Podstawy patomechanizmu alergii krzyżowej w grupie alergenów pochodzenia roślinnego

prof. dr hab. n. med. Bernard Panaszek

Lek. med. Wojciech Szmagierewski

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Alergologii AM Wrocław

Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Bernard Panaszek

A L E R G E N Y

Basics of pathomechanism of cross allergy reaction in plant allergen group

S U M M A R Y

Patients suffering from polinosis often display reactions upon the ingestion of plant derived foods. The symptoms of such pollen-food syndromes (PFS) range from local oral allergy syndrome to severe systemic anaphylaxis. Structural similarity among proteins from diverse sources and unrelated families, called panallergens, is the molecular basis of allergic cross-reactivity. The cross-reactivity term could be defined as clinical manifestation showing hypersensitivity to an allergen without previous exposure with a source of this substance. Cross-reactivity occurs, when IgE antibodies originally raised against a given allergen can bind homologous molecules originating from a different allergen source. Clinical manifestations seem to be connected with kind of allergens, levels of sIgE, immune response against allergens and geographical and exposure factors. Among main group of panallergens may be pointed Bet v 1-related proteins, profilins, non specific lipid transfer proteins (LTP), thaumatine like proteins (TLP), trypsine inhibitors, polcalcins and cross-reactive carbohydrate determinants.

Wśród pacjentów z pyłkowicą obserwuje się reakcje na pokarmy pochodzenia roślinnego, które obecnie określa się mianem zespołu pyłkowo-pokarmowego. Objawy tych reakcji obejmują szeroki zakres manifestacji klinicznych od lokalnych zmian w jamie ustnej, aż po wstrząs anafilaktyczny. Podobieństwo budowy alergenów, zwanych panalergenami, wywodzących się z różnych źródeł i z niespokrewnionych grup biologicznych jest podstawą zjawiska alergii krzyżowej. Reaktywność krzyżową można określić, jako kliniczną manifestację na substancję uczulającą bez wcześniejszego kontaktu ze źródłem pochodzenia tego czynnika. Zjawisko nadwrażliwości krzyżowej występuje, gdy przeciwciała klasy IgE powstałe w wyniku kontaktu z jednym alergenem rozpoznają i wiążą białko o zbliżonej budowie z innego źródła alergenowego. Kliniczne manifestacje mogą być związane z rodzajem alergenu, stężeniami swoistych IgE, odpowiedzią układu

odpornościowego na alergeny oraz uwarunkowaniami ekspozycyjnymi i geograficznymi. Do zasadniczych grup panalergenów zalicza się homologi głównego alergenu brzozy - Bet v1, profiliny, białka przenoszące lipidy (LTP), białka podobne do taumatyny (TLP), inhibitory trypsyny, polkalcyny i determinanty węglowodanowe (CCD)

Panaszek B.: Podstawy patomechanizmu zjawiska alergii krzyżowej. Alergia, 2010, 3: 39-46

Alergia krzyżowa jest problemem klinicznie coraz częściej spotykanym w różnych sytuacjach. Dostępność do badań diagnostycznych poszerza zakres problemów alergicznych, zwiększa liczbę pacjentów poddanych immunoterapii, co sprawia, że aspekty kliniczne alergii krzyżowej powinny być często brane pod uwagę.

Klasycznym, pierwszym opisanym i najczęstszym przykładem tego zjawiska jest wystąpienie u uczulonych na pyłek brzozy nadwrażliwości na niektóre owoce takie jak: jabłka, czereśnie, orzechy. Pierwotnie reakcje krzyżowe odnoszono do pyłków roślin oraz owoców i warzyw należących do tych samych grup botanicznych, ale wiemy obecnie, że dotyczą one również gatunków nie spokrewnionych (1,2).

Aktualnie liczne alergeny mają zdefiniowaną strukturę przestrzenną i sekwencję aminokwasową, można je także pogrupować niezależnie od źródła biologicznego pochodzenia. Uważa się właśnie, że przede wszystkim ich strukturalne podobieństwo jest molekularną podstawą zjawiska alergii krzyżowej (3).

Kliniczny aspekt zjawiska związany jest nie tylko z immunologiczną odpowiedzią na alergen, ale także z samym rodzajem alergenu i sposobem ekspozycji, co różnicuje te problemy pod względem położenia geograficznego. Jesteśmy narażeni na różne źródła alergenów, chociaż często są to homologiczne molekuły.

Ogólnie reaktywność krzyżową można określić jako kliniczną manifestację na substancję uczulającą, bez wcześniejszego kontaktu ze źródłem pochodzenia tego czynnika (3). Inaczej można powiedzieć, że mamy do czynienia z tym zjawiskiem, gdy przeciwciała klasy IgE powstałe w wyniku kontaktu z jednym alergenem następnie rozpoznają i wiążą białko o zbliżonej budowie z innego źródła alergenowego (4,5).

W wyniku tej interakcji może wystąpić reakcja, w typowym dla nadwrażliwości alergicznej mikrośrodowisku immunologicznym (komórki, cytokiny, czynniki wzrostu, cząsteczki adhezyjne) z konsekwencjami klinicznymi lub bezobjawowo.

