

Charakterystyka wybranych alergenów zwierząt

Dr hab. n. med.
Radosław Gawlik

Katedra i Klinika Chorób
Wewnętrznych, Alergologii,
Immunologii Klinicznej
Śląskiego UM w Katowicach.

Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. n. med. Barbara
Rogała

T E R A P I A

Animal allergens and allergy

S U M M A R Y

In recent years we observe growing number of pets in homes and increasing contacts with animals. There are many cases of allergy to different animals. Characteristic of animal allergens is presented. We stressed on importance of animal allergens cross-reactivity.

Wzrasta liczba oraz częstość naszych kontaktów ze zwierzętami . Wraz z tym zjawiskiem obserwujemy występowanie uczulenia na różne zwierzęta. W artykule przedstawiono charakterystykę alergenów najczęściej towarzyszących człowiekowi zwierząt. Podkreślono znaczenie reakcji krzyżowych pomiędzy alergenami różnych gatunków.

Gawlik R.: Charakterystyka wybranych alergenów zwierząt, 2008, 4: 18-20

Choroby alergiczne należą do najczęstszych i najbardziej dynamicznie szerzących się chorób cywilizacyjnych. Przyczyną ich rozwoju jest uczulenie na liczne alergeny. Pośród nich istotną rolę zajmują alergeny zwierząt z którymi stykamy się w naszym życiu zawodowym i prywatnym. Co prawda narażenie na kontakt zawodowy ze zwierzętami zdecydowanie zmniejszył się lecz wyraźnie wzrasta ilość i rodzaj zwierząt które hodujemy we własnych domach dla przyjemności. Stąd też uczulenie na sierść psa bądź kota stanowią częstą przyczynę chorób zwłaszcza u dzieci. Ocenia się, że 4 -10% populacji ogólnej jest uczulona na alergeny psa lub kota, wśród osób atopowych wartości te są 3-krotnie wyższe. Obecnie ocenia się, że ok. 8 mln. Amerykanów jest uczulonych na antygen kota, mimo że 1/3 z nich kota nie posiada. Najczęściej obserwuje się występowanie astmy, nieżytu alergicznego nosa, pokrzywki. Poza leczeniem farmakologicznym nieraz sięgamy w leczeniu po sprawdzoną w innych alergiach immunoterapię alergenową. Wszystkie powyższe fakty skłoniły badaczy do poszukiwania i opisanie alergenów odpowiadających za występowanie, wywołanych kontaktem ze zwierzętami objawów.

Najczęstszymi zwierzętami domowymi są koty, psy, chomiki, świnki morskie, myszy, szczury, rybki akwaryjne, ptaki. Duże zwierzęta takie jak konie, kozy, krowy, drób mimo że trzymane w pomieszczeniach gospodarczych także mogą być przyczyną wystąpienia alergii. Liczba zwierząt trzymanyh w domach przez mieszkańców USA wzrosła i sięga aktualnie ok.100 milionów co implikuje większe prawdopodobieństwo kontaktu z nimi przez osoby uczulone, a nie posiadające w swym mieszkaniu zwierząt.

Należy zaznaczyć , że 52% cierpiących na objawy alergii na zwierzęta nie posiada zwierząt.

Głównymi źródłami alergenów są białka zawarte w ślinie, naskórku i moczu zwierząt. Sierść zwierząt rzadko jest alergenem, ale stanowi dobry środek transportowy dla innych alergenów (wydzieliny gruczołów potowych, śliny, moczu). W ostatnich 20 latach udało się poznać budowę większości alergenów zwierzęcych, ich właściwości immunogenne oraz rozmieszczenie w środowisku. Wynika z tego obserwacja, że większość zidentyfikowanych dotychczas alergenów zwierząt należy do rodziny białek nazywanych lipokalinami. Alergeny zwierząt są odpowiednio duże aby tak jak inne pełne alergeny indukować swoistą odpowiedź IgE zależną. Ich budowa może odgrywać rolę w modulowaniu odpowiedzi immunologicznej z dominacją odpowiedzi Th2.

