



Az IgE mediált allergiás reakciók epidemiológiája

Allergológia Kurzus 2020

Atopia-allergia

- **Atopia** genetikailag (örökletesen) meghatározott fokozott IgE válaszkésztséget jelent és hajlamot az allergiára... Az allergénnel való ismételt találkozás szükséges hozzá. A fokozott IgE választ klinikailag pozitív bőrteszt jelzi
- **Allergia** ezzel ellentétben a klinikai megjelenése az atopiás IgE közvetítette megbetegedések valamelyikének:
allergiás rhinitis, conjunctivitis, atopiás dermatitis (ekcéma), allergiás aszthma vagy ételallergia

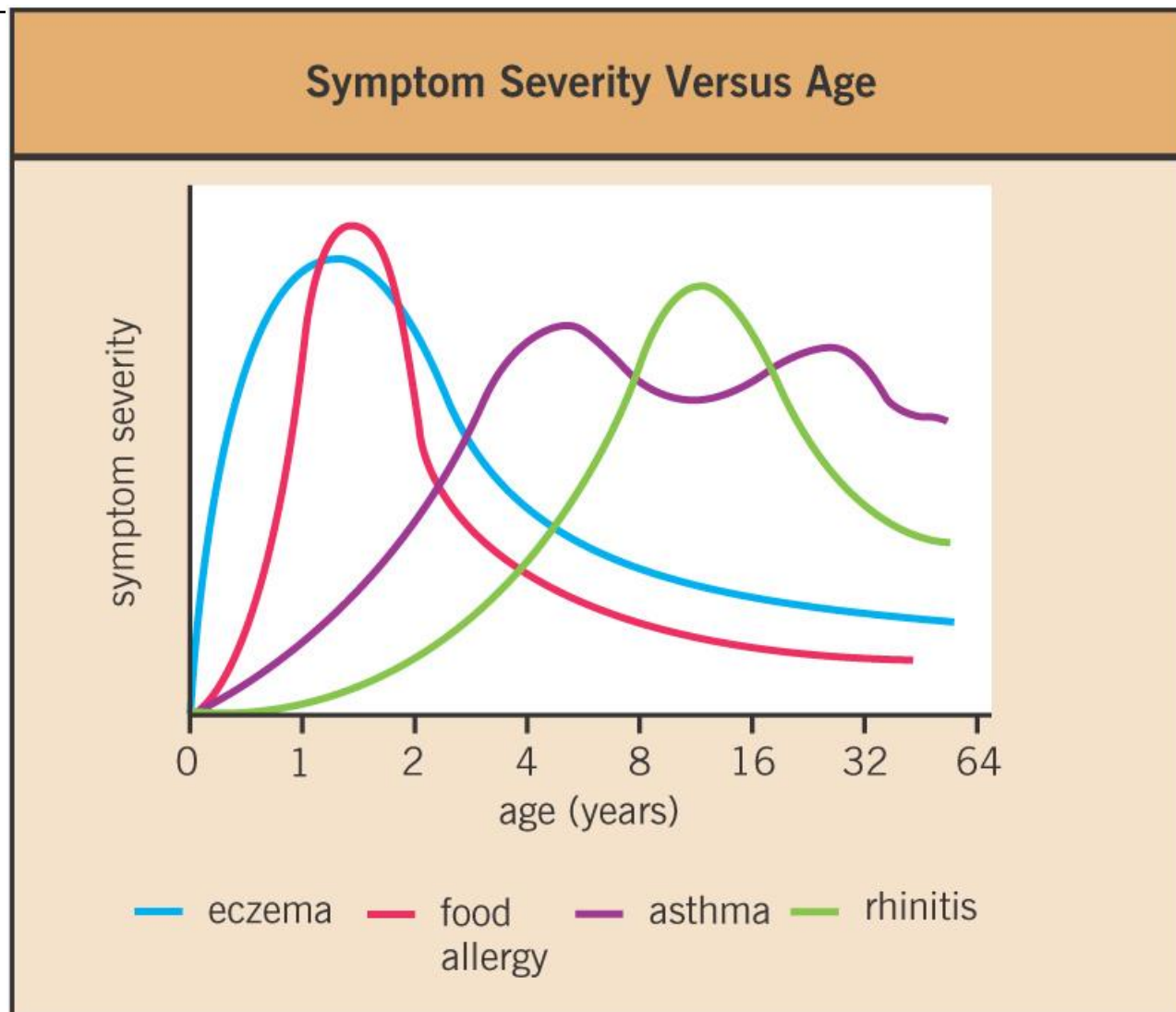
Milyen valószínűséggel lesz beteg az atopiás egyén?

- Fejlett országokban a lakosság 30-40%-a atopiás.
- Egy részük lesz beteg: aszthmás (5-10%), rhinitiszes (10-20%), ételallergiás (1-3%)

Milyen életkorban betegszenek meg leggyakrabban?

- Ételallergia és ekcéma korai gyermekkorban
- Aszthma bifázisos: gyermekkorban és a harmincas években
- Rhinitisz a tizes-huszas-harmincas években is kezdődhet

Milyen életkorban betegszenek meg leggyakrabban?

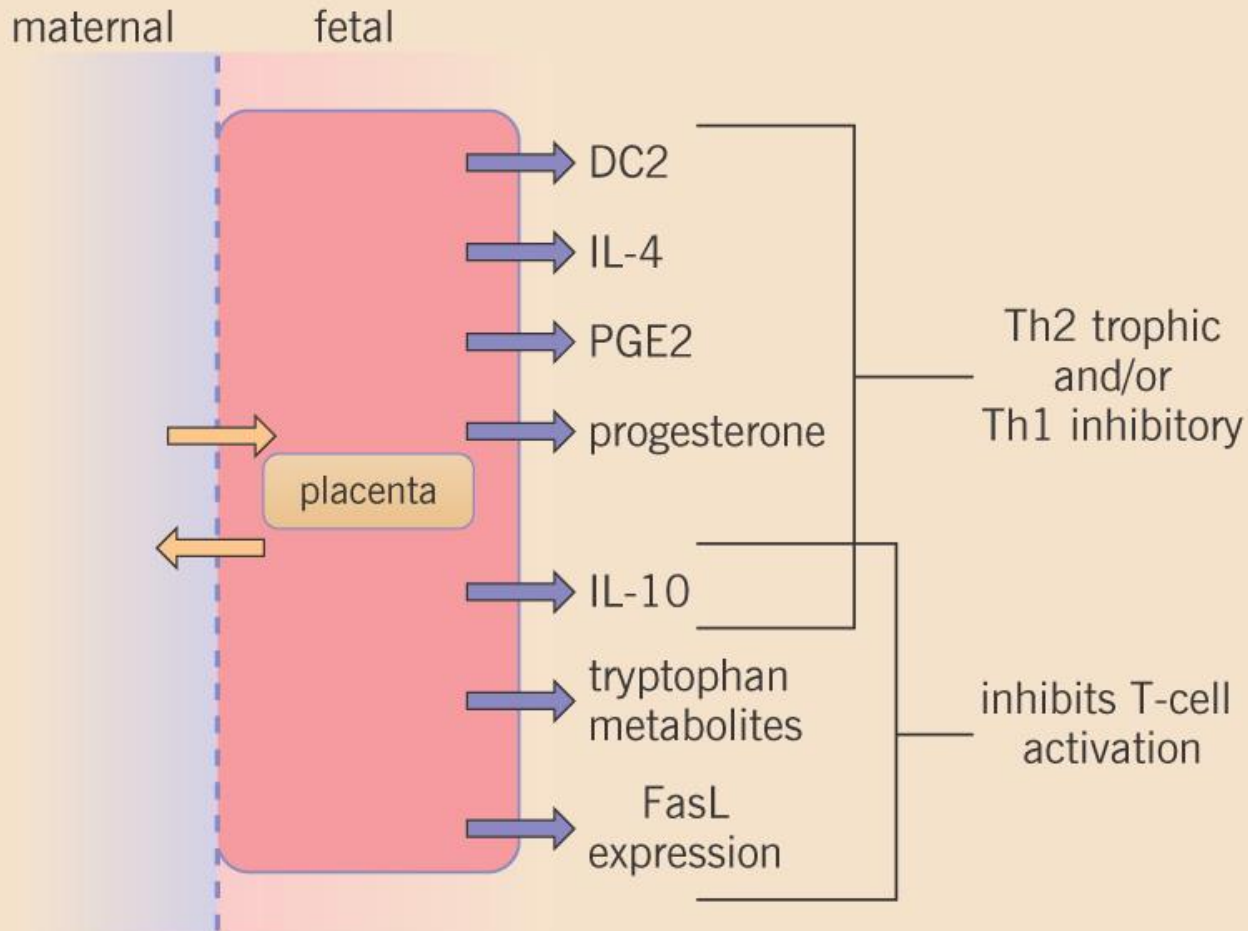


Intrauterin hatások → allergia?

