

Alergia pokarmowa – rola czynników genetycznych i środowiskowych

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

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

Kierownik Pracowni:
Dr hab. Aleksandra
Szczepankiewicz

Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. Anna Bręborowicz

G E N E T Y K A - N O W O Ś C I

Food allergy – the importance of genetic and environmental factors

S U M M A R Y

Food allergy has become a significant health problem, and the recent epidemiological studies demonstrate increasing prevalence, in particular in infants and children. The current estimates for food intolerance with allergic background report 5-8% in children and 1-5% in adults. The crucial role in disease etiology play genetic predisposition and environmental risk factors, whereas epigenetic regulations mediate interaction between genes and environment thus modifying disease risk. Candidate gene studies have identified several genes involved in the pathogenesis of food allergy and these include: HLA, CD14, FOXP3, STAT6, SPINK5 and IL-10. Among important environmental risk factor diet and lifestyle have been mentioned. For epigenetic changes the most crucial are prenatal and perinatal periods, and the maternal diet is mentioned among analyzed environmental modifiers. The present work summarizes the studies on genetic and environmental risk factors in food allergy until now as well as the role of epigenetic changes in disease susceptibility.

Alergia pokarmowa staje się coraz większym problemem zdrowotnym, a najnowsze badania epidemiologiczne wskazują na rosnącą zachorowalność, zwłaszcza u niemowląt i dzieci, obecnie szacuje się, że w powodu nietolerancji pokarmowej o podłożu alergicznym cierpi ok. 5-8% dzieci i 1-5% dorosłych. W etiopatogenezie istotne jest uwarunkowanie genetyczne oraz wpływ środowiskowych czynników ryzyka, a modyfikujący wpływ na rozwój choroby mają regulacje epigenetyczne, które pośredniczą w oddziaływaniach między genami a środowiskiem. Badania genów kandydujących pozwoliły na identyfikację szeregu genów zaangażowanych w etiopatogenezę alergii pokarmowej m.in. HLA, CD14, FOXP3, STAT6, SPINK5 i IL-10. Wśród środowiskowych czynników ryzyka do najistotniejszych należą dieta dziecka oraz styl życia, natomiast szczególnie istotny w regulacji epigenetycznej jest

okres prenatalny i okołourodzeniowy, a jednym z najczęściej badanych czynników środowiskowych (pochodzących od matki) jest dieta matki w okresie ciąży. Niniejsza praca podsumowuje dotychczasowe odkrycia w zakresie badań nad genetycznymi i środowiskowymi czynnikami ryzyka w rozwoju alergii pokarmowej, jak również badania nad rolą zmienności epigenetycznej w etiologii choroby.

Szczepankiewicz A.: Alergia pokarmowa – rola czynników genetycznych i środowiskowych. *Alergia*, 2014, 1: 15-17



Alergia pokarmowa dotyka coraz większej liczby dorosłych i dzieci urastając do rangi problemu zdrowotnego na całym świecie. Najnowsze badania epidemiologiczne, przeprowadzone w oparciu o złoty standard dla weryfikacji alergii pokarmowej tj. prowokację alergenem pokarmowym, wskazują na rosnącą zachorowalność u niemowląt [1-3], a uczulenie na pokarmy dotyczy 5-8% dzieci i 1-5% dorosłych. Na ryzyko rozwoju choroby wpływają oddziaływania między predyspozycją genetyczną a czynnikami środowiskowymi [4]. Potwierdzeniem istotnego udziału czynników genetycznych w etiopatogenezie alergii pokarmowej były obserwacje akumulacji przypadków alergii pokarmowej w rodzinach oraz ich współwystępowanie z innymi chorobami atopowymi, natomiast dodatni wywiad rodzinny jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju choroby [5-7].

Badania bliźniąt wykazały znacznie wyższą zgodność występowania uczulenia pokarmowego w przypadku bliźniąt jednojajowych w porównaniu z dwujajowymi, a obliczona odziedziczalność wynosi ok. 80% [8, 9].

Obecnie dużo uwagi poświęca się roli oddziaływań genetyczno-środowiskowych, w których pośredniczą modyfikacje epigenetyczne czyli dziedziczne zmiany w ekspresji genu niezależne od zmian w sekwencji DNA [10].

Czynniki genetyczne

Badania genów kandydujących pozwoliły na identyfikację szeregu genów zaangażowanych w etiopatogenezę alergii pokarmowej. Zakłada się, że geny istotne w rozwoju alergii pokarmowej mogą obejmować również geny związane z występowaniem innych chorób o podłożu atopowym takich jak astma czy atopowe zapalenie skóry.

23798.jpg

Badania asocjacyjne przeprowadzone do tej pory wykazały udział kilku genów (HLA, CD14, FOXP3, STAT6, SPINK5 i IL-10) w patogenezie alergii pokarmowej.

W badaniu nad udziałem genu HLA w alergii pokarmowej wykazano związek alleli HLA-DRB1, HLA-DQB1 i HLA-DPB1 z alergią na orzeszki ziemne [11], co jednak nie zostało potwierdzone przez najnowsze badanie [12].

