

Roślinne białka stresu jako alergeny dla człowieka

Prof. dr hab. n. med.
Krzysztof Buczyłko

Kierownik Zakładu Alergologii i
Rehabilitacji Oddechowej i
Katedry Klinicznych Podstaw
Fizjoterapii UM w Łodzi

A L E R G E N Y

Plant shock proteins as allergens for human

S U M M A R Y

The compilation is first in allergologic bibliography analysis all actual known 17 groups of PR in relation to plant biochemistry and medicine. Available data allows to establish 9 from 17 groups of pollen defense proteins as important for human, especially PR-1, -2, -3, -4, -5, -8, -10 and 14. Especially relevant proteins in relation to clinic medicine are PR-10 and PR-14. Mostly quoted example of PR group is major birch pollen allergen Bet v 1. Allergens homologous to Bet v 1 constitute a group of defense proteins (PR-10), with a molecular weight of 17 kDa, which behave as major allergens in patients from northern and central Europe. That group consist of 14 lipid transfer proteins (LTP) which are found in pollens, grains, nuts, fruits and vegetables, they are thermostable and resistant to pepsin digestion, which makes them potent food allergens and explains the frequent development of systemic symptoms (urticaria, anaphylaxis) especially in patients from south Europe..

Niniejsze opracowanie stanowi pierwszą w piśmiennictwie alergologicznym analizę wszystkich aktualnie znanych 17 grup PR z punktu widzenia zarówno biochemii roślin jak i kliniki człowieka. Dostępne dane pozwalają obecnie uznać 9 spośród 17 grup białek stresu roślinnego za alergeny dla człowieka, należą do nich PR-1,-2,-3,-4,-5, -8,-10 i 14. Szczególnie istotne z klinicznego punktu widzenia są PR-10 oraz PR-14. Najczęściej opisywanym przedstawicielem rodziny PR-10 jest białko główne pyłku brzozy Bet v 1. Jest to, podobnie jak liczne homologi, alergen termolabilny i podatny na trawienie, wywołuje objawy miejscowe. Białko to stanowi główny czynnik uczulający chorych w Europie Północnej i Środkowej. Grupa 14 obejmuje białka transportujące lipidy (lipid transfer proteins- LTP). Występuje zarówno w pyłku roślin jak i ziarnach, owocach, warzywach lub orzechach. Wchodzące w skład tej rodziny białka są termostabilne i skrajnie odporne na trawienie pepsyną. Stanowią alergeny pokarmowe powodujące groźną anafilaksję, zwłaszcza u mieszkańców Europy Południowej.

Buczyłko K.: Roślinne białka stresu jako alergeny dla człowieka. Alergia, 2010, 3: 53-58

Reakcja nadwrażliwości na patogen stanowi w naturze jeden z najskuteczniejszych mechanizmów obrony, co prowadzi do wzbudzenia licznych genów kodujących białka

ochronne. Proteiny te obejmują: 1) białka strukturalne wbudowane w macierz zewnątrzkomórkową uczestniczące w odizolowaniu patogenu; 2) enzymy metabolizmu wtórnego biorące udział w biosyntezie antybiotyków roślinnych; 3) proteiny odnoszące się do przebiegu chorób roślin (pathogenesis- related – PR), które reprezentują największe zmiany ilościowe w białkach rozpuszczalnych podczas odpowiedzi obronnej [1]. Rośliny wyższe wytwarzają rozmaite rodzaje białek PR, w odpowiedzi na infekcje wywołane przez patogeny takie jak grzyby, wirusy [2], lęgniowce, bakterie, atak insektów, zranienie roślin[3], a także pewne rodzaje stresu środowiskowego [4], jak na przykład promieniowanie lub inne bodźce abiotyczne [5] czy zimno [6]. Produkcja białek PR jest inicjowana w roślinach poddanych działaniu stresu, jaki w szerszym rozumieniu stanowią wszystkie wymienione wyżej czynniki niekorzystne, stąd równoznaczna nazwa „białka stresu roślinnego” [7]. Pierwsza lista ich klasyfikacji obejmowała w roku 1993 tylko 5 głównych grup [1]. W ostatnich 10 latach botanicy i biochemicy zidentyfikowali na podstawie badań serologicznych oraz danych sekwencyjnych kolejne grupy białek roślinnych PR. W piśmiennictwie alergologicznym do niedawna (jeszcze w 2008) opisywano 14 sklasyfikowanych rodzin białek PR [4, 5, 8]. W roku 2006 w literaturze biochemicznej podano poszerzoną klasyfikację w postaci 17 rodzin białek PR[3]. Niniejsze opracowanie stanowi pierwszą w piśmiennictwie alergologicznym analizę wszystkich aktualnie znanych 17 grup PR z punktu widzenia zarówno biochemii roślin jak i kliniki człowieka.

