**Hiperszenzitivitás 1. gyakorlat: I. típusú hiperszenzitivitás, azaz allergia**

Az allergiás reakció kialakulása

1. fázis: szenzitivizáció: (prediszpozícionált egyénben)
   * nyálkahártya felszínen (pl. légzőrendszer)
   * nagyon kis mennyiségű
   * nem feldolgozott: intakt
   * szolubilis antigén

elősegíthetik a dendritikus sejtek (vagy más APC), és az allergénnek megfelelő BCR-ű (IgM-típusú) B-sejt általi felvételt.

Az APC és B-sejt által felvett és feldolgozott allergén megfelelő Th2 sejteknek bemutatva (TCR felismeri) IL-4 és IL-13 termeléshez vezet.

IL-4 és IL-13 az allergénre specifikus B-sejtek környezetében Ig osztályváltáshoz vezet: IgE antitest termelődik

1. fázis: Azonnali reakció:

IgE memória B-sejtek és allergén specifikus memória T-sejtek (kostimulációhoz kell) vannak a szervezetben. Ez az allergénnel bekövetkező következő találkozáskor nagy mennyiségű IgE- termeléshez vezet.

Az IgE nagy affinitású receptorához kötődik (FcεRI): hízósejtek, a bazofílek, dendritikus sejtek felszínén, vagy kis affinitású receptorához kötődik (FcεRII): a B-sejteken.

Az allergének a hízósejten lévő IgE-ket keresztkötik: degranuláció: preformált (hisztamin, leukotriének) és újonnan szintetizált (citokinek, kemokinek) mediátorok szabadulnak fel: azonnali allergiás válaszreakciót okozva.

* érfal permeabilitása megnő
* simaizom összehúzódás
* nyálkatermelődés fokozódik
* gyulladásos sejtek odavonzása

1. fázis: Késői reakció:

Az APC-k a felszínükön lévő IgE-hez kötött allergéneket az allergénspecifikus Th sejteknek bemutatva IL-5 felszabadulását is kiváltják.

Az IL-5 az eozinofíleket aktiválja: eozinofília: proinflammatorikus mediátorok: leukotriének, kationos fehérjék, eozinofíl peroxidáz, eozinofíl neurotoxin, további IL-13, IL-5 termelés.

Az allergén típusa és a szervezetbe való bekerülése megszabja az allergiás választ:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| SZINDRÓMA | GYAKORI ALLERGÉNEK | A BELÉPÉS HELYE | VÁLASZ |
| akut urtikária (csalánkiütés) | rovar csípés,  latex | bőr | a véráram, éráteresztő képesség lokális fokozódása |
| étel allergia | Földimogyoró,  halak, kagyló  tej, tojás | szájon át | hányás  hasmenés  pruritisz (viszketés)  urtikária (csalánkiütés)  anafilaxis (ritka) |
| Allergiás rinitisz  (Szénanátha) | pollen  házi atka ürülék | belégzés | orr nyálkahártya ödéma  orr nyálkahártya irritáció |
| asztma | állatszőr  pollen  házi atka ürülék | belégzés | légutak szűkülete  fokozott nyálka képződés  légutak gyulladása |
| szisztémás  anafilaxis | gyógyszerek  állati mérgek  földi mogyoró | Intravénás, vagy  közvetlen  szájon át történő felszívódás | a véráram, éráteresztő képesség szisztémás fokozódása  tracheális okkluzió (elzáródás)  keringés összomlása  Halál |

A hízósejt degranulálódás hatása függ a szöveti környezettől:

* emésztőrendszer: Megnövekedett emésztőnedv szekréció és perisztaltika: hányás, hasmenés, haspuffadás, hasi görcsök
* légutak: Csökkent átmérő és megnövekedett nyákszekréció: köhögés, mellkasi szorítóérzés, sípolás
* vérerek: Megnövekedett vérátáramlás és permeabilitás: ödéma, gyulladás és hatékonyabb antigénszállítás a nyirokcsomókba.
* a vérbe jutó allergének hatására anafilaxia alakul ki:
  + A kapiláris permeabilitás megnő, ödéma alakul ki, a szövetek (pl. a nyelv) megduzzadnak, vérnyomás csökkenés, szövetek csökkent oxigenizációja, anafilaxiás sokk, eszméletvesztés
  + Léguti simaizom kontrakció: bronchokonstrikció, nehézlégzés, sípolás
  + Belek simaizom kontrakciója: Hányás, Folyadék kiáramlás a bél lumenbe: hasmenés

A szöveti környezetre jó példa az urticaria és angioedema: mindkettő ugyanúgy alakul ki: átmenetileg megjelenő viszkető kivörösödött foltok, amik nem éles határral emelkednek ki a környezetükből, de az urticaria a dermis ödémája, míg az angioedema a szubkután szövet ödémája.