Alergeny kota

Występują powszechnie, są spotykane w wielu miejscach, nawet tam gdzie koty nie przebywają, alergen przenoszony jest na ubraniach właściciela kota. Alergeny kota są najlepiej i najczęściej badanymi alergenami zwierząt, ich budowa, właściwości aerodynamiczne, rozmieszczenie w środowisku oraz związek z rozwojem chorób alergicznych i astmy zostały w znacznym stopniu już poznane. Wiele badań skupiło się na analizie immunologicznych efektów ekspozycji na alergen kota, oraz immunoterapii ekstraktami alergenów kota.

Główny alergen kota Fel d1 został po raz pierwszy opisany jako „Cat-1” w 1970 roku przez Ohmana (1).

Fel d1 jest ważącym 17kd heterodimerem złożonym z dwóch, 70 i 90-92 aminokwasowych łańcuchów peptydowych połączonych mostkiem dwusiarczkowym. W warunkach naturalnych dwa z heterodimerów łączą się tworząc ważącą 39 kd glikoproteinę (2). Przeciwciała skierowane przeciwko alergenowi Fel d1 znajdujemy w surowicy 95% osób uczulonych na kota (3). Pomimo dobrze poznanej budowy strukturalnej Fel d1 biologiczna rola tego głównego alergenu pozostaje nieznana. Fel d1 stanowi 60-90% całkowitej aktywności alergenowej, antygenów kota. Wydzielany alergen gromadzi się w znacznej ilości w kurzu domowym, gdzie stwierdza się jego stężenie rzędu 3000 µg/g kurzu. Już niewielkie stężenie Fel d 1 do 2 µg/g wiąże się z wywołaniem uczulenia (4).

Stwierdzono, że głównym źródłem Fel d I są gruczoły łojowe skóry kota oraz jego ślina. Poziomy alergen Fel d I obecne w ślinie są uważane za niskie w porównaniu z tymi na skórze.

Samce kotów mają w skórze więcej gruczołów łojowych, a więc są bardziej alergizujące niż samice. Produkcja Fel d1 podlega kontroli hormonalnej. Dowiedziono, że kastracja samców powoduje istotne zmniejszenie zarówno ilości łaju jak i Fel d I na skórze kota (5). Poznano zarówno sekwencje cDNA jak i sekwencje genomu dla Fel d1.

Łańcuch 1 Fel d1 wykazuje 25 % podobieństwo do uroglobiny królika oraz białka wydzielanego przez ludzkie komórki Clara.

Kolejnym alergenem kota Fel d2 jest albumina o ciężarze cząsteczkowym 66 Kd, która wywołuje objawy u 20% uczulonych na alergeny kota, a jedynie niewielu chorych jest uczulonych wyłącznie na ten alergen.

Cystatyna (należy do grupy inhibitorów proteazy cysteinowej)- Fel d3 wywołuje odpowiedź IgE zależną u 10% uczulonych na kota.

Antygen Fel d 4 należy do rodziny lipokalin jak większość głównych alergenów zwierząt domowych (6). U 62.96% uczulonych na kot wykrywa się sIgE skierowane przeciw Fel d 4

, stężenia te są niskie.

Fel d 5 immunoglobulina A o ciężarze 400 kd (7) . Wykazano w surowicy 38% uczulonych na kota przeciwciała skierowane przeciwko kociemu IgA tj. Fel d 5.

Fel d 5 immunoglobulina M o ciężarze cząsteczkowym 800-1000 kd. Występuje w surowicy zwierząt. Badanie ELISA wykazało ścisłą korelację między IgE zależną odpowiedzią uczulonych na kota chorych na Fel d5 i Fel d6

W najbliższej przyszłości przygotowane rekombinowane alergeny Fel d1 oraz albuminy , zastępując ekstrakty alergenów kota, mogą służyć do pełnej i wiarygodnej diagnostyki alergii na kota (8).

