

Immunológia alapjai

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.**
- **Különféle háttérmechanizmusok.**
- **Gell és Coombs 4 féle reakciótípust különített el (1963.). Újabban további altípusok megkülönböztetése.**
- **Jelentőségük:**
 1. **Allergiás betegségek**
 2. **Autoimmun betegségek**

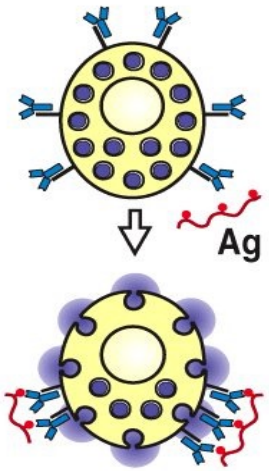
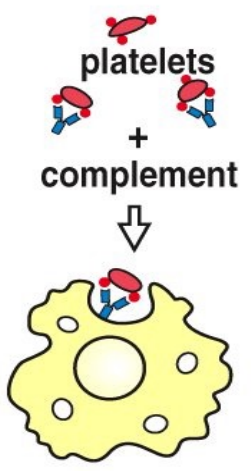
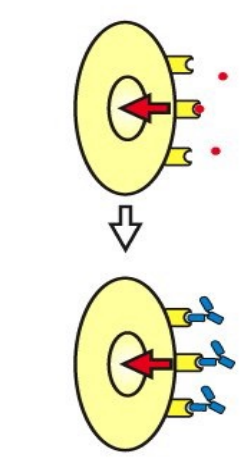
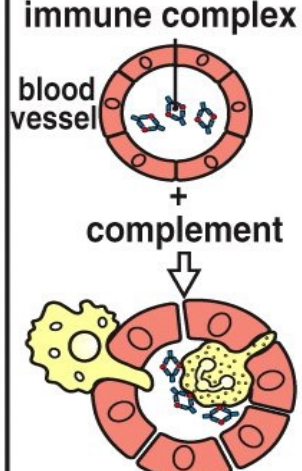
	Type I	Type II		Type III	
Immune reactant	IgE	Type II a	IgG	Type II b	IgG
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Cell-surface receptor	Soluble antigen	Soluble antigen
Effector mechanism	Mast-cell activation	Complement, FcR ⁺ cells (phagocytes, NK cells)	Antibody alters signaling	Complement, Phagocytes	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	Serum sickness, Arthus reaction

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

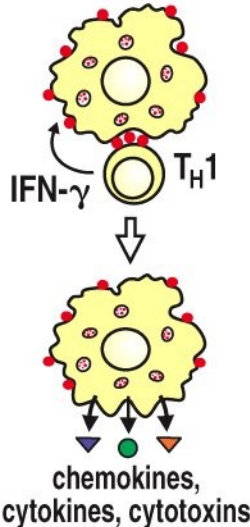
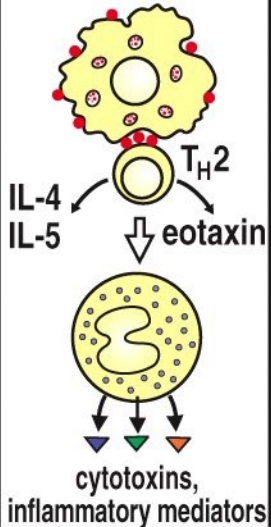
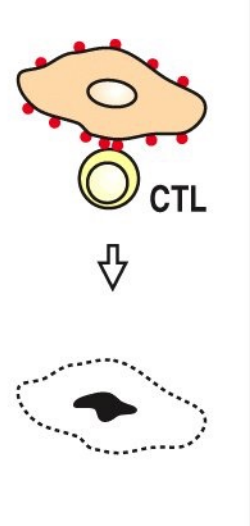
	Type IV		
	Type IV a	Type IV b	Type IV c
Immune reactant	T _H 1 cells	T _H 2 cells	CTL
Antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism	Macrophage activation	IgE production, Eosinophil activation, Mastocytosis	Cytotoxicity
	 <p>IFN-γ T_H1</p> <p>chemokines, cytokines, cytotoxins</p>	 <p>IL-4 IL-5 T_H2</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)

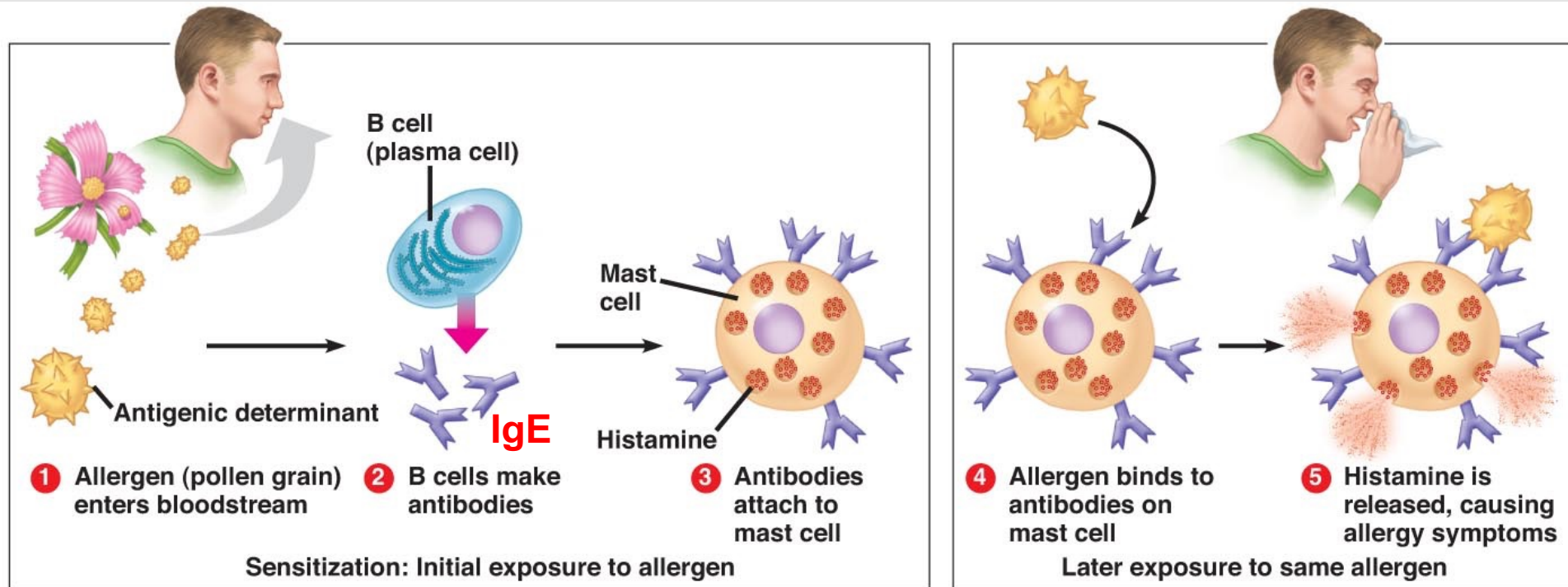
A hiperszenzitív reakciók modern beosztása

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

Típus	Immunológiai mechanizmus	Klinikai példák
I	Hízósejtes reakciók IgE dependens (anafilaxiás) IgE independens	Anafilaxia, angioödéma, urtikária, asthma allergiás rhinitis (szénanátha) Kontrasztanyag, biológiai terápiára adott reakciók
IIa	Antitest függő citotoxikus reakciók (IgG/IgM) gyakori komplement részvétellel	Immun citopéniák
IIb	Antitest függő sejt stimuláló reakciók	Graves betegség, krónikus idiopátiás urtikária
III	Immunkomplex közvetített komplement aktiváció	Szérum betegség, gyógyszer indukált lupus, vasculitis
IVa	Th1 közvetített makrofág aktiváció	1. típusú diabetes, kontakt dermatitis, Tuberculin teszt
IVb	Th2 közvetített eosinophil gyulladás	Maculopapularis exanthema, perzisztens asthma, allergiás rhinitis (szénanátha)
IVc	Citotoxikus T sejt reakciók	Stevens Johnson szindróma/toxikus epidermális nekrolízis, bullosus exanthema