Charakterystyka białek stresu

Charakterystyczne właściwości fizykochemiczne białek PR obejmują oporność na kwaśne pH oraz rozpad proteolityczny, czyli zachowują aktywność w nieprzyjawnym środowisku, w którym się pojawiają czyli przedziale wakuoli, ścianie komórkowej lub przestrzeni międzykomórkowej [1]. Dla większości ustalono także zakres występowania, czynność w procesie zwalczania rozmaitych chorób roślin [8], a także geny sprzyjające ich powstaniu [2]. Ten intrygujący obszar wiedzy z zakresu biologii molekularnej świata roślinnego szybko się powiększa, bowiem kolejne odkrycia zmieniają w zasadniczy sposób metody ochrony upraw, w tym naturalny dobór odmian lub celowe modyfikacje genetyczne (GMO). Stwierdzono między innymi, że nektar wytwarzany przez rośliny w celu zwabienia owadów zapylających zawiera białka PR dla ochrony przed mikroorganizmami. Niektóre gatunki akacji afrykańskich wytwarzają zestaw zachęcający mrówki zapylające, a jednocześnie szkodliwy dla mrówek –agresorów [9]. Podobne subtelne procesy próbuje się naśladować eksperymentalnie. Dodanie salicylanu metylu, stymulując białka PR, pozwala pomidorom przetrwać znacznie dłużej stres zimna [6]. Odpowiednie mieszanki z kwasem salicylowym znakomicie wydłużają żywotność kwiatów ciętych itd. Jednocześnie w biologii pojawił się problem spadku populacji pszczół niezbędnych do zapylania i niepokój o inne nieznane następstwa masowego stosowania GMO. Tak czy inaczej były to zagadnienia – jak sądzono- zupełnie odrębne i odległe od diagnostyki i terapii astmy, atopowego zapalenia skóry czy nieżyty nosa.

Równolegle postępowały intensywne prace nad biologią molekularną alergenów roślinnych, pokarmowych i krzyżowych [4].

Opisano rolę alergologiczną białek strukturalnych (profilina), spichrzowych (patatyna) i innych (enzymy). Wkrótce okazało się, że także wiele z obronnych białek PR roślin jest jednocześnie alergenami [7], więc piękne i zdrowe owoce czy ziarna mogą być niebezpieczne dla ludzi ze skazą atopową.

Postęp wiedzy w zakresie białek stresu roślinnego zaowocował także opracowaniem nowych metod palinologicznych[5]. Okazało się, że nie ma równoległości pomiędzy stężeniem ziarn pyłkowych, a zawartością alergenów PR w atmosferze. Alergeny homologiczne do PR są z natury rozpowszechnione. Podobieństwo sekwencji

aminokwasów w alergenach może być odpowiedzialne za reakcje krzyżowe pomiędzy odległymi botanicznie roślinami. Wpływ warunków środowiskowych dodatkowo zmienia stopień alergogenności. Spowodowane przez człowieka zanieczyszczenia powietrza również zaburzą ekspresję niektórych alergenów PR. Właściwości uczulające według ocen z roku 2001 wykazywały, w różnym stopniu i zakresie, następujące grupy protein PR: 2,3,4,5,8,10 oraz 14 [7]. Aktualna analizę poszczególnych rodzin białek PR z punktu widzenia alergologii przeprowadzono w niniejszym omówieniu dla wszystkich, także nowo odkrytych, grup. W konkluzji każdego akapitu umieszczono probabilistyczną ocenę ryzyka atopowego (anafilaktycznego) danego białka. Podsumowanie analizy zamknięto w tabeli I.