Alergeny psa

W naskórku, ślinie i surowicy psów znaleziono około 20 mających znaczenie kliniczne alergenów. Nie wyklucza się występowania alergenów specyficznych dla rasy, znaczenie kliniczne tych antygenów dotychczas jednak nie jest poznane.

Głównymi alergenami psa są Can f 1 ważący 16 kd oraz Can f 2 ważący 18 kd będący lipokalinami. Obydwa alergeny główne wywołują odpowiedź IgE zależną u odpowiednio 75% i 72,5% uczulonych na psa.

Jedna czwarta uczulonych reaguje na ważącą 66 kd albuminę (9). Średnie stężenie Can f 1 w domach w których żyje pies wynosi 120mc g/g kurzu, należy zaznaczyć zmierzono w tych domach 10000 µg/ g kurzu. W domach bez psa alergen Can f 1 jest też obecny i jego stężenie wynosi poniżej 10 µg/g kurzu, średnio 3 µg/g (10).

Can f 3 jest albuminą surowiczą wykrywana w naskórku, ślinie i krwi psa.

Przeprowadzone badania sekwencji aminokwasów albuminy psa wykazały dużą homogenność z albuminami zwierząt i człowieka dowodząc tym samym dużej reaktywności krzyżowej między albuminami. Rekombinowana albumina psa reagowała zarówno z surowicą uczulonych na albuminę psa jak i kota, myszy i monoklonalnymi przeciwciałami skierowanymi przeciw ludzkiej albuminie. Dowodzi to obecności podobieństwa epitopów albuminy pochodzącej od wymienionych zwierząt oraz od człowieka (11).

Niedawno wykryto w sierści kilku gatunków zwierząt białko zbliżone do alergenu kota , które nazwano Fel d 1-like allergen, a które mogłoby być odpowiedzialne podwójnie pozytywne na psa i kota wyniki badań laboratoryjnych. Znaczenie kliniczne obserwowanego uczulenia krzyżowego wymaga dalszych badań.

Gryzonie

Dotychczas były głównie przyczyną dolegliwości u pracowników laboratoriów, wraz z rozpowszechnieniem się hodowli w warunkach domowych objawy alergii wywołane kontaktem z chomikami, świnkami morskimi, szczurami są coraz częściej zgłaszane przez naszych chorych. W przypadku pracowników laboratoriów występowanie objawów było proporcjonalne do wielkości narażenia (12). Pracownicy mający regularny kontakt ze zwierzętami laboratoryjnym częściej są na nie uczuleni. Rozległe japońskie badanie epidemiologiczne obejmujące ponad 5000 pracowników laboratoriów wykazywało występowanie objawów alergicznych u 26% mających kontakt z myszami, u 25% ze szczurami, u 31% ze świnkami morskimi, 30% z królikami, 26% z chomikami, 30%

z kotami, 25% z psami i u 24% z małpami (13). Główne źródło alergenów tych zwierząt stanowi mocz. Zawarte w nim alergeny powodują objawy ze strony dróg oddechowych oraz skórne. Główne alergeny tych zwierząt należą do grupy lipokalin tj białek o ciężarze od 16 do 20 kd wykazujących homologię jedynie w ok. 25% budowy łańcucha aminokwasów lecz posiadające 3 wspólne strukturalnie regiony, które odpowiadają za wiązanie ligandów.

Alergeny szczura

Główny alergen Rat n 1 jest lipokaliną występującą w moczu zwierzęcia. Alergen ten wywołuje odpowiedź podobną do tej która wywołuje inny alergen zwierzęcy a mianowicie należący do lipokalin alergen krowy Bos d 2. Przeprowadzone badania amerykańskie wykazały obecność alergenu Rat n 1 w kurzu 33% miejskich mieszkańców. Występował on często w domach , w których stwierdzano obecność myszy (14). Szczur buduje swoje gniazda w odległości 30 do 50 m od źródeł pożywienia, co zapewnia mu bezpieczeństwo. Wśród uczestniczących w badaniu 21 % było uczulonych na sierść szczura. Uczulenie to nie wiązało się z obecnością szczura w mieszkaniu ani z wielkością ekspozycji. Inaczej niż w laboratoriach gdzie wielkość uczulenia zależała od wielkości narażenia. Wykazano równocześnie większą częstość występowania astmy u mieszkańców zarówno uczulonych jak i posiadających w domu szczura.