A hízósejtből felszabaduló anyagok:

- enzimek: pl. triptáz, kimáz: hatásukra a kötőszövet átrendeződik

pl. helyi véralvadás gátlása

pl. bronchustágító peptidek lebontása: bronchospasmus

- toxikus mediátorok:

pl. hisztamin: megnő az érpermeabilitás, simaizomkontrakció, viszketést okoz a bőrben (dermis);

pl. heparin: alvadásgátló

- citokinek: pl. IL-4, IL-13: Th2 stimuláló;

pl. IL-5: eozinofil stimuláló;

pl. TNF alfa: gyulladásserkentő, endotélium stimuláció

- kemokinek: pl. CCL3: monocitákat, makrofágokat, neutrofíleket vonz

- lipid mediátorok:

pl. leukotriének: simaizomkontrakció, megnő az érpermeabilitás, nyálkaszekréció nő

pl. PAF (platelet activating factor): leukocitákat vonz, neutrofíleket, eozinofíleket, vérlemezkéket aktiválja

Az allergiás reakció során felszabaduló anyagok hatásukat receptoraikon át fejtik ki, sokszor egymás hatását erősítve.

A hisztamin receptorai a bőrben, gasztrointesztinális rendszerben, szívben, érrendszerben, tüdő simaizmain, csontvelői sejteken, lépsejteken egyaránt megtalálhatók. Az allergiás reakcióban a hisztamin 3 féle receptora is szerepet játszik:

- a H1 receptoron át: intenzívebb nyálkatermelés, szaporább szívverés, vazodilatáció a legfőbb hatás

- a H2 receptoron át: érpermeabilitás fokozódása, gyomorsavtermelés fokozódása, légzőrendszeri nyálkatermelés fokozódása a legfőbb hatás

- a H4 receptoron át: bőrviszketés, eozinofílek toborzása a legfőbb hatás.

A lipid mediátorok (prosztaglandin és leukotrién) allergiás reakcióban a bőrben, a tüdő simaizomsejtjein, és az érrendszerben megtalálható receptoraikon át fejtik ki hatásukat. Ennek legsúlyosabb, a reakció során kialakuló következménye a tüdő simaizmainak összehúzódása, de a lipidmediátorok – a hisztamin mellett - az érpermeabilitás fokozása révén a csalánkiütés kialakulásában is szerepet játszanak.

Allergiás keresztreakció

Az immunrendszer nem tesz különbséget, és allergiás reakciót ad különböző, de hasonló antigénekre. A leggyakoribb keresztreakció latex – gyümölcs, pollen – gyümölcs közt alakul ki. Az élelmiszer-allergiások 70 %-a keresztreakció miatt mutat orális allergiás szindrómát.

(Néhány példa:

Bükkfa pollen – alma, körte, őszibarack, mogyoró, dió, földimogyoró, zeller

Fűfélék pollenje – narancs, görögdinnye, paradicsom, földimogyoró

Latex – banán, avokádó, kivi, gesztenye, papaja, füge.)

Az elsődleges élelmiszerallergiában a szenzitizáló és az allergiás reakciót kiváltó allergén ugyanaz. Az allergén szájon át kerül be a szervezetbe, élelmiszer allergénként szenzitizál, majd további expozíciókor orális ill. szisztémás anafilaxiás reakciót vált ki.

Másodlagos élelmiszerallergiában a szenzitizáló és az allergiás reakciót kiváltó allergén különböző. Az szenzitizáló allergén nem élelmiszer, inhalációval, vagy bőrön át kerül be a szervezetbe. A szájon át bekerülő molekulárisan hasonló, nem szenzitizáló élelmiszerallergén keresztreakció révén viszont kiváltja az allergiás reakciót.

Anafilaktoid reakció/pszeudoallergia

Az immunrendszer pszeudoallergiában gyakorlatilag kimarad a tünetek keletkezéséből, mert a kiváltó anyag direkt is képes hízósejt- vagy bazofilsejt-felszakadást előidézni, s ezáltal hisztaminkiáramlást produkálni. Már az első találkozáskor kiváltja az antigén.

