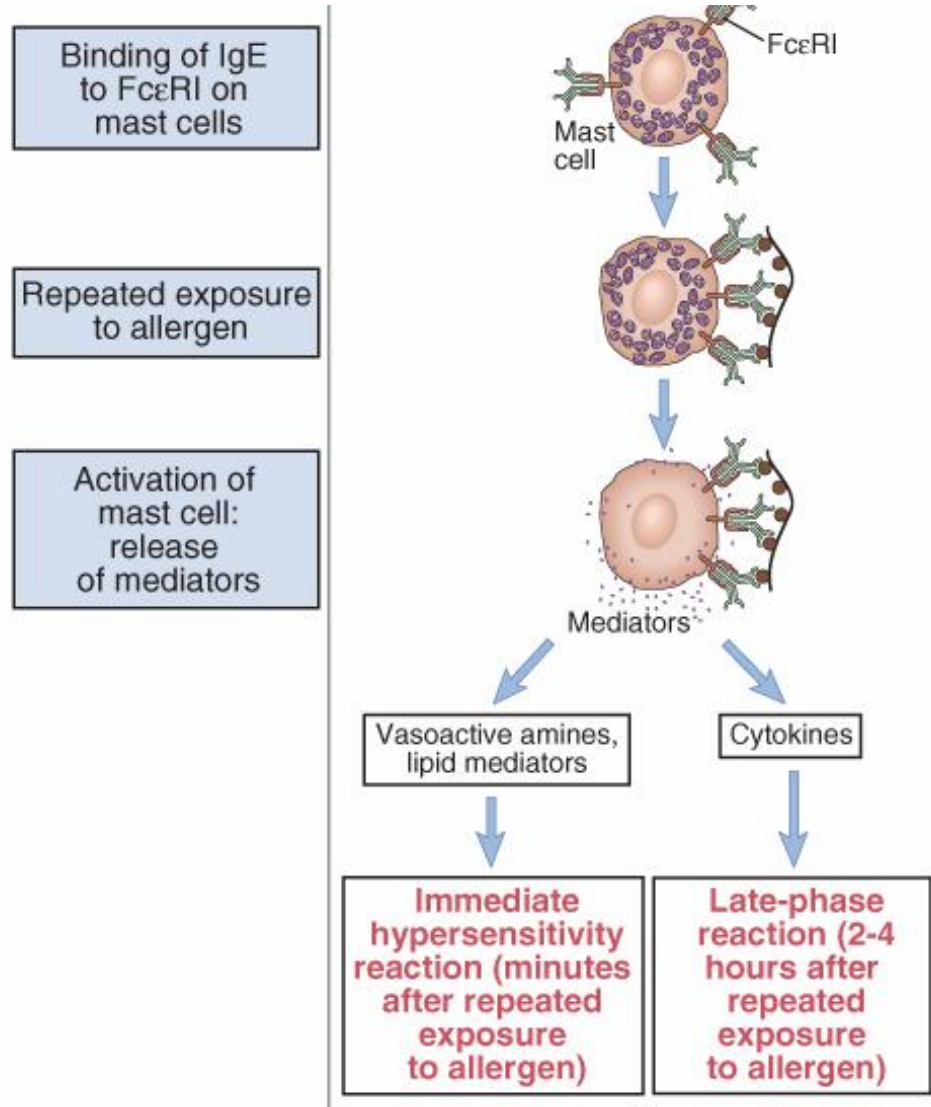


Fig. 19-1

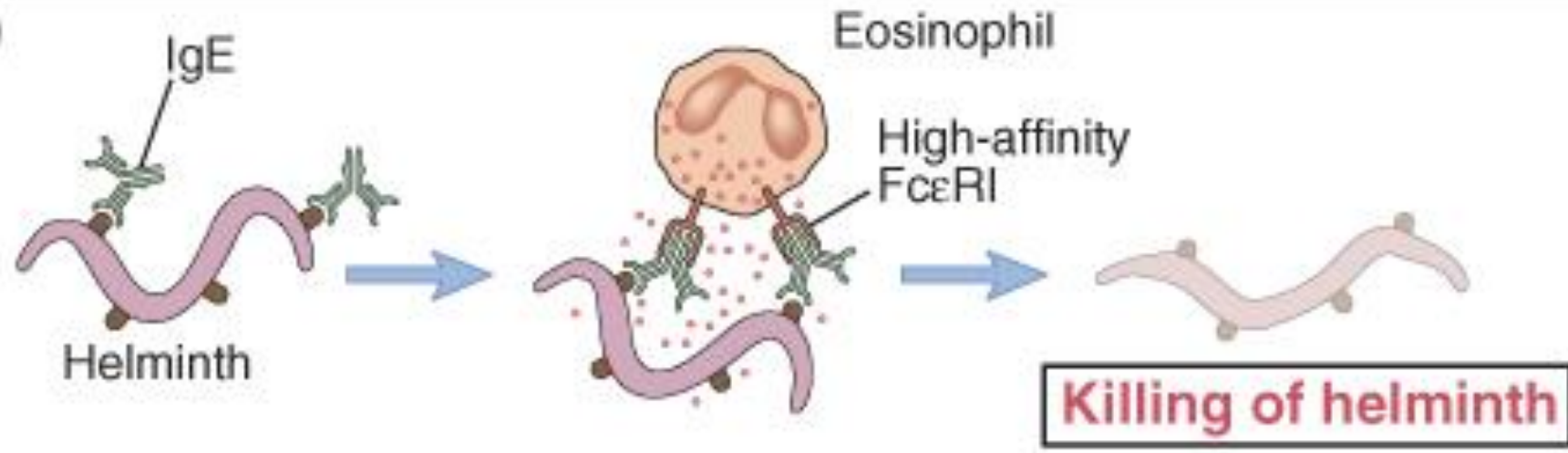
Szenzitizáció – primer immunválasz



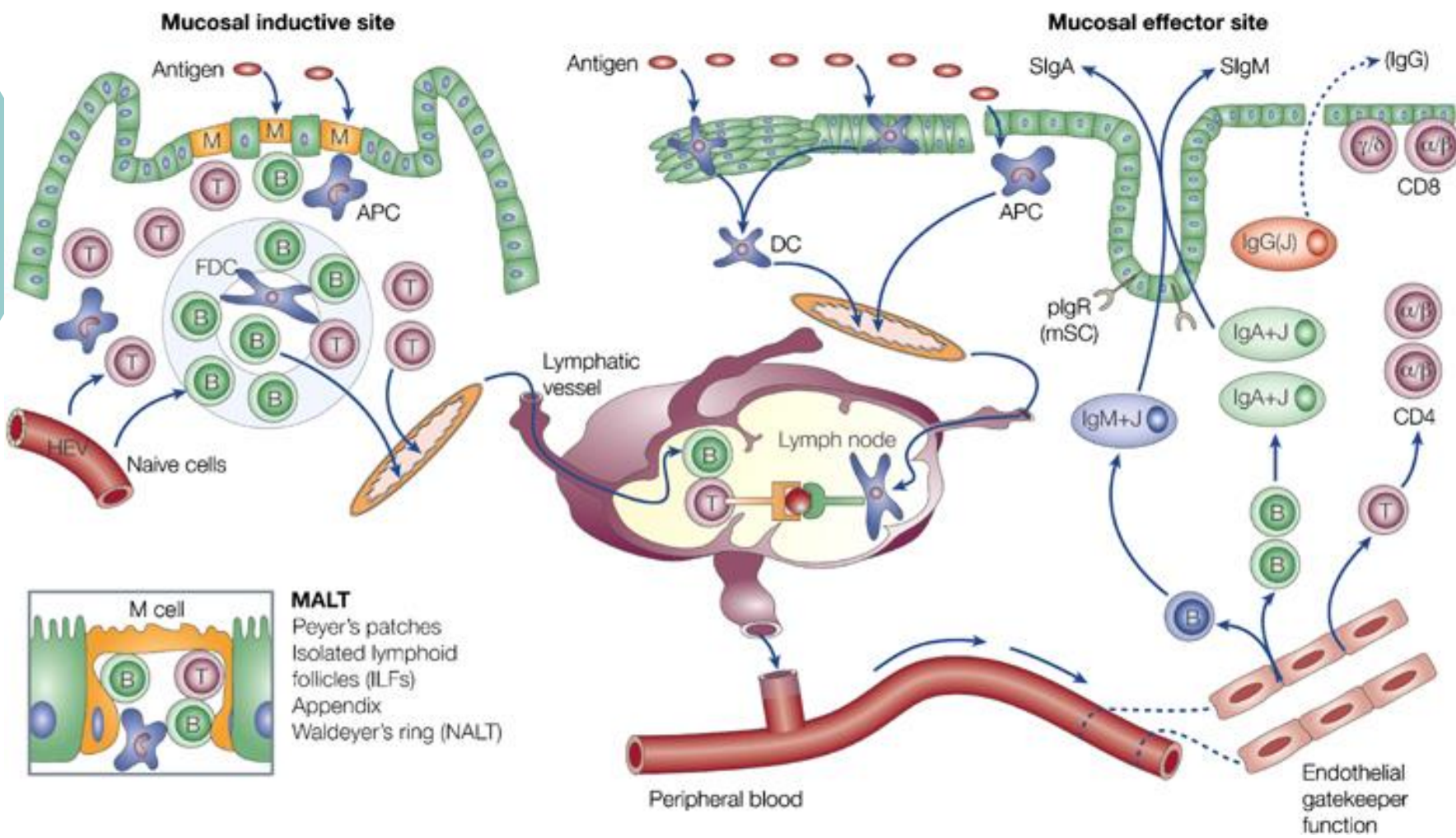
Effektor fázis



(B)



Immunválasz a nyálkahártyákon -MALT



Az allergén jellemzői

- Olyan fehérjék vagy fehérjéhez kötődő kemikáliák, amikkel krónikusan, ismételten találkozunk
- Alacsony molekulasúly, glykoziláltak, nagy az oldékonyságuk testfolyadékokban
- Enzimatisuk aktivitásuk van (lehet)
- Saját fehérjéhez kötött kismolekulák -haptén (pl. penicillin)
- T-sejt dependens immunválaszt váltanak ki
- Antigének, amelyek nem stimulálják a veleszületett immunvédekezést (nem okoznak makrofág aktivációt) → nincs IL-12, IL-18 szekréció → Th2 irány



