



# Rola mikrobiomu w chorobach alergicznych

The role of microbiome in allergy

## SUMMARY

The results of epidemiological studies indicated the relationship between the individual development and the environmental exposure on the progression of allergic diseases and suggesting the role of microbiota in the pathogenesis of allergies. In the recent years the dynamic development of molecular biology tools enabled to apply the methods based on detecting the gene encoding the small subunit (16S) of ribosomal RNA (rRNA) to analyze the composition and function of microbiota living in human body. Significant differences in microbiome species and proportions were observed in the course of allergic diseases in the inflamed tissues i.e. airways, skin and gut leading to different clinical symptoms (asthma and allergic rhinitis, atopic dermatitis, food allergy). Modulating the microbiome of the patients may be effective in preventing and treating of allergic diseases.

Wyniki badań epidemiologicznych wskazały na istotny związek między rozwojem osobniczym i wpływem środowiska a występowaniem chorób alergicznych, sugerując istotną rolę mikroorganizmów zasiedlających organizm człowieka w patogenezie chorób alergicznych. W ostatnich latach dynamiczny rozwój biologii molekularnej umożliwił zastosowanie metod opartych o wykrywanie sekwencji genu kodującego małą podjednostkę (16S) rybosomalnego RNA (rRNA) do oceny składu i funkcjonowania mikroorganizmów bytujących w organizmie człowieka. Zaobserwowano istotne zmiany w składzie mikrobiomu w przebiegu chorób alergicznych w narządach objętych zapaleniem alergicznym m.in. w układzie oddechowym, w skórze i układzie pokarmowym w chorobach o różnej manifestacji narządowej (astma i alergiczny nieżyt nosa, atopowe zapalenie skóry, alergia pokarmowa). Modyfikacja składu mikrobiomu chorego może okazać się skuteczna w opracowaniu metod zapobiegania jak i terapii chorób alergicznych.

Szczepankiewicz A.: Rola mikrobiomu w chorobach alergicznych. *Alergia*, 2017,1; 5-8

**B**adania epidemiologiczne prowadzone od lat 80. związane z hipotezą higieniczną wskazały na istnienie związku między rzadszym występowaniem alergii w dużych rodzinach [1] oraz u dzieci wychowywanych na obszarach wiejskich (eksponowanych na surowe mleko, obecność zwierząt gospodarskich), szczególnie we wczesnym dzieciństwie [2, 3].

Zaobserwowano również zmniejszone ryzyko chorób alergicznych dla określonych czynników osobniczych, m.in. brak antybiotykoterapii w niemowlęctwie, wyłączne karmienie piersią w ciągu pierwszych 4 miesięcy życia, poród siłami natury, obecność zwierząt domowych, brak antybiotykoterapii w ciąży, obecność zwierząt domowych w czasie ciąży [4-8]. Te prace wskazały na istotny związek między występowaniem chorób alergicznych a rozwojem osobniczym i wpływem środowiska, sugerując istotną rolę mikroorganizmów zasiedlających organizm człowieka w patogenezie chorób alergicznych.

Dzięki postępowi technologicznemu i rozwojowi nowych metod molekularnych (m.in. sekwencjonowania następnej generacji, NGS) możliwa była identyfikacja poszczegól-

nych gatunków mikrobiomu zasiedlających różne tkanki organizmu człowieka zdrowego oraz pacjentów cierpiących na choroby alergiczne.

**Wykazano, że u osób cierpiących na choroby alergiczne (astma, atopowe zapalenie skóry, alergia pokarmowa) obserwuje się zaburzenie równowagi mikrobiomu tzw. dysbiozę układu oddechowego, skóry oraz układu pokarmowego [9].**

## Metody analizy mikrobiomu

W klasycznej analizie mikroorganizmów najczęściej stosowanymi metodami były hodowle in vitro oraz analiza mikroskopowa. W ostatnich latach dynamiczny rozwój biologii molekularnej umożliwił zastosowanie metod niezależnych od hodowli drobnoustrojów i opartych o wykrywanie sekwencji genu kodującego małą podjednostkę (16S) rybosomalnego RNA (rRNA), głównie z wykorzystaniem sekwencjonowania następnej generacji (NGS).

Dzięki tej metodzie możliwa jest analiza różnorodności, składu i funkcjonowania ekosystemów mikroorganizmów



Dr hab. n. med.  
**Aleksandra  
Szczepankiewicz**

Pracownia Badań  
Komórkowych  
i Molekularnych Kliniki  
Pneumonologii, Alergologii  
Dziecięcej i Immunologii  
Klinicznej UM  
w Poznaniu

Kierownik Pracowni:  
Dr hab. n. med.  
Aleksandra  
Szczepankiewicz

Kierownik Kliniki:  
Prof. dr hab. n. med.  
Anna Bręborowicz

**Słowa kluczowe:**  
mikrobiom,  
różnorodność  
gatunkowa, alergie

**Key words:**  
microbiome, species  
diversity, allergy,

bytujących w organizmie człowieka, co nie było osiągalne z zastosowaniem klasycznych metod [10].

Jednak analizy porównujące badania dotyczące mikrobiomu wykazały istotne różnice w wynikach, zależne w dużej mierze od różnej metodyki pobierania i przechowywania próbek, metody izolacji DNA, amplifikacji i protokołu sekwencjonowania. Ponadto, identyfikacja bakterii bazuje na dostępności sekwencji 16S rRNA w bazach danych oraz od narzędzi bioinformatycznych wykorzystanych do analizy wyniku sekwencjonowania. W związku z tym postuluje się ujednoczenie warunków eksperymentalnych, by zapobiec błędnym interpretacjom uzyskanych wyników.

### Mikrobiom zdrowego organizmu

Skład i różnorodność mikrobiomu różni się między narządami i podlega zmianom pod wpływem czynników środowiskowych.

