

# Nowe spojrzenie na alergeny pokarmowe

Prof. dr hab. n. med.  
**Zbigniew Bartuzi**

Kierownik Katedry i Kliniki  
Alergologii, Immunologii  
Klinicznej i Chorób  
Wewnętrznych  
Collegium Medicum  
Uniwersytetu  
im. Mikołaja Kopernika  
Bydgoszcz

A L E R G E N Y

## New look at food allergens

### S U M M A R Y

The article is showing a new look at food allergens, new distributions, diagnostic concepts as well as the molecular structure of food antigens. Development and progress made in the field of recombinant allergens have allowed for the development of the new concept in allergy diagnosis, molecular diagnosis, which makes it possible to identify potential disease-eliciting molecules. Allergens are defined as environmental agents that induce IgE-mediated immediate hypersensitivity reactions following ingestion. Purified allergens are named using the systematic nomenclature of the Allergen Nomenclature Sub-Committee of the World Health Organization and International Union of Immunological Societies. Allergens are derived from proteins with a variety of biological functions, including proteases, ligand-binding proteins, structural proteins, pathogenesis-related proteins, lipid transfer proteins, profilins, and calcium-binding proteins. Structural biology and proteomics define recombinant allergen targets for diagnostic and therapeutic purposes and identify motifs, patterns, and structures of immunological significance. The development of any new treatment will require in-depth structural and biochemical knowledge of the food allergens that precipitate the clinical symptoms. In order to begin using allergen components and to properly interpret test results in clinic, it is of help to learn some of the basics of allergen components and their clinical implications.

**Alergia na pokarm, zgodnie z opinią wielu naukowców, stanowi jeden z najważniejszych problemów przed jakim staje współczesna alergologia. Wynika to nie tylko ze zwiększonej na nią zapadalności, podobnie jak w innych chorobach u podłoża których leży nadwrażliwość alergiczna, ale z niezwykle różnorodnym obrazem klinicznym, nie w pełni precyzyjnymi narzędziami diagnostycznymi i skąpością możliwości terapeutycznych. Dlatego zagadnieniom związanym z nadwrażliwością alergiczną na pokarm w ostatnich latach towarzyszy coraz większe zainteresowanie wielu ośrodków badawczych. W tym roku odbyły się dwa duże Kongresy o zasięgu światowym, tj. Europejski Kongres EAACI w Wenecji i Kongres Amerykańskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej w San Francisco, które były poświęcone głównie tym zagadnieniom. Zwraca uwagę, wśród dominujących tematów poruszanych na obu kongresach bardzo dynamicznie rozwijający się kierunek badań oparty na postępach immunologii i inżynierii genetycznej a dotyczący**

**molekularnej struktury alergenów. Wydaje się, że ten kierunek dążeń naukowych stwarza szanse nowych, bardziej precyzyjnych możliwości diagnostycznych ale także terapeutycznych. Do chwili obecnej, wiele komponentów alergenów pochodzących z różnych źródeł zostało zidentyfikowanych i scharakteryzowanych a ich lista szybko rośnie proporcjonalnie do postępów nauki. Interpretacja zebranych informacji o testowanych składnikach alergenu stanowi wielki postęp i początek nowej ery w rozpoznawaniu alergii.**

Bartuzi Z.: Nowe spojrzenie na alergeny pokarmowe. *Alergia*, 2011, 2: 31-37

Alergia pokarmowa zgodnie z definicją przedstawioną przez grupę roboczą EAACI z 2001 roku jest reakcją stymulowaną spożytym pokarmem, w której mechanizm immunologiczny jest udokumentowany lub wysoce prawdopodobny. Wszystkie pozostałe reakcje określane są mianem *niealer-gicznej nadwrażliwości pokarmowej*. Ten wydawałoby się oczywisty podział nadwrażliwości na pokarm bywa nadal powodem nieporozumień. Warto także pamiętać, że spożyty pokarm, zwykle wieloskładnikowy, w tym samym czasie w organizmie osoby predysponowanej do tego typu reakcji,

może wyzwać więcej niż jeden ze znanych mechanizmów patogenetycznych. Są one wówczas współodpowiedzialne za rozwój miejscowych lub ogólnych objawów klinicznych, których manifestacja występuje w różnym czasie od momentu ekspozycji czyli spożycia pokarmu [1]. Wspomniane wyżej ogromne zainteresowanie w ostatnich latach cechami molekularnymi alergenów jest w pełni uzasadnione gdyż wgląd w tą strukturę pozwala odpowiedzieć na szereg pytań dotyczących siły alergizującej, zjawiska reakcji krzyżowych a tym samym stwarza nowe możliwości terapeutyczne i diagnostyczne.

