



# Allergiás reakciók molekuláris mechanizmusa

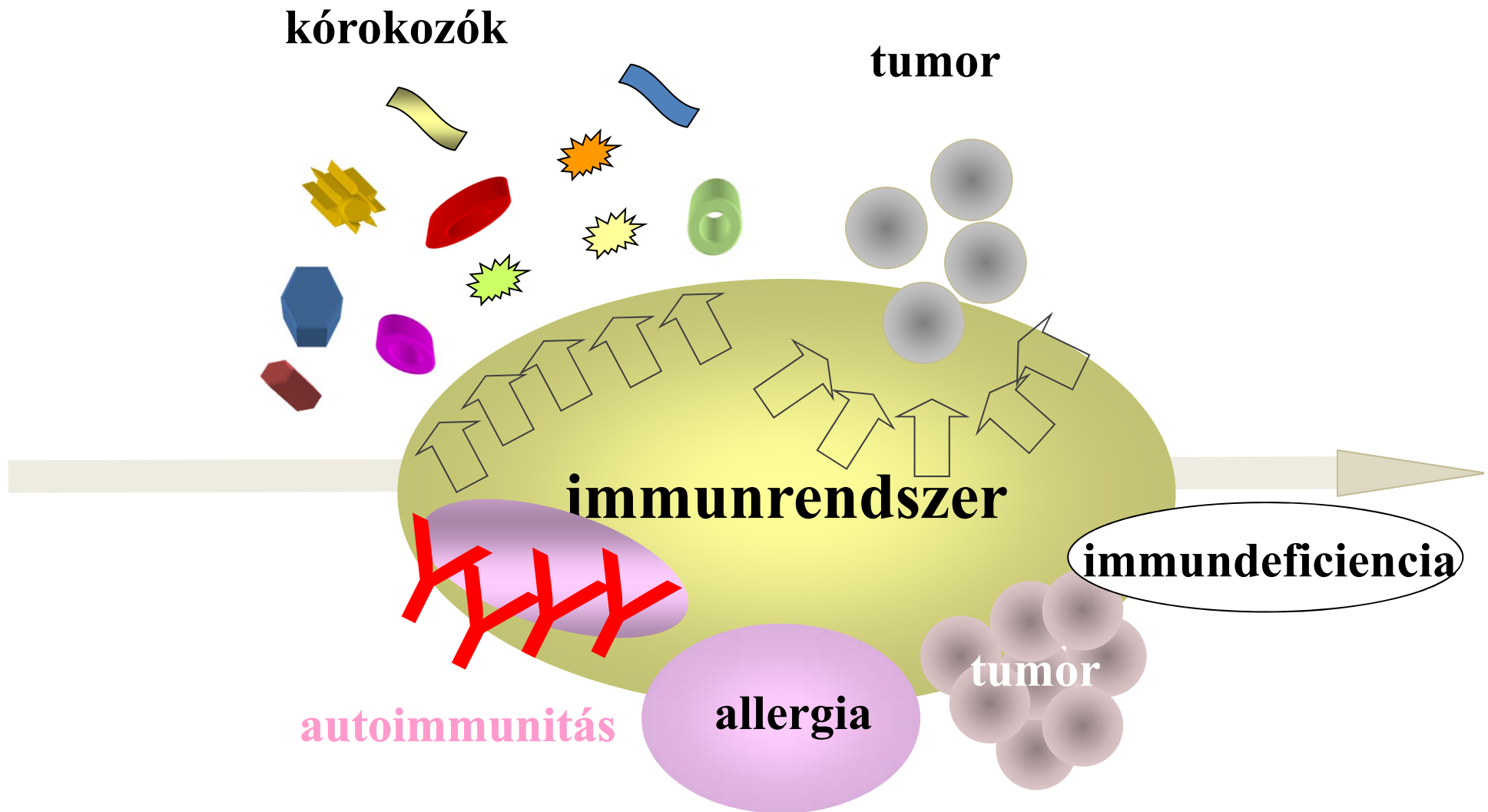
Erdei Anna

Eötvös Loránd Tudományegyetem  
Immunológiai Tanszék

Biológiai Intézet  
Immunológiai  
Tanszék

*MLDT továbbképzés 2015. április 22., Honvéd Kórház Bp.*

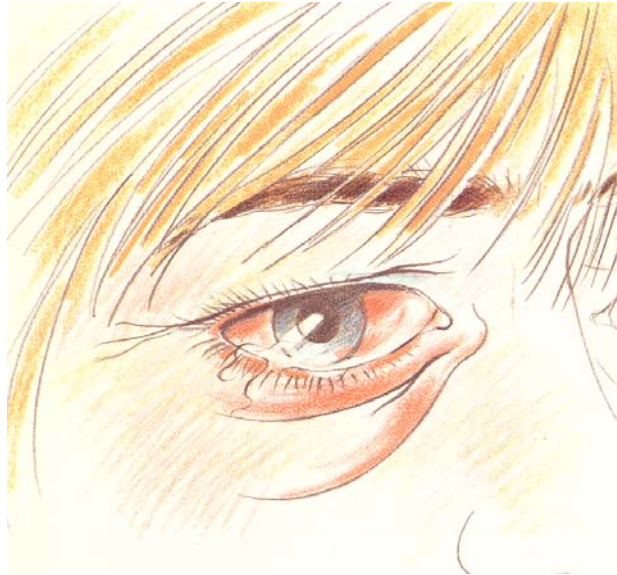
# Az immunrendszer - „kétélű kard”



*I m m u n p a t o l ó g i a*

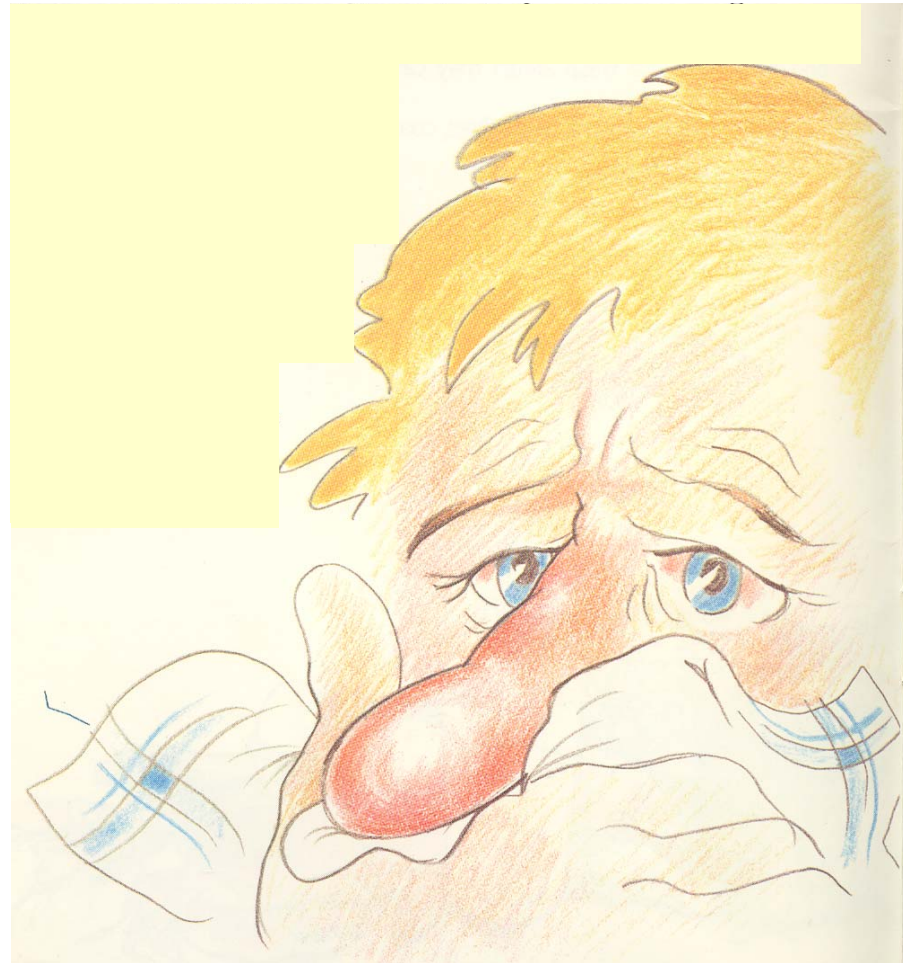
# *Allergia: „népbetegség”*

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



## ***Gyakori formái:***

- allergiás rhinitis  
(szénanátha)
- étel-allergia
- dermatitis
- bronchiális asztma
- anafilaxis



# Allergia

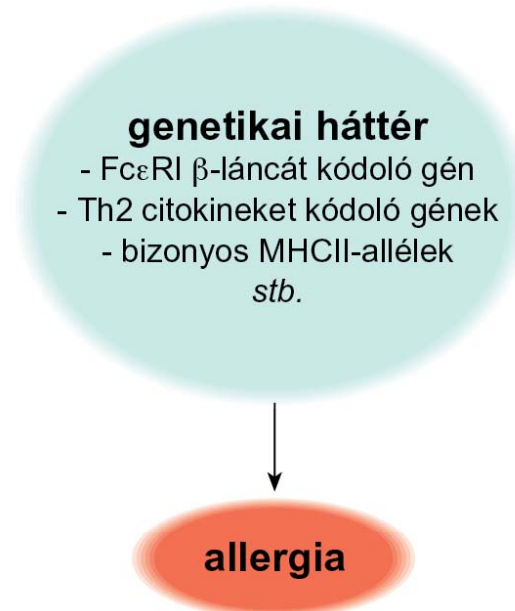
- **IgE-közvetített hiperszenzitivitás**  
atopia – atopiás egyének

