

Was passiert in unserem Körper bei Allergien?

Immunologische Grundlagen der Allergieentstehung

Allergische Erkrankungen betreffen weltweit Milliarden von Menschen. Nach Angaben der Weltallergie-Organisation, leiden 30 bis 40 % der Weltbevölkerung an einer oder mehreren allergischen Erkrankungen, mit epidemischem Anstieg in den letzten 60 Jahren. Allergische Erkrankungen ziehen sich durch alle demographischen Gruppen und stellen ein globales Problem für die öffentliche Gesundheit dar. Zu den häufigsten allergischen Erkrankungen gehören allergische Rhinitis, Asthma, Anaphylaxie, Ekzeme, Urtikaria und Angioödeme.

Allergische Rhinitis (AR) ist eine IgE-vermittelte Entzündung der Nasenschleimhaut, die Juckreiz, Niesen und Nasenverstopfung durch Umweltallergene verursacht. Nach Schätzungen von Pawankar et al. leiden etwa 10 bis 30 % der Bevölkerung an allergischem Schnupfen. Ein weiterer Aspekt ist die Komorbidität: Es hat sich gezeigt, dass allergischer Schnupfen zu einem höheren Risiko für die Entwicklung von Asthma, atopischer Dermatitis und Infektionen der oberen Atemwege führt.

Es gibt verschiedene Quellen von Allergenen in der Umwelt. Die häufigsten sind Hausstaubmilben, Haustier- und Pollenallergene. Aufgrund der weltweit stetig zunehmenden Prävalenz von Allergien mit schwerwiegenden Folgen für die globale Gesundheit wird die Grundlagenforschung in diesem Bereich immer wichtiger. Nahrungsmittel- und Insektengiftüberempfindlichkeiten können zu immunologisch vermittelter Anaphylaxie führen und dadurch zu einem lebensbedrohlichen Gesundheitszustand. Schätzungen zufolge leiden 11 bis 26 Millionen Europäer an Lebensmittelallergien.

Um diese Bedrohung ernst zu nehmen, müssen die Mechanismen der Allergieauslöser genauer verstanden werden. Doch was sind eigentlich die zellulären Mechanismen der Allergieentstehung?

Zelluläre Mechanismen der Allergieentstehung

Ein intaktes Immunsystem ist überlebenswichtig. Unser Körper ist ständig verschiedenen gefährlichen Krankheitserregern wie Bakterien, Viren und Parasiten ausgesetzt. Das Immunsystem muss allerdings in erster Linie zwischen selbst und fremd unterscheiden. Dies geschieht durch spezielle Oberflächenproteine wie den Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC). Um vom Immunsystem erkannt zu werden, müssen auch Fremdstoffe Antigene haben. Es reicht jedoch nicht aus, nur festzustellen, ob eine Substanz selbst oder fremd ist; auch die Unterscheidung zwischen harmlos und schädlich ist essenziell. Allergien entstehen, wenn der toleranzauslösende Mechanismus einen harmlosen Eindringling (zb. Pollen) nicht erkennt und ihn als schädlich einstuft.

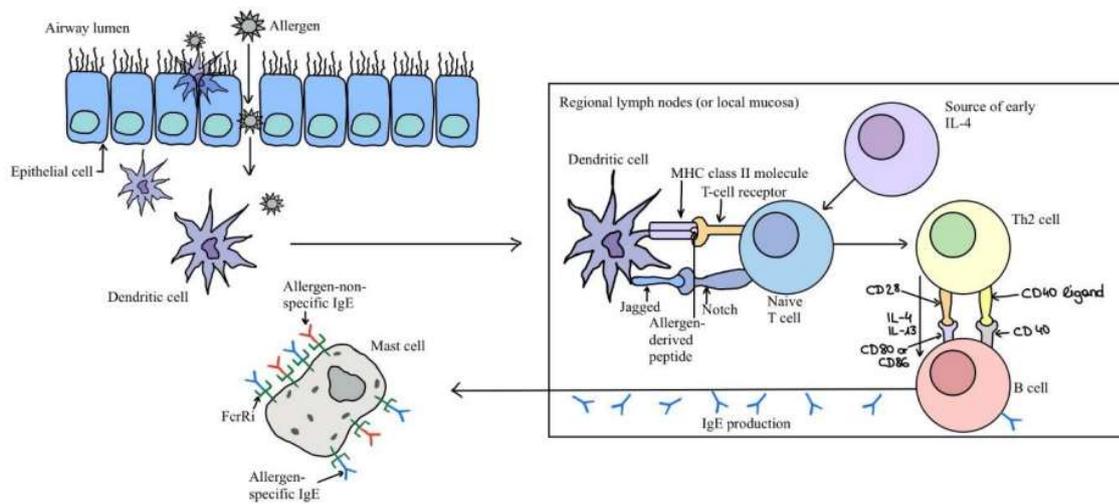


Figure 1 Zelluläre und molekulare Mechanismen der Sensibilisierung auf Allergene in den Atemwegen

Allergische Reaktionen vom Typ 1 werden als unmittelbare Überempfindlichkeitsreaktionen bezeichnet werden. Bei Patienten mit Typ-1-Allergien kommt es zu Th2-Immunreaktionen, bei denen IgE-Antikörper gegen die Umwelt- oder Nahrungsproteine gebildet werden. Dadurch werden die Abwehrmechanismen aktiviert, die die typischen Symptome einer Allergie verursachen.