Alergeny świnki morskiej

Pomimo znanych wielu przypadków alergii na sierść świnki morskiej jako zwierzęcia laboratoryjnego oraz domowego niewiele było wiadomo o właściwościach jej alergenów. Dopiero w 2002 roku Fahlbusch i wsp. opisali główny alergen świnki morskiej Cav p 1 (15) . Alergen ten znajduje się głównie w sierści oraz moczu zwierząt, wiąże feromony uwalniane z moczu samców. Feromony te wpływają na seksualne zachowanie samic. Jego ciężar cząsteczkowy wynosi 20 kd, może tworzyć dimery. Sekwencja aminokwasów alergenu jest w 57% identyczna z sekwencją z MUP (major urinary protein), białkiem należącym do lipokalin. Pomimo tego podobieństwa badania immunologiczne nie wykazały podobieństwa alergenowego z antygenami obecnymi w moczu innych zwierząt (myszy, szczura,kota). Zbliżone właściwości fizykochemiczne Cav p 1 do alergenów innych gryzoni a także częściowa homologia z alergenem myszy Mus m 1 nie zmieniają faktu , że główny alergen świnki morskiej jest immunologicznie całkowicie niezależnym alergenem.

Drugim alergenem Cav p 2 jest glikoproteina o ciężarze 17 kd należąca jak większość alergenów zwierząt do rodziny lipokalin. Jego obecność stwierdzono w naskórku świnki morskiej. Końcowych 15 aminokwasów wykazuje w 69% homogenność z alergenem naskórka krowy Bos d 2. Obydwa alergeny świnki morskiej wykazują między sobą reakcje krzyżowe.

Alergeny myszy

Głównym alergenem jest prealbumina Mus m 1 należąca podobnie jak inne alergeny zwierzęce do rodziny lipokalin. Występuje w moczu i sierści myszy. Drugim alergenem jest Mus m2, albumina obecna w surowicy oraz w naskórku i sierści myszy. Obydwa alergeny są bardzo drobne o wymiarach 0,4 do 10 µm przez co są bardzo lotne penetrując z łatwością do drobnych dróg oddechowych człowieka (16). Phipatanakul i wsp. w dużym badaniu epidemiologicznym wykazali , że 18% dzieci żyjących w centrach miast jest uczulonych na sierść myszy, a w aż 95% mieszkań znaleziono ślady przebywania myszy. Wynika to ze zwyczajów myszy , które budują gniazda blisko magazynów pożywienia tj w obrębie mieszkań. Narażenie na Mus m 1 w stężeniu powyżej 1,6 µg/g kurzu wiązało się z rozwojem uczulenia na alergen myszy (17).

Narażenie na alergen myszy we wczesnym okresie życia tj 2-3 miesiącu zwiększa ponad dwukrotnie ryzyko wystąpienia świstów oraz atopii w wieku szkolnym. W kontekście alergii na sierść myszy poza środowiskiem laboratoryjnym autorzy podkreślają po raz pierwszy związek wielkości uczulenia z przebiegiem i ciężkością astmy (18).

Alergeny chomika

Alergen Cri c obecny jest w moczu , surowicy. Najczęściej objawy alergiczne oraz napady duszności wywołuje odmiana karłowata chomika, chomik dżungarski oraz chomik syberyjski.

U osób uczulonych do rozwoju astmy dochodzi po około 16 miesiącach kontaktu z chomikiem (19).

