

Ämnet som orsakar allergin är också botemedlet

Marcus Danielsson

Populärvetenskaplig sammanfattning av självständigt arbete i biologi HT 2010

Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala Universitet

Allergier är en folksjukdom med symptom från så lätta som en snuva till livshotande påverkan på blodkärl vilket i värsta fall kan leda till hjärtstopp. Sedan mitten av 1900-talet har allergier svept över de industrialiserade länderna likt en epidemi. Åren 2004-2005 var så många som 30 % av Sveriges befolkning allergiska men mörkertalet tros vara stort. I nuläget finns en metod vilket helt kan bota allergier men behandlingen fungerar bara för vissa. Allergikern utsätts för stora doser av allergen (ämnet den är allergisk mot) vilket visat sig kunna styra immunförsvaret permanent ifrån de allergiska mekanismerna. Behandlingen har dock en baksida med risk för svåra allergiska bieffekter. Senare tids forskning har därför riktat sig mot att dämpa eller undvika bieffekterna antingen genom att påverka immunförsvarets förlopp i kroppen eller modifiera allergenet som används i behandlingen.

Allergi är som ett okontrollerat missilkrig inuti kroppen

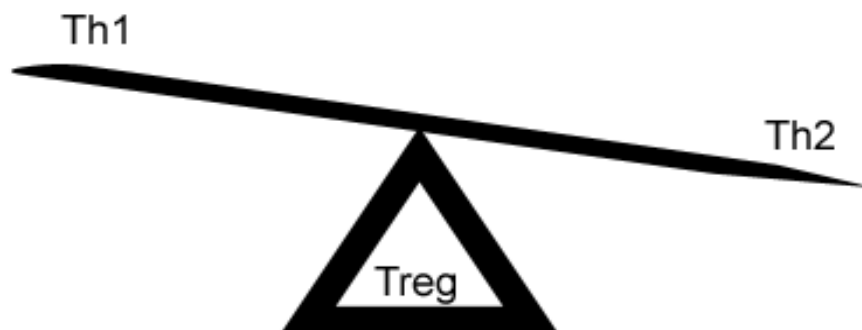
Många som tittade på sommarlovsmorgon när de var små kommer säkert ihåg den tecknade serien "En cell-sam historia" där inflammatoriska celler representerades av rymdskepp, cytotoxiska T-celler illustrerades som runda poliser med batong och antikroppar föll ner som missiler från en B-cell inte helt olik en rymdfarkost. För att förstå hur allergier fungerar och hur dessa kan botas krävs dock att manuset utvidgas med fler karaktärer.

Klassiska allergier uppkommer när B-celler producerar IgE-antikroppar i respons, denna typ av antikroppar stimulerar aktivering av speciella inflammatoriska celler vilka ansvarar för många av allergins symptom. Denna typ av respons aktiveras av typ två T-hjälparceller (Th2) vilka producerar specifika signalmolekyler (cytokiner) vilka styr immunsvaret. Viktigaste cytokinet vid Th2-responsen är IL-4 som förmedlar signalen till nybildade T-celler att fortsätta differentiering till Th2-celler och stimulerar IgE-produktion hos B-cellerna. Th2-svar sker annars när vi infekteras av vissa typer av parasitiska maskar. Vid vanliga infektioner med mikrober (virus & bakterier) styrs immunförsvaret av typ ett hjälpar T-celler (Th1). De viktigaste cytokinerna där är IFN- γ och IL-12 eftersom de stimulerar differentiering av nybildade T-celler till Th2-celler och aktivering av inflammatoriska och fagocytiska celler (fagocyter kan absorbera mikrober och sedan bryta ner dem). I början av en infektion kan båda typer av de två olika T-hjälpartyperna existera men eftersom vissa av deras cytokiner motverkar den andres uppkomst styrs sedan responsen till en av de båda typerna.

Immunförsvar på gott och ont

Immunförsvaret är dock inte bara farligt för infekterande mikrober utan kan även orsaka stor skada för den egna kroppen. Ett okontrollerat Th1 och Th2 immunsvaret kan orsaka tumörer och dödliga inflammationer och dessutom orsakar Th2-svar allergier när detta aktiveras när kroppen utsätts för annars ofarliga allergen. Individer med infektioner av vissa parasitiska maskar (vilket innebär aktivering av typ två Th2-celler) har lägre förekomst av allergier. Därför kan komponenter i Th2-svaret vara viktiga för att kunna dämpa Th2-svaret även hos allergiker. För att reglera Th2 immunsvaret finns därför reglerande T-celler (Treg).

