
Hvorfor øker forekomsten av allergi og astma?

PER BRANDTZÆG

Forekomsten av allergi og astma viste en dramatisk økning i den vestlige verden mot slutten av 1900-tallet (1,2). I tillegg til personlig belastning påfører disse sykdommene samfunnet store økonomiske tap. I Finland er det beregnet at direkte og indirekte kostnader grunnet allergi årlig beløper seg til ca. 520 millioner euro. I UK behandles årlig over 5 millioner for astma, og mer enn 1 million er barn.

Selv om det finnes en genetisk komponent i allergi, viser den raske økningen av forekomsten at miljøet må være av vesentlig betydning. Spesielt nyfødtpperioden er viktig, for da modnes immunsystemet under påvirkning av bakterielle faktorer. Selv under svangerskapet kan miljøfaktorer spille en slik rolle (3). Barn som vokser opp på gårdsbruk i nær kontakt med krøtter, eller i familier med flere eldre søsken, viser relativt lite allergisk rhinitt (høysnue) og astma (2). Disse observasjonene førte til ”hygienehypotesen” for økningen av allergi (4). Senere har det vist seg at også ernæring (spesielt vitaminene D, E og A) har betydning for immunologisk utvikling (3,5).

Selv om typisk astma har vært regnet som en klassisk allergisk sykdom, viser nyere funn stor heterogenitet. Tidligere ble det gjort mye for å klarlegge disposisjonen for astma ut fra gener som styrer immunresponsen, men nyere forskning tyder på at det er epiteliale gener som er av størst betydning (6,7). Dessuten har virusinfeksjoner innvirkning på astmasymptomene, særlig hos barn. Astma kan altså være en svært vanskelig diagnose å stille.

Dette kapitlet vil omtale immunologiske mekanismer som ligger til grunn for klassisk allergi. Kjennskap til disse er en forutsetning for de forklaringsmodeller det forskes på, for å forstå hvorfor vi har hatt en reell økning av allergi i vår del av verden, samtidig som også andre immunbetingede sykdommer har økt (8).

Hva er allergi?

Den allergiske reaksjonen er ufattelig følsom. Den østerrikske legen Clemens von Pirquet innførte i 1906 begrepet allergi for å beskrive ”en forandret immunologisk reaksjon” – en overømfintlighetsreaksjon. I immunologien kalles alle stoffer som kan stimulere immunsystemet, for antigener, men von Pirquet betegnet antigener som fremkaller allergi, for ”allergener”. I 1923 ble begrepet ”atopi” innført av Coca og Cooke for å beskrive allergi som ”en underlig familiær tilstand”. Prausnitz og Küstner hadde et par år tidligere – i 1921 – påvist at allergi er fremkalt av faktorer i blodet som de kalte ”reaginer”. Det tok nærmere 40 år før reagentene ble vist å være antistoffer av en bestemt klasse som nå kalles immunglobulin E – eller IgE. En stor del av æren for dette tilfaller svenskene Hans Bennich og Gunnar Johansson. De mottok i 1961 Anders Jahres medisinske pris for yngre forskere pga. denne viktige oppdagelsen.

I dag defineres atopi som ”en individuell eller familiær tendens til å produsere IgE-antistoffer som respons på lave doser av allergener, vanligvis proteiner, og til å utvikle typiske symptomer som astma, rhinokonjunktivitt eller eksematøs dermatitt (eksem)” (9). Begrepet atopi er altså per definisjon knyttet til en IgE-respons mot ett bestemt eller flere allergener.

Trolig har IgE-antistoffene hatt en viktig rolle i evolusjonen for å beskytte mot tarmparasitter som tidligere var svært utbredt og fortsatt er det i utviklingslandene. I den vestlige verden er de nærmest utryddet, og det er her vi ser den dramatiske allergiøk-

ningen. Allergi blir derfor ofte omtalt som ”en misforstått parasitt-reaksjon” mot egentlig helt ufarlige proteiner.

Samtidig kan vi undres over at ikke immunsystemet hos langt flere reagerer mot proteiner i maten og miljøet. Det går store mengder mat gjennom tarmen, og hos en voksen vil kanskje 130-190 g proteiner tas opp hver dag uten å være brutt ned til peptider (5). De fleste tolererer dette, så det må være kraftige regulatoriske mekanismer som holder immunsystemet i sjakk. Det er dette vi kaller ”immunologisk homeostase” – altså at immunsystemet kan skille mellom det som er farlig, f.eks. en sykdomsfremkallende bakterie eller et virus – som det skal reageres mot for å beskytte oss, og det som er ufarlig – som skal neglisjeres. Allergikere mangler denne kontrollen og reagerer på ufarlige proteiner ved å produsere IgE-antistoffer eller andre immunologiske faktorer som kan utløse betennelse.

