

Alergeny i nie tylko: jabłko

Prof. dr hab. n. med.
Krzysztof Buczyłko

Ośrodek Dydaktyczny UM

Kierownik Centrum Alergologii
Łódź

A L E R G E N Y

Not only allergens: apple

S U M M A R Y

It was described allergic importance of known apple allergens: Mal d 1, Mal d 2, Mal d 3, Mal d 4, IFR, CCD and some other than allergic components too. Allergen-reduced plant foods and/or recombined vaccine immunotherapy might allow reduction of dietary restrictions for patients allergic to selected panallergen families.

Opisano znaczenie alergologiczne poznanych dotąd alergenów jabłka Mal d 1, Mal d 2, Mal d 3, Mal d 4, IFR, CCD jak też rolę niektórych innych niż uczuleniowe składowych. Pokarmy roślinne o zredukowanej ilości alergenów oraz/lub odczulanie rekombinowanymi szczepionkami hypoalergicznymi, mogą w przyszłości pozwolić chorym uczulonym na wybrane rodziny panalergenów na mniej restrykcyjną dietę eliminacyjną.

Buczyłko K.: Alergeny i nie tylko: jabłko. Alergia, 2013, 4: 29-32



Jabłka (*Malus species*, Rosaceae) stanowią bogate źródło składowych odżywczych jak też komponent o odmiennym działaniu, gdyż posiadają wysoki poziom polifenoli oraz szereg innych fitochemikaliów. Główne kategorie składników budulcowych jabłka to kwasy hydroksycynamonowe, dihydrochalkony, flawonoidy (glikozydy kwercetynowe), katechiny i oligomeryczne procyjanidyny jak również triterpenoidy w skórce jabłka czy antocjaniany w czerwonych owocach [1]. Ze względu na wymienione składniki jabłko może redukować ryzyko przewlekłych chorób, poprzez różne mechanizmy, w tym antyoksydacyjne czy anty- proliferacyjne.

Spożywanie jabłek i ich przetworów łączy się z korzystnym wpływem na ryzyko, markery i przyczyny raka, choroby krążenia, astmę oraz chorobę Alzheimera.

Ostatnie badania sugerują, że spożywanie jabłek może hamować postępujące z wiekiem pogorzenie funkcji poznawczych, wpływać korzystnie w cukrzycy, regulować wagę ciała, stan kości, wydolność oddechową i funkcjonowanie przewodu pokarmowego [2]. Na podstawie przytoczonych, doskonale udokumentowanych i powszechnie pozytywnych opinii botaników, naukowców z dziedziny chemii spożywczej, biotechnologii i dietetyki wydawać by się mogło, że zalecenia spożywania codziennie jabłek nie powinny mieć alternatywy, zgodnie z popularną w USA mądrością ludową „One apple a day, keep the doctor away”. A tymczasem alergolodzy szukają dziury w całym... - całym jabłku, oczywiście. Czy słusznie?