Az immunrendszer túlzott reakciója

**nem-fertőző,  
nem-invazív, „ártalmatlan”  
anyagokkal szemben**

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

# Az allergia multifaktoriális kórkép



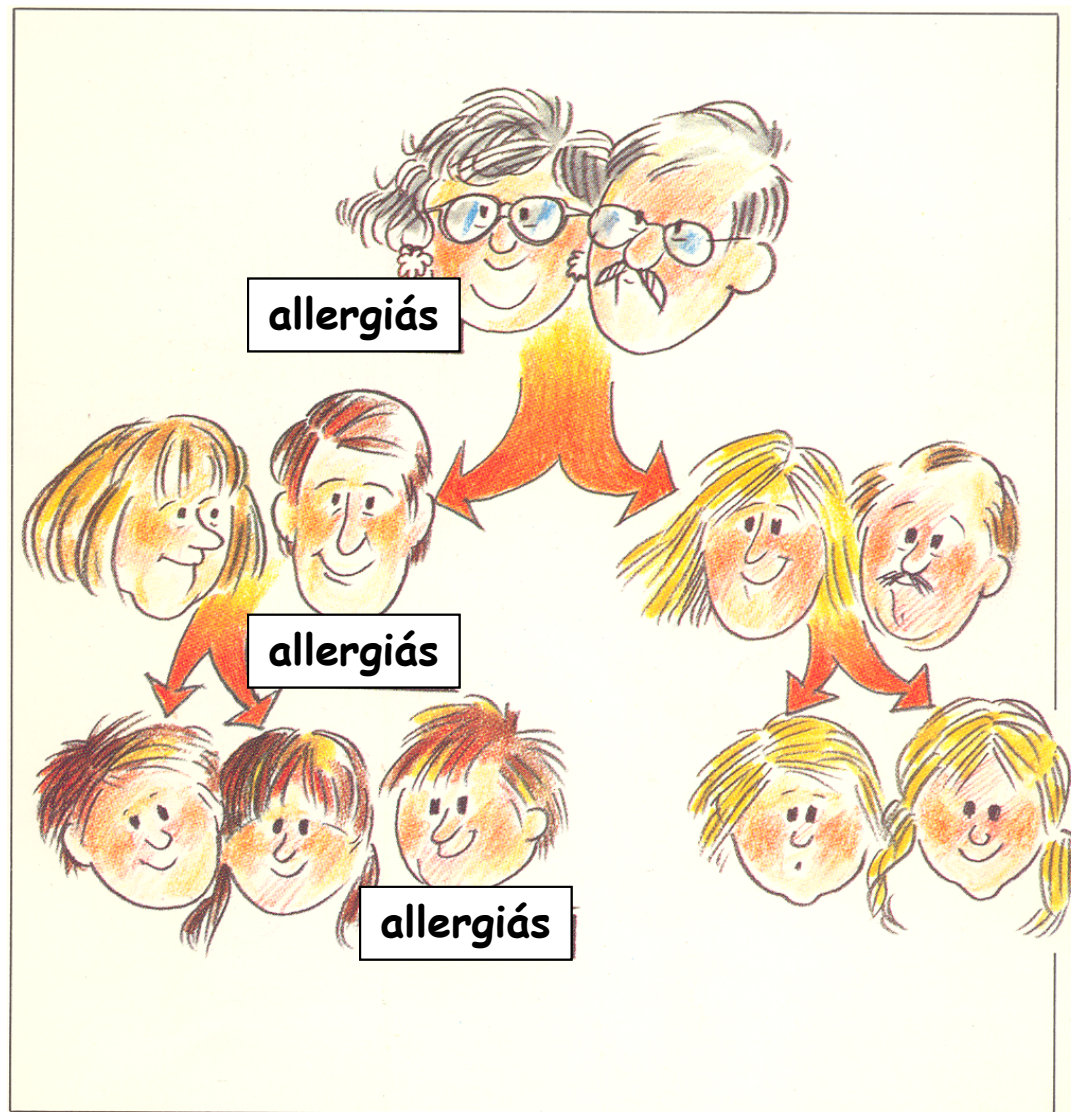


# Az allergiás *hajlam* öröklődik

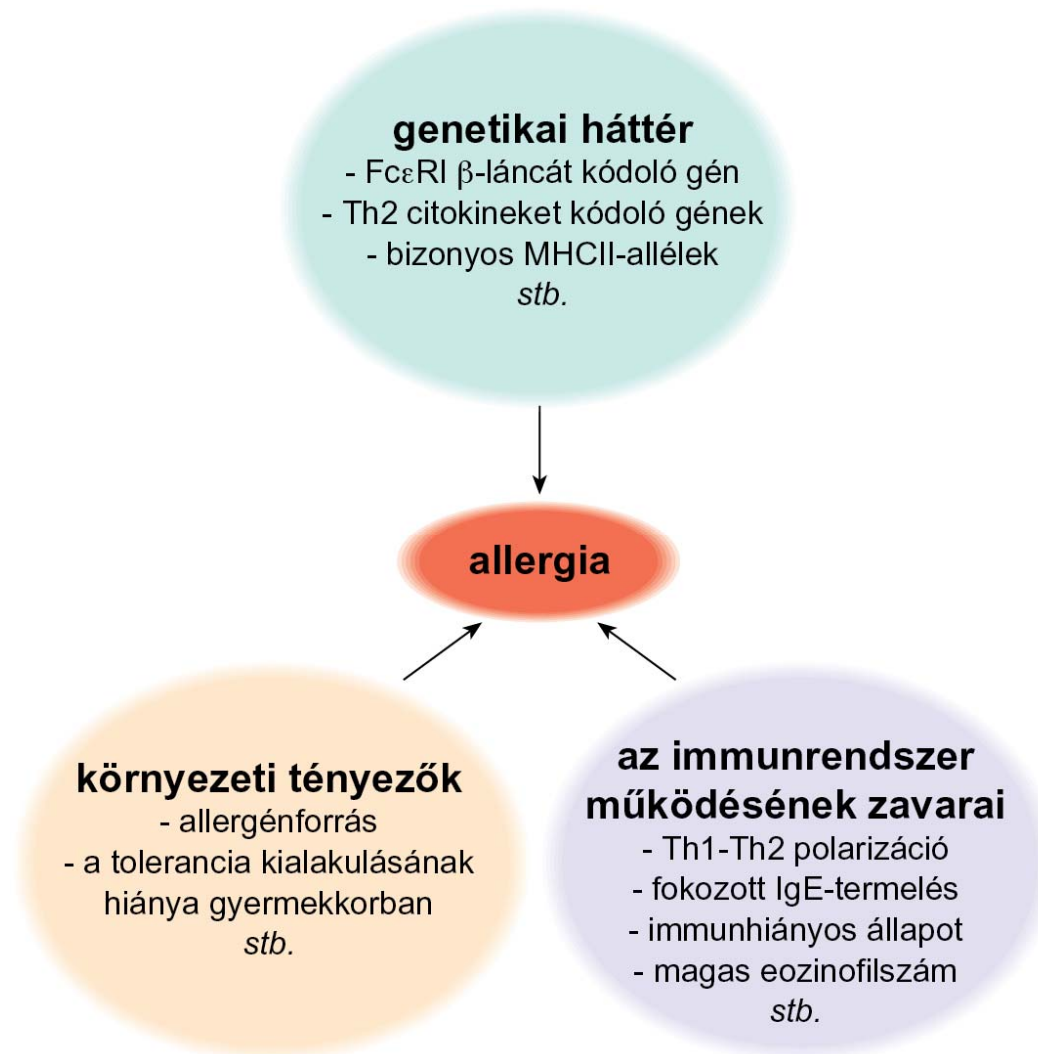
Egyik szülő allergiás:  
20-25%

mindkét szülő allergiás:  
45-50%

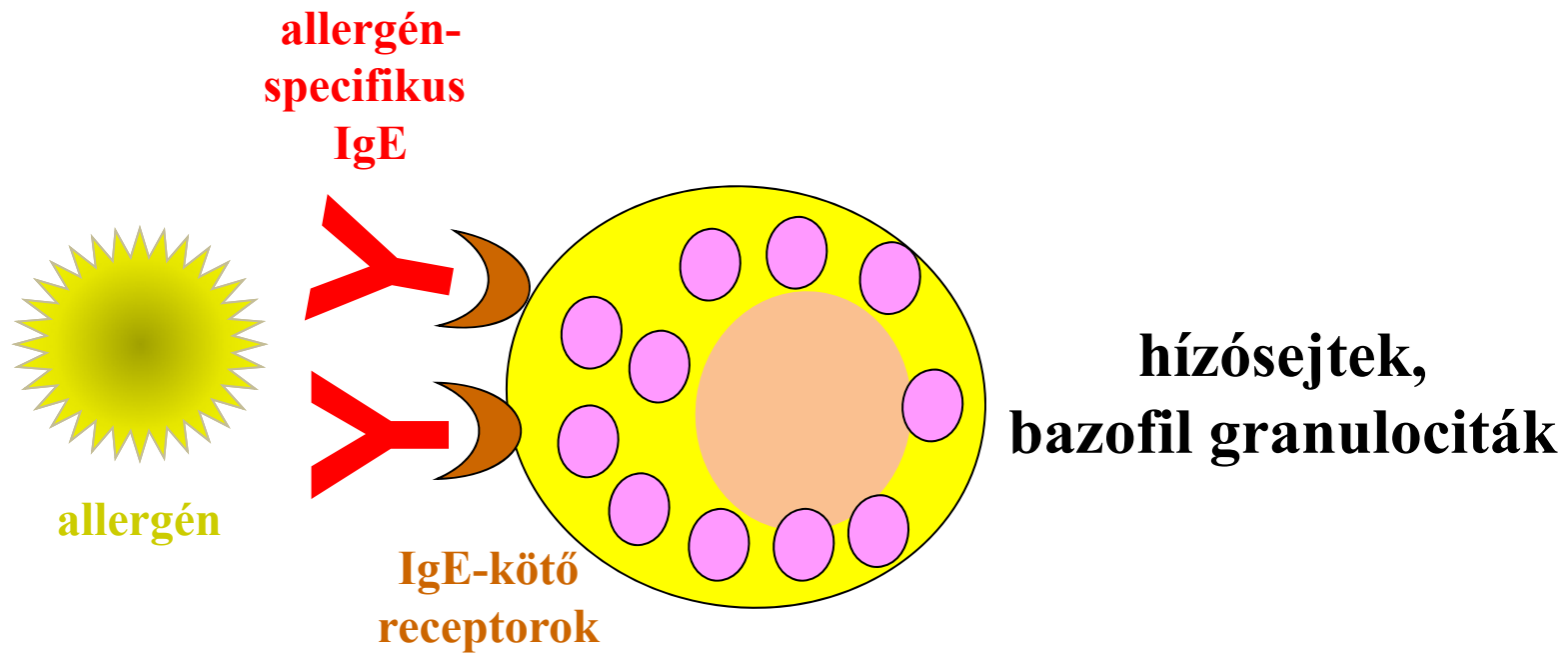
*az esély arra,*  
hogy az utódok  
is öröklik a hajlamot



