



# ALLERGIVACCINATION

## *Allergin borta efter tre vaccinationer – är det möjligt?*

Vid Karolinska institutet i Solna pågår just nu ett febrilt arbete med att förverkliga många pälsdjursallergikers dröm. Att finna bot mot häst-, hund- och kattallergi. Tekniken kallas allergivaccination eller hyposensibilisering, och är egentligen inget nytt. Allergivaccination har funnits sedan tidigare, men just för hundallergi har resultatet av vaccineringen varit dåligt. Nu satsar docent Hans Grönlund och hans forskargrupp på att förbättra både vaccinet och injiceringsmetoden. Målet är att du efter tre till fyra vaccinationer ska vara kvitt din allergi.

– Jag ser framför mig ett liv där allergiker kan leva tillsammans med sin hund och katt. Och jag tror faktiskt att det är helt möjligt. Jag har gott hopp om att vi kommer att lyckas, säger Hans Grönlund.

Hyposensibilisering är en väldokumenterad metod som går ut på att genom upprepade injektioner vänja kroppen vid det det så kallade

allergen, det ämne man är allergisk emot. Man utsätter helt enkelt immunsystemet för en successivt stegrande dos av ämnet, och vänjer på så vis immunförsvaret, spruta för spruta.

– Traditionell hyposensibilisering innebär att man långsamt ökar dosen allergen genom att ge en vaccination en gång i veckan, i tio veckor. Sedan fortsätter man med en under-

hållsdos i 3-5 år. Totalt kan det bli upp emot 40 – 60 injektioner, säger Hans Grönlund.

### **Hemleverans till immunfabriken**

Men den långa behandlingsperioden och det stora antalet injektioner gör att bara ett fåtal allergiker, runt 5 procent, väljer att genomgå behandlingen. Därför forskas det mycket kring

*För att ta fram allergener på konstgjord väg använder man sig av bakterier som producerar just det protein man är intresserad av. Därefter renar man fram ämnet och använder det i vaccintillverkningen.*

nya tekniker för att minska antalet injektioner, och hoppet om en enklare och snabbare immunitet ökar. I stället för att injicera vaccinet under huden eller i muskeln, kan man istället injicera ämnet direkt in i en lymfknuta, kroppens egna immunfabrik. Tekniken kallas intralymfatisk immunterapi och är idag ett relativt stort forskningsområde inom immunmedicinen. Och flera studier visar på goda effekter, redan efter ett fåtal sprutor. I den vetenskapliga tidskriften 'Journal of allergy and clinical immunology' publicerade Hans Grönlund tillsammans med en schweiziskt forskargrupp redan för några år sedan resultaten av en studie med intralymfatisk immunterapi mot kattallergi. Man kunde då visa att intralymfatisk injektion av kattallergivaccin gav ett mycket gott resultat, redan efter tre sprutor.

### Effektivt skydd efter bara tre injektioner

Totalt deltog tjugo kattallergiker i studien. Tolv injicerades med kattallergivaccin och åtta med placebo, efter att en lämplig lymfknuta i patientens ljumskväck lokaliserats med ultraljud. Studien var så kallad dubbelblind, vilket betyder att både patient och vårdpersonal var ovetandes om vilken lösning patienten injicerats med. Allergikerna fick totalt tre vaccininjektioner med en månads mellanrum.

Efter avslutad behandling gjordes en rad olika test för att utvärdera behandlingen. I ett så kallat nasalt provokationstest fick patienten kattallergen sprayat i näsan, varefter man mätte luftflödet. Detta är ett mått på hur mycket näslemhinnan svullnar i närvaro av allergenet. Man utförde också så kallade pricktest, där man mäter den allergiska reaktionen efter injicering av kattallergen under huden, samt olika mätningar av kroppens immunsvär.

