

MEKANISMERNA VID ALLERGEN-SPECIFIK IMMUNTERAPI KLARNAR

Specifik allergen immunterapi innebär att ökande mängd allergena extrakt ges för att inducera immunologisk tolerans. När tekniken introducerades 1911 var syftet att immunisera patienterna mot effekterna av »pollentoxin«.



SABINA RAK, professor,
allergisektionen, Sahlgrenska
Universitetssjukhuset, Göteborg

sabina.rak@gu.se

Subkutan allergenspecifik immunterapi (SCIT) introducerades i sin nuvarande form 1911 när den berömda artikeln »Prophylactic inoculation aganst hay fever« av Leonard Noon publicerades i Lancet [1]. Medan tillkomsten av de flesta behandlingsmetoder följer en logisk utveckling från basala koncept till kliniskt användbara interventioner har den allergenspecifika immunterapin fungerat i klinisk praxis från början, utan att man har förstått de bakomliggande mekanismerna. Den kliniska effekten av behandlingen är befäst i en rad väl utförda kliniska studier och metaanalyser [2, 3], men mekanismerna bakom immunterapin är ännu inte helt klarlagda. Efter hand har dock landvinningar inom immunologi och immunologisk metodik lett till en insikt om induktion av tolerans som mekanism för framgångsrik allergenspecifik immunterapi.

Den initiala hypotesen (beskriven redan 1935) handlade om specifika IgG-antikroppar och deras »blockerande« effekt. Under 1980-talet tänkte man att IgE-nivåerna vid den allergiska sjukdomen var resultatet av en balans mellan aktiviteter av två populationer av T-celler: T-hjälpar- och T-suppressorceller. Man fann då att immunterapi ledde till ansamling av specifika T-suppressorceller, som hade en hämmande effekt på IgE-produktionen [4].

Nästa steg i förståelsen av mekanismerna bakom immunterapin kom med kunskapen om eosinofila granulocytters roll i den allergiska inflammationen. Samtidigt hade man med hjälp av immunhistokemiska metoder börjat studera förändringar i vävnadsbiopsier tagna direkt från chockorganet, i motsats till tidigare undersökningar, som baserats på studier av perifert blod. Man fann att allergenspecifik immunterapi reducerar flera aspekter av den eosinofildominerade inflammationen i berörda organ. Ytterligare nästa steg var att finna samband mel-

lan effektorcellerna (eosinofiler och mastceller) och de styrande T-cellerna.

Ett paradigmskifte inom immunologin var upptäckten i slutet av 1980-talet att det finns olika subtyper av T-hjälparceller, Th1 och Th2, som skiljer sig i sin produktion av olika cytokiner [5, 6]. Genom att studera förändrade cytokinmönster från olika typer av T-hjälparceller framlades hypotesen att den allergenspecifika immunterapin leder till ett skift i T-cellspopulationen från Th2- till Th1-celler [7]. Den moderna synen på mekanismerna för SCIT tar även fasta på de regulatoriska T-cellerna, som genererar immunhämmande cytokiner, främst IL-10. IL-10 reglerar antikroppsproduktionen i B-celler och påverkar IgE/IgG-kvoten mot ökad produktion av specifika IgG-antikroppar [8]. I det följande beskrivs vad vi i dag vet om hur olika immunoglobuliner och immunceller agerar och interagerar vid allergiska reaktioner och allergenspecifik immunterapi.

Immunglobuliner

Exponering för allergener leder till ett immunsvår också hos icke-allergikern. Man har funnit att friska individer, som svar på exponering för t ex kvalsterallergen, producerar ytterst små mängder specifikt IgE, låga IgG1 och ökade IgA och IgG4, de båda sistnämnda utan inflammationsinducerande egenskaper [9].

IgE. Hos allergiker leder den naturliga exponeringen för allergener till ökad syntes av specifika IgE-antikroppar. På liknande sätt leder injektion av allergener under immunterapi i de flesta fall till en övergående ökning av specifikt serum-IgE, med efterföljande gradvis minskning över månader och år [10]. Hos pollenallergiker som genomgått SCIT ses inte längre någon säsongsbetingad IgE-ökning. Minskad känslighet i chockorganet ses dock redan före förändringarna i IgE-nivåerna. I kliniska studier fann man ingen korrelation mellan specifikt serum-IgE och den kliniska förbättringen hos SCIT-behandlade patienter [10]. Relevansen av IgE-serumnivåer för induktion av slemhinnetolerans är oklar.