- **Największą różnorodnością charakteryzuje się przewód pokarmowy, który zdominowały bakterie anaerobowe z gromady *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Verrucomicrobia* i *Proteobacteria* [11].**
- **Dominującą mikroflorą w zdrowych płucach są, oprócz *Fusobacteria*, również *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* i *Proteobacteria* [12].**
- **Mikrobiom skóry różni się miejscowo w zależności od pH, wilgotności, temperatury i zawartości sebum [13].**

### Mikrobiom w chorobach alergicznych

Poniżej zaprezentowano wyniki badań wskazujące, że skład mikrobiomu układu oddechowego, skóry i układu pokarmowego różni się istotnie w przebiegu chorób alergicznych o różnej manifestacji narządowej (astma i alergiczny nieżyt nosa, atopowe zapalenie skóry, alergja pokarmowa).

### Mikrobiom dróg oddechowych

Od wielu lat postulowano, że mikroflora odgrywa kluczową rolę w rozwoju astmy i może odpowiadać za różnorodność objawów klinicznych [14, 15], szczególnie w okresie przed i pourodzeniowym. Mikrobiom wpływa w tym okresie na dojrzewanie układu immunologicznego, odgrywa również rolę we wczesnodziecięcych infekcjach wirusowych dróg oddechowych oraz w różnych endotypach astmy.

W badaniach wykonanych metodami klasycznymi (hodowle mikrobiologiczne) dotyczących mikroflory dróg oddechowych i jej wpływu na astmę zaobserwowano zwiększone ilości bakterii atypowych, zwłaszcza *Chlamydomphila pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae* w indukowanej płwocinie oraz popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych u pacjentów z astmą w porównaniu z grupą kontrolną [16, 17]. Ponadto, skład oraz różnorodność gatunkowa mikroflory płuc, zwłaszcza duże ilości *Comamonadaceae*, *Sphingomonadaceae* i *Oxalobacteraceae*, wykazały związek ze stopniem nadreaktywności oskrzeli [18].

**Wyniki najnowszych badań wykazały, że skład mikroorganizmów (np. niedobór *Lactobacillus* i *Akkermansia*) oraz produktów ich przemiany materii we wczesnym dzieciństwie wpływa na ryzyko rozwoju astmy dziecięcej [19-21].**

Badania próbek płuc noworodków wykazały, że kolonizacja bakteriami *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* lub kombinacją tych gatunków wiązała się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju astmy [22]. Ponadto, w populacjach podobnych genetycznie, ekspozycja na czynniki środowiskowe i, co za tym idzie, różny skład mikrobiomu, może wpływać na rozwój astmy poprzez modyfikację mechanizmów odporności nieswoistej [23].

W wielu pracach potwierdzono charakterystyczny skład mikroflory w górnych i dolnych drogach oddechowych w przebiegu astmy [18, 21, 24-28]. W badaniu dolnych dróg oddechowych w astmie wykazano dominację/przewagę bakterii *Proteobacteria*, licznej gromady, do której należą znane gatunki bakterii z rodzaju *Haemophilus*, *Moraxella*, *Neisseria* i *Streptococcus*, odpowiedzialne za choroby dróg oddechowych [29-32]. Różny skład mikrobiomu obserwowano również dla różnych endotypów astmy: astma neutrofilowa charakteryzowała się przewagą *H. influenzae*, natomiast w astmie eozynofilowej dominowała *Tropheryma whipplei* [26]. Wykazano również, że określony skład mikrobiomu w dolnych drogach oddechowych jest charakterystyczny nie tylko dla endotypów astmy, ale również dla poszczególnych cech stanu zapalnego i objawów klinicznych w astmie [27, 29, 30, 33, 34]. Zidentyfikowano m.in. charakterystyczny skład mikroflory związany z nadreaktywnością oskrzeli, gorszą kontrolą objawów astmy (przewaga *Proteobacteria*), współwystępowaniem astmy i otyłości (*Bacteroidetes/Firmicutes*), odpowiedzią na steroidoterapię (*Actinobacteria*) oraz ekspresją genów związanych z limfocytami Th17 (*Proteobacteria*).

**Choć wyniki poszczególnych badań różnią się w kontekście zidentyfikowanych mikroorganizmów, wszystkie wskazują, że cechą charakterystyczną w astmie jest zaburzona równowaga mikroflory (dysbioza), zarówno w drogach oddechowych, jak i przewodzie pokarmowym [9].**

W czasie aktywnego stanu zapalnego w astmie obserwowano utratę różnorodności gatunkowej mikroflory oraz zwiększoną ilość *Proteobacteria*, natomiast astma steroidooporna charakteryzowała się przewagą *Haemophilus*, *Streptococcus* i *M. catarrhalis* w płwocinie. Wykazano również, że skład mikrobiomu w czasie aktywnej choroby zmienia odpowiedź na leczenie przeciwzapalne [24].

W badaniach górnych dróg oddechowych wykazano, że przewlekłe zapalenie nosa i zatok w astmie charakteryzowało się zmniejszeniem różnorodności gatunkowej mikroflory jamy nosowej oraz zwiększoną ilością bakterii *S. aureus* w błonie śluzowej nosa [35]. Związek astmy ze zmniejszoną różnorodnością gatunkową w nosie potwierdziło najnowsze badanie Depner [36], w którym wykazano również przewagę bakterii *Moraxella*, ta jednak nie była obserwowana u dzieci zamieszkujących gospodarstwa wiejskie.

### Mikrobiom skóry

Cechą charakterystyczną mikrobiomu u pacjentów chorujących na atopowe zapalenie skóry (AZS) jest domiancja *Staphylococcus aureus* [37]. Kolonizacja tym



gatunkiem wiąże się ze zwiększoną odpowiedzią IgE, jak również nasileniem ciężkości AZS [38, 39], głównie poprzez stymulację limfocytów Th2 przez supernatygeny *S. aureus*, co prowadzi do uszkodzenia bariery skóry.