IgE izotípus váltás mechanizmusa

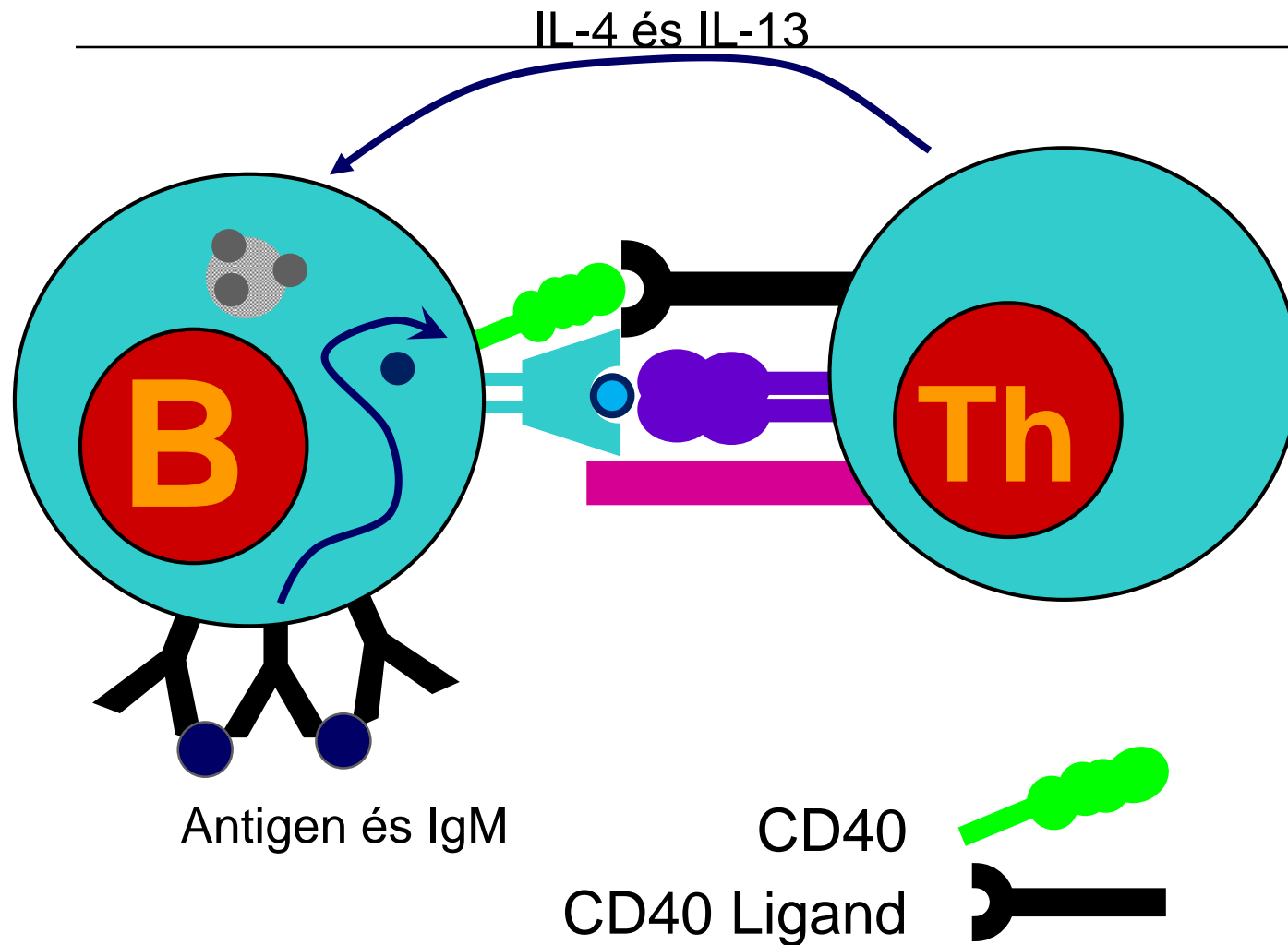
Switch rekombináció

3 szignalizáció:

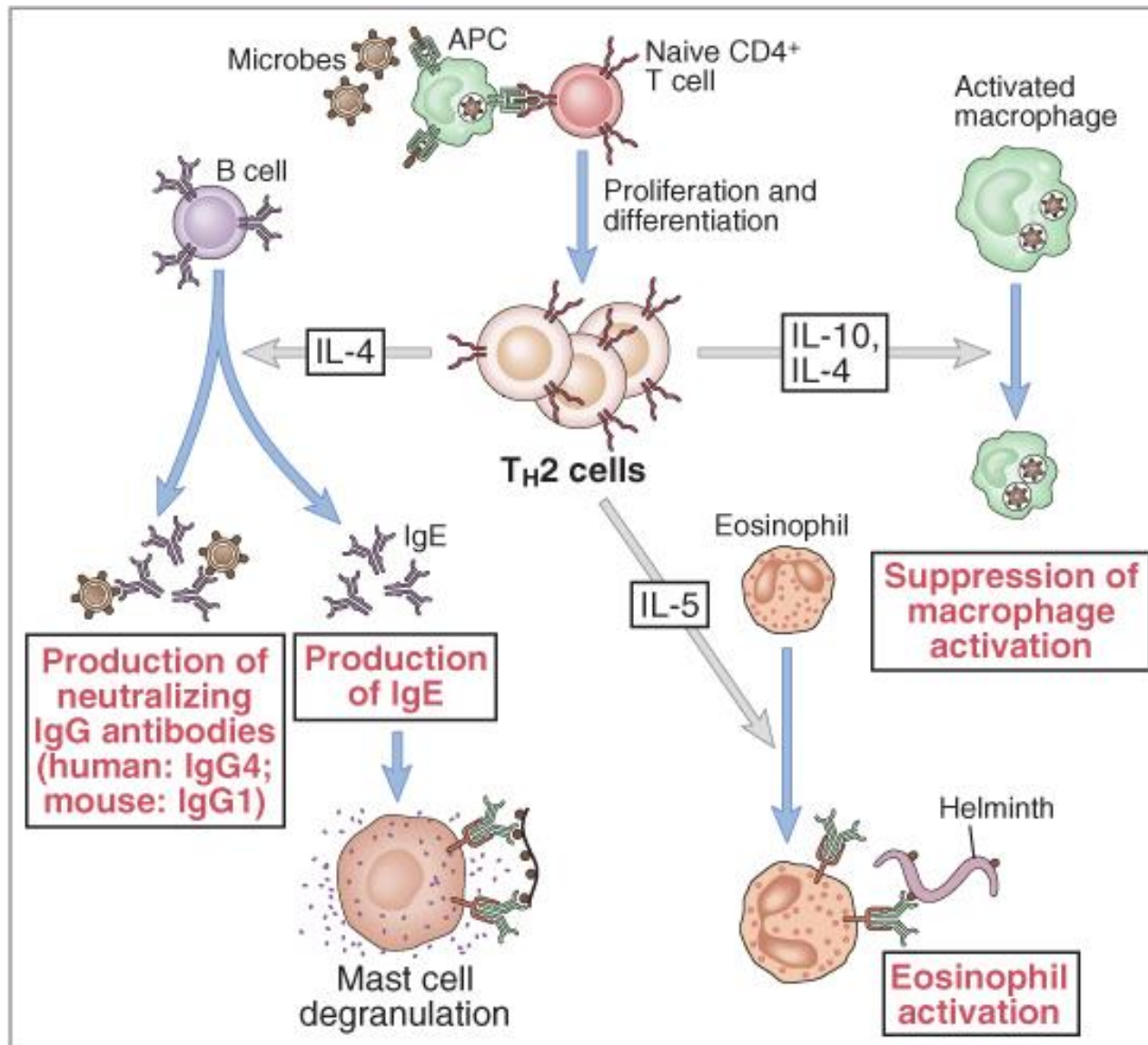
1. Antigén
2. Th2 sejtek által termelt szolubilis „segítség”: IL-4, IL-13
3. Th2 sejtek CD40L általi costimulációja

Konvergencia az Ig epsilon génnél (I)

1. Antigén és feldolgozása:



A Th2 sejtek citokinjei a humorális immunválaszt segítik elő



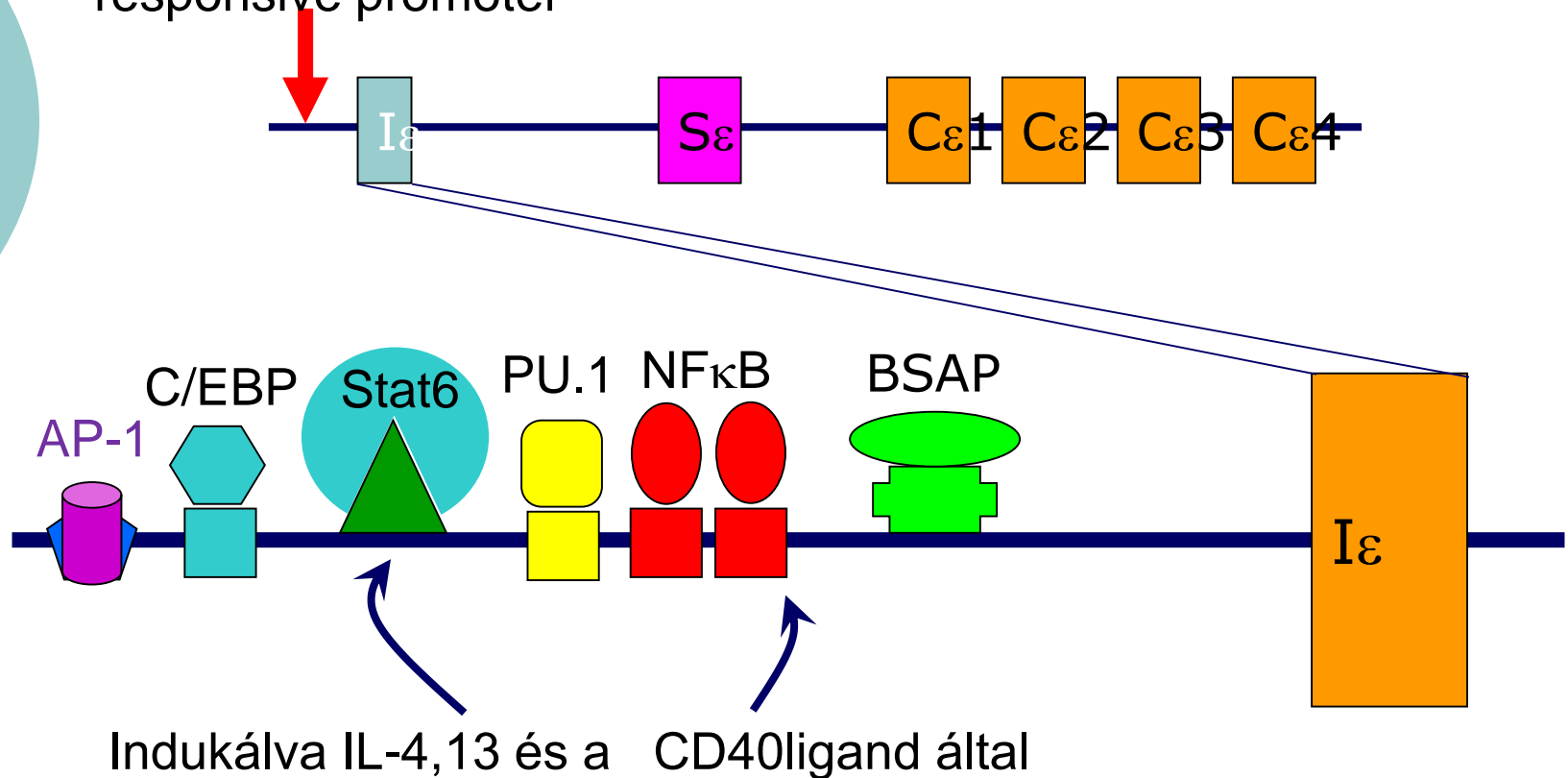
Egyéb citokinek

Role of cytokines in regulating Ig isotype expression

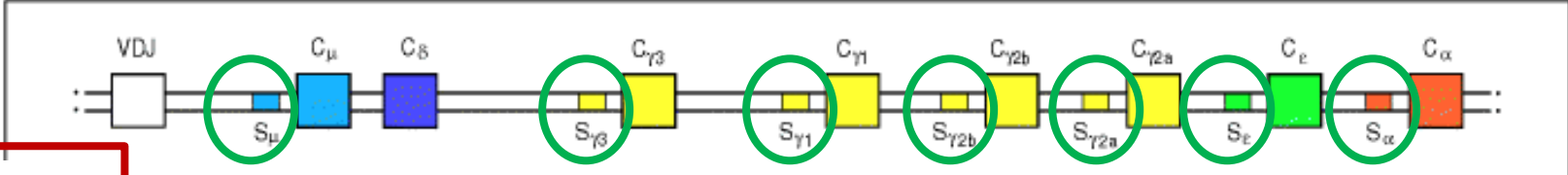
Cytokines	IgM	IgG3	IgG1	IgG2b	IgG2a	IgE	IgA
IL-4	Inhibits	Inhibits	Induces		Inhibits	Induces	
IL-5							Augments production
IFN- γ	Inhibits	Induces	Inhibits		Induces	Inhibits	
TGF- β	Inhibits	Inhibits		Induces			Induces

