

# Immunológia alapjai (Fogász)

21.-22. előadás

**Allergiák és hiperszenzitív reakciók.**

Celluláris és molekuláris mechanizmusok.

***Dr. Boldizsár Ferenc***

# Immunrendszer

## FELISMERÉS

SAJÁT

NEM-SAJÁT

normál immun-homeosztázis

TOLERANCIA

ELIMINÁLÁS



AUTOIMMUNITÁS

TUMOROK

IMMUN  
DEFICIENCIÁK

HYPERSZENZITÍV  
REAKCIÓK

**MEGVÁLTOZOTT immun-homeosztázis= IMMUNOPATHOLÓGIA**

# Hiperszenzitív reakciók

- **Az immunválasz kóros túlzott reakciói súlyos szövetkárosodással (necrosis) az effektor fázisban.**
- **Az immunrendszer maga indítja be ezeket a betegségeket.**
- **Különbéle háttérmechanizmusok.**
- **Gell és Coombs 4 féle reakciótípust különített el.**





# Classification of hypersensitivity reactions

Melanie C. Dispenza, M.D., Ph.D.

Table 1 Modern classification of hypersensitivity reactions\*

Classification Type	Immunologic Mechanisms	Clinical Examples
I	Mast cell-mediated reactions IgE-dependent (anaphylactic)	Anaphylaxis, angioedema, urticaria, asthma, allergic rhinitis
	IgE-independent (nonimmunologic or anaphylactoid)	Reactions to iodinated contrast reagents and some biologics
IIa	Antibody-mediated cytotoxic reactions (IgG/IgM antibodies); complement often involved	Immune cytopenias
IIb	Antibody-mediated cell-stimulating reactions	Graves disease, chronic idiopathic (spontaneous) urticaria
III	Immune complex-mediated complement activation	Serum sickness, drug-induced lupus, vasculitis
IVa	Th1 cell-mediated macrophage activation	Type 1 diabetes, contact dermatitis (with type IVc), tuberculin test reactions
IVb	Th2 cell-mediated eosinophilic inflammation	Maculopapular exanthems, DRESS syndrome, persistent asthma, allergic rhinitis
IVc	Cytotoxic T cell-mediated reactions	SJS and/or TEN, bullous exanthems
IVd	T cell-mediated neutrophilic inflammation	AGEP, Behçet's disease

*IgE = Immunoglobulin E; Th = T-helper cell; DRESS = Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms; SJS = Stevens-Johnson syndrome; TEN = toxic epidermal necrolysis; AGEP = acute generalized exanthematous pustulosis.*

*\*Adapted from Ref. 14.*

In: (Allergy Asthma Proc 40:470–473, 2019; doi: 10.2500/aap.2019.40.4274)

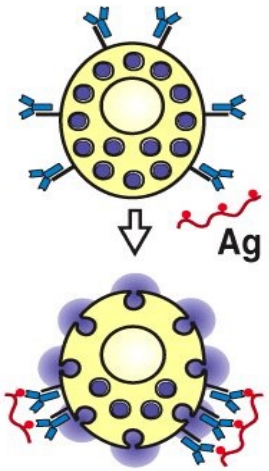
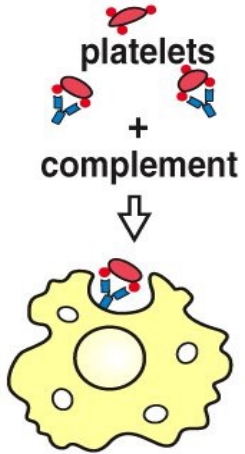
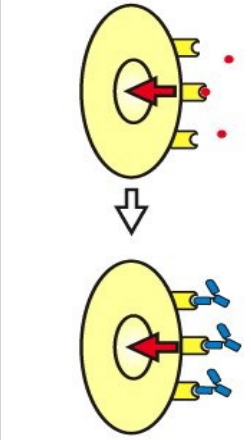
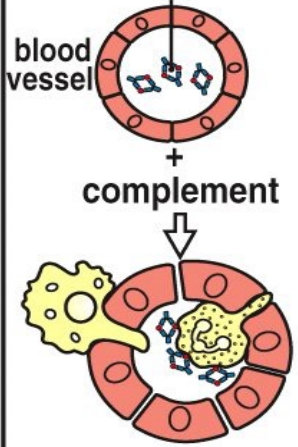
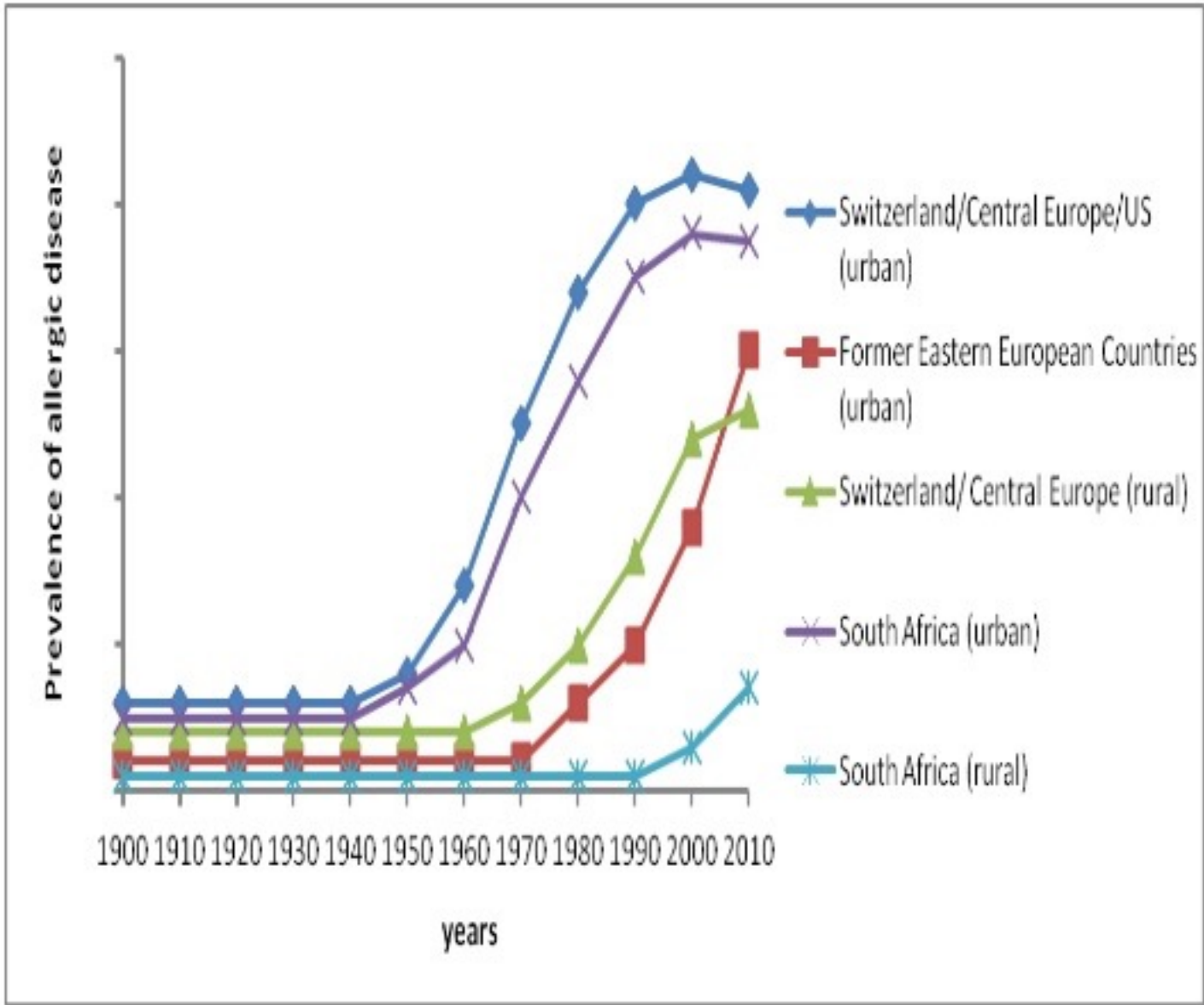
	Type I	Type II		Type III	
Immune reactant	IgE	Ila	IgG	Ilb	IgG
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Cell-surface receptor	Soluble antigen	
Effector mechanism	Mast-cell activation	Complement, FcR <sup>+</sup> cells (phagocytes, NK cells)	Antibody alters signaling	Complement, Phagocytes	
					
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (eg, penicillin)	Chronic urticaria (antibody against FCεR1α)	Serum sickness, Arthus reaction	

Figure 12-2 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

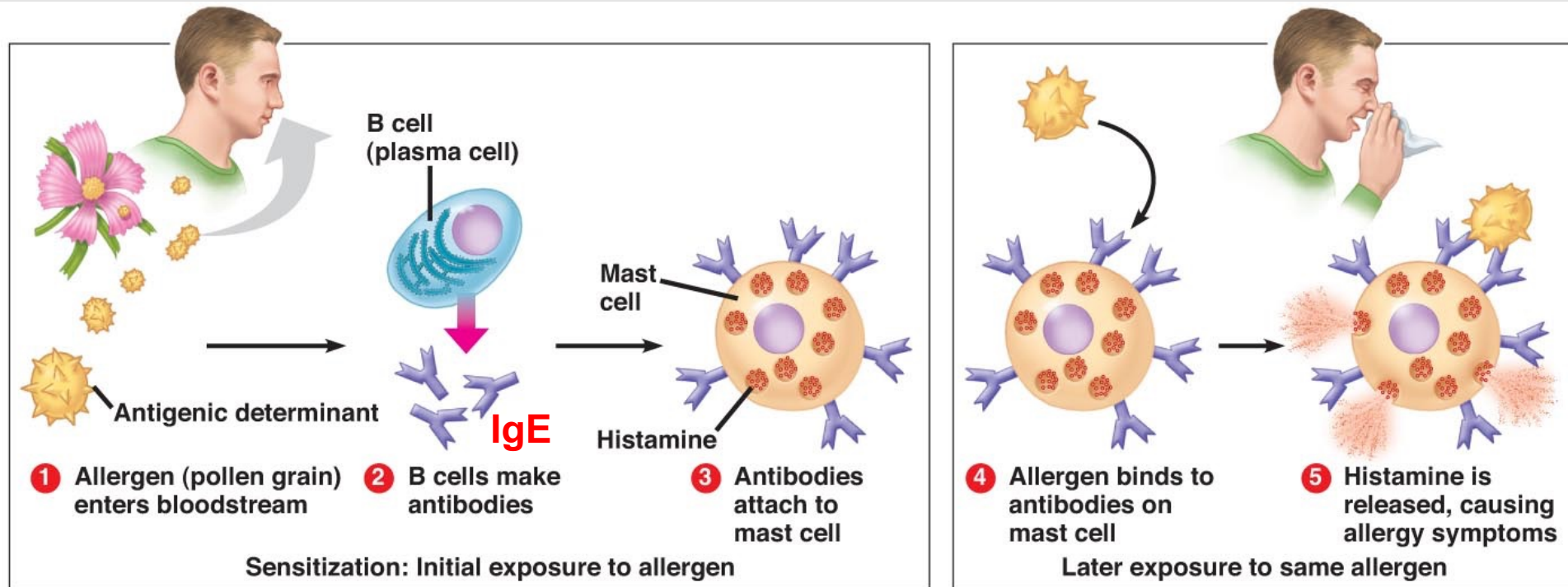
	Type IV		
	IVa	IVb	IVc
Immune reactant	T <sub>H</sub> 1 cells	T <sub>H</sub> 2 cells	CTL
Antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism	Macrophage activation	IgE production, Eosinophil activation, Mastocytosis	Cytotoxicity
	<p>IFN-<math>\gamma</math> T<sub>H</sub>1</p> <p>chemokines, cytokines, cytotoxins</p>	<p>IL-4 IL-5 T<sub>H</sub>2 eotaxin</p> <p>cytotoxins, inflammatory mediators</p>	<p>CTL</p>
Example of hypersensitivity reaction	Contact dermatitis, tuberculin reaction	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis	Contact dermatitis