Rodzina białek PR-1.

Posiadają umiarkowane właściwości alergogenne

Grupa PR-1 zawiera pierwsze zbadane białka PR o masie cząsteczkowej 15-17 kDa. Ich biologiczna aktywność jest nadal niejasna, choć niektórzy przypisują im właściwości przeciw-grzybicze [1]. Geny PR 1 zostały zidentyfikowane w genomach różnych gatunków organizmów, w tym ludzi i robaków (nematodes)[2]. Hodowlane odmiany tytoniu nie posiadające pozakomórkowego PR-1 są bardziej podatne niż szczepy dzikie na infestację pasożytem *Phytophthora parasitica*. Jednocześnie posiadają niezaburzony system odporności układowej. Leczenie za pomocą kwasu salicylowego poprawia regulacyjną aktywność genu PR-1.[10]. Jak wykazano na przykładzie obecności białek PR-1 w rzodkiewniku oraz ryżu, liczne homologiczne proteiny należące do tej samej rodziny mogą wykazywać odmienną aktywność w poszczególnych narządach czy tkankach [3]. Alergen Cuc m 3 stanowi mniejszą składową soku melona, o masie cząsteczkowej 16,097 d. N- terminalna sekwencja aminokwasów 3 odmiennych peptydów uzyskanych z trawienia endo- Lys C (ponad 41 reszt), wykazała ponad 60% sekwencji identycznych z PR-1 winogrona oraz ogórka. Cuc m 3 wiązało IgE w 12 spośród 17 surowic chorych uczulonych na melona, a także hamowało około 40% oraz 70% wiązania z IgE wobec odpowiednio pulpy oraz soku melona. Dodatkowo PTS wobec oczyszczonego Cuc m 3 uzyskano u 2 z 14 uczulonych [11]. U części z nich rozpoznano astmę oskrzelową. Wykazano reakcje krzyżowe z pyłkiem babki lancetowatej i trawy *Dactylis glomerata* oraz fig, kiwi i brzoskwini. Z lekarskiego punktu widzenia warto podkreślić, że PR-1 były uznawane za nie uczulające jeszcze według danych z roku 2001 [7]. Nieliczne aktualne doniesienia alergologiczne w bazie PubMed Medline Query sugerują umiarkowane znaczenie kliniczne.

Rodzina białek PR-2.

Posiadają istotne właściwości alergogenne

Białka PR -2 wywołujące alergię stanowią biochemicznie beta-1,3-glukanazy [12]. Grupa obejmuje trzy strukturalnie zróżnicowane klasy 1,3-beta-glukanaz, z częściami kwaśnymi i zasadowymi, co dramatycznie różni swoistą aktywność przypisywana liniowym 1,3-beta-glukanom w zależności od różnych właściwości substratu [1]. Beta -1,3 glukanazy są znacząco bardziej aktywne w roślinach zapylanych przez mrówki (myrmecophytes) [9].

Homologiczne dla PR-2 białka występują w kiwi, bananie (glukanaza bananowa) oraz lateksie (Hev b2),ziemniakach i pomidorach.[13].

Nieliczne aktualne doniesienia alergologiczne w bazie PubMed Medline Query sugerują umiarkowane znaczenie kliniczne. Jednak zdaniem Midoro [7] istotne z klinicznego punktu widzenia alergeny lateksu należą m.in. do homologów z rodzin PR-2 .

Rodzina białek PR-3.

Posiadają właściwości alergogenne

Grupa PR- 3 składa się z rozmaitych chitynaz- lizozymów, które dzielą się na trzy odmienne klasy) [12]. Występują w wakuolach lub pozakomórkowo, wykazując zróżnicowaną aktywność chitynazową i lizosomalną. Niektóre z nich pojedynczo lub w kombinacji z 1,3-beta-glukanazami ujawniają aktywność przeciw- grzybiczą in vitro oraz in vivo (rośliny transgeniczne), prawdopodobnie poprzez hydrolizę odpowiednich substratów w komponentach strukturalnych ściany komórki grzyba [1]. Ostatnio potwierdził to także Gonzales [9] na przykładzie akacji zapylanej przez mrówki. Chitynazy w stwierdzonych stężeniach występujące u mrówek znacząco hamują wzrost drożdży.