Alergeny pokarmowe

są białkami o masie cząsteczkowej od 15-40 kDa lub glikoproteinami o masie cząsteczkowej 10-70 kDa, które spo-

żywane w ilościach dobrze tolerowanych przez osoby zdrowe, u alergików wywołują immunologicznie uwarunkowaną, nieprawidłową odpowiedź organizmu. O wystąpieniu alergii na pokarm decyduje wiele różnorodnych czynników, ale także właściwości alergenów – ich struktura, biochemiczne i fizykochemiczne cechy alergenu. Alergeny pokarmowe są liczną grupą substancji pełniących różne funkcje o różnych właściwościach i o różnorodnej strukturze, co szczególnie wyraźnie widoczne jest w przypadku alergenów pokarmowych pochodzenia roślinnego. **W ostatnich latach z pośród ponad 600 ogółu alergenów zarejestrowanych przez Podkomitet Nazewnictwa Alergenów ( IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee), działającego pod auspicjami WHO i Międzynarodowego Stowarzyszenia Towarzystw Immunologicznych (IUIS), alergeny pokarmowe stanowią prawie 200 pozycji, nie licząc izoalergenów, czyli alergenów których sekwencja aminokwasowa jest homologiczna w ponad 67% z określonym alergenem podstawowym i/lub ma identyczną funkcję, i/lub podobną wielkość cząsteczki.** Cechami decydującymi o właściwościach alergenów i tym samym o ich potencjale alergizującym jest ich struktura, właściwości fizyczne i biochemiczne [2].

**Ligandy** Wiele alergenów pokarmowych wykazuje zdolność wiązania ligandów, np. jonów metali, lipidów, sterydów. ligandy wpasowują się w trójwymiarową strukturę białka, często „chowają się” głęboko wewnątrz cząsteczki bądź znajdują się na powierzchni. Utrata ligandu często prowadzi do utraty pofałdowanej struktury całości lub części białka.

Przyłączenie liganda prowadzi do zmniejszenia ruchomości szkieletu polipeptydowego, co powoduje wzrost odporności na proteolizę i temperaturę. **Mostki disiarczkowe** Jedną ze strukturalnych cech białka odpowiedzialnych za stabilność cząsteczki są mostki disiarczkowe. Występują zarówno wewnątrz łańcucha polipeptydowego, jak i pomiędzy łańcuchami. Powodują one „skrępowanie” trójwymiarowej struktury cząsteczki co ogranicza wpływ na białko czynników chemicznych i temperatury. Przykładem jest białko gorczycy Sin a 1 posiadające 4 mostki disiarczkowe powodujące wysoką termostabilność, odporność na skrajne pH i proteolizę. Innym przykładem jest białko kukurydzy nsITP posiadające 8 mostków co powoduje utrzymanie właściwości wiązania IgE po gotowaniu w temp. 100OC. **Białka reomorficzne** Innym istotnym elementem w molekularnej strukturze alergenów są białka reomorficzne. Nazwa ta została użyta po raz pierwszy w 1993 r. (Holt i Sawyer) dla określenia budowy i właściwości kazeiny. Terminem tym określa się białka zawierające duże regiony o nieuporządkowanej strukturze. Białka te mają „dynamiczną naturę”, bardzo trudno zmienić ich strukturę pod wpływem temperatury. Skutkiem tego jest bardzo duża ilość termostabilnych epitopów.

**Struktury powtarzalne** Bardzo ważną rolę we właściwościach fizykochemicznych alergenów odgrywają tzw. struktury powtarzalne. Przykładem jest tropomiozyna (alergen skorupiaków) występująca głównie w komórkach mięśniowych, gdzie wraz z aktyną i miozyna odgrywa kluczową rolę w skurczu mięśni. Zawiera powtarzające się fragmenty złożone z 7 reszt aminokwasowych (powtórzenia nawet 40 razy). Jest termostabilnym alergenem. Innym przykładem jest białko krewetek Pen i 1, które nie traci właściwości alergizujących pod wpływem temperatury. **Agregaty** Niektóre białka (zwłaszcza zawarte w ziarnach zbóż) mają skłonność do tworzenia dużych struktur składających się z trimerów oraz heksametrów. Noszą one nazwę agregatów. Pomiedzy nimi występują wiązania niekowalencyjne. Prowadzi to do wytworzenia licznych dużych agregatów i następnie sieci. Obecność dużych agregatów w żywności może zwiększać ich potencjał alergizujący[3].

