

# LIPIDEK ÉS ALLERGIÁK

Dr. Hidvégi Edit

Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika

Eddig azt tanultuk, hogy allergia csak fehérjékre jelentkezik. Ez az új vizsgálatok tükrében úgy módosult, hogy a lipideknek is lehet aktiváló, módosító szerepe ezekben a folyamatokban. Mik tartoznak a lipidek, azaz a zsírok közé? Az 1. ábrán látható egy tipikus lipid molekula: a felső része hidrofíl, a két alsó zsírsavlánc pedig hidrofób. Ezek az élőlények létfontosságú szerves vegyületei, többnyire glicerint és zsírsavat tartalmazó apoláris molekulák. A lipideket zsírsavakra – amik között vannak telítettek és telítetlenek – illetve gliceridekre lehet osztani (2. ábra). Léteznek még nem glicerid lipidek is, melyek szintén tovább oszthatók, a komplex lipidek közé sorolt lipoproteinek pedig azért fontosak, mert ezek szállítják a zsírokat a szervezetben.

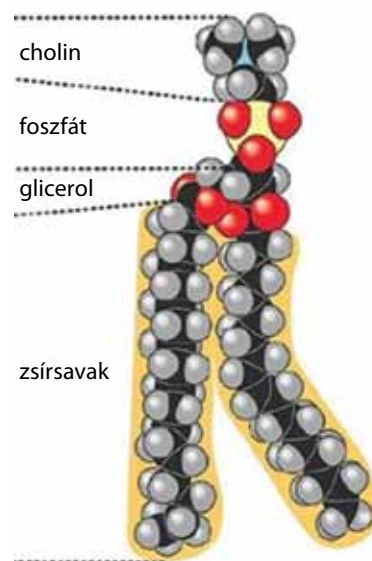
## A LIPIDEK ÉLETTANI SZEREPE

A lipidek élettani szerepe elsősorban az energiatárolás. Ha összehasonlítjuk a zsírok kalóriatartalmát (9 kilokalória grammonként) a szénhidrátokéval vagy a fehérjékével, akkor láthatjuk, hogy azoknak feleannyi energiatartalmuk sincs grammonként. A lipidek másik fontos feladata a szigetelés. A subcutisban rengeteg zsír található, és ismert, hogy a vesét, a szívet, a beleket és más szerveket is zsírréteg védi, kinél nagyobb, kinél kisebb mértékben. Ha lejjebb megyünk a sejtek szintjére, akkor a lipideknek ott is fontos szerepük van, hiszen ezek a sejtmembránok fő alkotóelemei. A hormonok

előanyagai között is rengeteg lipid van, továbbá a zsírban oldódó vitaminok felszívódása, emésztésben való közreműködése is részben lipidekhez (pl. epesavakhoz) köthető. De mint majd láthatjuk, az allergiás mechanizmusok mediátoraként is szerepelhet lipid.

Számos betegség – pl. az elhízás, a vérzsír-szintek kóros megemelkedése, a kardiovaszkuláris betegségek – egyértelműen a zsírokhoz kötődik, de más kóros eltérések esetén is kimutatták a zsírok szerepét.

Van-e jó és rossz lipid? Az esszenciális zsírsavakat a szervezetünk nem tudja előállítani, ezeket a táplálékkal kell bevinni. A kettős kötések helye szerint ezeket az omega-3 és az omega-6 zsírsavak csoportjába lehet sorolni.



1. ábra: A lipid molekulák jellemző szerkezete

Az alfa-linolénsavból alakulnak ki az omega-3 csoport antiinflammatorikus zsírsavai, a linol-savból pedig az omega-6 csoport proinflammatorikus vegyületei. Attól függetlenül, hogy az egyik csoportban gyulladáscsökkentő, a másikban pedig gyulladáskeltő anyagok vannak, még nem mondhatjuk ki, hogy ezek teljesen jók, illetve a másiktól sem, hogy rosszak. Véleményem szerint a zsírokat inkább jó és kevésbé jó zsírookra célszerű felosztani. Később a táplálkozás szempontjából is megvizsgáljuk, hogyan sorolhatók be ezek a zsírok.

### LIPOFIL ALLERGÉNEK

Mi lehet a lipidek szerepe a különböző allergiás mechanizmusokban? Egy nemrég megjelent közleményben *Jappe és munkatársai* hosszasan fejtegetik ennek a lehetőségeit, ezen belül is elsősorban a lipofil allergének szerepét, továbbá az allergén és lipid interakciókat a különböző folyamatok során<sup>1</sup>.