Pszeudoallergiát okozhat még még eredendően magas hisztamintartalmú élelmiszer (pl. vörösbor), vagy bakteriális hisztidinbontásból eredő magas hisztamintartalmú élelmiszer (pl. halmérgezés – magas hisztidintartalmú halak nem megfelelő tárolása után). Egészséges emberekben a hisztamint a máj lebontja, normális körülmények közt a hisztamint akár nagyobb adagok bejutása esetén is képes lebontani szervezetünk. Van, akiknek szervezete erre nem képes - ilyenkor az élelmiszerrel bevitt hisztaminmennyiség mérgezést eredményez. Ha valakinek a szervezete már igen csekély mennyiségre allergiás tünetekkel reagál, akkor szervezetéből hiányzik az az enzim (DAO:diaminoxidáz), amely lebontja a hisztamint. A vörösbor nemcsak hisztaminban gazdag, de a DAO-ban is.

Pszeudoallergiát okozhatnak fizikai faktorok (mozgás, meleg, hideg), illetve az intravénás CT/MR kontrasztanyag is!!!

Élelmiszer intolerancia

Élelmiszer intolerancia nem azonos az élelmiszer allergiával.

Például a (tehén)tejallergia nem azonos a tejérzékenységgel.

A tejallergia oka: a tehéntej fehérjéje (kazein), a tejérzékenység oka a tejcukor (laktóz) lebontási képtelenség. A tejallergia csecsemőkorban alakul ki, a tejérzékenység jellemzően nem gyermekkorban.

Nem IgE mediálta élelmiszerallergia

Lsd. később a IV. típusú hiperszenzitivitásnál (glutén szenzitív cöliákia)

Az allergia diagnózisa:

1. szérum triptázszint mérés
2. vizelet hisztaminszint mérés (szérum hisztamin féléletideje (percek) túl rövid)
3. bőrpróba: intradermális antigénfelvitel

Indikációi: allergiás rhinitis , asztma , ételallergia vagy gyógyszerallergia (pl. penicillin, altatószer), rovarcsípés (pl. méh, darázs)

Teszt: Általánosan 8 antigénre: 2 kontroll (pozitív: hisztamin és negatív: PBS), három általános antigén (macskaszőr, atkakeverék, penészgomba), három regionális antigén (fa, fű, gyompollen)

Allergén felvitele: többféle módszer: egyenként tűvel, vagy egyszerre több allergén

Leolvasás: Pozitív, ha a duzzanat átmérője 3 mm > negatív kontroll

1. RAST: (RadioAllergoSorbent Test) allergén specifikus IgE mérés

Allergén egy pálcán papírkorongra van felvive. Az allergéneket tartalmazó pálcát belemerítik a páciens vérmintájába, az inkubációs idő alatt a specifikus IgE-k hozzákötődnek az allergénhez. A nem specifikusan kötődő antitesteket kimossák. A pálcát radioaktív anti-IgE antitestet tartalmazó oldatban inkubálják. A nem specifikusan kötődő antitesteket kimossák. A pálcát leolvassák - gamma számlálóval határozzák meg az értékeket. (RAST 1-6)

1. laterális immunkromatográfia: IgE mérés vérből (szérumból)

nitrocellulóz membránon laterális vándorlás: a tesztben a szolubilis detektormolekula (allergén) hozzáköt a specifikus IgE-hez, együtt vándorolnak. Egy második helyhezkötött antitest megfogja a vándorló komplexet, ezt egy színreakció követi, ami szemmel látható elszíneződést okoz a membránon (megjelenik egy csík).

1. A RAST teszt módosított változata: sandwich immunoassay: szilárd felszínre kötik az antigéneket, amihez hozzákötnek a beteg szérumában található IgE-k, ezt egy másodlagos antitesttel detektálják. A másodlagos antitest enzimmel jelölt, színreakciót ad.
2. Allergén microarray: Molekuláris klónozással előállított rekombináns allergéneket , (melyek azokat az epitópokat tartalmazzák, amelyek a leginkább jellemzőek egy egy allergénre) visznek fel egy hordozóra, inkubálják a páciens szérum IgE-vel, majd fluoreszcensen jelölt anti-humán IgE-vel detektálják. A fluoreszcencia intenzitást leolvasva egy szoftver értékeli ki az adatokat. Egy vizsgálattal mutatják ki az allergiás páciens „allergén profilját”, meghatározható, hogy egy allergén melyik epitópja váltja ki leginkább a reakciót.
3. Immuno RCA (rolling circle DNA amplification) : A páciens szilárd fázison lévő allergénhez kötő szérum IgE-jét egy oligonukleotid szállal konjugált antitest ismeri fel. Az oligonukleotid szálhoz hozzáadnak egy komplementer cirkuláris DNS-t, majd DNS polimeráz és nukleotidok jelenlétében DNS amplifikáció zajlik le. Ennek eredménye több száz, folytonos szálat alkotó DNS szakasz ismétlődés, amelyhez a reakció végén fluoreszcensen jelölt komplementer próbák kapcsolódnak, ezt detektáljuk.