Proteine, die die Produktion von IgE-Antikörpern auslösen können, werden als primäre Sensibilisatoren bezeichnet. Die Voraussetzung für die Einstufung eines Proteins als Allergen ist die Fähigkeit zur Bindung spezifischer IgE Antikörper zu binden. Die Allergenität dieser Proteine kann durch allergene strukturelle und funktionelle Eigenschaften beeinflusst werden. Viele der anerkannten Allergene sind lipidbindende Proteine (z. B. Bet v 1) oder Glykoproteine. Es hat sich gezeigt, dass ihre Lipidliganden und konjugierten Glykane mit Komponenten des angeborenen Immunsystems wie Erregererkennungsrezeptoren (Toll-like-Rezeptoren und C-Typ-Lektine) auf Antigen-präsentierenden Zellen interagieren. Dies führt dazu, dass die Zellen fälschlicherweise als schädlich identifiziert werden und das Immunsystem in Richtung Th2-Immunantwort und IgE Produktion. Diese allergenen Eigenschaften machen auch Proteine ohne allergene Eigenschaften zu Allergenen bei gleichzeitiger Exposition. Dauer der Exposition, Dosis und das Vorhandensein von Ko-Faktoren, die die Allergenität verstärken oder abschwächen, tragen zur Reaktion des Immunsystems und der anschließenden Entwicklung einer allergischen Reaktion bei.

Der erste Kontakt mit einem potenziellen Allergen führt zu keinen allergischen Symptomen, es kommt jedoch zu einer IgE Sensibilisierung. Dieser multifunktionale Prozess wird von den molekularen Eigenschaften des Proteins und seiner Interaktion mit dem Immunsystem beeinflusst. Das Immunsystem bildet ein interaktives Netzwerk von Geweben und agiert auf der Grundlage von

Signalen aus der Peripherie. Die zugrunde liegenden Mechanismen der allergischen Reaktionen laufen in zwei Phasen ab: Sensibilisierung (Abbildung 1) und Entwicklung von T- und B-Zell-Gedächtnisreaktionen.

Aufgrund von Defekten in den epithelialen Barrieren von Haut und Schleimhaut, die die Integrität des Gewebes können Allergene und andere Partikel durch die Epidermis, die Lunge und das Epithel der Nebenhöhlen gelangen. Epithel gelangen. Eindringende Allergene können von Antigen-präsentierenden Zellen wie den dendritische Zellen. Nach der Phagozytierung der Allergene werden die Antigenfragmente von den MHC-II-Moleküle an naive (CD4-)T-Lymphozyten in den regionalen Lymphknoten präsentiert. Dies bildet die Verbindung zwischen dem angeborenen Immunsystem und dem adaptiven Immunsystem. Die Erkennung von Allergenepitopen durch T-Zell-Rezeptoren und die zusätzliche Co-Stimulation durch Interleukin-4 führt zu klonaler Expansion und Differenzierung zu reifen antigenspezifischen Helferzellen 2 (Th2) die dabei IL-4, IL-13, IL-5 und TNF α produzieren. Zu den Faktoren, die die T-Zell-Differenzierung wahrscheinlich beeinflussen, gehören: OX40, CD86, gezackte Oberflächenliganden, hohe Sekretion von IL-6, niedrige von IL-12 und IL-33. Nach Beendigung der Immunreaktion bleiben einige T-Gedächtniszellen übrig, die sich bei erneuter Exposition schnell vermehren. Unreife B-Zellen zirkulieren in der Blutbahn und im lymphatischen Gewebe. Sie sind antigenpräsentierende Sie sind antigenpräsentierende Zellen mit der Fähigkeit, Antigene über B-Zell-Rezeptoren (IgM und IgD) auf ihrer Oberfläche zu erkennen.

Sobald durch verschiedene Co-Stimulationssignale aktiviert, z. B. durch Signale der PAMPS-Erkennung mit Mustererkennungsrezeptoren, präsentieren die B-Zellen die endozytierten Allergene auf ihrem MHC-II-Komplex und wandern zu den regionalen Lymphknoten. In Anwesenheit von Th2-Zellen werden Zytokine (IL-4, IL-13) und co-stimulierende Moleküle (CD40 mit CD40 Ligand und CD80 oder CD86 mit CD28) vollziehen die B-Zellen einen Immunglobulin-Klassenwechsel Rekombination, dass zielspezifische Antikörper der IgE-Klasse gebildet werden. Dieser Prozess leitet die Differenzierung in IgE-sezernierende B-Plasmazellen ein.