Należy zaznaczyć , że stosowane do diagnostyki ekstrakty alergenowe chomika pochodzą od chomika syryjskiego i europejskiego.

Kolejnym antygenem wykrytym u chomika jest Pho s obecny w ślinie i odpowiedzialny za reakcje alergiczne wywołane ugryzieniem przez tego gryzonia (20). Alergen wykazuje niewielką reakcję krzyżową z alergenem roztoczy kurzu domowego Der p1.

Badania własności antygenowych głównych alergenów uzyskanych od trzech gatunków chomików mianowicie europejskiego, dżungarskiego i odmiany złotej najpopularniejszego w Polsce chomika syryjskiego wykazało znaczne zróżnicowanie. Obserwacja ta może wyjaśniać dlaczego wśród chorych reagujących dusznością na kontakt z chomikiem tylko u 60% wykrywane są przeciwciała IgE dla chomika (21).

Alergeny konia

Źródłem alergenów wziewnych u konia są naskórek, pot, oraz włosie. Alergeny konia są białkami o częstotliwości od 10 do 75 kd. Zidentyfikowano 5 alergenów konia. Głównym alergenem konia jest Equ c 1 ważąca 25 kd kwaśna glikoproteina syntetyzowana w wątrobie oraz gruczołach ślinowych (22).

Pozostałe antygeny Equ c2 (17kD) i Equ c3 (16kD) zostały izolowane z końskiego potu. (23). Uczulenie na te alergeny było przyczyną reakcji anafilaktycznej u dziewczynki uczestniczącej zimą w kuligu (24). Alergeny konia należą do rodziny lipokalin wykazując homologię z różnymi alergenami innych zwierząt np. krowy, gryzoni.

Wśród hodowców koni funkcjonuje pogląd , że niektóre rasy koni np. baszkirska są bezpieczne dla osób uczulonych , gdyż nie wydzielają alergenów . Niestety badania zawartości alergenów poszczególnych ras koni nie potwierdziły tej obiegowej opinii (25).

Znajomość alergenów zwierząt wiąże się ściśle z możliwością wprowadzenia ich do badań diagnostycznych i rozszerzenia palety uczuleń ,które mogą być prawidłowo i dokładnie rozpoznane. Standaryzacja alergenów gwarantuje bezpieczną i skuteczną diagnostykę oraz terapię chorób alergicznych wywołanych alergenami zwierząt. W tej grupie alergenów większość należy do rodziny lipokalin. Źródło pozyskania alergenów (sierść, mocz, naskórek) wpływa w znaczącym stopniu na skład białek i alergenowy ekstraktu.

Nie bez znaczenia pozostaje wiek oraz płeć zwierzęcia. Można przyjąć ogólnie , że młode zwierzęta posiadają mniej alergenu głównego niż stare, lecz są bardziej bogate w albuminę. Podobnie samce są źródłem większej liczby oraz ilości alergenów.

W przyszłości należy dalej porządkować nazewnictwo alergenów, poszukiwać odpowiednich źródeł pozyskiwania alergenów. Należy oczekiwać większej dostępności kolejnych rekombinowanych alergenów pochodzenia zwierzęcego.