# Az allergia multifaktoriális kórkép



# Az allergiás reakciók kulcsszereplői





# **Allergének**

**- túlérzékenységi reakciót  
kiváltó antigének**

# A leggyakoribb allergének forrásai

**Növények pollenje:**  
nyírfa, vadkender,  
pázsitfű-félék

**Ételek:**  
mogyoró-félék,  
tojás, borsó, bab,  
tej-termék, tengeri ételek

**Gyógyszerek:**  
penicillin,  
szulfonamidok,  
szalicil-származékok

**Rovarok:**  
házipor atka,  
méh-méreg, hangya-méreg  
csótány

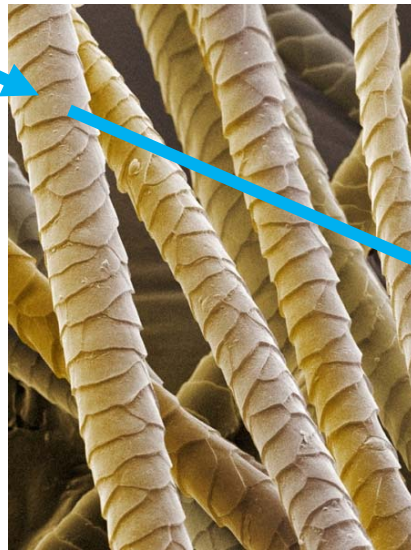
**Vakcinák**

**Állati szőr, korpa**

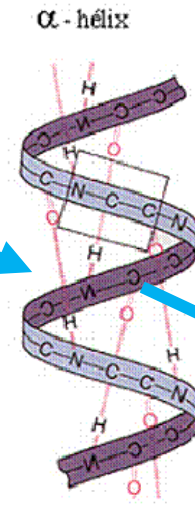
**Penész spóra**

**Idegen szérum**

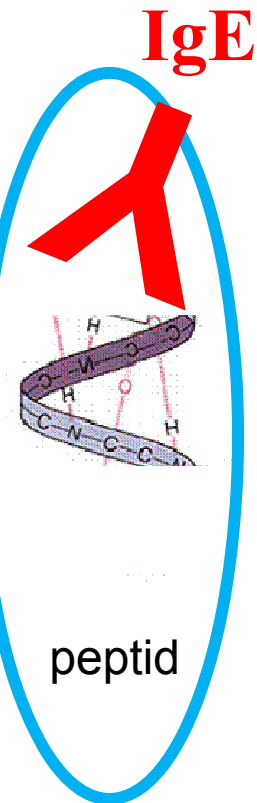
# Állati vagy növényi fehérjék kis peptid-szakaszai ellen irányul az allergiás reakció



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 artemisifolia* – *Amb a*

*etc.*

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

*pl. Der p I*

**Ezek fehérje-szekvenciája ismert**

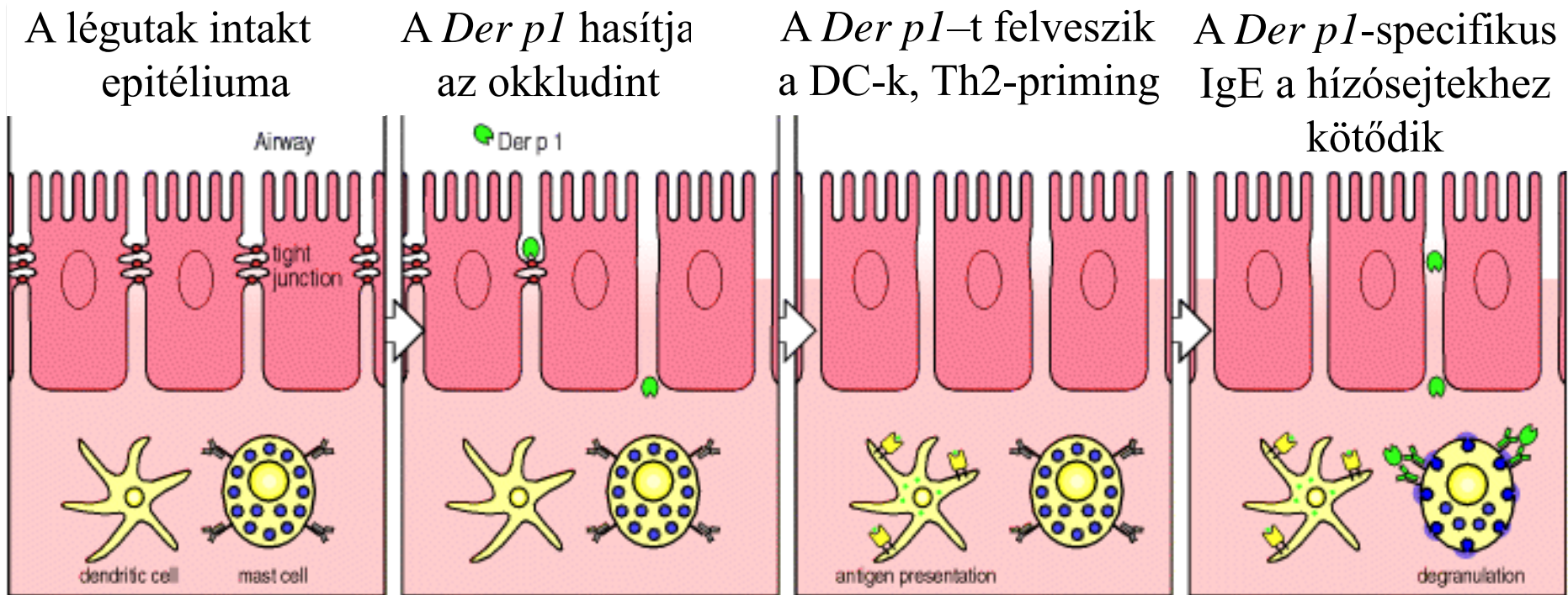
# A házipor-atka allergénjei



## *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-allergének segítik az epitélsejt-rétegen való átjutást





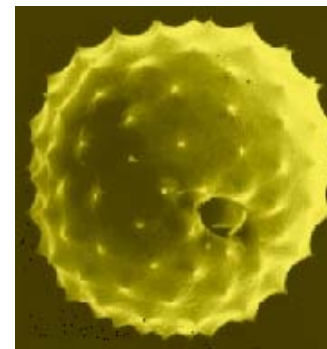
# Parlagfű - *Ambrosia artemisifolia*

*Ambrosia artemisifolia* – *Amb a*

Fő antigének:

*Amb a I*

*Amb a II*



**Parlagfűpollen**

30-40 évig csíráképes



**Parlagfű virágzat**

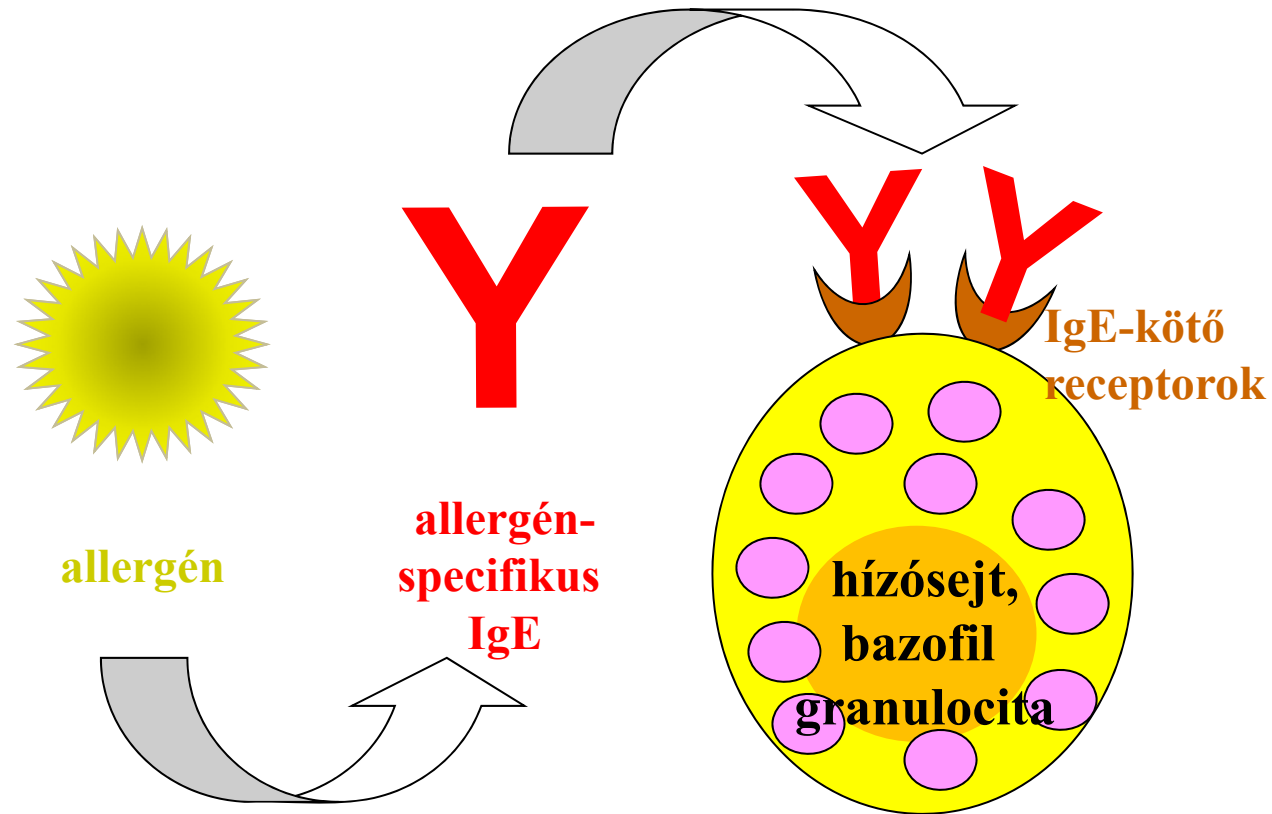
# Az IgE szerepe



# **Az IgE-közvetített allergiás reakció kialakulása**

# Az IgE-közvetített allergiás reakció kialakulása

## *1. A szervezet „érzékenyítése”*

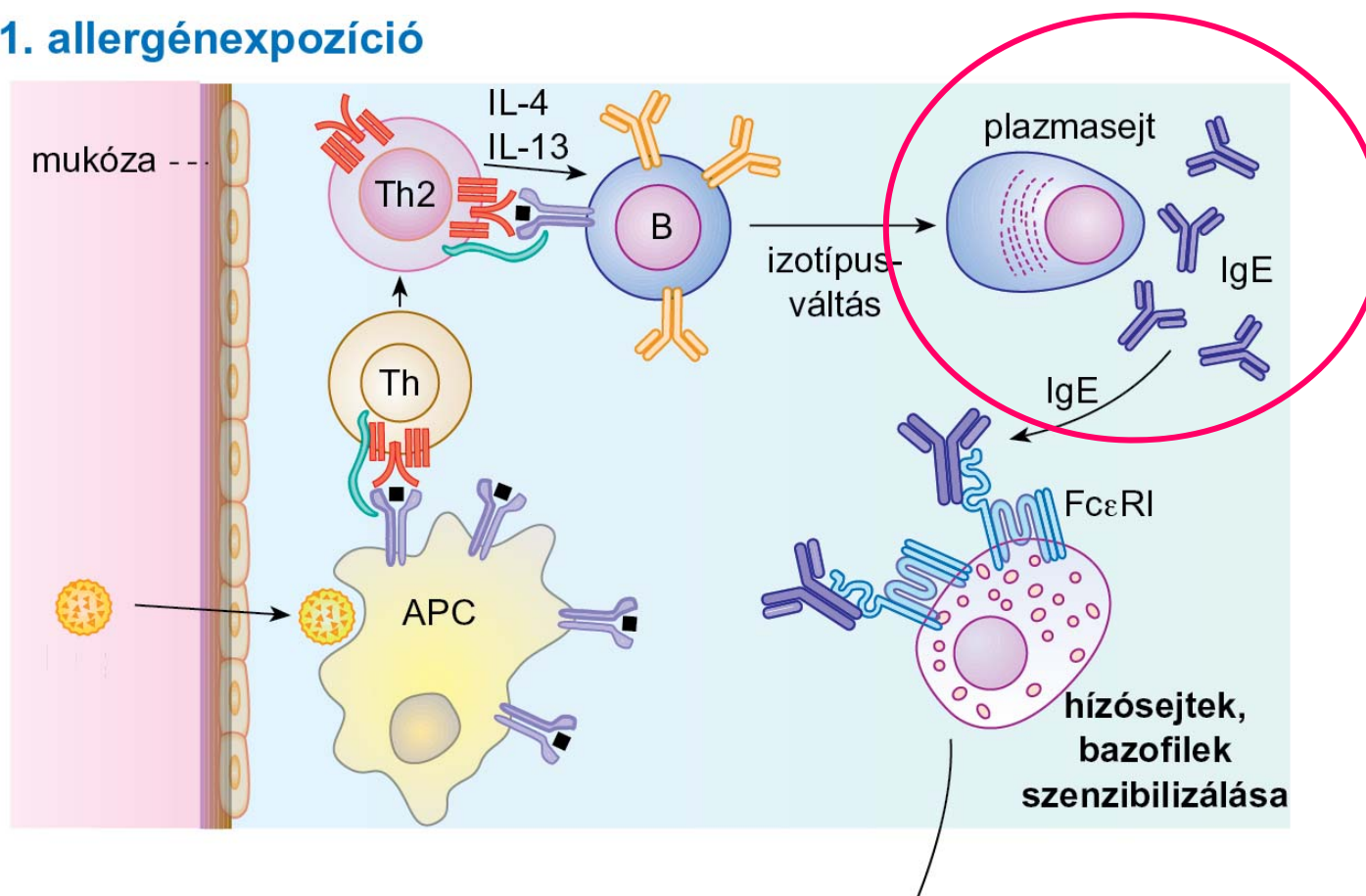


# Az azonnali típusú túlérzékenységi reakció kialakulásának mechanizmusa I.

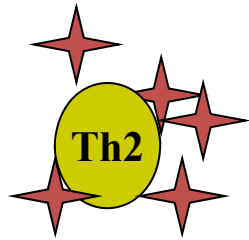
1. A szervezet „érzékenyítése”

Th2 irányú eltolódás

1. allergénexpozíció







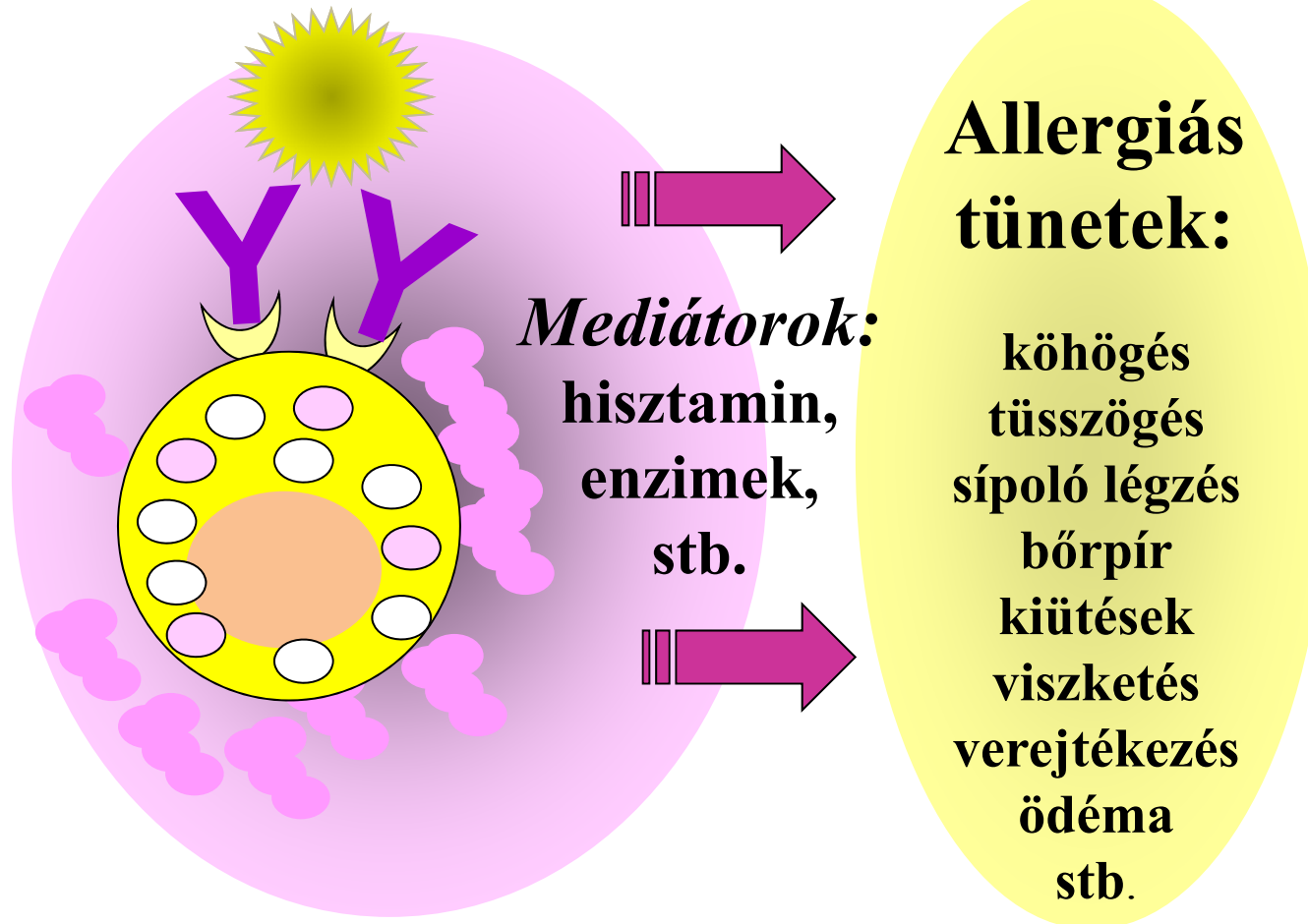
## Allergia ► Th2

### *Th2 eredetű citokinek és szerepük:*

- IL-4 ► izotípus-váltás, IgE-szintézis fokozása
- IL-5 ► eozinofilek szaporodása, differenciálódása
- IL-9 ► hízósejtek differenciálódása
- IL-13 ► izotípus-váltás, nyák-termelés fokozása