Istotne z klinicznego punktu widzenia alergeny lateksu należą do homologów z rodzin PR -3 [7]. Alergeny homologiczne dla chitynaz (PR-3) wykryto także w awokado (Pers a 1), bananach czy kasztanach (Cas s 5) [4].

Krzyżowo reagujący alergen lateksu z grupy PR3- Hev b 6.02C ma homologiczne odpowiedniki wśród różnych roślin [7]. Nieliczne aktualne doniesienia alergologiczne w bazie PubMed Medline Query sugerują umiarkowane znaczenie kliniczne.

Rodzina białek PR4.

Posiadają słabe właściwości alergogenne

Grupa PR-4 jest mało zbadana, w tytoniu zawiera czterech przedstawicieli o masie 13-14 kDa lecz nieznaną aktywności ani funkcji.[1] Homologiczne dla PR-4 białko pokarmowe wykryto w Brassicaceae – Kapustowate (brokuł, kalafior, musztarda orientalna) [14] i oznaczono jako (Bra r 2) [13]. Ponadto wykazano akumulację PR-4 podczas reakcji nekrotycznej wywołanej przez wirus ziemniaka (Potato virus X). Białko RP-4 z C.chinense należy do II podgrupy rodziny PR-4, ponieważ nie posiada domeny heweiiny. Ponadto wykazano, że oczyszczona proteina nie wykazuje aktywności chitynazy, co do niedawna przypisywano białkom PR-4. Wykryto natomiast aktywność zarówno RNazy jak i DNazy, chociaż była ona w zainfekowanych roślinach bardzo niska w porównaniu do innych nukleaz.[15]. Nieliczne doniesienia alergologiczne w bazie PubMed Medline Query wskazują na niewielkie znaczenie kliniczne.

Rodzina białek PR-5.

Posiadają właściwości alergogenne

Grupa PR-5 zawiera kwaśne, obojętne i bardzo zasadowe proteiny zarówno o lokalizacji odpowiednio pozakomórkowej jak i wakuolarnej. Wszystkie substancje tej grupy wykazują podobieństwo sekwencyjne do białka taumatyny, znanego ze słodkiego smaku. Biochemicznie określa się je jako proteiny podobne do osmotyny [12]. Szereg przedstawicieli grupy PR-5 z tytoniu czy innych roślin ujawnia znaczącą aktywność in vitro w postaci hamującego wpływu na wzrost strzępek grzybni oraz dojrzewanie spor, prawdopodobnie poprzez mechanizm przenikania błonowego [1]. Geny PR- 5 zostały zidentyfikowane w genomach różnych gatunków organizmów, w tym ludzi i robaków [2]. W alergologii ma znaczenie m.in. Act a 2. Ekspresja jednego z reprezentantów PR-5 alergenów cedru Jun a 3 jest wysoko zmienna w czasie oraz w regionach geograficznych, prawdopodobnie z powodu indukcji białka PR przez czynniki środowiskowe. Zidentyfikowano nowe białko PR, Jun a 3 z pyłku górskiej odmiany cedru. Badania surowiczego IgE pacjentów uczulonych zarówno na cedr japoński jak i górski ukazały wiązanie z natywnym i rekombinowanym Jun a 3 w technice Western blot oraz ELISA.

Jun a 3 jest homologiczny do białek z grupy PR-5. Zawartość Jun a 3 w ekstraktach z cedru górskiego różniła się do 5-razy zależności od regionu i sezonów pomiaru[7].

Alergeny pokarmowe: Homologiczne dla PR5 białka przeciwgrzybiczne podobne do taumatyny jako alergeny dla człowieka występują w jabłku (Mal d 2) [4], innych pokarmach roślinnych (Cap a 1), (Act c 2) oraz wiśni (Pru av 2) [13].

Rodzina białek PR-6.

Nie uczulające według dostępnych danych.

Szóstą rodzinę białek PR stanowią inhibitory proteinaz (proteinase inhibitors -PR-6)[8]. Brak doniesień alergologicznych w bazie PubMed Medline Query.

Rodzina białek PR-7.