A „hygienia hipotézis”

- A magzati tolerancia érdekében Th2 túlsúly alakul ki az anya részéről
- Negatív összefüggés van az allergiás megbetegedések és a család mérete ill. az idősebb testvérek száma között (idősebb testvér allergiás)
- Császár szülés (steril környezet a születéskor) hajlamosít allergiára
- Szülés /születés előtti anyai infekciók (placenta immunológiai elégtelensége) viszont hajlamosítanak)
- Anyai dohányzás rontja a gyerek légzésfunkcióit, hajlamosít aszthmára
- Terhes anya táplálkozása: telítetlen zsírok, antioxidánsok, E vitamin csökkentik az allergiát az utódban

Regulation of T-cell Function at the Feto-maternal Interface



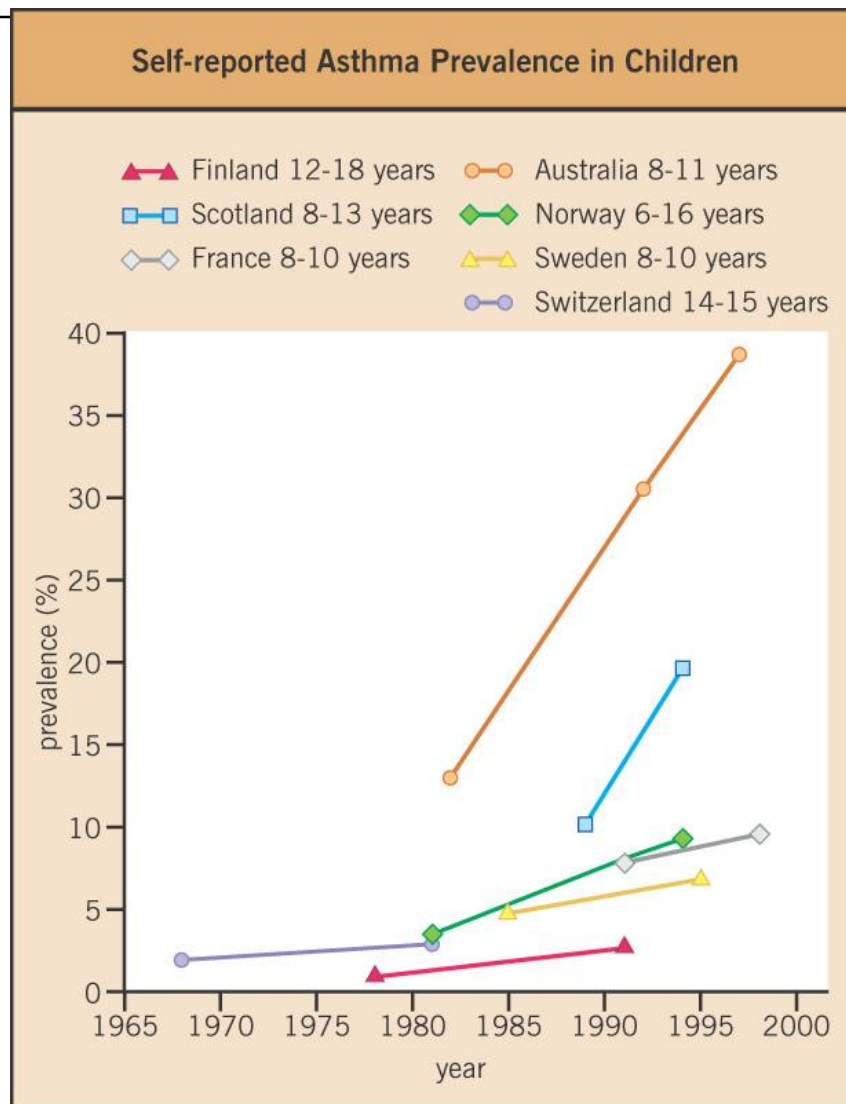
PARSIFAL study

- Multicentrikus felmérés 2006-ban
- 6630 gyerek, 5 és 13 év közötti életkorban
5 európai országban
- Eredmény: antibiotikumok és
antipyretikumok ritkább, meggondoltabb
alkalmazása a gyerekeknél csökkenti az
allergiás megbetegedések rizikóját

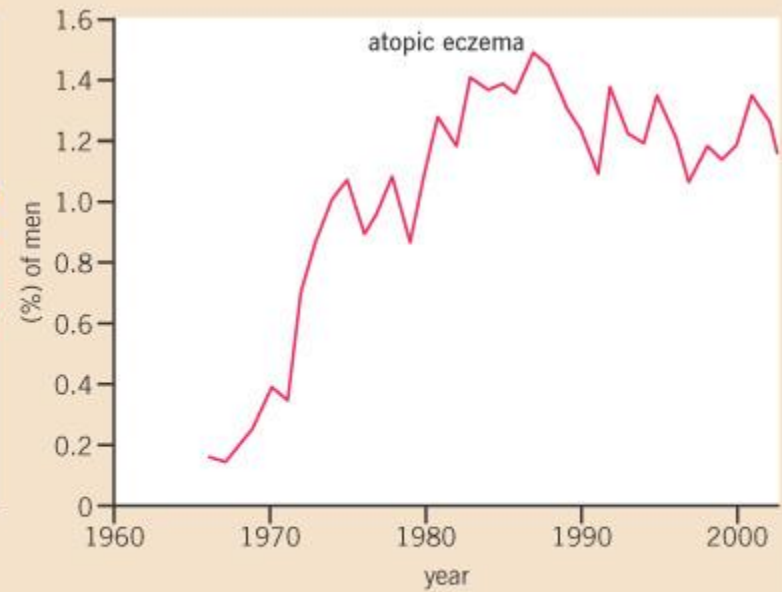
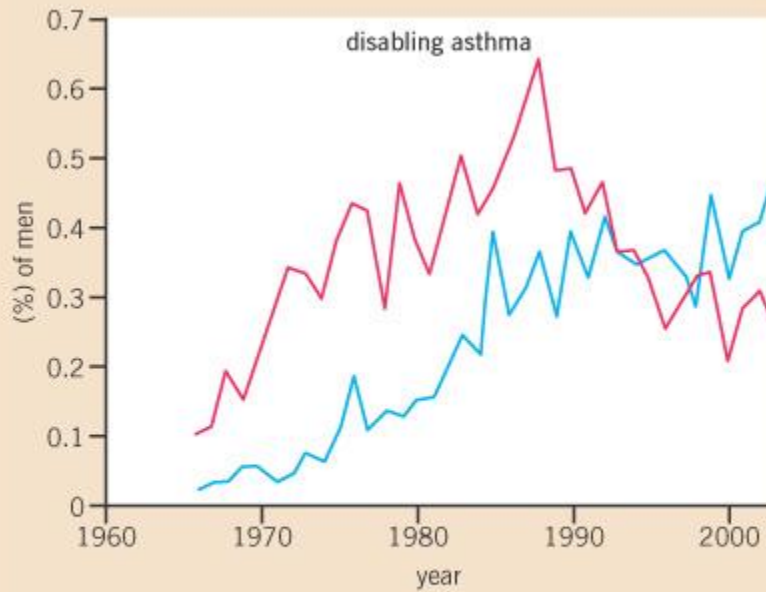
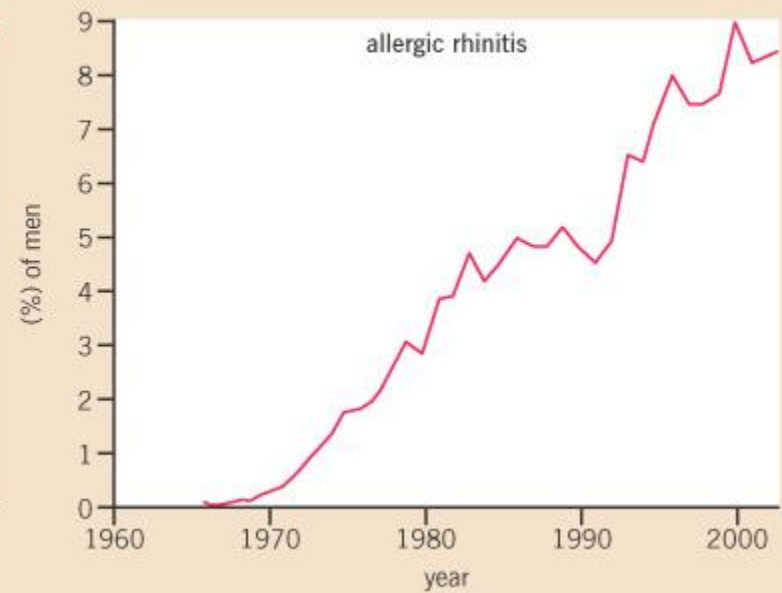
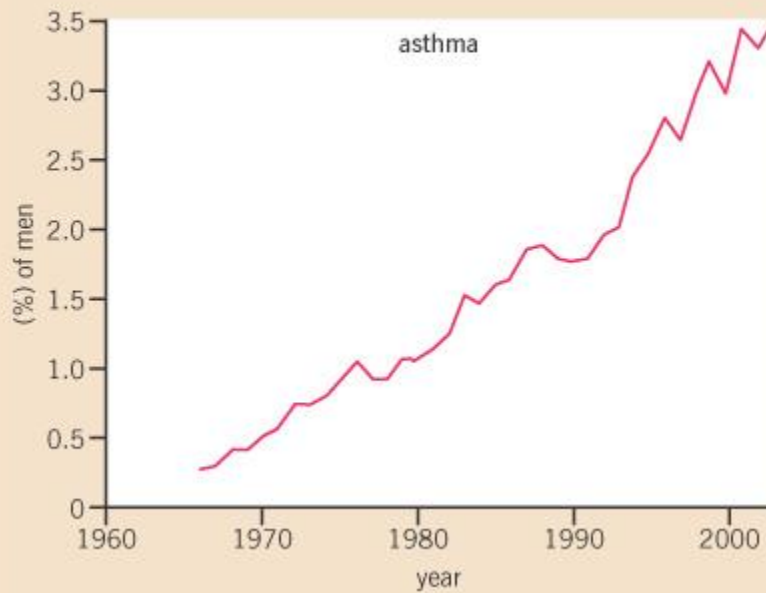
Születés utáni tényezők