# Az IgE-közvetített allergiás reakció kialakulása

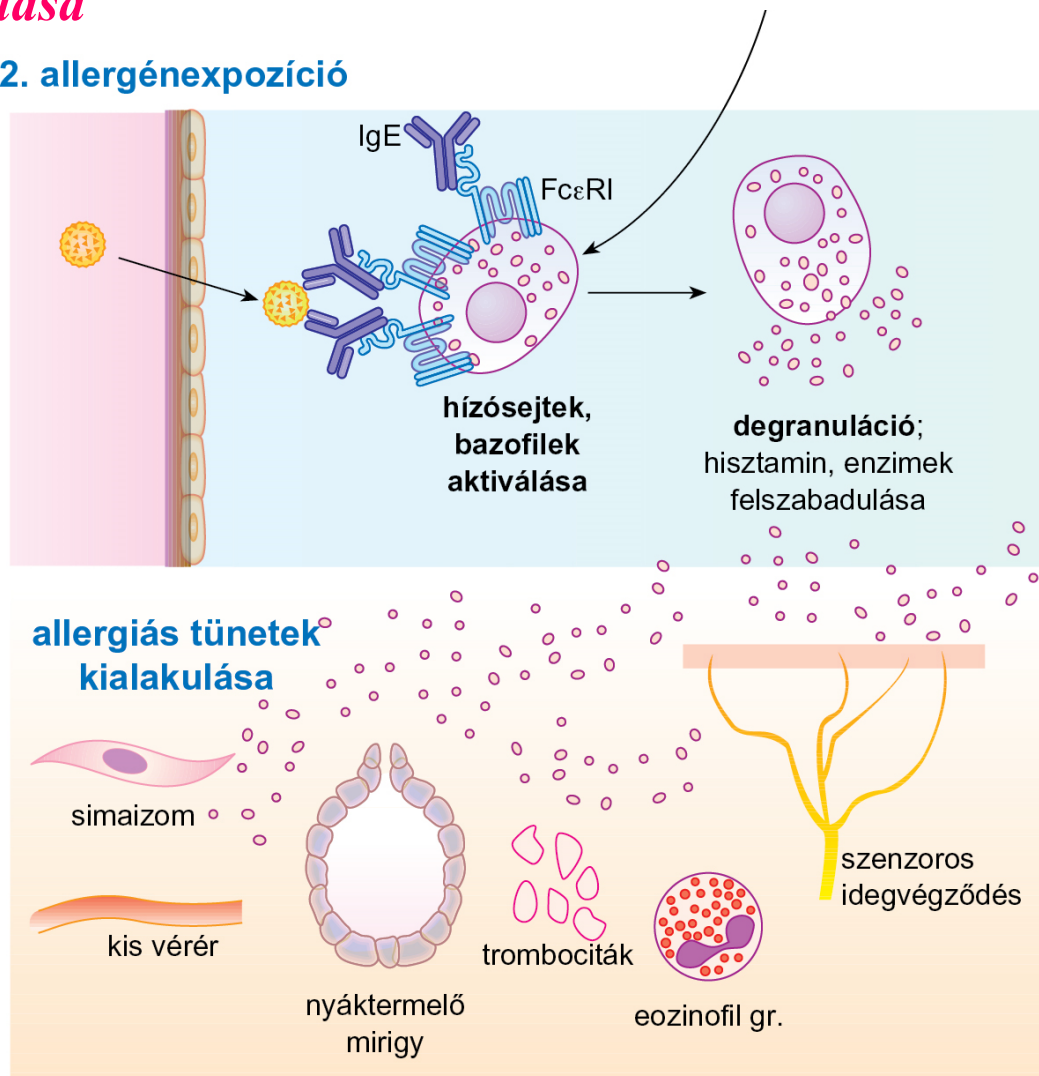
## 2. A hízósejtek aktiválása



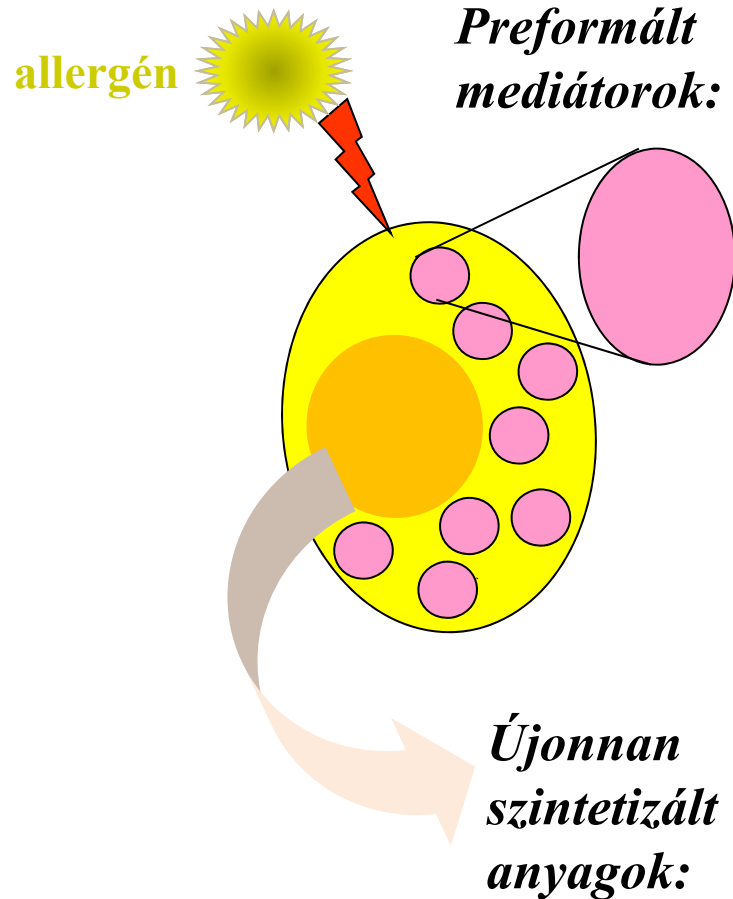
# Az azonnali típusú túlérzékenységi reakció kialakulásának mechanizmusa II.

## 2. A hízósejtek aktiválása

### 2. allergénexpozíció



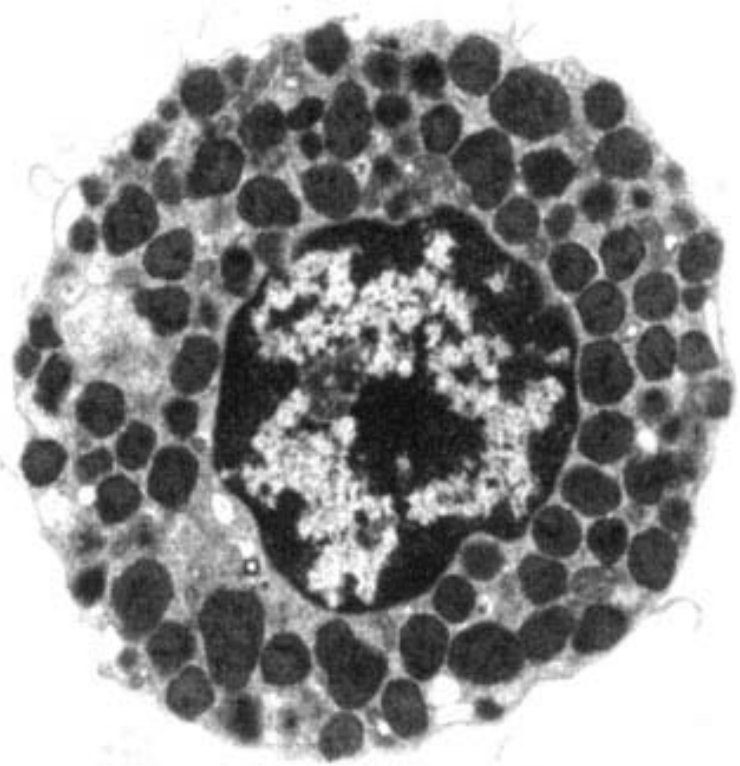
# Aktivált hízósejtekből felszabaduló mediátorok



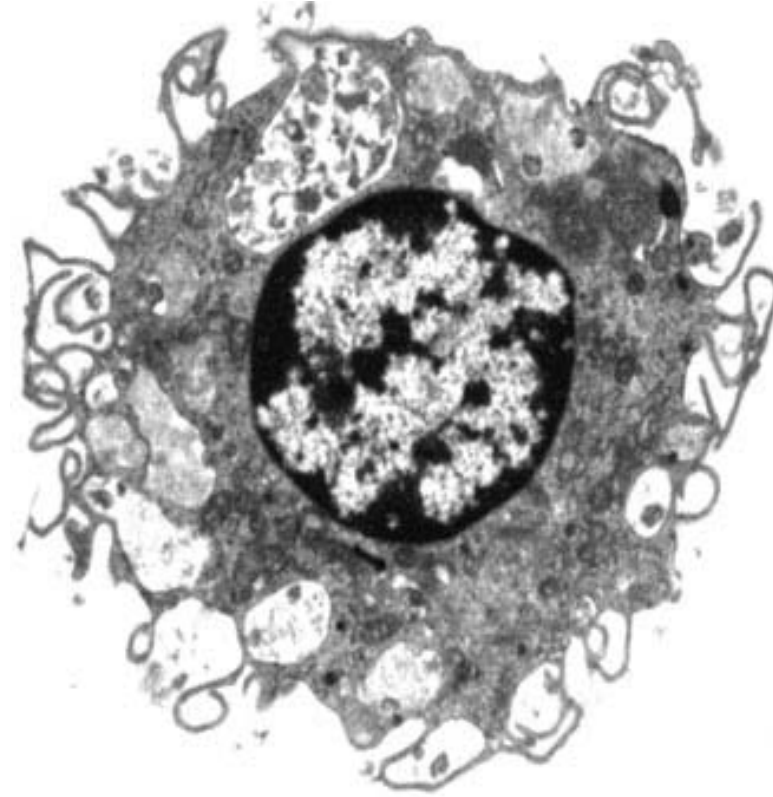
<p><b>Enzimek:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- triptáz, kimáz,</li> <li>- cathepsin G,</li> <li>- carboxipeptidáz</li> </ul>	<p><b>Biológiai hatásuk:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- a kötőszöveti matrix átstrukturálása</li> <li>- szövetek roncsolása</li> </ul>
<p><b>Egyéb mediátorok:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hisztamin,</li> <li>- heparin</li> <li>- TNF<math>\alpha</math></li> </ul>	<p><b>Biológiai hatásuk:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ér-permeabilitás fokozása,</li> <li>- simaizom-kontrakció,</li> <li>- parazitákra toxikus hatás</li> </ul>

<p><b>Citokinek, kemokinek:</b></p> <p>IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF<math>\alpha</math>, IL-13, GM-CSF</p>	<p><b>Biológiai hatások:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Th2-válasz serkentése,</li> <li>- eozinofil termelés,</li> <li>- gyulladás</li> </ul>
<p><b>Lipid mediátorok:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- leukotriének,</li> <li>- PAF</li> </ul>	<p><b>Biológiai hatások:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ér-permeabilitás fokozása,</li> <li>- simaizom-kontrakció,</li> <li>- bronchusok összehúzódása</li> <li>- leukociták vonzása, neu, eoz aktiválása</li> </ul>