Zaobserwowano, że zaostrzeniu objawów AZS i zwiększonej ilości *S. aureus* towarzyszy utrata różnorodności mikroflory skóry.

Leczenie przeciwzapalne oraz stosowanie emolienów przywraca tę różnorodność, co wspomaga odbudowę funkcji skóry i przywraca prawidłowy mikrobiom [40, 41]. Wykazano również, że bakterie symbiotyczne współistniejące ze *S. aureus* na skórze (*S. epidermidis* i *S. hominis*) wydzielają czynniki antybakteryjne hamujące wzrost *S. aureus* i odbudowujące biofilm na skórze [42-44]. Może to stanowić podstawę do opracowania terapii AZS opartej na „przeszczepieniu” mikroorganizmów z fragmentów zdrowej skóry w miejsce skóry uszkodzonej, zakażonej *S. aureus*.

### Mikrobiom układu pokarmowego

Badania dzieci z alergią pokarmową na białka mleka wykazały większe ilości bakterii, w tym bakterii beztlenowych w porównaniu z dziećmi zdrowymi. Po 6 miesiącach żywienia różnymi mieszankami, u 46 dzieci z alergią na białko mleka zaobserwowano większą ilość bakterii z rodzaju *Lactobacillus* i mniejsze ilości *Enterobacteria* i *Bifidobacteria* w hodowlach mikrobiologicznych [45]. Sekwencjonowanie oparte na sekwencjonowaniu 16S rRNA u 39 dzieci z alergią na białko mleka wykazało zwiększoną różnorodność mikroflory oraz większe ilości bakterii *Ruminococcaceae* i *Lachnospiraceae* w porównaniu do grupy kontrolnej [46].

Odmienne wyniki otrzymano w wielośrodkowym badaniu prospektywnym w grupie 226 dzieci z alergią na białko mleka, w którym zaobserwowano związek większych ilości bakterii *Firmicutes*, w tym *Clostridium*, we wczesnym okresie niemowlęcym a rozwojem alergii na białko mleka w wieku 8 lat [47].

Biorąc pod uwagę różnice w manifestacji klinicznej alergii pokarmowej, różny może być również skład mikroflory w przewodzie pokarmowym. U osób uczulonych na orzeszki ziemne zaobserwowano zmniejszoną różnorodność mikroorganizmów oraz zwiększoną ilość bakterii *Bacteroides* w porównaniu z osobami, które nie miały tej alergii [48].

**Próby suplementacji probiotykami *Lactobacillus casei* i *Bifidobacterium lactis* przez 12 miesięcy nie poprawiały stanu klinicznego pacjentów z alergią**

na mleko, natomiast wykazano korzystny wpływ suplementacji *Lactobacillus rhamnosus* w połączeniu z mieszanką hydrolizatów w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą jedynie hydrolizat [49, 50].

W przypadku alergii na orzeszki ziemne, zaobserwowano, że 18-miesięczna suplementacja *Lactobacillus rhamnosus* GG w połączeniu z immunoterapią doustną wspomagała odczucie w porównaniu do placebo [51]. Jednakże, biorąc pod uwagę sprzeczne doniesienia w kwestii przydatności suplementacji probiotykami w terapii alergii pokarmowej, konieczne są dalsze badania rozstrzygające.

Poza rolą w alergii pokarmowej badania wykazały istotną rolę mikroflory układu pokarmowego również w innych chorobach atopowych m.in. w astmie oraz atopowym zapaleniu skóry [52-54].

### Nowe kierunki badań

Modyfikacja składu mikrobiomu chorego może okazać się skuteczna w opracowaniu metod zapobiegania jak i terapii chorób alergicznych. Jednak w ocenie mikrobiomu należy wziąć pod uwagę nie tylko skład gatunkowy mikroflory oraz jej różnorodność, ale również zrozumieć konsekwencje zmian mikrobiomu obserwowane w chorobach alergicznych. Do tego konieczne są badania funkcjonalne na modelach zwierzęcych in vivo oraz modele in vitro. Wymaga to jednak dokładnej charakterystyki badanych drobnoustrojów za pomocą zaawansowanych metod biologii molekularnej. Poznanie konsekwencji funkcjonalnych umożliwi przeprowadzenie ściśle kontrolowanych badań klinicznych ukierunkowanych na terapię mikroorganizmami i ocenę skuteczności takiej terapii w chorobach alergicznych. Niemniej ważna jest prewencja ukierunkowana na promowanie czynników wspomagających różnorodność mikrobiomu i zapobiegających rozwojowi alergii, szczególnie w okresie wczesnego dzieciństwa.

Ponadto, w badaniach mikrobiomu nadal niewiele uwagi w badaniach poświęca się grzybom (mykobiom) i wirusom (wirom), których rola w patogenezie chorób alergicznych jest równie istotna jak bakterii. Wyniki badań potwierdzają istnienie gatunków grzybów i wirusów charakterystycznych dla przewodu pokarmowego, układu oddechowego i skóry [55-57] oraz ich związek m.in. z astmą oraz alergicznym nieżytem nosa [58, 59]. Jednakże badania molekularne grzybów i wirusów są trudniejsze metodologicznie i wymagają opracowania nowych protokołów preparatyki i analizy próbek.