Figure 12-2 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



**I. típusú, azonnali  
hiperszenzitivitás;  
Allergia, Atópia**

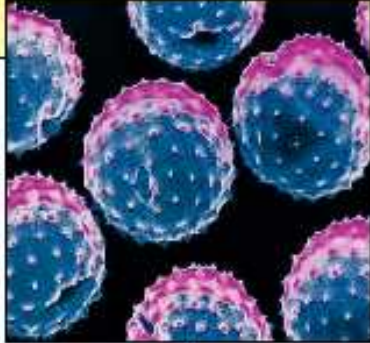



# Allergy mechanism





# Allergének

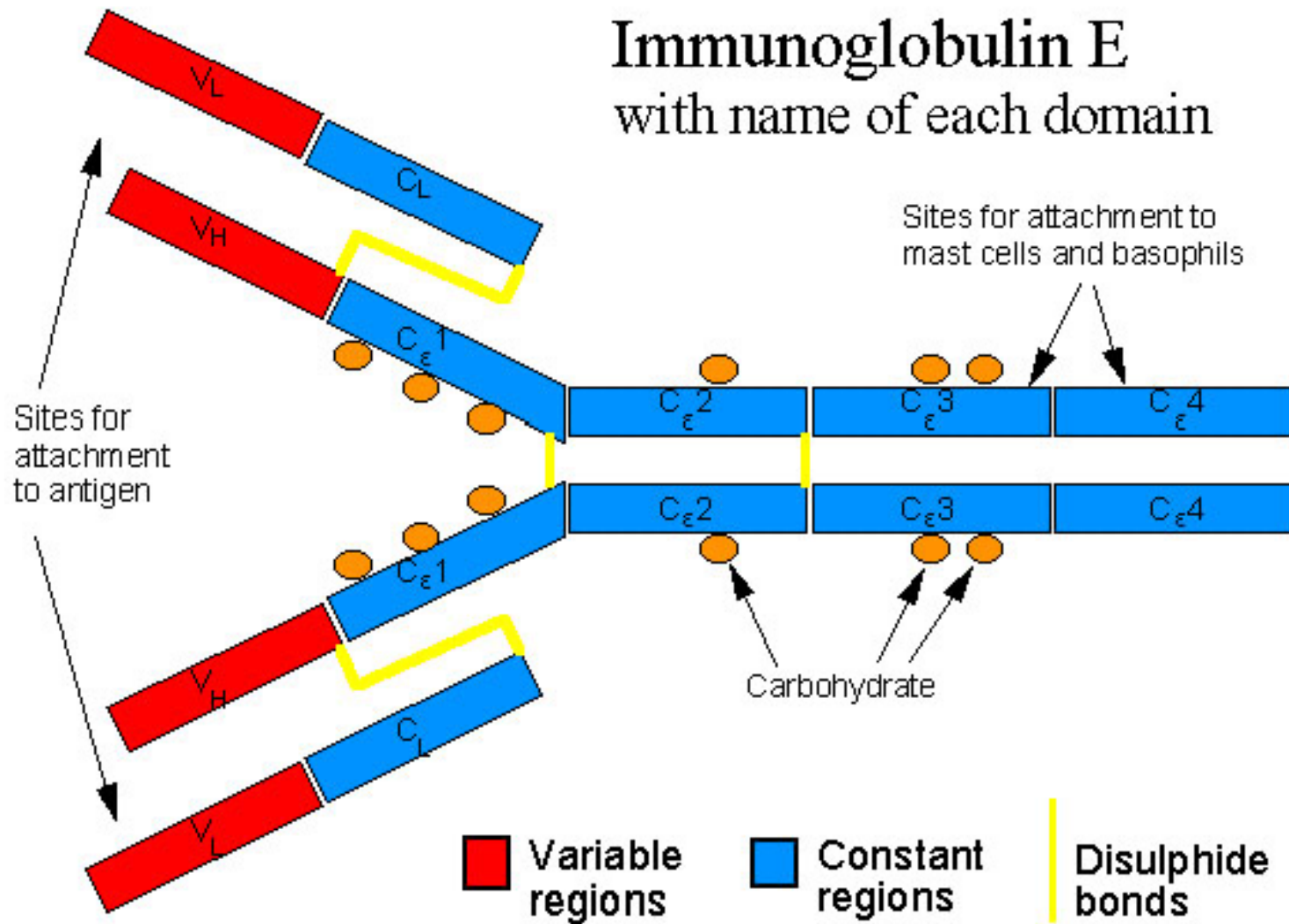
Figure 10.1a

Common sources of allergens		
<b>Inhaled materials</b> Plant pollens Dander of domesticated animals Mold spores Feces of very small animals eg house dust mites	 pollen	 house dust mite
<b>Injected materials</b> Insect venoms Vaccines Drugs Therapeutic proteins	 wasp	 drugs

© 2000 Garland Publishing/Elsevier Science

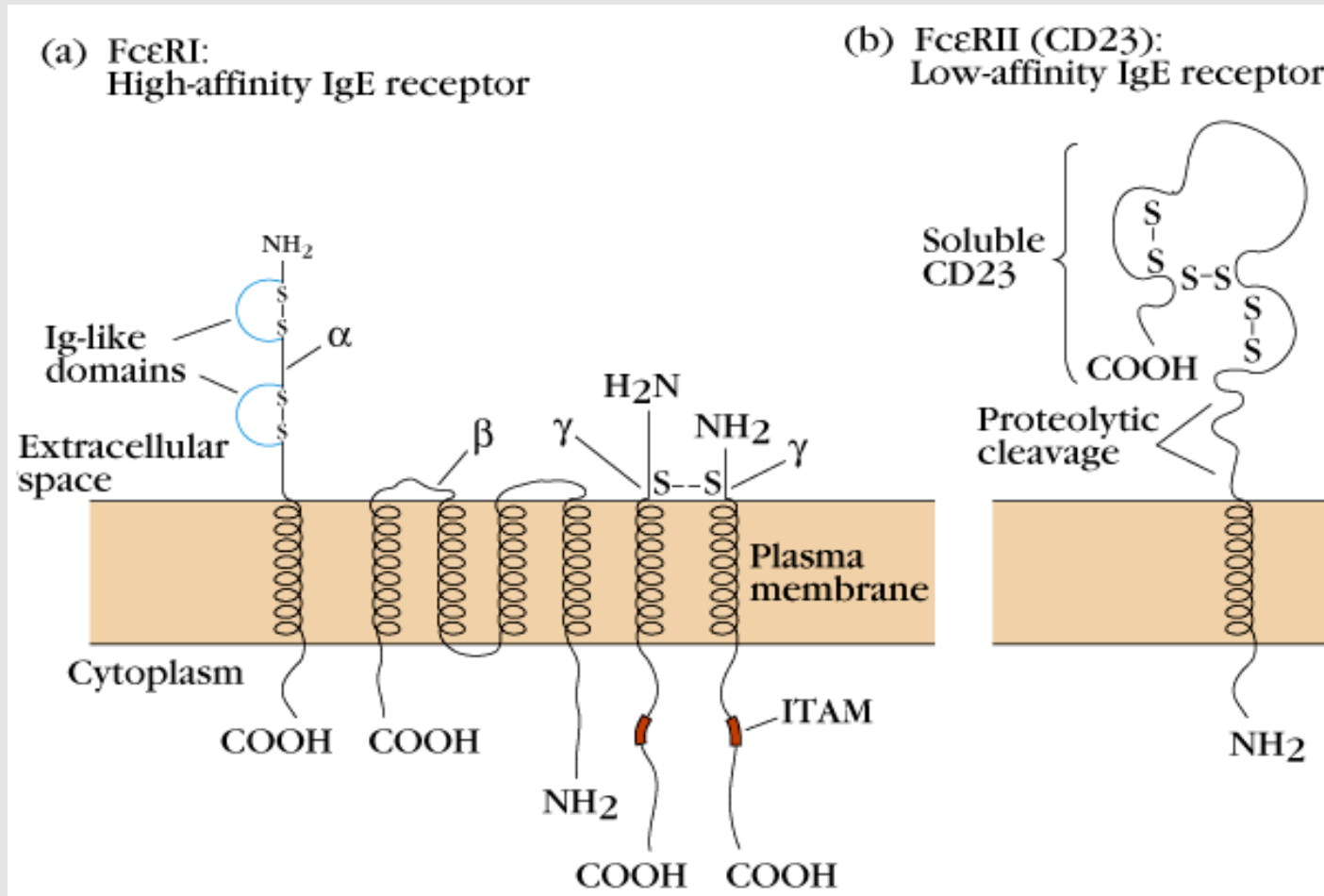
Food antigens (milk, soy, gluten, nuts, additives etc.)

# Immunoglobulin E with name of each domain





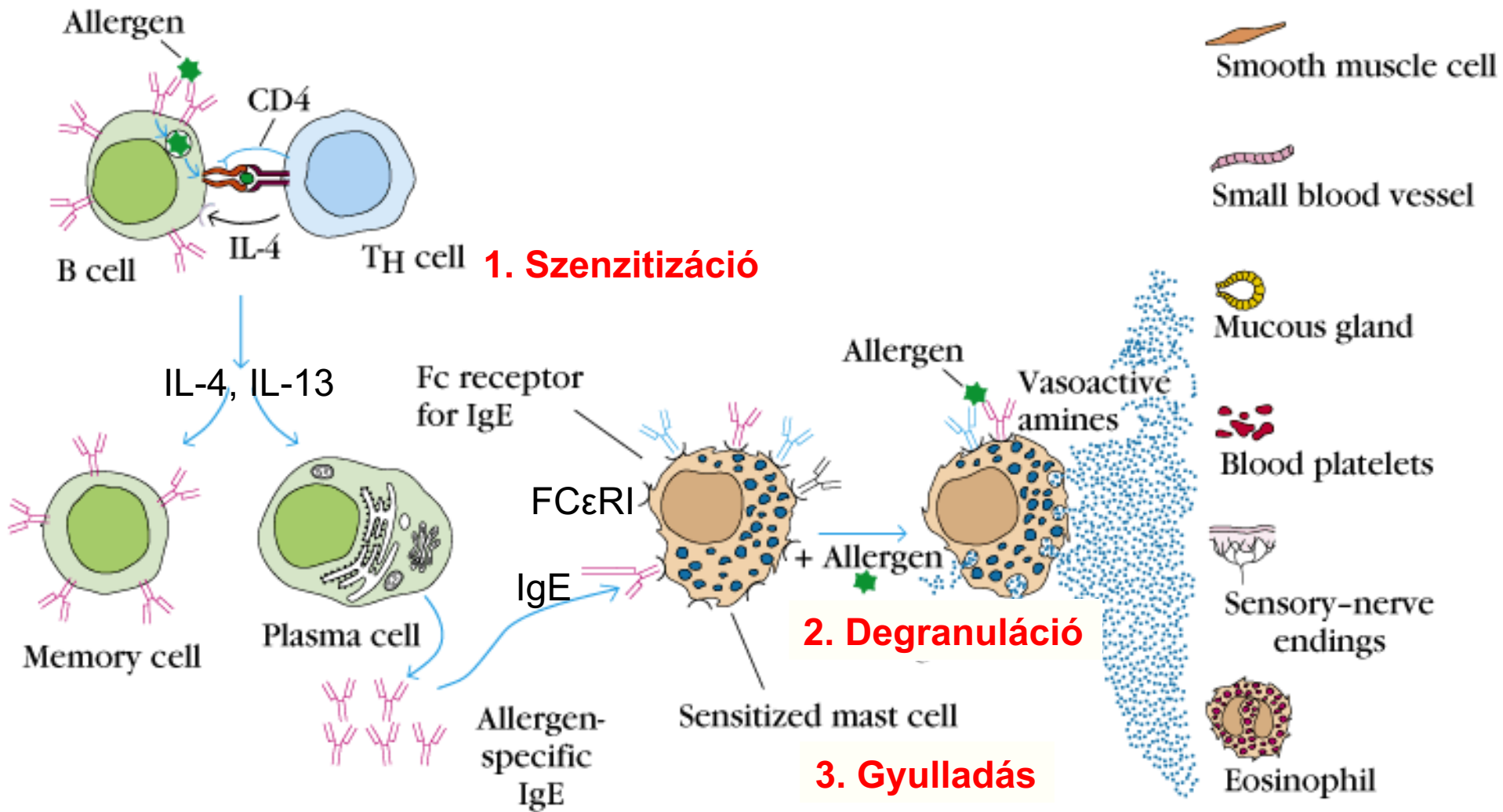
# IgE-receptorok



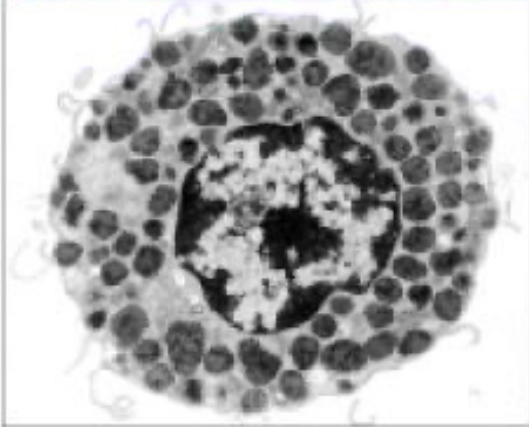
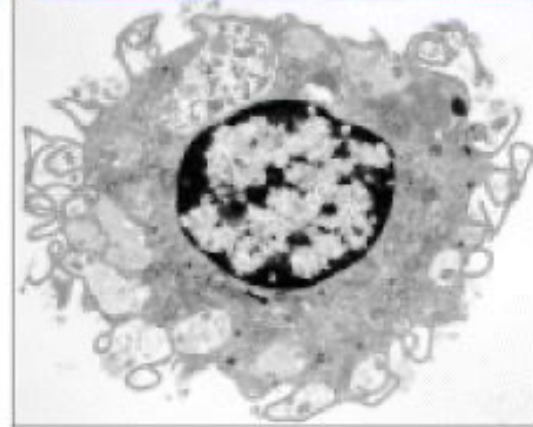
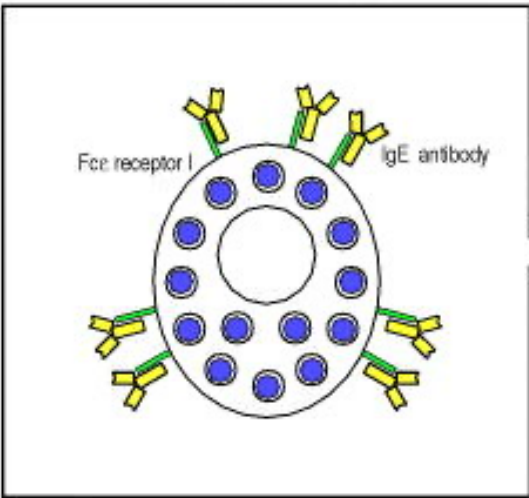
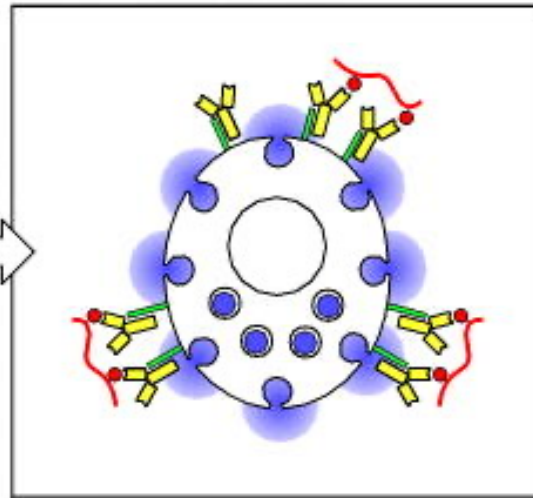
hízósejtek, basophil gr,  
aktivált eosinophil gr

eosinophil gr,  
follikuláris B sejtek

# Az I. típusú hiperszenzitivitás mechanizmusa



# A hízósejtek degranulációja

nyugvó hízósejt	aktivált hízósejt
	
	
<p>Resting mast cell contains granules containing histamine and other inflammatory mediators</p>	<p>Multivalent antigen cross-links bound IgE antibody, causing release of granule contents</p>