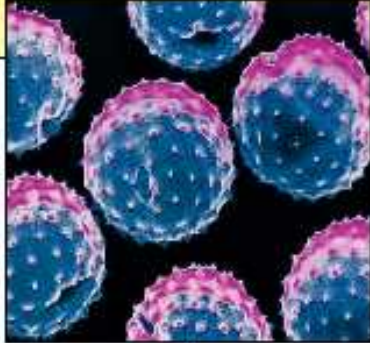



**I. típusú, azonnali
hiperszenzitivitás;
Allergia, Atópia**

Allergy mechanism



Allergének

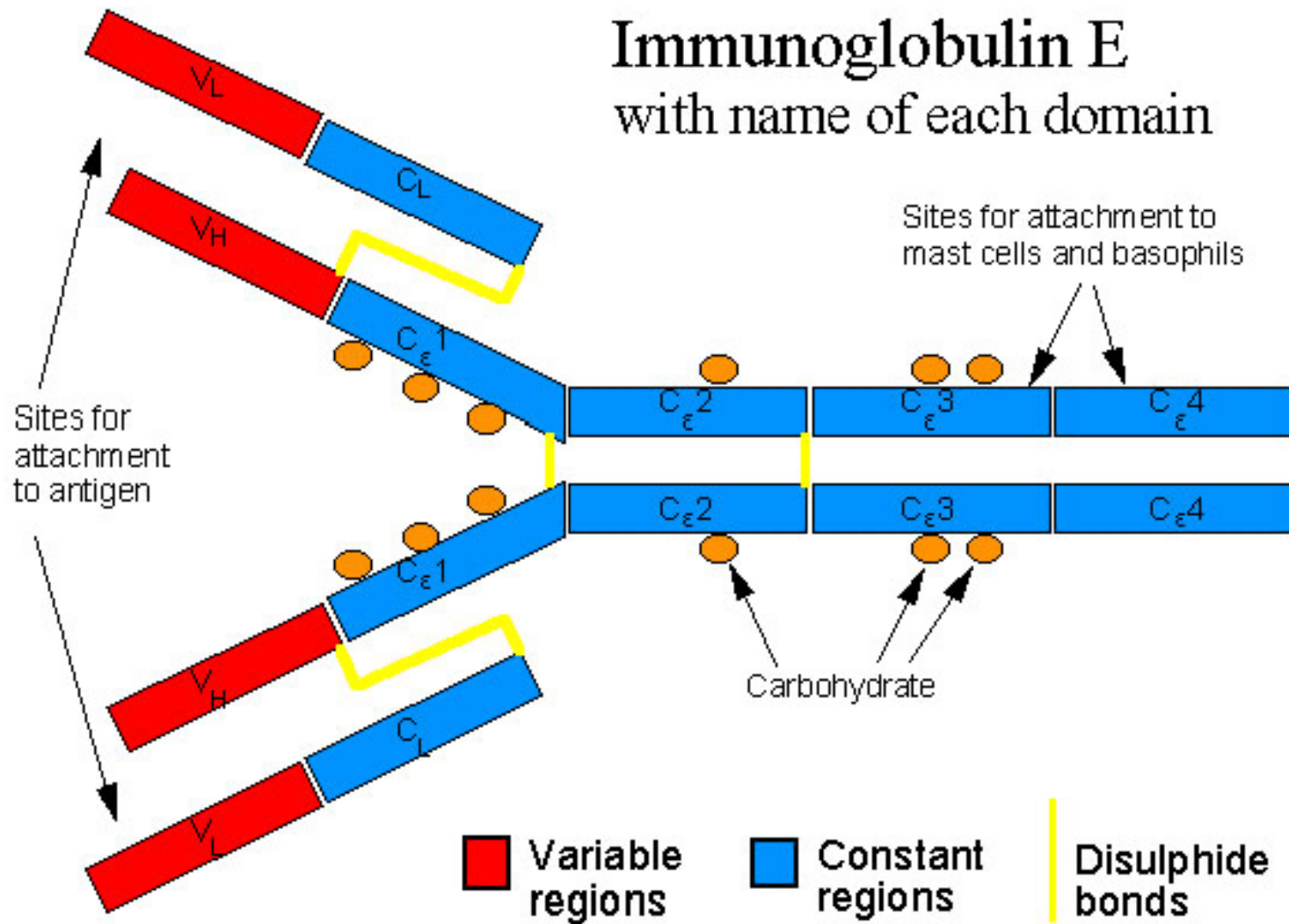
Figure 10.1a

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

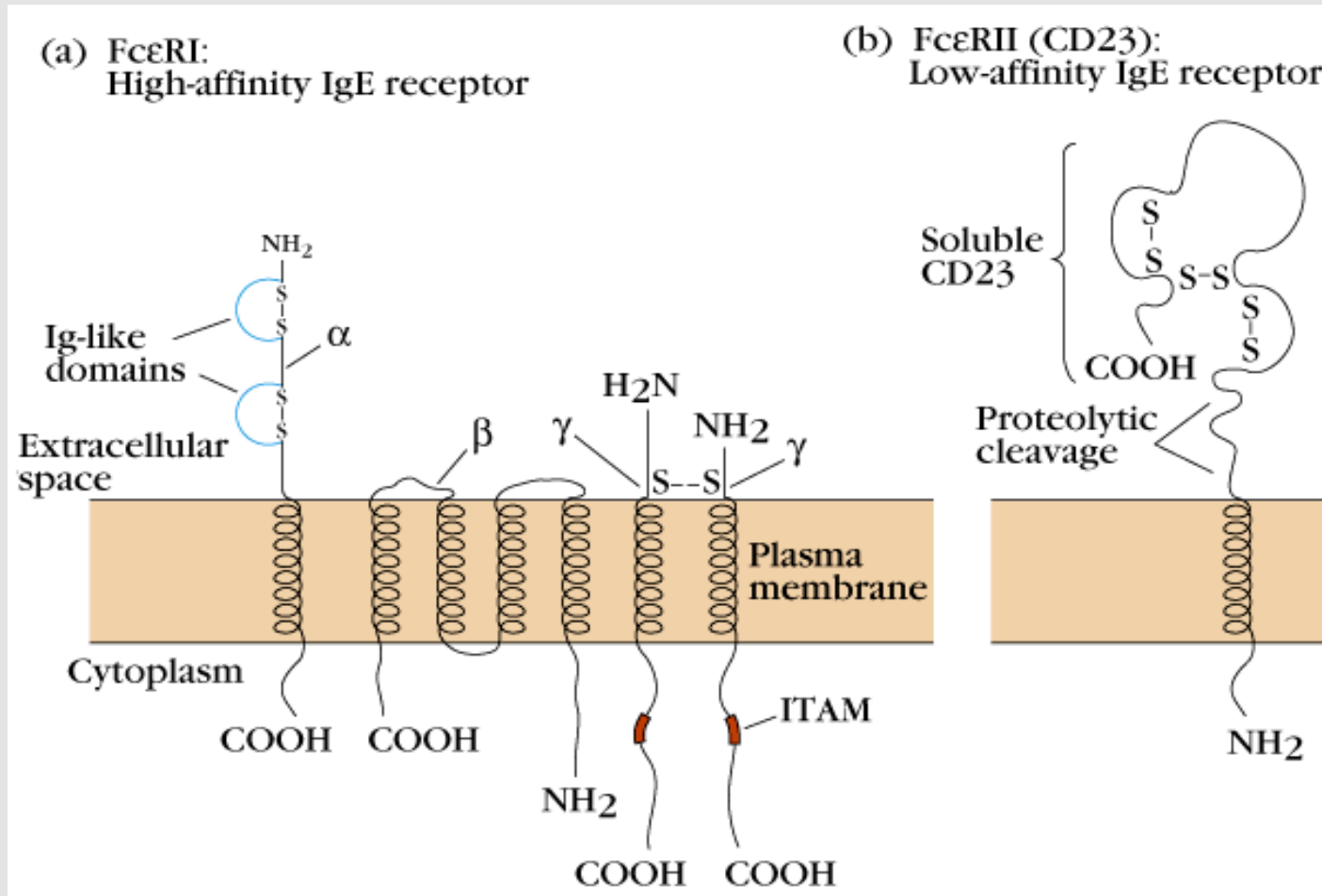
© 2000 Garland Publishing/Elsevier Science

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

Immunoglobulin E with name of each domain



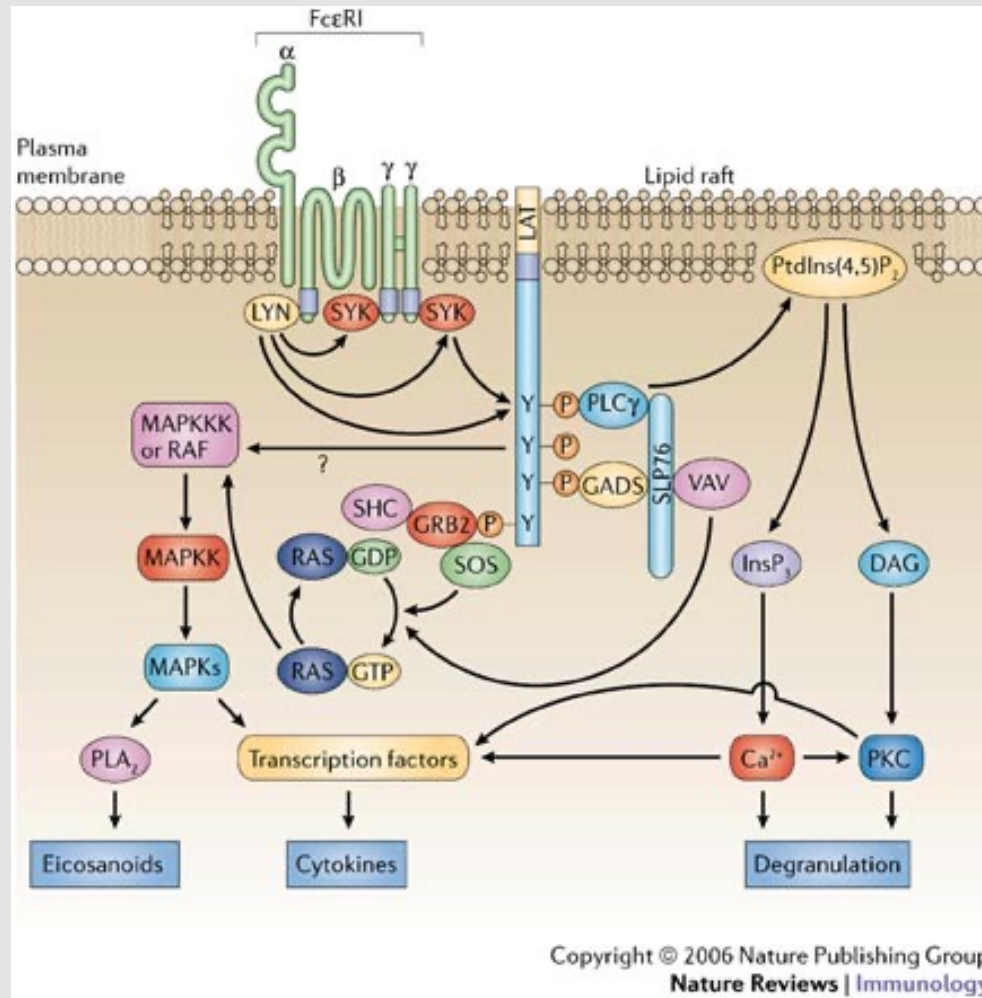
IgE-receptorok



**hízósejtek, basophil gr,
aktivált eosinophil gr**

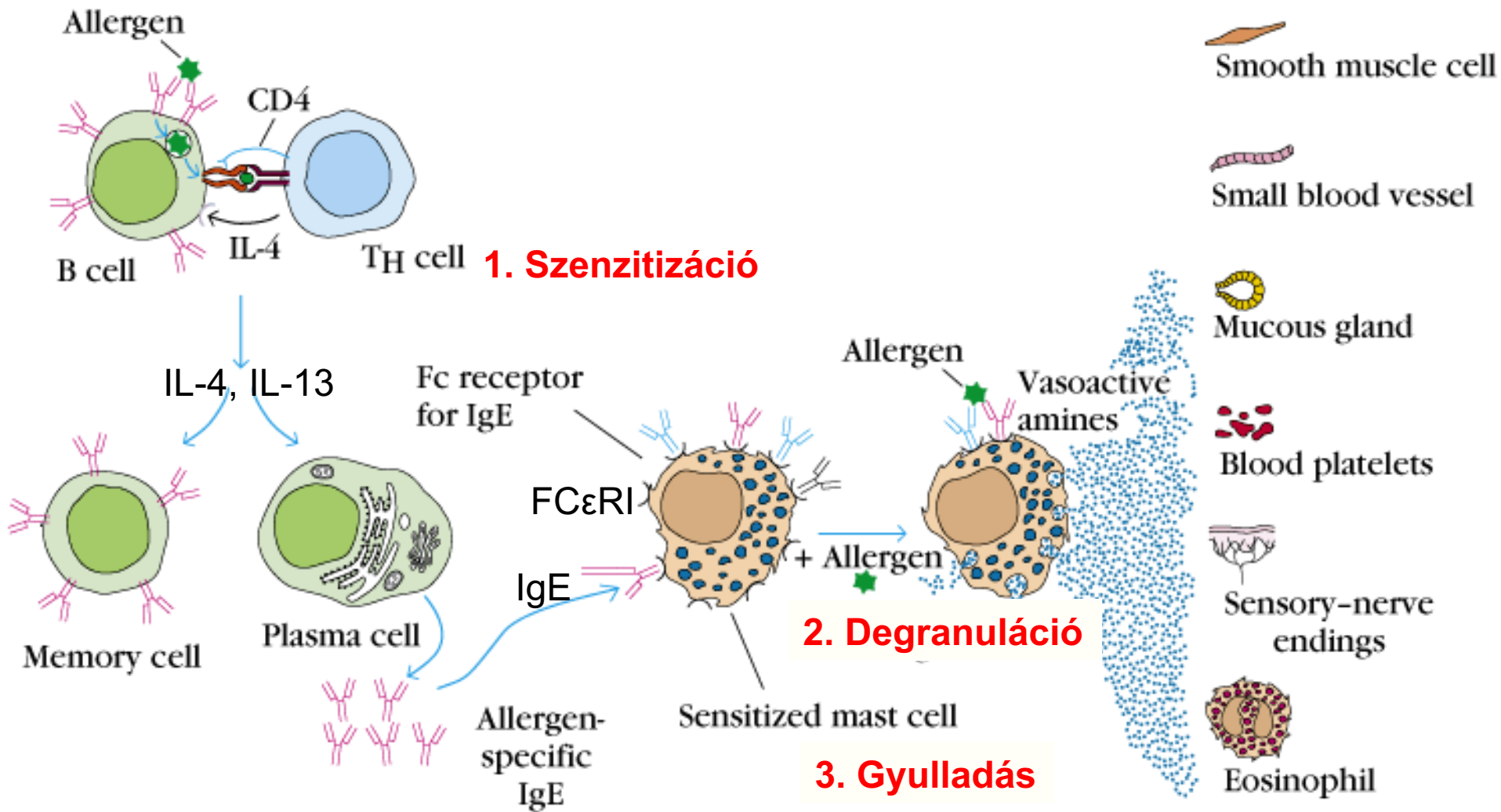
**eosinophil gr,
follikuláris B sejtek**

Fcε-Receptor jelátvitel

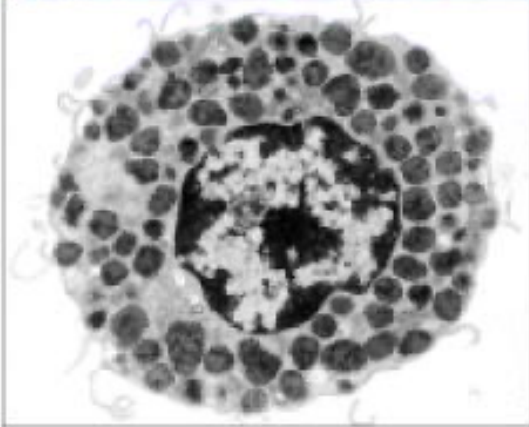
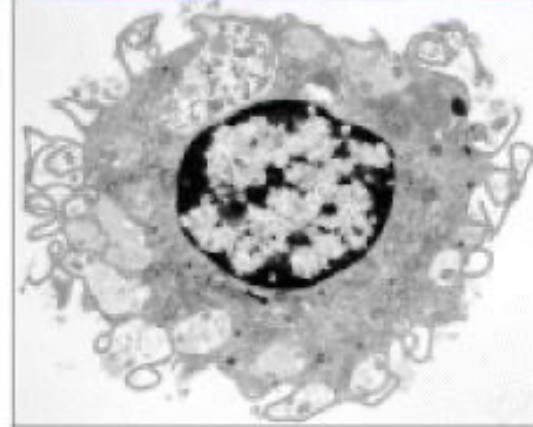
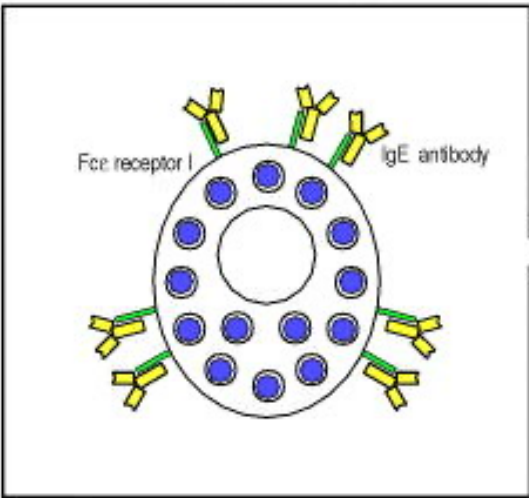
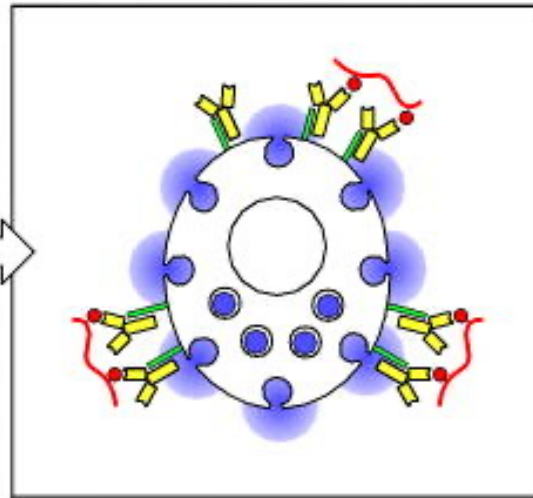