Vi har fem forskjellige Ig-klasser: IgG, IgA, IgM, IgD og IgE. De er alle ment å skulle beskytte oss mot infeksjoner, og den betennelsen de fremkaller, hjelper til med å fjerne mikrober som trenger inn i kroppen. IgG er viktigst i blod og vev, mens IgA er viktigst på slimhinnes overflate, da det finnes en pumpemekanisme som transporterer dette antistoffet ut med sekretene (10). IgE finnes normalt i en konsentrasjon som bare er 1/40 000-del av IgG-mengden i blod, men likevel kan IgE føre til en akutt betennelse (straksreaksjon) slik vi best kjenner den fra pollenallergi (høysnue). Når IgG-antistoffer fremkaller betennelse, skjer det langsommere og med andre mekanismer. Enkelte immunceller, nemlig de hvite blodlegemene som heter T-lymfocytter, kan dessuten skille ut stoffer (cytokiner) som fremkaller betennelse – eller det vi kaller celle-formidlet immunitet, da det innebærer aktivering av makrofager. Hos nærmere halvparten av barn med kumelkallergi er det en forsinket reaksjon, og IgE-antistoffer kan ikke påvises (5). Trolig skyldes derfor reaksjonen IgG-antistoffer eller celle-formidlet immunitet. Men det kan ikke utelukkes at små mengder IgE finnes lokalt i tar-

men, for i mikroskopet ser skaden på slimhinnen nærmest lik ut. Ved kontaktallergi forårsaket av metaller vet vi at mekanismen er celle-formidlet immunitet.

Immunologisk respons og effektormekanismer

Ingen er født allergisk, fordi allergi er avhengig av en immunrespons stimulert av ett eller flere allergener. Det spesifikke immunsystemet har tre cellulære aktører: antigen-presenterende celler (APC) samt T- og B-lymfocytter. De er alle hvite blodlegemer som også finnes ute i vevene slik som i våre slimhinner. "T" kommer av at T-cellene "utdannes" i thymus – eller brisselen – som er et overordnet immunologisk organ rett over hjertet. "B" forteller at B-cellene kommer fra beinmargen, og de er ansvarlig for produksjonen av antistoffer.

Mange av kroppens celler kan under gitte betingelser presentere antigener til T-cellenes antigen-spesifikke reseptorer, men det er makrofagene – og særlig de beslektede dendrittiske cellene (DC) – som er profesjonelle APC i kraft av sin suverene evne til å bearbeide antigener for fremvisning i kompleks med et av kroppens HLA klasse-II-molekyler – de såkalte "vevstypeantigenene". Mye av genetikken i immunresponsen styres via våre individuelle HLA-molekyler på APC og den utvalgte spesifisiteten til T-cellenes antigenreseptor (Fig. 1).

T-cellenes evne til å respondere på antigener utvikles i thymus allerede før fødselen ved en utvelgelsesprosess. De T-celler som overlever denne "skolen", vil sirkulere i blod og lymfe og vandrer inn og ut av lymfeknuter og slimhinner. Dersom det rette antigen sammen med kostimulatoriske molekyler er tilstede på APC, vil T-cellen aktiveres og modnes som et første trinn i en spesifikk immunrespons. Aktivering av T-hjelpoceller (Th-celler) – som har "merkelappen" CD4 som et molekyl på sin overflate (Fig. 1) – er nødvendig for andre viktige immunologiske funksjoner som

celle-formidlet immunitet og stimulering av B-lymfocytter slik at disse kan utvikle seg til antistoff-produserende plasmaceller.

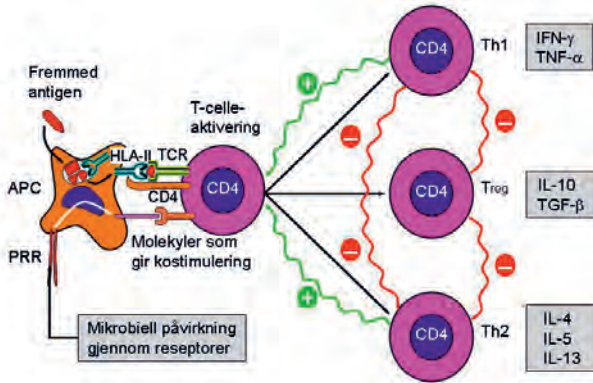
Utvalget av T- og B-celler modifiseres og reguleres etter fødselen. Immunsystemet preges de første månedene spesielt av tarmens naturlige bakterieflora – som etableres ved fødselen – og av miljøfaktorer, bl.a. kliniske eller subkliniske tarminfeksjoner. Denne påvirkningen kan sammenliknes med en ”videreutdanning” der T- og B-celler lærer når de skal – og når de ikke skal – benytte sin ”kunnskap” til å starte en immunrespons for å forsvare kroppen – eller holder seg i ro, altså utvikle toleranse (5).