Gen CD14 koduje receptor wiążący ligandy pochodzenia mikrobiologicznego pośrednicząc w reakcjach odporności wrodzonej.

W badaniu asocjacyjnym przeprowadzonym przez Dreskina i wsp. [13] wykazano związek wariantów genu CD14 z alergią pokarmową na orzeszki ziemne oraz podwyższonym stężeniem alergenowo swoistych IgE. Związek polimorfizmów tego genu z alergią pokarmową na białko mleka zaobserwowano również w badaniu Bieli i wsp. [14]. Natomiast w badaniu Campos i wsp. [15] nie potwierdzono związku polimorfizmów tego genu z alergią pokarmową w populacji japońskiej.

Gen FOXP3 koduje czynnik transkrypcyjny zaangażowany w różnicowanie i stabilizację limfocytów T regulatorowych, odpowiedzialnych m.in. za indukowanie tolerancji pokarmowej [16].

Kohortowe badanie asocjacyjne przeprowadzone w populacji holenderskich dzieci wykazało związek polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNP) w genie FOXP3 a podwyższonym stężeniem IgE oraz alergią wyrażoną m.in. uczuleniem na pokarmy takie jak jaja i mleko [17]. Związek polimorfizmów tego genu z alergią na jaja i mleko potwierdzono również w populacji polskiej [18].

STAT6 pośredniczy w transdukcji sygnału w komórkach, aktywując m.in. transkrypcję IL-4 i IL-13, cytokin produkowanych przez limfocyty Th2, związane z fenotypem alergicznym.

Wykazano, że czynnik STAT6 stymuluje produkcję eozynofiliów, zwłaszcza w przewodzie pokarmowym, co potwierdza jego udział w alergii [19]. W badaniu asocjacyjnym Amoli i wsp. wykazano związek polimorfizmów genu STAT6 z alergią na orzeszki ziemne [20].

Gen SPINK5 koduje białko będące inhibitorem proteaz serynowych jest zlokalizowany na chromosomie 5q, w obrębie grupy genów związanych z fenotypem alergicznym.

Udział genu SPINK5 w patogenezie alergii pokarmowej zasugerowano w badaniu Kusunoki i wsp. [21], w którym wykazano związek polimorfizmów SPINK5 z zaburzonym działaniem nabłonka, zwłaszcza przewodu pokarmowego, ułatwiając tym samym przenikanie alergenów pokarmowych przez nabłonek.

Dla genu interleukiny 10 (IL-10) przeprowadzono kilka badań asocjacyjnych, w których wykazano związek z alergią pokarmową m.in. na białko mleka [22], owoce morza [23] oraz na kilka alergenów pokarmowych w populacji japońskiej [24].

Należy podkreślić, że związek wymienionych genów z alergią pokarmową i ciężkością choroby opublikowano w pojedynczych badaniach, konieczne są zatem badania replikacyjne na niezależnych populacjach by zweryfikować ich udział w rozwoju alergii pokarmowej.

Oprócz klasycznych badań asocjacyjnych pojedynczych genów kandydujących, w ostatnim czasie stosuje się kompleksowe metody badań genetycznych tzw. badania w skali całego genomu (ang. genome wide association studies, GWAS), które z powodzeniem wykorzystano do identyfikacji genów związanych z astmą. Niestety, do tej pory nie przeprowadzono badań GWAS w alergii pokarmowej, prawdopodobnie z uwagi na niewielką do niedawna częstość choroby (ok. 5%), co utrudnia zebranie dużej, informatywnej populacji do badania.

Z uwagi na współwystępowanie alergii pokarmowej z atopowym zapaleniem skóry (35-80% chorych na AZS ma objawy alergii pokarmowej) [25] w badaniach genetycznych analizowano również geny kandydujące w atopowym zapaleniu skóry.

Wykazano związek kilku genów (SPINK5, CD14, IL-10, IL-13, GSTP1) z występowaniem AZS i alergii pokarmowej.

Wykazano, że wymienione geny są związane z występowaniem atopowego zapalenia skóry, natomiast do tej pory nie przeprowadzono badań potwierdzających ich udział w alergii pokarmowej, niezależnie od atopowego zapalenia skóry.

Czynniki środowiskowe

W alergii pokarmowej, podobnie jak w przypadku innych chorób złożonych, istotny wpływ na ostateczny fenotyp mają czynniki środowiskowe, które, oddziałując z określonymi czynnikami genetycznymi, mogą modyfikować ryzyko zachorowania. Do najistotniejszych czynników środowiskowych w alergii pokarmowej zalicza się dietę oraz styl życia.

Przykładem takich oddziaływań jest wpływ polimorfizmu w genie GSTP1 na rozwój uczulenia alergicznego w odpowiedzi na ekspozycję na alergeny wziewne i pokarmowe [26].