Epidemiologia

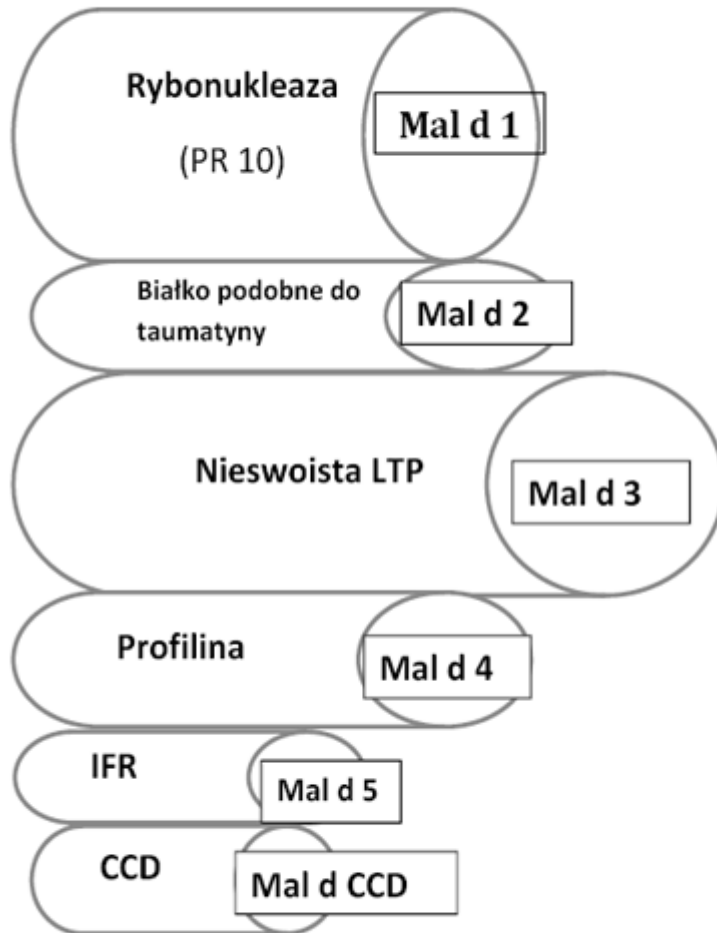
W Polsce, podobnie jak w Holandii, Austrii czy Włoszech alergia na jabłka jest chorobą łagodną. Ponad 90% reakcji ogranicza się do ustnego zespołu uczuleniowego- UZU, (w nomenklaturze angielskiej: oral allergy syndrome – OAS, u nas w kraju funkcjonuje niezbyt trafne w kontekście lokalnych objawów tłumaczenie: „zespół anafilaksji jamy ustnej-ZAJU”). Alergia pokarmowa na jabłka jest na ogół związana z objawami wziewnego uczulenia na pyłek brzozy, co wynika z nadwrażliwości na alergen główny jabłka- *Malus domestica* 1- w skrócie Mal d 1, wysoce homologiczny z alergenem głównym pyłku brzozy Bet v 1[3]. Pierwotna alergia na jabłko jest mniej częsta w krajach basenu Morza Śródziemnego, gdzie pospolite bywa uczulenie na LTP[4].

W Hiszpanii alergia ta ma zazwyczaj przebieg ciężki, w tym ponad 1/3 reakcji układowych oraz jest związana z uczuleniem na brzoskwinie, czego podstawą etio- patogenetyczną jest nadwrażliwość na Mal d 3, homolog nieswoistej proteiny transportującej lipidy (nsLTP)[3].

Białkowe komponenty uczulające jabłka

W jabłku znajduje się 6 komponent potencjalnie uczulających (rzeczywiste alergeny jabłka) osoby ze skazą atopową: **1. Mal d 1** (Rybonukleaza, proteina transportująca fitosterdy), **2. Mal d 2** (Proteina podobna do taumatyny - TLP, warunkująca słodki smak owocu), **3. Mal d 3** (Proteina transportująca lipidy- LTP), **4. Mal d 4** (Profilina- białko wiążące aktynę,), **5. Białko IFR** (Białko związane z reduktazą izoflawonu), **6. Komponenty CCD**. W literaturze za najbardziej charakterystyczne uznaje się Mal d 1, Mal d 2, Mal d 3, Mal d 4[5]. Autorski diagram na rycinie 1 przedstawia wykaz i prawdopodobne znaczenie kliniczne znanych rzeczywistych alergenów jabłka.

1 RYC. Schemat rzeczywistych alergenów JABŁKA

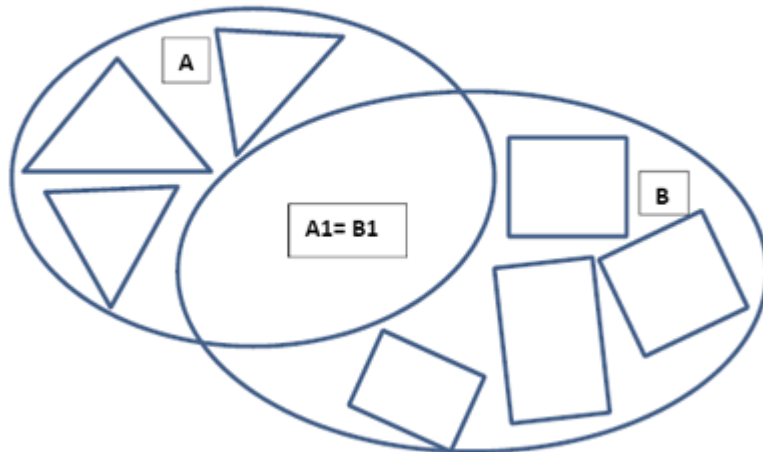


Wielkość pola figur oznacza przybliżone znaczenie alergologiczne wymienionych protein