Noen CD4+ T-celler er utdannet til en overordnet funksjon gjennom opprettholdelse av balansen – eller homeostasen – i immunsystemet. Disse kalles regulatoriske T-celler (Treg-celler) og har suppressiv effekt ved direkte kontakt med Th-celler eller ved å skille ut hormonliknende peptider (suppressiv cytokiner) som kan motvirke betennelse – slik som interleukin (IL)-10 og ”transforming growth factor” (TGF)- β (Fig. 1). Treg-cellenes effekt preges av aktiveringsgraden til APC, som igjen påvirkes av bakterielle faktorer gjennom spesielle reseptorer på celleoverflaten. Disse reseptorene kalles på engelsk ”pattern recognition receptors” (PRR) fordi de gjenkjenner konserverte bakterielle strukturer, som f.eks. endotoksiner (lipopolysakkarid). Hvordan disse reseptorene blir stimulert, vil påvirke hvilke cytokiner T-cellene utskiller – om de er aktiverende eller hemmende (Fig. 1).

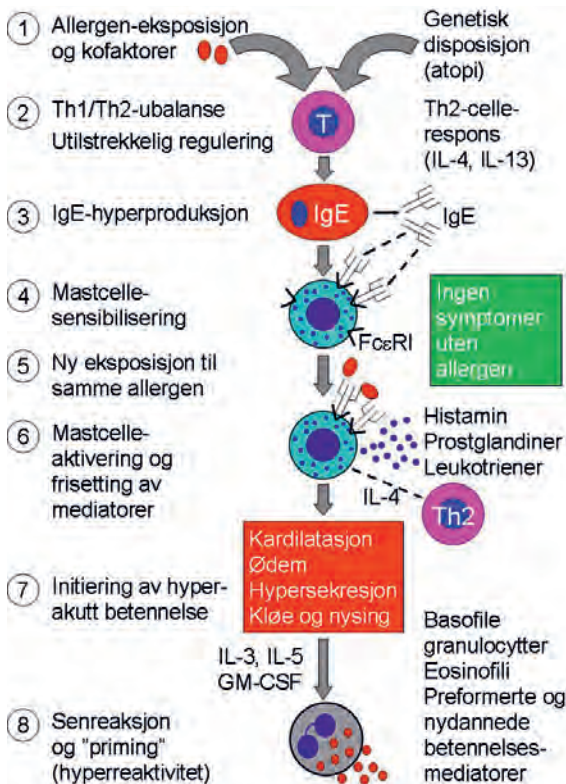
Sammen med antigenets egenskaper er vevskonsentrasjonen av ulike cytokiner og APCs egenskaper – i form av PRR og kostimulatoriske molekyler som ”limer” APC og T-cellen sammen i en immunologisk synapse – viktig for utviklingen av Th-cellenene. Disse kan inndeles i Th1 og Th2 etter hvilke cytokiner de produserer. Mye forskning viser at tarmfloraen og miljøpåvirkninger er avgjørende for det aktiveringssporet T-cellenene velger – Th1, Th2 eller det regulatoriske (Fig. 1). Sammensetningen av kroppens mikroflora bidrar derfor til immunologisk videreutdanning sammen med mengden penetrerende bakterielle produkter – altså hvor effektiv barrierefunksjonen er i slimhinner og hud.

Spesielt intracellulære mikroorganismer – som mykobakterier og virus – stimulerer APC til å indusere en kraftig Th1-respons med interferon (IFN)- γ og andre cytokiner som fremkaller betennelse for å beskytte mot slike mikrober ved celle-formidlet immunitet sammen med antistoffer av klassene IgG og IgA. Th1-responser er derfor avgjørende i bekjempelsen av mang slags infeksjoner. Når antigenpresentasjonen foregår ved høy vevskoncentrasjon av cytokinet IL-4 – og lite IFN- γ – utvikler CD4+ T-cellene seg mot en Th2-profil med produksjon av særlig IL-4, IL-5 og IL-13, men lite eller intet IFN- γ (Fig. 1). Th2-responsen støtter også utvikling av Ig-produserende plasmaceller, og IgE-produksjon er helt avhengig av IL-4 og IL-13. Dessuten virker IL-5 tiltrekkende på eosinofile granulocytter og aktiverer disse hvite blodlegemene som er særdeles viktige i den allergiske senreaksjonen (Fig. 2).

En overordnet balanse mellom Th1- og Th2-celler synes normalt å bli etablert ganske tidlig etter fødselen (5). Denne balansen bygger trolig delvis på kryssregulering mellom Th1- og Th2-responser – altså ved at IFN- γ hemmer Th2-celler og IL-4 hemmer Th1-celler – delvis på stimulering av Treg-celler som holder kontroll med både Th1- og Th2-responser (Fig. 1). Mye tyder på at kontinuerlig mikrobiell stimulering av APC i slimhinnene er avgjørende for at Th-responsene normalt er under homeostatisk kontroll. Det er derfor sannsynlig at endringer i vårt ytre miljø – inklusiv kroppens stedegne mikrober – har ført til redusert modning og ”videreutdanning” av immunsystemet i vår del av verden.