activity of affinity purified Fel d 1 and of Fel d 1-depleted extract. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:778-86. 3. Lowenstein H, Lind P, Weeke B. Identification and clinical significance of allergenic molecules of cat origin. *Allergy* 1985;40:430-7. 4. Platts-Mills TAE, Vervloet D, Thomas WR I wsp. Indoor allergens and asthma: report of the Third International Workshop. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:S1-24. 5. Zielonka TM, Charpin D, Berbis PH i wsp. Effects of castration and testosterone on Fel d 1 production by sebaceous glands of male cats. I. Immunologic assessment. *Clin Exp Allergy* 1994;12:1169-73. 6. Smith W, Butler AJ, Hazell LA, Chapman MD I wsp. Fel d 4, a cat lipocalin allergen. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:1732-1738. 7. Adedoyin J, Gronlund H, Oman H, Johansson SG, van Hage M. Cat IgA, representative of new carbohydrate cross-reactive allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119 :640-645. 8. van Ree R, van Leeuwen WA, Bulder I, Bond J, Aalberse RC. Purified natural and recombinant Fel d 1 and cat albumin in vitro diagnostics for cat allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:1223-30. 9. Konieczny A, Morgenstern JP, Bizinkauskas CB i wsp. The major dog allergens, Can f 1 and Can f 2, are salivary lipocalin proteins: cloning and immunological characterization of the recombinant forms. *Immunology* 1997; 92:577-86. 10. Schou C, Hansen GN, Lintner T, Lowenstein H. Assay for the major dog allergen, Can f 1: investigation of house dust samples and commercial dog extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88:847-853. 11. Pandjaitan B, Swoboda I, Brandeijsky-Pichler F, Rumpold H, Valenta R, Spitzauer S. *Escherichia coli* expression and purification of recombinant dog albumin, a cross-reactive animal allergen. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:279-285. 12. Egglestone PA, Ansari AA, Adkinson NF i wsp. Environmental challenge studies laboratory animal allergy. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 640-6. 13. Aoyama K, Ueda A, Manda f et al. Allergy to laboratory animals: an epidemiologic study. *Br J Ind Med* 1992; 49: 41-7. 14. Perry T, Matsui E, Merriman B, Duong T, Eggleston P. The prevalence of rat allergen in inner-city homes and its relationship to sensitization and asthma morbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:346-352. 15. Fahlbusch B, Rudeschko O, Szilagyi U, Schlott B, Henzgen M i wsp. Purification and partial characterization of the major allergen, Cav p 1, from guinea pig *Cavia porcellus*. *Allergy* 2002; 57: 417-422. 16. Korpi A, Mantyjärvi R, Rautiainen J, Kaliste E, Kalliokoski P i wsp. Detection of mouse and rat urinary aeroallergens with an improved ELISA. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 677-82. 17. Phipatanakul W, Eggleston PA, Wright EC, Wood RA, and the NCICAS group. Mouse allergen II. The relationship of mouse allergen exposure to mouse sensitization and asthma morbidity in inner-city children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106: 1075-80. 18. Phipatanakul W, Litonjua A, Platts-Mills, TAE., Naccara LM, Celedón JC. Sensitization to mouse allergen and asthma and asthma morbidity among women in Boston. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 954-56. 19. Niitsuma T, Tsuji A, Nukaga M i wsp. Thirty cases of bronchial asthma associated with exposure to pet hamsters. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004; 14:221-224. 20. Lim DL, Chan RM, Wen H i wsp. Anaphylaxis after hamster bites - identification of a novel allergen. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:1122-1123. 21. Izawa J, Niitsuma T, Morita S, Nukaga M, Odawara M. Antigenic analysis of patients with asthma contracting by exposure to different species of pet hamsters. *Arerugi* 2005; 54: 1285-1293. 22. Gregoire C., Rosinski-Chupin I., Rabillon J. et al. cDNA cloning and sequencing reveal the major horse allergen Equ c 1 to be a glycoprotein member of lipocalin superfamily. *J Biol Chem* 1996, 271: 32951-59. 23. Goubran Botros H, Rabillon J, Gregoire C, David B, Dandeu JP. *J Chromatogr B*. Thiophilic adsorption chromatography: purification of Equ c2 and Equ c3, two horse allergens from horse sweat. *Biomed Sci Appl* 1998 ; 710: 57-65. 24. Gawlik R., Pitsch T. Allergy to horse. *Ann Allergy* 2006; 96:631. 25. Felix K, Ferrandiz R, Einarsson R, Dreborg s. Allergens of horse dander: comparison among breeds and individual animals by immunoblotting. *J Allergy Clin Immunol*.1996; 98:169-171.

[Zamknij](#)[Drukuj](#)