Reakcja natychmiastowa typu I

W złożonej patogenezie reakcji krzyżowych dominuje mechanizm reakcji typu I natychmiastowego, a także mogą to być mechanizmy cytotoksyczne oraz komórkowe innego typu. W reakcji typu I przeciwciała klasy IgE, łącząc się z alergenem wywołują degranulację ziarnistości mastocyta/bazofila i aktywują całą kaskadę zapalnej reakcji alergicznej. Przeciwciała te będą także zdolne w przyszłości do połączenia się z podobnymi epitopami, nie różnicując pochodzenia antygenów (6,7). Możliwy jest także udział uczulonych limfocytów T w wyzwoleniu reakcji objawowej. Jak wiadomo główny alergen selera Api g1 jest homologiczny z głównym alergenem pyłku brzozy Bet v1. Wykazano, że możliwa jest aktywacja specyficznych Bet v1 limfocytów Th2 poprzez główny alergen selera Api g1, co szczególnie poza sezonem pylenia może mieć konsekwencje kliniczne, ponieważ pokarmy homologiczne z Bet v1 stanowią ważny całoroczny stymulator tych limfocytów. Stymulując limfocyty rekombinowanymi formami r

Api g1 i r Bet v1 wykazano, że to pyłek brzozy inicjuje uczulenie na główny alergen selera zarówno na poziomie humoralnym jak i komórkowym, a wszystkie istotne epitopy dla IgE na Api g1 są obecne w cząstce Bet v1, natomiast alergen Api g1 nie zawiera wszystkich epitopów charakterystycznych dla Bet v1. W badanym klonie limfocytów wykazano w 55% syntezę IL-4 w odpowiedzi na alergen pokarmowy, co może także wpływać na utrzymanie poziomu specyficznych IgE poza sezonem pylenia (8).

Reakcja typu IV

W typie IV rakcji alergicznej specyficznie uczulone limfocyty mogą więc reagować na homologiczne determinanty antygenowe. Odbywa się ta reakcja także z udziałem swoistych przeciwciał klasy E i G (7).

Wśród hipotez wyjaśniających mechanizm reakcji krzyżowych brano także pod uwagę rolę lektyn obecnych w pyłkach i pokarmach, które miałyby indukować uwalnianie histaminy poprzez niespecyficzne interakcje cząstek węglowodanowych (9). W powstawania bądź nasilaniu się objawów znaczenie mają więc także mechanizmy nieimmunologiczne, dawniej określane mianem reakcji pseudoalergicznych. Do uwolnienia histaminy i innych mediatorów może dochodzić w wyniku bezpośredniego działania czynnika na tkankową pulę mastocytów i krążące bazofile. Możliwy jest również udział składowych dopełniacza (anafilatoksyn), jako czynników inicjujących reakcje niealergicznej nadwrażliwości oraz wpływ spożytych amin biogennych np. w mięsie makreli, czy tuńczyka (10).

Obok zjawiska alergii krzyżowej pojawiło się pojęcie współrozpoznanie, współwystępowanie (co-recognition). Określa się je, jako stan, kiedy współekspozycja na liczne źródła homologicznych alergenów nie pozwala na jednoznaczne określenie, identyfikację uczulającej pierwotnie cząsteczki (3). Jednak nie zawsze dane literaturowe wyróżniają to zjawisko i często występowanie alergii krzyżowej określa się jako współwystępowanie czy obecność innej alergii towarzyszącej bez ustalenia pierwotnego alergenu. W praktyce analiza tego zjawiska (przy bardziej zaawansowanych technikach badawczych) może mieć znaczenie w ocenie progresji innych alergii, czy postępu marszu alergicznego. Może mianowicie dać odpowiedź na pytanie, czy u dzieci po okresie alergii pokarmowej, pojawiająca się pyłkowica jest wynikiem wcześniejszego rozpoznania wspólnych z pyłkami epiotopów pokarmowych poprzez specyficzne IgE niezależnie od wpływu predyspozycji genetycznych i środowiskowych. W jednej z prac, pojęcie co-recognition traktuje się jednak raczej jako nowe określenie zjawiska alergii krzyżowej (11), za czym przemawia fakt, że wyróżnienie tego pojęcia jest teoretyczne i nie znajduje odniesienia klinicznego. Istnieje także określenie - współuczulenie (co-sensitization). Tutaj obecność IgE dotyczy epitopów, które jednak nie są wspólne dla różnych źródeł alergenów. Jest to zjawisko dość powszechne i może wiązać się z podobną drogą wnikania alergenów jak w przypadku uczulenia na trawy i roztocze. Klinicznie należy rozważyć co jest problemem dominującym, a dane z wywiadu są kluczowe. W ujęciu praktycznym podkreśla się, że z rozpoznaniem alergicznej reakcji krzyżowej powinna iść w parze współistniejąca kliniczna wrażliwość (concomitant clinical sensitivity-CCS) (12).

Zespół alergii jamy ustnej

Dla opisania związku pomiędzy alergią na pyłki i reakcjami nadwrażliwości na pewne pokarmy (owoce, warzywa, przyprawy) używa się pojęcia zespół alergii jamy ustnej (oral allergy syndrome). Są to najczęściej objawy ograniczone do jamy ustnej takie jak świąd, chrypka, obrzęk warg, języka, zapalenie gardła. Zdarzają się także pacjenci nawet bez rozpoznawanej pyłkowicy, u których objawy po pokarmach nie są ograniczone do jamy ustnej, a dotyczą całego przewodu pokarmowego z systemowymi reakcjami, jak obrzęk

krtani, pokrzywka, astma oskrzelowa, czy inne objawy anafilaksji. W takim obrazie klinicznym pojecie zespołu alergii jamy ustnej wydawać się może nieodpowiednie.

Definiując OAS należy podkreślić, że jest to zespół objawów powstałych w wyniku ekspozycji błony śluzowej jamy ustnej i gardła na pokarmy, z ryzykiem narastania ciężkości tych objawów (13).

Zespół ten nie jest więc ograniczony do alergii pokarmowej związanej tylko z pyłkami. Zaproponowano także pojęcie zespołu pyłkowo-pokarmowego (pollen-food syndrome), co jest pojęciem szerszym niż opisywane dotychczas zespoły jak: brzoza-jabłko, seler-bylica-przyprawy i inne (14).