Nie uczulające według dostępnych danych.

Brak doniesień biochemicznych, botanicznych i alergologicznych w bazie PubMed Medline Query do roku 2010.

Rodzina białek PR-8.

Posiadają właściwości alergogenne

Biochemicznie wykazują aktywność peroksydaz (peroxidases - PR-9) [12], Jedno doniesienie alergologiczne w bazie PubMed Medline Query wskazuje na niewielkie znaczenie kliniczne. Według innych danych istotne z klinicznego punktu widzenia alergeny lateksu należą do homologów m.in. z rodziny PR- 8 [7].

Rodzina białek PR-9.

Posiadają umiarkowane właściwości uczulające

Uwaga, do niedawna traktowano PR-9 jako nie uczulające! [7]. Biochemicznie stanowią grupę peroksydaz. Homologiem protein PR-9 jest białko pszenicy (Tri a Bd 36K). Za pomocą metod biotechnologii odtworzono kolejne białko mąki, zwane tioredoksyna- hB (Triticum aestivum alergen 25 [Tri a 25]). Okazało się, że reagowało z tym epitopem 47% osób z astmą piekarzy oraz 35% chorych z pyłkowicą traw. Ponadto udowodniono, że wcześniej opisana tioredoksyna- h1 kukurydzy (Zea mays alergen 25 [Zea m 25]), wykazuje 74% identyczności z Tri a 25 co oznacza wyraźną reaktywność krzyżową z mąką.

Tioredoksyny reprezentują nową rodzinę alergenów krzyżowych wywołujących zarówno astmę piekarzy jak i katar sienny.

Być może wkrótce staną się podstawą do rozwoju immunoterapii komponentą rozstrzygającą o rozpoznaniu (component- resolved immunotherapy).[16]

Rodzina białek PR-10.

Posiada silne miejscowe właściwości alergogenne

Obejmuje wewnątrzkomórkowe białka roślinne związane z patogenezą (intercellular PRPs). Uczulające człowieka białka PR-10 należą do nadrodziny Bet v1, rodziny

głównych białek lateksu, białek odpowiedzialnych za dojrzewanie, syntazy norkoklauryny, a także białek wiążących cytokiny rozmaitych gatunków roślin [17]. Najczęściej opisywanym przedstawicielem rodziny PR-10 jest białko główne pyłku brzozy- Bet v 1, strukturalnie podobne np. do Mal d 1 jabłka i reagujące z nim krzyżowo. Masa cząsteczkowa Bet v 1 wynosi 17 kDa. Białko to stanowi główny czynnik uczulający chorych w Europie Północnej i Środkowej. Jest to, podobnie jak liczne homologi, alergen termolabilny i podatny na trawienie, co znacznie zmniejsza ryzyko uogólnionej anafilaksji [18].

Klinicznie homologi PR-10 mogą powodować ustny zespół uczuleniowy- UZU (ang. oral allergy syndrom- OAS), czyli ograniczony obrzęk i świąd warg, języka, a niekiedy gardła, zazwyczaj po kontakcie błony śluzowej ze świeżymi owocami [7]. Choroba przyjmuje zazwyczaj postać jednoczesnej alergii na pyłek brzozy i pokarmy roślinne (owoce i warzywa).

Pierwotną drogą alergizacji jest inhalacja pyłkiem brzozy [19]. Charakterystyczną z praktycznego punktu widzenia cechą alergii na PR-10 jest dobra tolerancja „kupnych” soków. Kluczowym markerem jest reakcja po świeżym jabłku i dodatni PTS z pyłkiem brzozy. Komercyjne PTS z pokarmami Różowatych zwykle są ujemne. Jednak objawy mogą spowodować owoce wielu Różowatych oraz orzechy, kiwi, czy Apiaceae (seler, marchew, pietruszka). RAST mało znaczący, chyba, że użyjemy Bet v 1, na przykład w panelu Polichack Bet v 1,2 plus lub pojedynczego oznaczania sIgE dla alergenu Bet v 1 (Allergopharma). Chorzy z alergią na pyłek brzozy często rozwijają reakcje nadwrażliwości krzyżowej wobec niektórych pokarmów.