A konvergencia helye: I ϵ promoter

Activáció/cytokine
responsive promoter

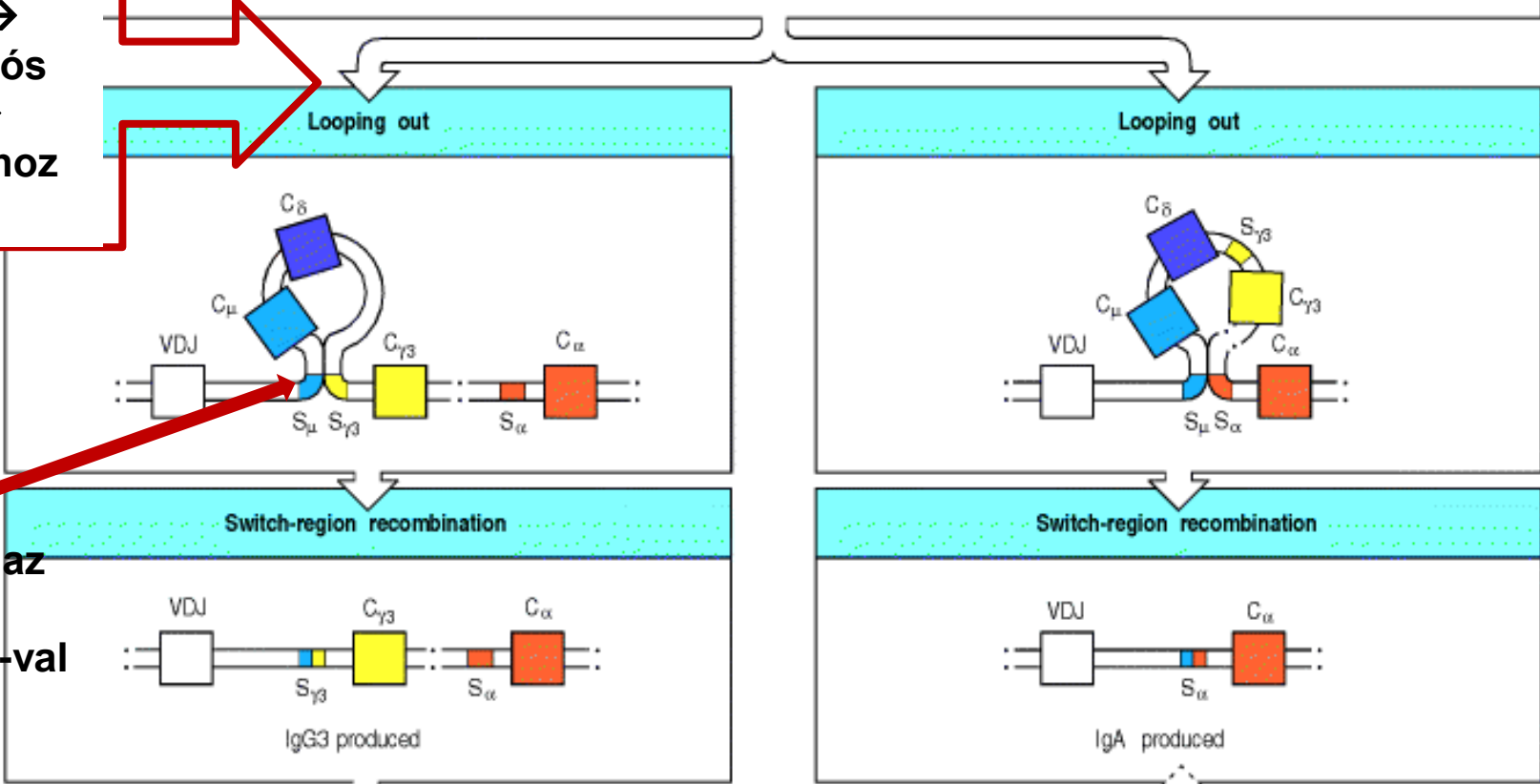


BSAP – B cell specific activator protein. C/EBP CCAAT/enhancer binding protein.
PU.1 – Spi1 equivalent in humans, ets transcription factor



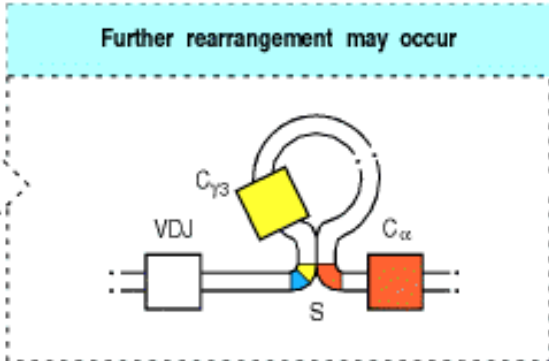
T helper
citokinek →
transcripció
faktorok →
DNS régióhoz
kötődés

Isotype switching



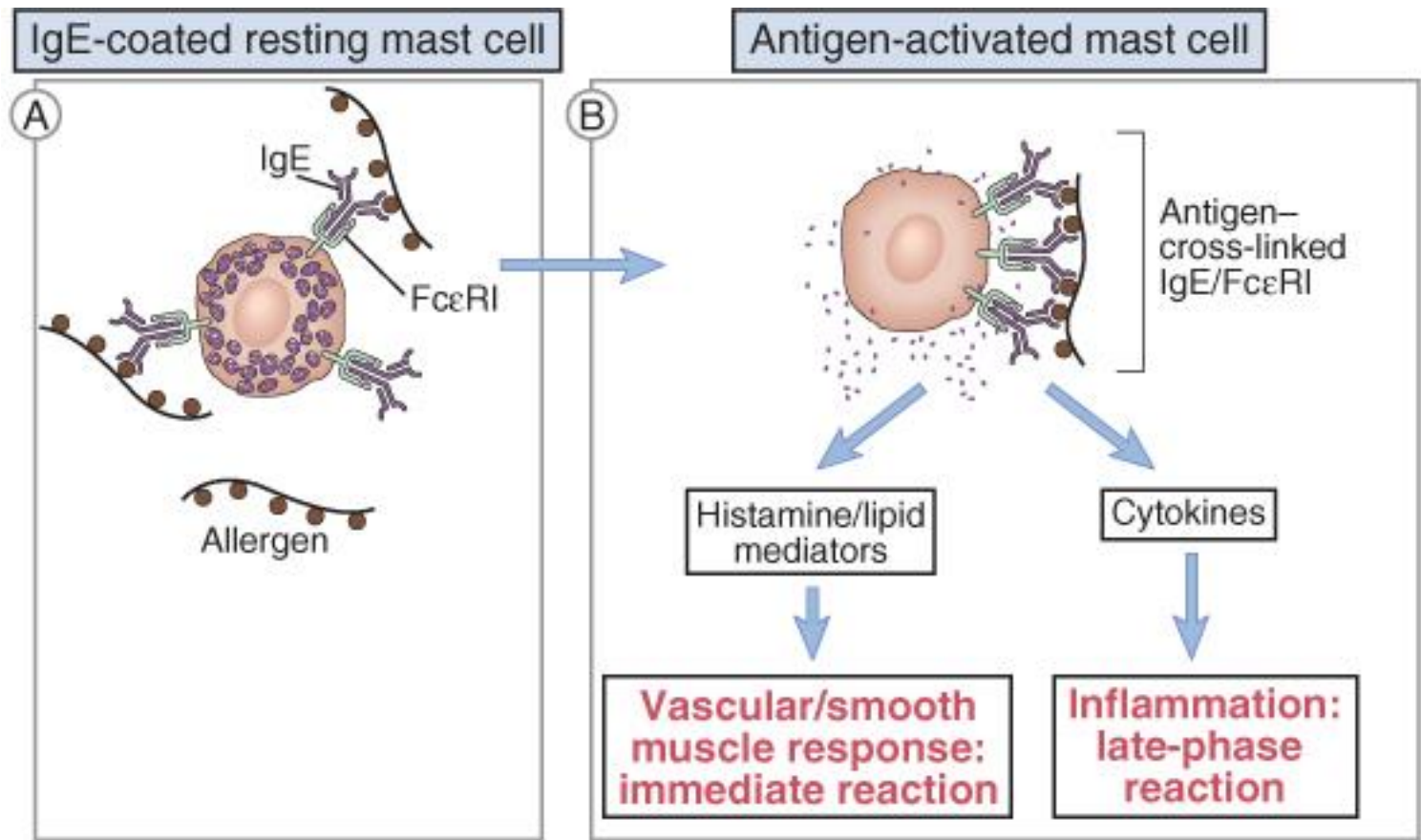
TÖRÉS itt
történik meg, az
S-régiók közti
rekombináció-val

activation-induced
deaminase (AID) !

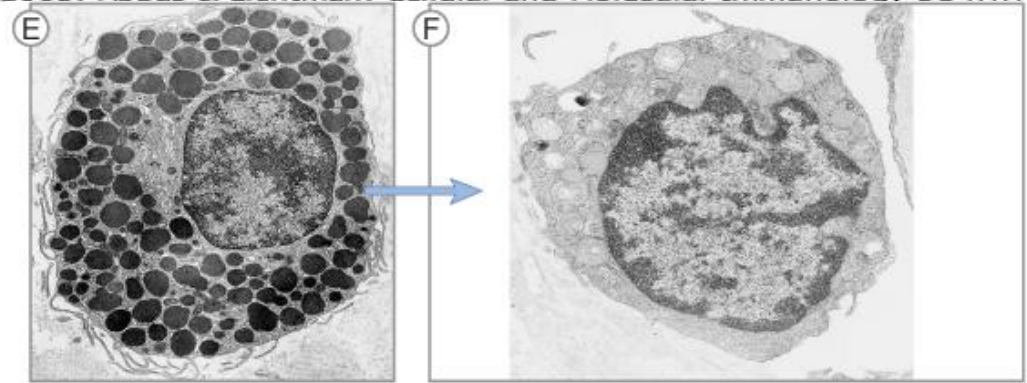




HÍZÓSEJTEK SZEREPE



© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com



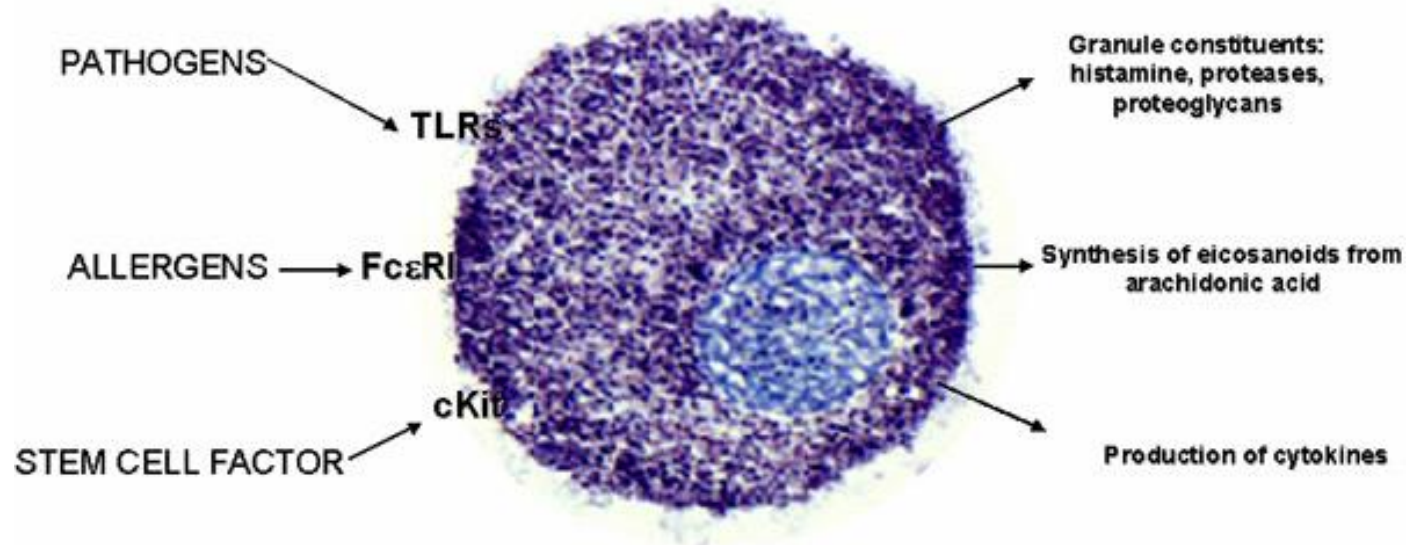
© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

Hízósejtek aktivációs mechanizmusai

TLR4 – LPS → IL-1 β , TNF- α , IL-6 and IL-13, without mast cell degranulation

TLR2 – peptidoglycan → mast cell degranulation and production of IL-4 and IL-5, IL-6, IL-13