- Korai szenzitiváció az allergénnel
- Anyai keringésből átkerülnek inhalatív allergének -> lesz-e ellene immunválasz
→ nem
- Megfelelő mennyiségű bakteriális antigén szükséges a születéskor meglevő Th2 túlsúly átbillentéséhez Th1 irányba
- Kevés infekció → atopiás allergiás lesz
- Vannak szinergisztikus infekciók pl. RSV

Az elmúlt 40 évben nő az allergiás megbetegedések előfordulása

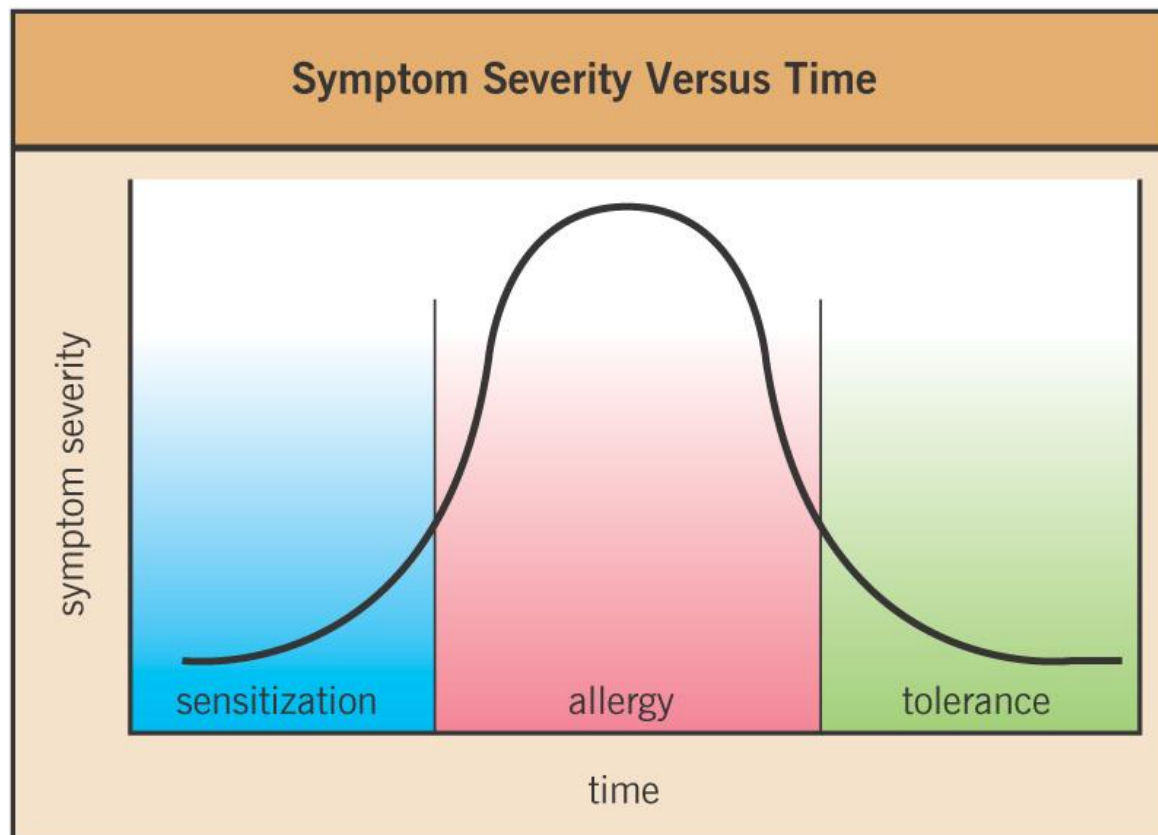


Prevalence of Asthma and Allergic Disease in Finnish Men



— at call-up
— during service

Pozitív bőrteszt nem jelent klinikailag manifesztálódó allergiát



Factors predisposing allergy

Medscape

Environmental factors:

- Allergic sensitization
- Western lifestyle
- Excessive hygiene
- Excessive antibiotics
- Stable intestinal microflora
- Single child in family
- Low helminth burden
- Vaccination

Genetic factors:

- Genes related to innate immunity, immunoregulation, Th2 differentiation, epithelial and mucosal immunity, lung function and so on

Atopy

Intrinsic defects in target organs:

- Respiratory epithelium
- Gut epithelium
- Epidermis

Environmental triggers:

- Allergen
- Infections
- Air pollution
- Smoking

Allergic disorder

Asthma és atopia rizikófaktora

- Hygienia hipotézis dominál:
- Indiánoknál nincs allergia mert gyakoriak a bakteriális, virális és parazita infekciók
- Testvér effektus: elsőszülötteknél gyakoribb az allergia mint a többedik gyerekénél: a kisebb a testvérektől elkapja a fertőzéseket.
- Bölcsőde-óvoda: gyakori infekciók, obstruktív folyamatok is, de nem asthma.
- 1 éves kor előtt kapott szélesspektrumú antibiotikum hajlamosít asthmára
- Falun felnövő gyerekeknél ritkább az allergia
- Endotoxin (LPS) gyakran okoz légúti problémákat, de Th1 shift miatt véd az allergiától

Risk factors

1. Genetic susceptibility:

2. Family history of atopy: e.g. asthma,eczema,hay fever,urticaria

(Genes involved in atopy - loci on 5q,11q and 12q chromosomes)

3. Environmental factors:

- Pollution-climate interaction

- **Irritants**

eg. fumes, tobacco smoke, diesel exhaust, mosquito repellents, perfumes, scented sticks, domestic sprays, bleaches