Podstawy molekularne alergii krzyżowej

Identyczna lub bardzo zbliżona budowa epitopów antygenów sprawia, że przeciwciała IgE swoiste są zdolne do reakcji niezależnie od źródła pochodzenia alergenu. Wspólne cechy pierwszo i trzeciorzędowe białek, podobieństwo ich strukturalnej sekwencji decyduje o wystąpieniu reakcji krzyżowych (15). Przy zgodności sekwencyjnej białek sięgającej 70% reakcja krzyżowa jest bardzo prawdopodobna, natomiast jeżeli homologia struktury nie przekracza 50% to reakcja krzyżowa zachodzi rzadko (4). Podobieństwa budowy alergenów i ludzkich homologów może prowadzić do autoreaktywnej produkcji przeciwciał klasy IgE, czego przykładem są przeciwciała skierowane przeciwko ludzkiej profilinie i dysmutazie nadtlenku manganowego u chorych z pyłkowicą i alergią na grzyby (16).

Strukturalne podobieństwo wśród białek z różnych źródeł pochodzenia jest więc molekularną podstawą reakcji krzyżowych, prowadzących do istotnych objawów klinicznych. Praktycznie najistotniejsze jest występowanie alergii pyłkowej powikłanej alergią pokarmową. Aby doszło do uczulenia pyłkiem musi on spełniać pewne warunki: zawierać komponentę antygenową, indukującą nadwrażliwość, należeć do rośliny wiatropylnej, występującej na danym terenie, produkującej go w dużych ilościach, musi być lekki i przenoszony na duże odległości. (17). Także alergeny pokarmowe muszą mieć określone cechy, aby wywołać reakcje nadwrażliwości, a mianowicie odporność na obróbkę termiczną, odporność na działanie kwasu solnego i enzymów przewodu pokarmowego oraz odpowiednią budowę, warunkującą krzyżowość reakcji z innymi cząstkami.

Analiza biochemiczna alergenów owoców, warzyw i pyłków wyjaśnia dużą częstość występowania reakcji krzyżowych. Nowy podział alergenów roślinnych opiera się nie na źródle ich pochodzenia, ale na kryteriach ich właściwości biochemicznych. Klasyfikacja grupująca alergeny do poszczególnych rodzin białek pozwala na przewidywanie wystąpienia reakcji krzyżowych. Alergeny mogą ulegać mutacji związanej ze zmianą sekwencji aminokwasowej. Pojęciem porządkującym tę zmienność jest izoalergen - cząsteczka o podobnej masie, funkcji biologicznej i zgodności sekwencji aminokwasowej w odsetku większym niż 67%.

Istotne jest także pojęcie alergenu głównego, który wiąże przeciwciała klasy IgE u ponad 50% pacjentów z klinicznymi objawami (18). Natomiast pozostałe alergeny określane są jako mniejsze (minor allergens) mogą być istotne w klinice i diagnostyce złożonych reakcji krzyżowych (19).

Pojęciem określającym substancje identyczne, lub o zbliżonej budowie jest panalergen. Chociaż są to związki filogenetycznie często odległe, dają między sobą odczyny krzyżowe. Do panalergenów zaliczamy, między innymi, tak istotne klinicznie grupy jak: homologi głównego alergenu brzozy - Bet v1, profiliny, białka przenoszące lipidy LTP, chitynazy, glukanazy, białka podobne do taumatyny (TLP) i inne. Na podstawie głównych

grup panalergenów przeanalizowano mechanizmy prowadzące do zjawisk immunologicznych i możliwych konsekwencji klinicznych alergii krzyżowej.

Homologi głównego alergenu brzozy Bet v1

Rodzina roślin z rzędu bukowców generuje pyłki, zawierające alergeny określane jako Bet v1, Cor a 1, Aln g 1, Car b 1, które, razem z innymi głównymi alergenami jednej z rzędu - Bukowatych, należą do alergenów związanych z systemem obronnym roślin, rodziny białek PR-10 (pathogenesis related). Rośliny charakteryzujące się dużą ekspresją tych białek są bardziej odporne na działanie niekorzystnych warunków geoklimatycznych, ale jednocześnie zwiększa się ich siła uczulania. Alergeny to różnorodne isoformy, charakteryzujące się wysokim podobieństwem sekwencji aminokwasów, co prowadzi do krzyżowych reakcji z homologicznymi białkami w jabłku, wiśni, gruszce, moreli, orzechu laskowym, marchwi oraz selerze. Przykłady występowania tych molekuł przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1 Alergeny homologiczne z Bet v 1 i źródła ich występowania (4)

Drzewa	**Owoce i warzywa**	**Rośliny strączkowe, orzechy i nasiona**
Aln g1 Olcha	Api g1 Seler	Cor a 1,04 Orzech laskowy
Car b1 Grab	Dau c1 Marchew	Gly m4 Soja
Cas s1 Kasztanowiec	Mal d1 Jabłko	
Cor a1 Leszczyna	Pru ar1 Morela	
Fag s1 Buk	Pru av1 Wiśnia	
Que a1 Dąb biały	Pyr c1 Gruszka	

Charakterystyczne dla tej grupy białek są interakcje z phytosteroidami występującymi w m.in. w brzozie, brzoskwini, co wiąże się prawdopodobnie z ich funkcją przenoszenia hormonów steroidowych (20).

Reakcje krzyżowe zależne od IgE z Bet v1 i jego homologami są jedną z głównych przyczyn zespołu pyłkowo-pokarmowego (pollen- food syndrome, PFS) u pacjentów z alergią na pyłek drzew z rodziny Bukowatych (7). Wśród uczulonych na pyłki brzozy pacjentów, około 50-93% prezentuje dodatkowo objawy nadreaktywności na wybrane pokarmy, zwykle jabłko, marchew i seler. Alergenem najczęściej związanym z tym zespołem jest główny alergen jabłka Mal d 1. Alergen Mal d 1 wykazuje 64% podobieństwo w sekwencji aminokwasów z alergenem głównym brzozy Bet v 1. Zastanowienie budzi pewna dyskrepancja pomiędzy serologiczną reakcją krzyżową pomiędzy dwoma alergenami, a częstą nieobecnością objawów klinicznych. Próbę wyjaśnienie tego zjawiska podjęto w pracy Klinglmayra i wsp. (21), w której poprzez wygenerowanie chimerycznych protein starano się zidentyfikować epitopy odpowiedzialne za reakcje krzyżowe. Wykorzystując nowoczesne techniki (immunobloting, zastosowanie monoklonalnych przeciwciał anty Bet v 1) przenoszono fragmenty peptydowe z Mal d1 do Bet v1 i porównywano reakcje immunologiczne w odniesieniu do objawów klinicznych. Wpływ przeszczepionych epitopów na wiązanie IgE oceniano wykorzystując technikę ELISA. Oceniono grupę uczulonych na brzozę, prezentującą objawy po zjedzeniu jabłka i grupę uczulonych na brzozę, nie reagującą na pokarmy. Wykazano znacząco niższą