Alergen główny jabłka Mal d 1

Mal d 1 alergen główny, w 64,5% homologiczny z panalergenem Bet v 1, należącym do 10 grupy białek związanych z patogenezą roślin (PR-10), obecnym w pyłku brzozy, może powodować OAS[6]. Dotychczas wykryto trzy izoformy alergenu głównego jabłka: w tym Mal d 1.02, izoforma, której zawartość rośnie najszybciej podczas przechowywania [7]. Pierwotną drogą alergizacji jest inhalacja pyłkiem brzozy. Charakterystyczną z praktycznego punktu widzenia cechą alergii na PR-10 jest dobra tolerancja „kupnych” soków. Kluczowym markerem jest reakcja po świeżym jabłku i dodatni PTS z pyłkiem brzozy. Komercyjne PTS z pokarmami zwykle są ujemne. Jednak objawy mogą spowodować owoce wielu Różowatych oraz orzechy, kiwi czy Apiaceae (seler, marchew, pietruszka). RAST mało znaczący, chyba, że użyjemy Bet v 1, na przykład w panelu Policheck Bet v 1,2 plus (Biocheck) lub pojedynczego oznaczania sIgE dla alergenu Bet v 1 (Allergopharma) [8]. Istnieje ogromna liczba doniesień, że z powodu krzyżowej reakcji pomiędzy Bet v 1 oraz białkami obecnymi w rozmaitych produktach roślinnych, chorzy z uczuleniem na pyłek brzozy mogą ujawniać alergię pokarmową na wiele owoców, najczęściej na jabłka, co ciekawe z wyraźnym zróżnicowaniem alergizacji od odmiany, a nawet miejsca upraw tej samej odmiany jabłoni, co tłumaczy się zmienioną zawartością Mal d 1[9]. Uważny PT Czytelnik zauważy w tym momencie, że pojęcia alergii tzw. „pokarmowej” i tzw. „wziewnej”, w znacznej mierze nakładają się zakresami. Przedstawiono to zjawisko na rycinie 2.

Uproszczony diagram wzajemnego nakładania się alergii wziewnej i pokarmowej



A – alergeny jabłka; B – alergeny brzozy,
A1=B1 wspólny panalergen z rodziny PR 10

W 2006 roku udowodniono, że stężenia Mal d 1 podczas przechowywania w różnych (z założenia optymalnych) testowych warunkach przez 5 miesięcy wzrastały od 3,5 do 8,5 razy[7]. W większości przypadków owoce z hodowli organicznych (ekologicznych) wykazują niższą zawartość Mal d 1, w porównaniu do owoców z plantacji przemysłowych (tzw. zintegrowanych). Należy jednak podkreślić, że podczas przechowywania stężenie Mal d 1 wzrasta znacząco [9]. Mal d 1 nie jest równomiernie rozłożony w jabłku. Na podstawie zbadania 32 chorych z UZU, reagujących na świeże jabłko (odmiany Pink Lady, Golden Delicious, Elise, Santana oraz Modi), uchwycono znamienne statystycznie różnice. Silniejsze odczyny u chorych powodowało nakłucie metodą punktowo-punktową jabłka z okolicy do 2 cm od szypułki, niż części środkowej owocu. Autorzy zalecają nakłuwanie punktowe świeżego jabłka obok szypułki [10]. Przy użyciu metody ELISA uchwycono znaczne różnice składu badanych odmian jabłek sięgające jak chodzi o zawartość Mal d 1 od 3,8 do 72,5 mikrogram/gram miąższu[7]. Znaczenie alergologiczne Mal d 1 jest duże w odniesieniu do lokalnych objawów ustnego zespołu uczuleniowego, często występujących u osób z pyłkownicą drzew, po spożyciu surowego miąższu jabłka.