**Epitopy** Niezwykle istotną rolę we właściwym zrozumieniu znaczenia molekularnej struktury alergenów odgrywają epitopy czy determinanty antygenowe, które są fragmentami antygeny łączące się bezpośrednio z przeciwciałem [4]. Najbardziej ściśle określenie epitopu oznacza tylko i wyłącznie miejsce bezpośredniej interakcji antygeny z przeciwciałem (a konkretnie z paratopem). Dany epitop może silniej lub słabiej pobudzać układ odpornościowy. Te epitopy danego antygeny, które wywołują najsilniejszą odpowiedź odpornościową u danego gatunku lub osobnika noszą nazwę determinant immunodominujących. Epitopy mogą mieć charakter: sekwencyjny - w tym przypadku mówimy o układzie kolejnych aminokwasów w łańcuchu peptydowym, które są rozpoznawane przez przeciwciało lub przestrzenne - aminokwasy nie muszą wtedy wchodzić w skład jednej, ciągłej sekwencji łańcucha peptydowego, ale muszą tworzyć odpowiednią strukturę przestrzenną, rozpoznawaną przez przeciwciało. Mogą mieć także charakter nakładający się - gdy aminokwasy wchodzące w skład danej determinanty (np. sekwencyjnej), wchodzi także w skład innego epitopu, np. przestrzennego. Warto pamiętać, że w przypadku epitopów przestrzennych, po denaturacji białka dochodzić może do zniszczenia danego epitopu lub niektórych jego motywów. W związku z czym zdenaturowane białko nie jest już rozpoznawane przez przeciwciało. Powstają jednak wtedy nowe epitopy (neodeterminanty), które mogą być rozpoznawane przez inne przeciwciała.

**Nowy podział alergenów pokarmowych** Do niedawna alergeny pokarmowe dzielono wg źródła pochodzenia. I tak wyróżniano alergeny pochodzenia zwierzęcego sugerując nie bez racji, że stanowią one główną przyczynę alergii pokarmowej u dzieci i alergeny pokarmowe pochodzenia roślinnego odgrywające szczególnie istotną rolę w reakcjach alergicznych u osób dorosłych. Innym podziałem funkcjonującym do niedawna wychodzącym

już naprzeciw właściwościom biochemicznym i fizycznym alergenów był stosowany podział na alergeny tzw. I klasy, tj. alergeny termo-stabilne i odporne na procesy proteolizy i alergeny klasy II – termo-labilne i nieodporne na procesy trawienia. Do pierwszej należą m.in. komponenty kazeiny ( Bos D 8), białek jaja kurzego ( Gal d 2), orzeszków ziemnych ( Ara h 1, 2, 3). Do klasy II należą m.in. składowe jabłka Mal d 1, 2, wiśni Pru a 2, marchwi Dau c 1, selera Api g 1 [5]. Alergeny owoców i warzyw stanowią największą grupę alergenów pokarmowych, których znaczenie kliniczne wyrażnie rośnie w ostatnich latach. W obrębie tej grupy alergenów stwierdza się wysoką skłonność do występowania reakcji krzyżowych zarówno pomiędzy owocami i warzywami jak i z pyłkami traw, drzew i chwastów. Znaczna większość z nich wykazuje homologię budowy lub pełni podobne funkcje. Powstał zatem nowy podział alergenów pokarmowych pochodzenia roślinnego oparty nie na źródle ich pochodzenia ale na kryteriach uwzględniających ich strukturę a także właściwości fizyczne i biochemiczne [6]. W tym nowym podziale wyróżnia się 3 główne grupy alergenów pokarmowych.

**1. Alergeny z nadrodzin cupin i prolamin**  
**Nadrodzina cupin** Viciliny - białka spichrzeniowe nasion, 7S globuliny (Ara h 1, Jug r 2, len c 1, Ses i 3, Pis s 1) leguminy - białka spichrzeniowe nasion, 11S globuliny (Ara h 3, Ara h 4, Cor a 9, Ber e 2)  
**Nadrodzina prolamin** 2S albuminy - białka spichrzeniowe (Ber e 1, Ses i 1, 2, Bra j 1, Bra n 1, Sin a 1, Ryc c 1, Ana o 3, Jug n 1, Jug r 1, Ara h 2, 6, 7) nsITP - niespecyficzne białka przenoszące lipidy (Pru p 3, Cor a 8, Zea m 14, Mal d 3, Pru av 3, Pru d 3, Aspa o 1, lac s 1, Vit v 1, Jug r 3, Pru ar 3, Pru p 3) Zbożowe  $\alpha$ -amylazy i inhibitory proteaz (ryżowy inhibitor  $\alpha$ -amylazy, Hor v 15, Sec c 1) Zbożowe prolaminy (Tri a 19, Sec c 20)

**2. Alergeny związane z systemem obronnym roślin**  
**Białka PR** (pathogenesis related) PR-2 (glukanaza bananowa) PR-3 (Pers a 1, Cas s 5) PR-4 (Bra r 2) PR-5 (Pru av 2, Mal d 2, Cap a 1, Act c 2) PR-9 (Tri a Bd 36K) PR-10 (Api g 1, Mal d 1, Ara h 8, Gly m 4) PR-14 – homologiczne z nsITP  
**Proteazy** Proteazy cysteinowe podobne do papainy (Act c 1) Proteazy serynowe (Cuc m 1)  
**Inhibitory proteaz** Inhibitory proteaz typu Kunitz (sojowy inhibitor trypsyny, Sola t 2) Zbożowe  $\alpha$ -amylazy/inhibitory proteaz (ryżowy inhibitor  $\alpha$ -amylazy)