## A hízósejtek degranulációja ált. *szublitikus* folyamat

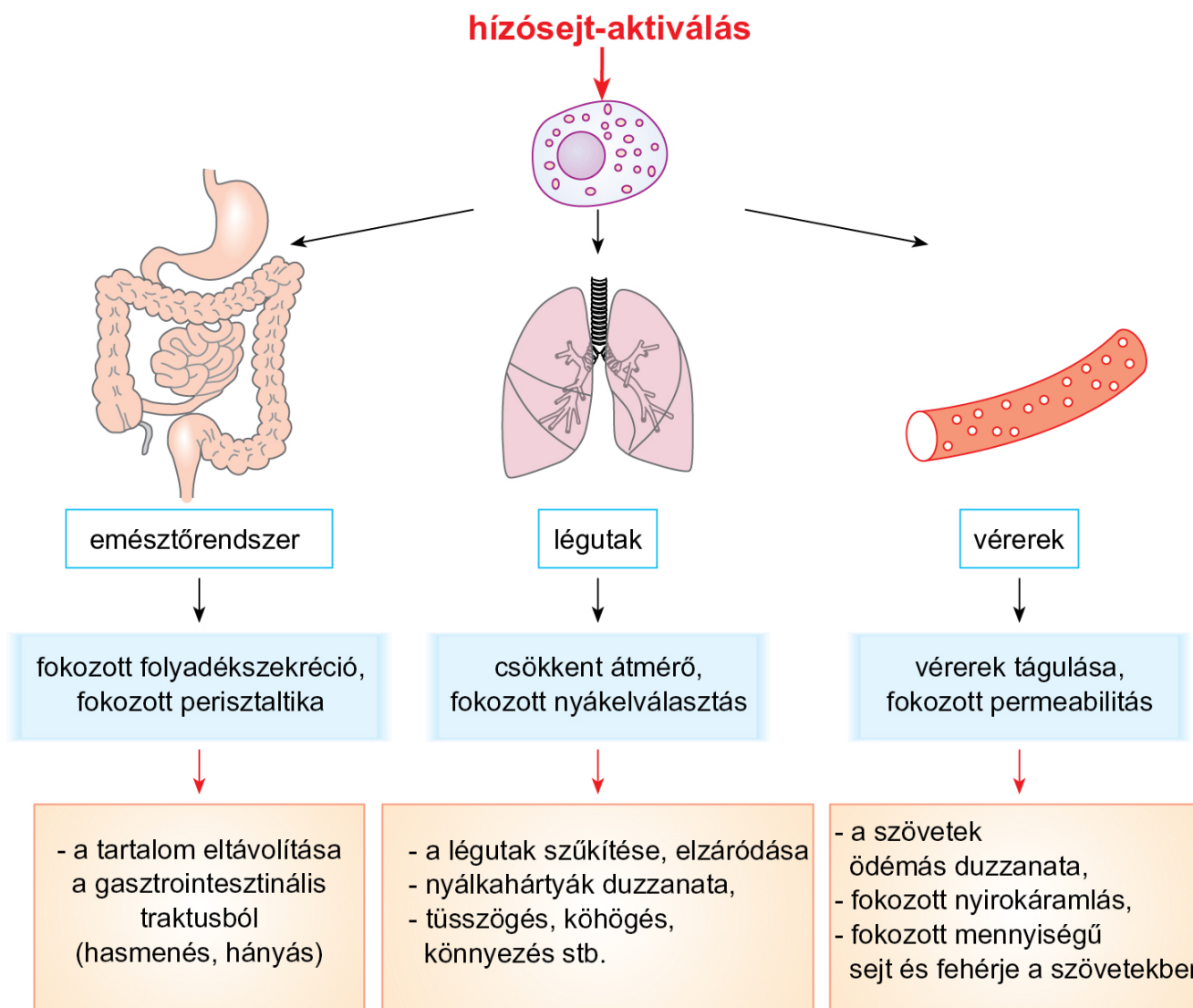


Resting Mast cell



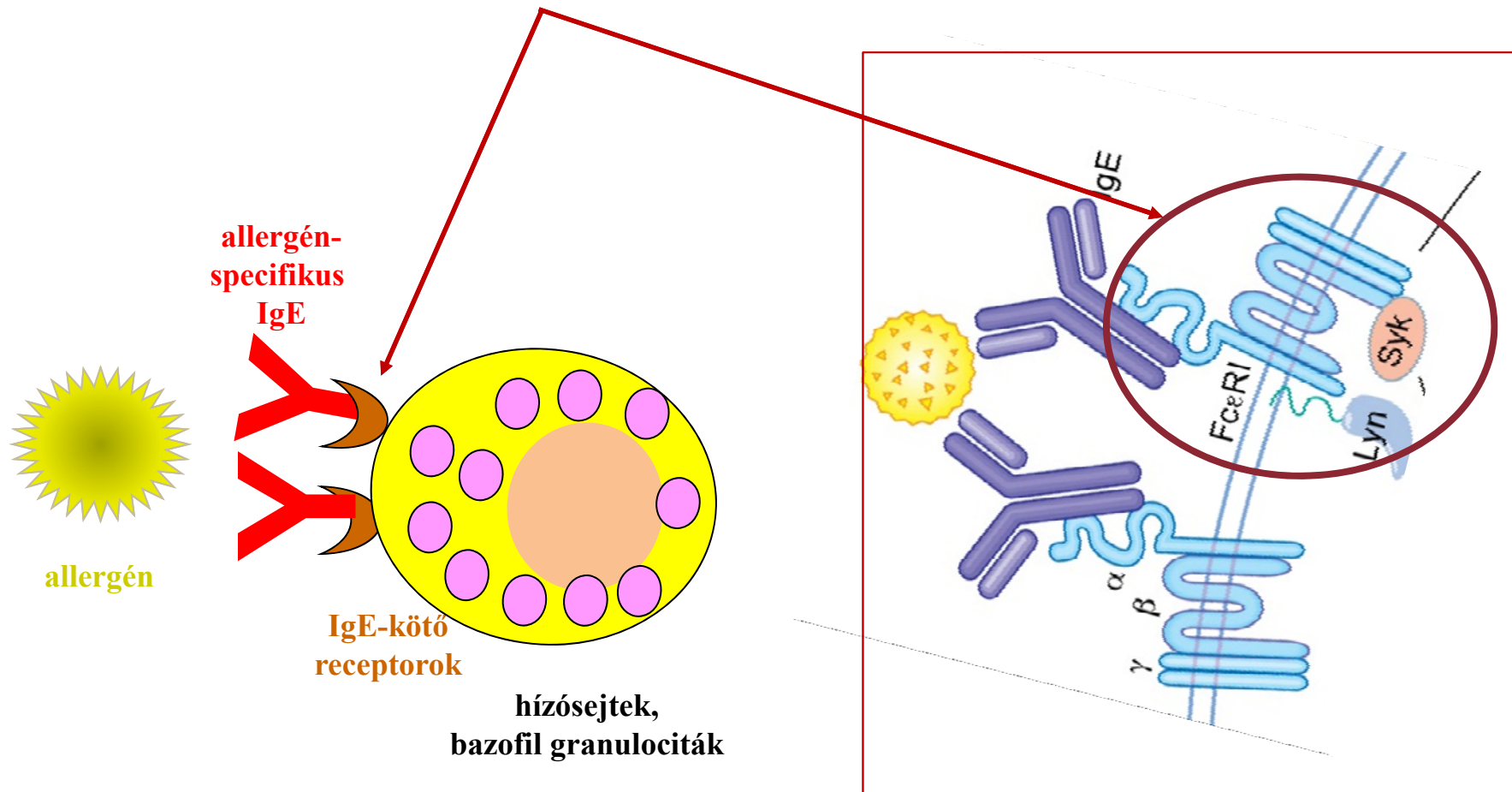
Degranulated mast cell

# A hízósejt-aktiváció hatása különböző szövetekben



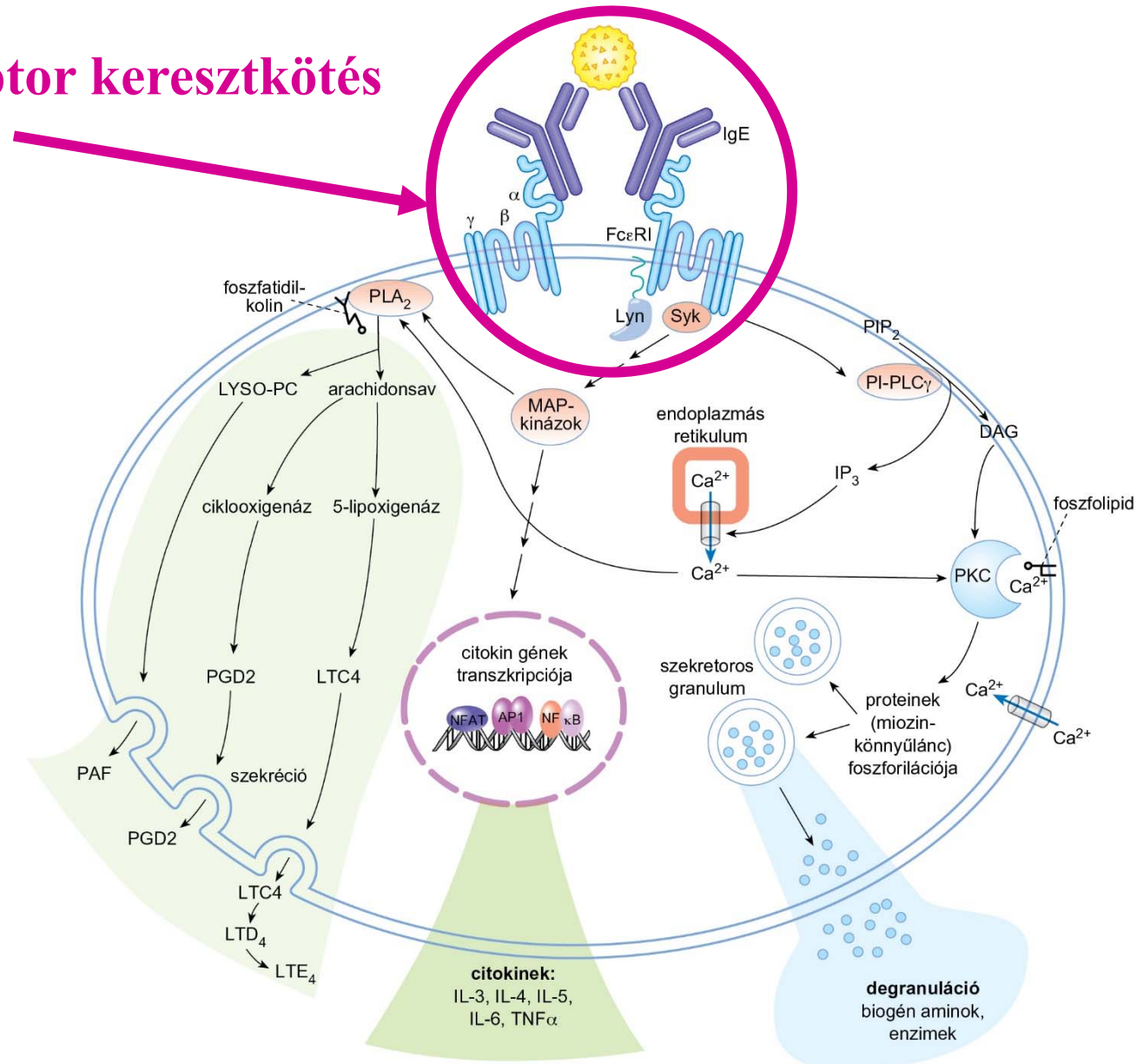


# A nagy affinitású IgE-kötő receptor: az FcεRI-komplex



# Hízósejtek FcεRI-közvetített aktiválása

## Receptor keresztkötés

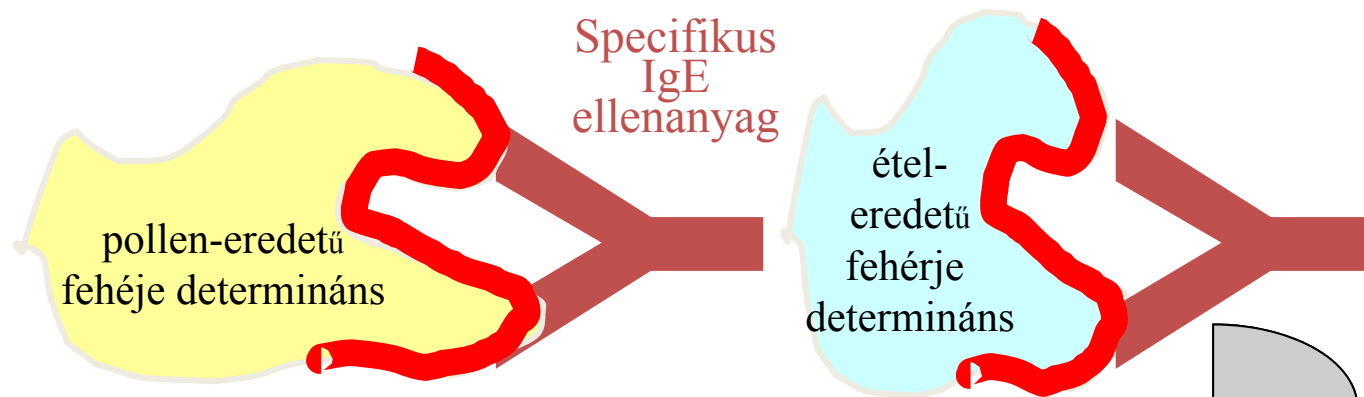


# **Allergén-specifikus IgE kereszt-reakciói**

# Allergének kereszt-reakciói

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

→ *az étel is allergizál*



**kereszt-reakció,  
keresztreagáló antitestek  
aktiválják a hízósejteket**

# Kereszt-reakciók



**Nyírfa-pollen:**

alma,  
sárgarépa,  
körte,  
dió,  
szilva



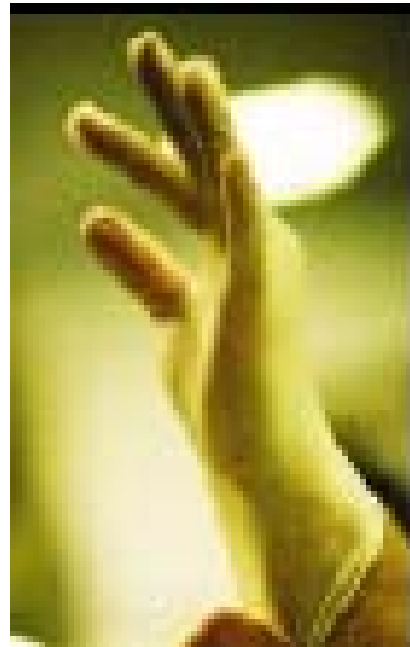
**Utifű-pollen:**

dinnye,  
paradicsom,  