### Prace nadesłano

10.04.2017

Zaakceptowano do druku 20.04.2017

Konflikt interesów nie występuje. Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

**Piśmiennictwo:** 1. Carpenter L, Beral V, Strachan D i wsp. Respiratory symptoms as predictors of 27 year mortality in a representative sample of British adults. *BMJ* 1989; 299(6695): p. 357-61. 2. van Neerven RJ, Knol EF, Heck JM i wsp. Which factors in raw cow's milk contribute to protection against allergies? *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130(4): p. 853-8. 3. von Mutius E and Radon K. Living on a farm: impact on asthma induction and clinical course. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008; 28(3): p. 631-47, ix-x. 4. Raciborski F, Tomaszewska A, Komorowski J i wsp. The relationship between antibiotic therapy in early childhood and the symptoms of allergy in children aged 6-8 years - the questionnaire study results. *Int J Occup Med Environ Health* 2012; 25(4): p. 470-80. 5. Silvers KM, Frampton CM, Wickens K i wsp. Breastfeeding protects against current asthma up to 6 years of age. *J Pediatr* 2012; 160(6): p. 991-6 e1. 6. Roduit C, Scholtens S, de Jongste JC i wsp. Asthma at 8 years of age in children born by caesarean section. *Thorax* 2009; 64(2): p. 107-13. 7. Fujimura KE, Johnson CC, Ownby DR i wsp. Man's best friend? The effect of pet ownership on house dust microbial communities. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(2): p. 410-2. 412 e1-3. 8. Lynch SV, Wood RA, Boushey H i wsp. Effects of early-life exposure to allergens and bacteria on recurrent wheeze and atopy in urban children. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134(3): p. 593-601 e12. 9. Huang YJ, Marsland BJ, Bunyavach S i wsp. The Microbiome in Allergic Disease: Current Understanding and Future Opportunities - 2017 PRACTALL Document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2017. 10. Weinstock GM. Genomic approaches to studying the human microbiota. *Nature* 2012; 489(7415): p. 250-6. 11. Clavel T, Desmarchelier C, Haller D i wsp. Intestinal microbiota in metabolic diseases: from bacterial community structure and functions to species of pathophysiological relevance. *Gut Microbes* 2014; 5(4): p. 544-51. 12. Noval Rivas M, Crother TR, and Arditi M. The microbiome in asthma. *Curr Opin Pediatr* 2016; 28(6): p. 764-771. 13. Oh J, Byrd AL, Deming C i wsp. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. *Nature* 2014; 514(7520): p. 59-64. 14. Sutherland ER and Martin RJ. Asthma and atypical bacterial infection. *Chest* 2007; 132(6): p. 1962-6. 15. Smits HH, Hiemstra PS, Prazeres da Costa C i wsp. Microbes and asthma: Opportunities for intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137(3): p. 690-7. 16. Spejzalski K and Jassem E. Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae infections, and asthma control. *Allergy Asthma Proc* 2011; 32(2): p. 9-17. 17. Martin RJ, Kraft M, Chu HW i wsp. A link between chronic asthma and chronic infection. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(4): p. 595-601. 18. Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL i wsp. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(2): p. 372-381 e1-3. 19. Arieta MC, Stiersma LT, Dimitriu PA i wsp. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med* 2015; 7(307): p. 307ra152. 20. Teo SM, Mok D, Pham K i wsp. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell Host Microbe* 2015; 17(5): p. 704-15. 21. Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S i wsp. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med* 2016; 22(10): p. 1187-1191. 22. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchwald F i wsp. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med* 2007; 357(15): p. 1487-95. 23. Stein MM, Hrusch CL, Gozdz J i wsp. Innate Immunity and Asthma Risk in Amish and Hutterite Farm Children. *N Engl J Med* 2016; 375(5): p. 411-21. 24. Huang YJ, Nariya S, Harris JM i wsp. The airway microbiome in patients with severe asthma: Associations with disease features and severity. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(4): p. 874-84. 25. Marri PR, Stern DA, Wright AL i wsp. Asthma-associated differences in microbial composition of induced sputum. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(2): p. 346-52 e1-3. 26. Simpson JL, Daly J, Baines KJ i wsp. Airway dysbiosis: Haemophilus influenzae and Tropheryma in poorly controlled asthma. *Eur Respir J* 2016; 47(3): p. 792-800. 27. Goleva E, Jackson LP, Harris JK i wsp. The effects of airway microbiome on corticosteroid responsiveness in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(10): p. 1193-201. 28. Durack J, Boushey HA, and Lynch SV. Airway Microbiota and the Implications of Dysbiosis in Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016; 16(8): p. 52. 29. Denner DR, Sangwan N, Becker JB i wsp. Corticosteroid therapy and airflow obstruction influence the bronchial microbiome, which is distinct from that of bronchoalveolar lavage in asthmatic airways. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137(5): p. 1398-1405 e3. 30. Huang YJ and Boushey HA. The microbiome in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(1): p. 25-30. 31. Hilty M, Burke C, Pedro H i wsp. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One* 2010; 5(1): p. e8578. 32. Green BJ, Wiriyachaiorn S, Grainge C i wsp. Potentially pathogenic airway bacteria and neutrophilic inflammation in treatment resistant severe asthma. *PLoS One* 2014; 9(6): p. e100645. 33. Huang YJ and Lynch SV. The emerging relationship between the airway microbiota and chronic respiratory disease: clinical implications. *Expert Rev Respir Med* 2011; 5(6): p. 809-21. 34. Durack J, Lynch SV, Nariya S i wsp. Features of the bronchial bacterial microbiome