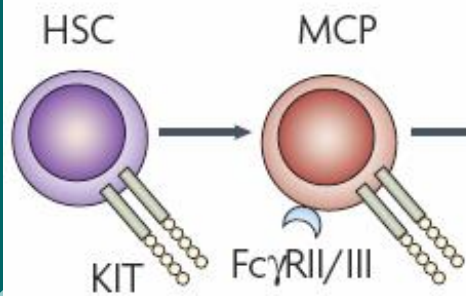
TLR3,7,9 – Poly (I:C), CpG oligonucleotid → release of pro-inflammatory cytokines and chemokines



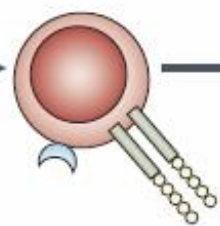
they express several hundred thousand high affinity receptors for IgE (Fc ϵ R1) and thus respond to IgE-directed antigens

express the pathogen-recognizing Toll-like receptors (TLRs) which probably account for the ability of mast cells to mount an effective innate immune response

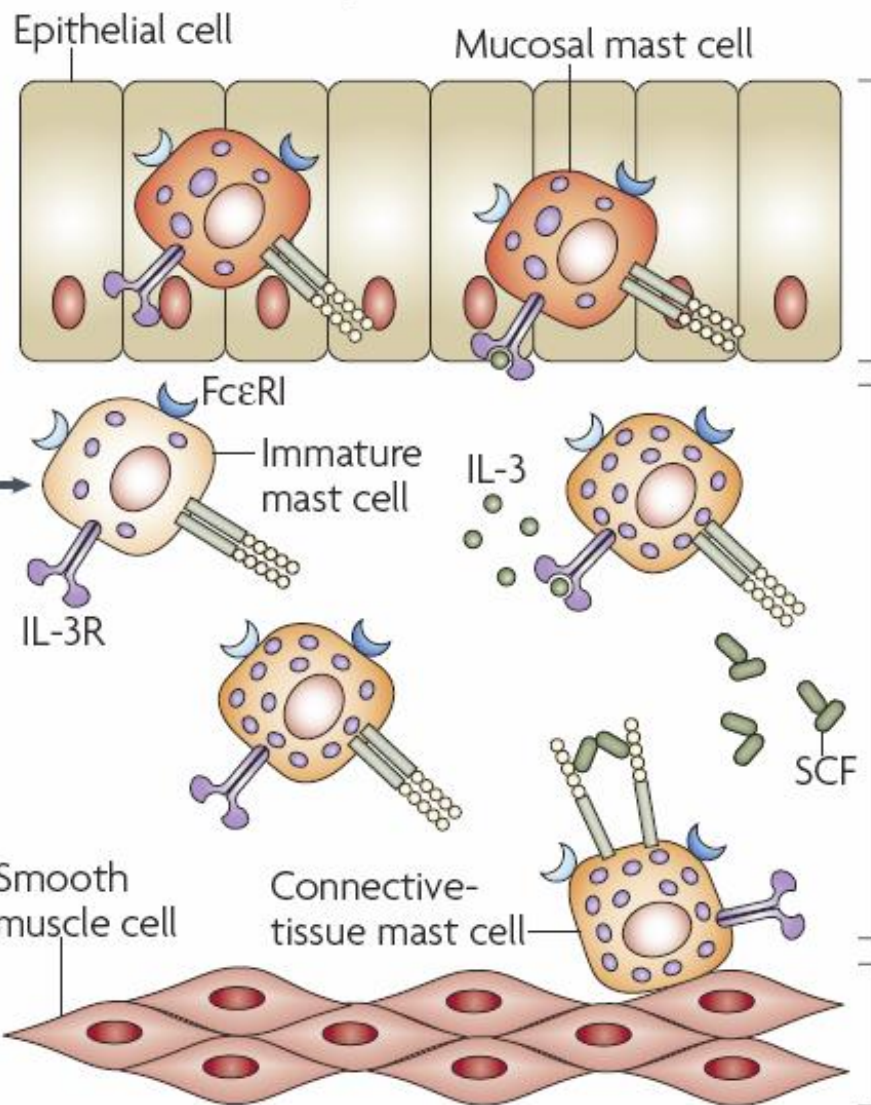
Bone marrow or other haematopoietic tissues



Blood



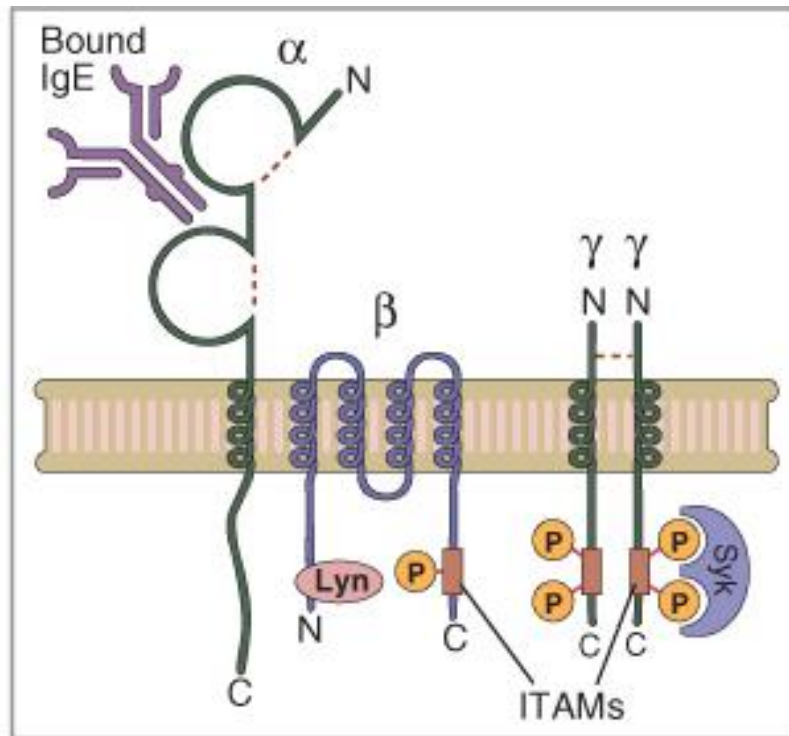
Peripheral tissue



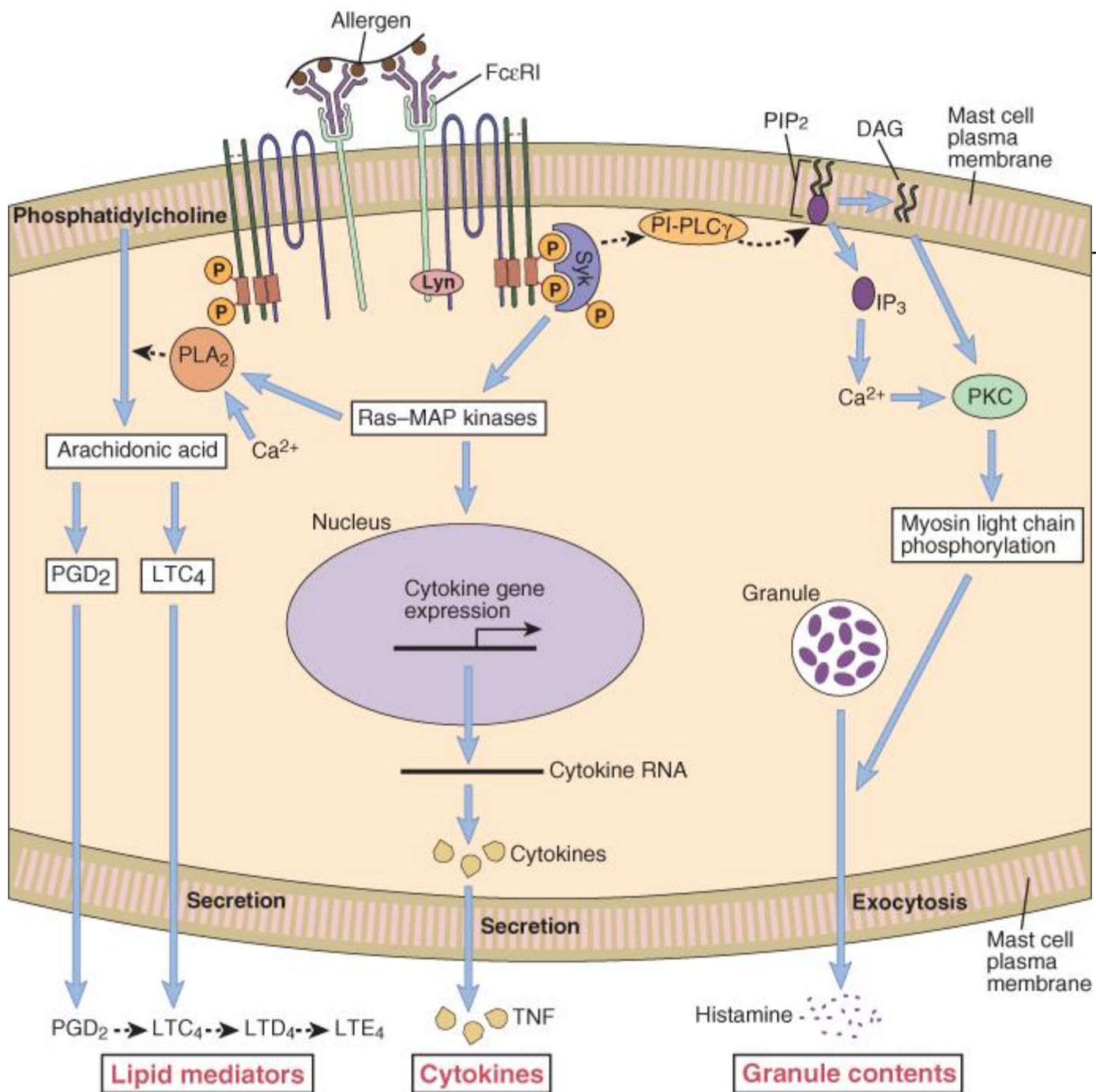
Egyéb hízósejt aktivátor molekulák

- MIP-1 α – makrofág gyulladási kemokin
- C3a, C5a anafilatoxin –komplement
- Neuropeptidok – P-substance, somatostatin, VIP
- Fc γ R - IgG

A nagy affinitású IgE receptor (Fc ϵ R) szerkezete



Hízósejtek, bazofil, eo.,
Langerhans sejtek, makrofágok



Biochemical Events of Mast Cell Activation (1)