Alergen mniejszy jabłka Mal d 2

Mal d 2, to inaczej słodkie białko podobne do taumatyny, odporne na trawienie i gotowanie (Thaumatococcus-like protein-TLP) [5]. Posiada ciężar właściwy 23 - 31 kDa, należy do grupy PR - 5, zostało wyizolowane z pokarmów, między innymi z jabłka, wiśni, truskawek i pieprzu [11]. Mal d 2, jako alergen termolabilny, homologiczny z alergenem czereśni Pru av 2, może powodować OAS, także po spożyciu przetworzonych jabłek[6]. Potwierdza to obserwacja Smole i wsp.(2008), że alergen ten pozostaje nienaruszony nawet po 2 godzinach trawienia żołądkowego, a następnie dwunastniczego, zachowując pełną zdolność wiązania IgE. Mal d 2 pozostaje niezmiennym przy ogrzewaniu do 70 stopni C przy pH neutralnym oraz kwaśnym, co oznacza dłuższe utrzymywanie się w stanie aktywnym w przewodzie pokarmowym i większą zdolność uczulania [12]. Zidentyfikowano dwie wersje genów Mal d 2 (Mal d 2.01A oraz Mal d 2.01B) [13]. Dokładne zbadanie reszt węglowodanowych Mal d 2 ujawniło ich udział w procesie wiązania IgE przez ten alergen [5]. Znaczenie alergologiczne Mal d 2 wydaje się niewielkie, równie uprawione będzie twierdzenie, że problem jest słabo zbadany.

Alergen mniejszy jabłka Mal d 3

Mal d 3, termostabilny, odporny na działanie HCL i enzymów proteolitycznych, może powodować OAS, ale także burzliwe objawy ogólnoustrojowe [6]. Mal d 3 należy do białek z grupy PR-14 – homologicznych z nsLTP [11]. Mal d 3, oporny jest na także na gotowanie [5]. Spożycie jabłka przez osobę nadwrażliwą na Mal d 3, zwłaszcza bez zdejmowania skórki z owocu, oraz gdy owoce są z odmian wczesnych i bardzo dojrzałe, może spowodować wstrząs anafilaktyczny lub inne poważne objawy układowe.

Na szczęście dłuższe przechowywanie powoduje powolny spadek zawartości LTP w jabłkach[7]. Na podstawie analizy danych oraz dedukcji wynikającej ze znanej już sekwencji aminokwasów rozpoznano wśród postaci jabłkowego nsLTP: dwa warianty Mal d 3.01 oraz 3 warianty Mal d 3.02 [13]. Znaczenie alergologiczne bardzo duże, choć dotyczy specyficznej subpopulacji alergików z nadwrażliwością na nsLTP. Mal d 3 jest klinicznie ważny przez działanie anafilaktyczne, w tym także po ugotowaniu jabłka!

Alergen mniejszy jabłka Mal d 4

Mal d 4, profilina jabłkowa, jest podatna na degradację proteolityczną [5]. Alergen mniej istotny klinicznie, zagraża niewielkiej grupie chorych, rzadziej powoduje nasilone objawy, lecz dla niektórych pacjentów może mieć znaczenie podstawowe. Wstępne podejrzenie uczulenia na ten pospolity w świecie roślin (i nie tylko!) panalergen może stanowić tzw. „uczulenie na wszystko” w testach skórnych. Niedawno scharakteryzowano genom alergenu Mal d 4 rozróżniając Mal d 4.01 A i B, Mal d 4.02 A oraz Mal d 4.03 A) [13]. Izoforma Mal d 4.0101. Dotychczas zidentyfikowano wspomagające DNA i odtworzono rekombinowaną profilinę jabłka, jako rMal d 4.0101, celem lepszej diagnostyki komponentowej. W zależności od badanej surowicy rekombinant wykazał pełne lub częściowe zhamowanie wiązania natywnej Mal d 1 w immunoblottingu. Podobnie jak komponent naturalny, był rozkładany przez enzymy trawienne w ciągu kilku sekund [14]. Znaczenie alergologiczne małe, z wyjątkiem nielicznych pacjentów silnie uczulonych na Mal d 4, bowiem panalergen profilina powoduje zazwyczaj objawy łagodne i miejscowe.

