

Luftforurensning og endret aktivitet av pollenallergien

Luftforurensning forverrer allergiplagene i pollensongen, både som følge av at CO₂ øker produksjonen av pollen og fordi forurensende komponenter øker pollenets allergifremkallende evne. Dette er demonstrert ved undersøkelser av bjørkepollenallergen.

MARTINUS LØVIK, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Oslo

Det har lenge vært hevdet at bjørketrær som er «stresset» på grunn av luftforurensning produserer større mengder allergene proteiner (allergeninnholdet i pollenkorn kan variere med en faktor på seks eller mer). Videre er det hevdet at pollenkornene fra «stressede» trær er mindre, og derfor både holder seg svevende lengre og trenger dypere ned i lungene. Endelig har det vært enkelte rapporter som har hevdet at allergenene blir kjemisk endret under påvirkning fra forurensning i atmosfæren. «Atmosfærekjemien» er både komplisert og viktig når det gjelder hva som skjer med forurensningskomponentene på veien fra kilden til de når våre luftveier. Det ville ikke være overraskende om proteinene, som er rapportert å kunne utgjøre så mye som 5% av massen av svevestøv i byområder, også er gjenstand for kjemiske forandringer. Vi vil i denne lille artikkelen kort gjøre rede for hvordan én forurensningskomponent, CO₂, øker mengden av pollen, og hvordan en kjemisk prosess forårsaket av NO₂, ozon og nitring av proteiner, øker allergisiteten til pollenallergener.

Nitrering av bjørkeallergenet Bet v 1 øker allergisiteten

Nitrering av et protein vil enkelt sagt si at en NO₂-gruppe settes på fenolringen til den aromatiske aminosyren tyrosin.

KONTAKTADRESSE:

Martinus Løvik, professor dr. med
Avdeling for miljøimmunologi
Divisjon for miljømedisin
Nasjonalt folkehelseinstitutt, Oslo.
martinus.lovik@fhi.no



Forurenset byluft plager ikke bare beboerne. Selv trærne svarer med samme mynt – om enn ikke kastanjene i Bygdøy allé i samme grad som bjørka – og produserer særlig hissig og allergenrikt pollen i byer med stor luftforurensning. FOTO: BJØRN RØRSLETT/NN/SAMFOTO

Peptider som er nitrerte får økt immunogenisitet, og det er vist at nitrerte peptider kan bryte etablert toleranse og utløse en kraftig immunrespons. Nitrerte proteiner fra miljøet kunne derfor tenkes å spille en rolle for utviklingen av allergi og utløsning av allergiske reaksjoner.

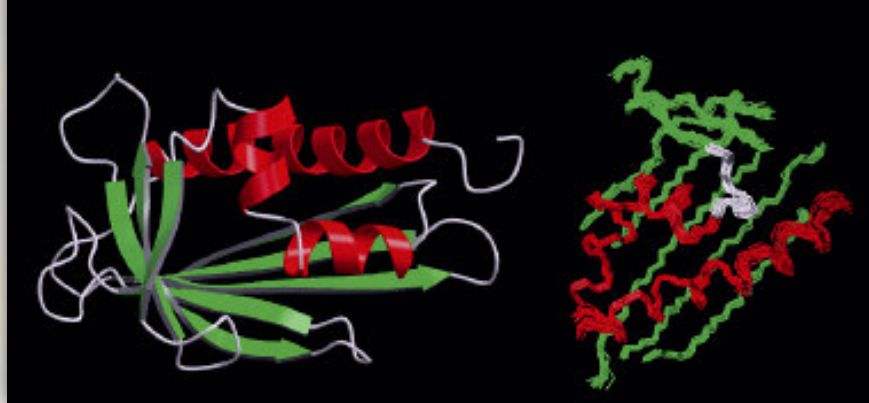
Fra atmosfærekjemien har det lenge vært kjent at fenoler og andre aromatiske forbindelser kan nitreres av NO₃-radikaler som dannes når NO₂ reagerer med O₃, og France et al viste for tre til fire år siden at slik nitrering av proteiner kan skje ved konsentrasjoner av NO₂ og O₃ som er relevante for forurenset uteluft (1). Senere forsøk har bekreftet og utdypet dette (2), og påvist at bjørkepollenallergen i høyere grad lar seg nitrere enn bovint serumalbumin. Franze et al. gjorde også et tilnærmet «real life»-forsøk, der bjørkepollenekstrakt ble plassert åpent tilgjengelig for lufta i et gatekryss i München (2). En til dels betydelig grad av nitrering ble påvist, avhengig av værforholdene. Høyest grad av nitrering ble påvist i varme og solrike perioder i mai og juni, da også forurensningen med NO₂, O₃ og partikler var maksimal. Ingen eller liten nitrering ble påvist i kalde og regnfulle perioder tidlig i mai og i juli. Eksponeringstider fra noen få dager opp til to uker ble benyttet.