IgG. Immunterapi med inhalationsallergener leder till ökad produktion av allergenspecifika IgG1-, IgG4- och IgA-antikroppar [9]. IgG-antikroppar har kallats »blockerande« IgG och föreslagits verka genom att konkurrera med IgE om bindning till allergener på t ex mastceller och basofiler. Analys av IgGs subklasser under SCIT har visat en 10–100-faldig ökning av IgG1- och IgG4-nivåerna. Även här har sambandet mellan serumkoncentrationer av IgG och den kliniska förbättringen varit svårt att påvisa [11]. I studier med insektsimmunterapi med s k rush-protokoll (hela uppdosering sker under några få dagar) visades klinisk effekt innan någon antikropps syntes kunde påvisas. Däremot kunde förändringar i IgG-allergen-

SAMMANFATTAT

Specifik allergen immunterapi är för närvarande den enda behandlingsform som leder till långvarig förbättring av symtomen vid allergisk sjukdom.

Genom att modifiera immunsystemet leder behandlingen till uppkomst av tolerans för allergener i de berörda organen.

De viktigaste förändringarna består i skift från den för allergi typiska Th2-immuniteten till Th1-immunitet, med åtföljande produktion av specifika IgG-antikroppar.

Aktuell forskning fokuserar på uppkomst av organolerans genom generering av interleukin-10 producerande T-celler.

bindning upptäckas redan efter några timmar. Immunterapi tycks kunna ändra både karaktär (affinitet och specificitet) och mängd hos producerade IgG-antikroppar [12, 13].

IgA. Redan på 1970-talet påvisade Platts-Mills en ökning av IgA i nasalsekret hos SCIT-behandlade patienter. I en nyligen publicerad studie av tvåårsbehandling med SCIT mot gräspollenallergi sågs en åttafaldig ökning av specifika IgA2-antikroppar men bara en obetydlig ökning av IgA1 [14]. Korrelation mellan samtidig ökning av IgA2 och TGF- β (en cytokin producerad i Treg-celler, viktig för utveckling av tolerans) ledde till slutsatsen att IgA2 bidrar till utveckling av tolerans hos SCIT-behandlade individer.

Effektorceller – mastceller och eosinofiler

Allergenprovokation i näsa, ögon eller nedre lufttrör medför hos allergiker en snabb (inom 15 minuter) mastcellsmedierad reaktion som kan ge symtom i form av nysningar, klåda, rinnsvuva och bronkospasm. Sex till tolv timmar efter allergenexponeringen kan en s k senallergisk reaktion utvecklas hos en del individer. Denna reaktion karakteriseras av rekrytering och aktivering av inflammatoriska celler – eosinofiler, basofiler och T-celler – på stället för allergenangreppet. Behandling med SCIT minskar både den snabba och den sena reaktionen [15].

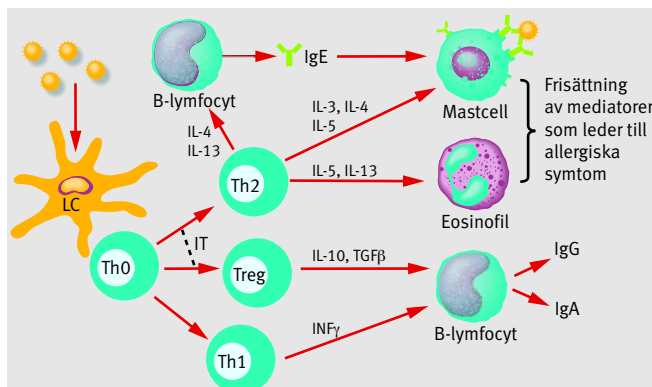
Dämpningen av den snabba allergiska reaktionen kan relateras till ett minskat antal mastceller i chockorganet och minskad frisättning av mediatorer, främst histamin, från mastceller och basofiler. Minskningen i antalet mastceller är beroende av minskning av T-cellsproducerade cytokiner [16]. Effekten av SCIT på senreaktionen och den allergiska inflammationen är i sin tur associerad till minskad rekrytering och aktivering av eosinofila granulocyter och T-lymfocyter i chockorganet [17].

I biopsier från näs- och bronkialslemhinna, men också i hudstansar tagna under pågående senallergisk reaktion, har man påvisat en minskning av antalet T-hjälparceller och eosinofiler efter SCIT [18]. Kliniskt har det visats att även den ospecifika hyperreaktiviteten i de nedre luftvägarna minskar till följd av SCIT [19]. Flera studier fann minskat antal av eosinofila granulocyter i blod och sköljvätska från luftvägarna från behandlade patienter och till detta kopplade minskade nivåer av ECP (eosinophil cationic protein) [7, 15, 19, 23]. Man har även sett lägre eosinofilkemotaktisk aktivitet (minskad kapacitet att attrahera eosinofiler) i serum och lungsköljvätska [20]. Behandling med SCIT leder oftast till mindre proliferationsförmåga hos T-cellerna vid stimulering med specifikt antigen.