Figur 1. Det spesifikke immunsystemet preges gjennom påvirkning av kostimulatoriske signaler fra antigen-presenterende celler (APC). Etter nedbryting til små peptider i APC, vil antigen fremvises på cellens overflate i genetisk bestemte groper på HLA klasse-II-molekyler (HLA-II) som et kompleks. Reseptorer på T-cellen (TCR) gjenkjenner komplekset og aktivering skjer i forskjellige "spor" under påvirkning av kostimulatoriske molekyler som "limer" cellene sammen i en synapse. Aktivierungsgraden til APC styrer denne prosessen og påvirkes av bakterieprodukter som binder seg til "pattern recognition receptors" (PRR) på celleoverflaten slik at det sendes signaler til kjernen (hvit pil). CD4+ T-celler vil stimuleres til hjelpeceller (Th) enten langs Th1- eller Th2-spolet som gir ulike cytokinprofiler, eller de blir regulatoriske (Treg)-celler med suppressive egenskaper. Deres homeostatiske effekt oppstår ved direkte cellekontakt eller ved produksjon av de hemmende cytokinene interleukin (IL)-10 og "transforming growth factor" (TGF)- β . Sammen med positive (grønne) og negative (røde) cytokineffekter som kryssregulerer Th1- og Th2-responsene, er Treg-cellene avgjørende for balansen i immunsystemet. IFN, interferon; TNF, tumornekrosefaktor..



Figur 2. Skjematisk fremstilling av den straksallergiske reaksjon med etterfølgende senreaksjon. 1. Initial allergeneksponisjon på en kompleks genetisk bakgrunn (atopi) sammen med mulige kofaktorer fra miljøet; 2. Ubalansert Th2-cellerespons mot aktuelle allergener grunnet utilstrekkelig hemmende effekt fra bl.a. regulatoriske T-celler; 3. Th2-drevet IgE-produksjon mot de samme allergener; 4. Mastcellesensibilisering med spesifikke IgE-antistoffer; 5. Ny eksponisjon til de samme allergener som kryssbinder spesifikt IgE; 6. Mastcelleaktivering med rask frisetting av histamin og andre betennelsesmediatorer; 7. Initierting av hyperakutt betennelse (straksallergi); 8. Senreaksjon med ny mediatorfrisetting, produksjon av cytokiner og "priming" av cellene i vevsområdet som gir hyperreaktivitet (økt sensitivitet for ny allergisk reaksjon). IL, interleukin; FcεRI, høyaffinitetsreseptor for IgE; GM-CSF, granulocytt-makrofagstimulerende faktor.

Betydning av slimhinneimmunitet og epitelbarrieren

Slimhinnene hos et voksent individ har en stor overflate – kanskje 400 m² eller nær 200 ganger hudoverflaten. Ca. $\frac{3}{4}$ av dette arealet finnes i tarmen med et meget sårbart epitel som bare har ett cellslag (Fig. 3). Sammen med slimet utgjør epitelet den mekaniske barrieren som skiller bakterier og mat i lumen – den ytre verden – fra det underliggende støttevevet (lamina propria) og blodbanen med immunceller – den indre verden. Derfor er det viktig at et spesifikt sekretorisk antistoffsystem forsvarer slimhinnen sammen med naturlig beskyttelse som peristaltikk og antimikrobielle peptider (defensiner) fra epitelet. Et tilsvarende sårbart epitel dekker neseslimhinnen og nedre luftveier, og her bidrar ciliene sammen med epiteliale defensiner til å beskytte barrieren.

Plasmaceller er det mange av i slimhinnene, og de produserer først og fremst dobbeltmolekyler av IgA (dimert IgA) som ved en spesiell reseptordrevet transportmekanisme pumpes ut i sekretene for å styrke barrierefunksjon – vi sier at sekretorisk IgA utøver ”antigen-eksklusjon” (10). Dette betyr at disse antistoffene hindrer kolonisering av farlige mikroorganismer, nøytraliserer virus og bakterielle toksiner, samt bremser penetrasjon inn i kroppen av stedegne ”snille” bakterier og løselige antigener. IgG lekker til en viss grad ut gjennom epitelet – avhengig av hvor irritert slimhinnen er – og slike antistoffer kan bidra til antigeneksklusjonen. Dette vil imidlertid kunne forsterke en betennelsesreaksjon og derved gjøre tarmepitelet mindre tett ved at IgG-antistoffer – i motsetning til IgA-antistoffer – aktiverer et av kroppens enzymssystemer som heter komplement (5).

