



UPPSALA
UNIVERSITET

Allergiers egenskaper och en förändring hos IgE-medierad mjölkproteinallergi

Michaela Lindgren

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, höstterminen 2015
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Allergiers egenskaper och en förändring hos IgE-medierad mjölkproteinallergi

Michaela Lindgren

Självständigt arbete i biologi 2015

Sammandrag

Allergier är något som är ett dagligt problem för många i världen. Det finns många olika sorters ämnen, så kallade allergener, som kan orsaka att en person får en allergisk reaktion. Vissa personer kan få nässelutslag av sin allergi, medan andra kan få en livshotande reaktion som när en anafylaktisk chock inträffar. Allergier kan dock förändras över tid och mjölkproteinallergi är en sådan som kan försvinna. Denna text handlar om hur en allergi fungerar i stora drag med ett fokus på mjölkproteinallergi och studier som har gjorts inom detta område. Även om den nuvarande behandlingen för en allergi är strikt avhållsamhet finns det en stor risk för exponering av allergenet via spårämnen i mat. Detta leder till att mycket tid och pengar går åt till medicinering och planering vilket skulle kunna reduceras ifall personen blev tolerant. Utvecklande av tolerans blir en stor vinning för den självständiga individen då det innebär att hen kan bli helt fri från allergin eller åtminstone signifikant öka sin tolerans så att en högre dos krävs för att utlösa en allergisk reaktion.

Inledning

Det är skillnad på allergi, intolerans och överkänslighet. Skillnaderna är viktiga att förstå för att kunna avgöra den rätta behandlingen för symptomen eftersom att de påverkar olika system i kroppen. Vid en intolerans, exempelvis mot laktos, så är kroppens immunförsvar inte inblandat. Intolerans mot laktos uppstår för att kroppen saknar enzymet laktas för att bryta ned laktos. Vid en allergi så är det kroppens immunförsvar som försöker att bekämpa allergenet, en sorts antigen, med antikroppar som produceras av B-celler efter det att allergenet fäst vid B-cellen. Antikropparna placeras i sin tur på mastceller vars innehåll består av signalämnen som vid en ytterligare exponering av allergenet släpps ut och startar en signalkaskad som leder till en allergisk reaktion. Överkänslighet menas med att exponeringen av allergenet leder till samma symptom som vid en allergi, dock utan att immunförsvaret är inblandat (internetmedicin.se, livsmedelsverket.se).

Mjölkproteinallergi uppkommer vanligtvis hos småbarn efter att de först introduceras för allergenet d.v.s. mjölkprotein. Det sker oftast när barnet övergår från modersmjölken till att konsumera annan föda och då även komjölk. Reaktionen vid allergi kan påvisas genom att en kontaktyta, såsom huden, blir irriterad till att personen får en anafylaktisk reaktion, som påverkar ett flertal organ och även respirationen (Carrard *et al.* 2015). När organen blir påverkade på detta sätt kan det leda till att personen hamnar i en anafylaktisk chock. Kroppens reaktion vid en anafylaktisk chock innebär att mastceller (en typ av vit blodkropp) släpper ut signalämnen såsom histamin. Detta leder till en vidgning av blodkärlen vilket gör att blodtrycket snabbt faller samt att en sammandragning av luftrören sker. En anafylaktisk

chock är ett livshotande tillstånd då det innebär att blodflödet i kroppen inte är tillräckligt för att upprätthålla organens funktion samt att det är nästintill omöjligt att andas, därav bör allergier ses som allvarliga och allergenet måste undvikas av den allergiska personen för att undvika detta scenario (Reece *et al.* 2011).

Mjölkproteinallergi är en vanlig matallergi och det uppskattas att 2,5 % av alla barn blir allergiska, men många blir toleranta när de växer upp. Det vanligaste proteinet i mjölk som bidrar till allergin är ett protein som heter casein, men i dagsläget har forskare funnit ytterligare sju andra proteiner som kan utlösa allergi (Sicherer & Sampson 2006). Syftet med denna litteraturstudie är att studera hur komjölksproteinallergi kan förändras med början att gå igenom immunförsvarets grunder och funktioner och koppla ihop till varför en allergi uppstår. Efter det kommer en genomgång hur en allergi upptäcks hos läkaren för att sedan ta upp studier med olika belastningstester med syftet att göra personer med mjölkproteinallergi toleranta.