4. Exposure to **allergens**:

- Seasonal : Pollen, Fungus

- Perennial: Dust mite, domestic pets, cockroaches

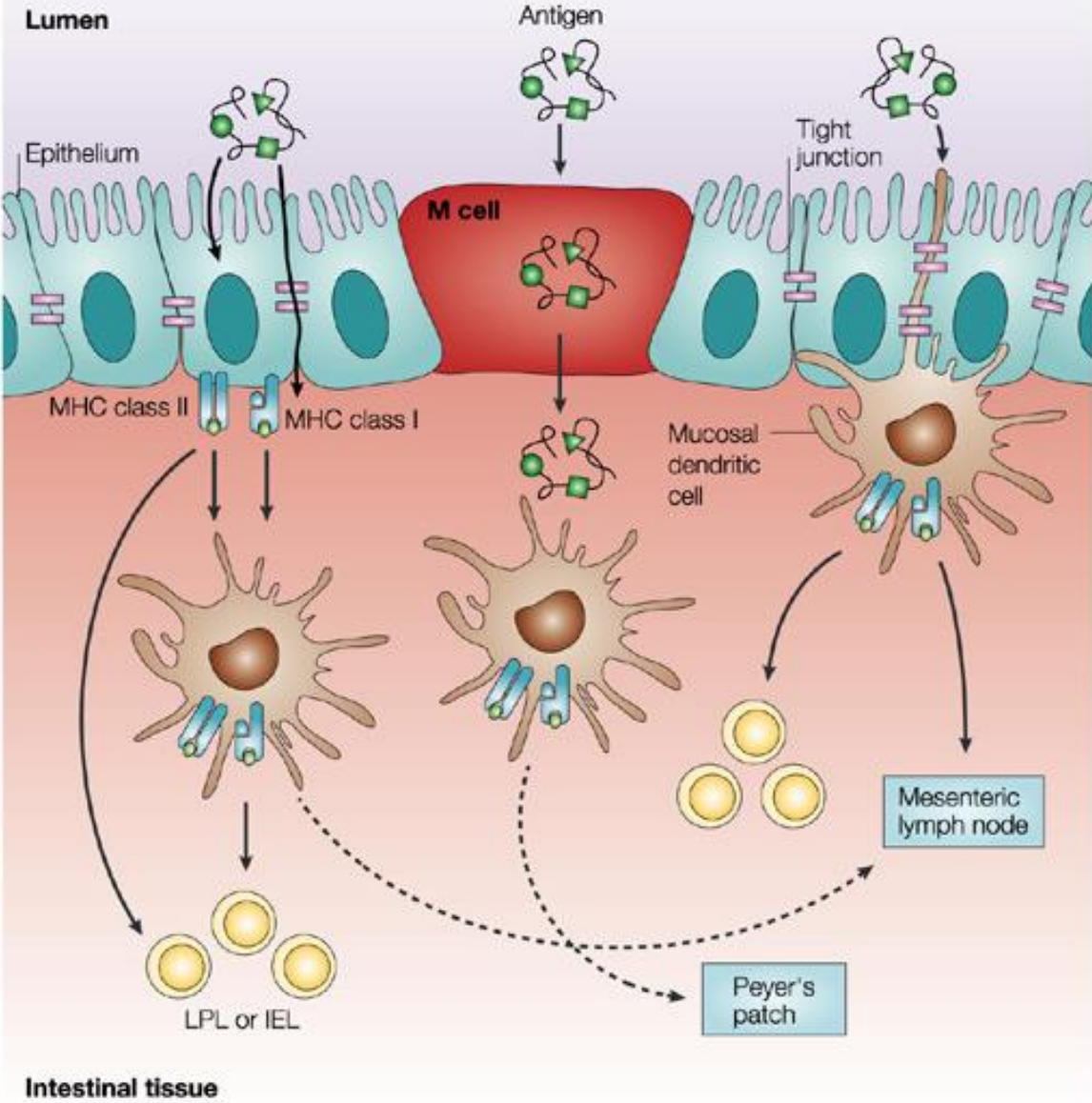


Allergénnel találkozás hatásai

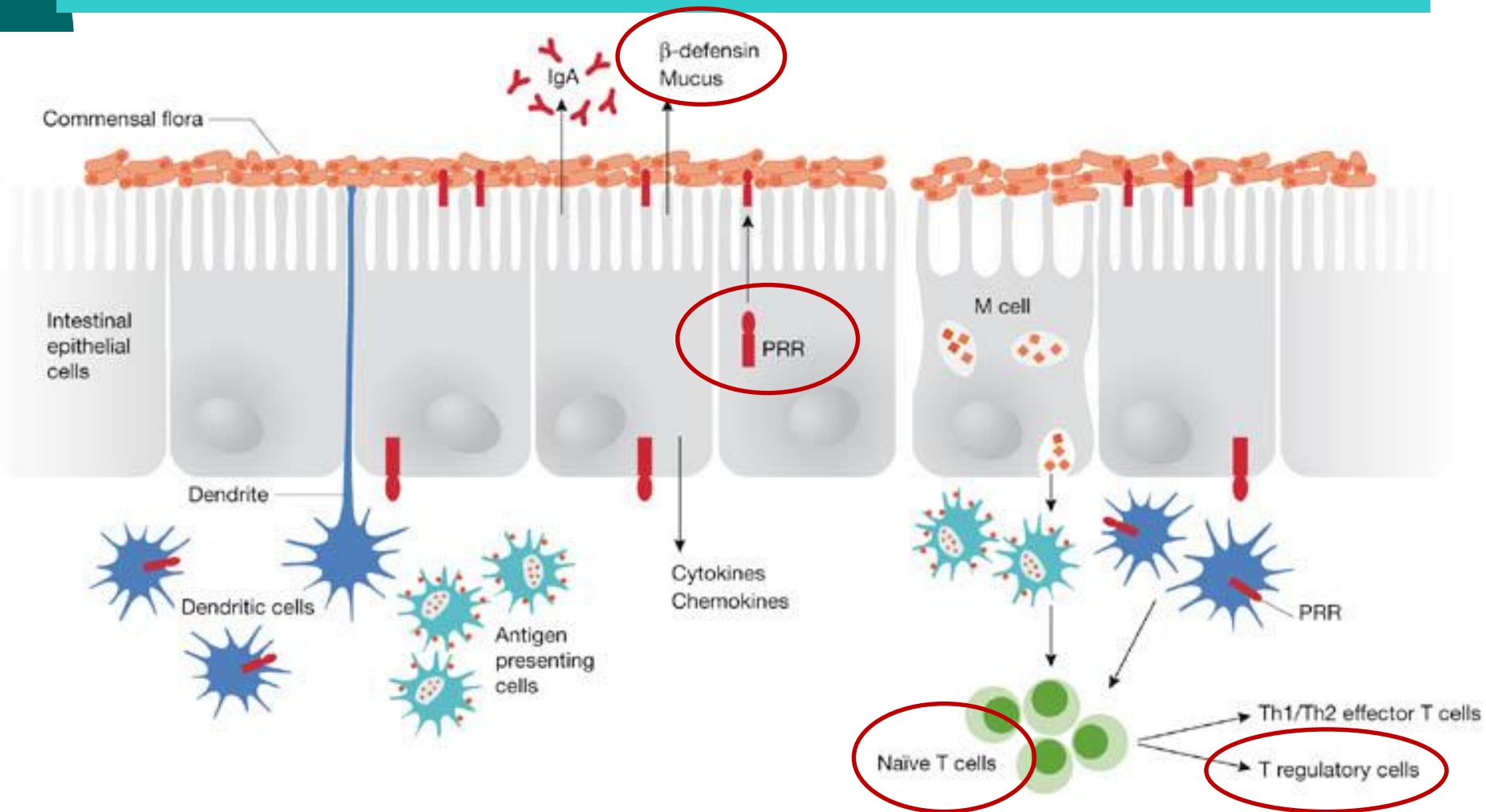
- Szenzitizáció: minél korábbi életkorban, minél nagyobb dózissal pl. házipor-atka, macskaszőr
- Dohányzás, gázfűtés negatív hatású
- Dohos, penészes lakás hajlamosít
- Légúti vírusfertőzés hajlamosít
- Dízel kipufogógáz hajlamosít
- Elhízás nem hajlamosít, de a tüneteket rontja
- Táplálkozási szokások: sok sóbevitel ront

Antigen uptake:

- M cells
- epithel cells
- Dendritic cells

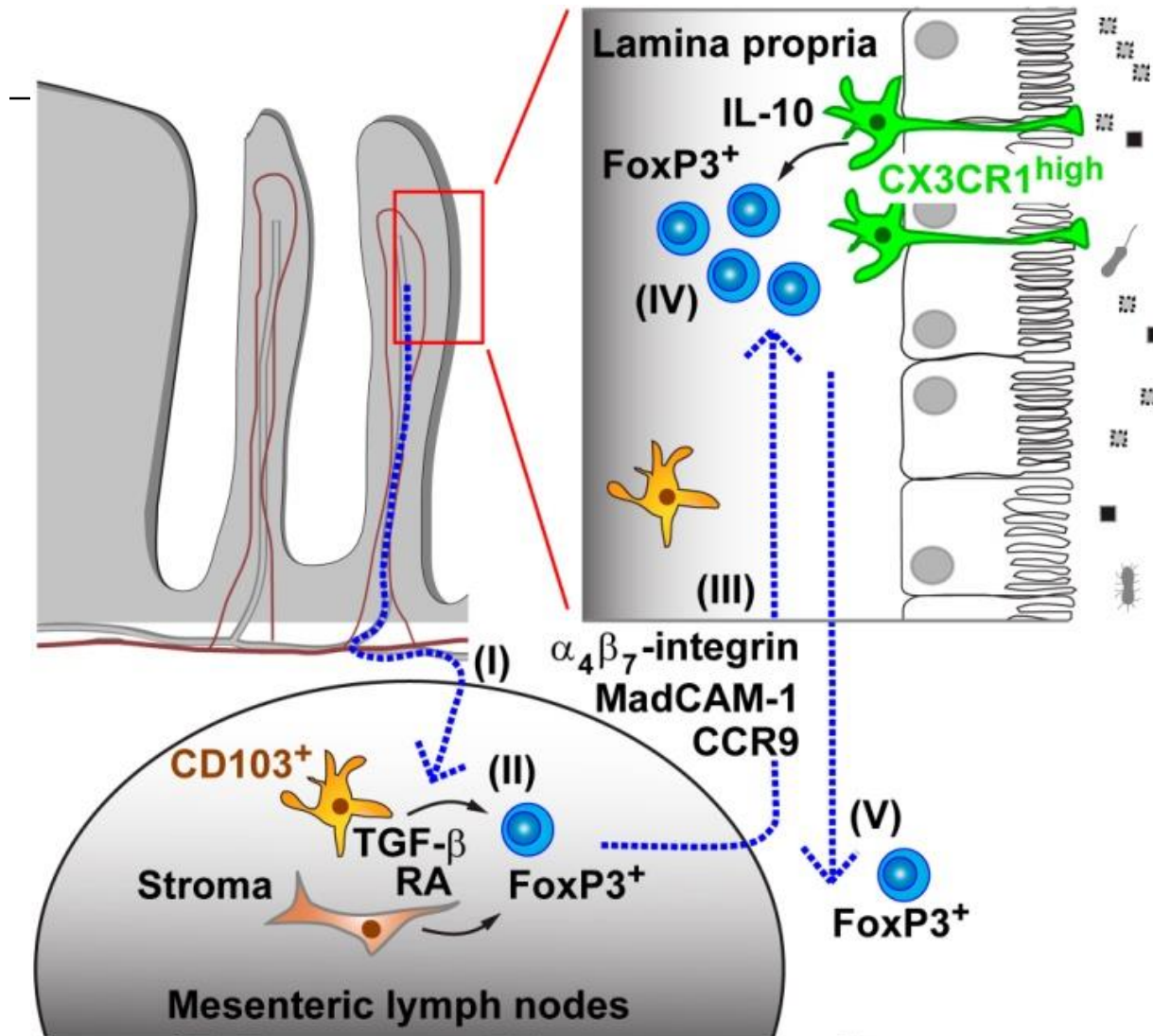


Role of PRR- TLR



Mucosal Immunology

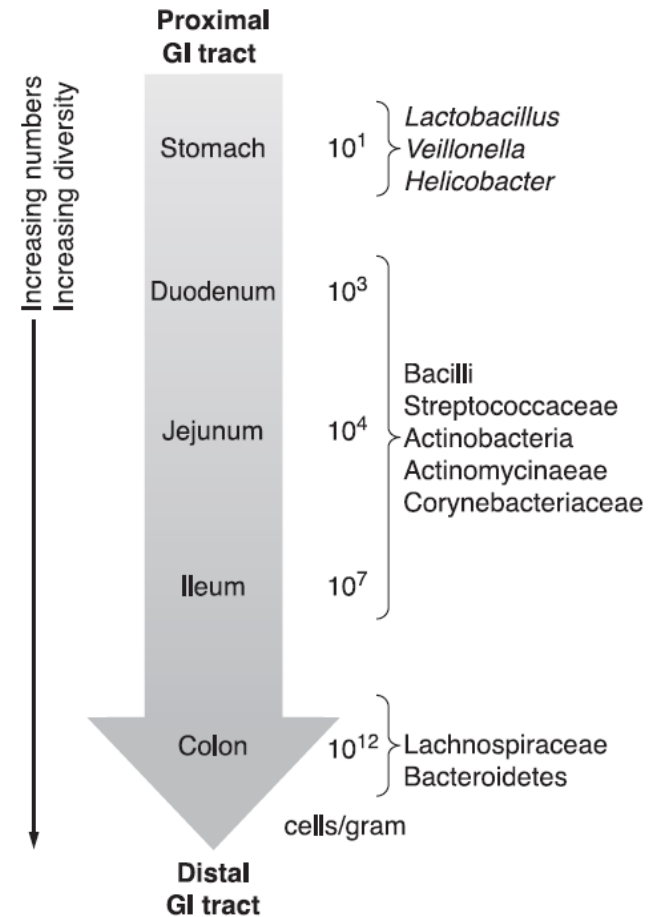
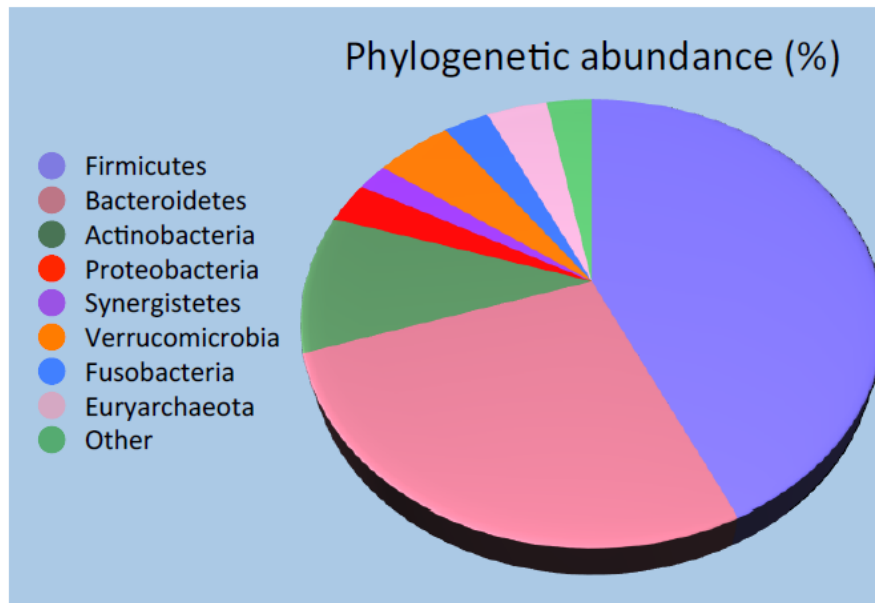
Figure 3