Gilfillan *et al.* *Nature Reviews Immunology* 6, 218-230 (March 2006) | doi:10.1038/nri1782

Az I. típusú hiperszenzitivitás mechanizmusa



A hízósejtek degranulációja

nyugvó hízósejt	aktivált hízósejt
	
 <p>Fcε receptor IgE antibody</p>	
<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

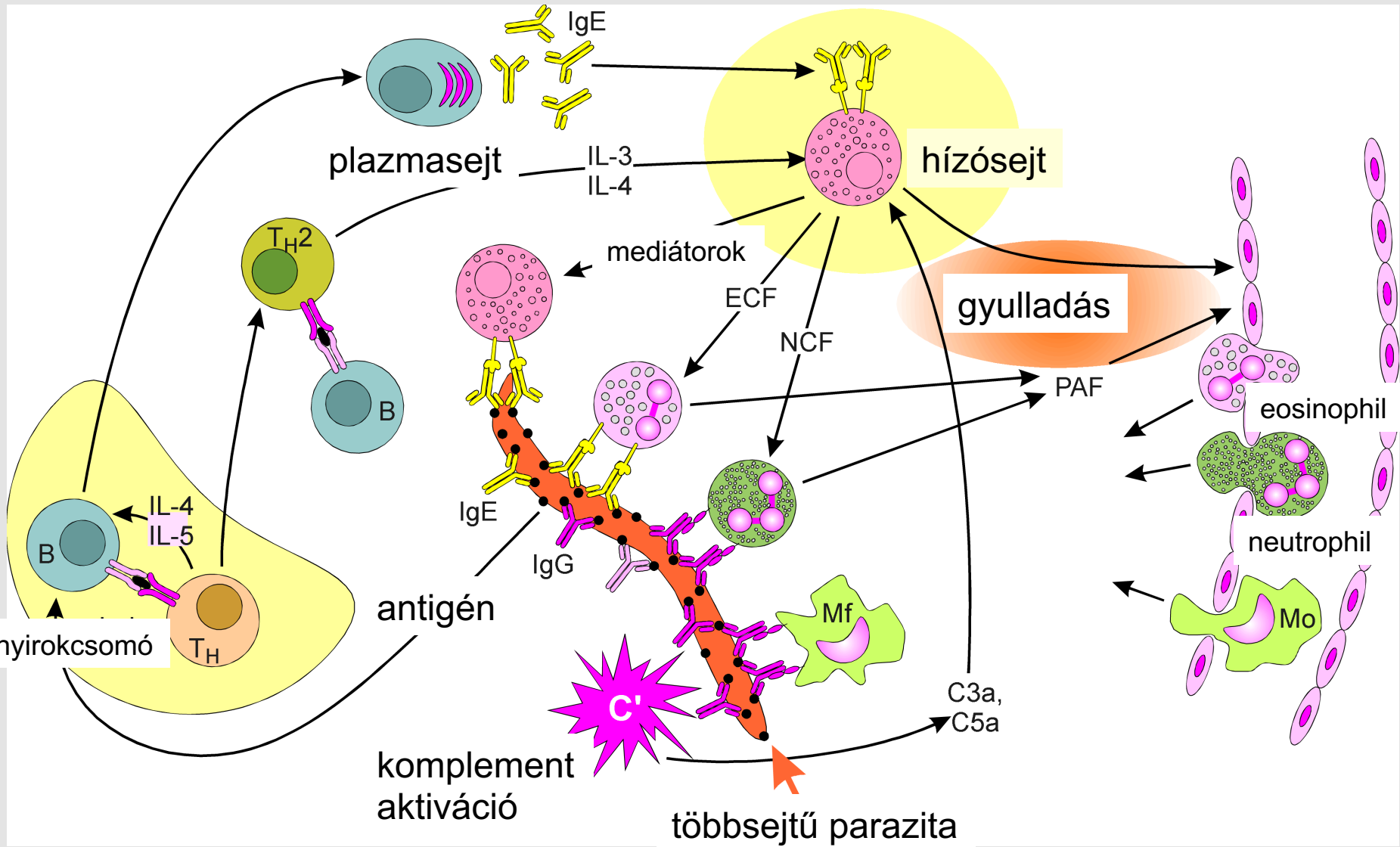
A granulumban tárolt mediátorok

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

Újonnan termelt mediátorok

leukotrién B ₄	bazofilek vonzása
leukotrién C ₄ , D ₄	hisztaminhoz hasonló, de ~1000x erősebb
prostaglandin D ₂	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.

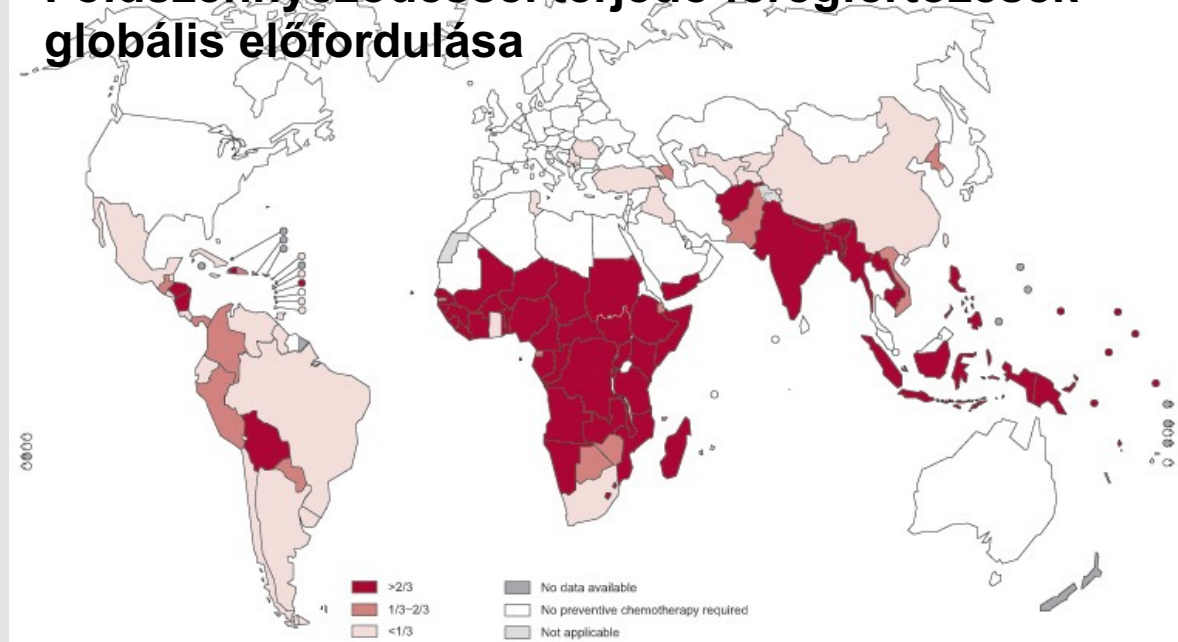
- változás a korai gyermekkori fertőzésekben („**Higénia-elmélet**” / „**Öreg barátok elmélet**”)
- **Környezetszennyezés** (ipari levegőszennyezés, közlekedés)
- Megváltozott allergén koncentrációk
- Megváltozott **táplálkozás** (vegyszerek)
- Bélbaktériumok megváltozott összetétele (**mikrobióta**)

Az allergás nátha globális előfordulása



Higiénia-teória

Földszennyezéssel terjedő féregfertőzések globális előfordulása



Higiénia-teória

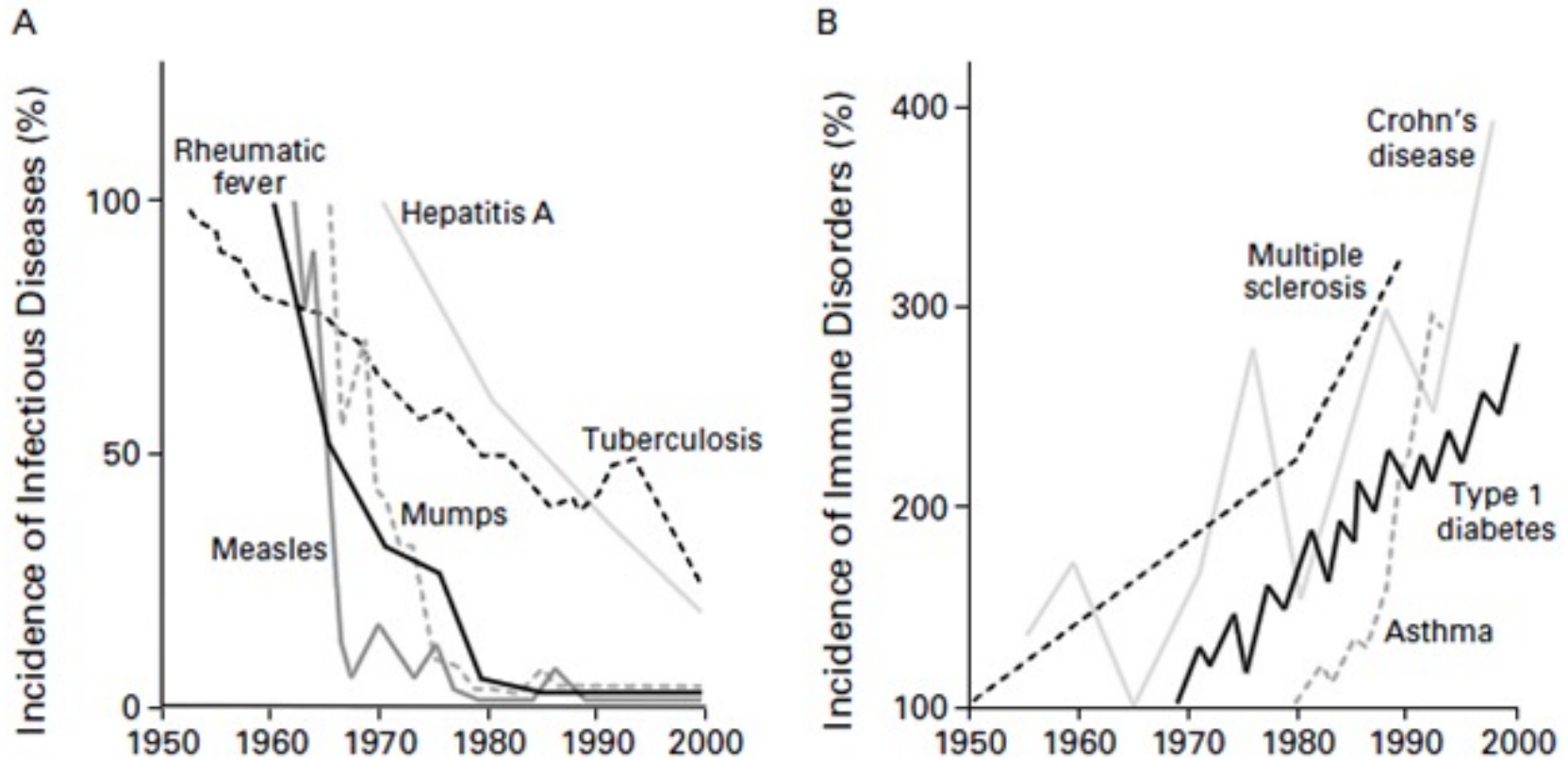
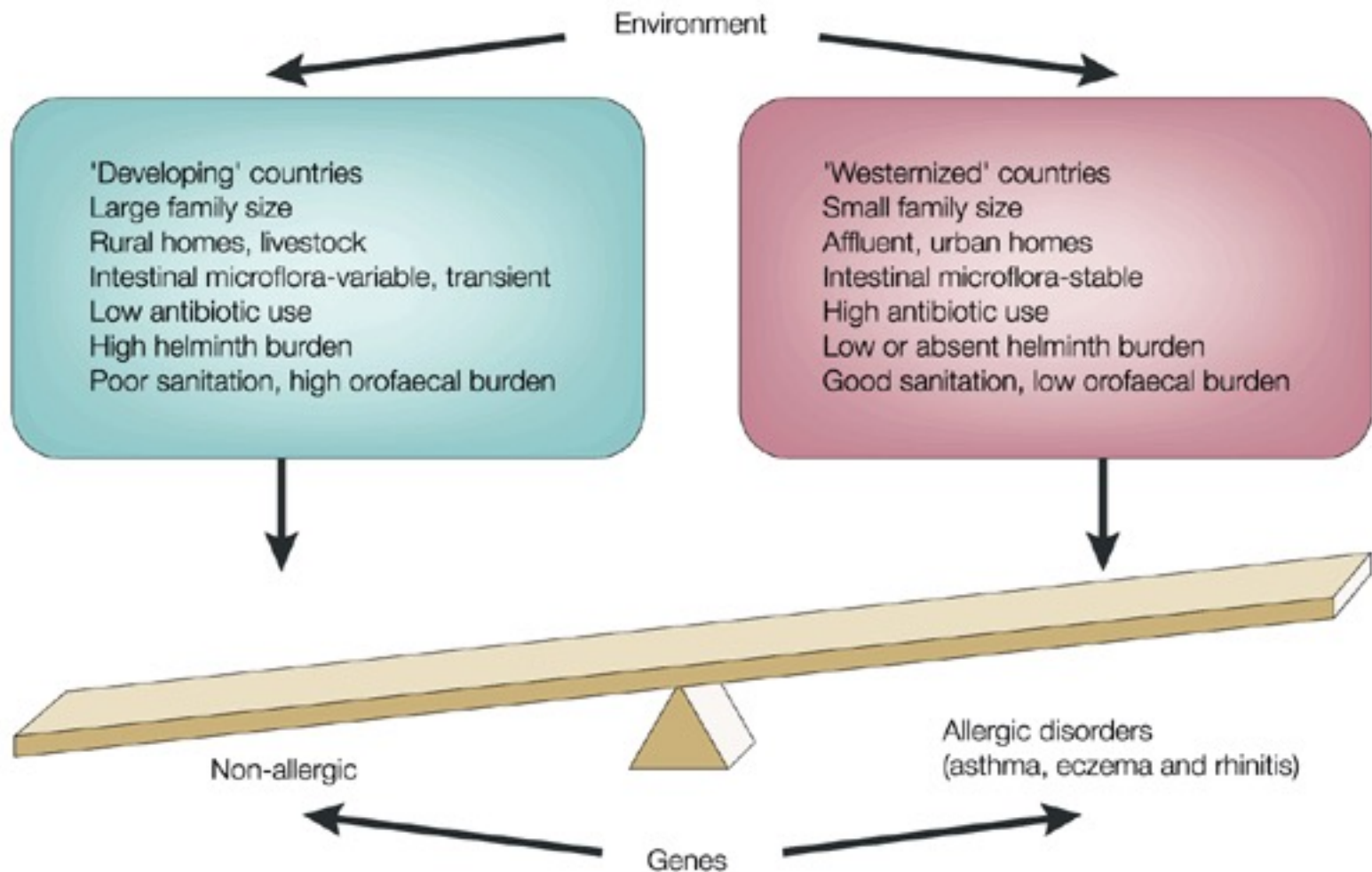


