



Allergene Lipide und ihre Bedeutung für die Allergiediagnostik

Claudia Traidl-Hoffmann^{a,b}

^aLehrstuhl und Institut für Umweltmedizin, UNIKA-T, Technische Universität München und Helmholtz-Zentrum München;

^bAmbulanz für Umweltmedizin, Klinikum Augsburg

Abstractübersetzung aus Abos Gracia B, López Relaño J, Revilla A, et al.: Human invariant natural killer t cells respond to antigen-presenting cells exposed to lipids from *olea europaea* pollen. *Int Arch Allergy Immunol* 2017; 173: 12–22.

Humane invariante Natürliche Killerzellen reagieren auf antigenpräsentierende Zellen mit vorausgehender Exposition gegenüber Lipiden von *Olea-europaea*-Pollen

Schlüsselwörter

CD1d · Invariante natürliche Killer-T-Zellen · *Olea europaea* · Pollenlipide

Zusammenfassung

Hintergrund: Die allergische Sensibilisierung wird möglicherweise durch Lipide beeinflusst, die in den Allergenen enthalten sind. Dies lässt sich an der Reaktion natürlicher Killer-T-Zellen (NKT-Zellen) mit Antigen-präsentierenden Zellen (antigen-presenting cells, APC) erkennen. Das Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Auswirkungen von Olivenpollenlipiden auf humane APC einschließlich Monozyten sowie aus Monozyten hervorgegangene Makrophagen (M ϕ) und dendritische Zellen (DZ).

Methoden: Aus Pollenstaub des Olivenbaums (*Olea europea*) wurden Lipide extrahiert. Invariante NKT-Zellen (iNKT-Zellen), Monozyten, M ϕ und DZ wurden aus dem Buffy Coat von Blutspenden gesunder Spender gewonnen, und der Zell-Phänotyp

wurde mit Hilfe der Durchflusszytometrie bestimmt. Die Beurteilung der Zytotoxizität von iNKT-Zellen erfolgte durch ein Laktatdehydrogenase-Assay. Die Genexpression von *CD1A* und *CD1D* wurde mittels RT-PCR bestimmt. Die Produktion der Zytokine IL-6, IL-10, IL-12 und TNF- α durch Monozyten, M ϕ , und DZ wurde unter Verwendung des Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) gemessen.

Ergebnisse: Unsere Ergebnisse belegen, dass Monozyten und M ϕ nach Behandlung mit Olivenpollenlipiden in hohem Maße iNKT-Zellen aktivieren. Wir beobachteten mehrere Veränderungen im Phänotyp der APC nach Exposition gegenüber den Pollenlipiden. Sowohl bei den M ϕ als auch bei den Monozyten stieg nach der Behandlung mit den Olivenpollenlipiden die *CD1D*-Genexpression, während eine Hochregulierung des CD1d-Zelloberflächenproteins nur bei den M ϕ eintrat. Auch im Humanserum differenzierte DZ steigerten ihre CD1d-Oberflächenexpression nach Exposition gegenüber Olivenpollenlipiden. Außerdem vermochten Olivenpollenlipide die IL-6-Produktion zu stimulieren, die Produktion von Lipopolysaccharid-induziertem IL-10 durch M ϕ hingegen wurde herunterreguliert.

Schlussfolgerungen: Olivenpollenlipide bewirken Veränderungen im Phänotyp von Monozyten, M ϕ und DZ, die zur Aktivierung von NKT-Zellen führen, was wiederum potenziell die allergische Immunreaktion beeinflussen kann.

Hintergrund

Bis 2025 geht die Europäische Akademie für Allergie und klinische Immunologie (EAACI) EU-weit von einer 50%igen Allergie-Prävalenz aus [1]. Erhebungen des Robert-Koch-Instituts zeigen zwar eine Sensibilisierung bei 50%, nur jeder 5. gilt aber als Allergiker. Die Inzidenz der häufigsten Sensibilisierung gegen inhalierte Allergene steigt aber auch in Deutschland weiterhin an [2].

Warum reagiert der eine sensibilisierte Mensch also mit Symptomen, der andere aber nicht? Und wieso nimmt dies zu?

Nebst der sehr individuellen Natur eines jeden Einzelnen muss man bedenken, dass Allergene nicht einzelne Teilchen sind. Pollen beispielsweise exprimieren Proteine, Kohlenhydrate und Lipide auf ihre Oberfläche. Zudem sind sie sogar von Mikroben besiedelt und Umwelteinflüssen ausgesetzt.

Die Allergene werden über Haut, Schleimhäute und Atemwege aufgenommen, von Antigen-präsentierenden Zellen (antigen-presenting cells, APC) aufgeteilt und Immunzellen präsentiert. Im weiteren Verlauf kann es so zu einer Immunantwort und einer Sensibilisierung gegenüber den Allergenen kommen. Hierbei kommt es auf die Empfänglichkeit, Stärke und Richtung zu einer TH2-allergietypischen Immunreaktion sowie auf die Regulierungsfähigkeit des Immunsystems an.