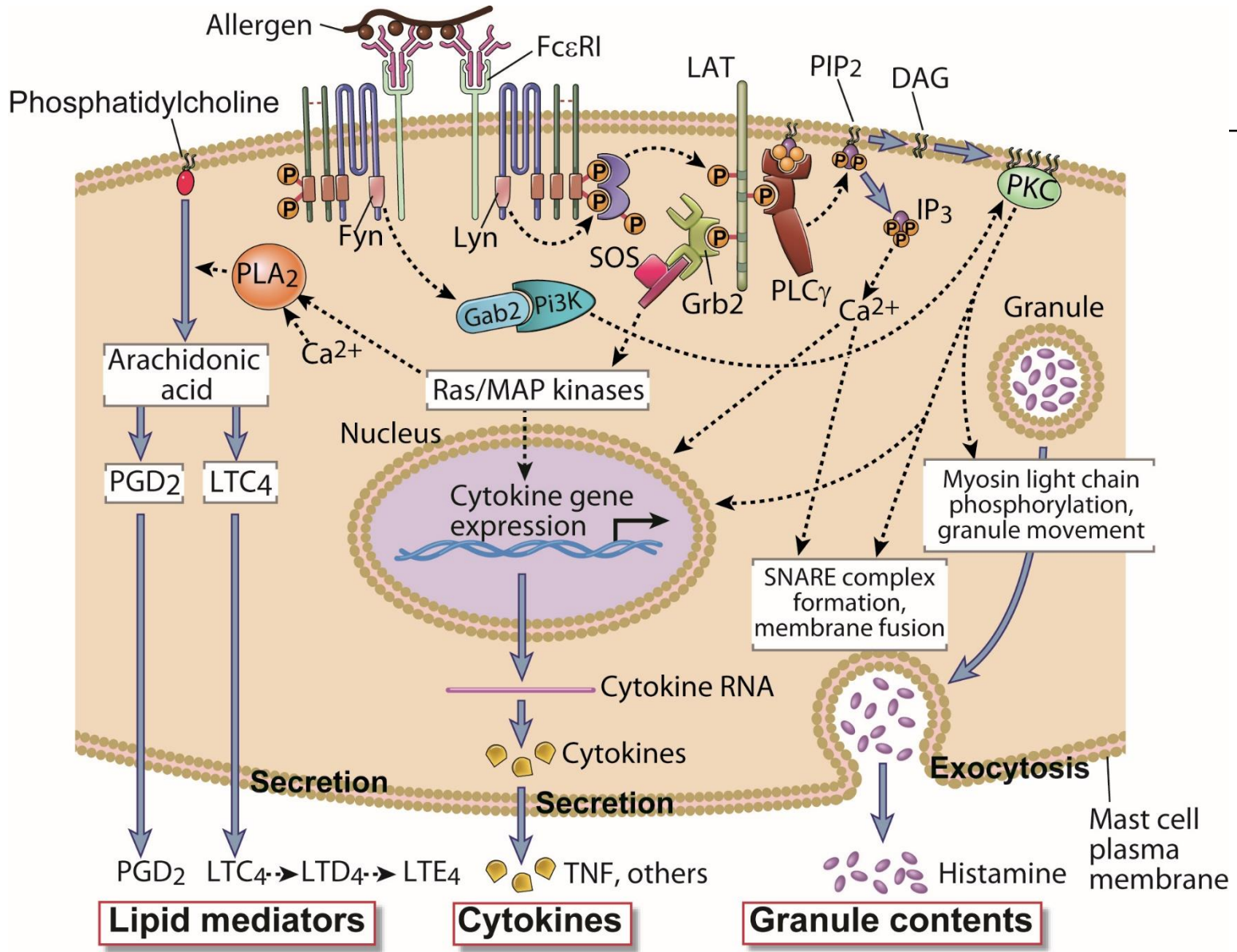


Fig. 17-3

Az Fc ϵ RI és az Fc ϵ RII (CD23)

Fc ϵ RI: –nagy affinitás
– Ig-család

α , β 2 γ lánc

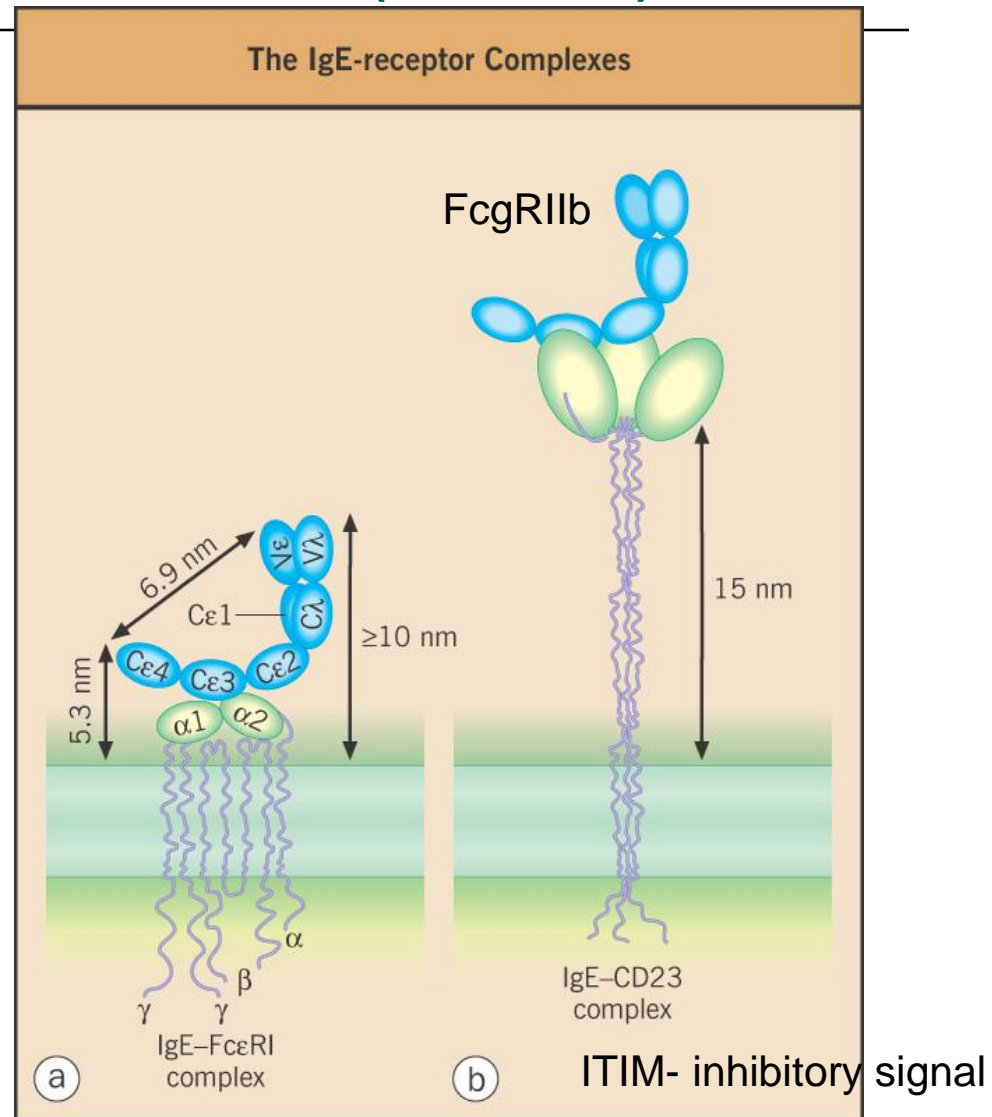
α 1 és α 2 domén ~80aa.Ig-domén

IgE upregulálja a megjelenését
hízósejteken

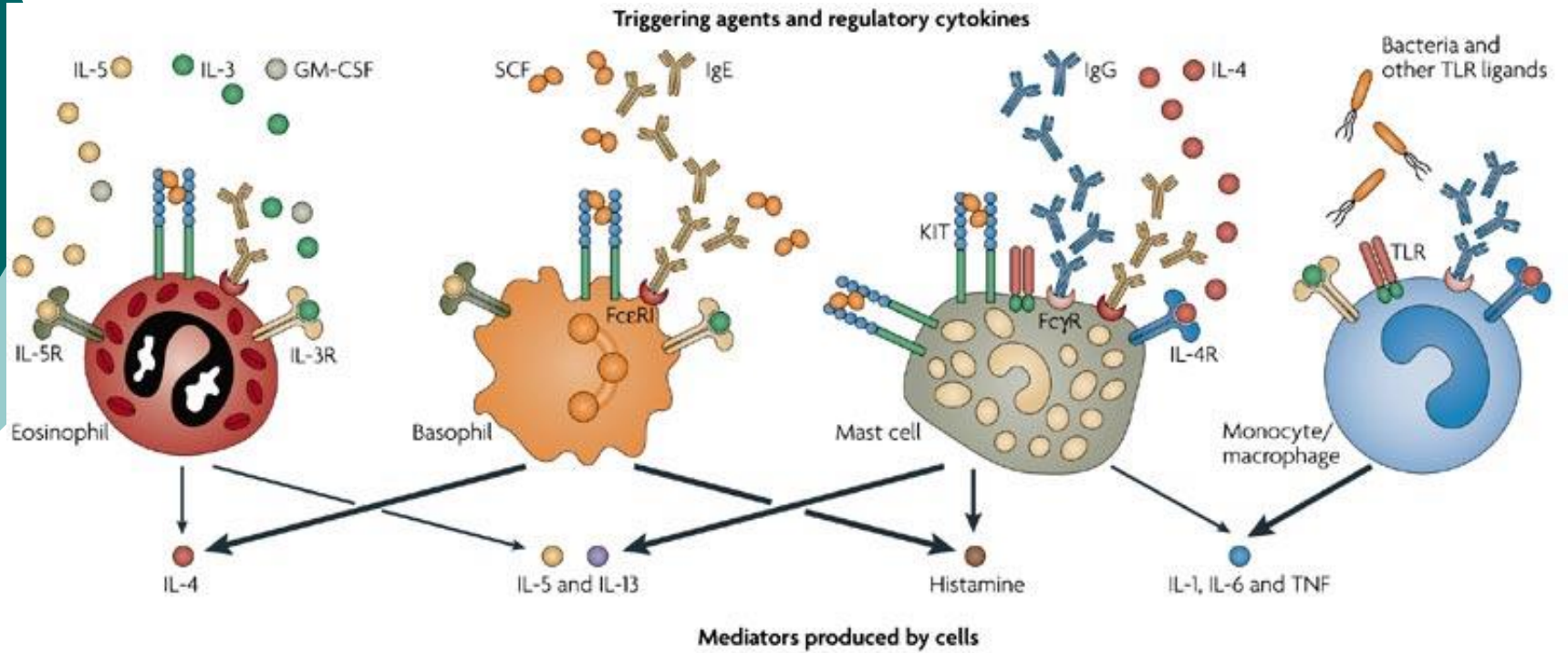
Fc ϵ RII: –közepes affinitás
(CD23) – lektin-család
– homotrimer

B sejteken, monocitákon, eozinofileken
IL-4 indukálja

Ligandja: szolubilis és mIgE
– komplement receptor 2,3,4



Jellemző	Hízósejt	Bazofilek	Eozinofilek
eredet	CD34+ hematopoetikus prekurzor	CD34+ hematopoetikus prekurzor	CD34+ hematopoetikus prekurzor
Mediátorai	Hisztamin, heparin, kondroitin szulfát, proteázok	Hisztamin, kondroitin szulfát, proteázok	Major basic protein, eo. Kationos fehérje, peroxidáz, hydroláz, lysophospholipase
Érett sejt proliferációs képessége	igen	Nem	Nem
Élettartam	Hetek-hónapok	napok	Napok-hetek
Differenciálódáshoz kell	Őssejt faktor	IL-3	IL-5
FceRI expresszió	sok	sok	kevés



Nature Reviews | Immunology

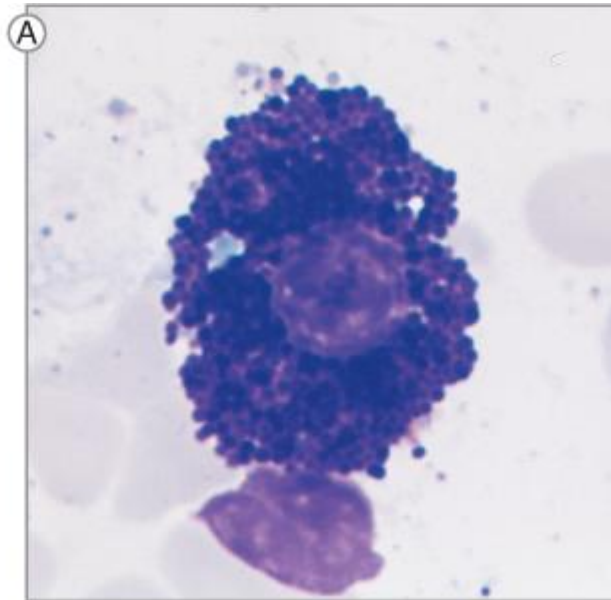
Bischoff *Nature Reviews Immunology* 7, 93–104 (February 2007) | doi:10.1038/nri2018

Hízósejt mediátorok funkciói

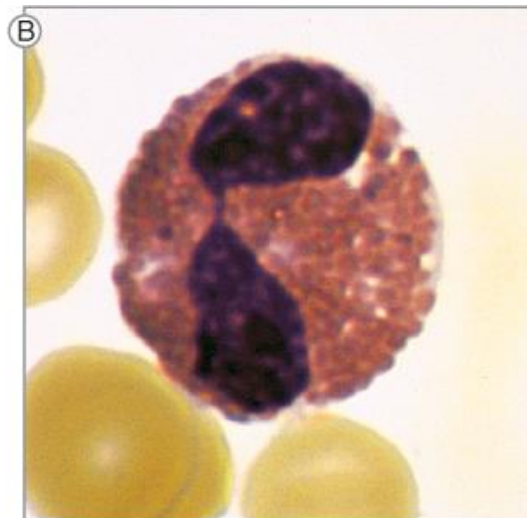
- Biogén aminok: hisztamin, szerotonin (H1,2,3,4R) – vasodilatáció, plazmakiáramlás, SI konstriktió
- Szerin proteázok: tryptáz, chymase, carboxypeptodaseA, cathepsinG
- Proteoglykánok: heparin, chondroitin szulfát – tároló mátrix