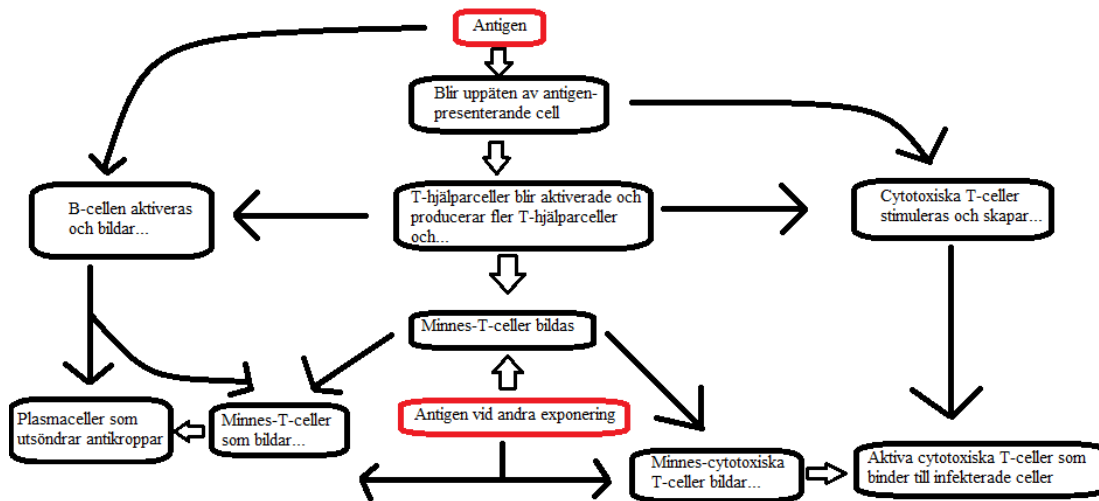
Immunförsvarets funktion

Immunförsvaret är kroppens försvar som skyddar mot patogener i kroppen. Det finns två olika delar av immunförsvaret hos vertebrater, den medfödda immuniteten och den adaptiva immuniteten. Den medfödda immuniteten ger en snabb respons när okända molekyler binder till specifika receptorer. Det skyddar kroppen genom att ge en inflammatorisk respons samt producera ett flertal celler som attackerar patogenet, exempelvis mördarceller och fagocytiska celler. Den adaptiva immuniteten, som ger en långsammare reaktion, producerar receptormolekyler där molekylerna har en väldigt specifik bindning till en bestämd sorts patogen. Denna del av immunsystemet ger en respons av antikroppar vid en infektion i kroppsvätskan. Tillsammans bildar dessa två människans immunförsvaret (Reece *et al.* 2011).

Bildandet av antikroppar startar i benmärgen

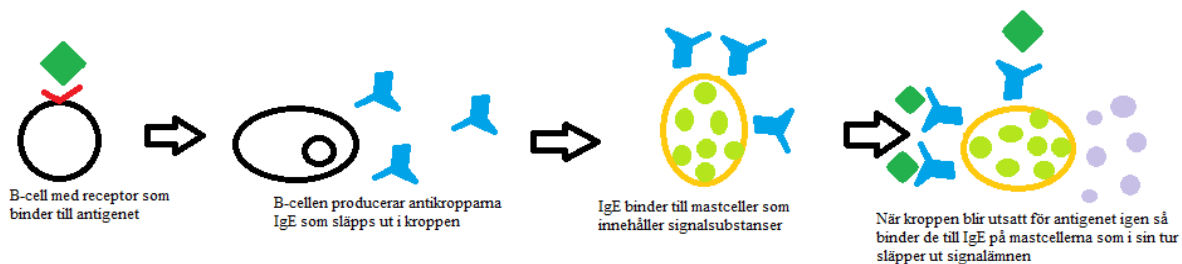
Benmärgen sänder ut B-celler och brässen (eng. thymus) skickar ut T-celler för att de ska binda till antigener och på så sätt starta en signalkaskad i kroppen. De är olika typer av vita blodkroppar och har olika sorters receptorer. B-cellens receptorer känner igen och binder till en patogens epitop, som i sin tur gör att en signal går ut i cellen så att celldelningen skapar fler av samma sorts B-celler, vilket bildar och utsöndrar de antikroppar som behövs för att ta hand om patogenet. Antikropparna själva gör inte så att patogenet dör, utan markerar patogenet så att det kan bli inaktiverat eller brytas ned av andra molekyler. Antikroppar kallas även för immunoglobulin (Ig). T-cellen förlitar sig på att värdcellen som tagit in patogenet via fagocytos presenterar ett antigenfragment på utsidan av cellmembranet som T-cellen kan binda till. Detta leder sedan till en adaptiv immunrespons där receptormolekyler specifikt för det antigenet bildas. B-celler och T-celler kodar för olika sorters receptorer, men på den egna cellen finns det bara en specifik sorts receptor, detta möjliggör att kroppen kan bekämpa olika sorters patogener med dess antigener (Reece *et al.* 2011). När B-celler profileras vid kontakt med antigenet leder det till kloning av identiska B-celler med samma sorters receptorer. Vissa av dessa celler blir vad som kallas för minnesceller, som då kan ge en reaktion när samma antigen träder in i kroppen igen. Andra blir kortlivade plasmaceller, så kallade effektorceller,

vars uppgift är att producera och utsöndra antikropparna som kan binda till det specifika antigenet. Detta kan även ske med T-celler med skillnaden att de istället producerar minnes T-celler och effektor T-celler i form av cytotoxiska T-celler och T-hjälparceller. I kort så gör B-cellerna att patogenet neutraliseras vilket gör den mer tillgänglig för fagocyter, och T-celler bildar ett försvar mot intracellulära patogener och markerar upp de infekterade cellerna så att dessa kan brytas ned (Figur 1) (Reece *et al.* 2011).



Figur 1. Schematisk bild på vad som händer när ett antigen träder in i kroppen. Ett flertal reaktioner sker med B-celler och T-celler i kroppen som bildar plasmaceller som utsöndrar antikroppar mot antigenet samt cytotoxiska T-celler som binder till de infekterade cellerna.

T-hjälparcellerna har en viktig roll i immunförsvaret för att de signalerar för produktion av antikroppar samt aktiverar T-cellerna som dödar patogenet. B-celler kan även presentera antigenet för aktiverade T-hjälparceller, vilket i sin tur leder till att andra B-celler blir aktiverade och kan på så sätt också hjälpa till att motarbeta patogenet. T-hjälparcellerna kan även aktivera de cytotoxiska T-cellerna, och de i sin tur kan docka till den infekterade cellen och utsöndra perforin som leder till att porer bildas i den infekterade cellens membran. Detta möjliggör att enzymer kan strömma in och aktivera apoptos i cellen (Reece *et al.* 2011). T_R-celler, eller regulatoriska T-celler, är viktiga att nämna då dessa inhiberar T-cellers aktivering. Detta kommer tas upp senare som en del av den allergiska reaktionen och hur ett möjligt botemedel för allergi kan komma att finnas (Verhagen *et al.* 2006). Vid en allergi så händer det att vissa immunoglobulin E (IgE) antikroppar binder till mastceller i kroppen. När ett allergen hamnar i kroppens system så kan det binda till IgE-antikropparna, vilket leder till att mastcellerna blir signalerade att släppa ut histamin och andra signalämnen som då leder till en allergisk reaktion (Figur 2) (Reece *et al.* 2011).