Mucosal Immunology

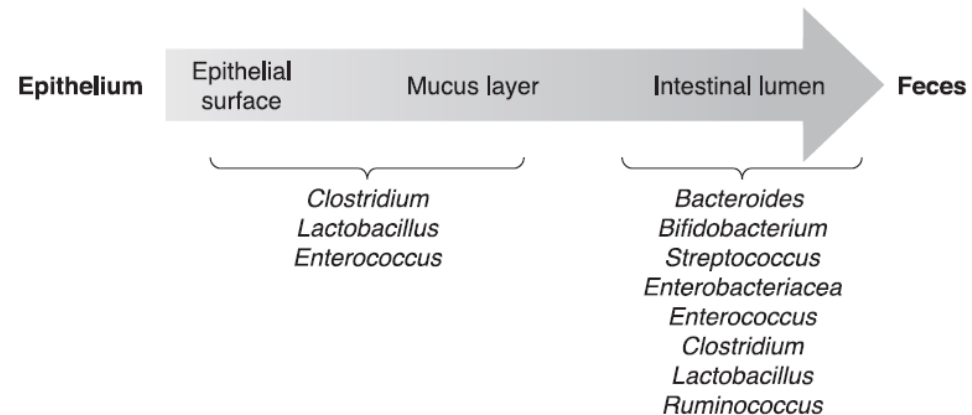
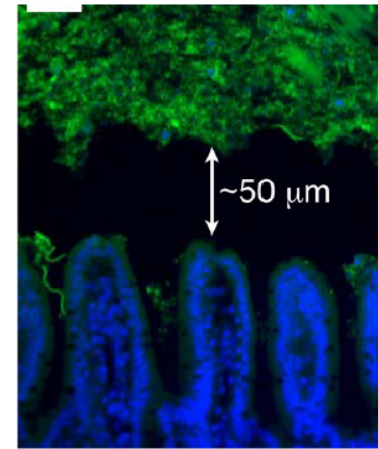
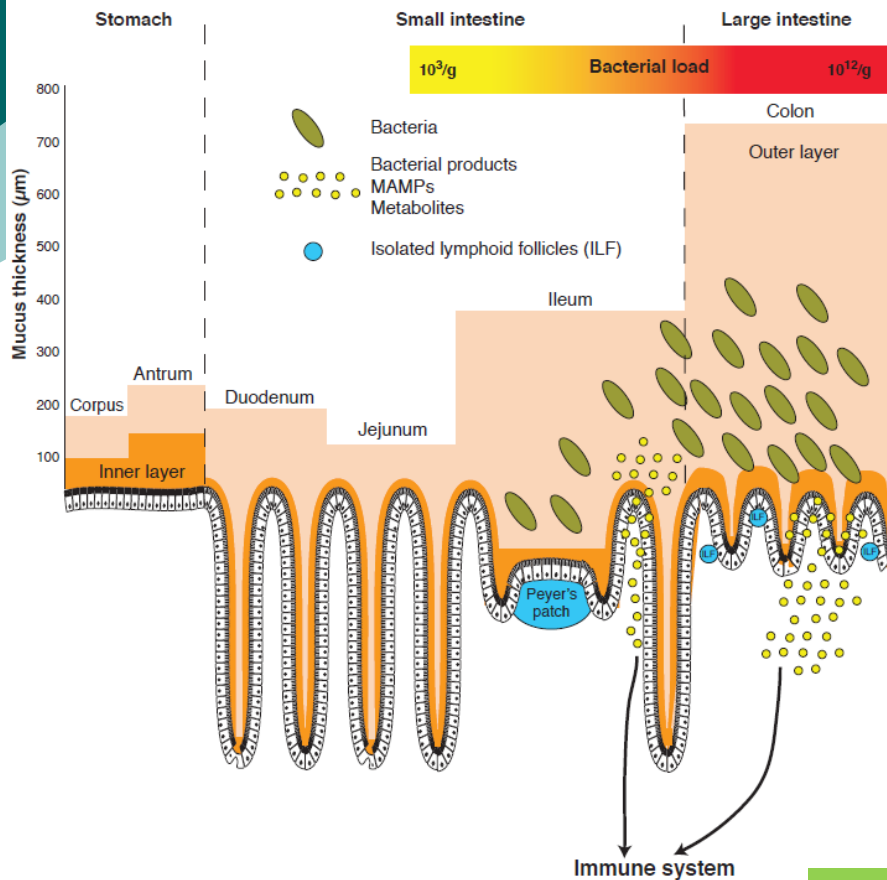
Intestinal microbiota: Who is there?

- All mucosal surfaces are colonised with bacteria
- The intestine is a preferred site – over 70% of all bacteria are found in the colon
 - large organ
 - rich in nutrients
- Longitudinal: bacteria increase in number and composition changes from proximal to distal GI tract



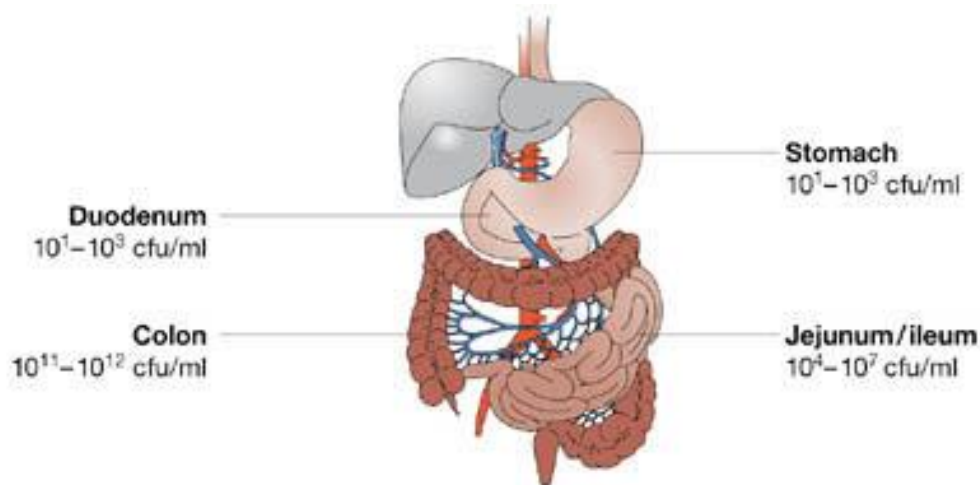
Intestinal microbiota: Where are they?

- Latitudinal: bacterial composition also differs between lumen, mucus, and attached to epithelium



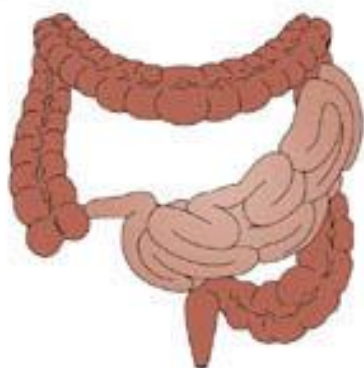
MAMPs – Microbe-associated molecular patterns

A



Anaerobic genera	Aerobic genera
<i>Bifidobacterium</i>	<i>Escherichia</i>
<i>Clostridium</i>	<i>Enterococcus</i>
<i>Bacteroides</i>	<i>Streptococcus</i>
<i>Eubacterium</i>	<i>Klebsiella</i>