zdolność wiązania IgE z chimerycznymi proteinami wśród nie-reagujących na pokarmy w porównaniu z pacjentami z objawami zespołu pyłkowo-pokarmowego. Sugeruje to udział badanych epitopów w reakcji krzyżowej Betv1/Mal d 1. Analiza metodą immunoblotingu pozwoliła na identyfikację czterech epitopów Betv1, które wpływają na wiązanie IgE z krzyżowo reagującymi pokarmami. Rodzi się także pytanie, czy więcej aminokwasów, niż te przebadane stanowi podstawową rdzenną strukturę epitopów Bet v1, czy Mal d1.

W przyszłości będzie prawdopodobnie możliwe skompilowanie mapy epitopów dla indywidualnego pacjenta, co pozwoli na precyzyjne wyjaśnienie mechanizmu zespołu pyłkowo-pokarmowego (21).

Poziom specyficznych IgE i ich powinowactwo są ważnymi aspektami alergicznych reakcji krzyżowych. Przeciwciała o wysokim powinowactwie są niezbędne, aby wyzwolić IgE mediowaną reakcję przy udziale nawet śladowej ilości alergenu.

Wykazano nawet, że zmodyfikowane genetycznie molekuły mogą wykazać wyższą aktywność wiązania IgE, niż naturalne alergeny (wild type allergens) (22).

Tak więc, jest możliwe, że homologiczne alergeny pochodzące ze źródeł, z którymi pacjent nie miał wcześniej kontaktu prezentuję większą aktywność wiązania IgE, niż cząsteczki pierwotnie uczulające (3). W analizie zjawisk immunologicznych w alergii krzyżowej należy pamiętać o podstawowych pojęciach takich jak powinowactwo, czy awidność przeciwciał. Powinowactwo (affinity) to siła wiązania pojedynczej determinanty antygenowej przez miejsce wiążące antygen przeciwciała.

Nawet przeciwciała o tej samej swoistości, (zdolności wybiórczego wiązania określonego antygenu) mogą różnic się ścisłością (dokładnością) dopasowania się ich miejsc wiążących do antygenu. Różnić się więc mogą siłą wiązania czyli stopniem powinowactwa. Siłę wiązania wielowartościowego antygenu przez przeciwciała, zależną od powinowactwa poszczególnych miejsc wiążących, ale nie stanowiąca tylko ich sumy określamy jako awidność lub zachłanność (avidity) przeciwciała. Może ona być znacznie większa, niż wynikałoby to z sumowania poszczególnych miejsc wiążących odpowiednie determinanty antygenowe (23).

Klinika alergicznych reakcji na pyłek brzozy oraz homologiczne z Bet v 1 pokarmowe cząsteczki ma charakter zależny od położenia geograficznego. Alergia na pyłki brzozy jest najczęstsza w krajach europy północnej (Skandynawia) i środkowej. Głównym alergenem brzozy jest Bet v1 o masie cząsteczkowej 17 kDa i pH 5,18 (pH roztworu może mieć wpływ na właściwości białek).Ten antygen reaguje z surowicami 80% osób uczulonych na brzozę.

Wyróżniający się w alergologii rząd Bukowatych (Fagales) obejmuje podrodziny (Betulace)- z przedstawicielami brzozą i olchą, podrodzinę Corylaceae reprezentowaną przez leszczynę i grab oraz Fagaceae z dębem i bukiem. Homologia struktury jest tu na tyle wysoka, że reakcje krzyżowe mogą wystąpić pomiędzy przedstawicielami różnych rodzin (24). Główny antygen brzozy Bet v 1 reaguje krzyżowo z innymi antygenami Bukowatych, wykazując podobieństwo trzeciorzędowej struktury (3) do między innymi Aln g 1 (olcha), Cor a 1 (leszczyna). Jego homologi zawarte są również w warzywach i owocach: Mal d 1 (jabłko), Pru ar 1 (wiśnie), Api g 1 (seler), Dau c 1 (marchew). Z reakcją na wymienione pokarmy wiążą się objawy zespołu anafilaksji jamy ustnej (OAS – oral allergy syndrome) u uczulonych na pyłek brzozy. Wśród dzieci uczulonych na pyłek brzozy wykazano objawy po spożyciu jabłek u 63%, a dodatnie testy skórne obecne były aż u 90% badanych (10). Testy te wykonywano metodą skaryfikacyjną, w której używano świeżego owocu naciętego skalpelem bezpośrednio przed badaniem. Należy tutaj zaznaczyć, że obróbka termiczna np. gotowanie, pieczenie zmniejsza własności

uczulające jabłek. W tej samej badanej grupie dzieci u 42% miały miejsce objawy po surowej marchwi, a próby skaryfikacyjne wypadły dodatnio u 85% badanych (10).

Wykrywanie alergii krzyżowych metodą testu natywnego jest częstsze, niż w przypadku testów komercyjnych. W grupie 53 badanych dzieci z alergią na brzozę wynik dodatni testów skórnych ze standardowym alergenem jabłka miało 17%, natomiast reakcję z natywnym alergenem jabłka stwierdzano u 58,5% chorych (25).