Eksperimenter i forskjellige musemodeller har vist at sekretoriske IgA-antistoffer er viktige for å redusere penetrasjonen av allergener både i tarmen og luftveiene og bidrar derfor til å forhindre allergiske reaksjoner (5, 7). Imidlertid har mange allergener en iboende evne til å øke slimhinnenes permeabilitet ved

hjelp av proteolytisk aktivitet eller ved å binde seg til PRR på epitelet. Dette har f.eks. vært påvist for allergener fra husstøvmidd (7). Brystmelk beskytter mot allergi og astma. Forklaringen er at sekretoriske IgA-antistoffer fra moren styrker slimhinnebarrieren hos babyen (10). I tillegg inneholder morsmelken en rekke faktorer som fremmer immunologisk modning, og dessuten gunstige faktorer som omega-3-fettsyrer. Det anbefales derfor at babyen ammes iallfall i 4 måneder for så i tillegg å få fast føde (5).

Eksem (atopisk dermatitt) forekommer hos 20-40 prosent av barn med matallergi, men er trolig en årsak heller enn en konsekvens. Eksemet er nemlig sterkt assosiert med mutasjoner i filaggrinogenet, noe som svekker hudens epitelbarriere. Trolig vil derfor barn med eksem være spesielt utsatt for IgE-sensibilisering mot allergener fra miljøet, f.eks. matproteiner i husstøv (5).

Induksjon av immunologisk toleranse

Antigen-eksklusjonen er aldri en helt patent mekanisme, så små mengder av allergener og bakterielle produkter vil alltid trenge inn i slimhinnene og virke immunstimulerende. Men som nevnt aktiveres det normalt suppressive mekanismer – spesielt induksjon av Treg-celler. Derved unngår vi kraftige immunreaksjoner mot ufarlige proteiner og stedegne ”snille” bakterier som vi skal leve med i fredelig sameksistens.

Dette homeostatiske prinsippet, som kalles ”oral toleranse” (5), har vært studert i over 100 år ved å gi løselige matproteiner til forsøksdyr. Slimhinnens APC spiller en viktig rolle både ved sin påvirkning av Th1/Th2-cytokinbalansen og gjennom stimulering av Treg-celler (Fig. 1). En kontinuerlig strøm av umodne APC vandrer med sin antigenlast fra tarmslimhinnen til mesenterielle lymfeknuter i tarmopphenget hvor de aktiverer Th-celler og Treg-celler – avhengig av hvilke cytokiner og kostimulatoriske molekyler de uttrykker. Det aktiveringssporet som stimuleres mest, vil være avgjørende for resultatet (Fig. 3). Dette dikteres

altså primært av hvilke inflammatoriske og mikrobielle signaler (f.eks. via PRR) tarmens APC utsettes for. En tilsvarende viktig rolle for homeostasen i luftveiene har vært vist for de lokale APC der. Mukosal toleranse er derfor et generelt immunologisk prinsipp som beskytter slimhinnene mot overdreven betennelse. Derfor vil balansen mellom epitelial permeabilitet og Treg-funksjonen kunne være avgjørende for utvikling av allergi (5).

Hvorfor øker forekomsten av allergi?

Fosterets T-celler gir først og fremst Th2-responser, noe som er avgjørende for at spontanabort forhindres. De fleste barn nedregulerer imidlertid sin Th2-profil og dermed tendensen til IgE-avhengig allergi i løpet av de første levemånedene (5). Etter hvert vil Th1-responser dominere, og produksjon av IFN- γ øker gjerne fra fødselen til femårsalderen. Men nedreguleringen av den nyfødtes Th2-profil svikter hos atopiske barn som altså er genetisk disponert for allergi.

Det er stor interesse for effekten av den vestlige verdens livsstil i denne sammenheng. Hygienehypotesen postulerer at redusert eller endret mikrobiell stimulering gjør at immunsystemet ikke får nødvendig informasjon til å dirigere T-cellene mot en balansert cytokinprofil. Når immunresponsen har foretatt et valg, forsterkes dette sporet og følges videre med en ”frosset” cytokinprofil (Fig. 1). Det hensiktsmessige med dette er at det normalt skal kunne velges et aktiveringsspør som gjør at sykdomsfremkallende mikrober kan elimineres, mens immunreaksjoner mot ”snille” bakterier og ufarlige antigener som allergener dempes for å unngå vevsskade (Fig. 3).