**3. Inne alergeny związane z białkami strukturalnymi i metabolicznymi roślin**  
**Białka strukturalne** Profiliny (Api g 4, Pru av 4, Dau c 4, Cor a 2, Pyr c 4, Pru p 4, Mus xp 1, Ana c 1, lit c 1, Gly m 3, Ara h 5, Cap a 2, lyc e 1, Cuc m 2) Oleozyny (oleozyna orzeszków ziemnych)  
**Białka spichrzeniowe** Patatyna (Sola t 1) Enzymy Reduktaza eteru Bezylo-Phenylcoumaranu (Pyr c 5) Cyklofiliny (cyklofiliny marchwi)  $\beta$ -fruktofuranazydazy (lyc e 2) Oksydaza flavin-adenina zależna (Api g 5)

Wspólne cechy pierwszo i trzeciorzędowe białek, a zwłaszcza podobieństwo ich sekwencji strukturalnej decyduje o wystąpieniu reakcji krzyżowych. Wykazano, że gdy zgodność sekwencyjna białek osiąga 70%, wystąpienie reakcji krzyżowej jest bardzo realne. Przy zgodności poniżej 50% zjawisko jest obserwowane rzadko. Podobieństwo w sekwencji alergenów do ludzkich homologów jest równie istotną kwestią, ponieważ może prowadzić do autoreaktywnego wytwarzania przeciwciał klasy IgE, czego przykładem bywa obecność tych przeciwciał skierowanych przeciwko ludzkiej profilinie i dysmutazie nadtlenu manganowego u chorych z objawami pyłkowicy i alergii na grzyby. Podobieństwo białek może dotyczyć roślin zbliżonych gatunkowo, jak też tych bez znamiennej bliskości gatunkowej [7].  
**Główne rodziny alergenów pokarmowych biorące udział w reakcjach krzyżowych** Poniżej przedstawiono krótką charakterystykę niektórych protein odgrywających istotną rolę w reakcjach krzyżowych:  
**Profiliny** – powszechnie występująca rodzina białek o c. w. 15 - 18 kDa, kontrolująca wiązanie aktywny w komórkach eukariotycznych. Uczulenie na profilinę stwierdzane jest u 20 - 43% chorych z alergią pyłkową i pokarmową. Powoduje ona u niektórych chorych reakcje typu I na alergeny pyłków i pokarmów odległych gatunkowo. **Występują m. in. w jabłku, pieprzu,**

**brzozie, marchwi, selerze, owocach kiwi, brzoskwinia, gruszkach, maku, wiśniach.** Chitinaza (PR - 3) – występuje jako dwie grupy białek. • Klasa I to białko o c. w. 30 - 45 kDa stanowiące główny alergen owoców związany z zespołem „lateks -owoce”. Hewanina jest główną częścią epitopu odpowiadającego za reakcje krzyżowe z lateksem. • Klasa II to białko zbliżone budową w 60% do chitinazy klasy I, ale nie zawiera domeny dla hewein. Nie wszystkie przeciwciała IgE skierowane przeciwko profilinie wywołują reakcje krzyżowe. Hev b8 jest podobny do profiliny brzozy, co powoduje ryzyko wystąpienia czulenia na lateks u uczulonych na pyłek brzozy. **Białko obecne w pyłku brzozy, owocach awokado, bananach, groszku, latek-się, mango, pomidorach, pszenicy, kiwi i papai.** Bet v 1 - Major birch pollen antigen (PR - 10) istnieje w ponad 20 izoformach, które różnią się zdolnością wiązania IgE. Swoiste przeciwciała dla tego alergenu obecne są u 90% chorych z objawami alergii na brzozę w Europie centralnej i północnej. Jest odpowiedzialny za reakcje krzyżowe między pyłkami brzozy a owocami, jarzynami i orzeszkami. **Alergen stwierdzany jest m. in. w jabłkach, marchwi, morelach, selerze, maku, mango, gruszkach, wiśniach.** Lipidowe białka transferowe (Lipid Transfer Proteins – LTP) to białka o c. w. 10 - 13 kDa, klasy PR - 14, szeroko rozpowszechnione, wysoce stabilne i odporne na trawienie pepsyną. Uczestniczą w transporcie lipidów wewnątrz błony komórkowej i mechanizmach obrony roślin przed patogenami środowiskowymi. **Obecne w migdałach, jabłkach, morelach, jęczmieniu, grochu, kapuście, marchwi, selerze, orzeszkach, śliwkach, soi, brzoskwin, pszenicy, brokułach, kukurydzy, pietruszce, koperze, soczewicy, bylicy, piwie, słoneczniku, wiśniach, pomidorach, musztardzie.** Tropomiozyna jest głównym białkiem mięśni krewetek, krabów i ostryg. Wykazuje duże podobieństwo do alergenów *D. pteronyssinus* (Der p 10 > 65%). **Cyklofiliny** to białka o c. w. 18 kDa, wyizolowane z pyłku brzozy (Bet v 7) i *Malassezia furfur* (Mal f 6) u chorych z AZS. **Białka taumatynowe (TLP – thaumatin-like proteins)** to białka o słodkim smaku, c. w. 23 - 31 kDa, należące do PR - 5, zostały wyizolowane z pokarmów, między innymi z jabłka, wiśni, truskawek i pieprzu. **Reduktaza izoflawonowa (IFR – isoflavone reductase)** jest białkiem o c. w. 33 - 35 kDa, wyizolowanym z pyłku brzozy (Bet v 5), jabłka, bananów, marchwi, kukurydzy, mango, pomarańczy, gruszek, tytoniu. **Lipokaina** jest białkiem o słodkim smaku, c. w. 23 - 31 kDa, należy do PR- 5, które wyizolowano z jabłka, wiśni, truskawek, pieprzu. **2S albuminy** zostały zidentyfikowane na podstawie sedymentacji jako 2S, 7S i 11S. **Stwierdzono ich obecność w orzeszkach brazylijskich, fasoli, słoneczniku, gorczycy.** **Enolaza** jest enzymem o c. w. 48 kDa, który katalizuje wewnętrzną konwersję substratów w procesie glikolizy. **Stwierdzono jej obecność w ścianie komórek grzybów, a w tym w Cladosporium herbarum (Cl a h6) i Alternaria alternata (Alt a 5), lateksie (Hev b 9) i wśród białek szoku termicznego.** Wywołują reakcję I typu i są najsilniejszymi alergenami. Opisano reakcje między *Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* a lateksem. **CCD** są cząsteczkami węglowodanów powiązаныmi z proteinami obecne we wszystkich roślinach i niektórych owadach i roztocach. **Dobrze udokumentowane badania pozwalają stwierdzić, że:** • 80% chorych z objawami alergii na brzozę po zjedzeniu owoców, warzyw i orzeszków ma zmiany w jamie ustnej i gardle. U 8,7% chorych na pyłkowicę opisano ciężkie reakcje układowe. Wskazuje się u nich na korelację zmian klinicznych z obecnością nie-specyficznego lipidowego białka transportującego (nsLTP) [8] • 30 – 80% chorych z alergią na lateks ujawnia reakcje krzyżowe na alergeny pokarmowe