# Az azonnali hiperszenzitivitás humorális mediátorai

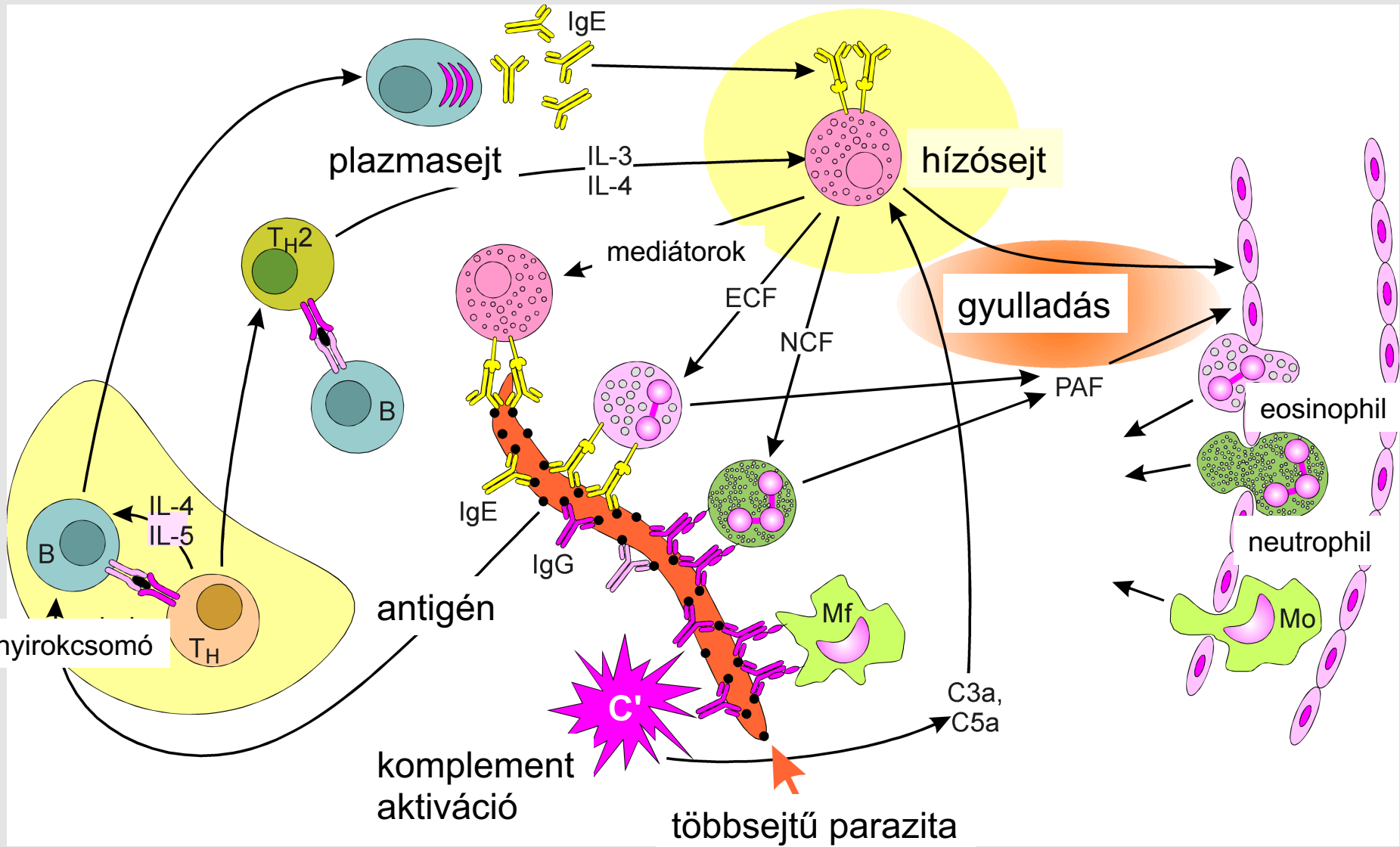
## A granulumokban tárolt mediátorok

hisztamin	bronchokonstrikció, nyákszekréció, vazodilatáció, érpermeabilitás
triptáz	proteolízis
kininogenáz	kininek és vazodilatáció, érpermeabilitás, ödéma
ECF-A (tetrapeptidek)	eosinofilek és neutrofilek vonzása

## Újonnan termelt mediátorok

leukotrién B <sub>4</sub>	bazofilek vonzása
leukotrién C <sub>4</sub> , D <sub>4</sub>	hisztaminhoz hasonló, de ~1000x erősebb
prostaglandin D <sub>2</sub>	ödéma és fájdalom
PAF	vérlemezke aggregáció és heparin elválasztás: mikrotrombusok

# Az IgE válasz fiziológiás szerepe: paraziták elleni védelem



*Shistosoma mansoni* (bilharzia)

# I. típusú betegségek

- Szisztémás anafilaxia - anafilaxiás sokk
- Allergiás nátha (=„szénanátha”)
- Allergás kötőhártyagyulladás
- Allergiás asthma
- Urtikária
- Ekcéma (atópiás dermatitis)



# Allergia – Környezeti faktorok

Az atópás allergia és asthma gyakoribb a gazdaságilag fejlettebb országokban.

- változás a korai gyermekkori fertőzésekben („**Higénia-elmélet**” / „**Öreg barátok elmélet**”)
- **Környezetszennyezés** (ipari levegőszennyezés, közlekedés)
- Megváltozott allergén koncentrációk
- Megváltozott **táplálkozás** (vegyszerek)
- Bélbaktériumok megváltozott összetétele (**mikrobióta**)