T-hjälparceller: Th1 och Th2

I slutet av 1980-talet upptäckte man att T-hjälparcellerna (T-lymfocyter med CD4-märket på sin yta) förekommer i olika subtyper, Th1 och Th2, som utsöndrar olika mönster av cytokiner: aktiverade Th1 producerar främst IL-2 och INF- γ , medan Th2 producerar en rad andra cytokiner: IL-4, IL-13, IL-5, IL-9 m fl. Det har också visats att IL-4 och IL-13 utgjorde en nödvändig signal för induktion av IgE-produktionen från B-cellen, medan IL-5 och IL-9 var viktiga för flera funktioner hos mastceller och eosinofila granulocyter. Ökad produktion av Th2-cytokiner har visats vid olika allergiska sjukdomar, både i blodceller och i biopsier tagna från näs- och bronkialslemhinna hos allergiker. Man har därmed dragit slutsatsen att det är Th2-cytokinerna som dominerar och styr det allergiska svaret [21].

Denna kunskap har lett till ett antal mekanistiska studier, där effekter av olika terapier på cytokinproduktionen har undersökts. Exempelvis har den mest använda behandlingsmetoden vid allergiska sjukdomar – lokala steroider – visat sig utöva sin effekt genom att minska produktionen av Th2-cyto-



Figur 1. Exponering för allergen leder till aktivering av immunsystemet i flera steg. Langerhanska cellen (LC) är en antigenpresenterande cell som tar upp allergenet och presenterar det för den specifika CD4-positiva T-cellen. Den specifika Th2-cellen svarar med produktion av cytokiner, vilket leder till produktion av IgE från B-cellen och aktivering av inflammatoriska effektorceller. Dessa i sin tur frisätter proinflammatoriska mediatorer, ansvariga för symtomen vid allergisk sjukdom. Den regulatoriska T-cellen, som genereras under specifik immunterapi (IT), hämmar ett flertal olika processer i den allergiska inflammationen, främst genom att producera IL-10. Balansen i reaktionen mot allergener återställs genom ett skift från Th2-cellsvaret till ökning av specifika Treg.

kiner och därmed även IgE-produktionen, antalet mastceller och eosinofiler samt deras aktivering. Vid allergenstimulering in vitro av blodceller tagna från SCIT-behandlade patienter sågs också en minskning av Th2-cytokiner jämfört med placebobehandlade [22]. I biopsier från näslemhinna och hudstansar har man demonstrerat en ökning av Th1-cytokinerna INF- γ och IL-12. Baserat på dessa fynd har man föreslagit att SCIT utövar sin effekt genom att inducera ett skift från allergenspecifika Th2- till Th1-cellpopulationer, med åtföljande förändring av cytokinernas produktionsmönster [23].

Regulatoriska T-celler

Hos friska individer leder exponering för vanligt förekommande miljöantigener inte till någon aktivering av immunsystemet. Det finns en population av T-celler som hämmar det aktiverade immunsystemet eller helt enkelt inte tillåter dess aktivering. Denna funktion tillskrivs en population av regulatoriska T-celler (Treg, tidigare T-suppressorceller).

Det finns huvudsakligen två populationer av Treg: en som förekommer normalt och en inducerbar typ. Det karakteristiska för båda är produktion av framför allt cytokin IL-10. IL-10 hämmar de antigenpresenterande cellerna, aktiveringen av mastceller samt den IL-5-beroende aktiveringen och överlevnaden av eosinofiler. IL-10 leder även till förändrad IgE-produktion och induktion av IgG4 och IgA. Hos allergiker har man iakttagit en defekt hämning av Th2-cytokinerna [24], medan man hos patienter som framgångsrikt behandlats med gräsimmunterapi har sett en ökning av regulatoriska T-celler. En SCIT-studie på patienter med kvalsterallergi bekräftade ökad produktion av IL-10 [9].

Sammanfattningsvis fokuserar man i dag återigen på betydelsen av blockerande IgG4-antikroppar, på skiftet från T-hjälparceller typ 2 till typ 1 som viktiga delar i processen samt på de regulatoriska T-cellernas central roll och deras betydelse för induktion av tolerans.

Sublingual immunterapi

Under de senaste åren har intresset för sublingual immuntera-

pi (SLIT) ökat. Både säkerhetsaspekten och möjligheten att behandla med SLIT i hemmet har gjort behandlingen attraktiv för patienten. Mekanismerna vid SLIT tycks likna dem som ses vid SCIT, även om förändringarnas storlek i de flesta variabler är mindre [25]. Det kritiska för ett lyckat resultat vid SLIT tycks vara adekvat mängd allergen och kontakt mellan allergen och munslemhinna. Det finns indikationer på att det är den langerhanska cellen i munslemhinnan som är central för induktion av immunsystemet och ytterst för utvecklingen av tolerans.