narancs



# Latex-allergia

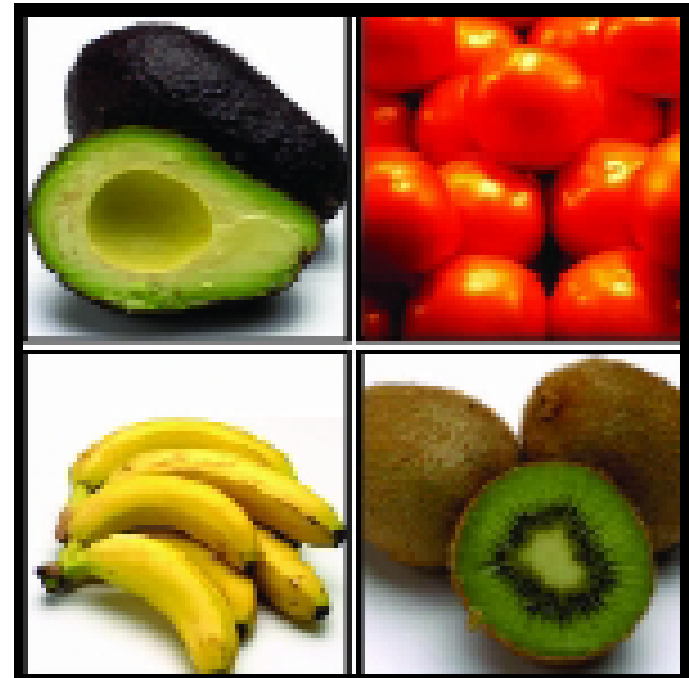
- keresztreakció ételekkel



gumikesztyű

avokado

paradicsom

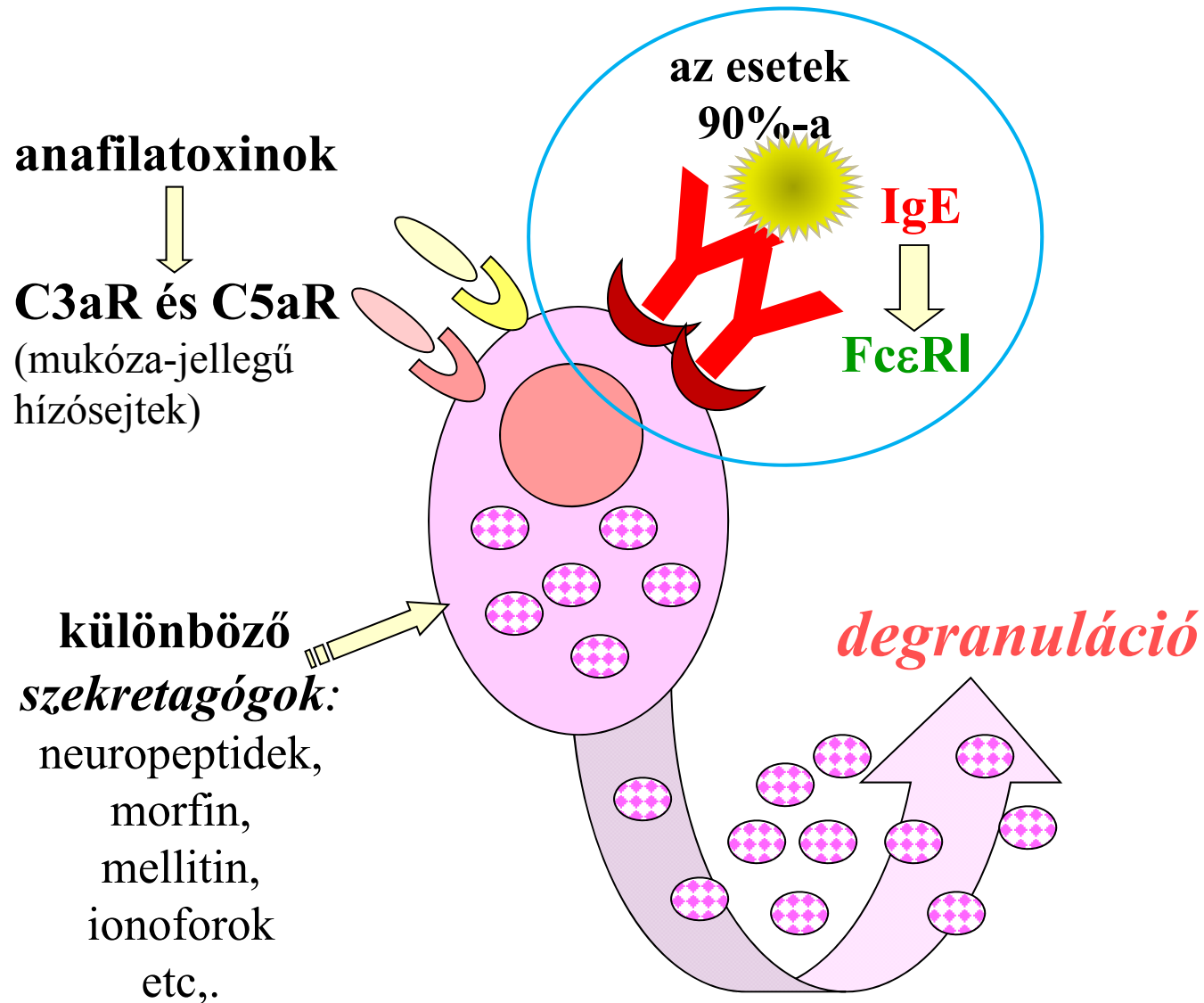


banán

kiwi

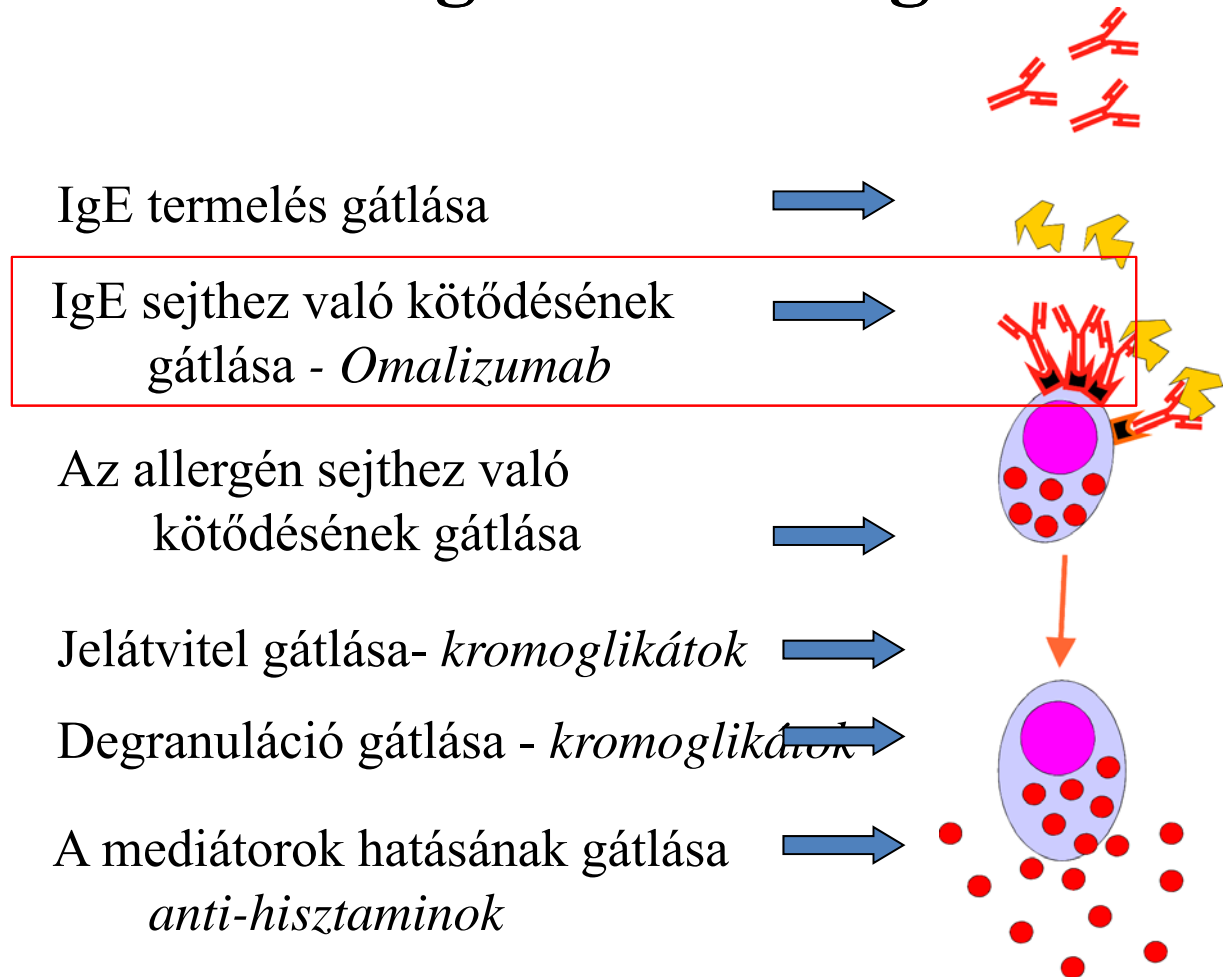


# A hízósejtek és bazofil granulociták *nem IgE-mediált* aktiválása



**Lehetséges terápiás  
beavatkozási pontok  
az allergiás reakció gátlására**

# Terápiás beavatkozási pontok az allergiás reakció gátlására

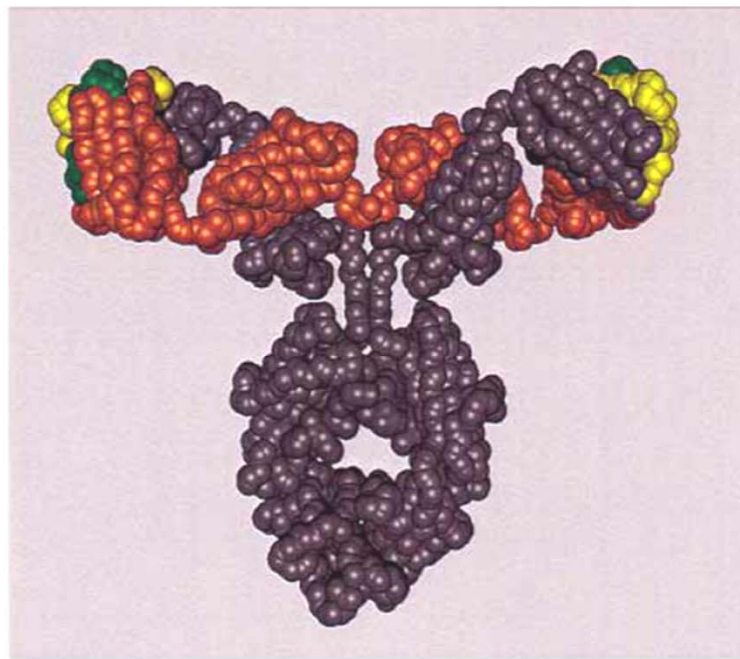


*SIT – Specifikus ImmunTerápia*

# OMALIZUMAB

## anti-human IgE

Rekombináns, humanizált monoklonális ellenanyag  
(5% egér, 95% humán Ig-szekvencia)



■ Heavy Chain ■ Light Chain ■ Mouse CDR ■ Framework Changes



**Nem vált ki immunválaszt!**

# Terápiás beavatkozási pontok az allergiás reakció gátlására

IgE termelés gátlása



IgE sejthez való kötődésének gátlása - *Omalizumab*