associated with atopy, asthma, and responsiveness to inhaled corticosteroid treatment. J Allergy Clin Immunol 2016; 35. Feazel LM, Robertson CE, Ramakrishnan VR i wsp. Microbiome complexity and Staphylococcus aureus in chronic rhinosinusitis. Laryngoscope 2012; 122(2): p. 467-72. 36. Depner M, Ege MJ, Cox MJ i wsp. Bacterial microbiota of the upper respiratory tract and childhood asthma. J Allergy Clin Immunol 2017; 139(3): p. 826-834 e13. 37. Williams MR and Gallo RL. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. Curr Allergy Asthma Rep 2015; 15(11): p. 65. 38. Jones AL, Curran-Everett D, and Leung DY. Food allergy is associated with Staphylococcus aureus colonization in children with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2016; 137(4): p. 1247-8 e1-3. 39. Tauber M, Balica S, Hsu CY i wsp. Staphylococcus aureus density on lesional and nonlesional skin is strongly associated with disease severity in atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2016; 137(4): p. 1272-4 e1-3. 40. Beck LA, Thaci D, Hamilton JD i wsp. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. N Engl J Med 2014; 371(2): p. 130-9. 41. Kong HH and Segre JA. Skin microbiome: looking back to move forward. J Invest Dermatol 2012; 132(3 Pt 2): p. 933-9. 42. Sugimoto S, Iwamoto T, Takada K i wsp. Staphylococcus epidermidis Esp degrades specific proteins associated with Staphylococcus aureus biofilm formation and host-pathogen interaction. J Bacteriol 2013; 195(8): p. 1645-55. 43. Nakatsuji T, Chen TH, Two AM i wsp. Staphylococcus aureus Exploits Epidermal Barrier Defects in Atopic Dermatitis to Trigger Cytokine Expression. J Invest Dermatol 2016; 136(11): p. 2192-2200. 44. Shi B, Bangayan NJ, Curot E i wsp. The skin microbiome is different in pediatric versus adult atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2016; 138(4): p. 1233-1236. 45. Thompson-Chagoyan OC, Viteles JM, Maldonado J i wsp. Changes in faecal microbiota of infants with cow's milk protein allergy—a Spanish prospective case-control 6-month follow-up study. Pediatr Allergy Immunol 2010; 21(2 Pt 2): p. e394-400. 46. Berni Canani R, Di Costanzo M, Bedogni G i wsp. Extensively hydrolyzed casein formula containing Lactobacillus rhamnosus GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2016; 47. Bunyavanich S, Shen N, Grishin A i wsp. Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution. J Allergy Clin Immunol 2016; 138(4): p. 1122-1130. 48. Hua X, Goedert JJ, Pu A i wsp. Allergy associations with the adult fecal microbiota: Analysis of the American Gut Project. EBioMedicine 2016; 3: p. 172-9. 49. Hol J, van Leer EH, Elink Schuurman BE i wsp. The acquisition of tolerance toward cow's milk through probiotic supplementation: a randomized, controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2008; 121(6): p. 1448-54. 50. Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G i wsp. Effect of Lactobacillus GG on tolerance acquisition in infants with cow's milk allergy: a randomized trial. J Allergy Clin Immunol 2012; 129(2): p. 580-2, 582 e1-5. 51. Tang ML, Ponsoy AL, Orsini F i wsp. Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: A randomized trial. J Allergy Clin Immunol 2015; 135(3): p. 737-44 e8. 52. Penders J, Gerhold K, Stobberingh EE i wsp. Establishment of the intestinal microbiota and its role for atopic dermatitis in early childhood. J Allergy Clin Immunol 2013; 132(3): p. 601-607 e8. 53. van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE i wsp. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. J Allergy Clin Immunol 2011; 128(5): p. 948-55 e1-3. 54. Penders J, Stobberingh EE, van den Brandt PA i wsp. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. Allergy 2007; 62(11): p. 1223-36. 55. Cui L, Morris A, and Ghedin E. The human microbiome in health and disease. Genome Med 2013; 5(7): p. 63. 56. Lim ES, Zhou Y, Zhao G i wsp. Early life dynamics of the human gut virome and bacterial microbiome in infants. Nat Med 2015; 21(10): p. 1228-34. 57. Hannigan GD, Meisel JS, Tyldesley AS i wsp. The human skin double-stranded DNA virome: topographical and temporal diversity, genetic enrichment, and dynamic associations with the host microbiome. MBio 2015; 6(5): p. e01578-15. 58. van Woerden HC, Gregory C, Brown R i wsp. Differences in lung present in induced sputum samples from asthma patients and non-atopic controls: a community based case control study. BMC Infect Dis 2013; 13: p. 69. 59. Jung WH, Croll D, Cho JH i wsp. Analysis of the nasal vestibule mycobiome in patients with allergic rhinitis. Mycoses 2015; 58(3): p. 167-72.