Wśród licznych doniesień Profesora Edwarda Rudzkiego, znajdują się prace, w których dzieci z wiosenną pyłkowicą testowano również surowymi ziemniakami (próby skaryfikacyjne), uzyskując wynik dodani w 80% , natomiast objawy istotne klinicznie dotyczyły pojedynczych pacjentów (16). W przypadku alergii na brzozę opisywano także pokrzywkę kontaktową po kontakcie z melonem (10). Podobieństwo budowy głównego alergenu selera (Api g 1) i alergenu Bet v 1 brzozy daje także częste reakcje kliniczne, co może przybierać postać zespołu anafilaksji powysiłkowej związanej z nadwrażliwością na pokarmy, a obok selera, także dotyczy owoców cytrusowych i orzechów. Należy podkreślić, że zła tolerancja warzyw, czy owoców obejmuje osoby silnie uczulone na pyłek brzozy oraz fakt, że znacznie częściej obecne są dodatnie wyniki badań (sIgE, testy skórne), niż istotne klinicznie dolegliwości (10). Nadwrażliwość na białka owoców i warzyw będących homologami alergenów pyłku Bukowatych ma na ogół łagodny przebieg kliniczny, ograniczony do jamy ustnej (24). Pyłki roślin początkowo dają odczyny krzyżowe z alergenami ciepłochwiejnymi owoców i warzyw, a dopiero po jakimś czasie z alergenami ciepłostałymi (10).

Profiliny

Istotne w wyjaśnianiu patogenezy alergii krzyżowych było odkrycie profilin. Opisane w 1976 roku przez Carlsona, te termolabilne białka o masie cząsteczkowej 12-15 kDa są obecne w cytoplazmie większości organizmów eukariotycznych i w komórkach pyłków roślinnych. Odpowiadają one za wiązanie aktyny i transdukcję sygnału poprzez fofatydyloinozytol (3). Są one regulatorami polimeryzacji aktyny i wpływają na takie funkcje jak ruch komórek oraz komunikacja między komórkami. 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 (24). W przeszłości określano je jako most łączący alergię pokarmową i wziewną.

Kliniczne przykłady występowania reakcji krzyżowych w zakresie profilin wiążą się z ich szerokim występowaniem zarówno wśród pyłków jak i owoców, warzyw, czy lateksu (Tabela 2). Istotnymi klinicznie alergenami są tu głównie: brzoza (Bet v 2), tymotka łąkowa, rajgras angielski, bylica, słonecznik, jabłko, marchew, pomidor, seler, kiwi, banan, melon, brzoskwinia, gruszka, wiśnia, liczi (śliwka chińska), mak i pieprz (26,27). Warto zaznaczyć, że alergen Bet v 2 może przeważać w krajach środkowej i południowej Europy, a główny alergen brzozy (Bet v1) jest bardziej rozpowszechniony w Skandynawii. Chorzy z dodatnią IgE zależną reakcją na alergen Bet v2 częściej krzyżowo reagują na pokarmy. Profilina ta daje odczyny krzyżowe z wieloma alergenami innych roślin, a także sama silnie uwalnia histaminę z bazofilów. Reaguje z przeciwciałami IgE w surowicach około 20% pacjentów uczulonych na różne pyłki lub pokarm roślinny. Chociaż więcej chorych jest uczulonych na Bet v 1, to jednak w przypadku reakcji na Bet v 2 stwierdza się znacznie gorsze znoszenie pokarmów roślinnych.

Tabela 2 Przykłady zidentyfikowanych alergenów zaliczanych do profilin (4)

Pochodzenie	Alergeny	Pochodzenie	Alergeny
Pyłki drzew: Brzoza (Betula verrucosa) Grab (Carpinus betulus) Leszczyna (Corylus avellana) Jesion (Fraxinus excelsior) Drzewo oliwne (Olea europaea) Palma daktylowa (Phoenix dactylifera) Platan (Platanus acerifolia)	Bet v 2 Car b 2 Cor a 2 Fra e 2 Ole e 2 Pho d 2 Pla a	**Owoce, warzywa** Ananas (Ananas comosus) Seler (Apium graveolens) Szparag (Asparagus officinalis) Papryka roczna (Capsicum annuum) Arbuz zwyczajny (Citrullus lanatus) Melon (Cucumis melo) Dynia olbrzymia (Cucurbita pepo) Ogórek (Cucumis sativus) Marchew (Daucus carota) Soja warzywna (Glycine max) Śliwka chińska (Litchi chinensis) Pomidor zwyczajny (Lycopersicon esculentum) Jabłko (Malus domestica) Banan (Musa x paradisiaca) Wiśnia (Prunus avium) Brzoskwinia (Prunus persica) Gruszka (Pyrus communis)	Ana c 1 Api g 4 Aspa o ? Cap a 2 Cit l Cuc m Cuc p Cuc s Dau c 4 Gly m 3 Lit c 1 Lyc e 1 Mal d 4 Mus xp 1 Pru av 4 Pru p 4 Pyr c 4
Pyłki traw: Bermuda (Cynodon dactylon) Życica trwała, rajgras angielski (Lolium perenne) Ryż (Oryza sativa) Tymotka łąkowa (Phleum pratense)	Cyn d 12 Lol p 12 Ory s 12 Phl p 12 Poa p 12 Zea m 12	**Warzywa strączkowe, orzechy, nasiona:** Orzech ziemny (Arachis hypogaea) Rzepak (Brasiica napus) Orzech laskowy (Corylus avellana)	Ara h 5 Bra n Cor a 2

Wiechlina łąkowa (Poa pratensis) Kukurydza (Zea mays)			
Pyłki chwastów: Ambrozja (Ambrosia artemisiifolia) Bylica (Artemisia vulgaris) Komosa biała (Chenopodium album) Słonecznik (Helianthus annuus) Szczyr roczny (Mercurialis annua) Parietaria (Parietaria judaica) Parolist wschodni. (Zygophyllum fabago)	Amb a Art v 4 Che a Hel a 2 Mer a 1 Par j 3 Zyg f	**Lateks:** Kauczukowiec brazylijski (Hevea brasiliensis **Ludzka profilina:** Homo sapiens	Hev b 8 Hom s ?