Figur 2. En B-cell binder till ett antigen vilket ger signaler för att producera antikropparna IgE mot antigenet. IgE utsöndras av B-cellen för att sedan bindas till mastceller i kroppen. Vid en ytterligare exponering binder då antigenet till IgE som skickar signaler till mastcellen att utsöndra signalämnen vilket sätter igång kroppens allergiska reaktion.

Hur en allergi uppstår

En matallergi uppstår när kroppen producerar IgE efter att ha blivit utsatt för allergenet. De celler som producerar antikropparna producerar även T-hjälparceller som är en stor del av kroppens försvar. Reaktionen av T-hjälparcellerna gör så att B-celler aktiveras, som i sin tur skapar IgE. Denna första reaktion tar ungefär 10-17 dagar att nå sin högsta punkt i produktionen av de specifika B-cellerna. Det är inte förrän efter den andra exponeringen utav allergenet som försvaret sätter igång på riktigt där det släpper ut ämnen såsom histamin, vilket gör att kroppen uppvisar de typiska symptomen vid en allergisk reaktion. Denna reaktion går betydligt fortare (Carrard *et al.* 2015, Reece *et al.* 2011). När den andra exponeringen av allergener tillkommit i kroppen så påvisas den allergiska reaktionen. På grund av alla ämnen som släpps ut när allergenet tillkommit så är det vanligt att kroppen sväller upp på grund utav påverkan av exempelvis histamin som släpps ut av mastceller vid aktivering från IgE. Symptomen kan variera men just svullnaden utgör en farlig reaktion som på sin tur kan leda till anafylaktisk chock, som kan vara livshotande (internetmedicin.se). Andra typiska reaktioner en allergi kan ge är magont, nässelutslag, illamående, astma, rinnande ögon och näsa och andra mindre reaktioner.

Reaktioner i kroppen

En allergi kan uppstå med hjälp utav IgE-medierad, icke IgE-medierad eller en kombination av båda reaktionerna. Det är tyvärr ännu inte helt självklart hur den biologiska mekanismen fungerar vilket försvårar arbetet för att hitta en ultimat lösning. Det är speciellt viktigt eftersom fler fall av olika allergier uppdagas som leder till ökad belastning i den globala välfärden (Carrard *et al.* 2015). Det finns många olika aspekter på allergier eftersom att det finns många olika sätt som kroppen kan reagera på. Först och främst måste det exakt kartläggas specifikt vilken reaktion som sker i kroppen, om den är IgE-medierad eller ej, för att kunna ge ett exakt svar på vad det är som gör att allergin bryter ut hos den specifika individen. Efter detta kan en framtida plan skapas för att kunna lindra och eventuellt bota allergin, vilket kommer tas upp senare.

Hur en allergi upptäcks och andra aspekter som påverkar

Det har visat sig att mjölkproteinallergi för komjölk vanligen uppkommer hos människor under de första levnadsåren. De flesta av barnen växer ifrån allergin vid ungefär tre års ålder, men det finns fortfarande ett betydande antal som fortfarande är allergiska efter fem års ålder. De som fortfarande är allergiska har mycket sämre chanser av att bli av med allergin och för dessa är den enda lösningen idag att undvika mjölkprotein helt. Detta medför att barnet måste fortsätta att förhålla sig till livsmedel som ej innehåller mjölk utan använda sig av soja- och havrebaserade produkter. Dessa livsmedel är ofta kostsamma och de måste även ha konstant tillgång till antihistamin och adrenalinspruta för att kunna behandla eventuella allergiska reaktioner som kan ske i vardagen trots avhållsamhet. Detta bidrar till en otrygghet som de måste hantera och lära sig att leva med (García-Ara *et al.* 2004, Longo *et al.* 2008).

Metoder för att upptäcka en allergi

Den vanligaste metoden som använts för att bekräfta en allergi är ett pricktest. Dessa verkar på så sätt att patienten får allergenet på huden, som sedan snabbt torkas av. Efter det så undersöks det ifall en reaktion sker på huden. På så sätt så kan det påvisas ifall individen är reaktionsbenägen för det allergenet. En naturlig källa av allergenet, som exempelvis färsk frukt, är att föredra när en individ testas med ett pricktest. Detta för att ifall syntetiskt framställda allergener används kan de ge ett negativt resultat, då värmeprocessen i framställningen av ämnet kan förstöra värmekänsliga proteiner i allergenet som personen i fråga reagerar på (Carrard *et al.* 2015). Ett negativt pricktest påvisar att det inte är en IgE-medierad allergi, men som nämnts så finns det även icke IgE-medierad allergi. En icke IgE-medierad allergi syns i över 95 % av fallen inte på pricktestet (Sicherer & Sampson 2006). En person kan alltså vara allergisk mot ämnet som testas vid ett pricktest utan att uppvisa reaktion på grund av att den inte är IgE-medierad. På grund av detta bör ett komplementtest göras för att helt kunna utesluta ifall en allergi finns.

De flesta barn som växer ur sin mjölkproteinallergi testas för att de ska vara helt säkra på att allergin försvunnit. För att kunna se ifall en mjölkallergi har försvunnit så görs ett så kallad belastningstest (eng. Challenge test). Detta för att utesluta att det finns något annat som orsakar symtomen på individen. Det finns tre olika typer av belastningstester för detta ändamål, Double-Blind, Placebo-Controlled Food Challenge (DBPCFC), där både läkaren och patienten inte vet vad som ges i testet, Single-Blind Food Challenge (SBFC), där läkaren vet om patienten får allergenet, och Open Food Challenge (OFC), där både läkare och patient vet om vad patienten får. Den mest använda utav metoderna är DBPCFC. Detta för att både läkare och patienten inte vet om den får allergenet eller ej så att det kan påverka resultatet genom nervositet med mera (foodallergy.org).