Genom att producera cytokinet IL-10 dämpar Treg-celler nybildningen och cellpopulationsstorleken av T-celler. Treg-celler har även en viktig funktion i Th2 immunsvaret eftersom IL-10 påverkar IgE-producerande B-celler att istället tillverka IgG4-antikroppar vilket dämpar symptomen hos allergiker. Vid infektion av parasitiska maskar är Th2 den viktigaste typen av respons men även inslag av Th1 kan behövas i vissa lägen för att ge ett gott skydd, främst tidigt vid infektionen. Balansen mellan dessa immunsvaret beror på aktiviteten hos Treg-cellerna, figur 1. När Th2-svaret uppkommer naturligt i respons till maskinfektioner, är det totala immunsvaret därmed resultatet av både Th1-, Th2- och Treg-aktivitet. Denna funktion hos Treg-celler att reglera Th2-svaret vid maskinfektion tros även vara en viktig mekanism när allergier botas.



Figur 1. Immunförsvaret mot parasitiska maskar består av både Th1- och Th2-svar och aktiviteten av Treg-celler reglerar främst aktiviteten hos Th2 men dämpar även T-cell nyproduktion i olika typerna av respons. Baserad på Mainzel & Yazdanbakhsh (2003).

Ämnet som orsakar allergin är botemedlet

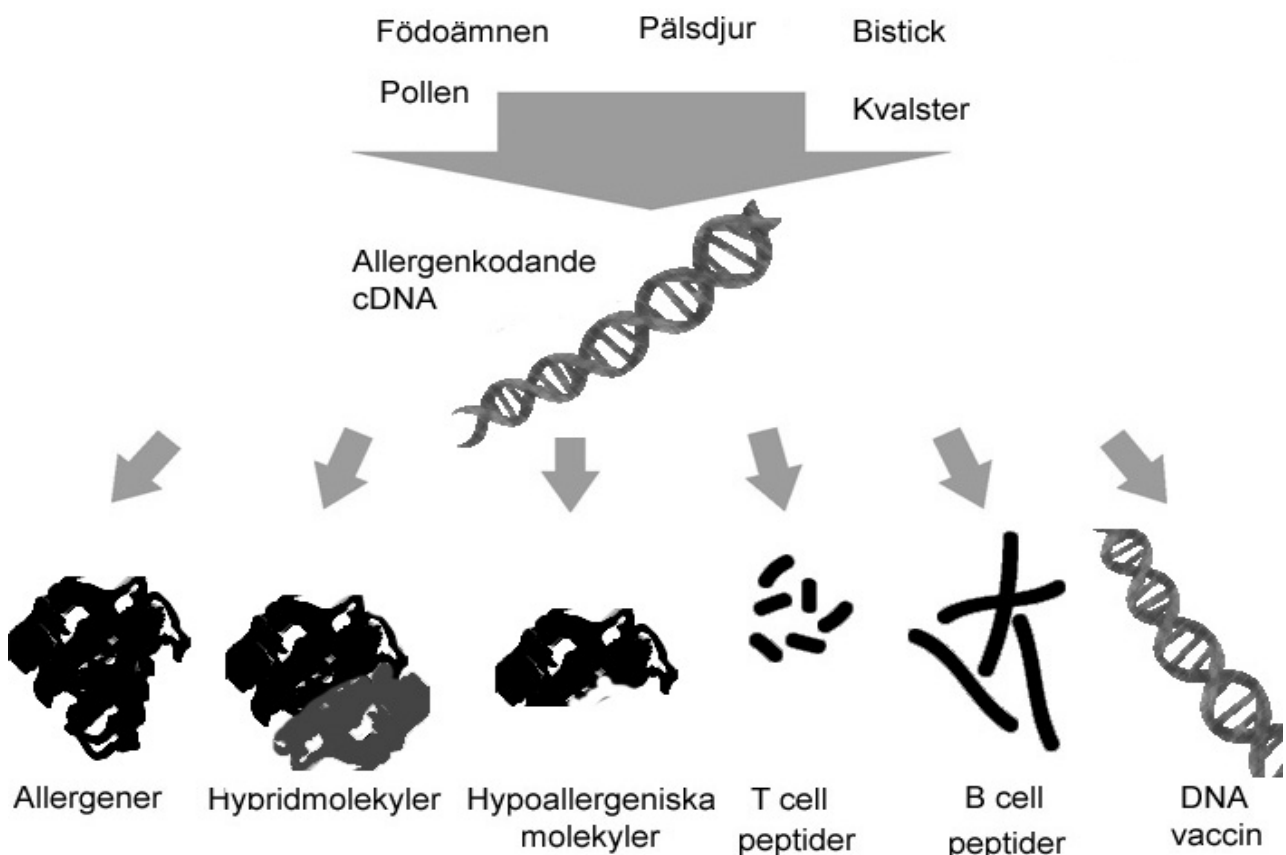
I nuläget finns en enda metod för att kunna bli helt symptomfri från allergier och den kallas för allergispecifik immunoterapi (SIT). Det har nämligen visat sig att mängden introducerat antigen hos allergiker påverkar Treg-cellerna. Desto mer antigen som presenteras desto mer Treg aktivitet sker vilket dämpar Th2-responset och minskar mängden IgE. Därför behandlas allergikerna med så stora doser som möjligt med allergenet. I början av behandlingen är dock doserna små för att sedan öka allteftersom patienten tål högre dos. Förutom att dämpa Th2-responset kan immunsvaret även övergå till ett Th1 immunsvaret vilket botar symptomen.