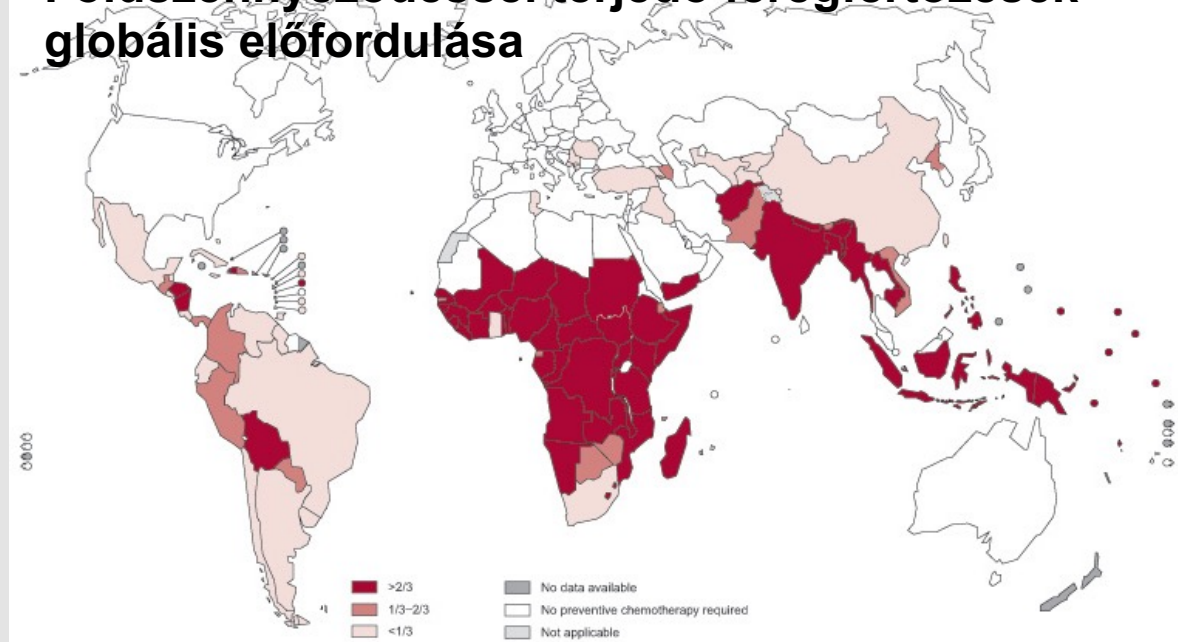


## Az allergás nátha globális előfordulása



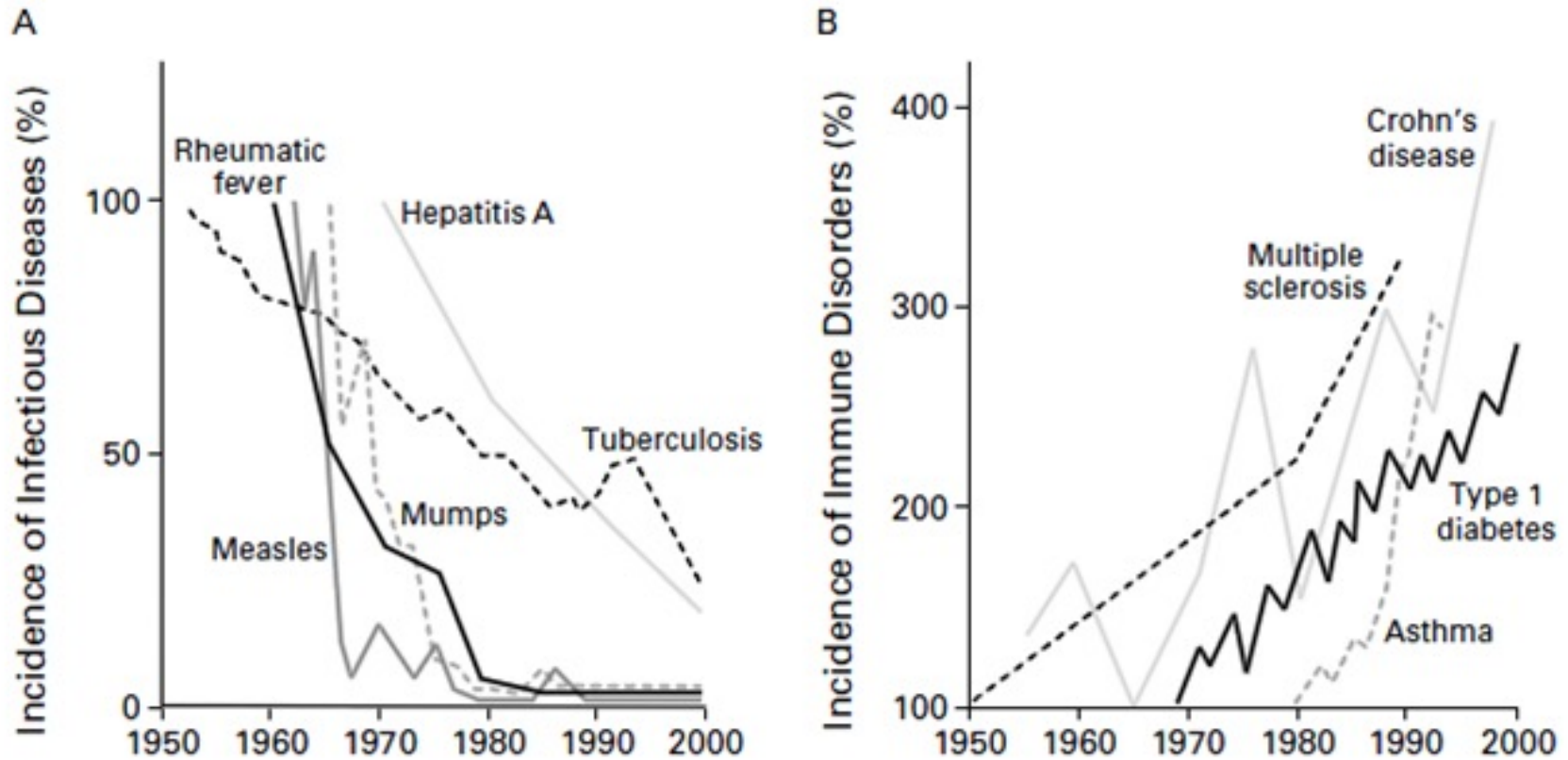
## Higiénia-teória

## Földszennyezéssel terjedő féregfertőzések globális előfordulása



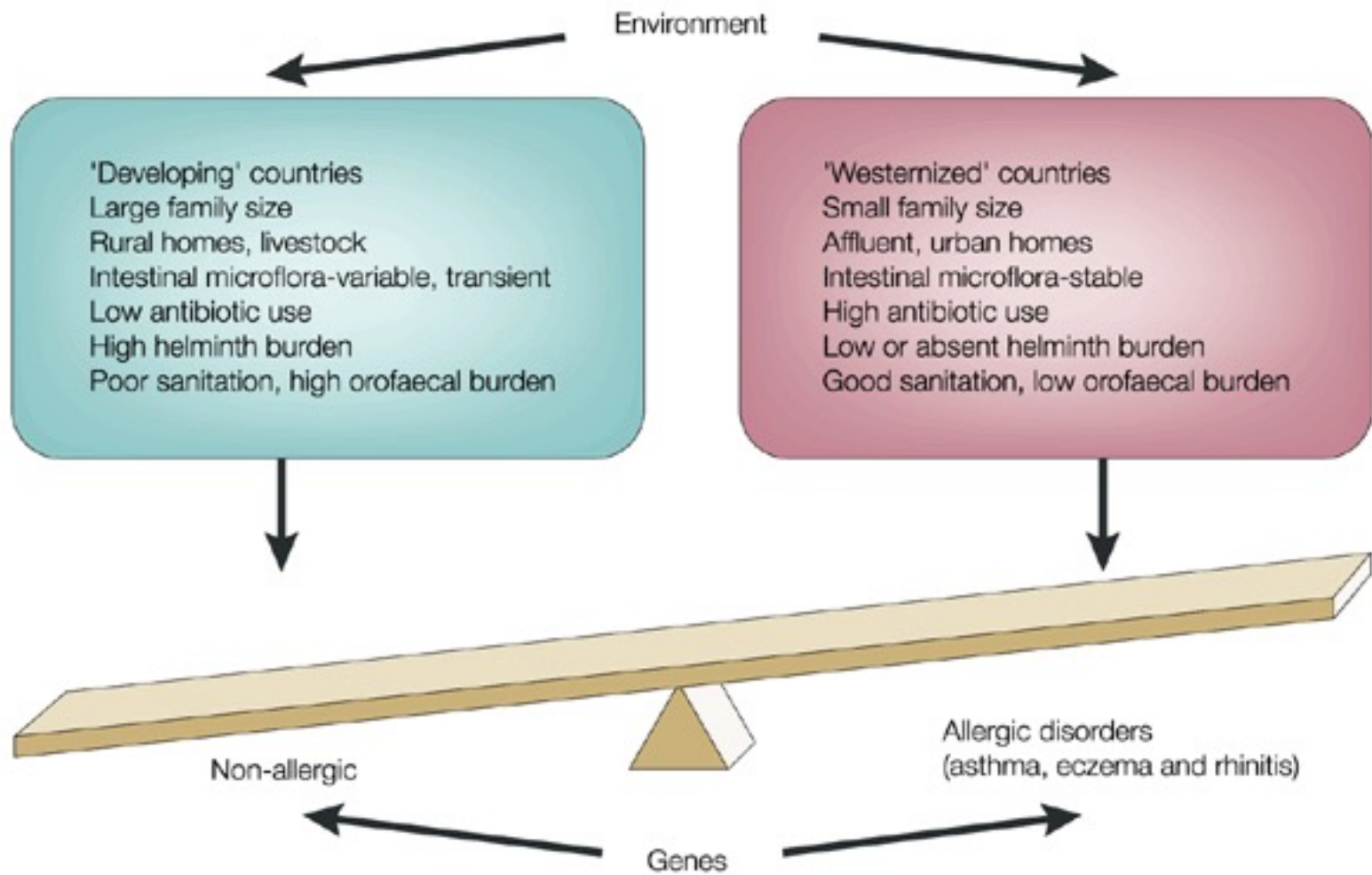


# Higiéncia-teória



**Figure 1.** Inverse Relation between the Incidence of Prototypical Infectious Diseases (Panel A) and the Incidence of Immune Disorders (Panel B) from 1950 to 2000.

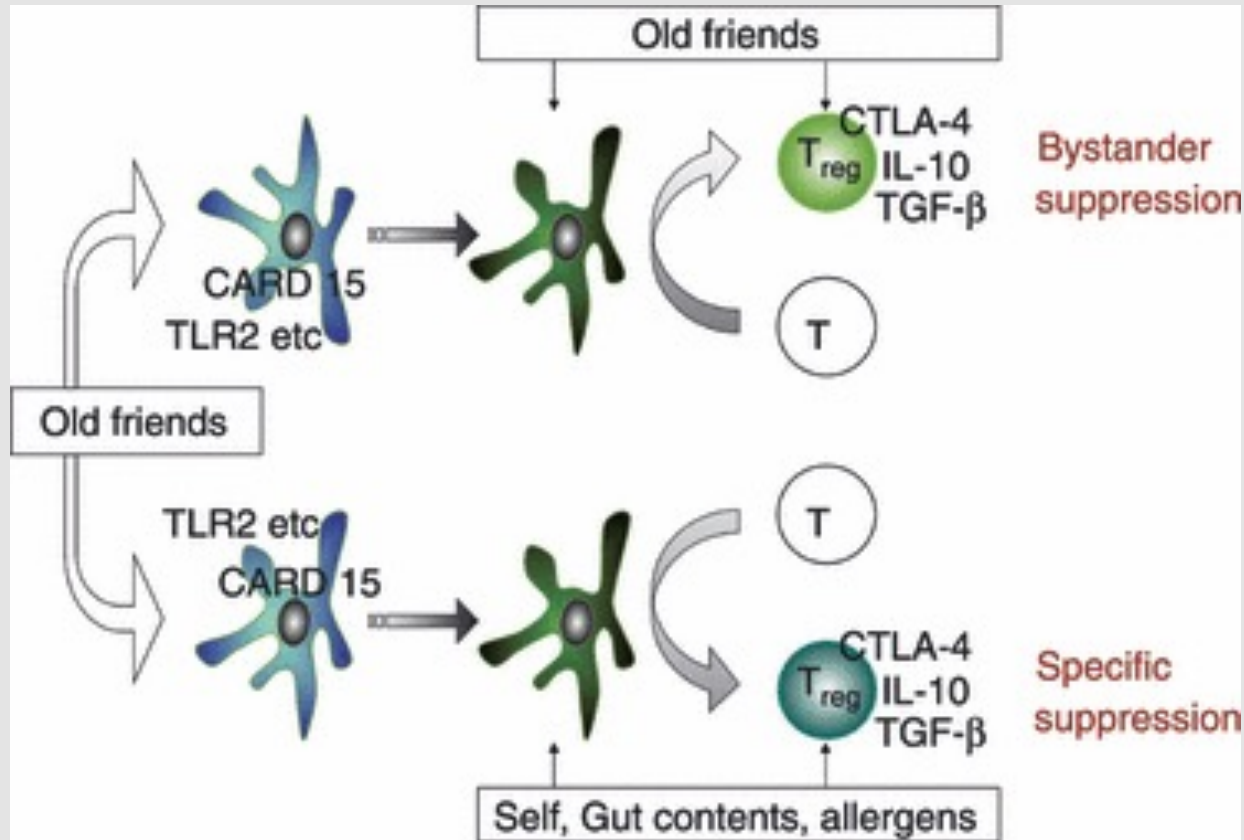
# Higiénia-teória



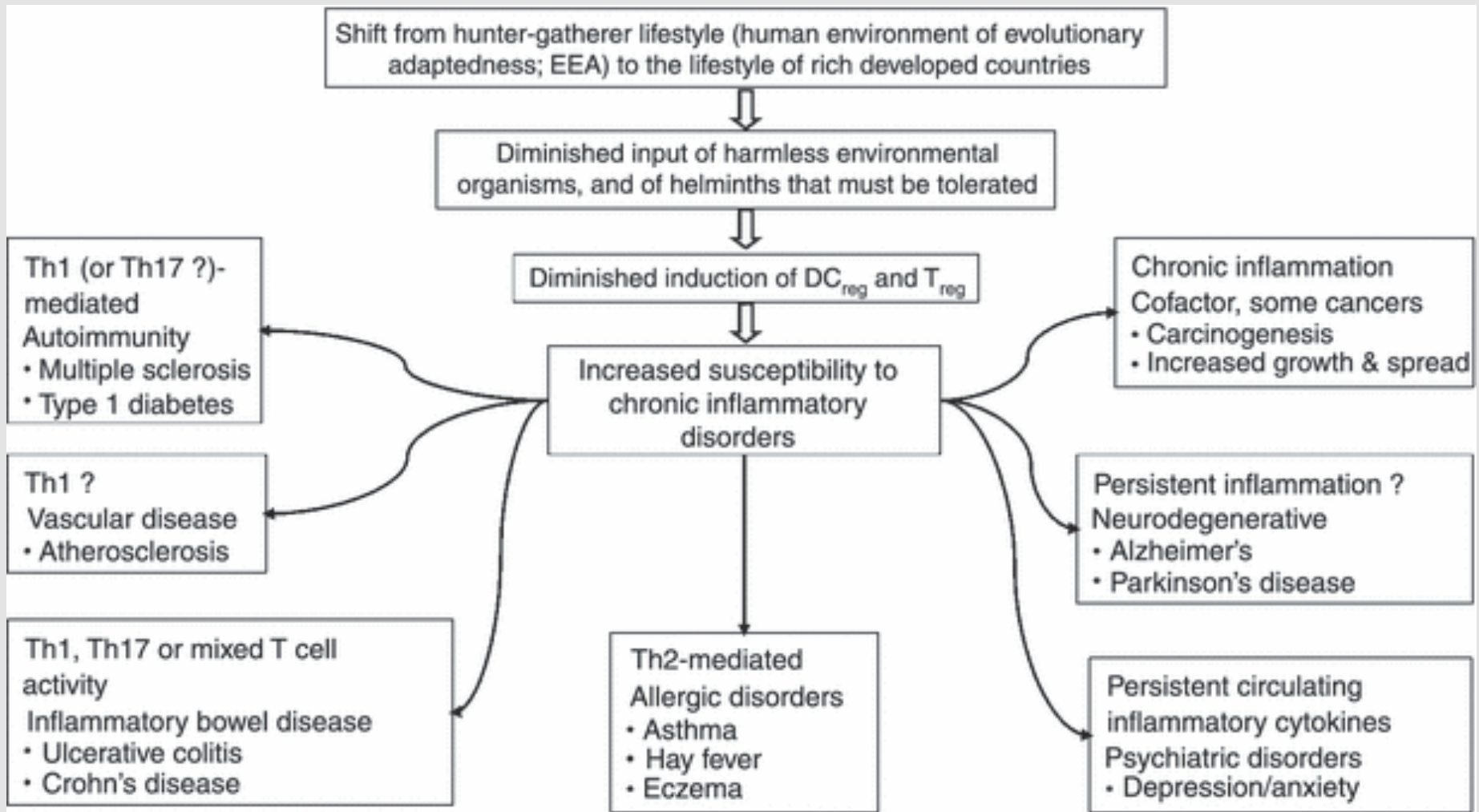
Nature Reviews | Immunology

# Öreg barátok hipotézis

“Öreg barátok”=olyan élőlények pl. paraziták, környezeti szaprofiták, amelyek az emlősök evolúciója során jelen voltak.