Eine wichtige Rolle bei diesem multifaktoriellen Prozess spielen Lipide. Der Einfluss von Pollen-assoziierten Lipidmediatoren (PALM) auf die allergische TH2-Zellantwort ist bekannt [3, 4]. Jüngst kommt die Kenntnis des Einflusses des Mikrobioms hinzu sowie der Bakterien und Mikroorganismen auf den Pollen und deren assoziierter Lipide [5]. Bei der Allergieentwicklung, vor allem hinsichtlich der Nahrungsmittel- sowie Kreuzallergien, wurde auch die Rolle von nicht-spezifischen Lipid-Transfer-Proteinen (nsLTP) untersucht [6, 7]. Somit stellt sich die Frage, ob Lipide allein auch Allergene oder Adjuvantien im Sensibilisierungsprozess sein können.

Studienergebnisse

In der hier kommentierten Studie von Abos Gracia et al. wird gezeigt, dass Lipide aus Olivenbaumpollen in vitro einen direkten Effekt auf das angeborene Immunsystem haben und als Adjuvantien in der Sensibilisierung fungieren. Sie werden von APC aufgenommen und über CD1d-abhängige Mechanismen präsentiert. Dabei wird die CD1d-Expression an den dendritischen Zellen (DZ) und Makrophagen posttranslational erhöht. Zusätzlich induzieren die Lipide in von Monozyten-abstammenden Makrophagen (M ϕ) eine geänderte Zytokinausschüttung. Dies alles bewirkt eine Aktivierung der invarianten natürlichen Killer-T-Zellen (iNKT), welche eine Rolle bei der Antikörperproduktion vom TH2-Typ und somit bei der Sensibilisierung spielen [8].

Fazit für die Praxis

Geht man meist von einem Dosis-Wirkungs-Prinzip aus, so sind bei der Sensibilisierung auch Begleitstoffe wie Lipide in und auf den Allergenen beteiligt. Möglicherweise können Kreuzreaktivitäten durch ebendiese Lipide erklärt werden, ähnlich wie nsLTP. Auch sind sie im Hinblick auf die Hyposensibilisierungstherapie sehr relevant, da sie als Allergen oder Adjuvantien ein besseres Ansprechen und längerfristige Toleranzentwicklung vermitteln könnten. Auch im Bereich der Allergiediagnostik könnte eine Testung auf allergene Lipide höhere Sensitivitäten liefern.

Disclosure Statement

Hiermit erkläre ich, dass keine Interessenskonflikte in Bezug auf den vorliegenden Kommentar bestehen.

Literatur

- 1 European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI): Tackling the allergy crisis in Europe – concerted policy action needed. Stand 2015. www.eaaci.org/outreach/public-declarations/3243-advocacy-manifesto-tackling-the-allergy-crisis-in-europe,-2015.html (Zugriff 27.07.2017).
- 2 Bergmann KC, Heinrich J, Niemann H: Current status of allergy prevalence in Germany: Position paper of the environmental medicine commission of the Robert Koch Institute. *Allergo J Int* 2016;25:6–10.
- 3 Gilles S, Mariani V, Bryce M, et al.: Pollen allergens do not come alone: pollen associated lipid mediators (PALMS) shift the human immune systems towards a T_H2-dominated response. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009;5:3.
- 4 Traidl-Hoffmann C, Kasche A, Jakob T, et al.: Lipid mediators from pollen act as chemoattractants and activators of polymorphonuclear granulocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:831–838.
- 5 Obersteiner A, Gilles S, Frank U, et al.: Pollen-associated microbiome correlates with pollution parameters and the allergenicity of pollen. *PLoS One* 2016;11:e0149545.
- 6 Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, et al.: Lipid transfer protein: A pan-allergen in plant-derived foods that is highly resistant to pepsin digestion. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;122:20–32.
- 7 Azofra J, Berroa F, Gastaminza G, et al.: Lipid transfer protein syndrome in a non-mediterranean area. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;169:181–188.
- 8 Mirotti L, Florsheim E, Rundqvist L, et al.: Lipids are required for the development of Brazil nut allergy: the role of mouse and human iNKT cells. *Allergy* 2013;68:74–83.

Kontaktadresse: Univ.-Prof. Dr. Claudia Traidl-Hoffmann, Lehrstuhl und Institut für Umweltmedizin, UNIKA-T, Technische Universität München und Helmholtz-Zentrum München, Neusässer Straße 47, 86156 Augsburg, Deutschland, claudia.traidl-hoffmann@tum.de