- Lipid mediátorok: rapid de novo képződés
ProstaglandinD2, Leuktrién C4,D4,E4, PAF → vasodilatáció, bronchus konstriktió

Citokinek: TNF, IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, MIP1a, IL-3, GM-CSF



© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com



© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

The Wheal and Flare Reaction in the Skin

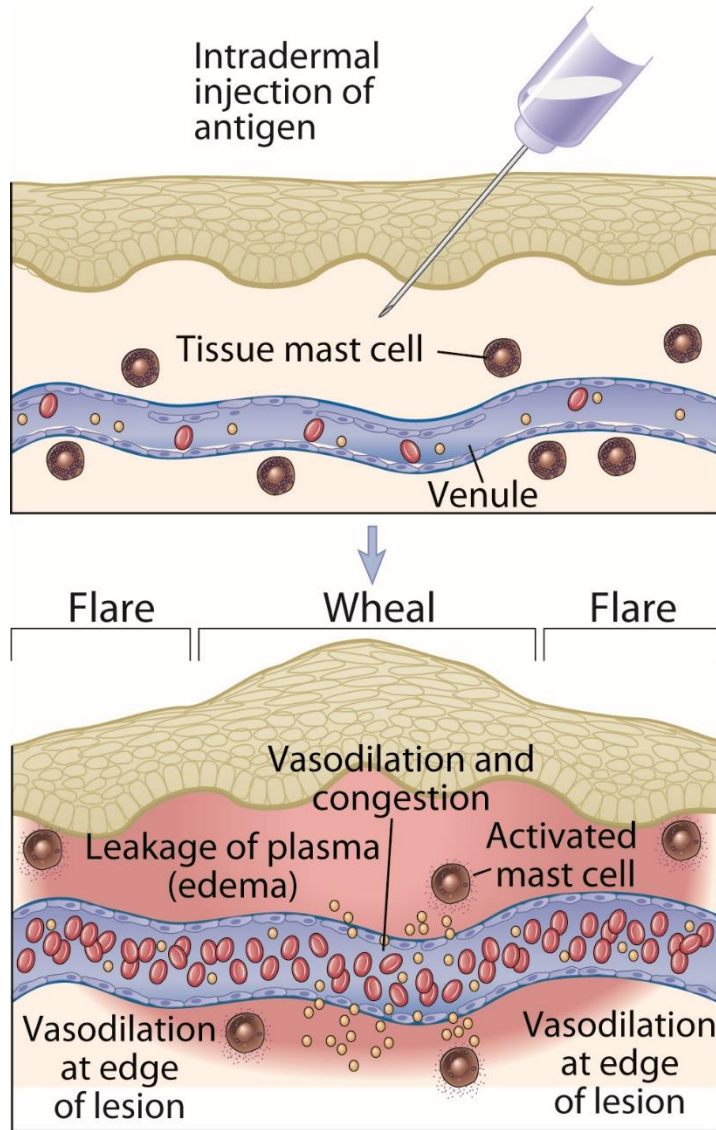
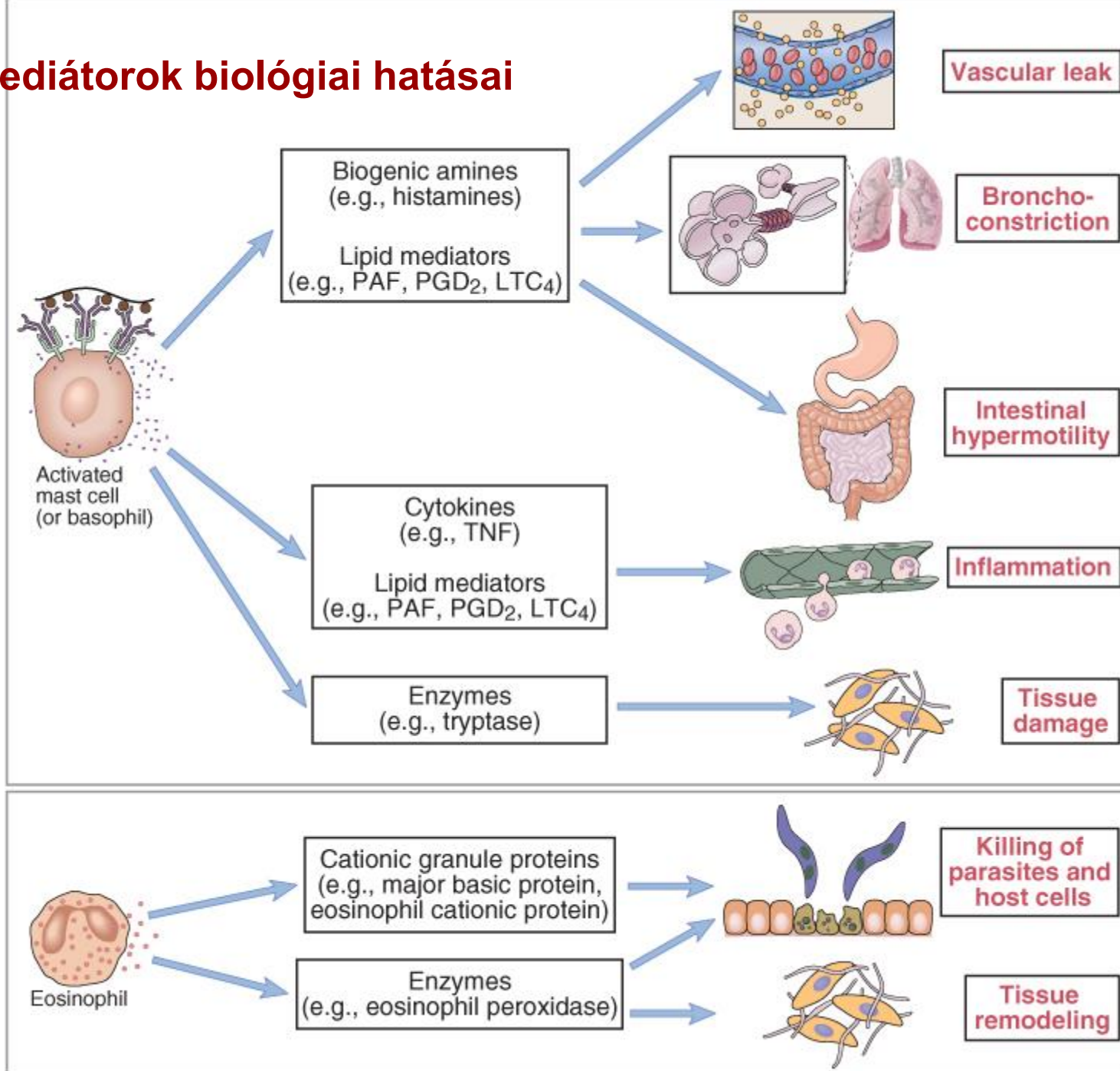