Forskergruppa i München undersøkte også innsamlede støvprøver fra vegen, fra vinduskarm og fra luft (PM_{2.5}), og påviste nitrerte proteiner i disse prøvene. Den antistoff-baserte påvisningen kunne blokkeres med nitrotyrosin, som representerer den nye allergene determinanten nitreringen skaper. Påvisningen av at bjørkepollenallergener ser ut til å la seg nitrere særlig lett, er tankevekkende på bakgrunn av at 80% av pollenallergikerne er allergiske mot pollen fra familien *Betulaceae*.

Nyere forsøk i mus har vist at nitrert allergen hos mus immunisert med dette allergenet gav økt stimulering av miltceller sammenlignet med ikke-nitrert allergen, både med hensyn til proliferasjon og produksjon av interleukin-5 og interferon-gamma. Serum fra mus immunisert med nitrerte allergener hadde høyere nivåer av spesifikt IgE, IgG1 og IgG2a enn serum fra mus immunisert med ikke-nitrert allergen. Kryssprovokasjon viste at ved nitrering får allergenet nye determinanter – mus immunisert med umodifisert Bet v 1 reagerte like godt på umodifisert og nitrert Bet v 1, mens mus immunisert med nitrert Bet v 1 reagerte godt mot Bet v 1, men enda sterkere mot nitrert Bet v 1. Dessuten ▶

viste antistoff mot nitrert allergen krysreaksjon mot andre urelaterte men nitrerte allergener, forenlig med introduksjonen av en ny determinant på grunn av nitreringen. Forsøkene i musemodellen viste slik at nitrering øker allergenisiteten av allergenet betydelig (både ovalbumin og Bet v 1 i de aktuelle forsøkene) (3).

Samme gruppe som gjorde museforsøkene referert ovenfor, undersøkte også sera fra 56 bjørkepollenallergikere med hensyn til binding av umodifisert og nitrert bjørkepollenallergen. I 52 av 56 sera ble det påvist høyere binding av IgE mot nitrert allergen enn mot umodifisert allergen. Preinkubering med Bet v 1 a fjernet all binding til Bet v 1 a, mens binding til nitrert allergen var noe redusert, men ikke fjernet, forenlig med at bjørkepollenallergikere ofte har IgE spesifikt for nitrert bjørkepollenallergen. Alle av 10 sera fra bjørkepollenallergikere viste høyere degranulering av en basofil cellelinje med nitrert allergen enn med umodifisert allergen, noe som indikerer at IgE mot nitrert allergen er



Nitrering av bjørkeallergenet Bet v 1 er vist å øke pollenets allergifremkallende evne.

FOTO: KRISTIAN SCHWEIMER/UNIVERSITÄT BAYREUTH

funksjonelt i allergisammenheng hos mennesker.

Til slutt vil jeg minne om at ikke bare allergener lar seg nitrere – nitrering av proteiner i lungene kan kanskje spille en rolle i utløsningen av reaksjoner når man puster inn luft med høgt nivå av NO₂. Nitrering er dessuten til en viss grad et normalt fysiologisk fenomen. Nitrering skjer i kroppen ved betennelsesreaksjoner, og det er rapportert at eosinofile granulocytter er en viktig kilde til nitrering av tyrosin i lungene (4). Kanskje vil videre forskning omkring nitrering av proteiner gi økt forståelse av flere fenomener ved astma og allergi.

Referanser:

1. Franze T, Weller MG, Niessner R, Pöschl U. Enzyme immunoassays for the investigation of protein nitration by air pollutants. *Analyst* 2003; 128: 824–31.
2. Franze T, Weller MG, Niessner R, Pöschl U. Protein nitration by polluted air. *Environ Sci Technol* 2005; 39: 1673–78.
3. Gruijthuisen YK, Grieshuber I, Stöcklinger A, Tischler U, Fehrenbach T, Weller MG, Vogel L, Vieths S, Pöschl U, Duschl A. Nitration enhances the allergenic potential of proteins. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 141: 265–75.
4. Iijima H, Duguet A, Eum S-Y, Hamid Q, Eidelman DH. Nitric oxide and protein nitration are eosinophil dependent in allergen-challenged mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1233–40.