In: Review series on helminths, immune modulation and the hygiene hypothesis: The broader implications of the hygiene hypothesis. *Immunology*, Volume 126, Issue 1, pages 3-11, 8 DEC 2008 DOI: 10.1111/j.1365-2567.2008.03007.x <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2567.2008.03007.x/full#f2>







# Atópia

- fokozott fogékonyság az allergiás megbetegedésekre (pl. szénanátha, asthma)
- erős IgE-válasz környezeti antigénekre
- emelkedett **IgE** és **eosinophília** a vérben
- Genetkai háttér:
  - **11q kromoszóma** – magas affinitású Fc $\epsilon$ R  $\beta$ -lánc polimorfizmus
  - **5q kromoszóma** - IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 és GM-CSF gének  
IgE izotípus váltás, eosinophil granulocytá túlélés, hízósejt osztódás
  - **IL-4 promóter** – fokozott aktivitás  
emelkedett IgE cc.
  - **IL-4-receptor**  $\alpha$ -lánc mutáció – fokozott jelátvitel

# Kezelési lehetőségek

- **Allergénmentes környezet**
- **Antihisztaminok**
- **Deszenzitizáció**
- **Membrán-stabilizáló gyógyszerek**
- **Nem-specifikus immunoszupresszió**
- **CD23 (gátló IgE receptor) - aktiváció**

# Diagnózis:



- 1. Bőrteszt**
- 2. ELISA: allergén-specifikus IgE mérése**



# **II. típusú hiperszenzitivitás**

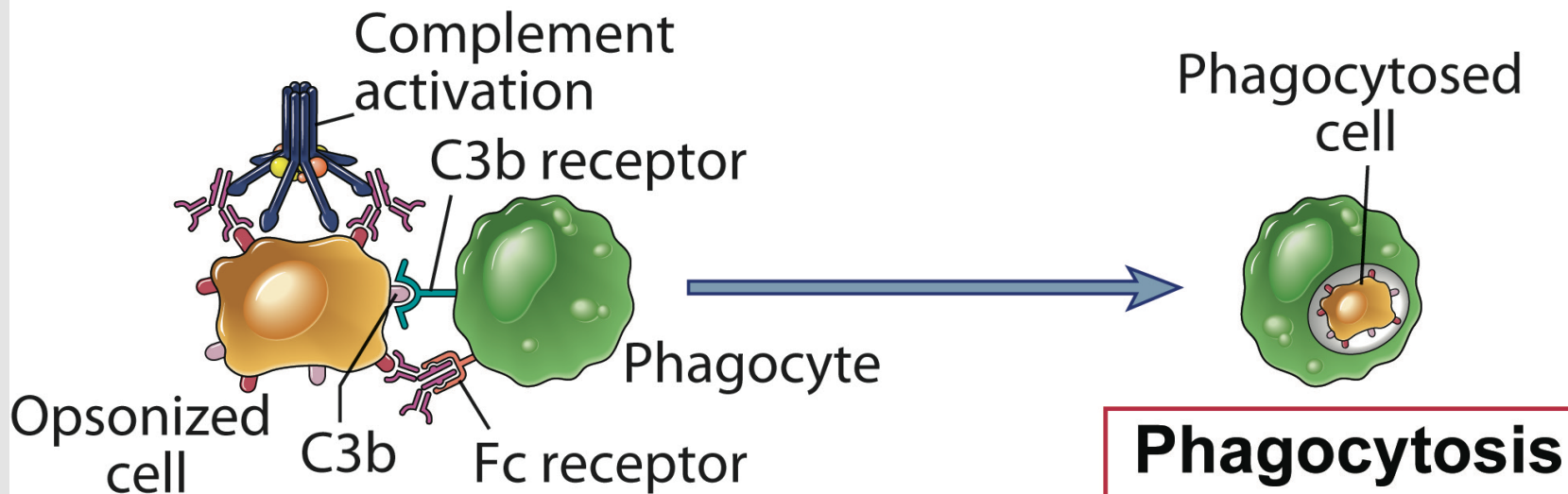
## **antitest-közvetített citotoxikus forma**

## II. Típusú betegségek

- Az **antigének** általában endogének, néha exogén kémiai anyagok (haptének), amik sejtfelszínre tudnak kötödni.
- IgG antitest
- Gyógyszerindukált - hemolitikus anémia, - Granulocitopénia, - Trombocitopénia
- **Diagnózis:** keringő antitestek és immunfluoreszcencia a lézióból származó biopszián
- **Kezelés:** gyulladáscsökkentők és immunszuppresszánsok

## II. típusú hiperszenzitivitás (1)

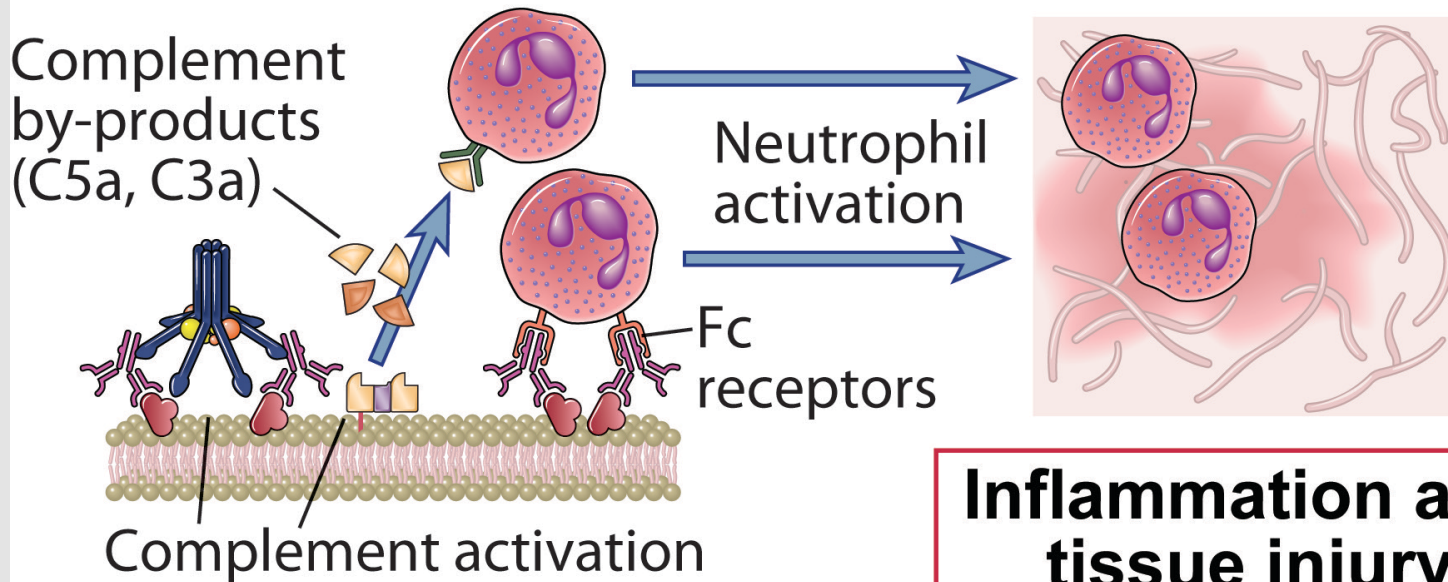
### Opszonizáció és fagocitózis



## II. típusú hiperszenzitivitás (2)

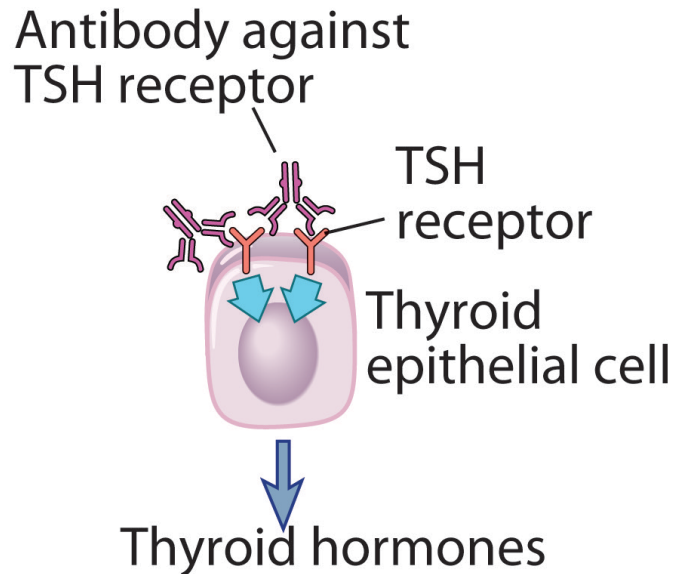
### ADCC és komplement-közvetített lízis

#### Complement- and Fc receptor – mediated inflammation



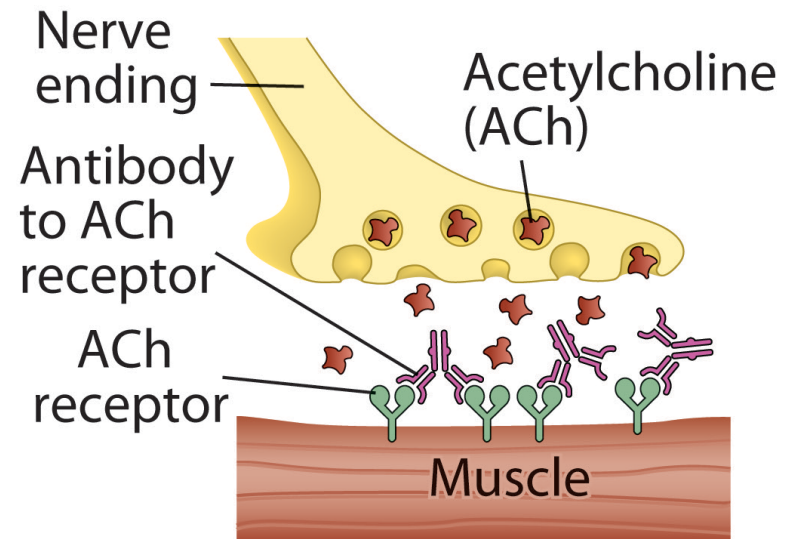
## II. típusú hiperszenzitivitás (3)