Alergen mniejszy jabłka IFR

Reduktaza izoflawonowa jest białkiem o c.wł. 33 - 35kDa, homologicznym do Bet v 5 (IFR- Isoflavone reductase -related protein). IFR jest proteiną wyizolowaną z pyłku brzozy (Bet v 5) oraz z jabłka, bananów, marchwi, kukurydzy, mango, pomarańczy, gruszki i tytoniu[11]. Ten krzyżowo reagujący mały antygen brzozy i jabłka może wywoływać u dzieci objawy zespołu atopowego zapalenia skóry [8]. Wewnętrzna budowa tej cząsteczki ujawniła obecność reduktazy izoflawonowej (IFR) oraz białka podobnego do reduktazy izoflawonowej– IRL ang. isoflavone reductase-like proteins. Skala homologii dla IFR oraz IRL wahała się od 56% wobec grochu, słodkiego groszku i kukurydzy, po 80% wobec tytoniu. Antygeny powyższe mogą być odpowiedzialne za rzadziej spotykane postacie zespołu pyłkowo-pokarmowego [15]. Znaczenie alergologiczne niewielkie lub niejasne.

Alergen glikoproteinowy jabłka CCD

Cross- reactive carbohydrate determinants (CCD) – to glikoproteiny lub węglowodany wspólne dla pyłków roślin, owoców i warzyw. Reagują ze specyficznymi IgE i wykazują zdolność do wiązania N-glikanów protein roślinnych. Wśród cząstek alergenowych występują łańcuchy glikanów wiążące IgE m.in. w pyłkach traw, pomurnika (Parietaria j.) oraz oliwkowatych), a fukoza i ksyloza są szczególnie istotne w krzyżowym wiązaniu IgE [16]. Warto dodać uwagę ogólną o CCD- mogą one nieswoiście wiązać receptor IgE i

uruchamiać reakcję alergiczną w odpowiednich komórkach immunologicznych, niejako „zastępując” jedną cząsteczkę specyficznego alergenu chorobotwórczego [18]. Znaczenie alergologiczne małe z wyjątkiem sytuacji, kiedy przeciwciała dla CCD powodują fałszywie dodatnie wyniki oznaczeń panelowych sIgE lub szczególnej nadwrażliwości niektórych osób.

Reakcje krzyżowe alergenów jabłka i innych roślin

Wykazano, że gdy zgodność sekwencyjna białek osiąga 70%, wystąpienie reakcji krzyżowej jest bardzo realne. Przy zgodności poniżej 50% zjawisko to obserwuje się rzadko [11]. Wiadomo, że najczęściej reakcje krzyżowe wywołują alergeny wspólne dla wielu źródeł, tzw. panalergeny. Wśród komponent jabłka zaliczamy do nich istotne klinicznie grupy jak: homologi głównego alergenu brzozy, profiliny, białka przenoszące lipidy, białka podobne do taumatyny [16].