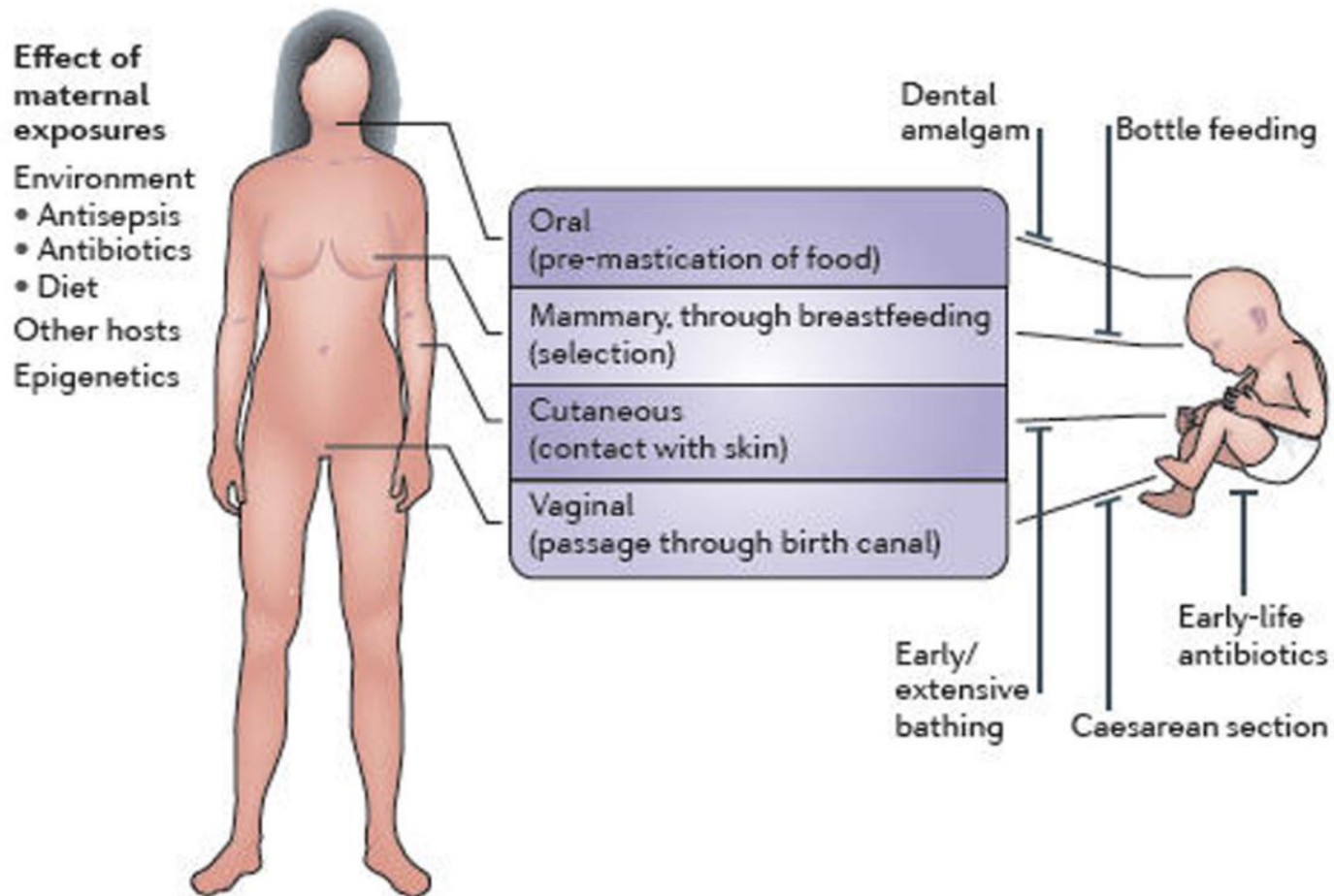
B



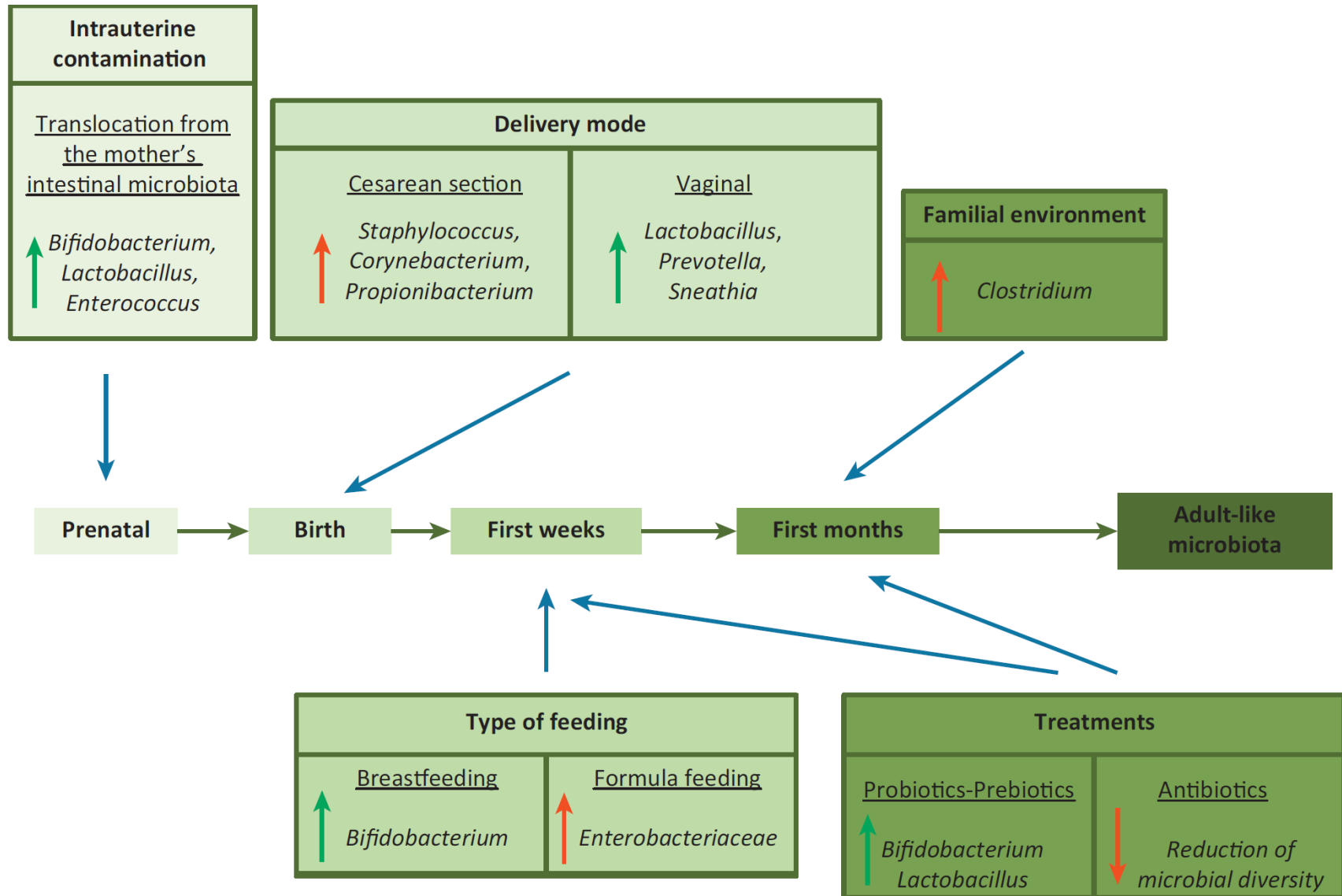
Protective functions	Structural functions	Metabolic functions
<ul style="list-style-type: none"> Pathogen displacement Nutrient competition Receptor competition Production of anti-microbial factors e.g., bacteriocins, lactic acids 	<ul style="list-style-type: none"> Barrier fortification Induction of IgA Apical tightening of tight junctions Immune system development 	<ul style="list-style-type: none"> Control IEC differentiation and proliferation Metabolize dietary carcinogens Synthesize vitamins e.g., biotin, folate Ferment non-digestible dietary residue and endogenous epithelial-derived mucus Ion absorption Salvage of energy
<p>Commensal bacteria</p>	<p>IgA</p>	<p>Short-chain fatty acids</p> <p>Mg^{2+} Ca^{2+} Fe^{2+}</p> <p>Vitamin K Biotin Folate</p>

Intestinal microbiota: Where do they come from?

- Initial exposure occurs during passage through birth canal
- During first year of life, heavily influenced by mother and environment



Impact of external factors on the intestinal microbiota of the infant: Mom matters



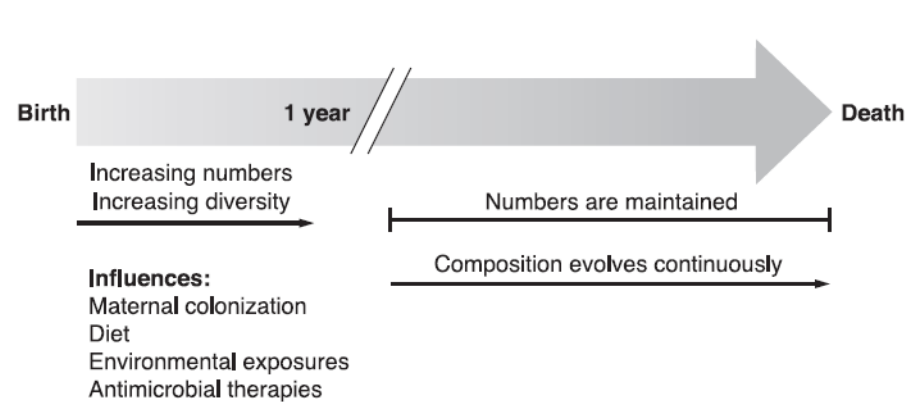
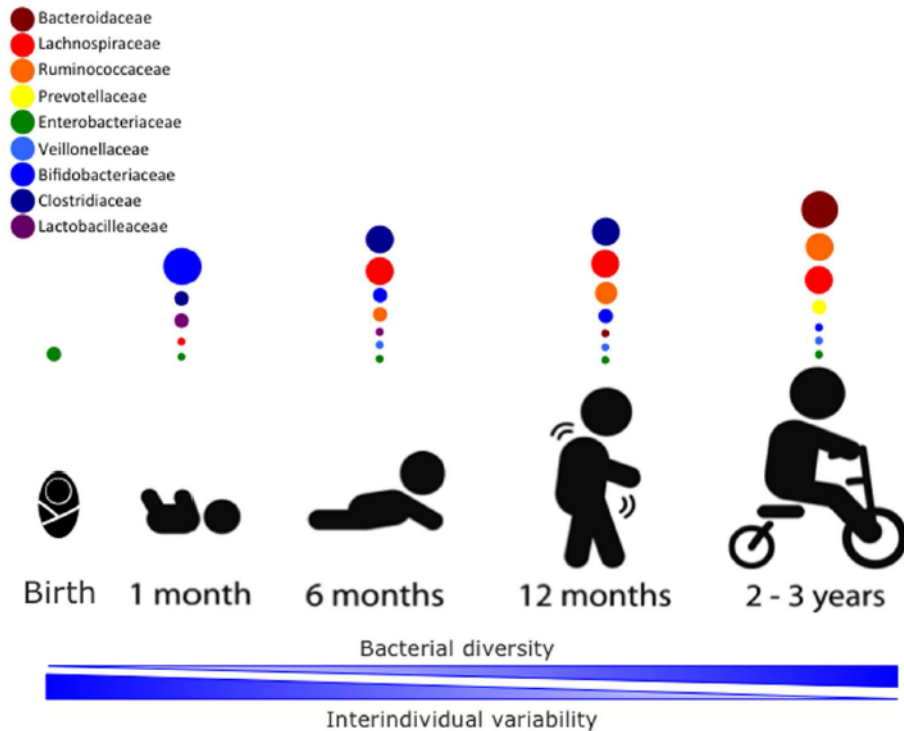
Matamoros S et al, Trends Microbiol, 2013

TRENDS in Microbiology

Figure 1. Impact of external factors on the intestinal microbiota of the infant. Green arrows show beneficial modification; red arrows show modification considered negative for healthy development.