Vad är det som påverkar om en person växer ur sin allergi eller ej?

Det finns studier som visar att det finns en distinkt skillnad i tillfrisknandet av en allergi beroende på om den är IgE-medierad eller ej. Barn med en icke IgE-medierad allergi mot mjölkprotein har visat sig att få tolerans fortare och i större utsträckning än barn som har IgE-medierad allergi. Därav är forskningen mer inriktad på att kunna få individer med IgE-medierad allergi att tillfriskna (Meglio *et al.* 2004, Skripak *et al.* 2007). Eftersom att det är en

så pass liten dos av IgE som upptäcks i blod så används enheten kU/L när IgE nivån mäts. En kU/L är motsvarande för en dos på 2,4 ng/ml. Ju högre halter av IgE, desto sämre chans för tillfrisknande finns det. Till exempel om patienten har mindre än 5 kU/L IgE så är prognosen för att utveckla tolerans god, men om patienten har 20 kU/L IgE eller mer så är prognosen dålig för ett potentiellt tillfrisknande från allergin (Skripak *et al.* 2007, Amarasekera 2011). Detta bör tas i beaktning när patienter väljs för att göra ett belastningstest.

Ärftlighet?

Ärftligheten av allergier är en viktig faktor att ha i beaktning gällande den utveckling av allergier som sker i samhället. Det har visat sig att ifall den ena föräldern har en allergi så är risken för att barnen utvecklar allergi ca 20-30 %. Om fallet är så att båda föräldrarna har allergier så är risken för att barnen får samma allergi upp till 70 % (Steinke *et al.* 2006). Det har även att göra med den genetiska poolen som studeras. Med en mer isolerad population, desto mindre genetisk variation. Rasika MA med kollegor studerade 2005 en population med syfte att se ärftligheten hos en specifik grupp av IgE som just orsakar astma. Resultatet blev av de 453 personer som deltog i undersökningen (av 664 individer i populationen) att 26 % av dem hade det specifika IgE som studerades. Det är intressant att kartlägga den genetiska delen för att få en större förståelse om det ökade antalet allergier (Rasika *et al.* 2005).

Korsallergi

Korsallergi är ett välkänt fenomen där personen i fråga är allergisk mot ett flertal olika sorters allergener. Detta kan ske på grund av att det kan existera en IgE-korsreaktion som kan mediera när det finns strukturella likheter i epitoperna. Detta kan även ske genom T-cellers korsreaktion som kan verka utan inverkan av IgE. I studier har detta visats genom att utsätta en mus som blivit känslig för cashewnötter och låtit den komma i kontakt med valnötter och då fått gett samma allergiska effekt. Detta sker eftersom det finns strukturella likheter hos allergenet (Carrard *et al.* 2015).

Metoder för att motverka allergin

Det finns olika vetenskapliga belastningstester som sker över längre tid som utvecklats för att kunna ge ett mer pålitligt sätt att minska känsligheten för mjölkprotein samt försöka att få bort allergin helt. Ännu har inte en slutgiltig metod godkänts, eftersom att metoderna gör att den allergiske utsätts för allergenet och därav finns risk för allvarliga reaktioner. Försöken kan däremot ses som en nödvändighet då många personer kan få allvarliga allergiska reaktioner genom att endast få allergenet på huden. Därför kan det finnas villighet att utsätta sig för dessa metoder då det finns stor risk att personen får i sig allergenet ofrivilligt.

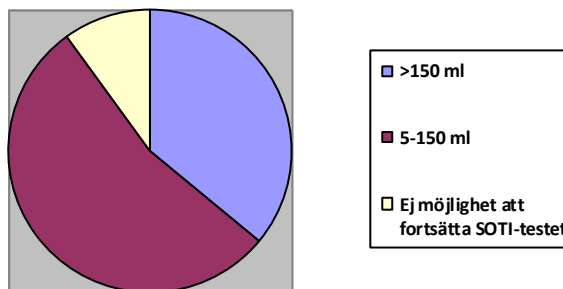
Uppskattningsvis finns under en femårsperiod 75 % risk för att en person med mjölkproteinsallergi utsätts för allergenet då det är en så pass vanlig kontaminering i mat. Detta trots en strikt diet och avhållsamhet (Longo *et al.* 2008). Som nämnts finns det ett flertal olika belastningstester och nedan kommer två stycken av dessa förklaras i mer detalj. Dessa metoder är gjorda på individer som har en hög nivå av IgE som är specifikt bundet till komjölksproteiner.

Specifik oral toleransinduktion (SOTI)

Specifik oral toleransinduktion (eng. specific oral tolerance induction) är en metod för att möjliggöra för personer med allergi att bli helt fri från den eller kunna tolerera en högre nivå av allergenet. Denna metod har dock inte tillräckligt med data för att kunna benämnas som en säker metod för resultat (Longo *et al.* 2008). Sammanfattningen av metoden kommer utgå från en studie gjord av Longo med kollegor från 2008. De använde sig av 60 individer som var fem år eller äldre och delade in dessa i två olika grupper, en testgrupp och en kontrollgrupp med 30 personer i varje. Alla individer hade höga nivåer av IgE och var mycket känsliga för komjölksproteinet, vissa hade till och med allvarliga reaktioner vid inandning eller kontakt med huden. Samtliga deltagare fick genomgå ett DBPCFC-test som fastslog i vilken utsträckning individens reaktivitet av allergenet var. Grupperna följdes sedan under ett år för att se om nivåerna av mjölkproteininducerat IgE ändrades.