Reakcje krzyżowe z Mal d 1, jako homologi PR 10, ściślej Bet v 1, wykazują w różnym stopniu wobec następujących źródeł alergenów: marchew (Dau c 1), seler (Api g 1), soja (Gly m4), orzeszki ziemne (Ara h 8), orzechy laskowe [11]. Wszystkie wymienione komponenty należą do alergenów związanych z systemem obronnym roślin, między innymi Aln g 1 (olcha), Cor a 1 (leszczyna). Jego homologi zawarte są również w owocach: Pru av 1 (wiśnia)[16]. W badaniu immunoblottingiem tylko niektóre surowice prezentowały silną reakcję z białkiem odpowiadającym Bet v 1, natomiast większość surowic z dodatnim Bet v 1 wykazała krzyżową reakcję z Mal d 1 [17]. Reakcje krzyżowe z Mal d 2 zaobserwowano wobec wiśni Pru av 2, papryki Cap a 1, kiwi Act c 2, [11]. oraz Jun a 3 (pyłek cedru japońskiego)[16 Panaszek 2010]. Homologiczne dla Mal d 3 białka transportujące lipidy mogą być przyczyną reakcji krzyżowych z Pru p 3 brzoskwini, Cor a 8 orzecha laskowego, Zea m 14 kukurydzy, Pru av 3 wiśni, Pru d 3 śliwki, Aspa o 1 szparagów, Lac s 1 sałaty, Vit v 1 winogron, Jug r 3 orzecha włoskiego, Pru ar 3 moreli [6, 11, 16]. oraz pyłku pomurnika (Par j 1), bylicy (Art v 3) czy ambrozji (Amb a 6). W grupie dzieci z alergią brzozowa oraz UZU wszystkie surowice rozpoznawały panalergen skórki jabłka Mal d 3 o ciężarze właściwym poniżej 10 kDa (nsLTP)[17]. Mal d 4, jako profilina ma zdolność reagowania z licznymi homologami w wielu źródłach. Oto klasyczne przykłady: seler- Api g 4, wiśnia- Pru av 4, marchew- Dau c 4, orzech laskowy Cor a 2, gruszka- Pyr c 4, brzoskwinia- Pru p 4, banan- Mus xp 1, ananas- Ana c 1, liczi- Lit c 1, soja - Gly m 3, orzeszki ziemne- Ara h 5, papryka- Cap a 2, pomidor- Lyc e 1, melon- Cuc m 2 [11]. Białka te wykazują podobieństwo w 70-80% wśród profilin roślinnych, z czym wiąże się zgodność sekwencji ostatnich 9 aminokwasów oraz zbliżona struktura przestrzenna. Reakcje uczuleniowe na profilinę dotyczą 20-40% osób z alergią pokarmową i alergią pyłkową [16]. Najczęściej reaguje krzyżowo pyłek brzozy (Bet v 2), leszczyny (Cor a 2), jesionu (Fra e 2). IFR jabłka. Pierwotnie mały alergen jabłka – reduktazę izoflawonową IFR wykryto w pyłku brzozy (Bet v 5), a następnie w jabłku, grochu, marchwi, bananach i innych owocach egzotycznych [15]. CCD Chorych identyfikuje się jako uczulonych na CCD (cross-reactive carbohydrate determinants - CCDs) jeśli wykazują negatywne testy skórne, lecz dodatnie wyniki IgE wobec glikoproteiny bromelainy. Nie stwierdzono uczulenia na CCD typu bromelainy w izolowanej alergii na pyłek brzozy, natomiast występowała ona u 4/17 chorych z izolowaną pyłkowicą traw, a także u 5/24 z pyłkowicą na brzozę, tymotkę i bylicę. Tego typu uczulenie na CCD może wywoływać fałszywie dodatnie IgE wobec jabłka [18]. W ostatnich dekadach uzyskano dowody, że reagujące krzyżowo determinanty węglowodanowe są zdolne do wzbudzania krzyżowych przeciwciał IgE, jednak o małej istotności klinicznej. Totem krzyżowych reakcji komponent alergiczyń jabłka reagujących krzyżowo z pokarmami roślinnymi oraz pyłkami przedstawia rycina 3.

3 RYC. Teoretyczna orientacyjna tabela epitopów molekularnych (TOTEM) jabłka w głównych reakcjach krzyżowych

Ara h 8 Arachidy	Gly m 4 Soja	Dau c 1 Marchew	Api g 1 Seler	Mal d 1 PR-10	Bet v 1 Brzoza	Cor a 1 Leszczyna
	Cap a 1 Papryka	Act c 2 Kiwi	Pru av 2 Wiśnia	Mal d 2 TLP	Jun a 3 Cedr jap	
Cor a 8 Orzech l	Pru d 3 Śliwka	Pru av 3 Czereśnia	Pru p 3 Brzos- kwinia	Mal d 3 LTP	Par j Pomurnik	Art v 3 Bylica
Pyr c 4 Gruszka	Api g 4 Seler	Pru av 2 Czereśnia	Cap a 2 Papryka	Mal d 4 profilina	Bet v 2 Brzoza	Phl p 12 Trawy
		Dau c IFR Marchew	Mus xp Banan	Mal d IFR	Bet v 5 Brzoza	
				Mal d CCD		