### Oleosinok

Az oleosinokat akár eddig ismeretlen allergéneknek is nevezhetnénk. Bár korábban is tudtunk róluk, szubsztitívus allergén meghatározások során már kimutatták őket, de nem tekintették allergéneknek. Három doménből állnak: egy N-terminális hidrofil, egy középső hidrofób és egy C-terminális amfipatikus (vízben és zsírban is oldódó) részből.

Ezek a fehérjék magvakban és pollenekben találhatóak, a gyümölcsökben nincsenek benne. A molekulásúlyuk 16-24 kDa közötti és ezért új típusúak, mert eddig csak a vízdoldékony allergéneket vizsgálták, csak az ilyen típusú specifikus IgE meghatározására volt lehetőség. Most egy újabb módszerrel az oleosin elleni IgE antitesteket is elő lehet állítani, és lehet reakciókat végezni velük. Az oleosin egy hő- és emésztőenzim stabil molekula, és ha hőhatásnak teszik ki, akkor, mint például a földimogyoró pörkölésekor, anaphylaxiát is okozhat, mivel ilyenkor fokozódik az allergénitása.

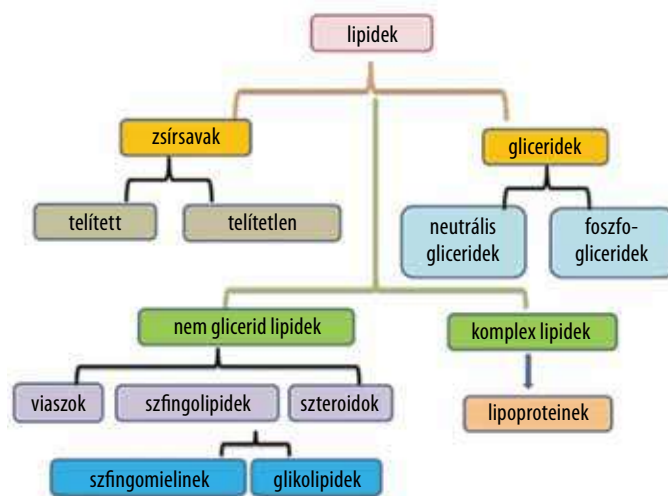
### Földimogyoró-allergének

A földimogyoró magjainak közel 50%-os az olajtartalma. Az oleosinok közé az Ara h 10, 11, 14, 15 allergének tartoznak, amelyek potenciális major allergének. Inkább az Ara h 1, 2, 3 és 6 szokott a valódi major allergének közé sorolódni, de ebben az esetben, amikor ilyen konformáció változásokat szenvednek az Ara h 10, 11, 14, 15 típusú fehérjék, akkor ezek magukba foglalhatják és megkötik a lipideket, foszfolipideket és így egy olyan epitó alakul ki, amihez az IgE hozzá tud kötődni, így válik major allergénné. Az oleosin befolyásolja az allergének felszívódását a bélben és a bőrön keresztül, így fokozódhat a szenzitizáció. Proinflammatorikus hatásuk is van és szerepük lehet a bőr- és a légúti barrier folytonosságának megszakadásában.

Az Ara h 8 és az Ara h 9 szintén lipid asszociált allergének. Az Ara h 8 a pollenben található és keresztreakál a Bet v1 allergénnel, azaz a nyírfapollennel. Az Ara h 9 pedig egy lipid transzfer protein, tehát a lipidekhez elég sok köze van. Az Ara h allergének a pollen külső rétegét képezik, és a földimogyoróba is belekerülnek.

### Lipid transzfer proteinek

A lipid transzfer proteinek (LTP) főként a pollenekben, illetve bizonyos ételekben fordulnak elő, és fokozzák az egyedi allergiás reakciót, valamint pollen-étel keresztreakciókat hozhatnak létre. Kisebbségi molekulásúlyúak, mint az oleosin. Hidrofób konformációs üregeikbe zsírsavakat fogadnak be, ezáltal vesznek részt az allergiás mechanizmusokban. A LTP a mediterrán régióban gyakran súlyos allergiás reakciókat okozhat, például az őszibarack esetén. Más területeken inkább a földimogyoró az, ami szerepet játszik az allergénitása kiváltásában, de megdöbbentő módon lehet valaki a szőlőre is allergiás.