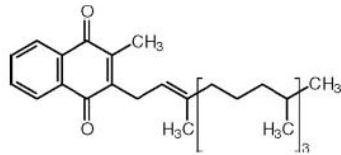
Intestinal microbiota: Where do they come from?

- Microbial stability is established after 1 year
- Composition continues to be influenced by environment; antibiotics, diet, genetics, inflammation, hygiene, lifestyle

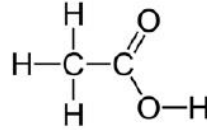


Intestinal microbiota in health

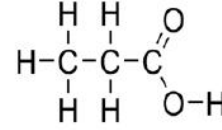
- Increases the metabolic capacity of the host.
 - Digestion of otherwise unused food components.



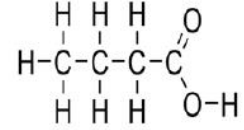
Vitamin synthesis
(eg Vitamin K)



Acetic acid (acetate)



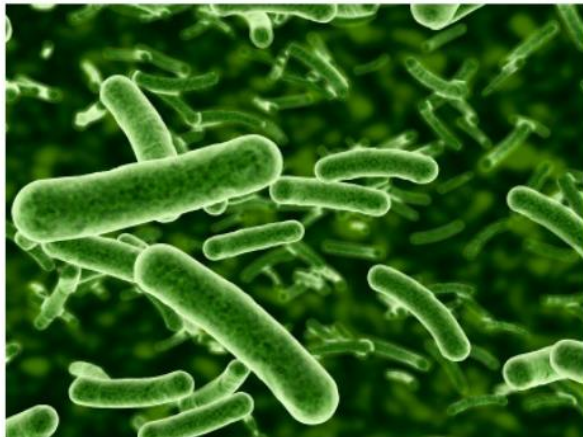
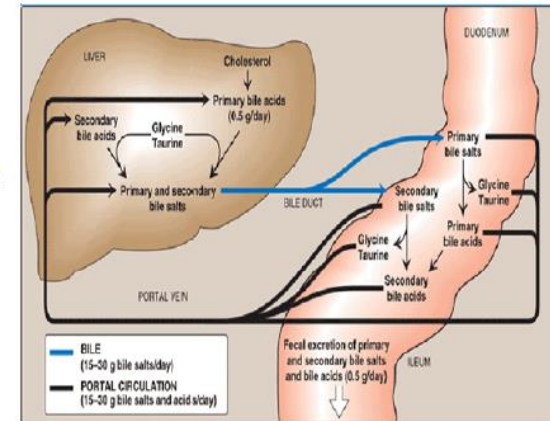
Propionic acid (propionate)



Butyric acid (butyrate)

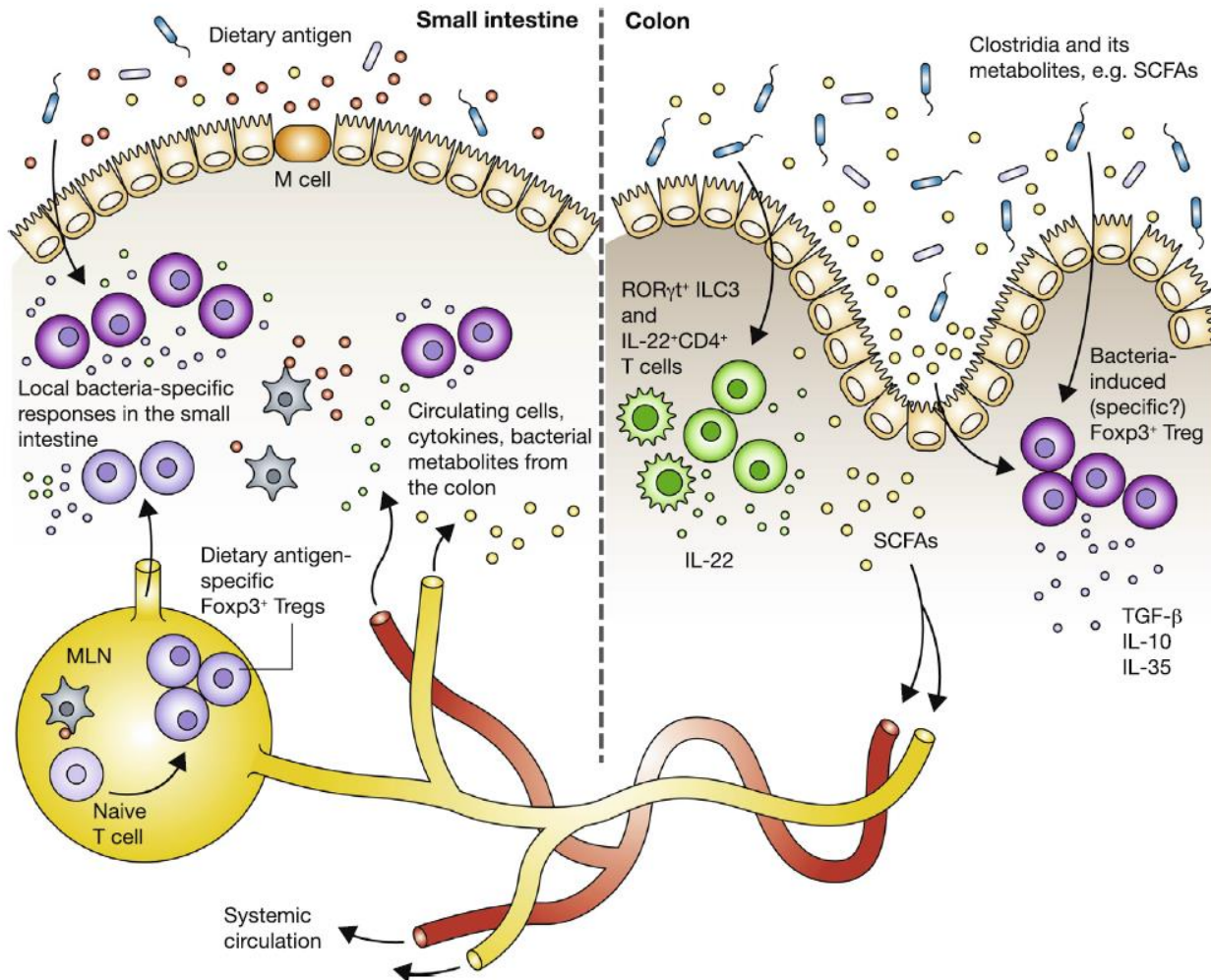
Production of short chain fatty acids

Completion of the bile-salt cycle



Protect the host from colonization with pathogenic bacteria (Colonization resistance)

Gut microbiota in disease: Food allergy



- Certain types of bacteria produce SCFAs, which can drive induction of regulatory T cells
- Certain types of bacteria promote IL-22 production by CD4⁺ and ILC, which promotes barrier protection

Gut microbiota in disease: Allergic disease

- Massive increase in prevalence of allergic diseases in Westernized countries (>20% over 10 year period)
- Allergic disease is attributed to both genetic predisposition and environmental factors
- Genetic drift over such a short period of time cannot explain increased incidence of disease
- Westernized life-style has introduced several environmental risk factors that disturb the homeostatic balance of gut microbiota
 - Excessive antibiotic use, especially during early life (or even during pregnancy)
 - Shift towards more formula-fed babies
 - Shift towards greater numbers of babies born via Caesarean section
 - Western diet