Profiliny odpowiadają między innymi za takie zespoły kliniczne jak: pyłek brzozy/bylicy-seler-przyprawy, pyłek traw-seler-marchew czy pyłek drzew-orzech laskowy (3). Ponadto jeden z alergenów lateksu (Hev b 8) ma także charakter profiliny, co klinicznie może dawać istotne reakcje krzyżowe m.in. z bananem, ananasem, selerem, papryką.

Lipidowe białka transferowe

Lipidowe białka transferowe (Lipid Transfer Proteins-LTP) - to zidentyfikowana w latach 90-tych rodzina panalergenów, związanych z systemem obronnym roślin (pathogenesis related - PR), grupa białek podobnych do profilin, z których rodzina PR-14 posiada silne dzoiałanie alergizujące. Białka te należą do większej grupy 17 białek, odpowiadających za transport lipidów wewnątrz błony komórkowej oraz mających właściwości antybakteryjne i przeciwgrzybicze. Te polipeptydy wykazują odporność na trawienie i termostabilność, co sprzyja ich właściwościom alergizującym. Dominują wśród owoców rodziny Rosaceae (Różowatych, podrodzina Śliwowate). Obecne są w większej ilości w brzoskwini, jabłku, śliwie, a także w moreli, wiśni, migdałach, marchwi, pomidorze, grochu, soczewicy, kapuście, selerze, pietruszce, koprze, brokułach, kukurydzy, słoneczniku, jęczmieniu, pszenicy, soi i orzechach. Jako istotne panalergeny są szeroko rozpowszechnione w przyrodzie i występują także w pyłkach chwastów oraz w lateksie (Tabela 3). Nie występują natomiast w pyłku traw.

Tabela 3 Niespecyficzne lipidowe białka transferowe zidentyfikowane jako alergeny (26).

Pochodzenie	**Alergeny**	**Pochodzenie**	**Alergeny**

Rodzina Owoców Rosaceae (Różowate, podrodzina Śliwowate) Brzoskwinia (Prunus persica) Jabłko (Malus domestica) Morela (Prunus armeniaca) Wiśnia (Prunus avium) Śliwka (Prunus domestica) Migdał (Prunus amygdalus dulcis) Gruszka (Pyrus communis) Truskawka (Fragaria ananasa) Malina (Rubus idaeus)	Pru p 3 Mal d 3 Pru ar 3 Pru av 3 Pru d 3 Pru du 8 Pyr c 3 Fra a 3 Rub i 3	**Zboża:** Kukurydza (Zea mays) Jęczmień (Hordeum vulgare) Ryż (Oryza sativa) Pszenica (Trticum spelta) Orkisz (Triticum turgidum durum) Orzech ziemny (Arachis hypogaea) Słonecznik (Helianthus annuus)	Zea m14 Hor v 14 Ory s 14 Ory s 14 Tri td 14 Ara h 9 Hel a 3
Pozostałe owoce: Winogron (Vitis vinifera) Pomarańcza (Citrus sinensis) Cytryna (Citrus limon) Mandarynka (Citrus resticulata) Pomidor (Lycopersicon esculentum) Kiwi (Actinidia chinensis) Aktinidia smakowita (Actinidia deliciosa) Granat (Punica granatum)	Vit v 1 Cit s 3 Cit l 3 Cit r 3 Lyc e 3 Act c 10 Act d 10 Pun g 3	**Pyłki:** Parietaria (Parietaria judaica) Ambrozja (Ambrosia artemisiifolia) Oliwka (Olea europaea) Bylica (Artemisia vulgaris) Platan (Platanus acerifolia)	Par j1 Par j2 Par o1 Par m1 Amb a 6 Ole e 7 Art v 3 Pla a3 Pla or 3
Warzywa: Szparag (Asparagus officinalis) Sałata (Lactuca sativa) Kapusta (Brassica oleracea) Rzepa (Brasssica rapa) Cebula (Allium cepa) Pietruszka (Petroselium crispum)	Asp o1 Lac s 1 Bra o 3 Bra r 3 All c 3 Pet c 3 Cor a 8	**Lateks:** Lateks (Hevea brasiliensis)	Hev b 12

Orzechy: Orzech laskowy (Corylus avellana) Orzech włoski (Juglans regia) Kasztan jadalny (Castanea sativa)	Jug r 3 Cas s 8		

Alergenem najczęściej pierwotnie uczulającym wydaje się być przede wszystkim antygen brzokwini Pru p3 (28). Tutaj pierwotna alergizacja może zachodzić na drodze doustnej, bez objawów pyłkowicy, a krzyżowe odczyny dotyczą niespokrewnionych ze sobą warzyw i owoców (Tabela 3). Możliwa jest także skórna reakcja kontaktowa na brzoskwinię (19).

Stabilność struktury lipidowych białek transferowych, ich budowa biochemiczna (reszty cysteinowe formujące cztery mosty dwusiarczkowe) sprawia, że przebieg kliniczny nadwrażliwości krzyżowej może wiązać się z cięższymi wielonarządowymi objawami, szczególnie u pacjentów bez współistniejącej alergii pyłkowej (3,28,29).

W owocach bogata w lipidowe białka transferowe jest szczególnie skórka, nie występują one natomiast w miąższu tak więc owoce po obraniu powinny być dobrze tolerowane, ale wyjątkiem jest śliwka i morela (85).

Ważna jest specyficzna geograficzna dystrybucja alergii na białka przenoszące lipidy, dominują one w obszarze śródziemnomorskim pozbawionym praktycznie pyłku brzozy. W tym rejonie są one głównym panalergenem (28). Lipidowe białka transferowe odgrywają istotną lub prawdopodobną rolę w takich zespołach jak: bylica-musztarda, bylica-brzoskwinia, czy uczulenia na ambrozję-melona-banana (30).