2. ábra: A lipidek felosztása

Humán lipid transzfer protein is létezik, ami a toll-like receptorok aktivációját befolyásolja. A lipopoliszacharid kötő fehérje szerepe a Th2-es típusú gyulladásban és a tüdő immunológiai reakcióiban nagyon jelentős.

**Háziporatka-allergének**

Az asztma esetén gyakran etiológiai szereppel bíró allergének, a háziporatka (*Dermatophagoides pteronyssinus* és *Dermatophagoides farinae*) Der p vagy Der f 2, 5 és 7 típusú allergénjei is lipofilek. A Der p 7 allergén szerkezetében egy hidrofób üreg található, és ha ebbe az apoláris ligand bekötődik, akkor a toll-like receptorokkal kapcsolatba léphet, és stimulálja az immunrendszert. A Der p 7 képes a polymyxin B-t is megkötni, és így neutralizálja a lipopoliszacharidokat. Mindez a légúti nyálkahártyában Th2-es típusú gyulladást indukálhat.

**Lipocalinok**

Az emlős állatok szőrében, nyálában és vizeletében is előfordulnak lipofil allergének. Ilyen például a lipocalin, amely a ló, a kutya, a macska és a tehén allergénjei közé tartozik. Az Equ c 1, a Can f 1, 2, 4, 6, a Fel d 4, 7 és a Bos d 2 tartozik ebbe a csoportba. A Can f 6 allergén a kutya-ló-macska keresztreakciókban szerepel, tehát ha valaki Can f 6-ra pozitív lesz, akkor mindegyik említett állat szőrére pozitivitást fog mutatni. Más típusú lipocalinok vannak a rágcsálókban (tengerimalac, hörcsög, egér, patkány, nyúl) és ezek között is létezik keresztreakció.

A lipocalinok lipopoliszacharidot kötnek és a TLR 4 receptorhoz kapcsolódva szintén Th2-es típusú allergiás reakciókat váltanak ki. Az elsődleges kémiai szerkezetük különböző, de a harmadlagos szerkezetük nagyon hasonló, és ez váltja ki a keresztreakciókat. A béta-lactoglobulin, azaz a tej major allergénje a foszfatidilchollinnal lép interakcióba, ami megvédi az allergént az emésztéstől.

**Surfactant**

A pulmonológusok és a gyermekgyógyászok által jól ismert surfactant és a légúti allergének kapcsolatára szeretnék röviden rávilágítani. A surfactant a 2-es típusú bronchiális epithel sejtekben termelődik, a 90%-a lipid, és ezen belül 80-85%-a foszfolipid, melynek fő alkotóeleme a dipalmitoil-foszfatidilcholin (DPPC). A surfactant

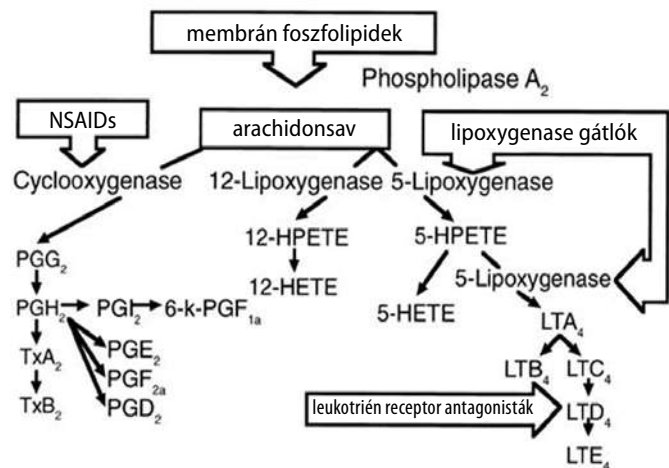
több mint 40%-a a DPPC. De 10%-ban vannak ott fehérjék is, amelyek stabilizálják a surfactant szerkezetét, és ezeknek a hiánya az étellel összeegyeztethetetlen. Ha valaki surfactant protein hiánnyal születik, akkor az első percekben meghal. A surfactant proteinek jelentős szerepe van a kórokozók elleni védelemben, az immunfunkciók szabályozásában és különböző légúti allergénekre is hat, zavarja az IgE-kötődést. Azt is érdemes megemlíteni, hogy a háziporatka egyik allergénje, a Der p 1 bontja és inaktíválja a surfactant proteint. Ha az allergén bekötődik az alveolus felszínén elhelyezkedő surfactant-be, akkor reakcióba léphetnek. Ezért okozhatnak gyakrabban gyermekkori asztmát a lipofil allergének (háziporatka, földimogyoró).