Vi får stadig ny kunnskap om hvordan de ”snille” slimhinnebakteriene påvirker immunsystemet. De er tallrike – kanskje mer enn 10 ganger så mange som det er celler i kroppen – og deres gener er minst 100 ganger flere enn våre egne gener. Vi er altså som en ”bakteriekultur” fra fødsel til grav, og spesielt tarm-

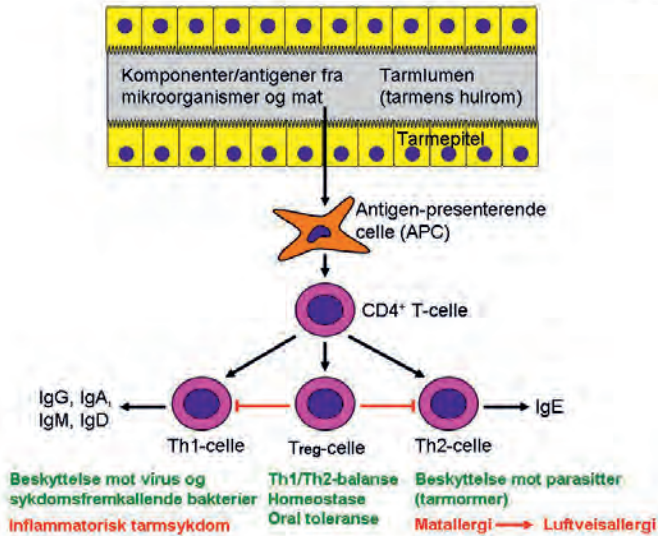
bakteriene har klare immunologiske effekter. Noen liker å kalle disse bakteriene og ufarlige tarmparasitter for ”våre gamle venner” for de har vært der gjennom evolusjonen i millioner av år (11).

Sammensetningen av tarmbakteriene har endret seg i den vestlige verden i etterkrigstiden pga. en livsstil med bedre hygiene og bruk av antibiotika. Vi holder oss i stor grad unna husdyr og møkk, og melk og mat blir sterilisert og frosset. Derfor er hygienehypotesen for allergiøkningen interessant. Hypotesen forklarer hvorfor ”videreutdanningen” av T-lymfocytterne kan svikte, slik at det blir ubalanse i immunsystemet. Ikke bare har Th2-avhengig allergi økt i den vestlige verden, men også sykdommer som kan forklares ved overaktivitet av Th1-cellene (Fig. 3) – slik som alvorlige inflammatoriske tarmsykdommer (ulcerøs kolitt og Crohns sykdom) og diabetes type I (8).

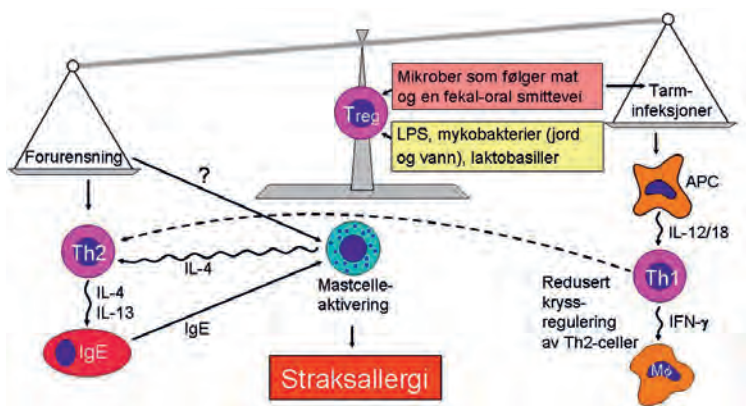
Det er å håpe at vi etter hvert kan tilsette ”snille” bakterier i kosten, såkalt probiotika – særlig tarmbakterier som produserer melkesyre, eller produkter av slike bakterier (11) – for å få immunsystemet til individer med disposisjon for Th1- eller Th2-drevet sykdom inn i et balansert spor (Fig. 4). På landsbygda i India er det en tradisjon å bruke kumøkk mot allergi, og ved kontinuerlig kontakt virker det. Anti-Th2-bakterier fra møkk er nå identifisert ved dyreforsøk. Et annet eksempel er barn med genetisk legning for allergi og som fødes med keisersnitt; de får ikke de rette tarmbakteriene fra morens fødselskanal og er mer utsatt for matallergi og astma. En nylig finsk undersøkelse viste at disse barna kan hjelpes noe med probiotika (5).

Barn med matallergi vil ofte senere bli tolerante ved å utvikle Treg-celler de første 3-5 leveår, mens allergi i luftveiene gjerne tiltar i oppveksten (5). Dette kan trolig forklares ved at flere forhold i det lokale immunsystemet er forskjellige i luftveiene og tarmen. Ikke minst gjelder det de lokale APC-populasjonene, men også epitelet er forskjellig mht. PRR og cytokiner (7). Selv om allergi oftest viser seg først mot matallergener, vil de fleste barn som reagerer på kumelk og egg, ”vokse seg ut av” dette pro-

blemet, mens allergi mot fisk, skalldyr og nøtter i hovedsak må regnes som et varig problem. Det er en alvorlig komplikasjon ved matallergi at om lag 15 prosent av pasientene går inn på den såkalte "allergiske marsj" – dvs. de utvikler luftveisallergi og kan ende opp som astmatikere.