Inne składniki jabłka

W jednej ze starych odmian jabłoni w Chinach rozpoznano 177 składowych należących do 11 klas substancji, w tym m.in. estry, alkohole, ketony, aldehydy, kwasy, terpeny i laktony. Wiele z nich odkryto także w innych odmianach, które jednak wyraźnie różniły się między sobą, w tym zwłaszcza 7 składowych zapachowych (1-butanol, butanian etylu, 1-heksanol, heksanolan etylu, 3-octen-1-ol, octan etylu, oraz damascenon) [19]. Dla zrozumienia jak skomplikowana jest chemiczna budowa zapachu jabłka objaśnię budowę ostatniej z wymienionych substancji- damascenonu. To po prostu: 1-(2,6,6-Trimethylcyclohexa-1,3-dien-1-yl) - 2- buten-1-one, nr CAS 23696-85-7, skądinąd stosowany, jako dozwolony składnik płynu do płukania jamy ustnej[20]. Ze swej strony dodam uwagę praktyczną, że ów zarysowany świat specyficznych związków zapachowych jest często znakomicie rozróżniany przez osoby uczulone na jabłka i stanowi dla nich sygnał szkodliwości lub bezpieczeństwa danej odmiany albo nawet konkretnego owocu. Jeden z moich pacjentów, chłopiec WK lat 7 z UZU po spożyciu jabłek przygotowanych przez babcię, skarżył się ze „znowu mu dała te jabłka o mysim zapachu, po których puchnie buzia i boli brzuch...” Już w 1995 roku amerykańscy badacze z Laboratorium Immunobiochemii FDA wykazali, że największa zawartość silnie uczulającego alergenu jabłka o masie 18 kD, występuje w odmianie Golden Delicious [21]. Natomiast zupełnie niedawno wykazano, że odmiana Granny Smith posiada najniższą koncentrację wszystkich zmierzonych komponent zapachowych (estrów, aldehydów, alkoholi i terpenów) zaś odmiana Red Delicious ma ich najwięcej [22]. Nieraz zastanawiałem się,

skąd wiedział o tym wspomniany synek sadownika spod Skierniewic. Być może my, lekarze, za mało zwracamy uwagi na instynktowne wybory naszych pacjentów, narzucając im przemydłałe, niepotrzebnie restrykcyjne diety. I piszę to nie tylko w odniesieniu do odmian jabłka...

Postępowanie diagnostyczne w alergii na jabłka.

Zgodnie z klasycznym doniesieniem Dreborga i Foucarda (1983) najbardziej przydatna w praktyce oraz dająca najbardziej powtarzalne rezultaty w diagnostyce alergii na jabłko jest prosta technika punktowo- punktowa polegająca na nakłuciu świeżego jabłka lancetem do testów skórnych tuż przed nakłuciem skóry pacjenta.

Przygotowując owoc do testowania należy pamiętać, że alergen główny jabłka jest ciepłochwiejny, a w temperaturze pokojowej jego stężenie stopniowo się obniża.[23].

Pacjenci z pyłkownicą brzożową bez UZU wobec jabłka wykazują szerszą alergizację na klasyczne alergeny wziewne (roztocza, sierści, pyłek traw) niż chorzy z tą samą pyłkownicą oraz objawami UZU[24]. Informacja to może być przydatna podczas zbierania wywiadu chorobowego.

Spożycie jabłka podczas postu (w tym diety z unikaniem alergenów) może łatwiej wywołać anafilaksję, co potwierdzono próbą prowokacji doustnej poprzedzoną staranną dietą u 1/3 z grupy chorych z silną poprzednio reakcją uogólnioną po spożyciu jabłka.

Przypuszczalnie w pustym przewodzie pokarmowym wchłanianie było szybsze lub występowała większa ilość niezwiązanej pepsyny[4].

Profilaktyka i postępowanie terapeutyczne

Dotychczasowe doniesienia i zalecenia wobec pacjentów cierpiących na UZU i inne postaci alergii na jabłka odznaczały się pasywną biernością, czyli stałą, staranną, żeby nie powiedzieć przesadną, eliminacją wszelkich jabłek i ich przetworów. Z drugiej strony funkcjonowały algorytmy doraźnej pomocy farmakologicznej. Nie zalecano, jako nieskutecznej, immunoterapii krzyżowej z pyłkiem brzozy, w zasadzie nie podejmowano prób odczulania na jabłko. Przeprowadzone w Polsce badania prospektywne dały pomyślne rezultaty jak chodzi o odczulanie pyłkiem brzozy w celu leczenia objawów OAS. Wykonano immunoterapię u 27 chorych z pyłkownicą brzożową z objawami OAS (+), a wyniki oceniono po 2 -3 latach. 8 osób bez SIT stanowiło grupę porównawczą. U 59% badanych uzyskano dobry efekt (37% znacząca poprawa, 22% całkowite ustąpienie objawów), choć nie zaobserwowano redukcji sIgE ani negatywizacji PTS [25]. W innym badaniu klinicznym leczeniu poddano 40 chorych w tym 20 metodą SCIT i 20 SLIT wyciągiem brzozy (Stallergen). Po roku 15/40 osób mogło zjeść jabłko, niezależnie od użytej metody IT. Całkowitą tolerancję jabłka stwierdzono u 25% odczulanych SCIT oraz 14% po SLIT. Zmian w IgE nie było[26]. Podjęto także próby odczulania doustnego, a raczej wytwarzania tolerancji na jabłko. W grupie 40 chorych z jednoznacznie rozpoznany alergiczny nieżytem nosa i spojówek oraz ustnym zespołem uczuleniowym (OAS) po spożyciu jabłek wykonano otwartą, randomizowaną, kontrolowaną próbę kliniczną. 27 pacjentów spożywało codziennie porcje jabłka (od 1 do 128 gram), podwajając wielkość porcji co każde 2-3 tygodnie, zaś 13 badanych pozostało bez takiego leczenia. Po upływie 8 miesięcy 17/27 w grupie aktywnej oraz 0/13 w grupie placebo, tolerowało całe jabłko(wagi co najmniej 128 gram)- różnica była wysoce znamienna jednocześnie jednak analizowane zmiany parametrów immunologicznych nie osiągnęły poziomu istotności. Autorzy wnioskują, że w OAS na jabłka możliwe jest