Abnormal physiologic responses without cell/tissue injury



**Antibody stimulates receptor without ligand**

**Graves (Basedow) disease**

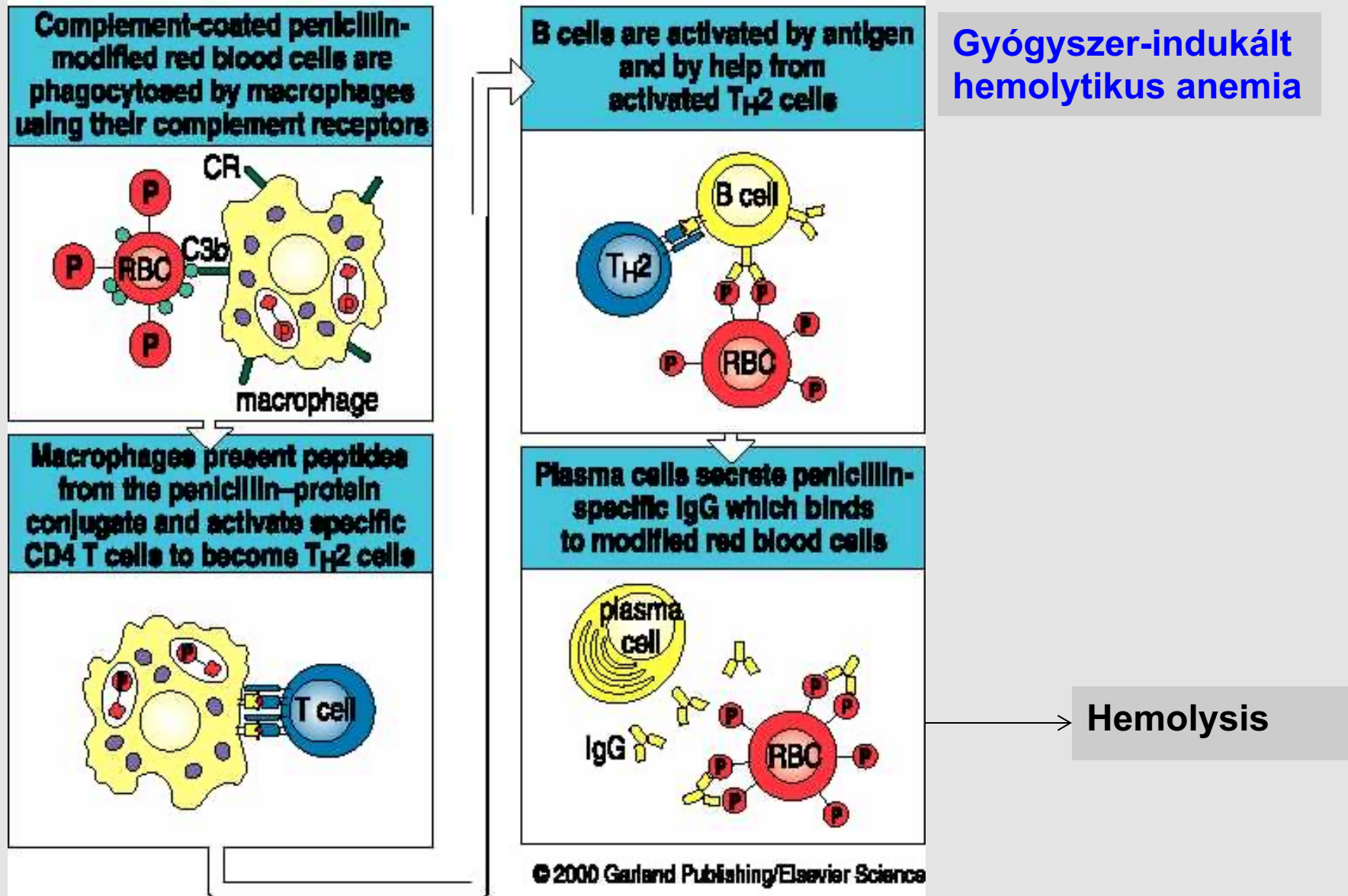


**Antibody inhibits binding of ligand to receptor**

**Myasthenia gravis**

# II. típusú hiperszenzitivitás

Figure 10.26

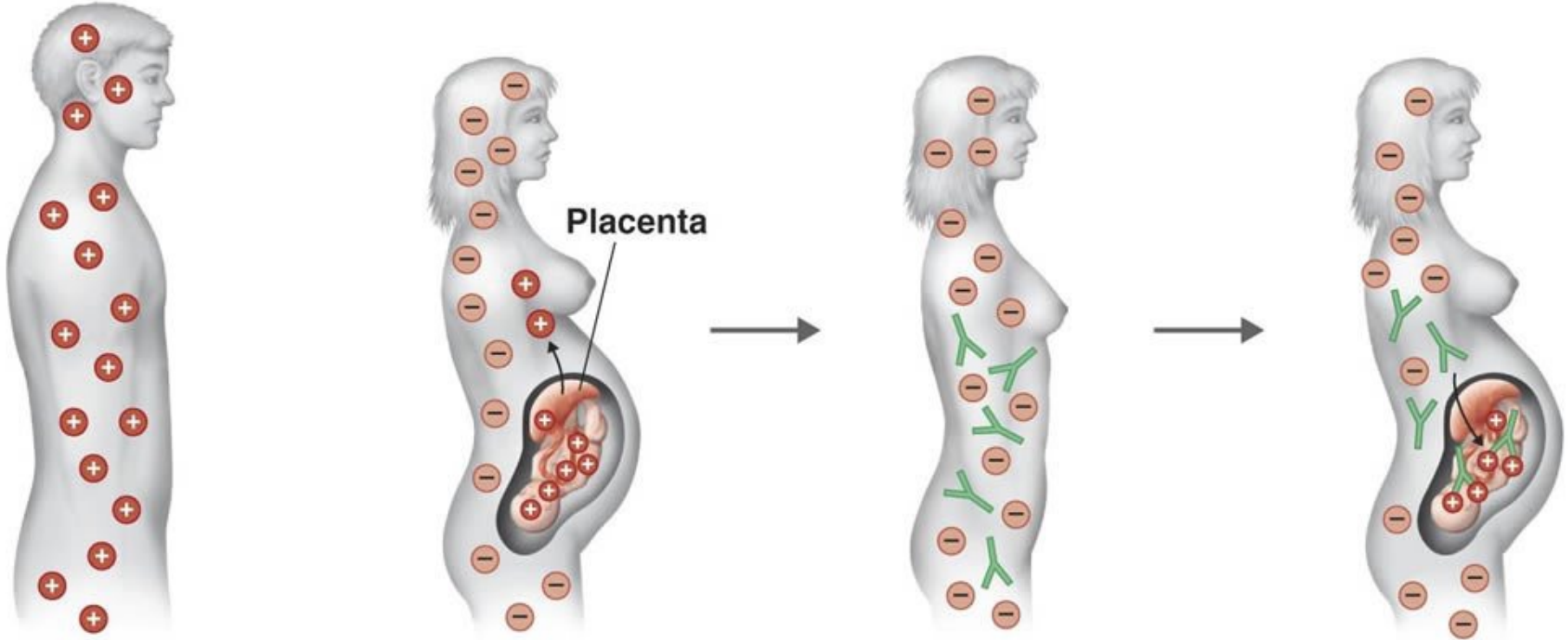


Gyógyszer-indukált hemolytikus anémia

Hemolysis



# Rh inkompatibilitás



**1** Rh<sup>+</sup> father.

**2** Rh<sup>-</sup> mother carrying her first Rh<sup>+</sup> fetus. Rh antigens from the developing fetus can enter the mother's blood during delivery.

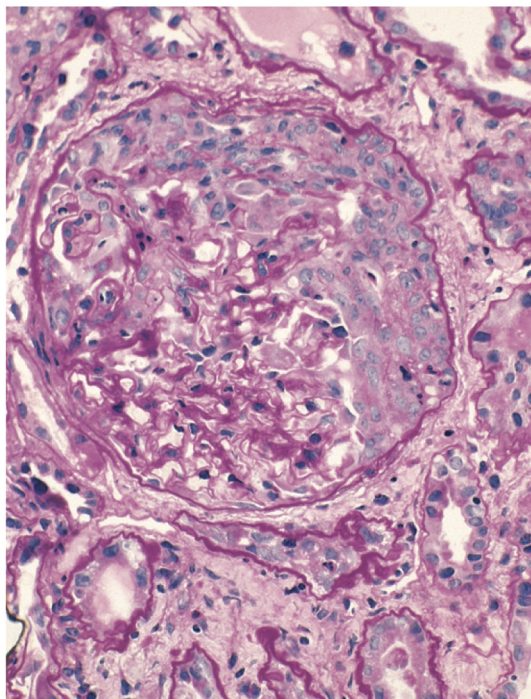
**3** In response to the fetal Rh antigens, the mother will produce anti-Rh antibodies.

**4** If the woman becomes pregnant with another Rh<sup>+</sup> fetus, her anti-Rh antibodies will cross the placenta and damage fetal red blood cells.

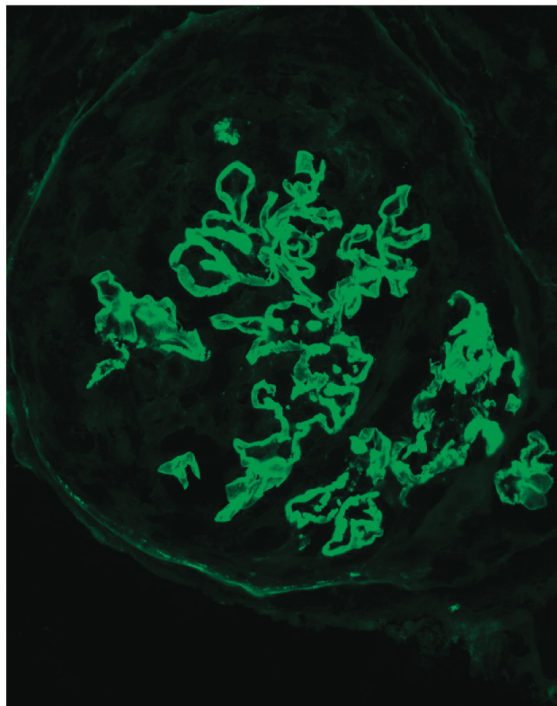
# Antitest-közvetített Glomerulonephritis (1)

## Goodpasture-szindróma

Anti-basement membrane antibody-mediated glomerulonephritis



Light microscopy



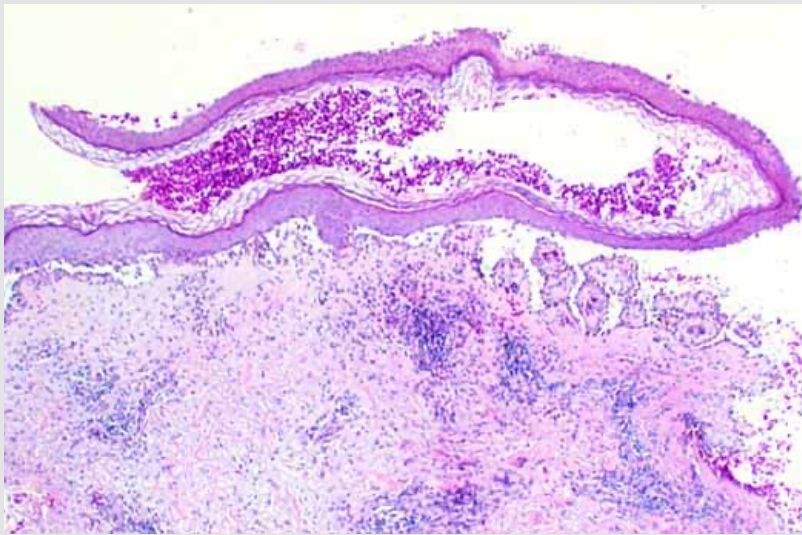
Immunofluorescence

A pathológiás elváltozás antitesteket, komplementet és neutrophileket tartalmaz.

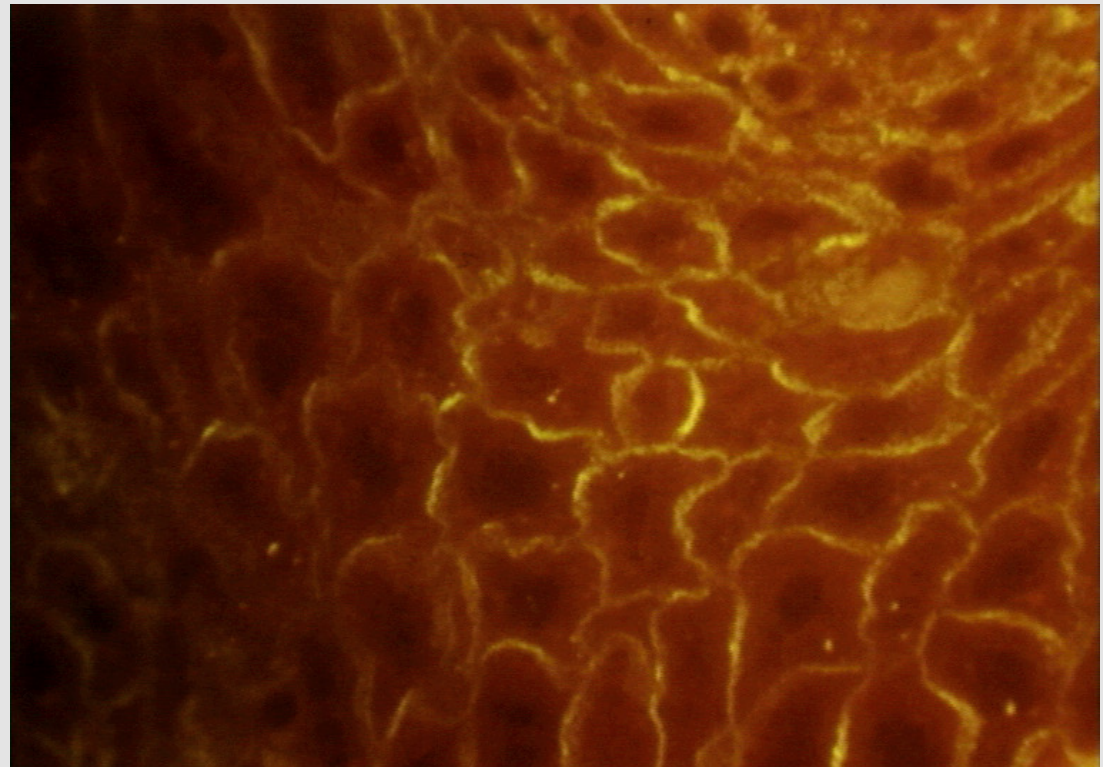
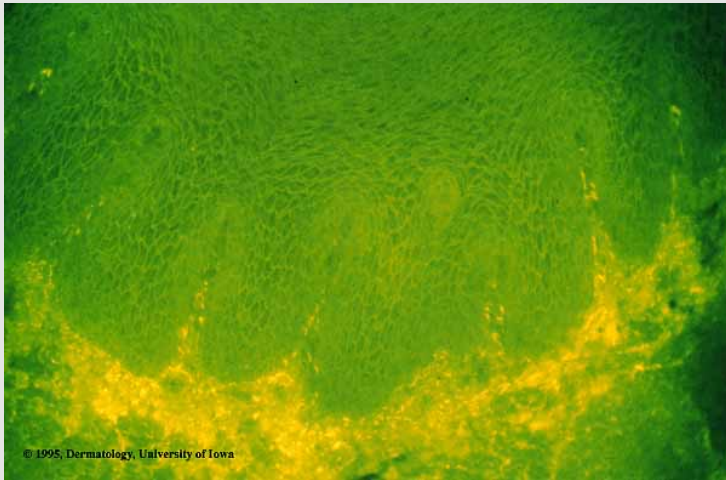
**Sima, lineáris festődés.**



# Pemphigus vulgaris



Célantigén: bőr intercelluláris  
fehérjék: kadherin,  
dezmoszóma  
Tünetek: hólyagok a bőrön



# **III. típusú hiperszenzitivitás**

**Immunkomplex betegség**

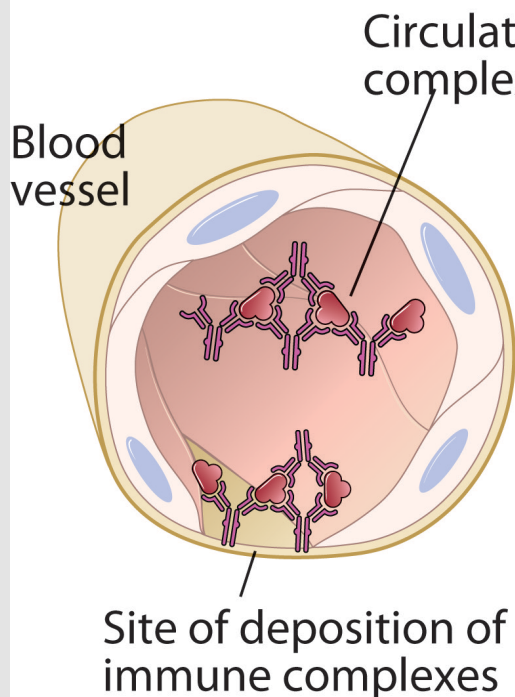
# III. típusú hiperszenzitivitás

- **Immunkomplex betegség**
- Az **antigének** exogének (krónikus bakteriális, virális vagy parazita fertőzés) vagy endogén szöveti molekulák (Autoimmun betegségek)
- **Az antigének oldottak.** A kóros elváltozás antitestet és komplement faktorokat tartalmaz.
- A **szövetkárosodást** neutrofilek (gyulladás) és vérlemezkék (trombózis) okozzák.