W badaniu populacyjnym HealthNuts wykazano asocjację między alergią na jajko a wiekiem niemowlęcia w momencie wprowadzenia do diety jajka – wczesne wprowadzenie jajka do diety (4-6 miesięcy) zapobiegało rozwojowi alergii na ten pokarm, w porównaniu z późniejszym wiekiem wprowadzenia jajka do diety (10-12 miesięcy) [27].

Zmniejszone ryzyko rozwoju alergii pokarmowej zaobserwowano również w badaniu populacji szwedzkich dzieci, które zaczęły wcześniej przyjmować suplementy witamin (przed ukończeniem 4 roku życia) [28].

Najnowsze badanie dotyczące wpływu diety kobiety ciężarnej na rozwój alergii u dziecka wykazało, że spożywanie orzeszków ziemnych, pszenicy oraz mleka w pierwszym trymestrze ciąży zmniejsza ryzyko reakcji alergicznej u dzieci 8-letnich: spożywanie orzeszków ziemnych zmniejsza ryzyko alergii pokarmowej na ten alergen, spożywanie mleka zmniejsza ryzyko astmy i alergicznego nieżytu nosa, natomiast zwiększone spożywanie pszenicy zmniejsza ryzyko atopowego zapalenia skóry [29].

Badanie to potwierdziło znaczący wpływ diety matki we wczesnym okresie ciąży na występowanie alergii i astmy u dziecka.

Istotną rolę w rozwoju chorób alergicznych, w tym alergii pokarmowej, odgrywa również dieta niemowlęcia. W badaniu Roudit i wsp. [30] zaobserwowano, że duże zróżnicowanie diety niemowlęcia w pierwszym roku życia istotnie zmniejsza ryzyko chorób alergicznych takich jak alergia pokarmowa i astma w wieku 6 lat, poprzez zwiększenie ekspresji genu kodującego czynnik transkrypcyjny Foxp3, będący markerem limfocytów T regulatorowych, istotnych w rozwoju tolerancji immunologicznej w obrębie układu pokarmowego.

Epigenetyka

Wiele dowodów wskazuje na okres prenatalny i okołourodzeniowy jako szczególnie istotny w regulacji epigenetycznej. Jednym z najczęściej badanych czynników środowiskowych (pochodzących od matki) jest dieta matki w okresie ciąży, czynnik ryzyka w alergii pokarmowej. Dieta może modyfikować metylację DNA np. ograniczone spożywanie metioniny w okresie ciąży prowadzi do zmian metylacji DNA dziecka, natomiast dieta obfitująca w kwas foliowy, witaminę B12, cholinę i betainę, donory grup metylowych, zwiększa globalną metylację DNA, modyfikując ryzyko rozwoju alergii [31]. Wykazano również, że znaczne niedożywienie w okresie ciąży prowadzi do zmiany metylacji w genie czynnika insulinopodobnego 2 (IGF2), która utrzymuje się przez całe życie [32].

W kilku badaniach wykazano, że pierwszym etapem regulacji różnicowania dziewiczych limfocytów Th, kluczowych w rozwoju alergii, są zmiany w metylacji DNA prowadzące do zmian strukturalnych chromatyny, m.in. w obrębie genów IL-4 oraz IFN γ . Zmiany te prowadzą do zaburzenia równowagi między populacją limfocytów Th1 i Th2, zwiększając liczbę tych ostatnich, związanych z profilem alergicznym [33]. Ponadto, regulacje epigenetyczne odgrywają również istotną rolę w różnicowaniu limfocytów T

regulatorowych, poprzez regulację poziomu ekspresji genu FOXP3 za pomocą zmian w metylacji DNA [34]. W przypadku alergii dziecka zmiany w metylacji obserwuje się już we krwi pępowinowej od matek chorujących na alergię [35] lub pod wpływem diety (nadmierna podaż kwasu foliowego w trzecim trymestrze ciąży) [36]. Niestety do tej pory nie opublikowano wyników badań analizujących wpływ modyfikacji epigenetycznych na rozwój alergii pokarmowej.

Podsumowanie

Obecnie trwają badania mające na celu identyfikację mechanizmów, które poprzez genetyczne i środowiskowe czynniki ryzyka prowadzą do rozwoju tej choroby. Wspomniane badania wskazują na istotny udział zarówno predyspozycji genetycznej jak i modyfikującego wpływu środowiska. Kluczowe w tym względzie są również zmiany epigenetyczne, pośredniczące we wzajemnych oddziaływaniach między genami a środowiskiem w rozwoju fenotypu chorobowego. Brakuje natomiast kompleksowych badań genetycznych (GWAS) oraz analiz genetyczno-środowiskowych, które pomogą zidentyfikować nowe szlaki biologiczne istotne w patogenezie alergii pokarmowej, stwarzając możliwość opracowania nowych metod prewencji i terapii w przyszłości.



Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Aleksandra Szczepankiewicz, Pracownia Badań Komórkowych i Molekularnych Kliniki Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej, UM, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań

Pracę nadesłano 2014.03.10

Zaakceptowano do druku 2014.03.12

Konflikt interesów nie występuje.

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)