Man kunde då se att patienter som fått kattvaccinet uppvisade en i genomsnitt 74-faldig förbättring i det nasala provokationstestet, medan placebo-patienternas resultat bara ökade marginellt. En signifikant förbättring kunde också ses i pricktestet. Immunsystemet aktiverades i hög grad i vaccingruppen. Bland annat kunde man se att antalet 'goda antikroppar' (IgG) ökade, medan ingen sådan förändring kunde påvisas i placebogruppen. Resultaten av de tre injektionerna i ljumskan motsvarade i stort sett de genomsnittliga resultat man uppvisat med den traditionella allergivaccinationen, men nu med bara tre sprutor.

### Ointresserad industri

Trots de lovande resultaten kattstudien visade upp, lyckades man inte den gången få ut produkten till patienter. Man sökte, men fann ingen finansiering för det kostsamma steget från laboratorie till patient. De stora läkemedelsföretagen visade sig vara ointresserade av ett vaccin som botar kattallergiker, och projektet lades ned.

– Jag pratade själv med en representant från ett stort internationellt läkemedelsföretag, säger Hans. Han förklarade för mig att '– Vi tjänar i storleksordningen hundra miljarder i ren vinst på allergidämpande medicin. Att ta fram ett botemedel vore därför ekonomiskt oklokt'. Läkemedelsindustrin är helt enkelt inte intresserad av sådana här preparat, säger Hans.

Men Hans ger sig inte i första taget. Nu vet han att ett vaccin mot pälsdjur skulle kunna fungera. Han kan teknikerna, och de kan lika gärna appliceras på ett vaccin mot hund. Men han nöjer sig inte med det, utan siktar nu alltså på ett kombinerat vaccin mot både häst, hund och katt. Och det finns en god tanke bakom det, eftersom många pälsdjursallergiker är överkänsliga inte bara mot ett, utan flera pälsdjursallergen. För även om kattvaccinationsstudien var begränsad, endast 20 patienter deltog, var resultaten lovande. Studien kan anses vara ett första steg mot intralymfatisk immunterapi med andra pälsdjursallergen. Och däribland hundens. För det vaccin mot hundallergi som finns på marknaden idag, har visat sig fungera mycket dåligt. Men det beror huvudsakligen inte på var man injicerar vaccinet, säger Hans.

### Slumpad mix

– Hundvaccinets dåliga verkan beror helt enkelt på att vaccinet inte innehåller alla de allergen som hunden utsöndrar. Koncentrationen av allergenen är inte heller standardiserade, vilket tillsammans betyder att du i din spruta kan få otillräckliga doser av vissa allergen, och då blir du inte fullständigt immuniserad, berättar Hans Grönlund.

Vaccinet som idag används innehåller nämligen naturliga extrakt från hund. Man utvin-

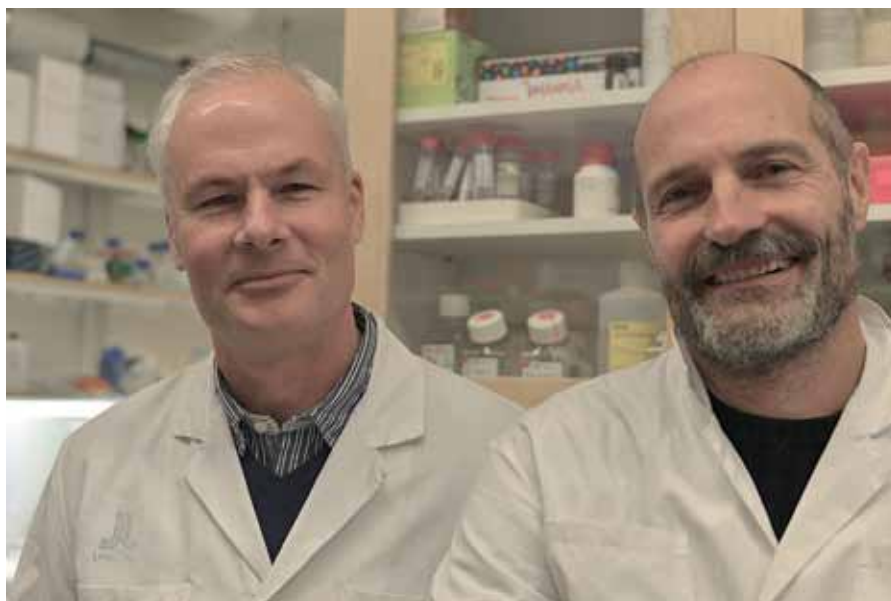
ner helt enkelt allergenen från hundens päls genom att tvätta den, för att sedan rena fram de ämnen som orsakar allergi, berättar Hans Grönlund. Men olika hundar utsöndrar olika mängder och olika koncentration av de sex olika allergenen. Man har sett att variationen är stor mellan individer, mycket större än mellan raser. Och det gör att slumpen faktiskt avgör hur den allergen-mix man får genom rening av hundens päls, ser ut. Det beror helt enkelt på vilken hund du använder dig av.