Białka podobne do taumatyny

Thaumatine like proteins (TLP)- to 5. grupa białek (PR-5) zależnych od patogenezy, związanych z systemem obronnym roślin o właściwościach alergenów pyłkowo-owocowych. Ich nazwa bierze się od wysokiej homologii aminokwasów z taumatyną - białkiem wyizolowanym z owoców katemfe, zachodnioafrykańskiej rośliny (Thaumatococcus danielli) o intensywnie słodkim smaku. Ma ono obecnie coraz szersze zastosowanie jako naturalna substancja intensywnie słodząca, wykorzystywana w produkcji wybranych środków spożywczych. Białka te są termostabilne i oporne na proteazy. Pełnią funkcję obronną, odpowiadają za stres osmotyczny, a także mają właściwości antygrzybicze (31). TLP mogą mieć znaczenie w krzyżowych reakcjach takich alergenów jak Mal d 2 (jabłko), Pru av 2 (wiśnia), Act c 2 (kiwi), Vit v 1 (winogron), Cap a 1 (papryka) oraz Jun a 3 (pyłek cedru japońskiego) i rodziny Cyprysowatych silnie uczulających w Hiszpanii, USA i Meksyku (31). Alergen wiśni Pru av 2 wykazuje homologię z alergenem podobnym do osmotyny P 23 pomidora, a także grapefruita i kiwi. Podobieństwo sekwencji wśród białek podobnych do taumatyny daje potencjalną możliwość reakcji krzyżowych (3).

Inhibitory trypsyny

Polimorficzna glikoproteina z trzema mostkami dwusiarczkowymi to główny alergen drzew oliwnych- Ole e 1, który należy do inhibitorów trypsyny (32). Reakcje krzyżowe obecne w rodzinie Oleacea wynikają z wysokiej homologii głównego alergenu drzewa oliwnego z antygenami ligustru pospolitego Liv v 1, bzu lilaka Syr v 1 i jesionu Fra e 1 (18). Analogiczne białka są także wśród traw, rodziny komosowatych czy platanów. Tutaj

jednak jest niski stopień podobieństwa sekwencyjnego (około 30-44%) i reakcje krzyżowe są rzadkie (32).

Polkalcyny

Polcalcins - to białka wiążące wapń, stanowiące marker dla wieloalergenowego uczulenia pyłkowo/pokarmowego. Przykładem najsilniejszej alergizacji krzyżowej w tej grupie są trawy Phl p 7, Cyn d 7 (32,33). Ponadto białko wiążące wapń wykryto m.in. w pyłku brzozy (Bet v 4, Bet v 3), olszy (Aln g 4), jesionu (Fra e), grabu (Car b), oliwkowatych - (Ole e 3, Ole e 8), cedru- (Jun o 4), bzu lilaka (Syr v 3), należą tu także prawdopodobnie alergeny ambrozji, bylicy, rzepaku, rzepy, komosy, parietarii (32). Biorąc pod uwagę szerokie występowanie tych białek możliwość reakcji krzyżowych powinna być uwzględniona w ocenie przebiegu i terapii chorób alergicznych. Obecność polkalcyn przemawia za poliwalentną alergią pyłkową, co może mieć znaczenie w kwalifikacji do swoistej immunoterapi (33).

Determinanty węglowodanowe

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, parietarii , oliwkowatych), a fukoza i ksyloza są szczególnie istotne w krzyżowym wiązaniu IgE (3). Wiążące IgE reszty węglowodanowe występują również w niealergizujących cząsteczkach pochodzenia roślinnego (enzymy, peroksydaza chrzanowa, bromelaina ananasa czy lektyna czerwonej fasoli- fitohemaglutynina), ale mogą się nakładać na reakcje alergiczne i wpływać na obraz kliniczny. Ponadto, podobne struktury węglowodanowe z różnych, w tym niealergicznych źródeł, mogą prowadzić do fałszywie pozytywnych testów in vitro (34). Chociaż CCD, krzyżowo reagujące determinanty węglowodanowe, są prawdopodobnym sprawcą istotnych klinicznie reakcji, jak w zespole seler-brzoza-bylica-przyprawy, czy w związkach ambrozji-melona-banana, to jednak ich znaczenie wymaga dalszych badań (30).

Omówione powyżej podstawowe grupy panalergenów roślinnych są przyczyną najczęstszych reakcji krzyżowych, skutkujących konsekwencjami klinicznymi. Na podstawie obserwacji pacjentów i wielu doniesień kazuistycznych można wymienić pewne aspekty, które mogą sprzyjać wystąpieniu alergicznych reakcji krzyżowych. Należą do nich: odpowiedź immunologiczna gospodarza, właściwości powstałych przeciwciał ich powinowactwo, awidność, ponadto ekspozycja na alergen i współistnienie innych alergenów. Istotne znaczenie ma również rodzaj alergenu, jego struktura biochemiczna, stabilność termiczna i proteolityczna, jego stężenie, zróżnicowane właściwości alergenu w czasie (dojrzewanie owoców, przetwarzanie produktów spożywczych, obróbka chemiczna) oraz czynniki dietetyczne i geograficzne. □