powolne, stopniowe zwiększanie konsumpcji tego owocu. Jednak uzyskane wyniki były niestety przemijające.[27].

Metody modyfikacji alergenów jabłka

Ostatnio niemal 1/3 doniesień pod hasłem „apple allergy” w bazie PubMed dotyczy pogłębionych analiz struktur uczulających i coraz śmielszych prób interwencji w postaci genetycznej modyfikacji składu owoców w celu uzyskania odmian hypoalergiczných, zmiany sposobu ich hodowli i przechowywania, nowych technik przetwarzania itp. W celu ograniczenia niekorzystnych oddziaływań na osoby uczulone podejmowane są rozmaite próby zmiany struktury znanych alergenów jabłka. W roku 2005 opublikowano pierwsze doniesienie potwierdzające za pomocą podwójnie zaślepionej próby prowokacji pokarmowej kontrolowanej placebo (DBPCFC), że zmutowany rekombinowany główny alergen rMal d 1mut jest klinicznie hypoalergiczny, co daje nadzieję na bezpieczniejszą immunoterapię alergii pokarmowej na jabłko. Za pomocą analizy sIgE metodą RAST wykazano dwukrotne zmniejszenie reaktywności w stosunku do natywnej cząsteczki Mal d 1, w procedurze zahamowania RAST różnica ta była niemal ośmiokrotna, zaś w testach skórnych- dziesięciokrotna. Wykazano ponadto niemal dwustukrotne zmniejszenie nadreaktywności oskrzeli [28]. Kolejne badania ośrodka wiedeńskiego wykazały, że możliwe jest modulowanie właściwości wiązania IgE przez alergen poprzez podstawiania pojedynczych aminokwasów w kluczowych pozycjach, co w przyszłości może stać się użyteczne dla leczenia alergii pokarmowych związanych pyłkiem brzozy, które nie poddawały się odczulaniu dotychczasowymi szczepionkami brzozowymi[29]. Celem pracy grupy badaczy holenderskich było obniżenie ekspresji Mal d 1 w jabłoniach poprzez tzw. interferencję RNA. Zamiar ten powiódł się, co wzmocniło nadzieje na wyprodukowanie hypoalergiczných jabłek poprzez wyciszenie genu dla Mal d 1[30]. Jednak do dzisiaj, mimo upływu około 8 lat, wciąż nie ma na rynku rzeczywiście nieuczulających jabłek.

Podsumowanie.

Jabłka, pomimo wielu zalet prozdrowotnych, mogą silnie uczulać, lecz w większości przypadków powodują jedynie niewielkie objawy miejscowe. Standaryzowane testy wziewne, wnikliwa analiza skarg i wyborów dietetycznych pacjenta oraz diagnostyka komponentowa, pozwalają w większości przypadków opanować alergię na jabłka bez farmakoterapii oraz bez nazbyt restrykcyjnej diety hypoalergiczných, □

Adres korespondencyjny autora: Ośrodek Dydaktyczny Uniwersytetu Łódzkiego - NZOZ Centrum Alergologii, 90-550 Łódź, ul. Kopernika 67/69

www.alergologia.com.pl; email: buczylko@rubikon.pl

Pracę nadesłano 2013.12.11

Zaakceptowano do druku 2013.12.12

Konflikt interesów nie występuje.

Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)