Homologi pokarmowe białek PR10 (ściślej- homologi Bet v 1 brzozy) występują w jabłku (Mal d 1), marchwi (Dau c 1), selerze (Api g 1), soi (Gly m4), orzeszkach ziemnych (Ara h 8), orzechach laskowych [20].

Analiza odpowiedzi komórek T wobec pokarmów związanych z Bet v 1 ujawnia, że białka te zawierają szereg odrębnych epitopów dla komórek T i aktywują te komórki do proliferacji oraz produkcji cytokin.

Niektóre z epitopów nie ulegają zniszczeniu podczas symulowanego trawienia żołądkowo- jelitowego i mogą pobudzać komórki T bez udziału przeciwciał E[19].W ten sposób gotowane pokarmy nie powodują objawów zależnych od IgE (np.UZU) lecz mogą być przyczyną zależnych od komórek T reakcji typu późnego (np. pogorszenie wyprysku atopowego u pacjentów z alergią brzozową i atopowym zapaleniem skóry).

Obróbka cieplna zaburza bowiem konformacyjną (przestrzenną) strukturę alergenu, lecz nie niszczy pierwotnej sekwencji aminokwasów. Krzyżowa reaktywność komórek T w odniesieniu do Bet v 1 oraz zawierających PR-10 pokarmów pojawia się niezależnie od IgE zależnej reakcji krzyżowej in vitro i in vivo [20].

Rodzina białek PR- 11.

Nie uczulające według dostępnych danych.

Brak doniesień biochemicznych i alergologicznych w bazie PubMed Medline Query.

Rodzina białek PR- 12.

Nie uczulające według dostępnych danych.

Obejmuje defensyny roślinne (plant defensins) [8], Brak doniesień alergologicznych w bazie PubMed Medline Query.

Rodzina białek PR- 13.

Nie uczulające według dostępnych danych.

Stanowią ją tioniny (thionins) [8]. Brak doniesień alergologicznych w bazie PubMed Medline Query.

Rodzina białek PR-14.

Posiadają bardzo silne właściwości alergogenne

Ważna klinicznie z powodu silnych reakcji anafilaktycznych grupa 14 obejmuje białka przenoszące tłuszcze –synonimowo- transportujące lipidy (lipid transfer proteins- LTP) [8]. Nazwa pochodzi od właściwości tych polipeptydów do przenoszenia fosfolipidów z liposomów do mitochondria. Biorą aktywny udział w obronie roślin przeciw grzybom i bakteriom. Panalergen ten jest odpowiedzialny za reakcje anafilaktyczne [18]. Występuje zarówno w pyłku roślin [19]. jak i ziarnach [4] i owocach [7], warzywach lub orzechach [14]. LTP jest rodziną polipeptydów o masie cząsteczkowej 9 kDa, szeroko rozpowszechnionych w królestwie roślin. Uczestniczy w tworzeniu skórki (cuticula).

Wchodzące w skład tej rodziny białka są termostabilne i skrajnie odporne na trawienie pepsyną. Właściwości te czynią z nich potencjalne alergeny pokarmowe z często ciężkim, uogólnionym przebiegiem alergii (pokrzywka, anafilaksja) [19].

LTP są odpowiedzialne za powstawanie objawów uogólnionych w UZU. Ta, zależna od PR-14, cecha klinicznie różni miejscowy obraz UZU wywołany spożyciem surowych owoców – patrz wyżej grupa białek PR10. nsLTP stanowi w basenie Morza Śródziemnego najważniejszy alergen pokarmowy i krzyżowy w uczuleniach na owoce roślin Różowatych bez towarzyszącej alergii na pyłek brzoź [19]. O ile miejscowa alergia na jabłka w Północnej Europie jest zwykle związana z Mal d 1 (grupa PR-10) o tyle przypadki ciężkiej, uogólnionej alergii na jabłko spotykane w basenie Morza Śródziemnego są zależne od Mal d 3 (PR-14) Homolog nsLTP w pyłku opisano jako Art v 3 (od *Artemisia vulgaris*) i wykazano jego wyraźną reakcje krzyżową z brzoskwinią (Pru p 3) . Przypadki takie reakcji krzyżowej szczególnie często pojawiają się w Europie Południowej.