IgE, die ein spezifisches Allergen identifizieren sollen, binden an Mastzellen und Basophile, die den hochaffinen affinen IgE-Rezeptor Fc ϵ RI tragen, um die Zellen für die Allergenaktivierung zu sensibilisieren. Dringt das Allergen durch die Haut oder eine Schleimhaut zu diesen Zellen und dockt an sie an, kommt es nach wenigen Minuten zu einer enzymatischen nach einigen Minuten eine enzymatische Reaktion ein, die zur Freisetzung der Histamin speichernden Granula führt, Heparin und verschiedene Proteasen. Die Aktivierung der Mastzellen durch das Allergen und die daraus resultierende Degranulation führen zum Auftreten der Symptome einer Allergie.

In der chronischen Phase der allergeninduzierten Atemwegsentszündung hat die wiederholte Exposition gegenüber diesem spezifischen

Allergen verschiedene Auswirkungen. Die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen beeinflusst sowohl angeborene als auch adaptive Immunzellen, sich in dem gereizten Gewebe niederzulassen, und die Konzentration von Mastzellen nimmt zu. In dieser Phase kommt es zu einem strukturellen Umbau der Atemwege, der zu der Zusammensetzung des betroffenen Gewebes führen kann.

Aufgrund dieses heterogenen und komplexen Krankheitsverlaufs können Allergien ein breites Spektrum an schwerwiegende Folgeerkrankungen für die Patienten verursachen. Hinzu kommen IgE-Kreuzreaktivitäten und Polysensibilisierung, d. h. die Sensibilisierung auf mehr als eine Allergenfamilie, zu einer noch größeren Komplexität der Morbidität.

Zusammenfassung

Allergische Erkrankungen sind weltweit verbreitet und betreffen 30-40% der Weltbevölkerung. Zu den häufigsten allergischen Erkrankungen zählen allergische Rhinitis, Asthma, Ekzeme, Urtikaria und Angioödeme. Allergische Rhinitis wird durch Umweltallergene verursacht und führt zu Symptomen wie Juckreiz, Niesen und Nasenverstopfung. Allergischer Schnupfen erhöht das Risiko für die Entwicklung von Asthma, atopischer Dermatitis und Infektionen der oberen Atemwege. Zu den häufigsten Quellen von Allergenen zählen Hausstaubmilben, Haustier- und Pollenallergene. Die Grundlagenforschung in diesem Bereich ist wichtig, um die Mechanismen der Allergieauslösung besser zu verstehen. Allergien entstehen, wenn der toleranzauslösende Mechanismus einen harmlosen Eindringling (z.B. Pollen) nicht erkennt und ihn als schädlich einstuft. Bei Patienten mit Typ-1-Allergien kommt es zu Th2-Immunreaktionen, bei denen IgE-Antikörper gegen die Umwelt- oder Nahrungsproteine gebildet werden. Proteine, die die Produktion von IgE-Antikörpern auslösen können, werden als primäre Sensibilisatoren bezeichnet. Die Allergenität dieser Proteine kann durch allergene strukturelle und funktionelle Eigenschaften beeinflusst werden. Dauer der Exposition, Dosis und das Vorhandensein anderer Erkrankungen können ebenfalls eine Rolle spielen

Referenzen:

Ferreira, F., G. Gadermaier, and M. Wallner, Tree pollen allergens in Global Atlas of Allergy A.A. C. and A. I., Editors. 2014, European Academy of Allergy and Clinical Immunology. p. 18-21.

Asam, C., et al., Tree pollen allergens-an update from a molecular perspective. *Allergy*, 2015. 70(10): p. 1201-11.

Akdis, A.C. and I. Agache, Global Atlas of Allergy, in Global Atlas of Allergy A.A. C. and A. I., Editors. 2014, European Academy of Allergy and Clinical Immunology p. XIII.

Pawankar, R., et al., Allergic Diseases as a Global Public Health Issue, in WAO: White Book on Allergy, R. Pawankar, et al., Editors. 2011, World Allergy Organization. p. 11-20.

Ring, J., What is Allergy, in Global Atlas of Allergy 2014, European Academy of Allergy and Clinical Immunology. p. 2-3.

Mills, E.N., et al., The prevalence, cost and basis of food allergy across Europe. *Allergy*, 2007. 62(7): p. 717-22.

Chaplin, D.D., Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol*, 2010. 125(2 Suppl 2): p. S3-23.

Van Ree, R., Allergens - Structure and function, in Global Atlas of Allergy, A.A. C. and A. I., Editors. 2014, EAACI. p. 6-7.

Herrick, C.A. and K. Bottomly, To respond or not to respond: T cells in allergic asthma. *Nat Rev Immunol*, 2003. 3(5): p. 405-12.

10. Breiteneder, H., et al., Future research trends in understanding the mechanisms underlying allergic diseases for improved patient care. *Allergy*, 2019. 74(12): p. 2293-2311.

11. Galli, S.J., M. Tsai, and A.M. Piliponsky, The development of allergic inflammation. *Nature*, 2008. 454(7203): p. 445-54