Medan man i vissa studier inte funnit några immunologiska förändringar under SLIT, har man i andra undersökningar påvisat ökning av IgE och IgA och i de flesta studierna även av IgG4, dock är ökningen betydligt mindre än vid den som har observerats i samband med SCIT [26]. I en finsk in vitro-studie har man nyligen visat att SLIT-behandling hos barn resulterar i uppreglering av IL-10 och nedreglering av IL-5 [27]. Samma författare fann att uppregleringen av de Th1-specifika faktorerna SLAM (signaling lymphocyte activation molecule) och

»Vår förhoppning är att molekylär allergologi kan skapa modifierade allergener som ger minskad risk för allergisk reaktion vid tillförseln ...«

IL-18 inducerar INF- γ -produktion i celler från SLIT-behandlade individer [13, 28]. Alla dessa fynd ökar intresset för möjligheten att inducera vävnadstolerans genom lokal antigenapplikation. Vår förhoppning är att molekylär allergologi kan skapa modifierade allergener som ger minskad risk för allergisk reaktion vid tillförseln och att dessa kan kopplas till effektiva adjuvanta substanser som förstärker den immunogena effekten hos patienterna och leder till effektiv och riskfri behandling.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet*. 1911;1: 1572-3.
- Tamir R, Castracane JM, Rocklin RE. Generation of suppressor cells in atopic patients during immunotherapy that modulate IgE synthesis. *J Allergy Clin Immunol*. 1987; 79:591-8.
- Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today*. 1996;17:138-46.
- Kapsenberg ML, Jansen HM, Bos JD, Wierenga E. Role of type 1 and type 2 T helper cells in allergic diseases. *Curr Opin Immunol*. 1992;4:788-93.
- Till SJ, Francis JN, Nouri-Aria K, Durham SR. Mechanism of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:1025-34.
- Robinson DS, Larche M, Durham SR. Treg and allergic disease. *J Clin Invest*. 2004;114:1389-97.
- Jutel M, Akdis M, Budak F, Aerbischer-Casaulta C, Wszyszcz M, Blazer K, et al. IL-10 and TGF- β cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol*. 2003; 33:1205-14.
- Movérare R, Vesterinen E, Metso T, Sorva R, Elfman L, Haahtela T. Pollen-specific rush immunotherapy: clinical efficacy and effects on antibody concentrations. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;86(3):337-42.
- Djurup R, Malling HJ. High IgG4 antibody level is associated with failure of immunotherapy with inhalant allergens. *Clin Allergy*. 1987; 17:459-68.
- Wachholz PA, Durham SR. Induction of »blocking« antibodies during immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1171-4.
- Arvidsson MB, Lövhagen O, Rak S. Allergen specific immunotherapy attenuates early and late phase reactions in lower airways of birch pollen asthmatic patients: a double blind placebo-controlled study. *Allergy*. 2004;59:74-80.
- Nouri-Aria KT, Pilette C, Jacobson MR, Watanabe H, Durham SR. IL-9 and c-Kit+ mast cells in allergic rhinitis during seasonal allergen exposure: effect of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(1): 73-80.
- Rak S, Lövhagen O, Venge P. The effect of immunotherapy on bronchial hyperresponsiveness and eosinophil cationic protein in pollen allergic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;82:470-80.
- Rak S, Björnsson A, Håkanson L, Sörenson S, Venge P. The effect of immunotherapy on eosinophil accumulation and production of eosinophil chemotactic activity in the lung of subjects with asthma during natural pollen exposure. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;88:878-88.
- Gabriellson S, Söderlund A, Paulie S, van der Pouw Kraan TC, Troye-Blomberg M, Rak S. Allergen immunotherapy prevents increased levels of allergen specific IL-4 and IL-13 producing cells during pollen season. *Allergy*. 2001;56:293-300.
- Durham SR, Till SJ. Immunologic changes associated with allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102(2):157-64.
- Grindebacke H, Wing K, Andersson AC, Suri-Payer E, Rak S, Rudin A. Defective suppression of Th2 cytokines by CD4CD25 regulatory T cells in birch allergies during birch pollen season. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(9):1364-72.
- Cox LS, Linnemann DL, Nolte H, Weldon D, Finegold I, Nelson HS. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(5):1021-35.
- Akdis CA, Barlan IB, Bahceceli N, Akdis M. Immunological mechanisms of sublingual immunotherapy. *Allergy*. 2006;Suppl. 81:11-4.

Inget login eller lösenord
Nu kan du söka fritt i Sveriges mest
kompleta medicinska kunskapsbank
<http://ltarkiv.lakartidningen.se/>

Utmanande saklig **Läkartidningen**