Däremot kan patienten under behandlingen uppleva svåra allergiska symptom eftersom de utsätts för precis det ämne de är allergiska mot.

För att mildra symptomen vid SIT-behandling har antikroppar mot IgE modifierats för att fungera i människor. Dessa antikroppar har visat sig fungera och ge god lindring av allergiska symptom men i vissa fall uppstår ändå allvarliga allergiska effekter.

Allergenet kan manipuleras för att påverka valda delar av immunförsvaret

Allergener är proteiner och liksom alla proteiner kodas de av DNA, om genen som kodar för allergenproteinet isoleras kan den manipuleras. T- och B-celler aktiveras av olika delar på allergenet och beroende på hur allergenet manipuleras kan därför dessa olika immunceller aktiveras olika mycket av det modifierade antigenet, figur 2.



Figur 2. Allergener kan modifieras på flera olika sätt vilket ger olika styrka och olika typer av immunsvär. Baserad på Linhart & Valenta (2005).

B- och T-celler känner igen olika delar av allergenproteinet eftersom B-celler känner igen ytan på proteiner i deras naturliga struktur medan T-cellerna får det nedbrutna allergenproteinet presenterat i korta sekvenser av speciella immunceller. Eftersom de B-cellproducerande IgE-antikropparna förmedlar större delen av de allergiska symptomen har T-cellpeptider, både ensamma och i hybridmolekyler, introducerats istället för det kompletta allergenet i SIT-behandling. Även fast SIT-behandling med T-cellpeptider kan styra immunsvaret från Th2 till Th1 utan att aktivera B-cellerna är detta inte helt riskfritt, hos vissa allergiker, särskilt de som även har astma är inflammation orsakad av T-celler en farlig

bieffekt. Därför har endast B-cellpeptider studerats, dock endast i musmodeller på grund av risken för allergiska symptom. B-cellpeptiderna kunde också styra immunförsvaret från Th2 till Th1, dock med risk för IgE-produktion.

Istället för att låta genen uttryckas till ett protein kan det introduceras i kroppen direkt i form av ett DNA-vaccin. Om allergier fortsätter att öka bland befolkningen kan vaccination mot allergier genom DNA-vaccin vara ett alternativ till behandling. Eftersom många friska individer skulle behandlas krävs att mycket hög säkerhet uppnås vilket är utmaningen för dagens allergiforskare. Ett försök att höja säkerheten på DNA-vaccin har resulterat i ett RNA-vaccin. Alla gener kodas av DNA men när de skall uttryckas till proteiner skrivs de om till RNA-kod. Injicering av allergen kodade i RNA har visat sig ge ett Th1-respons i möss och därmed ett skydd mot allergier. Om detta fungerar säkert även i människor får framtiden utvisa.

Lästips för mer information om Allergier

Danielsson M. 2010. Kan typ I allergier botas? Självständigt arbete i biologi 15 hp. Institutionen för biologisk grundutbildning. Uppsala Universitet.

Frew A. 2010. Allergen immunotherapy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* **125**: 306–313.

Valenta R, Ferreira F, Focke-Tejkl M, Linhart M, Niederberger V, Swoboda I, Vrtala S. 2010. From allergen genes to allergy vaccines. *Annual Review of Immunology* **28**: 211–241.