# III. típusú hiperszenzitivitás

## Immune complex – mediated tissue injury

### Mechanism of antibody deposition



### Effector mechanisms of tissue injury

Complement- and Fc receptor – mediated recruitment and activation of inflammatory cells



Neutrophil granule enzymes, reactive oxygen intermediates

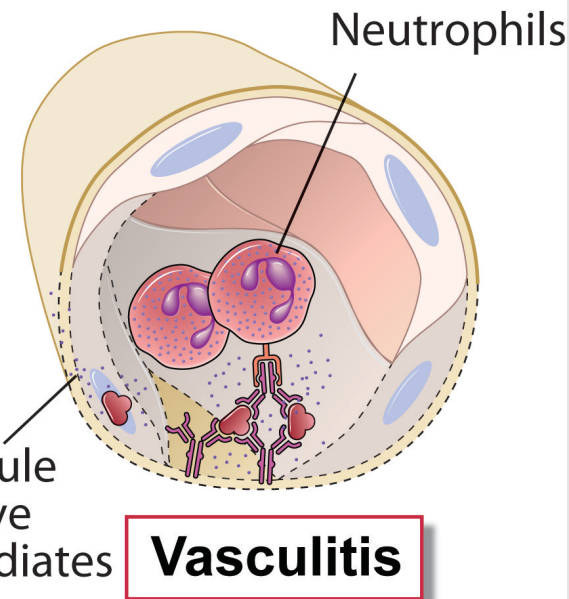


Fig. 18-1B

# Betegségek

- **Oldott immunkomplexek** váltják ki. A betegség kimenetelét az immunkomplexek mérete határozza meg.
- lehet **általános** (pl. szérumbetegség) vagy **szerv specifikus**:

Bőr (SLE, Arthus-reakció)

Tüdő (Aspergillosis, Farmertüdő)

Erek (Polyarteritis)

Végtagok (RA)

Vesék (lupus Nephritis)

- **3-10 óra** szükséges a kifejlődéséhez

**A **diagnózishoz** ki kell mutatni az immunkomplexeket szövetbiopsziából.**

**Granuláris festődés jellemző.**

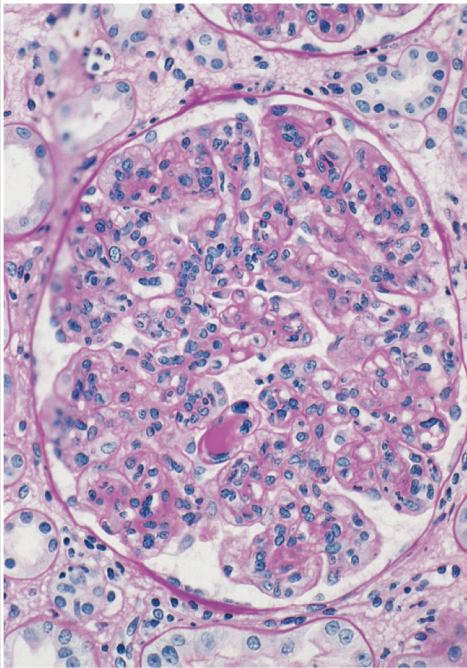
**Immunkomplexek és alacsony komplement koncentráció a szérumban.**

**Arthus-reakció: Immunkomplex-közvetített vasculitis**

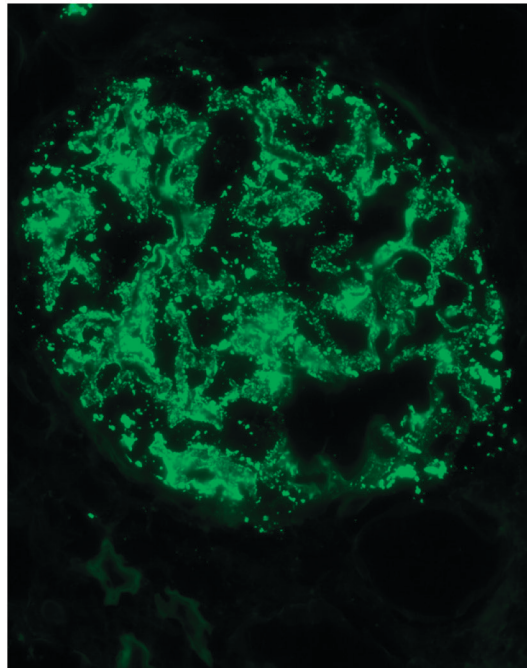


# Antibody-mediated Glomerulonephritis (2)

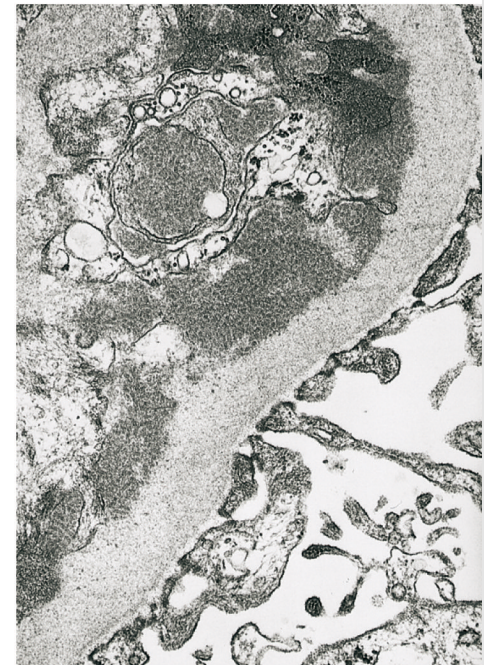
## Immune complex-mediated glomerulonephritis



Light microscopy



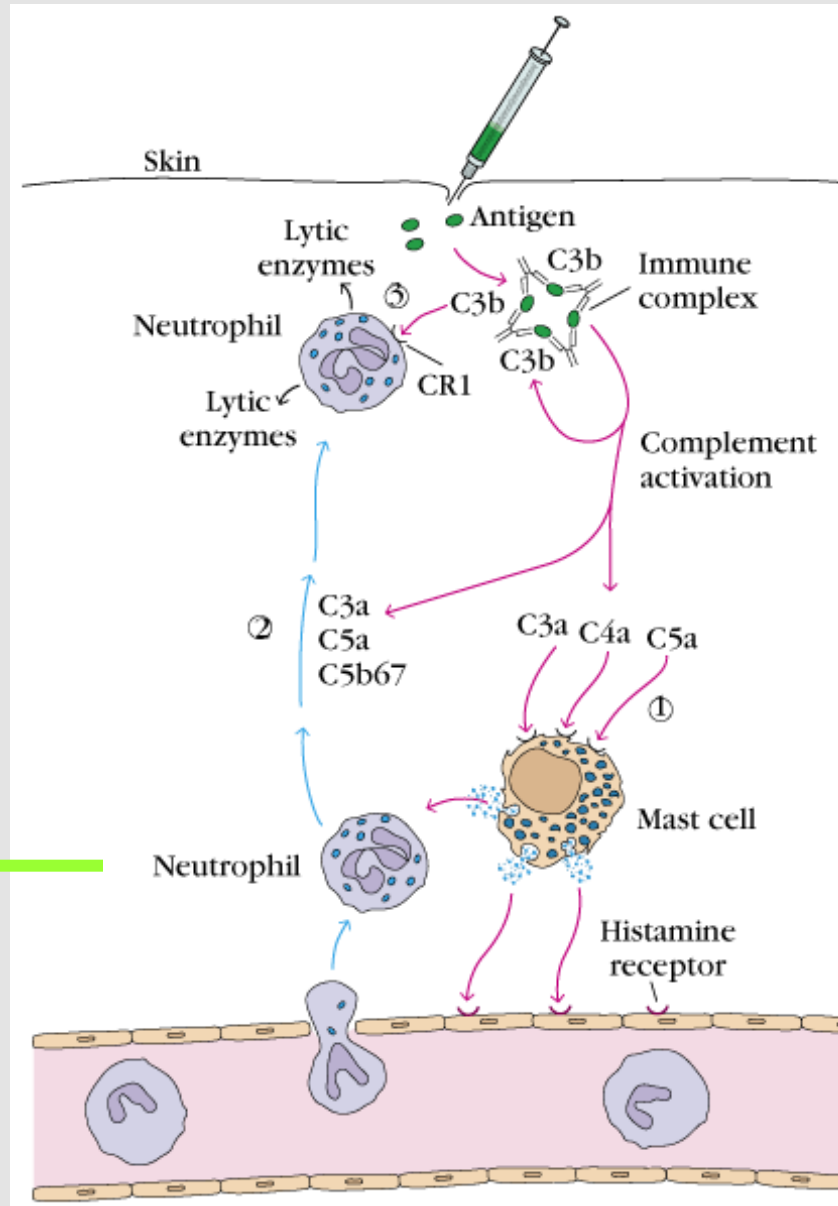
Immunofluorescence



Electron microscopy

Fig. 18-3B

# III. típusú hiperszenzitivitás



Helyi gyulladás

vasculitis

# III. Típusú betegségek

Betegség	Tünet	Kezelés
<b>Szérumbetegség (GN, Arthritis, Vasculitis)</b>	láz, végtagfájdalom, dermatitis, lymphadenopathia, proteinuria, tüdőelégtelenség	Immunkomplex eltávolítás, szervtámogató kezelések
<b>Polyarteritis nodosa</b>	Fájdalmak a test különböző részein, magas vérnyomás	Immunszupresszió
<b>SLE, RA</b>	Polyarthralgia (végtagfájdalom), arc pirosság (bőrgyulladás), tüdő- és veseelégtelenség	Immunszupresszió
<b>allergiás bronchopulmonáris Aspergillosis</b>	Asthma, visszatérő láz, mellkasi fájdalom	Kortikoszteroidok a gyulladás ellen
<b>Néhány rákbetegség</b>	A szérumbetegséghez hasonló	Tumoreltávolítás

# **IV. típusú hiperszenzitivitás**

**Késői típusú (DTH)**

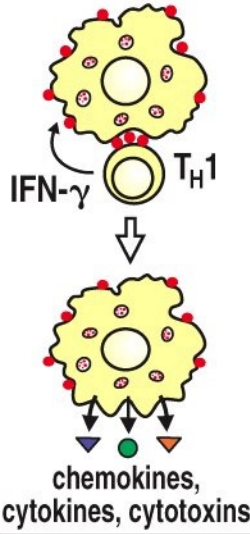
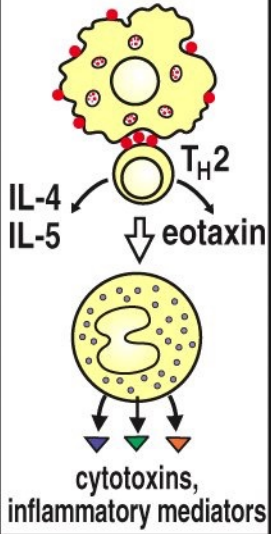
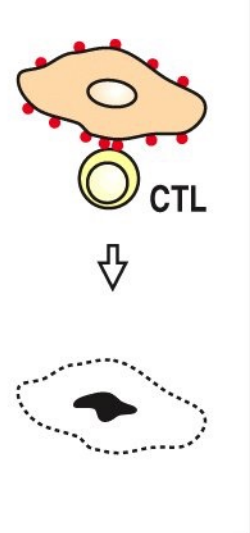
	Type IV		
Immune reactant	T <sub>H</sub> 1 cells	T <sub>H</sub> 2 cells	CD8+ T <sub>c</sub>
Antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism	Macrophage activation	IgE production, Eosinophil activation, Mastocytosis	Cytotoxicity
	 <p>IFN-<math>\gamma</math> T<sub>H</sub>1</p> <p>chemokines, cytokines, cytotoxins</p>	 <p>IL-4 IL-5 T<sub>H</sub>2</p> <p>eotaxin</p> <p>cytotoxins, inflammatory mediators</p>	 <p>CTL</p>
Example of hypersensitivity reaction	Contact dermatitis, tuberculin reaction	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis	Contact dermatitis

Figure 12-2 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Antigének

- Mikrobiális antigének, intracelluláris patogének
- Saját szöveti antigének
- Alloantigének (Transzplantáció)
- Kémiai anyagok (Formaldehyd, Trinitrophenol, Nickel) → Kontaktdermatitis, atópiás ekcéma