Az allergia terápiája:

A páciens lehet oligo vagy poliszenzitizált.

Oligoszenzitizált páciensnél az allergén kerülése, az allergén specifikus illetve az antitest immunterápia, poliszenzitizált páciensnél a tünetek megszűntetését célzó gyógyszeres terápia vezet célra.

**A gyógyszeres terápia** a hízósejtek degranulációját, a felszabadult anyagok hatását gátolja, illetve a már kialakult tüneteket fordítja vissza.

- Adrenalin:

Alfa receptor agonista, simaizom relaxáló - összehúzza az ereket, visszafordítja az értágulatot, és csökkenti az ödémát, gátolja a viszketést.

Beta receptoron át relaxálja a simaizmokat - tágítja a légutakat, megszűnik a gasztrointesztinális görcs; növeli a szívizomösszehúzódás erejét - gyorsabban ver a szív, emelkedik a vérnyomás; a sejtmembrán hisztamin-permeabilitása csökken - meggátolja a hisztamin és leukotrién kibocsájtást, csökkenti a gyulladásos választ.(Folyamatosan kell adni: 10-15 percenként.)

Nagyon alacsony vérnyomásnál, vagy ha a beteg állapota rosszabbodik, intravénásan adják minden 10-20 percben.

- glükokortikoidok:

Általános immunszupresszánsok és gyulladásgátlók (függetlenül a gyulladás okától.) Gátolják a gyulladásos citokinek termelődését: IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 , IFN-γ. Gátolják a leukociták –gyulladásos sejtek kemotaxisát, adhézióját, érpályából szövetekbe vándorlását, a fagocitózist…

Hatásuk molekuláris háttere:

1. gyulladásos citokin gének expressziójának gátlása.

2. a természetes immunrendszer sejtjeinek annexin-1 (lipocortin-1) expresszióját és kibocsájtását serkentik: parakrin és autokrin úton hat → foszfolipáz-A2 gátló (PLA2) → eikozanoid szintézis gátolt (megszűnik a prosztaglandin és leukotrién termelődés)

- Kalcium és nátrium-kromoglikát: hízósejt membrán stabilizáló

- Antihisztamin: hisztaminreceptorokhoz kötődő antagonista

- leukotrién antagonista: lipoxigenáz-gátló, a leukotrién-termelést csökkenti

**Immunterápia:** (hiposzenzitizálás/deszenzitizálás)

- allergén specifikus immunterápia:

Indokolt, ha egy-két allergénre érzékeny a páciens.

Eljárás: leginkább higított allergénnel szubkután oltják, majd minden újabb oltással növelik az allergénkoncentrációt 12 héten át. Utána évekig (3 év) havonta a legmagasabb allergéndózist adják fenntartó kezelésként.

Molekuláris háttér: megváltozik mind a celluláris, mind a humorális immunválasz, tolerancia alakul ki. Mivel higított allergént juttatnak be a szervezetbe, nem azt az adagot, ami a legerősebb reakciót váltja ki, gyulladásos szignál hiányában az allergénepitóppal találkozó dendritikus sejtek nem válnak teljesen érettekké. Ezeknek a részlegesen érett dendritikus sejteknek a kostimulációs molekulái tolerogén kölcsönhatásba lépnek a nyirokcsomói T-sejtekkel. Ennek következtében nő a funkcionális (periférián kialakuló) IL-10 és TGf-beta termelő Treg sejtek (TR1) száma. Emellett, az emelkedő antigéndózisra a monociták, makrofágok, B-sejtek IL-10 termelése is nő. A fenti citokinek gátolják az effektor T-sejteket, a gyulladásos reakciókat, s ugyanakkor az immunglobulin osztályváltást az IgA, IgG felé tolják el. Ezek versengenek az IgE-vel az allergénkötésért, így csökken az IgE mediált azonnali hízósejt és későbbi eozinofíl, neutrofíl reakció.

* profilaktikus vakcináció: A jövő immunterápiája. Csecsemőkorban hipoallergén allergénepitóppal IgG specifikus immunglobulintermelést lehet kiváltani, ezzel megelőzhető a szenzitizáció és az IgE specifikus reakció. Így az IgE szint végig alacsony marad a természetes allergén jelenlétében is.
* Antitest terápia: monoklonális IgE specifikus antitest kezelés: a keringő IgE-hez, vagy az allergiában szerepet játszó citokinekhez kötve akadályozza meg a reakció kialakulását. Anti IgE-t csak a legsúlyosabb kortikoszteroidokra nem reagáló allergiás asztmásoknál alkalmazzák, a citokinellenes antitestterápia még kísérleti stádiumban van.