- U 50% atopowych chorych z alergią na orzeszki ziemne występują reakcje krzyżowe z innymi alergenami tej grupy. Reakcja ta odpowiedzialna jest za ok. 50% zgonów spowodowanych przez alergeny pokarmowe. Ponieważ problem jest dość istotny, podjęto próby leczenia zespołu m. in. podawaniem anty - IgE oraz szczepionkami rekombinowanymi • Kozie mleko wywołuje 92% reakcji krzyżowych, a mleko wielbłąda i kłaczy nie wywołuje żadnych reakcji krzyżowych • Alergia na wołowinę stwierdzana jest u 10% dzieci z alergią na mleko. Gotowanie mięsa wołowego zmniejsza jego

alergogenność • Alergia na mięso ptaków i jaja (bird- egg syndrome) spowodowana jest występowaniem  **$\alpha$ -liwetyny w sier-ści, mięsie i jajach ptaków**Wiedza na temat struktury molekularnej alergenu rzuca nowe światło na reakcje krzyżowe między blisko spokrewnio-nymi strukturalnie molekułami często odrębnymi gatunkowo w takich zespołach klinicznych jak oral allergy syndrome , zespół lateksowo-owocowy, zespół seler-przyprawy-mar-chew-bylica czy dobrze poznane reakcje krzyżowe między Rosaceae fruits lub międyz orzechami.

**Nowe techniki oznaczeń alergenowo swoistych IgE i ich interpretacja**Odkrycie IgE w latach sześćdziesiątych ubiegłego wieku a wkrótce potem wprowadzenie technik oznaczania swo-istych IgE odkryło nowe możliwości w diagnostyce alergii. We wczesnych etapach preferowano techniki radioimmu-nologiczne pomiaru IgE, które nieco później zastąpiono technikami immunoenzymatycznymi EIA. Aktualnie, coraz częściej w ośrodkach naukowych zajmujących się proble-matyką alergii na pokarm znajdują zastosowanie techniki tzw. mikrooznaczeń alergenowych pozwalające określić miana przeciwciał IgE przeciwko wielu rekombinantom lub oczyszczonym naturalnym składnikom alergenowym [9]. Alergenowy test mikrooznaczeń posiada wiele zalet. Pozwala jednocześnie analizować kilkaset parametrów przy użyciu bardzo niewielkiej próbki surowicy. Dzięki temu moż-liwe jest stworzenie jednolitego, dokładnego profilu indywi-dualnej reaktywności chorego, tym samym lepszą ocenę ryzyka dla poszczególnych chorych. Równolegle do rozwoju nowych metod pomiaru swoistych IgE dokonuje się rewolu-cja na polu wyciągów alergenowych. Początkowo, były uży-wane naturalne, surowe i nie standaryzowane wyciągi. Od pewnego czasu powszechne staje się używanie standaryzo-wanych wyciągów z określoną bardzo dokładnie zawartością komponent alergenowych polepszając tym samym diagno-stykę alergii. Kolejnym znaczny krok w rozwoju nowych kon-cepcji diagnostyki alergologicznej dokonał się w oznaczaniu wybranych składników alergenu czyli w diagnostyce mole-kularnej, pozwalając identyfikować potencjalne molekuły wywołujące chorobę. Przykładem mapowania IgE epitopów alergenów jest dobrze udokumentowana wiedza w zakresie reaktywności komponentów orzeszków arachidowych [10]. Orzech ziemny (*Arachis hypogaea*) – Ara h 1, 2, 3, 6, 8 i 9 i zwłaszcza Ara h 2 są uznawane jako szczególnie uczu-