Az allergén sejthez való kötődésének gátlása



Jelátvitel gátlása- *kromoglikátok*



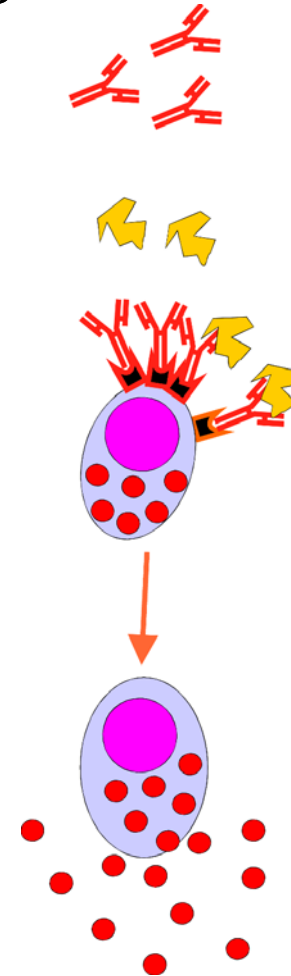
Degranuláció gátlása



A mediátorok hatásának gátlása  
*anti-hisztaminok*



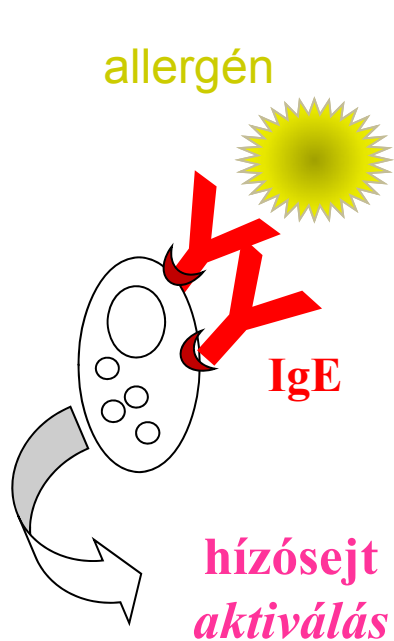
*SIT – Specifikus ImmunTerápia*



# SIT –Specifikus ImmunTerápia

allergén-specifikus IgE helyett IgG indukálása

Immunizálás – növekvő antigén-dózissal



*nem kötődik az FcεRI-hez*

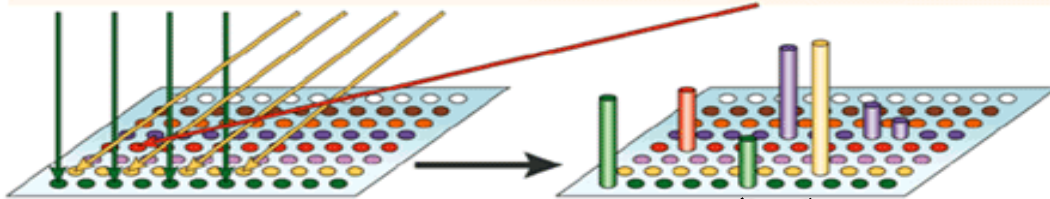
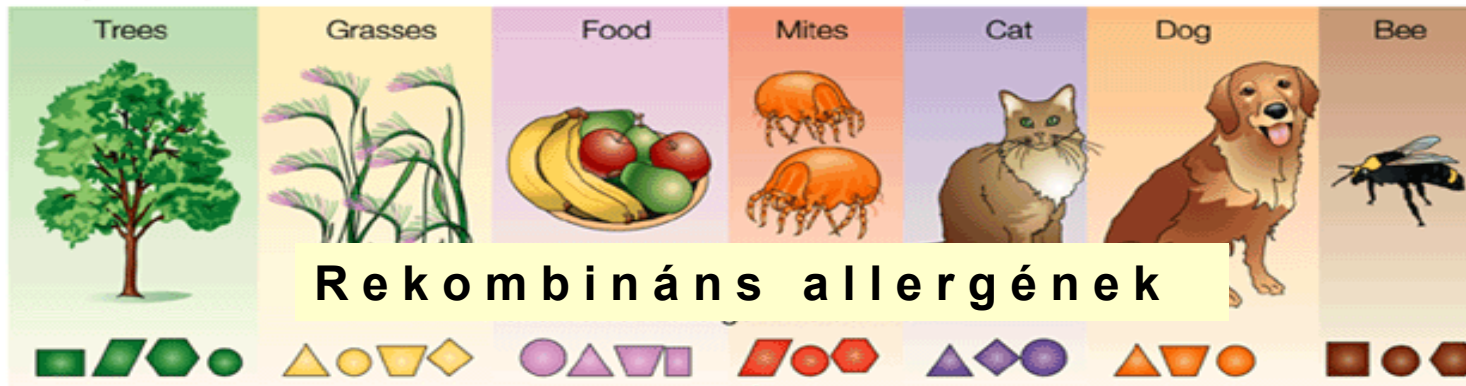


*nincs hízósejt aktiválás,  
nem alakul ki allergiás reakció*

**A jövő:  
„testre-szabott” terápia ?**



Allergen sources



allergén  
-microarray

„oligo-  
szenzitizált”  
betegek

„poli-  
szenzitizált”  
betegek

pro-filaktikus  
vakcináció

immunterápia  
hypoallergén  
származékokkal

tüneti  
kezelés  
lehetséges





**Köszönöm szépen a figyelmet!**