När man nu siktar på att göra ett kombinerat katt-, hund- och hästallergivaccin, satsar man därför på både en effektivare och snabbare behandlingsmetod genom intralymfatisk injektion, men även att förbättra komponenterna i själva vaccinet. Med hjälp av biotekniska metoder vill man standardisera allergenen, få kontroll över varje vaccindos och avsevärt förbättra resultatet av hundallergivaccination.

Hans förklarar att man idag vet exakt hur hundens, hästens och kattens viktigaste allergen ser ut. Man kan därför tillverka dem på konstgjord väg i laboratoriet, och på sätt ha full kontroll över vaccindosens innehåll. Till sin hjälp har man bakterier.

– Man kan idag beställa genen för det allergen, det protein, man är intresserad av berättar

*Cirka 15 % av Sveriges befolkning, dvs över 1 miljon människor, är allergiska mot pälsdjur.*



*Bo Karlstedt (tv) och Hans Grönlund (th) arbetar sida vid sida mot ett stort gemensamt mål; att utrota pälsdjursallergi. Nu lanserar de ett test som möjliggör matchning av hund och människa, en möjlighet att hitta en mer "allergivänlig hund" för dig som är allergiker. – Vi ska inte ha allergi i vår samhälle, säger Hans Grönlund, forskare vid Karolinska Institutet. Hans forskargrupp har tagit fram ett vaccin mot hundallergi, som tros ha gått igenom alla kliniska prövningar inom 5-6 år. Målet är att patienten skall bli helt fri från sin pälsdjursallergi.*



Allergi hos barn och unga ökar kraftigt. Nästan var femte barn är pollen- eller pälsdjursallergiker och allt fler familjer förvägras möjligheten att ha hund.

Hans. Genom att introducera den i en viss typ av bakterie, får man den att börja producera allergenet. Och efter att man renat bort alla de proteiner som bakterien normalt producerar, har man bara den aktiva substansen kvar.

#### Färdigbyggd molekyl

Hans visar laboratoriet, och bakterierna. De lever på små runda plattor i värmeskåp. Och i utbyte mot näring och värme tillverkar de olika allergen, som sedan utvinns och sätts ihop till en enda stor vaccinmolekyl.

– Somliga bygger hus, vi bygger vaccinmolekyler, säger Hans. Och nu är den klar. Vi har lyckats bygga en molekyl där alla allergenen nu ligger på rad, som pärlor i ett halsband.

På molekylen har man också monterat en särskild proteinsekvens för att minska risken för biverkningar, ett annars relativt vanligt problem med allergivaccination. Proteinet ser till att molekylen inte kan cirkulera fritt i kroppen, utan snabbt tas upp av närmsta immuncell. Detta, förklarar Hans, minskar kraftigt risken för biverkningar. En annan proteinsekvens gör vaccinmolekylen mer synlig för immuncellerna, vilket ska öka dess effektivitet.