lające. Są onebiałkami stabilnymi co powoduje wzrost ryzy-ka bardzo ciężkich reakcji uogólnionych.Ara h 2 wykazuje wzrost homologii do Ara h 6. Uczulenie na wiele składowychalergenu oznacza cięższe reakcje niż uczulenie tylko na jedną komponentę.Stosunkowo rzadko dochodzi do reakcji krzyżowych determinant alerge-nowychorzeszków ziemnych, jednak udokumentowano takie reakcje np. Ara h 1 do legumintakich jak soczewica, groch i Gly m 5 z soi; Ara h 2 do orzechów drzewnychtakich jak mig-dały, orzechy brazylijskie; Ara h 3 do soi, grochu i orzechówdrzewnych. Ara h 1, 2 i 3 są na ogół proteinami stabilnymi na temperaturę itrawienie dając także ryzyko reakcji po ugo-towaniu lub prażeniu. Ara h 8 jestproteina należącą do białek PR-10, homologiczną z Bet v 1 i stąd jestczynnikiem pier-wotnie uczulającym przez pyłki brzozy i olchy. W podgrupiepacjentów uczulonych na brzozę występowanie alergii na arachidy może byćmediowane przez reakcje krzyżowe Bet v 1 z homologami Ara h8. Opisano przypadkireakcji krzyżowych z leguminami i Gly m 4 z soi. Ara h 8 jest labilną natempe-raturę proteiną co sprawia, że obróbka termiczna powoduje jej tolerancję.W badaniach populacyjnych 95% uczulonych na Ara h 1,2,3 miało objawy po spożyciuorzeszków a u uczu-lonych tylko na Ara h 8 miało objawy tylko w 18%. Waktualnie przeprowadzonych badaniach w Wielkiej Brytanii u chorych z nadwrażliwościąna Ara h 2 wykazano, że ta komponenta orzeszków jest najbardziej istotnympredykatorem objawów alergii na arachidy. Obecność przeciwciał Ara h 9 jest częstokojarzone z wystąpieniem objawów systemowych i zespo-łem alergii jamy ustnej -szczególnie w południowej Europie. Ara h 9 należy do białek ITP i uczulenia wwielu przypadkach ma prawdopodobnie związek z uczuleniem na brzoskwinię lubinne ITP zawarte w owocach [11]. Nowe, niezwykle

precyzyjne i dokładne technikiozna-czeń molekularnych w zakresie identyfikacji czynnika aler-gizującego sąniezwykle ważne, jednak korzystanie z nich wymaga odpowiedniego przygotowania. Aby właściwie roz-począć korzystanie z komponent alergenowych w praktyceklinicznej i właściwie interpretować rezultaty testów, potrzeb-na jestpodstawowa wiedza o epitopach alergenowych i ich implikacjach klinicznych.

**Po pierwsze**, ważne jest by wiedzieć, że nazwa skład-nikaalergenu posiada określony akronim. Międzynarodowa nazwa alergenów jest trójczłonowai utworzona z pierwszych trzech lub czterech liter nazwy łacińskiej rodzaju, jednej lub dwóch liter gatunku z którego pochodzi alergen i cyfry arabskiejoznaczającej kolejność wyizolowania alergenu i/lub jego znaczenie kliniczne. Przykładowo alergen dorsza (*Gadus callarias*) nosi nazwę Gad c 1 lubalergen oliwki (*Olea Europa* lub *Olive tree*) – oznacza Ole e 1 [1].

**Po drugie**, trzeba znać podstawowe cechy składnikówalergenu. Prawie wszystkie białka mogą być potencjalnymi alergenami. Każdyalergen może mieć różne komponenty alergenowe. W każdej komponentce jest kilkaróżniących się epitopów czyli trójprzestrzennych miejsc dla wiązania zodpowiednim przeciwciałem. Aktualnie nie znamy struk-tury, która byłaby wspólnadla komponent alergenowych lub epitopów. Nie ma lub nie znamy wspólnych cech,które sprawiałaby, że dana proteina czy ligand jest alergenem lub nie. Z jednejstrony, każdy gatunkowo swoisty epitop indu-kuje powstawanie swoistychprzeciwciał odpowiednich dla jego gatunkowo-swoistej struktury. Z drugiejstrony, proteiny o podobnej strukturze są często obecne w pokarmach biologicznie powiązanychgatunkowo. Przeciwciała produkowa-ne przeciwko takim proteinom mogą oczywiście reagować podobnymi proteinami często również odmiennymi gatun-kowo, wywołującjawisko reakcji krzyżowej [12.13].