Hidrofób vagy lipidhez kötött allergének – ilyen például az olajfa egyik allergénje (Ole e 1) – szintén befolyásolják a surfactant lipid fázisát, tehát az olajos inhalálás ilyen szempontból is ártalmas lehet, mert ha a levegő és a folyékony közeg határán reakcióba lépnek, akkor ennek káros következményei lehetnek.

**A LIPIDEK SZEREPE AZ ALLERGIÁS MECHANIZMUSOKBAN**

**Leukotriének és az asztma**

Az asztmát létrehozó számtalan mediátor közül kiemeltem a leukotriéneket, mert ezek is a zsírokból képződnek, mégpedig egy olyan útvonalon, amit nem szteroidokkal, hanem leukotrién receptor antagonistákkal lehet gátolni. A leukotriének lényegében ugyanolyan tünetekkel járó asztmás panaszokat válthatnak ki, mint az egyéb interleukinok és citokinek, de a leukotrién



**3. ábra:** Az arachidonsav metabolitok keletkezése

útvonalat a szteroid adása kevésbé gátolja. Itt speciális leukotrién receptor antagonistákra van szükség, és ezek a GINA 2. lépcsőjétől használhatók. Különösen előnyös a leukotrién receptor antagonisták kezelése azoknál az asztmás betegeknek, akiknél az asztmához orrpolipózis vagy allergiás rhinitis is társul, illetve akiknél a fizikai terhelés váltja ki a tüneteket.

Nem szabad megfeledkeznünk az aszpirin indukálta asztmáról sem. Van olyan beteg, aki elmondja, hogy ha bevesz valamilyen nem szteroid gyulladáscsökkentőt (fájdalomcsillapítót, lázcsillapítót), akkor asztmás roham, nehézlégzése kezdődik. A 3. ábra mutatja ennek a kórtani hátterét. A membrán foszfolipidekből arachidonsav képződik, és függően a cyclooxygenase és a lipoxigenase enzimek aktivitásától, zajlanak tovább a biokémiai folyamatok. Ha egy nem szteroid gyulladáscsökkentővel leblokkoljuk a cyclooxygenase enzim működését, akkor az összes arachidonsav átterelődik a lipoxigenase enzim által indított lebomlási útra, így módon több leukotrién termelődik, ami elősegíti az asztmás tünetek kialakulását. Itt lehet fontos szerepe a leukotrién receptor antagonistáknak, mert azok pedig ezt a vonalat blokkolják.

A kórelőzmény felvételekor érdemes mindig részletesen rákérdezni a tünetek kezdetére, mert előfordulhat, hogy az asztmás betegnél csak a hurutos tünetek váltották ki az exacerbációt, de az is lehetséges, hogy a láz és a hurut miatt bevett olyan vény nélkül kapható gyulladáscsökkentőt, ami a cyclooxygenase enzimet blokkolva a leukotriének irányába terelte a gyulladós folyamatot, és ez áll az asztmás panaszok rosszabbodásának hátterében.

### **A zsírsavak hatása az immunrendszerre**

A táplálékkal különböző – telített vagy telítetlen – zsírsavakat viszünk be a szervezetünkbe, ezeket különböző élelmiszercsoportok tartalmazzák. Telített zsírsavak vannak a húsokban, tejtermékekben, a pálma- és kókusz-zsírban vagy ezek olajaiban. A halakban, szárnyasokban, olajos magvakban, illetve a növényi olajokban telítetlen zsírsavak vannak, és ezek az omega-3/omega-6 arányt is befolyásolják.

*Radzikowska és munkatársai* 2019-ben megjelent közleményükben részletezik az ételekkel elfogyasztott zsírsavak hatását az immunfolyamatokra<sup>2</sup>. Az n-3 többszörösen telítetlen zsírsavak (polyunsaturated fatty

acid, PUFA) javítják a bél barrier integritását, így módon jelentős szerepük lehet a bél gyulladós folyamatainak visszaszorításában. A tight junction típusú sejtkapcsolódás esetén a zonula occludens szerepe kiemelten fontos: az n-3 PUFA szerepet játszhat ennek helyreállításában, míg az n-6 PUFA-nak inkább ennek tönkretételében van szerepe.