Figure 1. Inverse Relation between the Incidence of Prototypical Infectious Diseases (Panel A) and the Incidence of Immune Disorders (Panel B) from 1950 to 2000.

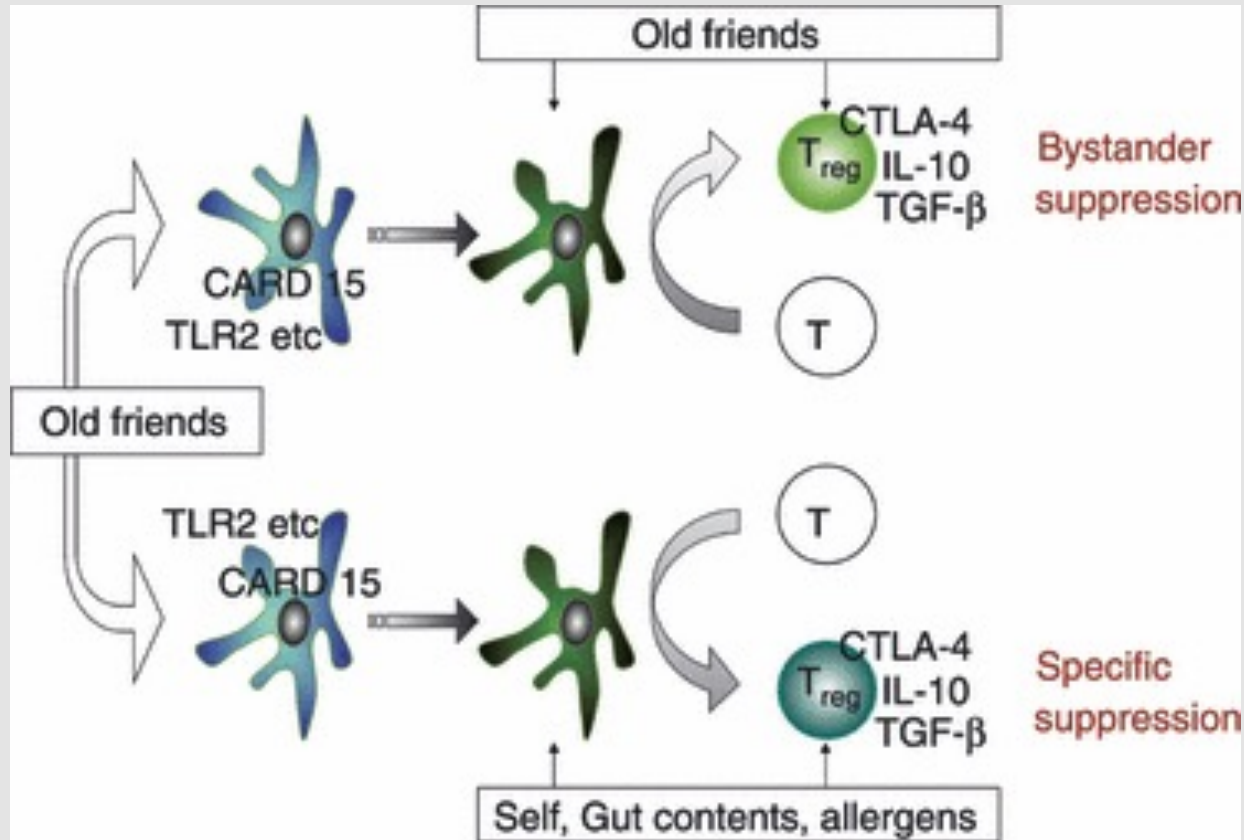
Higiénia-teória



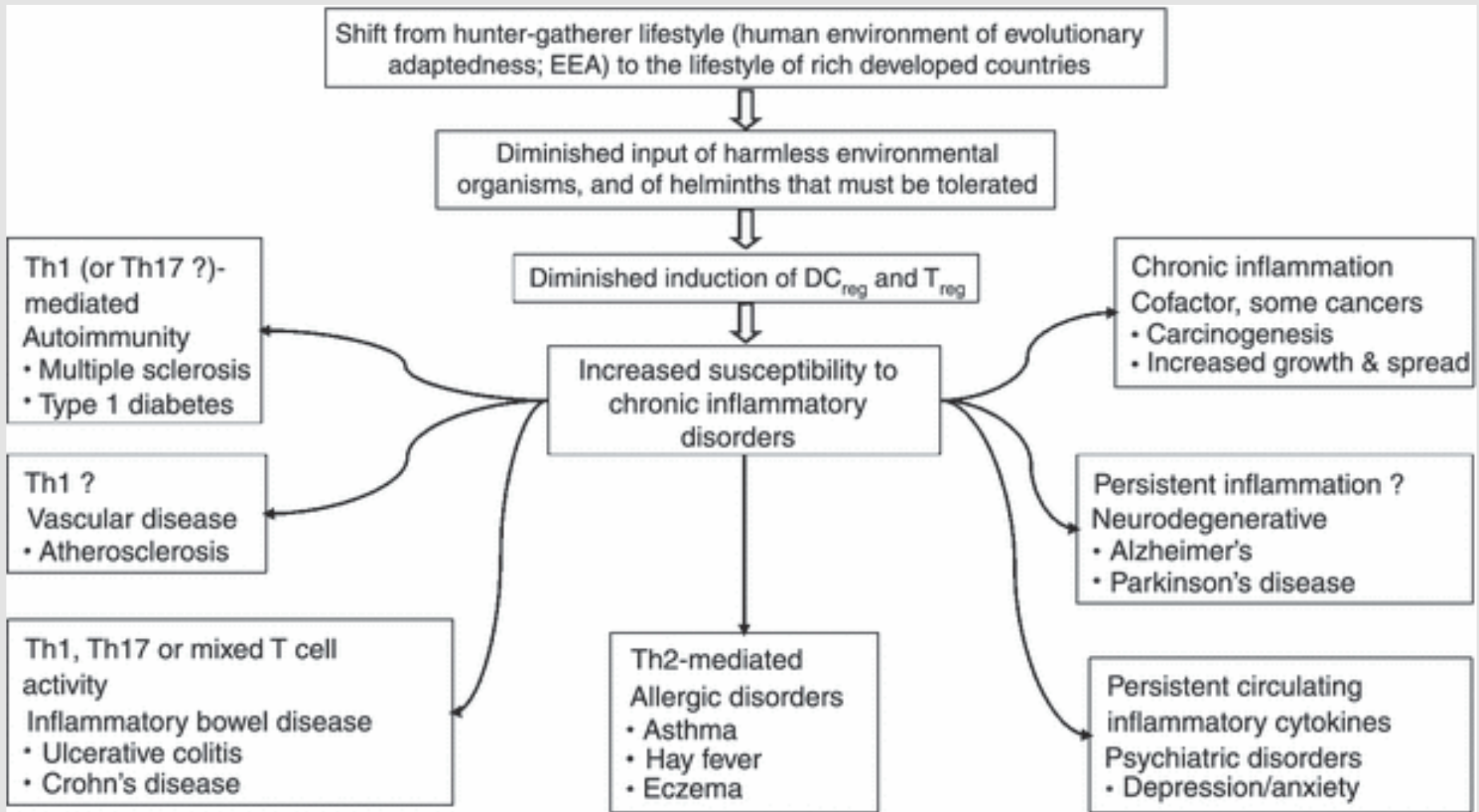
Nature Reviews | Immunology

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>





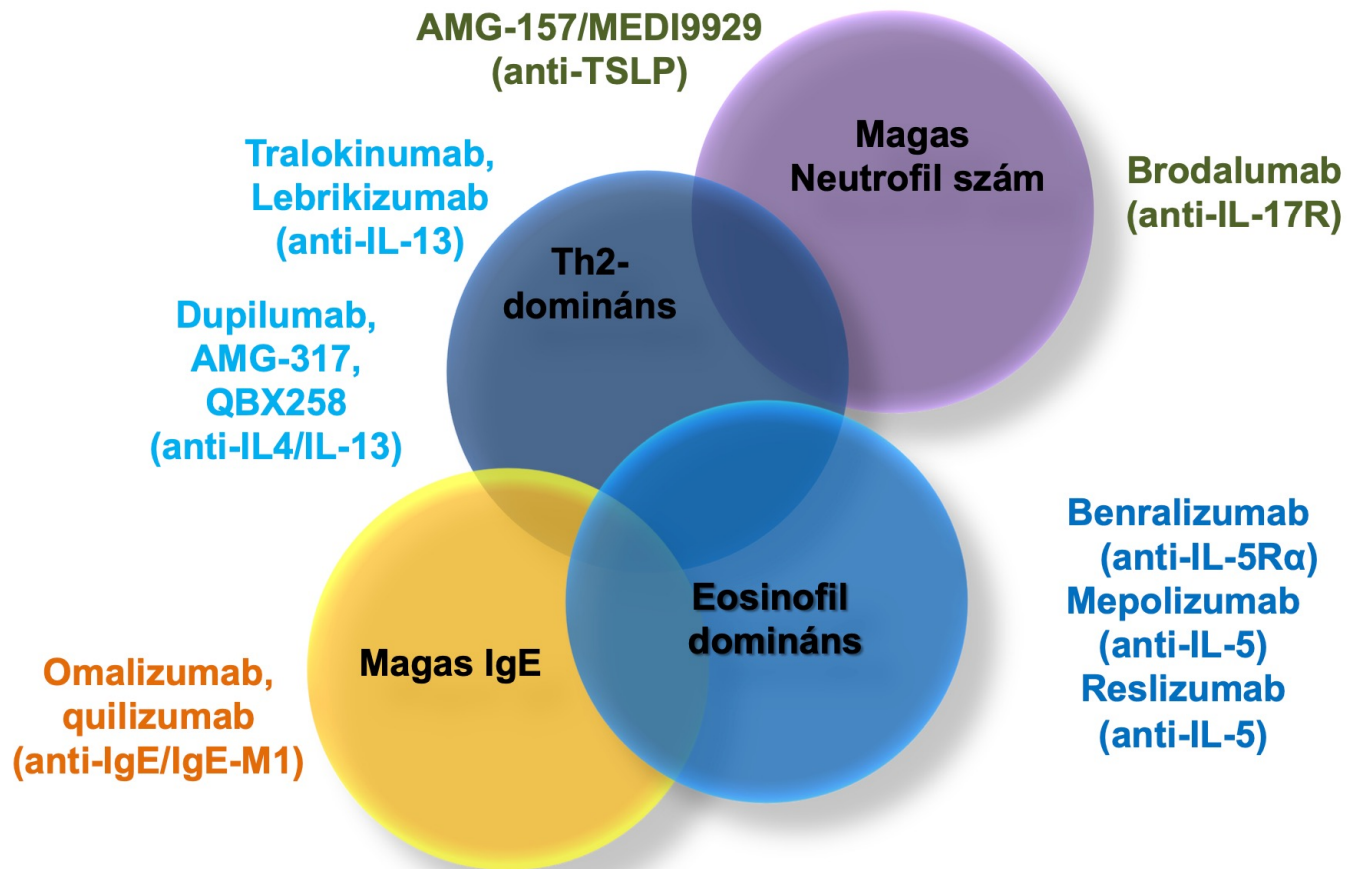
Atópia

- fokozott fogékonyság az allergiás megbetegedésekre (pl. szénanátha, asthma)
- erős IgE-válasz környezeti antigénekre
- emelkedett **IgE** és **eosinophília** a vérben
- Genetikai háttér:
 - **11q kromoszóma** – magas affinitású Fc ϵ R β -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** α -lánc mutáció – fokozott jelátvitel