**Po trzecie**, stabilność białka to kolejny ważny aspektw drodze do prawidłowego zrozumieniaważności mole-kularnej struktury alergenu. Alergeny, które są odpornenatemperaturę i trawienie dają większe prawdopodobień-stwo poważnych reakcji ogólnychi miejscowych natomiastalergeny niestabilne są częściej tolerowane i dająobjawyłagodniejsze.

A zatem ważne jest aby znać strukturę białka,wiedzieć którekomponenty białka należące do danej rodzinywykazują stabilność podczas obróbkitemicznej i trawienia,ponieważ te cechy mogą mieć wpływ na tolerancje różnychproduktówspożywczych i stopień zaawansowania ciężkościreakcji klinicznych

**Tabela 1** Przykłady komponent alergenów pokarmowych pochodzenia roślinnego odgrywających kluczowa rolę w reakcjach krzyżowych wg[5]

	Główny alergen	Cross-reactivity
Orzeszek ziemny	Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3, Ara h 6, Ara h 9	Ara h 8
Soja	Gly m 5, Gly m 6, Gly m 2S	Gly m 4
Pszenica	Tri a aA_TI Tri a gliadin Tri a 19, omega-5 gliadin HMW-glutenin Tri a 14	
Gryka	fag e 16kD	

Jabłko		Mal d 1
Brzoskwinia	Pru p 3	Pru p 1 Pru p 4
Orzech laskowy	Cor a 8 Cor a 9	Cor a 1 Cor a 2 Cor a 11 Cor a 8
Kiwi	Act d 1, Act d 2, Act d5	Act d 8 Act d 1
Seler	Api g 1	Api g 1
Marchew	Dau c 1	Dau c 1 Dau c 4
Sezam	Ses i 1	Ses i 1
Orzech brazylijski	Ber e 1	Ber e 1
Orzech włoski	Jug r 1, Jug r 2, Jug r 3, Jug r 4	
Pyłki		
Ambrozja	Amb a 1	
Bylica pospolita	Art v 1, Art v 3	Art v 3
Parietaria (pomurnik)	Par j 2	Par j 2
Rosyjski oset albo Soliród	Sal k 1	
Komosa biała	Che a 1	
Babka lancetowata	Pla l 1	
Tymotka łąkowa	Phl p 1 Phl p 5 Phl p 6	Phl p 4 Phl p 7 Phl p 11 Phl p 12
Brzoza	Bet v 1 Bet v 6	Bet v 1 Bet v 2 Bet v 4
Olcha	Aln g 1	Aln g 1
Drzewo oliwne	Ole e 1 Ole e 7 Ole e 9	Ole e 2 Ole e 7, Ole e 9
lateks	Hev b 1, Hev b 3, Hev b 5, Hev b 6	Hev b 5 Hev b 6 Hev b 8

**Wiadomo bowiem, że niektóre alergeny pokarmowe mogą być tolerowane w postaci surowej, inne wymagają dla tolerancji obróbk termicznej. Niektóre alergeny powodują reakcje kliniczne odłagodnych do ciężkich podczas gdy inne będą tylko powodem uczulenia bez konsekwencji klinicznych [14]. Wybór do diagnostyki molekularnej składowych alergenu powinno się ustalać na podstawie**



**objawówkli-nicznych, badania fizykalnego, wyników wcześniejszych badań innych czynników, takich jak między innymi eks-pozycja, wiek, miejsc zamieszkania. Wyniki testów in vitro powinny być zawsze interpretowane razem z wywiadem, ponieważ uczulenie na alergen nie musi oznaczać reakcji klinicznej i być powodem określonych dolegliwości.**

Użycie dużej liczby komponent alergenu w technice mikrooznaczeń ułatwia to zadanie, choć stawia większe wymagania co do odpowiedniej interpretacji [15,16]. Szereg prac ukazujących się na bieżąco w ostatnich dwóch latach dotyczy odpowiedzi na pytanie czy wyniki mapowania epitopów oparte na tak precyzyjnych metodach jak jest diagnostyka molekularna, mogą być pomocne w przewidywaniu i wzmacnianiu rozwoju tolerancji. Wydaje się, że techniki molekularne mogą stanowić istotne narzędzie wspierające dla strategii leczenia. Otwierają one nowe możliwości personalizacji działań. Niektóre z tych działań będą obejmowały zindywidualizowane, ukierunkowane wskazania do redukcji ekspozycji na alergeny, a także wybór odpowiednich komponent alergenu do immunoterapii [17].