Pracę nadesłano. 2010.10.22

Zaakceptowano do druku. 2010.10.26

Piśmiennictwo

1. Cudowska B, Kaczmarski M. Udział alergicznych reakcji krzyżowych w kształtowaniu wielonarządowych objawów klinicznych u dzieci z alergią pokarmową lub wziewną. Pediatria Polska 2001; 11: 761 - 766., 2. Weber RW, Patterns of pollen cross-allergenicity. J Allergy Clin Immunol 2003; 112(2): 229-239. 3. Ferreira F. i wsp.: Allergic cross-reactivity: from gene to the clinic. Allergy 2004; 59: 243-267. 4. Aalberse R.C.: Structural biology of allergens. J Allergy Clin Immunol 2000; 106:228-238. 5. Weber R.W.: Patterns of pollen cross-allergenicity. J Allergy Clin Immunol 2003; 112:229. 6. Kuźmiński A., Graczyk M., Przybyszewski M., Bartuzi Z.: Alergia na pokarmy pochodzenia roślinnego – narastający problem współczesnej alergologii (część I) Alergologia Info, 2009,IV,2; 45-49 7. Regulska A., Gawrońska-Ukleja E., Kuźmiński A., Bartuzi Z.: Reakcje krzyżowe jako problem lekarza alergologa. Med

Biol Sci, 2006; 20 (4): 41-50. 8. Bohle B., Radakovics A., Jahn-Schmidt B.: Bet v 1 ,themajor birch pollen allergen, initiates sensitization to Api g 1the major allergen in celery : evidence at T cell level. Eur JImmunol 2003; 33 (12):3303-10. 9. Shibasaki M, Sumazaki R, Isoyama S,Takita H. Interaction of lectins with human IgE: IgE-binding property and histamine-releasing activity of twelveplant lectins. Int Arch Allergy Immunol 1992;98:18–25. 10. Rudzki E: Alergeny, Medycyna Praktyczna, Kraków 2008, wyd. 1: 40-60 11. Mari A.:Ige allergen co-recognition: a new concept or just a new name for cross reactivity? Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2006 Sep;38(7):230-1 12. Płusa T.: Reakcje krzyżowe w immunoterapii. Polski Merkuriusz Lekarski. 2003; 689-691 267:7006-14. 13. Mari A, Ballmer-Weber BK, Vieths S. The oral allergy syndrome: improved diagnostic and treatment methods. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005;5: 267–273. 14. Yagami T. Allergies to cross-reactive plant proteins. Latex-fruit syndrome iscomparable with pollen-food allergy syndrome. Int Arch Allergy Immunol 2002;128:271–279 15. Albrecht M, Kuhne Y, Ballmer-Weber, et al. Relavance of IgE binding to short peptides for the allergenic activity of food allergens J. Allergy Clin Immunol 2009; 124: 328-36 16. Radauer C, Bublin M, Wagner S et al. Allergens are distributed into few protein families and possess a restricted number of biochemical functions. J Allergy Clin Immunol 2008; 121: 847-52 17. Rapiejko P, Lipiec A.: Alergeny pyłku brzozy. Alergoprofil 2005, Nr 1 (1), 42-47 18. King T.P., Hoffman D., Lowenstein H., Marsh D.G., Platts-Mills T.A., Thomas W.: Allergen nomenclature. WHO/IUIS Allergen Nomenclature Subcommittee. Int Arch Allergy Immunol. 1994; 105: 224-233 19. Hauser M, Roulias A, Ferreira F, Egger M,: Panallergens and their impact on the allergic patient. : Allergy Asthma Clin Immunol. 2010 Jan 18;6(1):1. 20. Markovic-Housley Z, Degano M, Lamba D, Roepenack-Lahaye E, Clemens S, Susani M et al Crystal structure of hypoallergenic isoform of the birch pollen allergen Bet v 1 and its likely biological function as a plant steroid carrier. J Mol Biol 2003; 325: 123-133 21. E. Klinglmayr , M. Hauser , F. Zimmermann , O. Dissertori , P. Lackner , N. Wopfner , F. Ferreira , M. Wallner : Identification of B-cell epitopes of Bet v 1 involved in cross-reactivity with food allergens 22. Ferreira F., Wallner M., Breiteneder H., Hartl A., Thalhamer J., Ebner C. Genetic engineering of allergens: future therapeutic products. Int Arch Allergy Immunol 2002; 128: 171-178 23. Gołąb J., Jakóbisiak M. Immunologia Wydawnictwo Naukowe PWN S.A. Warszawa 2009 24. Rapiejko P, A.Lipiec: Wybrane aspekty alergii krzyżowej, Alergoprofil 2006, Vol 2, Nr 2, 11-15 25.Buczyłko K, Budkowska H. Alergia krzyżowa na jabłka u dzieci uczulonych na pyłek brzozy, Alergia Astma Immunologia 2008, 13(4): 242-249 26. Valenta R., Duchene M., Pettenburger K. et al.: Identifica-tion of profilin as a novel pollen allergen: IgE autoreactivityin sensitized individuals. Science, 1991; 253:557-560. 27. Asero R. et al.: Detection of clinical markers of sensitiza-tion to profilin in patients allergic to plant-derived foods. J Allergy Clin Immunol 2003; 112:427-32. 28. Fernández-Rivas M. The place of lipid transfer proteins (LTP) in the cross-reactivity of plant foods; Revue Française d'Allergologie, Volume 49, Issue 5, Pages 433-436 29. Fernández-Rivas M., van Ree R, Cuevas M. Allergy to Rosaceae fruits without related pollinosis. J. Allergy Clin Immunol 1997; 100: 728-33 30. Egger M. et al.: Pollen-food syndromes associated with weed pollinosis: an update from the molecular point of view.Allergy 2006; 61 (4):461-76. 31. Breiteneder H Thaumatin-like proteins - a new family of pollenand fruit allergens. Allergy 2004; 59: 479-81. 32. Aalberse RC. Structural biology of allergens J Allergy Clin Immunol 2000; 106:228-238 33. Tinghino R., Twardosz A., Barletta B. et al.: Molecular, struc-tural and imunologic relationship between different familiesof recombinant calcium-binding pollen allergens. J Allergy Clin Immunol 2002; 109:314-320. 34. Mari A. , Wallner M., Ferreira F. Fagales pollen sensitization in birch- free area: a respiratory cohort survey using Fagales pollen axtracts and birch recombinant allergens Clin Exp Allergy 2003; 33:1419-1428

Zamknij Drukuj