Piśmiennictwo ze str. 12: 1. Pepys J. Skin testing. Br J Hosp Med 1975; 14: 412-416. 2. Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, OB Hourihane J et al. Testing children for allergies: why, how, who and when: an updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Section on Pediatrics and the EAACI-Cliemans von Pirquet Foundation. Pediatr Allergy Immunol 2013; 24: 195-209. 3. Heinzerling L, Mari A, Bergmann K-C et al. The skin prick test-European standards. Clin Transl Allergy 2013; 3: 3. 4. Rogala B, Gluck J. Testy skórne. W: Fal A (red.): Alergia, choroby alergiczne i astma. Med Prak 1, Kraków 2010; 187-194. 5. Bernstein LI, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008; 100 (Suppl 3): S1-S148. 6. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. POSITION PAPER. Allergy 2012; 67: 18-24. 7. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. J Allergy Clin Immunol 2010; 126 (6 Suppl): S1-S58. 8. Skin prick testing for the diagnosis of allergic disease. A manual for practitioners. ASCIA skin prick testing working party (Chair: Dr William Smith). ASCIA, Revised November 2013; 1-39. 9. Roberts G, Ollert M, Alaberse R et al. A new framework for the interpretation of IgE sensitization tests. Allergy 2016; 71: 1540-1551. 10. Cox L, Williams B, Sicherer S et al. Pearls and pitfalls of allergy diagnostic testing: report from the American College of Allergy, Asthma and Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Specific IgE Test Task Force. Ann Allergy Asthma Immunol 2008; 101: 580-592. 11. Kruszewski J, Sliny W, Mazurek H i wsp. Standardy w alergologii. Część I. Przegł Allergy 2003; 51-59. 12. Nelson HS, Rosloniec DM, McCall LI, Iklé D. Comparative performance of five commercial prick skin test devices. J Allergy Clin Immunol 1993; 92: 750-756. 13. Werther RL, Choo S, Lee J et al. Variability in Skin Prick Test Results Performed by Multiple Operators Depends on the Device Used. WAO Journal 2012; 5: 200-204. 14. Buyukiyiraki B, Sahiner M, Karabulut R et al. Optimizing the use of a skin prick test device on children. Int Arch Allergy Immunol 2013; 162: 65-70. 15. Dreborg S et al. Skin tests used in type I allergy testing. Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy 1989; 44(Suppl 10): 1-69. 16. Konstantinou GN, Bousquet PJ, Zuberbier T et al. The longest wheal diameter is the optimal measurement for the evaluation of skin prick tests. Int Arch Allergy Immunol 2010; 151: 343-345. 17. Van der Valk JPM, Gerth van Wijk R, Hoorn E et al. Measurement and interpretation of skin prick test results. Clin Transl Allergy 2016; 6: 8. 18. Wöhrl S, Vigli K, Binder M, Stingl G, Prinz M. Automated measurement of skin prick tests: an advance towards exact calculation of wheal size. Exp Dermatol 2006; 15: 119-124. 19. Prinz M, Vigli K, Wöhrl S. Automatic measurement of skin wheals provoked by skin prick tests. Stud Health Technol Inform 2005; 116: 441-446. 20. Justo X, Diaz I, Gil JJ, Gastaminza G. Prick test: evolution towards automated reading. Allergy 2016; 71: 1095-1102. http://www.mercadosbioteconómicos.com/es/entidad.cfm?id=75. 21. 2012. Alvaro M, Giner MT, Vázquez M et al. Specific oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. Evolution in one year. Eur J Pediatr 2012; 171: 1389-1395. 23. Fernández-Rivas M, González-Manco E, Rodríguez-Pérez R et al. Clinically relevant peach allergy is related to peach lipid transfer protein, Pru p 3, in the Spanish population. J Allergy Clin Immunol 2003; 112: 789-795. 24. Haahela T, Burbach GJ, Bachert C et al. Clinical relevance is associated with allergen-specific wheal size in skin prick testing. Clin Exp Allergy 2014; 44: 407-416. 25. Peters RL et al. Skin prick test responses and allergen-specific IgE levels as predictors of peanut, egg, and sesame allergy in infants. JACI 2013; 132: 874-880. 26. Luyt D, Ball H, Makwana N et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. Clin Exp Allergy 2014; 44: 642-672. 27. DuToit G, Santos A, Roberts G et al. The diagnosis of IgE-mediated food allergy in childhood. Pediatr Allergy Immunol 2009; 20: 309-319. 28. Malling HJ. Methods of skin testing. In: Dreborg S, Frew A, editors. Position paper: allergen standardization and skin tests. Allergy 1993; 48(Suppl 1): 55-59. 29. Rondon C, Romero JJ, López S et al. Local IgE production and positive nasal provocation test in patients with persistent nonallergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 899-905. 30. Leonard A, Frezona IA, Gismondi M et al. Correlation between conjunctival provocation test (CPT) and systemic allergic reactions in allergic conjunctivitis. Eye (Lond) 1990; 4: 760-764. 31. Bousquet PJ, Chazti L, Jarvis D, Burney P. Assessing skin prick tests reliability in ECRHS-1. Allergy 2008; 63: 341-346. 32. De Vos G, Ramin N, Ferreirastrau D et al. Discordance between Aeroallergen Specific Serum IgE and Skin Testing in Children < 4 years of age. Ann Allergy Asthma Immunol 2013; 110: 438-443. 33. De Vos G. Skin Testing Versus Serum-Specific IgE Testing: Which Is Better for Diagnosing Aeroallergen Sensitization and Predicting Clinical Allergy? Curr Allergy Asthma Rep 2014; 14: 430-436. 34. Ro AD, Saunes M, Smidesang I et al. Agreement of specific IgE and skin prick test in an unselected cohort of two-year-old children. Eur J Pediatr 2012; 171: 479-484. 35. Schoofs A-MM, Chawes BLK, Folsgaard NV et al. Disagreement between skin prick test and specific IgE in young children. Allergy 2015; 70: 41-48. 36. Bousquet J, Maasch HJ, Hejjajou A et al. Double-blind, placebo-controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergens. III. Efficacy and safety of unfractionated and high-molecular-weight preparations in rhinoconjunctivitis and asthma. J Allergy Clin Immunol 1989; 84: 546-556. 37. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ et al. GA(2) LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. Allergy 2010; 65: 1525-1530.