**TABELA 2** Przykłady komponent alergenu pochodzenia zwierzęcego odgrywających kluczową rolę w reakcjach krzyżowych [5]

	<b>Główny alergen</b>	<b>Cross-reactivity</b>
Jajko białko	Gal d 1, Gal d 2, Gal d 3, Gal d 4,	Gal d 5
Jajko żółtko	Gal d 5	
Mleko	Bos d 4, 5, 6, 8, lactoferrin	Bos d 6
Krewetka	Pen a 1 Pen m 2 lit v 3 lit v 4	Pen a 1
Dorsz i Karp	Gad c 1, Cyp c 1	Gad c 1 Cyp c 1
Roztocze kurzu domowego <i>Pyroglyphidae</i>	Der p 1, Der p 2, Der f 1, Der f 2	Der p 10
roztocze gatunku <i>Blomia tropicalis</i>	Blo t 5	
roztocze gatunku	Eur m 2	

<i>Euroglyphus mannei</i>		
roztocze magazynowe <i>Lepidoglyphys destructor</i>	lep d 2	
Kot	fel d 1, fel d 4	fel d 2 fel d 4
Pies	Can f 1, Can f 2, Can f 5	Can f 3 Can f 5
Koń	Equ c 1	Equ c 3
<i>Anisakis simplex</i>	Ani s 1	Ani s 3
Karaluch	Bla g 1,2,4, 5	Bla g 7
Ćma	Plo i 1	
Pszczola	Api m 1 Api m 4	CCDs
Osa	Pol d 5, Ves v 1, 5	Ves v 2-CCDs

Piśmiennictwo: 1. Bartuzi Z. : Molekularne cechy alergenów pokarmowych. Post Dermatol Alergol 2009; XXVI, 5: 310–312 2. Aalberse R. C.: Structural biology of allergens. J. Allergy Clin. Immunol., 2000; 106, 228 -238. 3. ferreira f., Hawranek T., Gruber P.: Allergic cross -reactivity: from gene to the clinic. Allergy, 2004; 59, 243 -267. 4. Bartuzi Z.: Alergia na pokarmy. Mediton. 2006 5. Sastre J.: Molecular diagnosis in allergy. Clin Experimental Allergy. 2010;10,40:1442-1459 6. Aalberse R. C., Akkeraas J., van Ree R.: Cross -reactivity of IgE antibodies to allergens. Allergy, 2001; 56, 478 -490. 7. li X. M., Srivastava K., Grishin A. et al.: Persistent protective effect of heat -killed *Echerichia coli* producing "engineered" recombinant peanut proteins in a murine model of peanut allergy. J. Allergy Clin. Immunol., 2003;112, 159 -67. 8. Maleki S., Viquez O., Jacks T. et al.: The major peanut allergen, Ara h 2, functions as a trypsin inhibitor, and roasting enhances this function. J. Allergy Clin. Immunol., 2003; 112, 190-5. 9. ferrer M, Sanz MI, Sastre J et al. Molecular diagnosis in allergology: application of the microarray technique. J Invest AllergolClinImmunol. 2009; 19 (Supl.1): 19-24. 10. McDermott RA, Porterfield HS, El Mezayen R et al. Contribution of ARA h 2 to peanut-specific, immunoglobulin E-mediated, cell activation. ClinExp Allergy 2007; 37:752-63 11. lauer I, Dueringer N, Pokoj S et al. The non-specific lipid transfer protein, Ara h 9, is an important allergen in peanut. ClinExp Allergy 2009; 39:1427-37. 12. lidholm J, Ballmer-Weber BK, Mari A, Vieths S. Component-resolved diagnostics in food allergy. CurrOpin Allergy ClinImmunol 2006; 6:234-40 13. Radauer C, Bublin M, Wagner S, Mari A, Breiteneder H. Allergens are distributed into few protein families and possess a restricted number of biochemical functions. J Allergy ClinImmunol 2008; 121:847-52 14. Pastorello EA, farioli I, Conti A et al. Wheat IgE-mediated food allergy in European patients: alpha-amylase inhibitors, lipid pollinosis: an update from the molecular point of view. Allergy 2006; 61:461-76. 15. Ieb VM, Jahn-Schmid B, Schmetterer KG et al. Molecular and functional analysis of the antigen receptor of Art v 1-specific helper T lymphocytes. J Allergy ClinImmunol 2008; 121:64-71. 16. lin J, Bardina I, Shreffler WG et al. Development of a novel peptide microarray for large-scale epitope mapping of food allergens. J Allergy ClinImmunol 2009; 124:315-22. 17. Hoffman-Sommergruber K, Mills EN. food allergen protein families and their structural characteristics and application in component-resolved diagnosis: New data from the EuroPrevall project. Anal BioanalChem 2009; 395:25-35.

Adres autora: zbartuzi@cm.umk.pl Pracę nadesłano. 2011.05.18 Zaakceptowano do druku. 2011.05.23

Zamknij

Drukuj