– Att montera sådana proteinsekvenser på naturliga extrakt fungerar inte, förklarar Hans. Det kan bara göras med biotekniska metoder. Och det är en annan anledning till varför det är så viktigt att kunna ta fram allergenen på konstgjord väg, i laboratoriet, och inte via tvätt av en hundpäls.

#### Det sista, viktigaste steget

Efter många års studier och försök har nu Hans forskargrupp alltså lyckats sätta ihop ett kombinerat pälsdjursallergivaccin. Molekylen är klar och dess säkerhet och effekt har testats i flera musförsök. Men möss är inte människor, och ännu återstår mycket jobb.

– Nu antar vi den stora utmaningen att få ut vaccinet till patient. Innan det kan ske måste produkten genomgå strikta försök i olika faser.

Och det är ett tidskrävande och framför allt kostsamt arbete, säger Hans Grönlund.

Men den här gången vill man inte ta några risker. Produkten ska ut till patient. Hans Grönlund grundade därför, tillsammans med författaren och kattallergikern Liza Marklund företaget Medi-tec, som står bakom forsk-

ningen. Med ett företag i ryggen hoppas man kunna lyckas bättre med finansieringen, och just nu söker man pengar för att så småningom kunna undersöka vaccinets verkan och effektivitet i patient.

Under tiden vill man inom Medi-Tec göra allt man kan för att hjälpa allergiker och hundar att leva sida vid sida. Därför lanseras nu allergentestet Allergenius® Dog, ett test där du kan ta reda på hur allergivänlig just din hund är. I kombination med detta kan du som allergiker också ta reda på vilka av hundens sex allergen du är allergisk emot, för att på så vis ha möjlighet att skaffa en hund som passar din egen allergiprofil. Utöver detta jobbar Medi-Tec också med att ta fram allergendämpande produkter för att få hundar mer allergivänliga, och har just lanserat ett specialschampo som effektivt tvättar bort allergen, samt återfuktar och vårdar hundens hud. Redan denna produkt kan bli till stor nytta, tror forskarna.

Men det som som förhoppningsvis blir den slutliga lösningen på allergiproblemet, det alla hundälskande pälsdjursallergiker drömmer om – vaccinet, har gått igenom de kliniska prövningarna om 5-6 år, tror man. Därefter, om allt gått som det ska, kan det komma ut till patient. Och visar det sig hålla, är det väl värt att vänta på?

*Detta är den andra delen i en miniserie om forskningen på KI. Del 1 finns att läsa i HSS nr 1 2015.*

#### FAKTA ALLERGI

- > Ca 15 % av Sveriges befolkning, d v s över 1 miljon människor, är allergiska mot pälsdjur.
- > Ämnet som allergikerns immunförsvar reagerar emot kallas allergen och är egentligen ett helt vanligt protein med viktig funktion i hundens, kattens eller hästens kropp.
- > Hos katt förekommer ett huvudallergen, som kallas Fel-d1. Över 90% av kattallergikerna är känsliga mot just detta allergen.
- > Hos häst är allergenen inte lika väl utforskade. Fyra allergen är kända, men troligen förekommer fler.
- > Hos hund har man identifierat sex olika allergen. De utsöndras i hundens saliv och i hudflagor. Ett av dem, kallat Can f-5, finns endast i urinen hos okastrerade hanhundar.
- > Forskning har visat att olika hundar utsöndrar olika mycket av de sex allergenen, det vill säga hundar har en högst personlig allergenprofil. Det samma gäller för allergiker. Man kan alltså vara känslig för vissa hundallergen (och därför vissa hundar), men helt tåla andra.
- > På Karolinska institutet bedrivs forskning för att bota, eller i alla fall kraftigt dämpa pälsdjursallergi med endast 3-4 vaccinationer.
- > Under tiden vaccinet går igenom kliniska prövningar finns nu ett test för att analysera hundens allergenprofil. Forskarna har också tagit fram schampoprodukter för att göra hundens päls mindre allergiframkallande.