SOTI-testet

SOTI genomfördes i två olika faser. Fas ett består av att en så kallad rusningsfas (eng. rush phase) som innebär att personen fick doser av allergenet, i detta fall komjolk, som skedde med en snabb stegring. Denna fas skedde på ett sjukhus så att det skulle gå att behandla eventuella negativa effekter snabbt ifall de uppstod. Under själva sjukhusvistelsen fick patienten antihistamin dagligen för att inte bli lika besvärad av de mildare reaktionerna, så som exempelvis ont i magen. Den andra fasen av SOTI-testet, den långsamt ökande fasen (eng. slow increasing fase) genomfördes tio dagar efter den första fasen startade. Denna fas skedde hemma hos patienten vilket innebar att även de ökade intaget av komjolk men med 1 ml per dag. Detta pågick tills patienten i fråga nått upp till 150 ml utspädd mjölk per dos. Behandlingen med antihistamin fortsatte tills 150 ml-dosen var nådd, för att sedan sakta trappas ned under en fyra veckors-period. Det bör även tilläggas att samtliga personer blev ombedda att undvika fysisk påfrestning under de 3 första timmarna efter intaget av mjölken, då detta kunde leda till en inducerad reaktion.



Figur 3. Tolkning av resultatet från testgruppen för SOTI, där det anges den maximala dosen av mjölkprotein patienterna kunde få i sig i taget. 36 % av deltagarna kunde få i sig över 150 ml mjölk per dos, 54 % tolererade en dos mellan 5-150 ml åt gången. 10 % av testgruppen fick avbryta studien på grund av för mycket negativa reaktioner.

Resultatet av SOTI

I utvärderingen av testet så bedömdes det ha misslyckats ifall en individ inte klarade av en dos på 5 ml av utspädd komjolk efter ett år. Det resultat som blev var att 36 % av de som var i testgruppen kunde i slutet konsumera mer än 150 ml av ren komjolk åt gången, vilket gjorde att de kunde äta mer obehindrat. 54 % av testgruppen kunde inta mellan 5-150 ml ren mjölk åt gången, vilket möjliggjorde en mindre påfrestad vardag då det krävdes en högre mängd än

bara spårämnen för att individerna skulle reagera, då 5 ml indikerar en delvis tolerans. Däremot var det 10 % av testgruppen som fick avbryta testet då de fick både magtrakts- samt respiratoriska problem (Figur 3). Både testgruppen och kontrollgruppen fick återigen genomgå DBPCFC-testet för att se ifall en förändring skett i toleransen. Kontrollgruppen reagerade återigen på små mängder av mjölk i testlösningarna, vilket visade att det inte hade blivit en förbättring i toleransen. Testgruppens data visade att både efter 6 och 12 månader så blev det en signifikant minskning av IgE hos hälften av individerna, medan dessa nivåer var oförändrade hos kontrollgruppen från början till slutet av testet. Longo med kollegor (2008) påpekade att även fast hälften av individerna i testgruppen inte uppnådde målet med att kunna äta mjölkprodukter ohämmat så hade de flesta visat en ökad tolerans av mjölkprotein efter ett års studier. Det medför alltså att många av personerna i testgruppen kunde få en partiell tolerans så de inte blev lika känsliga för mjölkprotein och därmed kunde klara av att äta kontaminerad mat, vilket ger en ökning i livskvalité hos individen.

Den cellulära mekanismen för toleransen oklar

Den cellulära mekanismen bakom den ökade toleransen är ännu oklar och det är inte helt säkert att toleransen håller i sig över åren eller om det endast är en tillfällig tolerans. Därför blev individerna i detta test rådda att fortsätta med en mjölkkonsumtion så att toleransen skulle upprätthållas. Trots att Longo med kollegor (2008) inte hittade ett svar på den cellulära processen av detta test så skapades en hypotes om att en oral tolerans ges när en antigenspecifik mastcell blir mindre känslig mot antigenet skapas T-hjälparceller som normaliserar IgE-nivåerna i kroppen. Longo med kollegor (2008) påpekar även att fler tester av denna sort måste göras för avgöra om SOTI är en bra metod för att få bort en allergi. SOTI har även genomförts i andra studier, där det blivit liknande resultat. Även dessa forskargrupper har haft en problematik att inte veta exakt varför en tolerans uppstår. En minskning av IgE har blivit väl studerat i dessa tester, men det finns ingen klarhet till varför mängden IgE minskar. En sådan vetenskap skulle kunna göra denna studie ännu effektivare och därmed kanske bli det första belastningstestet som blir godkänt för allmänt bruk (Staden *et al.* 2007). Samma forskargrupp har haft en annan hypotes också. De har även sagt att de inte tror att SOTI per se ändrar något i det naturliga resultatet av allergin, utan endast höjer tröskeln som krävs för att framkalla en allergisk reaktion, det blir en så kallad klinisk tolerans. Men med detta så måste dosen upprätthållas av patienten, annars så minskar tröskeln återigen (Rolinck-Werninghaus *et al.* 2005).

Oral immunoterapi (OIT)

Oral immunoterapi (eng. oral immunotherapy) är en annan metod för att öka mjölkproteintoleransen hos en utvald grupp individer. Skripak med kollegor (2008) är en grupp som testat denna metod för att se ifall OIT är en bra metod för att öka en individs tolerans för mjölkprotein. I detta test valdes 20 st. individer ut som hade en välkänd historia av IgE-medierad mjölkproteinallergi i åldrarna mellan 6-21 år. Det krävdes ett positivt pricktest samt ett positivt resultat i DBPCFC-testet för att bli utvalda till studien. De blev sedan fördelade i grupper med förhållandet 2:1 för testgrupp och kontrollgrupp.