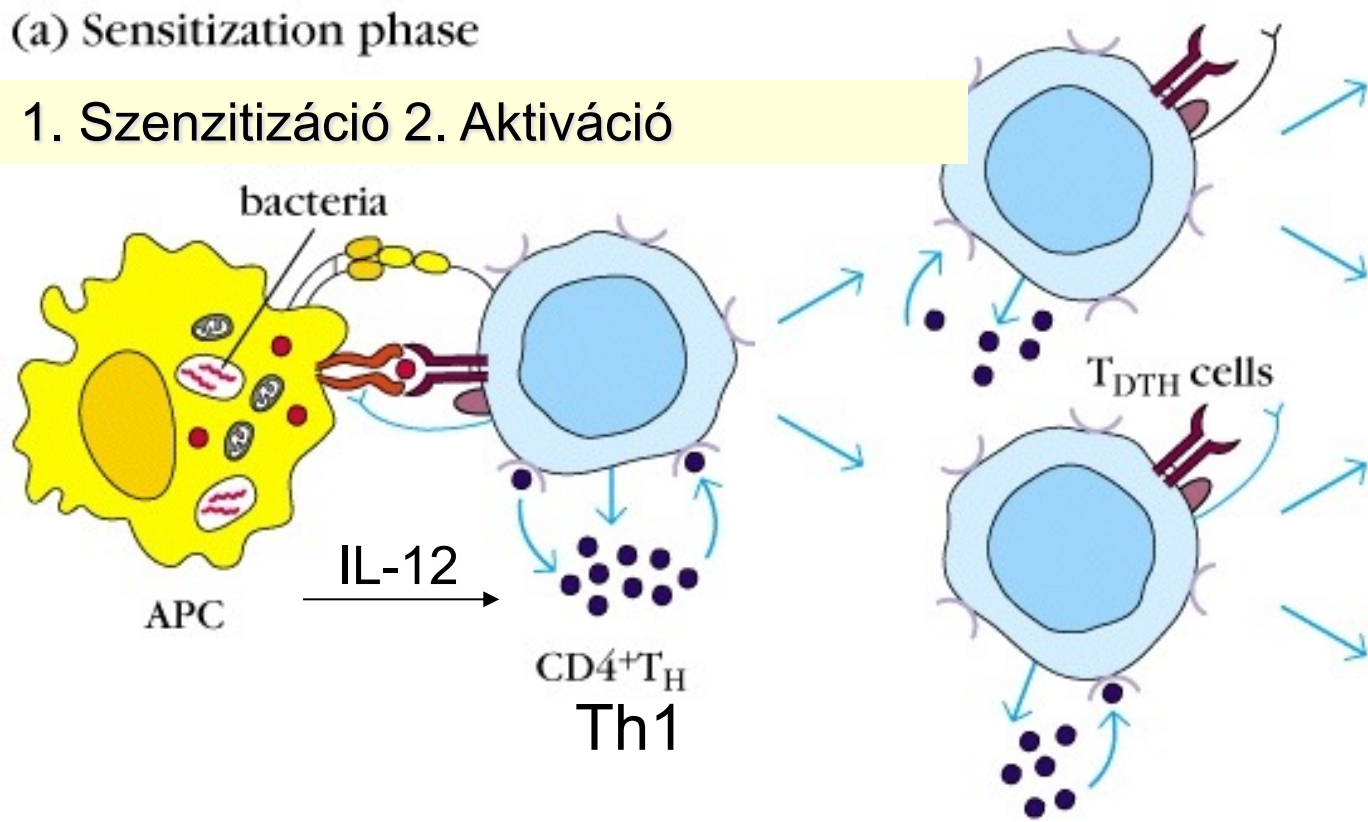
# A DTH fázisai

- Szenzibilizáció: 1-2 hétre az antigénnel való első találkozástól. APC (Langerhans-sejtek, endothelsejtek vagy makrofágok) IL-12-t termelnek és Th1-sejt differenciációt indukálnak.
- Aktiváció: Th1-aktiváció, proliferáció, ritkábban CD8+ CTL-aktiváció.
- Effektor fázis: a 2. antigéninger Th1-sejt aktivációhoz vezet, citokin szekréció (24 h), makrofágok és más nem specifikus gyulladásozó sejtek toborzása (48-72 h). Az infiltráló sejteknek csak 5%-a T sejt, 95% nem specifikus.

# A DTH 1. és 2. fázisa

(a) Sensitization phase

1. Szenzitizáció 2. Aktiváció

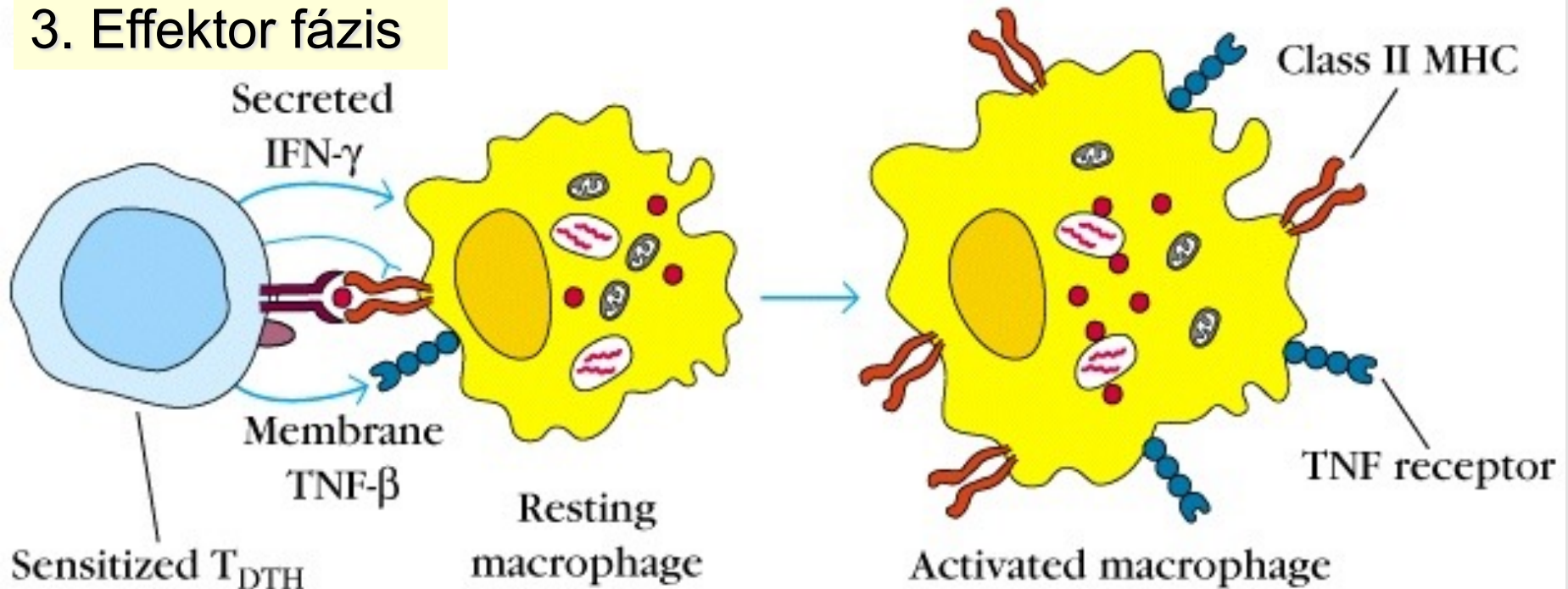


Antigen-presenting cells:  
Macrophages  
Langerhans cells

T<sub>DTH</sub> cells:  
Th1 cells (generally)  
CD8<sup>+</sup> cells (occasionally)

## A 2. találkozás az antigénnel

### 3. Effektor fázis



$T_{DTH}$  secretions:

Cytokines: IFN- $\gamma$ , TNF- $\beta$ , IL-2,  
IL-3, GM-CSF

Chemokines: IL-8, MCAF, MIF

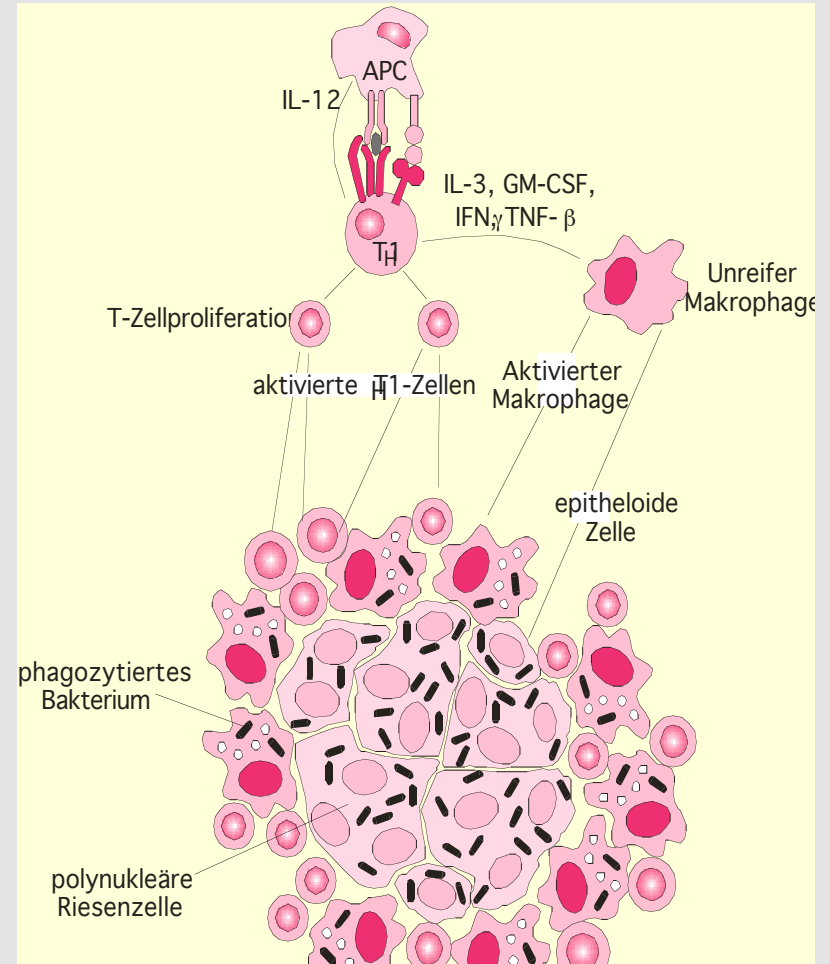
Effects of macrophage activation:

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

# A DTH 4. fázisa

- Granulomatózus-reakció: ha az intravezikuláris kórokozó túlél a sejtekben elhúzódó DTH válszt vált ki – krónikus fertőzés
- → a folyamatos makrofág aktiváció folyamatos citokin- és növekedési faktor termelés granulómaképződéshez vezet.
- Óriás sejtek, epitheloid sejtek szövetkárosodás, nekrózis, fibrózis.

## A granulóma szerkezete

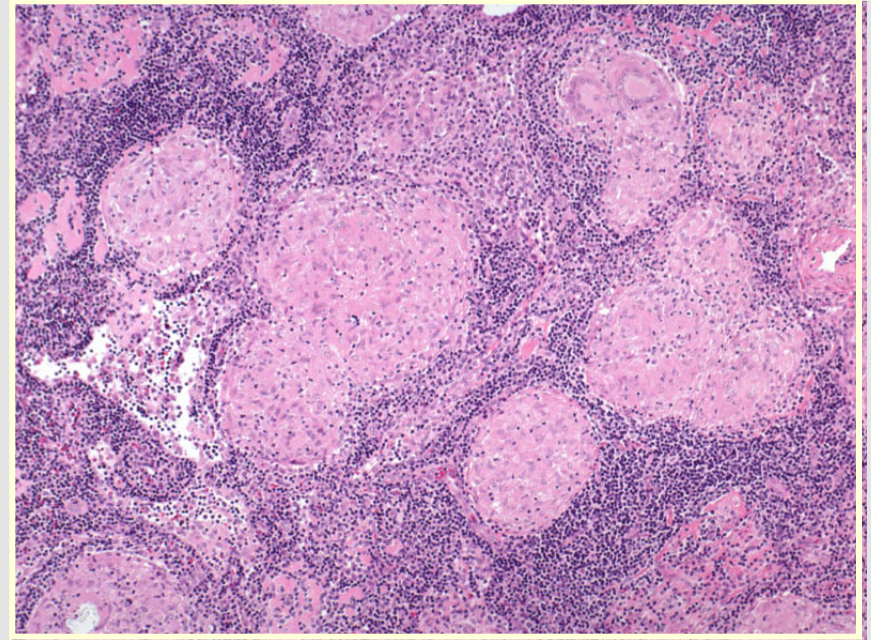


# Betegségek

- **Fertőzések:**
- intracelluláris baktériumok pl. *Mycobacterium tuberculosis*, *M. leprae*
- Virusok: *Masern*, *Herpes simplex*
- **Kontaktdermatitis, atópiás ekcéma**
- **Autoimmun betegségek:** 1. típusú Diabetes Mellitus, Arthritis, Gyulladásos bélbetegségek (IBD)
- **Kilökődés:** allogén szövetátültetés



# IV. típusú hiperszenzitivitás – Tuberkulotikus granulómák





# Kontakt dermatitis Mérges szömörce (Toxicodendron)



## A különféle típusú hiperszenzitív reakciók összehasonlítása

	I. típus (anafilaxiás)	II. típus (citotoxikus)	III. típus (immun komplex)	IV. típus (késői típus)
<b>antibody</b>	IgE	IgG, IgM	IgG, IgM	Nincs
<b>antigén</b>	Exogén	sejtfelszíni	oldott	szövet & szerv
<b>válasz idő</b>	15-30 perc	percek-órák	3-8 óra	48-72 óra
<b>megjelenés</b>	hirtelen	lízis és nekrozis	erythema és ödéma, nekrozis	erythema és induráció
<b>szövettan</b>	bazofilek és eozinofilek	antitest és komplement	komplement és neutrofilek	monociták és limfociták
<b>átvihető</b>	antitest	antitest	antitest	T-sejtek
<b>példák</b>	allergiás asthma, szénanátha	erythroblastosis fetalis, Goodpasture nephritis	SLE, farmer tüdő	tuberculin teszt, mérgező szömörce, granulómák

# Köszönjük a figyelmet!