Kezelési lehetőségek

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

Új terápiás megközelítések súlyos asztmában (személyreszabott terápia)



EOS, eosinophil; Ig, immunoglobulin; IL, interleukin, IL-5R α , interleukin-5 receptor α ;
Th2, T helper cell type 2; TSLP, thymic stromal lymphopoietin

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
- Gyógyszer-indukált hemolitikus anémia, - Granulocitopénia, - Trombocitopénia
- **Diagnózis:** keringő antitestek és immunfluoreszcencia a lézióból származó biopszián
- **Kezelés:** gyulladáscsökkentők és immunszuppresszánsok

II. típusú hiperszenzitivitás

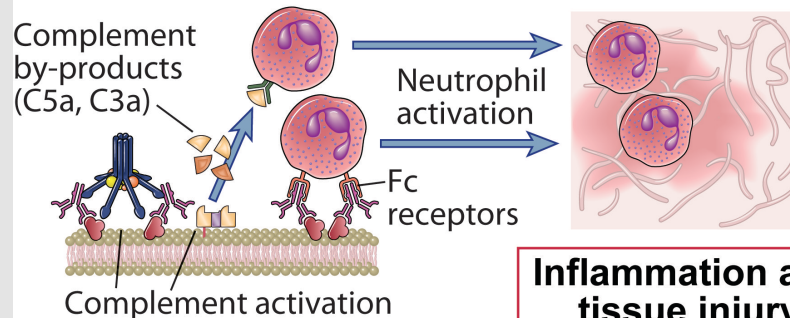
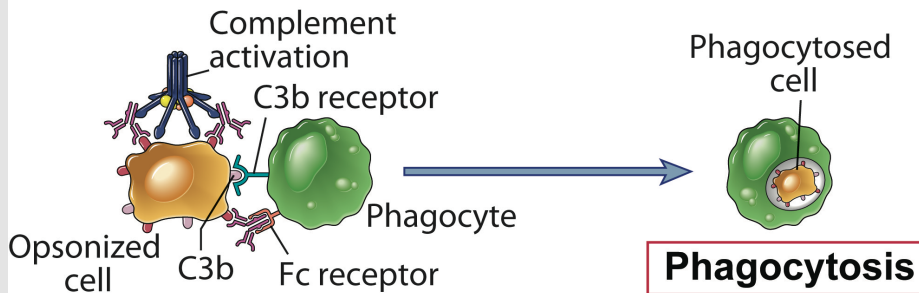
Opszonizáció és fagocitózis

ADCC és komplement-közvetített lízis

Type II a

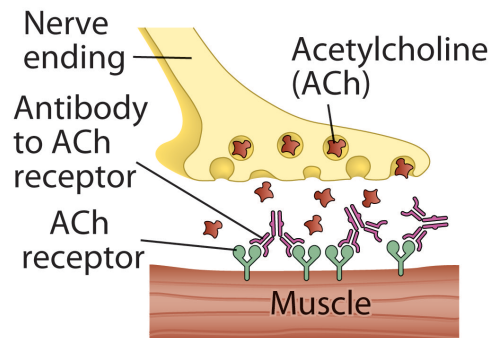
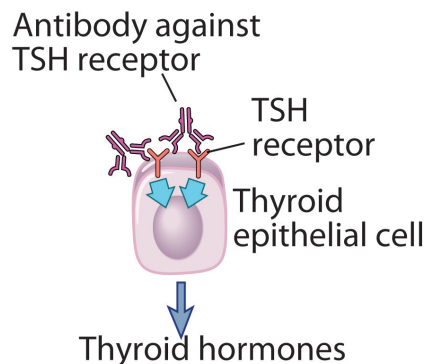
Opsonization and phagocytosis

Complement- and Fc receptor – mediated inflammation



Type II b

Abnormal physiologic responses without cell/tissue injury

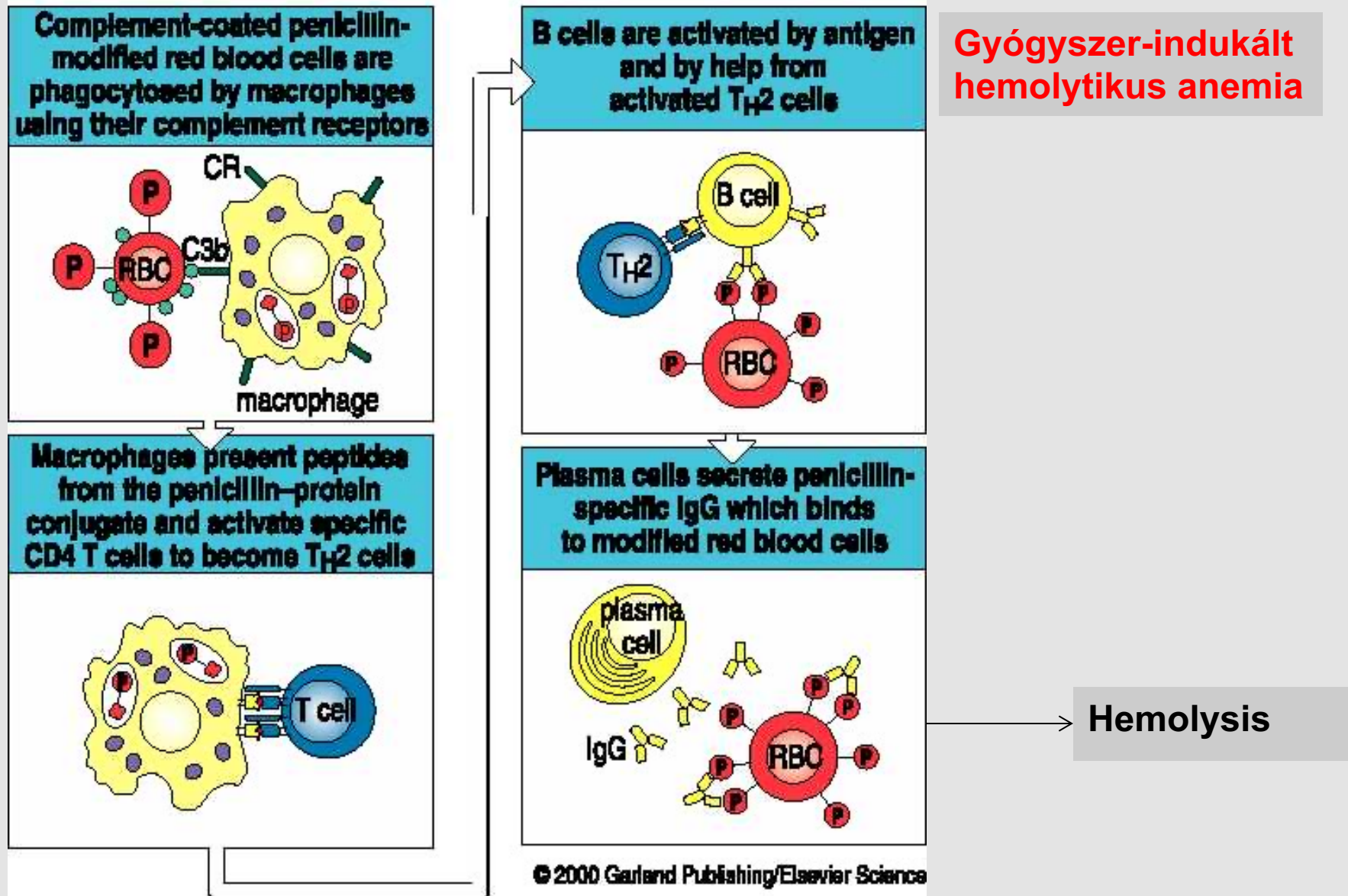


Graves (Basedow) kór

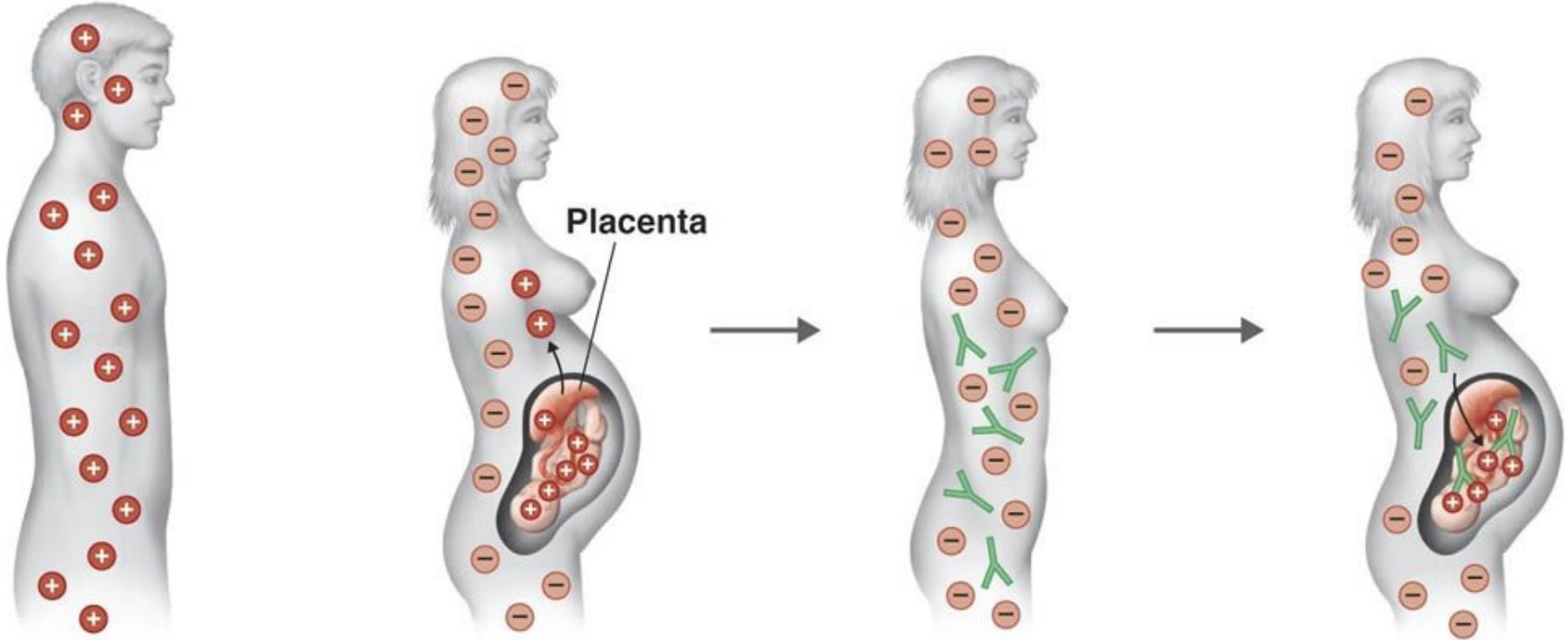
Myasthenia gravis

II. típusú hiperszenzitivitás

Figure 10.26



Rh inkompatibilitás



1 Rh⁺ father.

2 Rh⁻ mother carrying her first Rh⁺ fetus. Rh antigens from the developing fetus can enter the mother's blood during delivery.