Piśmiennictwo ze str. 27: 1. http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/?uri=CELEX:32002P0178, data pobrania 31.01.2017. 2. Adkinson Jr, N. Franklin, et al. Middleton's allergy: principles and practice., Effect of the Food Matrix and Processing on the Allergenic Activity of Foods, Elsevier Health Sciences, 2013, 508-516. 3. Lee JO, Sung D, Park SH, Lee J, Kim J, Shon DH, Ahn K, Han Y. Effect of acid treatment on allergenicity of peanut and egg., J Sci Food Agric. 2016 Oct 6. doi: 10.1002/jsfa.8017 4. Stevenson SE, Woods CA, Hong B, Kong X, Thelen JI, Ladics GS. Environmental Effects on Allergen Levels in Commercially Grown Non-Genetically Modified Soybeans: Assessing Variation Across North America. Frontiers in Plant Science. 2012;3:196. doi: 10.3389/fpls.2012.00196. 5. Sancho AI, Foxall R, Browne T, Dey R, Zuidmeer L, Marzban G, Waldron KW, van Ree R, Hoffmann-Sommergruber K, Laimer M, Mills EN. Effect of postharvest storage on the expression of the apple allergen Mal d 1., J Agric Food Chem. 2006 Aug 9;54(16):5917-23. 6. http://www.world.konkowlora.pl/index.php?option=com\_content&id=116:zmniejsz-straty-w-przechowywaniu-i-chodniach&catid=53:sadownictwo-&Itemid=124, data pobrania 31.01.2017. 7. Sancho AI, Foxall R, Rigby NM, Browne T, Zuidmeer L, van Ree R, Waldron KW, Mills EN. Maturity and storage influence on the apple (Malus domestica) allergen Mal d 3, a nonspecific lipid transfer protein., J Agric Food Chem. 2006 Jul 12;54(14):5098-104. 8. Marzban G, Puehringer H, Dey R, et al. Localisation and distribution of the major allergens in apple fruits. Plant Sci 2005; 169:387-394. 9. Primavesi L, Brenna OV, Pompei C, Pravettoni V, Farioli L, Pastorello EA. Influence of cultivar and processing on cherry (Prunus avium) allergenicity., J Agric Food Chem. 2006 Dec 27;54(26):9930-5. 10. Pascal M, Muñoz-Cano R, Reina Z, Palacin A, Vilella R, Picado C, Juan M, Sánchez-López J, Rueda M, Salcedo G, Valero A, Yague J, Bartra J. Lipid transfer protein syndrome: clinical pattern, cofactor effect and profile of molecular sensitization to plant-foods and pollens., Clin Exp Allergy. 2012 Oct;42(10):1529-39. 11. Maleki SJ, Chung SY, Champagne ET, Raufman JP. The effects of roasting on the allergenic properties of peanut and proteins., J Allergy Clin Immunol. 2000 Oct;106(4):763-8. 12. Turner PJ, Mehr S, Sayers R, Wong M, Shamji MH, Campbell DE, Mills EN. Loss of allergenic proteins during boiling explains tolerance to boiled peanut in peanut allergy., J Allergy Clin Immunol. 2014 Sep;134(3):751-3. doi: 10.1016/j.jaci.2014.06.016. 13. Cabanillas B, Cuadrado C, Rodriguez J, Hart J, Burbano C, Crespo JF, Novak N. Potential changes in the allergenicity of three forms of peanut after thermal processing., Food Chem. 2015 Sep 15;183:18-25. doi: 10.1016/j.foodchem.2015.03.023. 14. Guillou B, Bernard H, Drumare MF, Hazeubrouck S, Adel-Patient K. Heat processing of peanut seed enhances the sensitization potential of the major peanut allergen Ara h 6., Mol Nutr Food Res. 2016 Dec;60(12):2722-2735. doi: 10.1002/mnfr.201500982. 15. Bloom KA, Huang FR, Bencharti Wong R i wsp. Effect of heat treatment on milk and egg proteins allergenicity. Pediatr Allergy Immunol 2014; 25: 740-616. Flocchi A, Restani P, Riva E i wsp. Heat treatment modifies the allergenicity of beef and bovine serum albumin. Allergy 1998; 53: 798-802. 17. Wal JM. Bovine milk allergenicity. Ann Allergy Asthma Immunol 2004; 93(5 Suppl 3): S2-11. 18. Vicente-Serrano J, Caballero ML, Rodríguez-Pérez R i wsp. Sensitization to serum albumins in children allergic to cow's milk and epithelia. Pediatr Allergy Immunol 2007; 18: 503-7. 19. Lemon-Mulé H, Sampson H, A., Sicherer, S. H., Shreffler, W. G., Noone, S., & Nowak-Węgrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. Journal of Allergy Clinical Immunology, 2008, 122, 977-983. 20. Nowak-Węgrzyn A., Bloom, K. A., Sicherer, S. H., Shreffler, W. G., Noone, S., Wanich, N., et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. Journal of Allergy Clinical Immunology, 2008, 122, 342-347. 21. Kim JS, Nowak-Węgrzyn A., Noone S i wsp. Tolerance to extensively heated milk (hm) in children with cow's milk allergy: A follow up. J Allergy Clin Immunol 2011; 127 (suppl.): AB27. 22. Goliaš J, Schwarzer M, Wallner M, Kverka M, Kozakova H, Sntkova D, Klimesova K, Soltkovsky P, Palova-Jelinkova L, Ferreira F, Tuckova L. Heat-induced structural changes affect OVA-antigen processing and reduce allergic response in mouse model of food allergy. PLoS One. 2012;7(5):e37156. doi: 10.1371/journal.pone.0037156. Epub 2012 May 21. 23. Claude M, Lupi R, Bouchaud G, Bodinier M, Brossard C, Denery-Papini S. The thermal aggregation of ovalbumin as large particles decreases its allergenicity for egg allergic patients and in a murine model., Food Chem. 2016 Jul 15;203:136-44. doi: 10.1016/j.foodchem.2016.02.054. Epub 2016 Feb 10. 24. Santos G, Lopez-Exposito I, Bencharti Wong R, Berin MC, Nowak-Węgrzyn A. Mechanisms underlying differential food allergy response to heated egg., J Allergy Clin Immunol. 2011 Apr;127(4):990-7. e1-2. doi: 10.1016/j.jaci.2011.01.057. Epub 2011 Mar 5. 