OIT-testet

Själva testet gick i tre olika faser. Den första fasen utfördes på en klinisk försöksanläggning och varade under en dag. Startdosen på testet var på 0,4 mg av mjölkprotein och stegrades under dagen upp till en enskild dos av 50 mg mjölkprotein. Dosererna gavs med 30 minuters mellanrum. För att få fortsätta testet så var de i testgruppen tvungna att tåla en enskild dos på 12 mg av mjölkprotein. Den andra fasen var att varje individ skulle följa ett dosschema hemma som utgick från den högsta dosen de tolererade under fas ett. Individerna fick ta en dos per dag i 7 till 14 dagar. Efter detta fick de komma in till kliniken igen för en dosökning. Under testerna var det essentiellt att varje individ hade tillgång till antihistamin och adrenalinspruta under hela tiden. När den enskilda dosen nådde till 500 mg mjölkprotein fick deltagarna inta den dosen dagligen under 13 veckor. Efter detta genomfördes ett ytterligare DBPCFC-test för att se ifall en förändring skett i tolerans.

Resultatet av OIT-testet

Medianen för toleransen vid intag av mjölk var för de båda grupperna 40 mg innan testet. Efter OIT-testet så visade det sig att testgruppen hade en dosmedian på 5100 mg, medan kontrollgruppens dosmedian var oförändrad. Detta visar att Skripak med kollegor (2008) studie också ger en klar förbättring i mjölkproteintolerans, även fast ett flertal av deltagarna i testgruppen fortfarande fick reaktioner under DBPCFC-testet som gjordes i slutet av studien. Skripak med kollegor (2008) vill även påpeka att de deltagare som inte visade någon reaktion i sluttestet inte är helt i det klara om de faktiskt blivit toleranta eller om de bara fått delvis tolerans som kan i sådana fall utgöra en risk i framtida situationer. De vill därför klargöra att det finns en distinkt skillnad ifall en individ blivit okänslig för allergenet eller helt tolerant. Därav krävs det mer studier för att kunna visa om denna metod är tillförlitlig i att få bort en allergi.

Andra hypoteser som skapats under andra studier

En annan studie om OIT som gjorts följdes patienterna även efteråt för att se om toleransen höll sig kvar när testet, som utfördes under 60 veckor, avslutats. Det visade sig där att 6/15 patienter som blivit toleranta under testets gång reagerade åter igen på komjölk efter 6 veckor. Däremot så var det med en betydligt högre mängd mjölk än vad de klarat innan testet start. Därför är en absolut tolerans svår att se, vilket gör testet osäkert ifall det handlar om total tolerans eller endast partiell tolerans. I studien märktes det av att IgE-nivåerna minskade under testets gång, men de var ändå höga i jämförelse med standardvärdena, och därför antas det i den här studien att det inte är anledningen till toleransen. De märkte att en speciell sorts antigen som kan inhibera IgE ökade i antal, men det var ett för osäkert resultat för att kunna dra en slutsats om att just det är anledningen till att toleransen ökade (Keet *et al.* 2012). Ytterligare en studie som gjorts har hypotesen varit att OIT endast påskyndar den naturliga toleransen som patienterna skulle fått även om de inte hade deltagit i testet. Men detta är då ändå en bra lösning för att påskynda förloppet för tillfriskning (Vázquez-Ortiz *et al.* 2013). Sedan finns det en studie som har tittat på en hypotes som är framtagen utifrån andra studier. Hypotesen säger att när en tolerans uppstår vid en mjölkproteinallergi så beror detta på en ökning av ett annat immunoglobulin, IgG. Detta immunoglobulin tros blockera allergenets bindning till IgE, och genom det sker då ingen respons i mastcellerna. Denna hypotes stöds av

Burton med kollegor (2014) genom deras studie som visade en ökning av IgG vid tolerans, både vid tester utförda på möss samt en OIT gjord på människor. Det har dessutom visats att IgG kan inhibera IgE *in vivo* (Burton *et al.* 2014).

Framtida lösning i vaccin

Det har visat sig att ifall en person har en mindre mängd av T_R-celler (regulatoriska t-celler) eller om de cellerna har en abnormal utveckling som på sådant vis påverkar dess funktion kan detta göra att personen i fråga utvecklar en allergi mot ett visst ämne som inte egentligen är skadligt för kroppen. Detta på grund av att de inte inhiberar T-cellerna vilket kan göra att immunförsvaret sätter igång att tillverka antikroppar för något som egentligen inte är skadligt för kroppen. Denna kunskap kan användas i forskning för att få allergier att försvinna samt förhindra att de ens bryter ut från första början. Det undersöks ifall det går att utveckla ett vaccin genom att införa T_R-celler som finns normalt hos människor som inte har allergier (Sakaguchi 2004, Verhagen *et al.* 2006).

Diskussion

Det finns många studier som är gjorda för att se hur många barn som kan växa ur sin mjölkproteinallergi genom belastningstester som nämnts tidigare. Inga studier som följts inför den här texten har kunnat visa att alla testpersonerna blivit av med sin allergi, men ett flertal studier har kunnat visa att många kan bli fria från de besvär som allergin ger. I de två specifika fallen som studerats så visade SOTI ett högre resultat för tillfrisknande än för OIT. Däremot kan detta bero på att SOTI-testet skedde under ett längre tidsintervall än vad OIT gjorde. För andra studier som använt sig av OIT som sträck sig under en längre period har det visat sig liknande resultat som hos SOTI, och en parallell kan då dras att dessa tester måste ske över en längre period för att uppnå bästa resultat. Det är även bättre att kunna stegra dosen under en längre tid för de patienter som är väldigt känsliga för att kunna uppnå ett så stabilt resultat som möjligt (Vázquez-Ortiz *et al.* 2013). Det är inget självklart svar på vad som sker i biologiska referenser för att toleransen uppstår, men det finns en hel del hypoteser som tagits upp i den här uppsatsen. Det kan mycket möjligt handla om ett flertal mekanismer som ger toleransen, men att de olika studierna endast riktat in sig på ett specifikt ämne i kroppen. Vid en sammanslagning av dessa hypoteser kan eventuellt en slutgiltig hypotes göras, kanske att det är både en ökning av T-hjälparceller som normaliserar IgE-nivåerna samt en ökning av IgG som inhiberar allergenets bindning till de aktiva IgE.