Teoretycznie odczulanie wyciągiem pyłku powinno więc pośrednio („krzyżowo”) prowadzić do odczulenia na pokarmy bogate w nsLTP. Dla tej intrygującej hipotezy nie znaleziono jednak dowodów naukowych, mimo dobrych własnych doświadczeń kazuistycznych.

Z praktycznego punktu widzenia ważne informacje można uzyskać z wywiadu: powysiłkowa reakcja anafilaktyczna występująca po uprzednio spożytym owocu- FDEIA, gwałtowna reakcja po sokach owocowych , brzoskwini (marker PR-14 z wywiadu) przy jednoczesnej znacznej tolerancji na owoce obrane ze skórki oraz marchew, seler, pomidor, melon.[14 Asero2004], PTS wypadają dodatkowo z komercyjnym ekstraktem śliwki (marker nsLTP w testach skórnych), brzoskwini, orzechów. Jednocześnie charakterystyczne jest ujemne PTS z komercyjnym alergenem marchwi. SIgE dla brzoskwini bywa dodatnie rzadziej.

Homologiczne dla PR-14 białka pokarmowe (inaczej: homologi nsLTP) występują w brzoskwini (Pru p 3), jabłku (Mal d 3), orzechu włoskim, orzechu laskowym, wiśni (Pru av 3, orzechu ziemnym, śliwce, moreli (Pru ar 3), migdale, kukurydzy (Zea m 14), gruszcze, kiwi, pomidorze, sałacie, truskawce, fidze, pomarańczy, ananasie, kasztanie jadalnym, winie i winogronach, piwie, łubinie, selerze, czosnku, fasoli, kalafiorze, soi, brokule [14].

W tabeli II zestawiono przykładowo te z powyższych pokarmów, które we Włoszech opisano jako powodujące anafilaksję w wyniku uczulenia na PR-14.

Bogata literatura alergologiczna w bazie PubMed Medline Query wskazuje na wielkie kliniczne znaczenie uczulenia na PR-14, w tym częste ryzyko śmiertelnej anafilaksji [7], rzadko opisywanej dla inny grup białek stresu roślin.

Rodzina białek PR-15.

Nie uczulające według dostępnych danych.

Brak doniesień biochemicznych i alergologicznych w bazie PubMed Medline Query.

Rodzina białek PR- 16.

Nie uczulające według dostępnych danych.

Stanowią ją białka podobne do germiny (Germin-like protein -PR-16) [12]. Literatura dotycząca tej grupy jest skąpa. Brak doniesień alergologicznych w bazie PubMed Medline Query.

Rodzina białek PR- 17.

Nie uczulające według dostępnych danych.

W badaniach jęczmienia (*Hordeum vulgare*) poddanego zakażeniu pleśnią *Blumeria* udało się ustalić białka zdolne do obrony przed tym patogenem: HvPR17a oraz HvPR17b, należące do nowej rodziny protein związanych z chorobowością o ogólnym kodzie PR17. Obejmuje ona ponadto NtPRp27 tytoniu oraz WCI-5 pszenicy. Ich masa cząsteczkowa wynosi odpowiednio 26 i 24 kDa. Występują w nabłonku źdźbeł, które atakuje pleśń lub wirusy [21]. Ostatnio zidentyfikowano też białko PRp27 jako należące do rodziny PR-17 [12]. Istnieje szereg białek roślinnych homologicznych do tej rodziny PR. Z punktu widzenia aktywności biochemicznej stanowią egzoptydazy (aminopeptydazy N eukariotów lub termolizyny bakterii) [21]. Brak doniesień alergologicznych w bazie PubMed Medline Query.

Białka stresu roślin w kontekście innych alergenów znanych współcześnie.