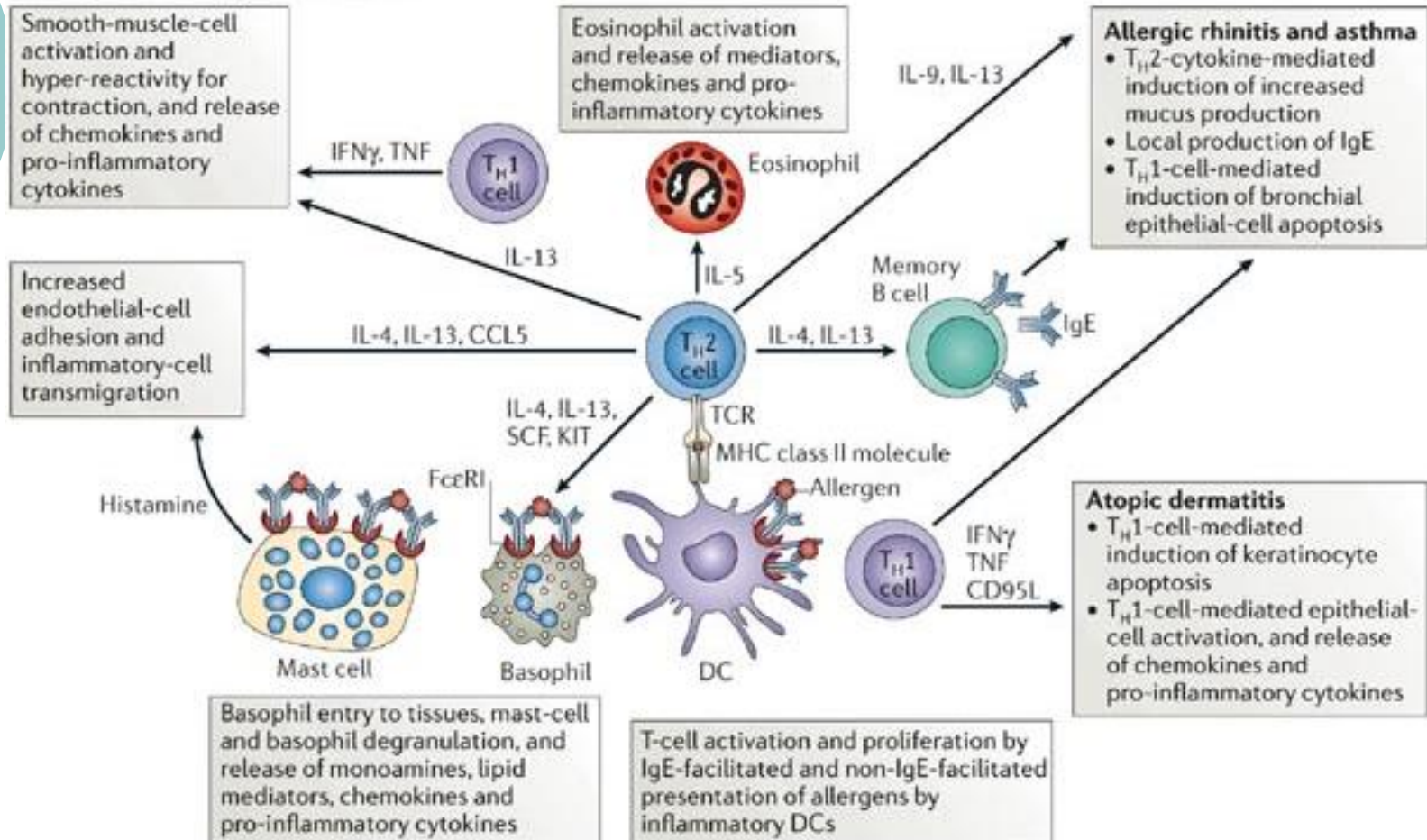
Fig. 19-8

A mediátorok biológiai hatásai



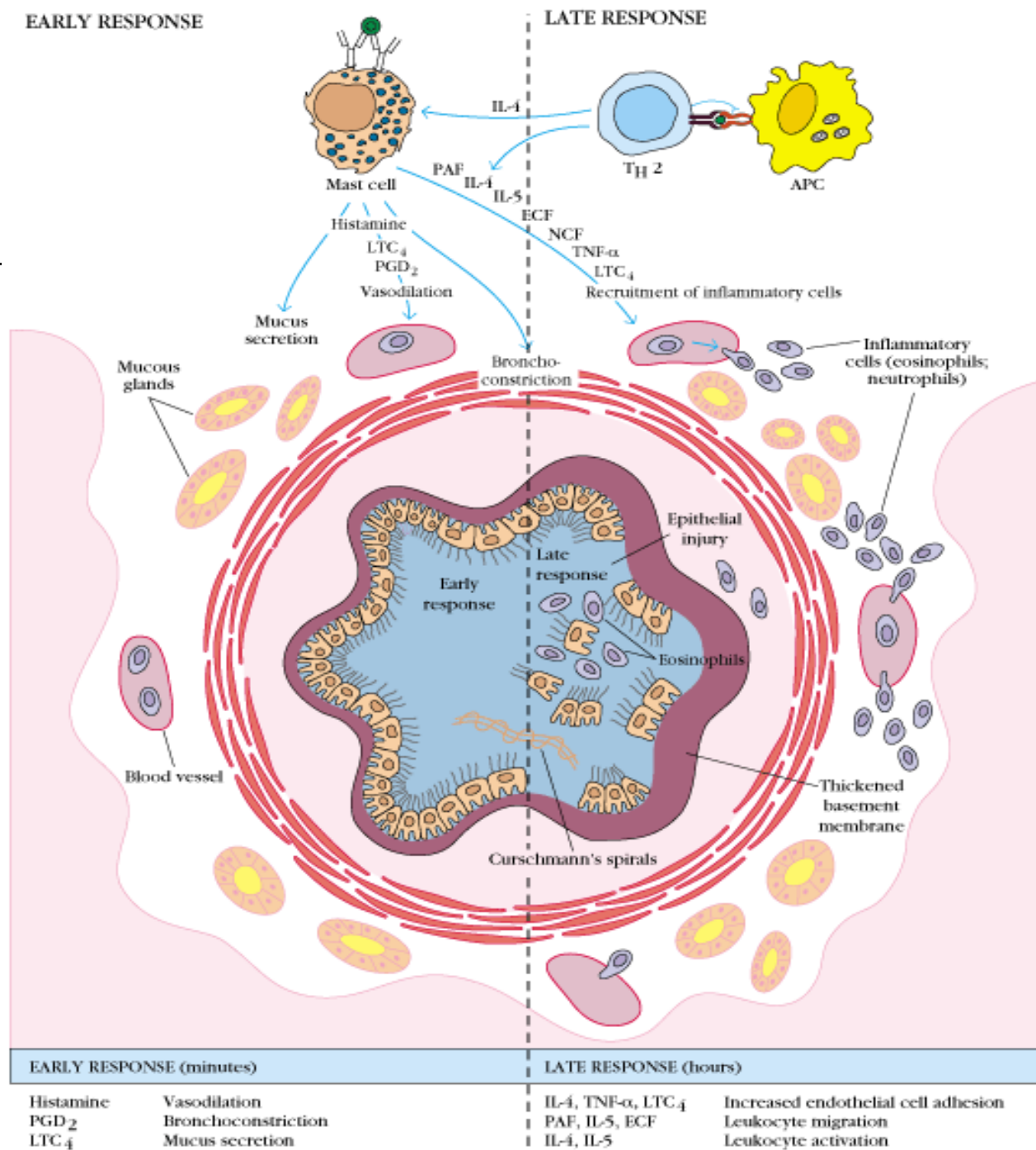
Késői fázis

c Late phase: allergic inflammation



EARLY RESPONSE

LATE RESPONSE



Type IV hypersensitivity reactions are mediated by antigen-specific effector T cells

Syndrome	Antigen	Consequence
Delayed-type hypersensitivity	<p>Proteins: Insect venom Mycobacterial proteins (tuberculin, lepromin)</p>	<p>Local skin swelling: Erythema Induration Cellular infiltrate Dermatitis</p>
Contact hypersensitivity	<p>Haptens: Pentadecacatechol (poison ivy) DNFB Small metal ions: Nickel Chromate</p>	<p>Local epidermal reaction: Erythema Cellular infiltrate Vesicles Intraepidermal abscesses</p>
Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease)	Gliadin	<p>Villous atrophy in small bowel Malabsorption</p>

Figure 12-24 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

TABLE 14-3 INTRACELLULAR PATHOGENS AND CONTACT ANTIGENS THAT INDUCE DELAYED-TYPE HYPERSENSITIVITY

Intracellular bacteria

Mycobacterium tuberculosis

Mycobacterium leprae

Listeria monocytogenes

Brucella abortus

Intracellular fungi

Pneumocystis carinii

Candida albicans

Histoplasma capsulatum

Cryptococcus neoformans

Intracellular parasites

Leishmania sp.

Intracellular viruses

Herpes simplex virus

Variola (smallpox)

Measles virus

Contact antigens

Picrylchloride

Hair dyes

Nickel salts

Poison ivy

Poison oak

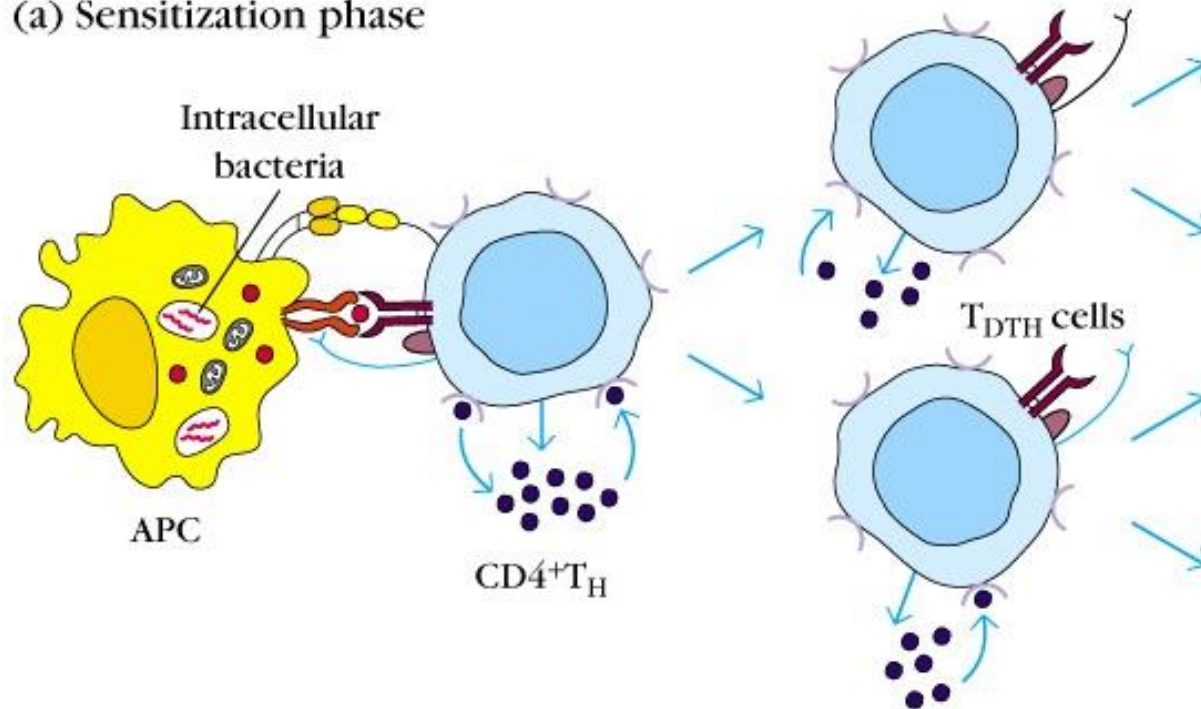
Sejtközvetítette immunválasz (CMI)

<u>Cytotoxicitás (Közvetlen)</u>	<u>Makrofág aktiválás (Közvetett)(DTH)</u>
<u>Effektor sejtek</u> direct cytotoxicitás: <ul style="list-style-type: none">- CTL (CD8+ Tc),- $\gamma\delta$ T cells- NK cells,- Macrophages	<u>Effektor sejtek</u> citokin termelés: <ul style="list-style-type: none">- T_{H1} cells- makrofágok
<u>Cél sejtek (cytosolic antigen):</u> <ul style="list-style-type: none">- allogén sejtek (minor histocompatibility antigens)- malignant sejtek- vírus-fertőzött sejtek- kémiaiag módosult sejtek	<u>Antigének a fagolioszómákban:</u> <ul style="list-style-type: none">- intracelluláris baktérium, gomba, parazita, vírus- kontakt antigének (kismolekulák, bőr-fehérjékkel komplexben)

A késői típusú hyperszenzitív reakció (DTH) szakaszai:

I. Szenszitiváció

(a) Sensitization phase

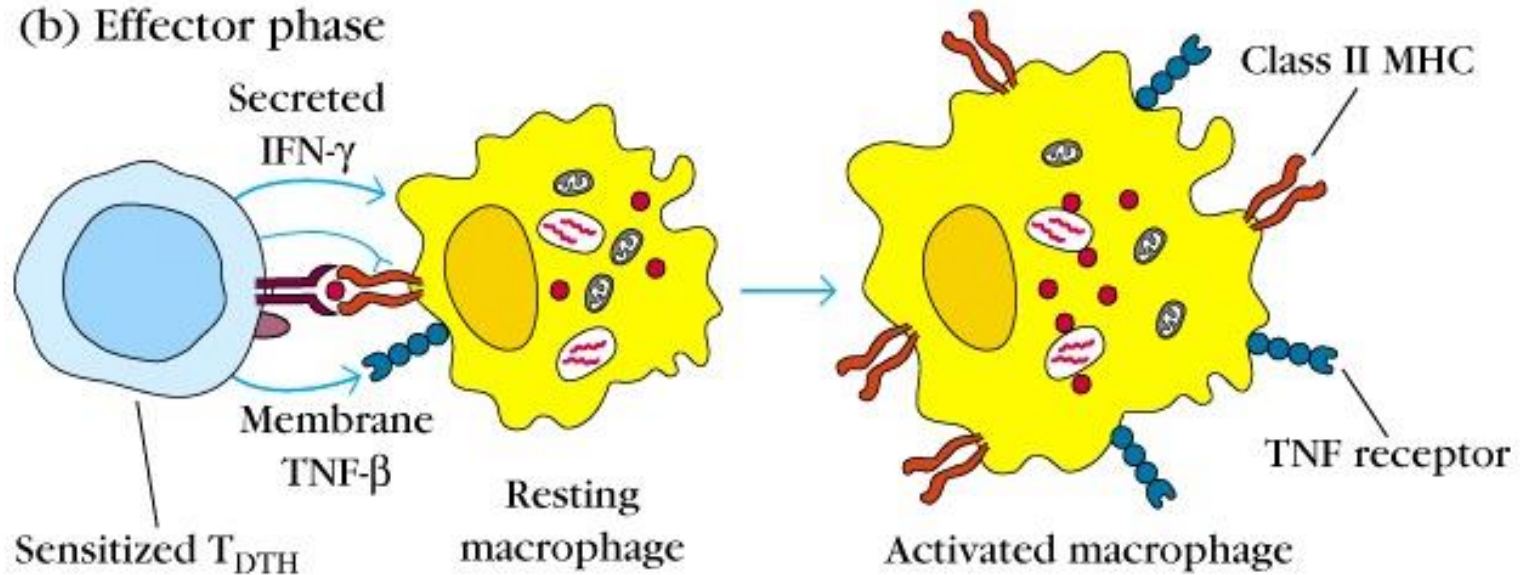


Antigen-presenting cells:
Macrophages
Langerhans cells

T_{DTH} cells:
T_H1 cells (generally)
CD8⁺ cells (occasionally)