De flesta som forskar kring mjölkproteinallergi har oftast förlitat sig på en studie som sagt att ca 75 % av alla barn som har en IgE-medierad mjölkproteinallergi växt ur sin allergi vid tre års ålder. Däremot visar en studie gjord av Skripak med kollegor (2007) att den siffran tyvärr är mycket lägre. Samtidigt har de hittat underlag för att påstå att mjölkproteinallergi kan försvinna i betydligt högre ålder än tre år. I deras studie hade 19 % av en grupp bestående av 807 patienter blivit toleranta vid fyra års ålder, medan samma grupp visade sig fått 79 % toleranta individer vid 16 års ålder. Under denna period så skedde i totalen 289 belastningstester av olika slag. Det ger då ett längre tidsspann för att kunna jobba och

analysera allergin i den enskilda individen och ha möjlighet för att kunna göra en behandling som kan öka toleransen.

Det är extremt viktigt att det görs fler studier som kan säkerhetsställa belastningstesters effektivitet. Det är för att det fortfarande beaktas som oklart i huruvida de patienter som deltagit i testerna verkligen blivit helt toleranta mot allergenet, eller om de bara utvecklat en tillfällig tolerans. Det finns risk att ifall en patient som endast blivit delvis tolerant återgår till att bli väldigt känslig om denne inte har ett dagligt intag av allergenet. Om det skulle hända kan det bli en kraftig reaktion som personen inte är beredd på, vilket kan bli ödesdigert. I dagsläget är den enda godkända behandlingen för mjölkproteinallergi en strikt avhållsamhet, men metoder som SOTI och OIT kan vara en bra kommande behandling. Det är som sagt fortfarande oklart för de båda metoderna om patienten erhåller en äkta tolerans, därför krävs det uppföljning för de patienter som i dagsläget deltagit i testerna att ha en uppföljande undersökning. För att kunna fortsätta att utveckla dessa tester måste en kontroll göras så att det blir värt den risk som patienten tar när den genomgår testet. Annars kan det ses effektlöst ifall många av de som genomgår testerna återgår till att bli allergiska en kort tid efter testets slut. Det krävs även att det blir en ekonomisk analys gjord för dessa tester. Inga av de studier som granskat i skapandet av denna artikel har hänvisat till den ekonomiska aspekten, vilket är viktigt om syftet är att göra dessa metoder tillgängliga för allmänheten. Det är önskvärt att samtliga i populationen som har en matallergi kan få en möjlighet att genomföra ett belastningstest och därmed på en chans att bli fria från allergin. Då starten av testen börjar på sjukhuset och testet är en allmänt lång process, skulle det inte vara helt otroligt att det är kostsamt. I större perspektiv kan ändå det bli en värd investering då det kan på sikt minska kostnader för medicin, sjukhusvistelser och specialkost.

I framtiden är det inte helt omöjligt att en kartläggning av allergier kan ske på en samhällsnivå, vilket kan ge indikationer via ärftlighetsfaktorn om en individ har risk för att bli allergisk. Med den informationen kommer det att förhoppningsvis att kunna förhindra att allergin uppstår med hjälp av förebyggande vaccinering. Där kan dock den etiska faktorn väga in så att det blir svårt att kartlägga den genetiska bakgrunden för allergier, så det kan mycket möjligt bli ett stopp för att helt kunna förstå allergier.

Tack

Jag vill tacka mina handledare Åsa Konradsson Geuken och Åsa Mackenzie, seminariegruppen samt Gill Lindgren och Anders Janson för genomläsning och konstruktiv kritik som bidragit till förbättringen av detta arbete.

Referenser

- Amarasekera M. 2011. Immunoglobulin E in health and disease. *Asia Pacific allergy* **1**:12-15.
- Carrard A, Rizzuti D, Sokollik C. 2015. Update on food allergy. *Allergy (Copenhagen)* **70**:1511-1520.
- Burton OT, Logsdon SL, Zhou JS, Medina-Tamayo J, Abdel-Gadir A. 2014. Oral immunotherapy induces IgG antibodies that act through FcγRIIb to suppress IgE-mediated hypersensitivity. *Journal of allergy and clinical immunology* **134**:1310-1317.
- Food Allergy Research & Education. 2015. Oral Food Challenge <http://www.foodallergy.org/diagnosis-and-testing/oral-food-challenge> Hämtad 2015-11-25.
- García-Ara MC, Boyano-Martinez M, Diaz-Pena J, Martin-Munoz M, Martin-Esteban M. 2004. Cow's milk-specific immunoglobulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow-up of the cow's milk allergy infants. *Clinical and experimental allergy* **34**: 866-870.
- Internetmedicin. Födoämneskänslighet 2015-12-03. <http://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=314> Hämtad 2015-12-18.
- Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Thyagarajan A, Schroeder JT, Hamilton RG, Boden S, Steele P, Driggers S, Wesley Burks A, Wood RA. 2011. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *Journal of allergy and clinical immunology* **129**: 448-455.
- Livsmedelsverket. Allergi och överkänslighet. <http://www.livsmedelsverket.se/> Hämtad 2015-11-09.
- Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A. 2008. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *Journal of allergy and clinical immunology* **121**: 343-347.
- Meglio P, Bartone E, Plantamura M, Arabito E, Giampietro P. 2004. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy (Copenhagen)* **59**: 980-987.
- Rasika MA, Beaty TH, Bailey-Wilson JE, Bickel C, Stockton ML, Barnes KC. 2005. Inheritance of total serum IgE in the isolated Tangier Island population from Virginia: complexities associated with genealogical depth of pedigrees in segregation analyses. *Human heredity* **59**: 228-238.
- Reece JB, Urry LA, Cain ML, Wasserman SA, Minorsky PV, Jackson RB. 2011. *Campbell biology*. 9:e uppl. Pearson Education, San Francisco.
- Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Mehl A, Hamelmann E, Beyer K. 2005. Specific oral tolerance induction with food in children: transient or persistent effect on food allergy? *Allergy (Copenhagen)* **60**: 1320-1322.
- Sakaguchi SS. Naturally arising CD4 regulatory t cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses. 2004. *Annual review of immunology* **22**: 531-562.
- Skripak JM, Nash SD, Rowley H, Brereton NH, Oh S. 2008. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *Journal of allergy and clinical immunology* **122**: 1154-1160.
- Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. 2007. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *Journal of allergy and clinical immunology* **120**: 1172-1177.