A PUFA csökkenti az interleukin-6 és az interleukin-8 szekréciót, egérkísérletekben kivédte a tehéntej anaphylaxiát okozó hatását. Szintén egérkísérletben, krónikus colitis esetén egy omega-3 zsírsav, a dokozahéxénsav csökkentette a proinflammatorikus citokinek termelését. Egy másik vizsgálatban, a patkány colitis modellben normalizálta a colon glutation szintjét, és csökkentette az iNOS expresszióját. Ezek mind a gyulladós folyamatok ellen hatnak. A légutakban is hasonló antiinflammatorikus hatása van az n-3 PUFA-nak.

Abban az esetben viszont, ha nagyobb mennyiségben fogyasztanak n-6 PUFA-t, mint n-3 PUFA-t, akkor gyakoribbá válik az obesitas függő asztma, illetve a nem kontrollált asztma. Megfigyelték azt is, hogy rhinovírus fertőzés esetén az arachidonsav adása fokozza a gyulladós citokinek expresszióját. Állatkísérletben az n-3 PUFA előnyösen befolyásolta az epitheliális sejtek magjában és membránjában lévő receptorok működését. *In vitro* vizsgálatok során macrophagok, dendritikus sejtek, granulocyták és lymphocyták esetén is hasonló jó eredményeket kaptak, mint az epitheliális sejteknél.

A betegeknek végzett vizsgálatok eredményei viszont eléggé ellentmondásosak. Mi lehet ennek az oka? A kísérletes vizsgálatok értékelését nehezíti, hogy a táplálkozással nemcsak egy adott típusú élelmiszert viszünk be, hanem komplex folyamat zajlik és a különböző élelmiszerek hatnak egymásra. A betegségek multifaktoriális eredetűek, és genetikai különbségek is közrejátszhatnak abban, hogy milyen reakció játszódik le az egyik betegnél, míg a másik betegnél ugyanez másképpen történik. A mikrobiom is eltér az egyes betegeknek, tehát ez is befolyásoló tényező lehet, akár csak a környezet és a standardizálás hiánya, illetve az eltérő dózisok *in vitro* és *in vivo* használata. Mindenesetre nagyon sok tudományos vizsgálat alátámasztotta, hogy az n-3 PUFA adásának a különböző allergiás betegségekben, az autoimmun betegségekben és a 2-es típusú diabetes mellitusban a legtöbb esetben szignifikáns pozitív hatása volt.