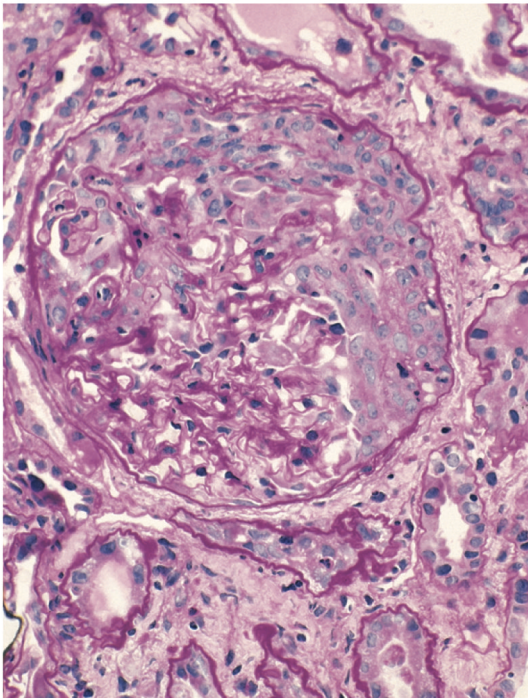
3 In response to the fetal Rh antigens, the mother will produce anti-Rh antibodies.

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

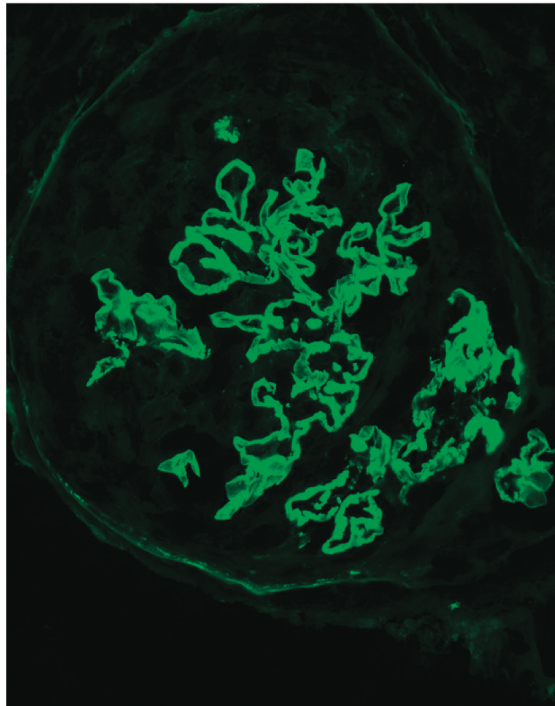
Antitest-közvetített Glomerulonephritis (1)

Goodpasture-szindróma

Anti-basement membrane antibody-mediated glomerulonephritis



Light microscopy

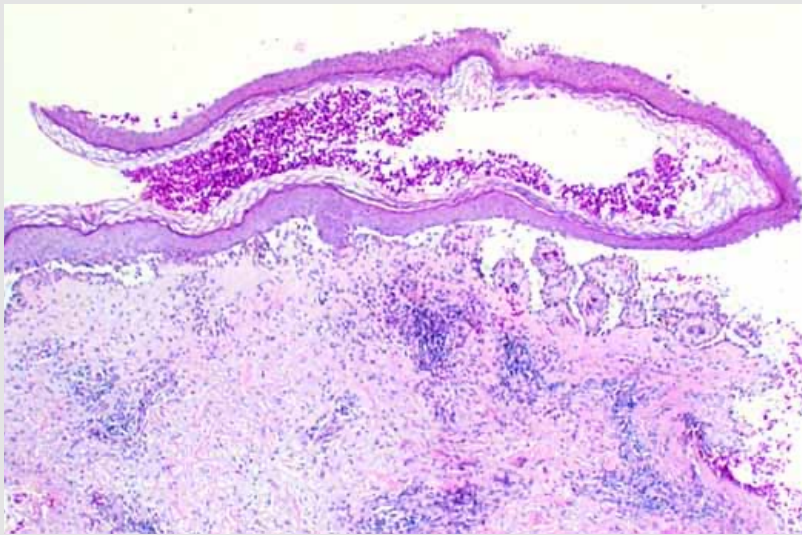


Immunofluorescence

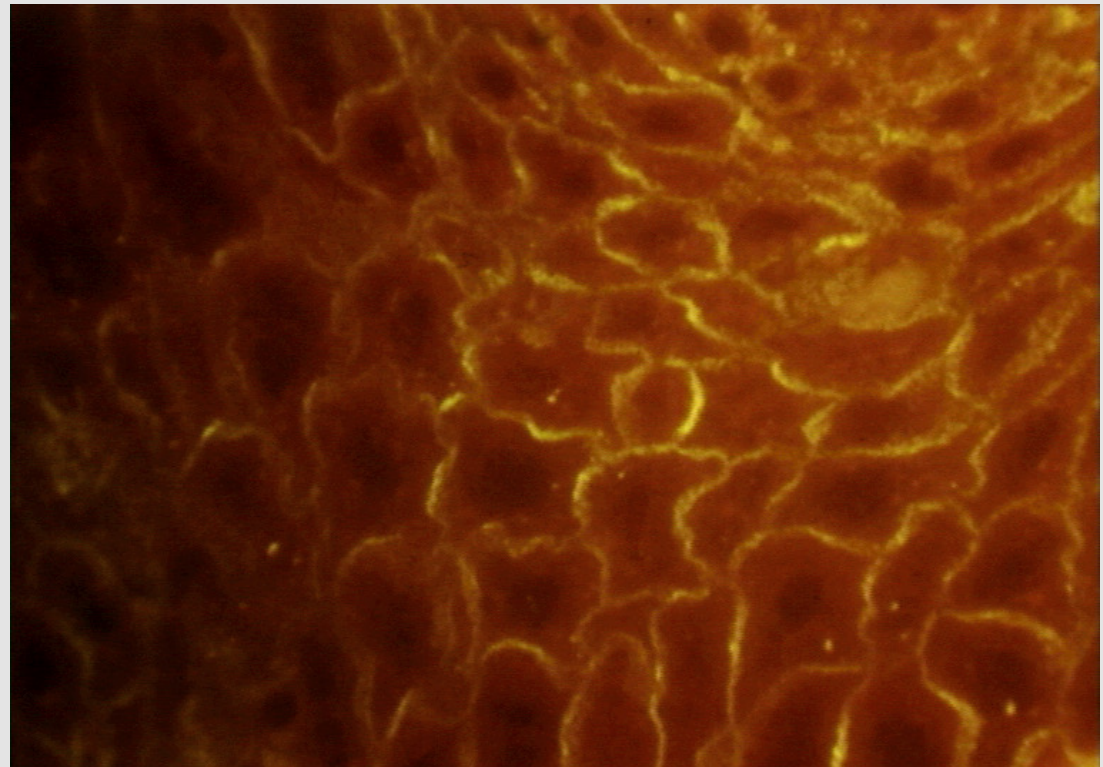
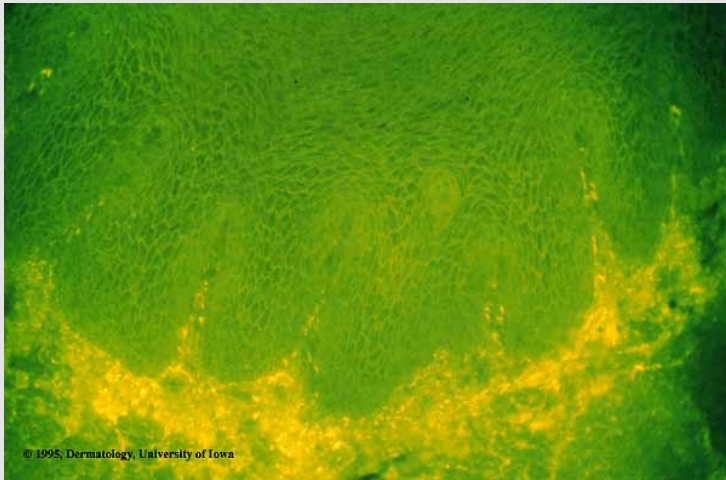
A pathológiás elváltozás antitesteket, komplementet és neutrophileket tartalmaz.

Sima, lineáris festődés.

Pemphigus vulgaris



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



III. típusú hiperszenzitivitás

Immunkomplex betegség

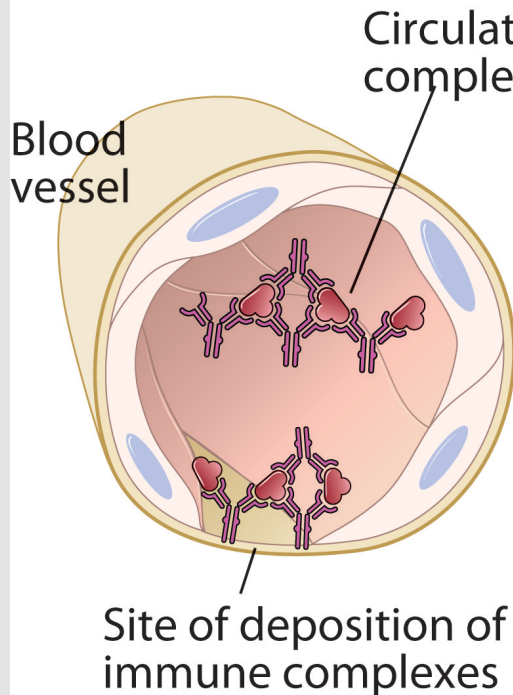
III. típusú hiperszenzitivitás

- **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

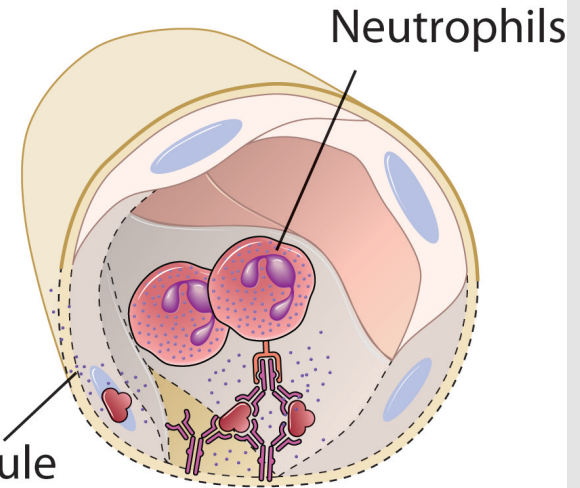


Effector mechanisms of tissue injury

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



Neutrophil granule enzymes, reactive oxygen intermediates



Vasculitis

Fig. 18-1B

Betegségek

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

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.**

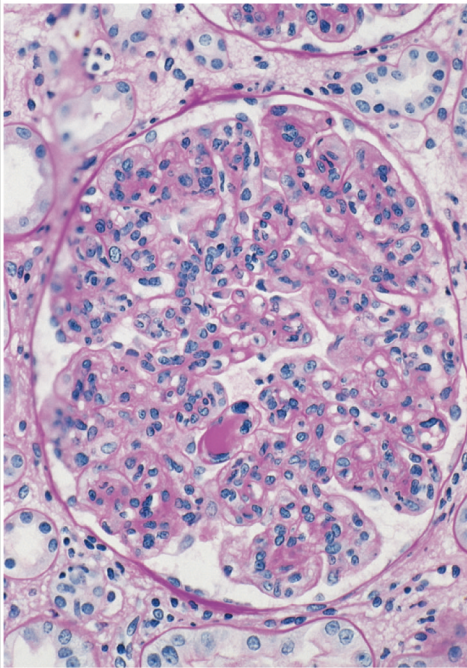
Granuláris festődés jellemző.

Immunkomplexek és alacsony komplement koncentráció a szérumban.