- Sicherer SH, Sampson H. 2006. 9. Food allergy. *Journal of allergy and clinical immunology* **117**: 470-475.
- Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. 2007. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy (Copenhagen)* **62**: 1261-1269.
- Steinke JW, Borish L. 2006. Genetics of allergic disease. *The Medical clinics of North America* **90**: 1-15.
- Vázquez-Ortiz M, Alvaro-Lozano M, Alsina L, Garcia-Paba MB, Piquer-Gibert M. 2013. Safety and predictors of adverse events during oral immunotherapy for milk allergy: severity of reaction at oral challenge, specific IgE and prick test. *Clinical and experimental allergy* **43**: 92-102.
- Verhagen J, Akdis M, Traidl-Hoffmann C, Schmid-Grendelmeier P, Hijnen D. 2006. Absence of T-regulatory cell expression and function in atopic dermatitis skin. *Journal of allergy and clinical immunology* **117**: 176-183.

Allergiers egenskaper och en förändring hos IgE-medierad mjölkproteinallergi: etisk bilaga

Michaela Lindgren

Självständigt arbete i biologi 2015

Risker för belastningstester

Det finns en del risker som måste överläggas vad gällande belastningstester som görs för att motverka matallergier. Dessa risker kan däremot vägas emot potentiella vinningar ifall ett belastningstest genomförs.

Negativa reaktioner vid test

Vid belastningstester sker en gradvis exponering av allergenet till patienten över en längre tidsperiod, på så sätt ska toleransen öka hos individen och till viss del blir patientskaran helt toleranta mot allergenet, och därmed inte räknas som allergiska längre. Eftersom patienten utsätts för allergenet finns det en potentiell risk för att allergiska reaktioner uppstår. Under de tester som studerats till den här uppsatsen finns det ingen testgrupp som inte haft allergiska reaktioner hos testpersonerna. Däremot har det oftast varit mildare reaktioner som skett, såsom utslag på huden och ont i magen som då inte behövt behandling. Dock har det inträffat mer allvarliga reaktioner som krävt att patienten avslutat testet. Detta måste vägas in för gott och ont för att kunna komma fram till en slutgiltig etisk hållpunkt.

Djurtester som komplement

Det har funnits tester som gjorts på möss för att kunna se ifall belastningstesterna visar effektivitet. Det är lättare att följa den biologiska faktorn för toleransen hos möss och de tester som görs blir granskade för att kunna ge möss ett så bekvämt liv som de kan få som försöksdjur. Däremot måste det undersökas ifall djurtesterna verkligen är nödvändiga eller om informationen kan fås från ett annat håll så att djurtesterna kan i största grad uteslutas.

Nödvändigt ont för utveckling av allergiers behandlingsmetoder

Belastningstester medför risker eftersom att patienterna kan få allergiska reaktioner men detta kan ses som ett nödvändigt ont eftersom att detta kan leda till tolerans, vilket gör att bättre livskvalitén ökar samtidigt som oron för kontaminerad mat försvinner. Vid allergi så är det en konstant orosfaktor hos individen samt extra kostnader för specialkost och medicin. Därav är det även en ekonomisk vinning när tolerans uppstår.

Föräldrar ansvariga i beslutsfattandet

Belastningstester sker vanligast med individer som är 5-17 år gamla, vilket gör att föräldrarna tar beslutet ifall barnet ska utsättas för testet. Ingenting har nämnts om barnen påverkan inför beslutet, men är viktigt att tänka på då de genomgår behandlingen och därmed utsätts för riskerna. Barnen borde därför vara en central punkt i beslutsfattningen om behandlingen ska genomföras. Information finns för att föräldrar ska kunna ställa sig bakom beslutet och det har vid samtliga tester funnits god återkoppling och nödnummer till läkare för eventuella funderingar. Föräldrarna måste ta ställning från den enskilda situationen då det finns problematik och överhängande risker när ens barn har en matallergi. Föräldrarna tar ställning i huruvida de vill utsätta barnet för testet i hopp om att en tolerans uppstår så att livskvalitén ökar.

Egen insats under arbetet

Under skapandet av uppsatsen så har totalt 20 källor används, och då framförallt publicerade vetenskapliga artiklar. Dessa har främst blivit valda genom att betrakta ämnets relevans samt antalet citeringar som gjorts av den aktuella artikeln. Artiklarnas faktainnehåll har vägs emot varandra för att faktaurvalet skulle vara så pålitligt som möjligt. Annan bakgrundsinformation har kommit från lärobok samt myndigheters internetsidor. I texten har referenser behandlats och egna slutsatser har lyfts från dessa.