II. Effektor fázis

(b) Effector phase



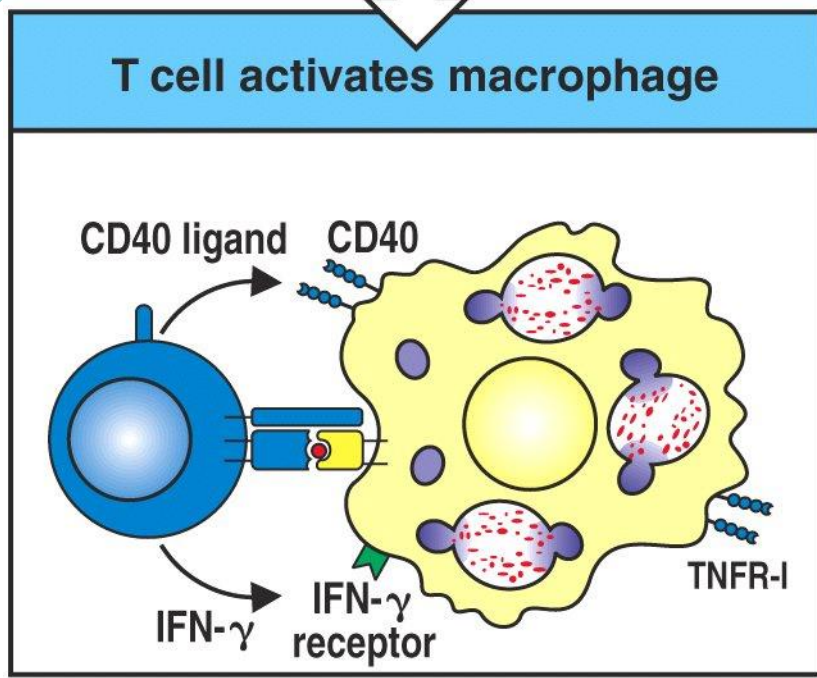
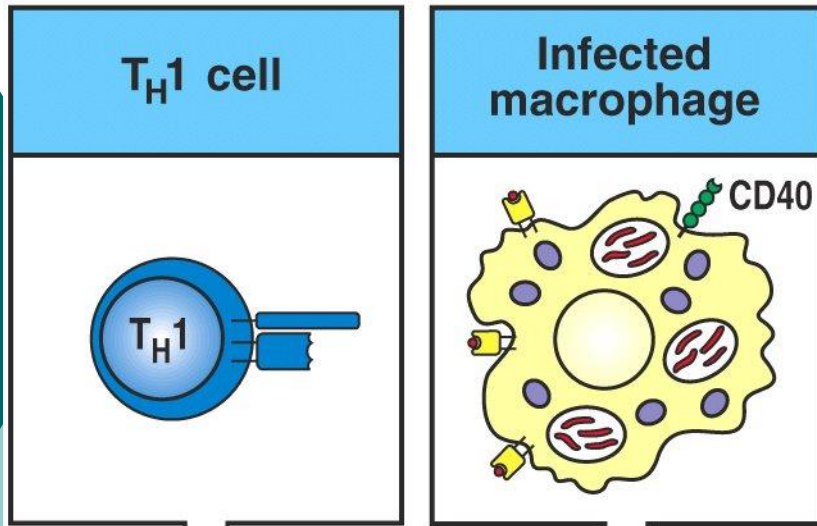
T_{DTH} secretions:

Cytokines: IFN- γ , TNF- β , IL-2,
IL-3, GM-CSF

Chemokines: IL-8, MCAF, MIF

Effects of macrophage activation:

↑ Class II MHC molecules
↑ TNF receptors
↑ Oxygen radicals
↑ Nitric oxide



Reaktív oxigén termékek

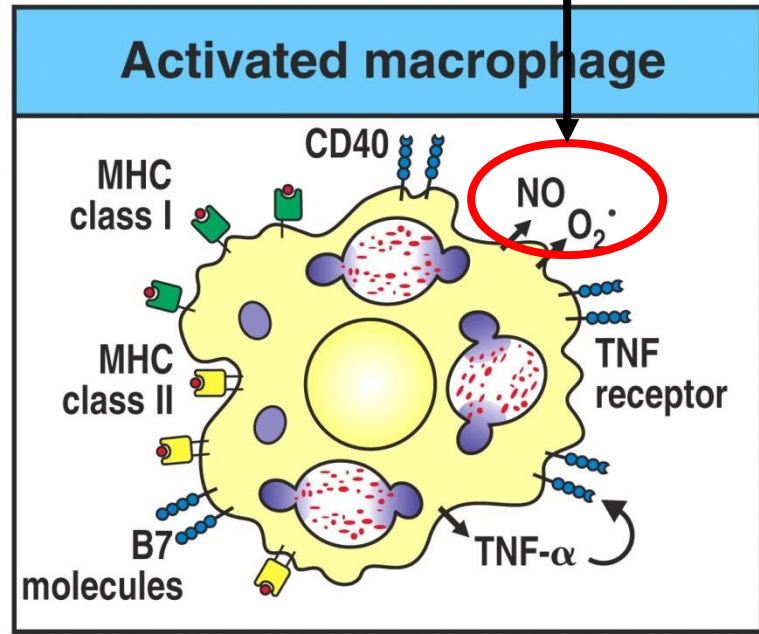
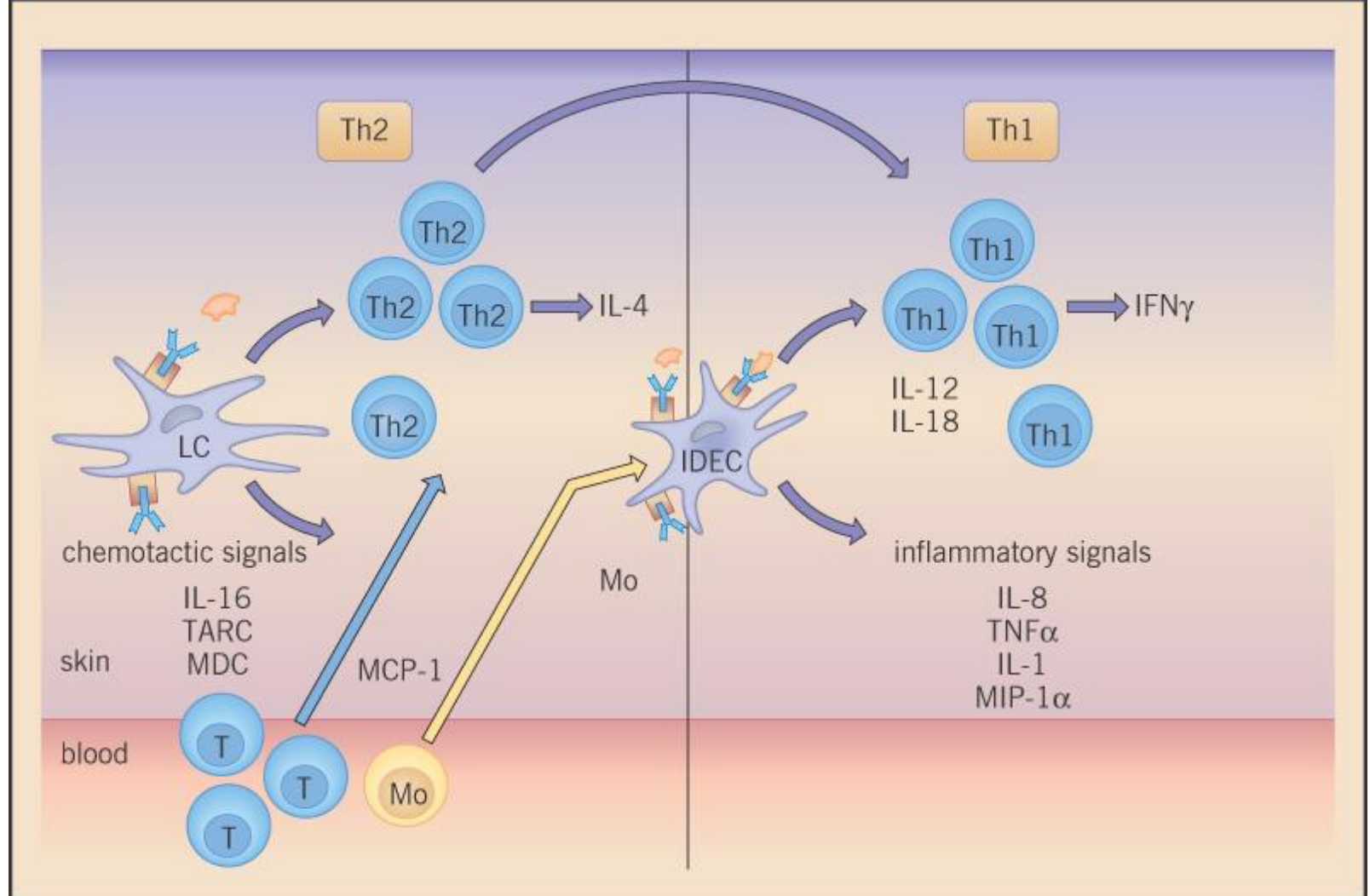


Figure 8-40 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

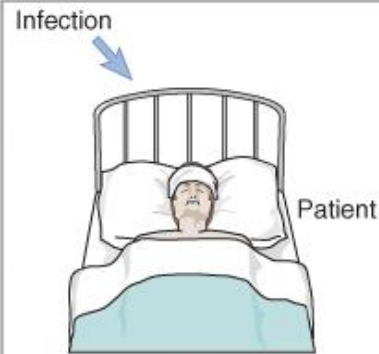
Figure 8-39 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Role of Dendritic Cells in the Biphasic Nature of Atopic Eczema



A DTH klinikai képe

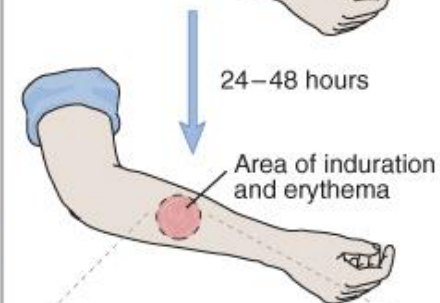
Sensitization:
primary
infection or
immunization



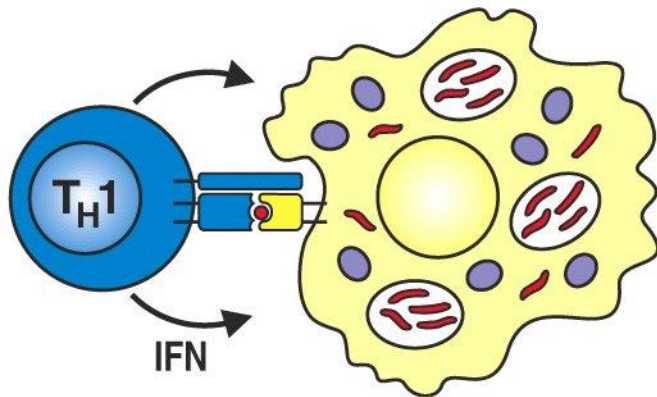
Elicitation:
challenge with
antigen



DTH reaction



Partial removal of live *M. tuberculosis*



Granuloma

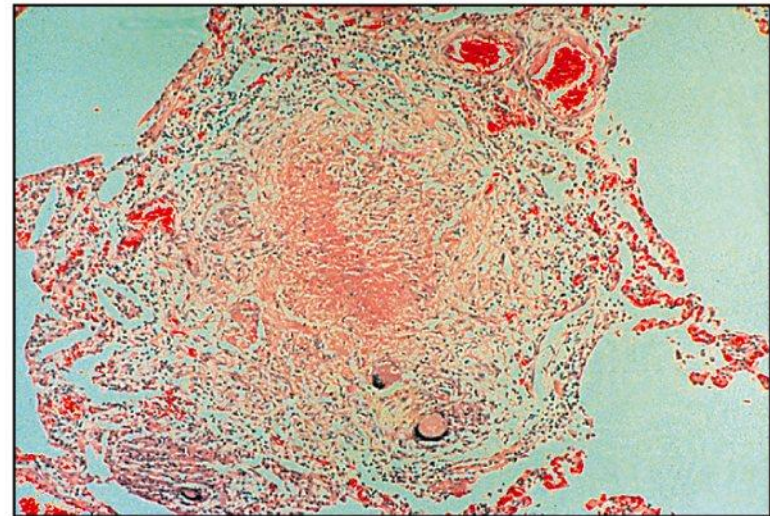
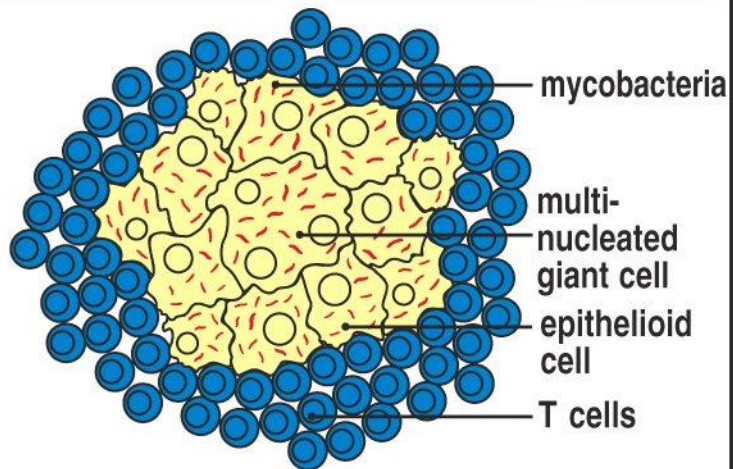


Figure 8-42 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)