Figur 3. Skjematisk fremstilling av immunstimulering etter opptak fra tarmhulen av komponenter/antigener fra mikroorganismer og mat. Avhengig av tarmepitelets barrierefunksjon vil det være varierende mengde og effekt av faktorer fra tarmhulen som påvirker slimhinnens APC. Når APC stimulerer en immunrespons lokalt eller i regionale lymfeknuter, vil CD4+ T-celler i varierende grad kunne følge tre aktiveringsspor (se Fig. 1) som fører til beskyttelse (grønn skrift) eller sykdom (rød skrift). For å unngå en uønsket betennelse, er det viktig at balansen mellom Th1- og Th2-celler opprettholdes ved en homeostatisk effekt av regulatoriske T (Treg)-celler. Bare cytokiner fra aktiverte Th2-celler stimulerer allergi-induserende antistoffer av IgE-klassen.



Figur 4. Hygienehypotesens forklaring på økt forekomst av IgE-mediert allergi. Med vestlig livsstil er det sterkt redusert forekomst av fekal-oral smitte og liten eksposisjon til lipopolysakkarid (LPS) fra Gram-negative bakterier samt liten kontakt med ufarlige mykobakterier og laktobasiller. Derved blir det liten stimulering av Th1-celler tidlig i livet fordi det er redusert behov for aktivering av makrofager (Mφ) til celleformidlet immunitet. Det blir også liten induksjon av regulatoriske T (Treg)-celler som forsøker å opprettholde balansen. Lave nivåer av interferon (IFN)-γ fører til redusert kryssregulering (stiplet linje) av Th2-celler som produserer interleukin (IL)-4 og IL-13. Disse cytokinene driver utviklingen av IgE-produserende plasmaceller. Forurensning som tobakksrøyk i inneluft og dieselpartikler kan dessuten bidra til økt produksjon av IgE og mastcelleaktivering som ligger til grunn for straksallergi.

Arv og allergi

En vedvarende overvekt av Th2-responser hos allergiske barn forklarer deres høye produksjon av IgE-antistoffer – de har altså i utgangspunktet atopi. Men selv om allergi viser en familiær opphopning, er det svært vanskelig å avgjøre i hvilken grad IgE-produksjonen gjenspeiler en genetisk legning eller om immunsystemet følger Th2-sporet pga. manglende mikrobiell stimulering (Fig. 4). Enkelte undersøkelser tyder på at opp til 50 prosent av barna vil bli allergiske hvis de har to atopiske foreldre, mens 25–30 prosent vil få allergi

dersom en av foreldrene har atopi. Likevel viser store undersøkelser av eneggede tvillinger relativt liten individuell overensstemmelse i forekomsten av allergi – noe som tyder på en dominerende miljøeffekt, og hos de fleste allergikere er det ingen atopisk familiehistorie.

Men immunsystemet styres av tallrike gener, så det er vanskelig å klarlegge arveligheten for allergi. Mutasjoner i genet for IgE-reseptoren på mastceller er av stor interesse når det gjelder atopi, og likedan genene for HLA klasse-II-molekyler, IFN- γ , IL-4 og reseptorene for IL-4 og IL-13 (Fig. 2). Mange andre gener som styrer diverse PRR og betennelsesmolekyler, er også under utforskning.

Histamin er den viktigste mediatoren ved IgE-utløst allergi og frisettes umiddelbart ved aktivering av mastceller (Fig. 2). Reseptoren er tilstede på blodårene, slik at de utvides med ødem som vi lett ser det i nes slimhinnen og øynene ved høysne. Histamin reduserer også epitelets barrierefunksjon slik at antistoffer og andre beskyttelsesfaktorer lekker ut i slimet, men samtidig vil opptaket av allergener kunne øke. Selv om effekten av histamin kan betraktes som et effektivt forsvar, vil den hos allergikere gi en uhensiktsmessig kraftig reaksjon mot ufarlige fremmede proteiner.

Hvordan er fremtidsutsiktene?

Hygienehypotesen har mye for seg når det gjelder allergi i land med god økonomi. Maten vi spiser samt melken og vannet vi drikker, inneholder minimalt med bakterier, og vi har liten kontakt med husdyr. Overflatevann som fortsatt drikkes i utviklingsland, inneholder millioner med immunstimulerende bakterier og parasitter, og menneskene har nær kontakt med krøtter og jord. Apene spiser gjerne jord – kanskje for å stille sulten eller dekke mineralbehovet – og det gjorde nok også menneskene før, slik vi fortsatt kan se det hos små barn. Men prisen vi betaler for god hygiene i form av allergi (Fig. 4) er egentlig liten i forhold til infeksjoner og spedbarnsdødelighet som den vestlige verden tidligere led under – og som fortsatt herjer i utviklingslandene.