25. Ballmer-Weber BK, Hoffmann A, Wüthrich B, Lüttkopf D, Pompei C, Wangorsch A, Kästner M, Vieths S. Influence of food processing on the allergenicity of celery: DBPCFC with celery spice and cooked celery in patients with celery allergy., Allergy. 2002 Mar;57(3):228-35. 26. Bublin M, Radauer C, Knulst A, Wagner S, Scheiner O, Mackie AR, Mills EN, Breiteneder H., Effects of gastrointestinal digestion and heating on the allergenicity of the kiwi allergens Act d 1, actinidin, and Act d 2, a thaumalin-like protein., Mol Nutr Food Res. 2008 Oct;52(10):1130-9. doi: 10.1002/mnfr.20070167. 27. Bégin P, Des Roches A, Nguyen M, Masse MS, Paradis J, Paradis L. Freezing does not alter antigenic properties of fresh fruits for skin testing in patients with birch tree pollen-induced oral allergy syndrome., J Allergy Clin Immunol. 2011 Jun;127(6):1624-6.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2011.01.028. Epub 2011 Mar 16. 28. Garriga T, Guilarte M, Luengo O, Guillén M, Labrador-Horrillo M, Fedeava T, Sala A, Cardona V. Frozen fruit skin prick test for the diagnosis of fruit allergy., Asian Pac J Allergy Immunol. 2010 Dec;28(4):275-8. 29. Ota M, Kawasaki H, Horimoto M. Ice cream urticaria., Am J Med. 2010 Dec;123(12):e1-2. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.04.034. Epub 2010 Oct 19. 30. Kim J, Lee JY, Han Y, Ahn K. Significance of Ara h 2 in clinical reactivity and effect of cooking methods on allergenicity., Ann Allergy Asthma Immunol. 2013 Jan;110(1):34-8. doi: 10.1016/j.anai.2012.10.011. 31. Lee JO, Sung D, Park SH, Lee J, Kim J, Shon DH, Ahn K, Han Y. Effect of acid treatment on allergenicity of peanut and egg., J Sci Food Agric. 2016 Oct 6. doi: 10.1002/jsfa.8017 32. http://www.nyx.net/~dgreen/howdoesoneassessurethephospho.html, data pobrania 9.02.2017. 33. Day L, Xu M, Lundin L, Wooster TJ. Inter-facial properties of deamidated wheat protein in relation to its ability to stabilise oil-in-water emulsions: Food Hydrocolloids 2009; 23:2158-2167. 34. Denery-Papini S, Bodinier M, Laré C, Brossard C, Pineau F, Triballeau S, Pietri M, Batais F, Mothes T, Paty E, Moneret-Vautrin DA. Allergy to deamidated gluten in patients tolerant to wheat: specific epitopes linked to deamidation, Allergy. 2012 Aug;67(8):1023-32. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02860.x. 35. Hourihane, Jonathan OB., et al. Randomised, double blind, crossover challenge study of allergenicity of peanut oils in subjects allergic to peanuts. Brmj 314.7087 (1997): 1084. 36. Ring J, Mohrenschläger M., Allergy to peanut oil—clinically relevant?, J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007 Apr;21(4):452-5. 37. Rigby NM, Sancho AI, Salt LJ, Foxall R, Taylor S, Raczynski A, Cochrane SA, Crevel RW, Mills EN. Quantification and partial characterization of the residual protein in fully and partially refined commercial soybean oils., J Agric Food Chem. 2011 Mar 9;59(5):1752-9. doi: 10.1021/jf103560h. Epub 2011 Jan 20. 38. Song YS, Frias J, Martinez-Villaluenga C, Vidal-Valverde C, de Mejia EG. Immunoreactivity reduction of soybean meal by fermentation, effect on amino acid composition and antigenicity of commercial soy products., Food Chem. 2008 May 15;108(2):571-81. 39. Frias J, Song YS, Martinez-Villaluenga C, González de Mejia E, Vidal-Valverde C. Immunoreactivity and amino acid content of fermented soybean products., J Agric Food Chem. 2008 Jan 9;56(1):99-105. 40. Zhou Y, Wang JS, Yang JQ, Lin DH, Gao YF, Su YJ, Liu Y, Zhang YJ, Zheng JJ., Peanut Allergy, Allergen Composition, and Methods of Reducing Allergenicity: A Review., Int J Food Sci. 2013;2013:909140. doi: 10.1155/2013/909140. 41. Zhou G, Chen Y, Kong Q, Ma Y, Yang S, Detoxification of Aflatoxin B1 by Zygosaccharomyces rouxii with Solid State Fermentation in Peanut Meal., Toxins (Basel). 2017 Jan 20;9(1). pii: E42. doi: 10.3390/toxins9010042. 42. Ukleja-Sokolowska N., Bartuzi Z., Epidemiologia przebiegu naturalnej alergii na białko mleka krowiego, Alergia Astma Immunologia 2015, 20 (1): 05-11. 43. Yang, W. M., Mwakatage, N. R., Goodrich-Schneider, R., Kishnamurthy, K. L., & Rababah, T. M. (2012). Mitigation of major peanut allergens by pulsed ultraviolet light. Food and Bioprocess Technology, 5(7), 2728-2738. 44. Shriner, S., Yang, W., Chung, S. Y., & Percival, S. (2011). Purified ultraviolet light reduces immunoglobulin E binding to Atlantic white shrimp (Litopenaeus setiferus) extract. International journal of environmental research and public health, 8(7), 2569-2583. 45. Grimshaw KE, King M, Nordlee JA, et al. Presentation of allergen in different food preparations affects the nature of the allergic reaction—a case series. Clin Exp Allergy 2003; 33:1581-5. 46. Miceli Sopo S, Greco M, Cuomo B, Bianchi A, Liotti L, Monaco S, Dello Iacono I., Matrix effect on baked egg tolerance in children with IgE-mediated hen's egg allergy., Pediatr Allergy Immunol. 2016 Aug;27(5):465-70. doi: 10.1111/pai.12570. Epub 2016 May 18. 47. Miceli Sopo S, Greco M, Monaco S, Bianchi A, Cuomo B, Liotti L, Iacono ID., Matrix effect on baked milk tolerance in children with IgE cow milk allergy., Allergol Immunopathol (Madr). 2016 Nov - Dec;44(6):517-523. doi: 10.1016/j.aller.2016.03.005.