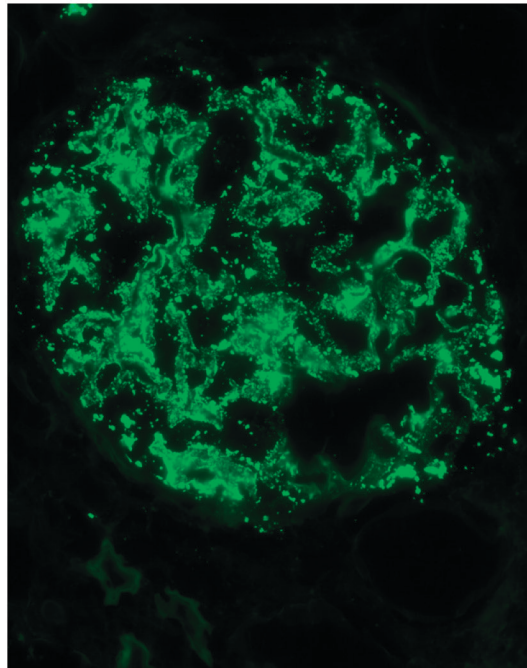
Arthus-reakció: Immunkomplex-közvetített vasculitis

Antibody-mediated Glomerulonephritis (2)

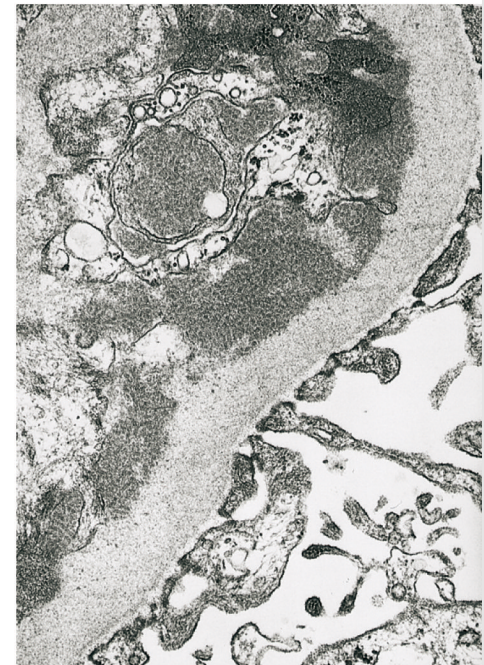
Immune complex-mediated glomerulonephritis



Light microscopy



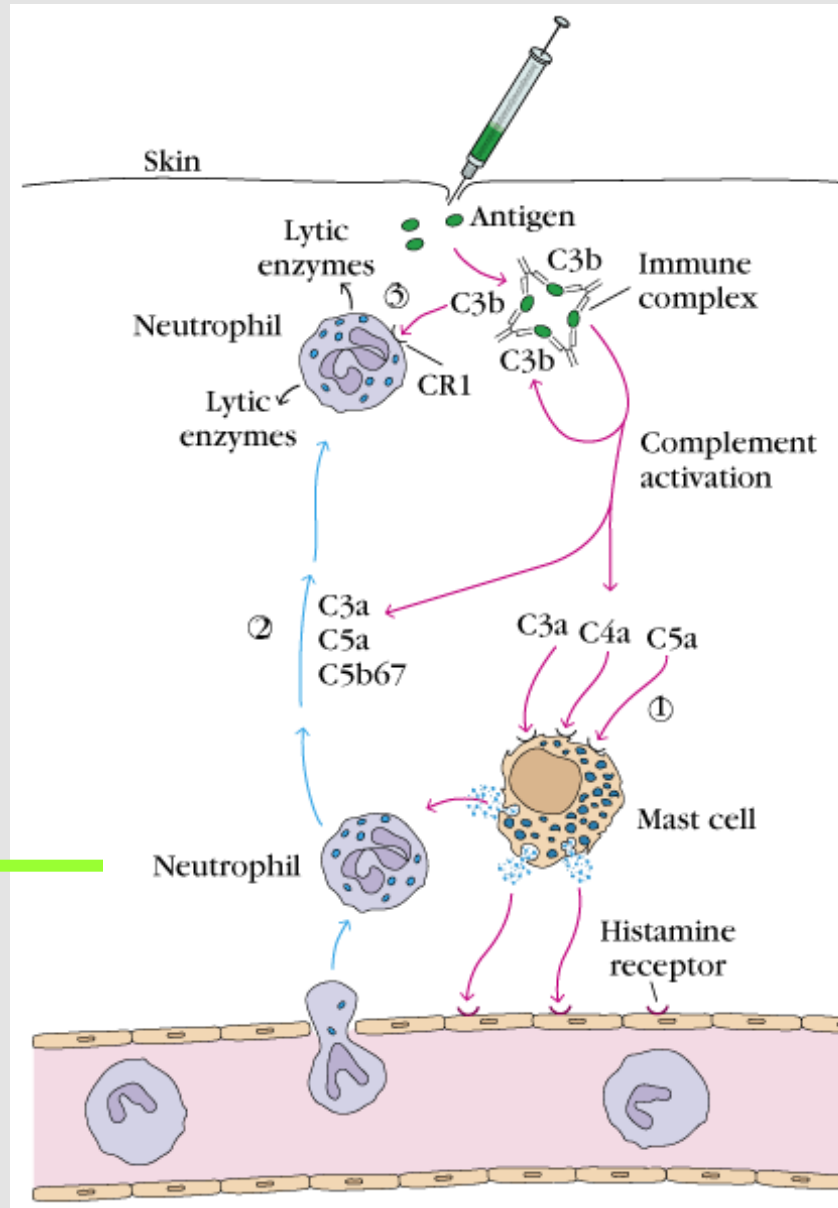
Immunofluorescence



Electron microscopy

Fig. 18-3B

III. típusú hiperszenzitivitás



Helyi gyulladás

vasculitis

III. Típusú betegségek

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

IV. típusú hiperszenzitivitás

Késői típusú (DTH)

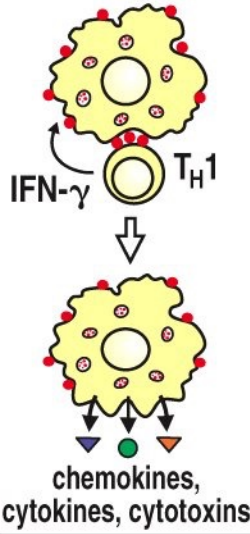
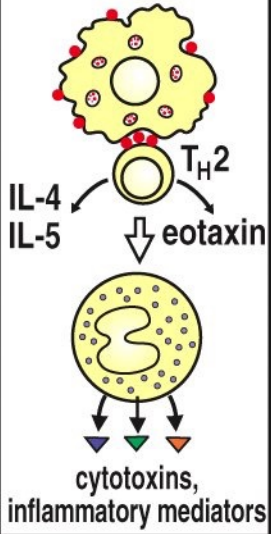
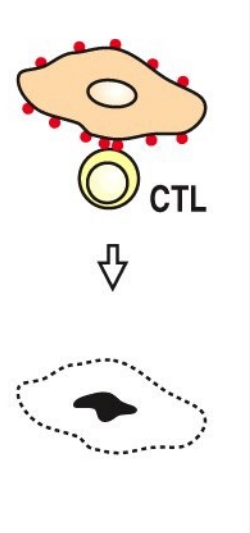
	Type IV		
Immune reactant	T _H 1 cells	T _H 2 cells	CD8+ T _c
Antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism	Macrophage activation	IgE production, Eosinophil activation, Mastocytosis	Cytotoxicity
	 <p>IFN-γ T_H1</p> <p>chemokines, cytokines, cytotoxins</p>	 <p>IL-4 IL-5 T_H2</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

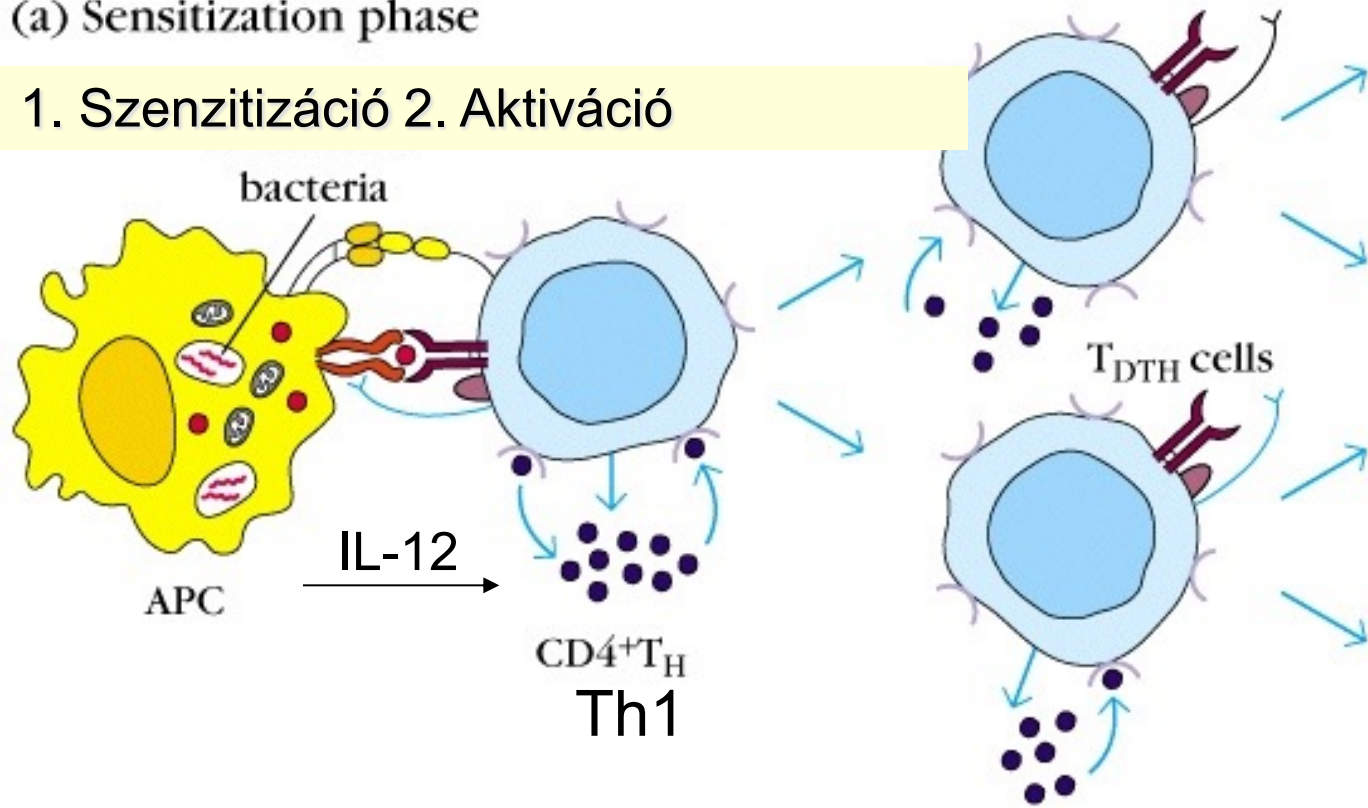
A DTH fázisai

- 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 gyulladáscsökkentő 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

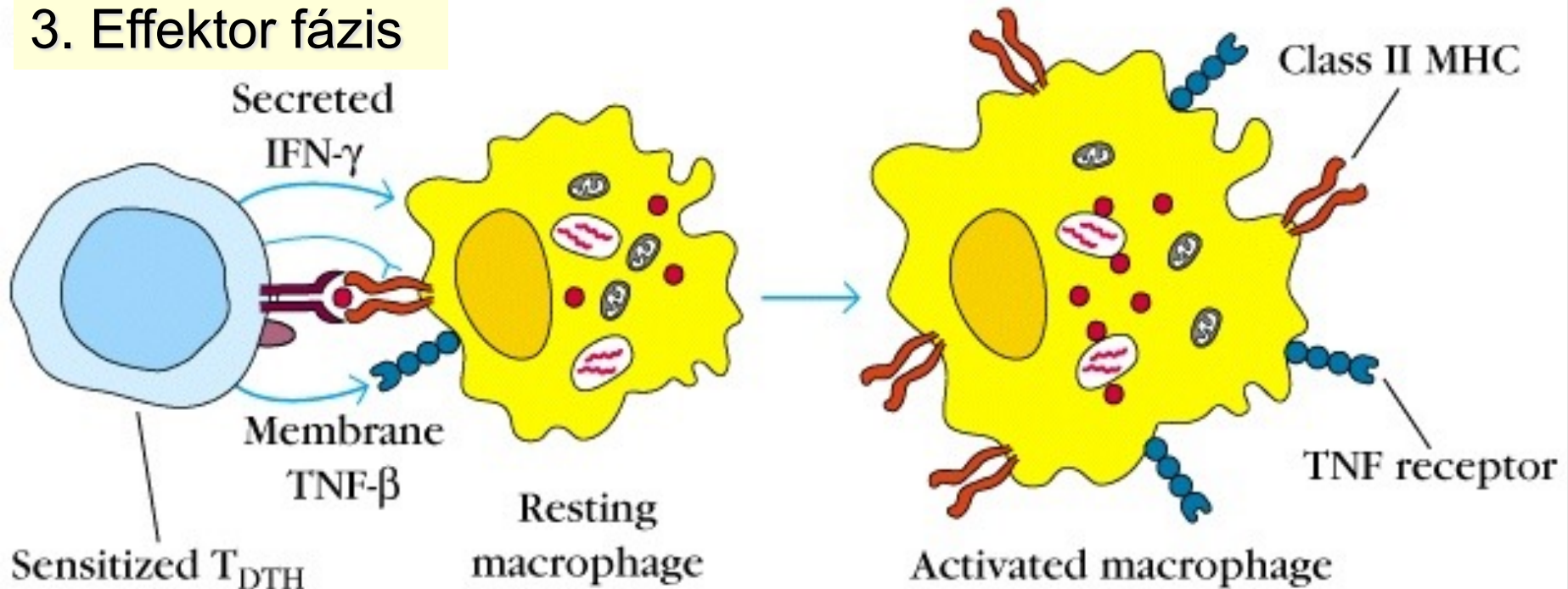


Antigen-presenting cells:
Macrophages
Langerhans cells

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

A 2. találkozás az antigénnel

3. Effektor fázis



T_{DTH} secretions:

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

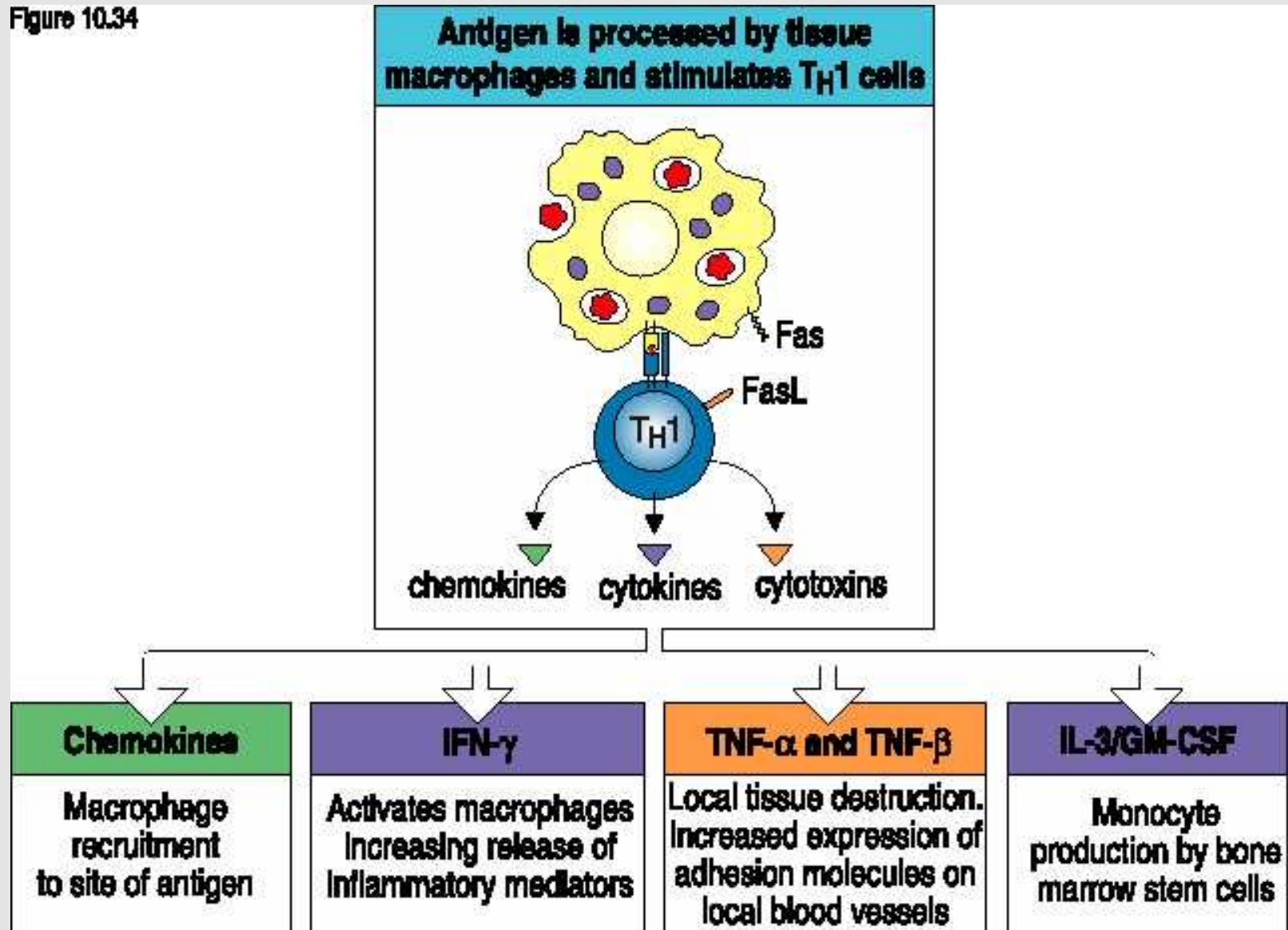
Chemokines: IL-8, MCAF, MIF

Effects of macrophage activation:

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

IV. típusú hiperszenzitivitás

Figure 10.34



A makrofág aktiváció lépései

Nyugvó

Aktivált

Hiperaktivált

----->IFNgamma-----

----->LPS, Immunkomplex
kettős szálú RNS

Fagocitózis

Antigén prezentáció

Tumor sejt és
mikróba pusztítás

Kemotaxis

Tumor sejt kötés

Proliferáció

csökkent prolifer.

Nincs citotoxicitás

Nincs prolifer.

MHC II -,

MHC II+,

No APC

O-szabadgyök alacsony

O-szabadgyök magas

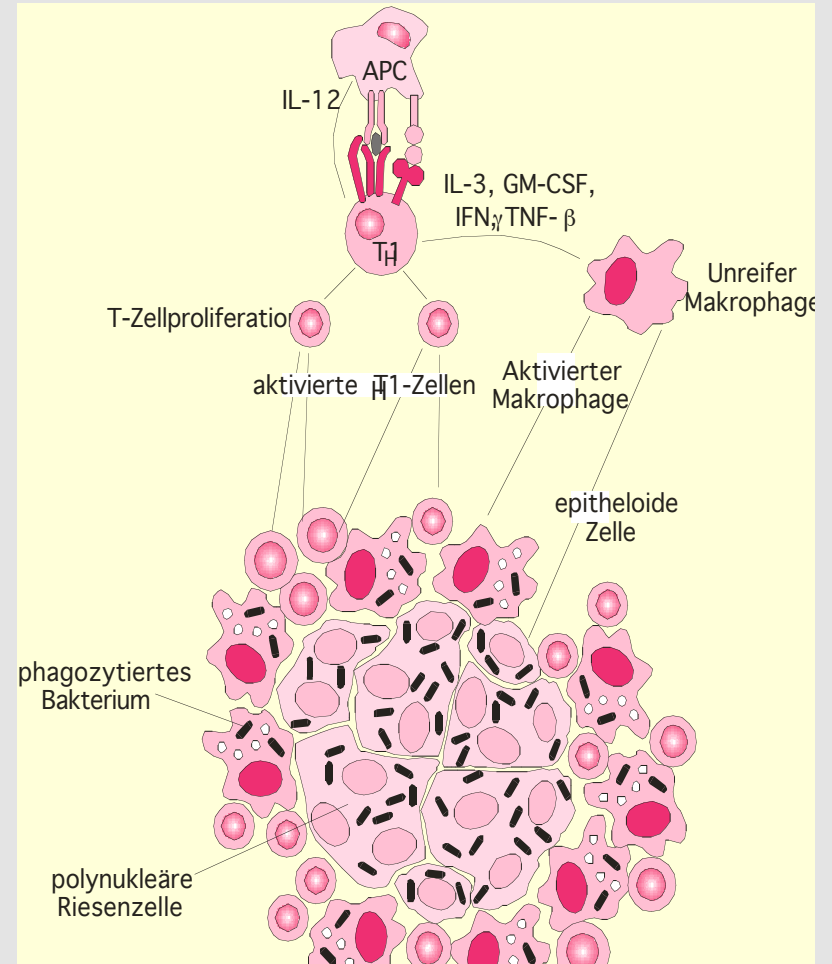
MHCII -,

O-szabadgyök magas
TNF, citotoxikus
proteáz szekréció

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.

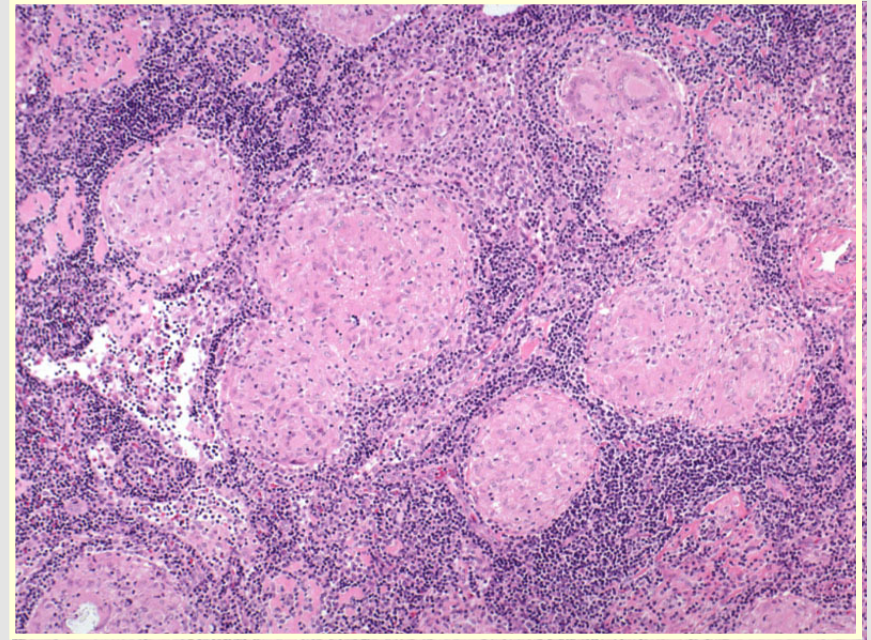
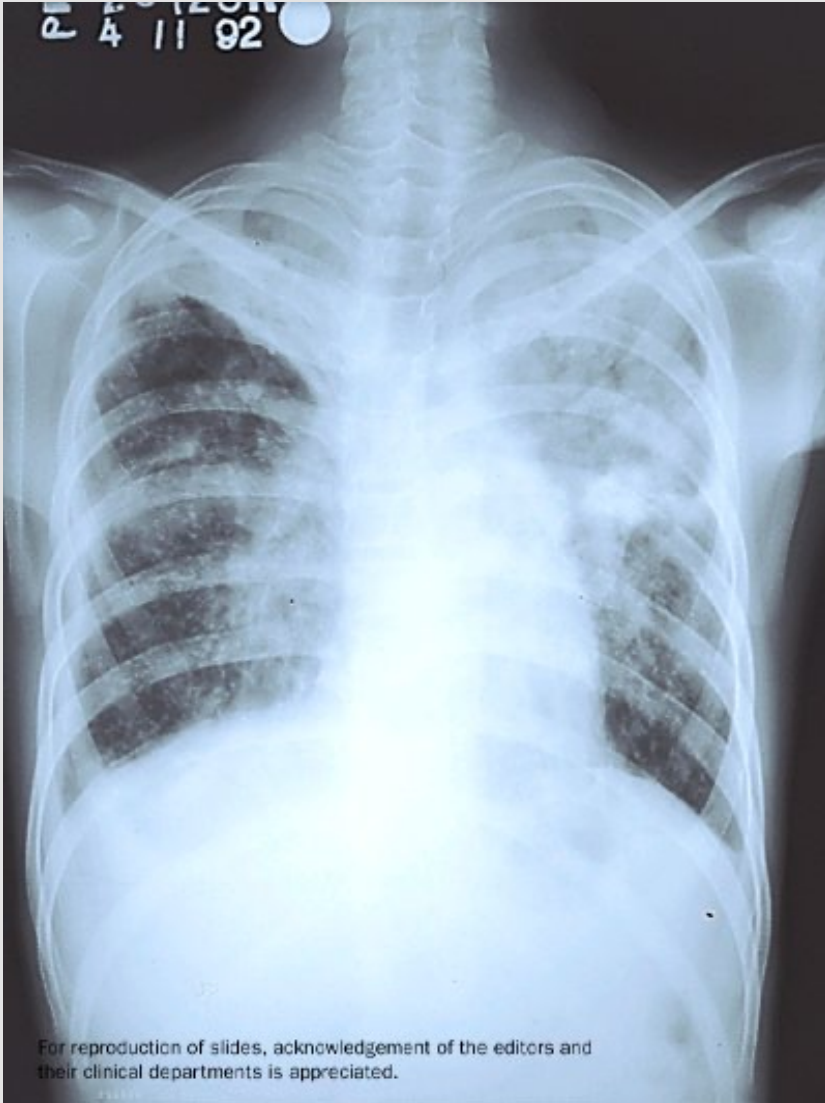
A granulóma szerkezete



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)
antibody	IgE	IgG, IgM	IgG, IgM	Nincs
antigén	Exogén	sejtfelszíni	oldott	szövet & szerv
válasz idő	15-30 perc	percek-órák	3-8 óra	48-72 óra
megjelenés	hirtelen	lízis és nekrozis	erythema és ödéma, nekrozis	erythema és induráció
szövettan	bazofilek és eozinofilek	antitest és komplement	komplement és neutrofilek	monociták és limfociták
átvihető	antitest	antitest	antitest	T-sejtek
példák	allergiás asthma, szénanátha	erythroblastosis fetalis, Goodpasture nephritis	SLE, farmer tüdő	tuberculin teszt, mérgező szömörce, granulómák

Köszönjük a figyelmet!