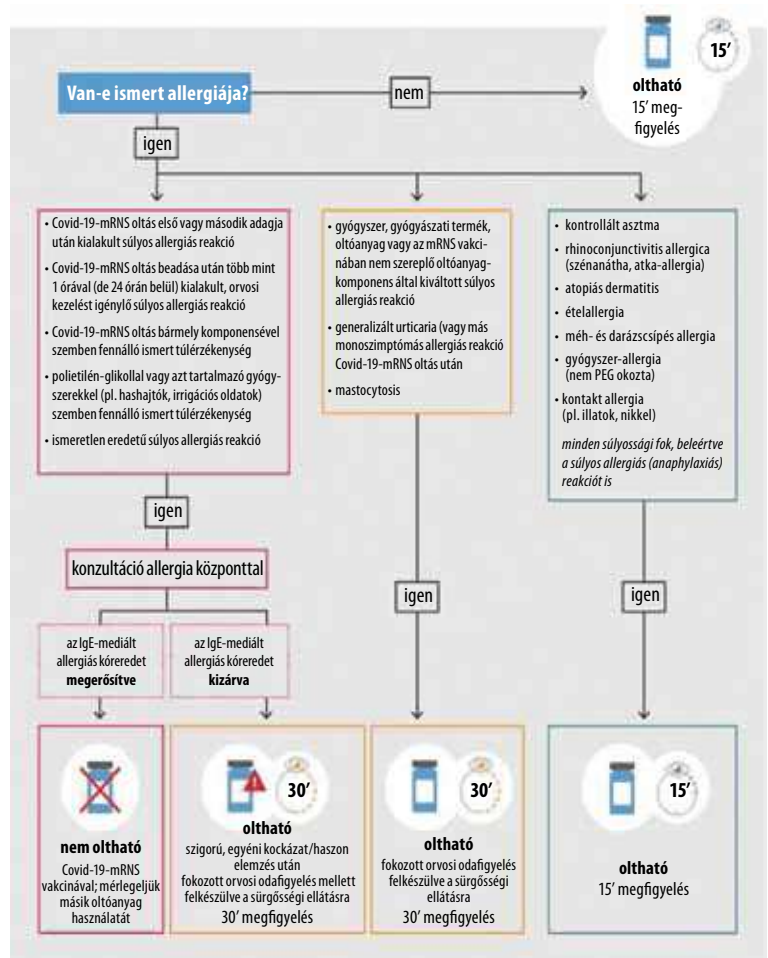
### A Covid-oltások lipidjei

Feltétlenül meg kell említeni a Covid-oltásokat, hiszen van olyan oltástípus, amelyekben a tükkefehérjét kódoló mRNS-t lipid nanorészecskébe csomagolták be, ezek az úgynevezett PEG (polietilén-glikol) nanopartikulák. A PEG nemcsak a Covid-oltásban van benne, azonban oltás formájában most kerül először a szervezetbe. Eddig különböző gyógyszerekben a felszívódás lassítására használták, illetve a Makrogol nevű hashajtó tartalmazta, tehát már találkozott vele több embernek a szervezete. Azt is leírják a szakirodalomban, hogy akiknél többszörös gyógyszerallergia fordul elő, azoknál érdemes gondolni a PEG-re is kiváltó okként, mivel több gyógyszerben is benne van. Például a vaskészítményekbe is beleteszik, hogy ne legyen székrekedése a betegnek. Csak nagyon ritkán szokott allergiás tüneteket okozni.

A 4. ábra azt mutatja, hogyan javasolt allergiás egyének esetén eldönteni, hogy ki melyik oltást kapja, illetve mennyi ideig szükséges a megfigyelés. Csak annak nem ajánlott PEG tartalmú vakcina adása, akinek korábban ismeretlen volt ilyen vagy valami más, egyéb oltásra anaphylaxiás reakciója. Ebben az esetben egy másik típusú Covid-oltást kell választani<sup>3</sup>.

A Pfizer és a Moderna oltások tartalmazznak PEG-et<sup>4</sup>, az AstraZeneca oltásban és a Szputnyikban poliszorbát van. A poliszorbát non-immunológiai módon, de képes anaphylactoid reakciót kiváltani, tehát ott is megfigyeltek ilyen tüneteket<sup>5</sup>. A Sinofarm alumínium-hidroxidot tartalmaz.

Néhány statisztikai adat a Covid-oltás után jelentkező anaphylaxiáról. Moderna esetén 2,5 anaphylaxiás reakció volt egymillió dózis oltás beadása után, Pfizer esetén 4,7. Tehát egymillió beoltott emberből 2,5-nél, illetve 4,7-nél alakult ki anaphylaxiás reakció. Az is kiderül a statisztikákból, hogy senki nem halt meg, de azért nagyon fontos, hogy odafigyeljünk, ezért egy bizonyos megfigyelési időt mindenkinek el kell tölteni az oltás beadása után az oltóponton. Az anaphylaxiás reakciók az esetek 71%-ában az oltás után 20 percen belül kialakultak,



4. ábra: Döntéshozatal allergiás betegek mRNS oltása esetén

így a félórás várakozási idő optimálisnak mondható. Az oltás utáni anaphylaxiás reakció gyakrabban alakult ki nőknél. ■

### IRODALOMJEGYZÉK

- Jappe U, Schwager C, Schromm AB, et al. Lipophilic allergens, different modes of allergen-lipid interaction and their impact on asthma and allergy. *Front Immunol* 2019; 10: 122. doi: 10.3389/fimmu.2019.00122
- Radzikowska U, Rinaldi AO, Sözen ZC, et al. The influence of dietary fatty acids on immune responses. *Nutrients* 2019; 11(12): 2990. doi: 10.3390/nu11122990.
- Turk VE. Anaphylaxis associated with the mRNA COVID-19 vaccines: Approach to allergy investigation. *Clinical Immunology* 227 (2021) 108748.
- Wylon K, Dölle S, Worm M. Polyethylene glycol as a cause of anaphylaxis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016; 12: 67.
- Coors EA, Seybold H, Merk HF, et al. Polysorbate 80 in medical products and nonimmunologic anaphylactoid reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95(6): 593-599.