Et godt eksempel er bakterien som fremkaller magesår – *Helicobacter pylori* – en oppdagelse de to australske forskerne Robin Warren og Barry Marshall fikk Nobel-prisen for i 2005. Denne bakterien har hatt tilhold i magesekken siden mennesket vandret ut fra Afrika for 60 000 år siden. Den er fortsatt vanlig i utviklingslandene, men i den rike del av verden er den nærmest utryddet. Dette skyldes ikke bare god hygiene, men også behandling av magesår med antibiotika. Nå kommer det rapporter som viser økt forekomst av allergi hos individer uten *H. pylori*. Dette er likevel en liten pris for å unngå magesår og betennelse som kan føre til kreft i magesekken.

Vi ønsker altså ikke dårlig hygiene tilbake for å unngå allergi, og det forskes for å finne andre måter til å stimulere mukosal toleranse. Inntak av ”snille” tarmbakterier er en mulighet – først og fremst slike som produserer melkesyre. Det stilles store forventninger til slik probiotika-behandling for å styrke slimhinnes epitelbarrierer og indusere Treg-celler, men mye forskning gjenstår. Det arbeides med å isolere og karakterisere de stimulerende molekylene fra utvalgte bakterier og parasitter (11).

God hygiene forklarer neppe hele allergiøkningen. F.eks. er peanøtt-allergi blitt tredoblet i USA de siste 10 årene, og det er rapportert at matallergi samlet er blitt tidoblet i Australia. Kanskje legene selv har forårsaket noe av denne økningen – ikke bare ved foreskriving av antibiotika, men ved å anbefale både mor og barn i familier med allergidisposisjon å unngå sterke allergener som nøtter, egg og fisk. Undersøkelser tyder på at dette ikke har redusert forekomsten av allergi, men kanskje hindret en optimal utvikling av oral toleranse (5).

Her har det nok vært en sammenblanding med det faktum at en pasient som allerede er allergisk, må holde seg unna de allergenene som utløser symptomer. Stimuleringen av Treg-celler er imidlertid en aktiv prosess, og da må antigenet være tilstede i små mengder (Fig. 1). Nå forskes det mye på å bruke allergener til ”tolerogener” som appliseres over lang tid (5), f.eks. i tabletter under tungen – såkalt ”sublingual immunotherapy” (SLIT). In-

duksjon av Treg-celler vil da trolig skje i cervikale lymfeknuter, tilsvarende som det skjer i mesenterielle lymfeknuter mot ufarlige antigener i tarmen.

Innenfor odontologien ble betydningen av kontinuerlig mukosal antigeneksposisjon – for utvikling av immunologisk toleranse mot kutan sensibilisering – først vist av van Hoogstraten og medarbeidere i Nederland på begynnelsen av 90-tallet (12). De fant at pasienter som hadde fått tannregulering med nikkelholdig apparatur, viste redusert forekomst av nikkelallergi når de senere fikk satt inn øreringer.

Konklusjon

En dramatisk bedring av hygien i den vestlige verden har fratrukket oss en stimulering av immunsystemet som våre gener er blitt tilpasset gjennom millioner av år. Gevinsten av god hygiene har vært stor i form av redusert spedbarnsdødelighet og infeksjøs sykdommer, mens prisen ser ut til å være økt forekomst av allergi og andre immunbetingede sykdommer. Håpet er å kunne stimulere immunsystemet med f.eks. probiotika uten samtidig å øke faren for infeksjoner. Spedbarnets tilgang på morsmelk og fast føde blir også diskutert, samt kostholdet generelt, overvekt, manglende fysisk aktivitet og overdreven bruk av antibiotika. I tillegg kommer risikofaktorer som aktiv og passiv sigarettøking, dieselpartikler i eksos og høye ozonkonsentrasjoner (7). Mye forskning må til før vi med sikkerhet kan svare på alle disse spørsmålene.

LITTERATUR

1. Devereux G. The increase in the prevalence of asthma and allergy: food for thought. *Nat Rev Immunol* 2006;6:869-74.
2. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006;355:2226-35.
3. Hawrylowicz C, Ryanna K. Asthma and allergy: the early beginnings. *Nat Med* 2010;16:274-5.
4. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259-60.
5. Brandtzaeg P. Food allergy: separating the science from the mythology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:380-400.
6. Lloyd CM, Saglani S. Asthma and allergy: the emerging epithelium. *Nat Med* 2010;16:273-4.
7. Lambrecht BN, Hammad H. Biology of lung dendritic cells at the origin of asthma. *Immunity* 2009;31:412-24.
8. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002;347:911-20.
9. Johansson SG, Bieber T, Dahl R et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-6.
10. Brandtzaeg P. The mucosal immune system and its integration with the mammary glands. *J Pediatr* 2010;156:S8-15.
11. Guarner F, Bourdet-Sicard R, Brandtzaeg P et al. Mechanisms of disease: the hygiene hypothesis revisited. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:275-84.
12. Van Hoogstraten IMW, Andersen KE, Von Blomberg BME et al. Reduced frequency of nickel allergy upon oral nickel contact at an early age. *Clin Exp Immunol* 1991;85:441-5.