Do powszechnie występujących alergenów, inaczej nazywanych panalergenami, zalicza się spośród białek PR rodzinę 10, 14 [18]. Należy podkreślić, że w niniejszym opracowaniu celowo pominięto szereg ważnych alergenów, a nawet panalergenów, spoza grupy białek stresu roślin. Według Breietdera i wsp. [4] alergeny inne niż homologi PR znajdują się w dobrze poznanych rodzinach białek jako inhibitory alfa amylazy, tripsyna z ziaren zbóż, profilina z owoców i warzyw, proteiny spichrzowe orzechów. Chorzy z alergią wytwarzają specyficzne IgE po częstej ekspozycji zarówno na alergeny wdychane jak i spożywane. Na liście alergenów roślinnych wymienionych w Urzędowej Bazie Danych

Alergenów Międzynarodowej Unii Towarzystw Immunologicznych (Official Allergen Database of the International Union of Immunological Societies), około 25% należy do białek PR [5].

Substancje naturalne, zwykle odpowiednio spreparowane wyciągi wodne, były przez wiele lat praktyki alergologicznej nazywane alergenami. Dzisiaj- wobec lawinowego wzrostu informacji o różnorodności zawartych w nich białek, cukrów, minerałów i innych elementów- noszą one nazwę „źródeł alergenowych”[22]. Mogą zawierać komponenty zarówno uczulające jak i obojętne lub toksyczne dla człowieka. Postępująca szybko w oparciu o nanotechnologię i biochemię molekularną białek diagnostyka owych komponent uczulających ujawniła w obrębie wyciągów do niedawna traktowanych jako jednorodne „alergeny” szereg faktycznych alergenów i ich licznych izoform.[23]. Na przykład istotne z klinicznego punktu widzenia alergeny lateksu należą do homologów z rodzin PR-2, -3 oraz 8. [7]. Ta wiedza pozwoliła wyjaśnić – kiedyś niezrozumiałe rozbieżne- wyniki testów na „lateks” i określić zależne od epitopu (kluczowego fragmentu alergenu) kliniczne fenotypy tej i innych alergii. Aplikacje w diagnostyce alergologicznej (interpretacja testów skórnych, konieczność oznaczeń sIgE dla epitopów) oraz zastosowanie wiedzy o białkach stresu w immunoterapii będą tematem odrębnego doniesienia.

Podsumowanie

Dostępne dane pozwalają obecnie uznać 9 spośród 17 grup białek stresu roślinnego za alergeny dla człowieka. Należą do nich PR-1,-2,-3,-4,-5, -8,-10 i 14. Szczególnie istotne z klinicznego punktu widzenia są homologi Bet v 1 (PR-10) oraz pochodzące z różnych źródeł nsLTP (PR-14).□

Tabela 1 Właściwości uczulające posiada 9 z 17 rodzin białek stresu roślin

Rodziny białek stresu roślin	Źródła alergenu	Główni przedstawiciele	Objawy kliniczne	Znaczenie w alergologii
PR-1	Melon, ogórek, winogrono, ryż	Cuc m 3	Do niedawna negowane	Małe
PR-2	Kiwi, banan, lateks	Hev b 2	bd	Średnie
PR-3	Awokado, banan, kasztan, lateks	Pers a 1, Cas s 5, Hev b 6	bd	Średnie
PR-4	Ziemniak, kapsycaina	Bra r 2, Cap c	bd	Małe
PR-5	Pylek cedru, jabłko, wiśnia	Jun a 3, Mal d 2, Cap a 1, Act c 2, Pru av 2	bd	Średnie (w Polsce)

PR-6	Bd	inhibitory proteinaż	bd	Żadne
PR-7	Bd	Bd	bd	Żadne
PR-8	Bd	proteazy	bd	Małe
PR-9	Zboża	Tri a Bd 36K	bd	Zadne
PR-10	Pyłek brzozy, olchy , leszczyny, jabłko, seler, marchew, soja, orzechy ziemne	Bet v 1, Mal d 1, Dau c 1, Api g 1, Gly m 4, Ara h 8	Pyłkowica drzew, Ustny zespół uczuleniowy (UZU)	Bardzo duże
PR-11	Bd	Bd	bd	Żadne
PR-12	Bd	defensyny roślinne	bd	Zadne
PR-13	Bd	tioniny	bd	Żadne
PR-14	brzoskwinia, jabłko, orzechy, wiśnia, śliwka, ananas, migdał, kukurydza, gruszka, kiwi, pomidor, sałata, truskawka, figa, pomarańcza, ananas, kasztan, wino, winogrono, łubin, seler, czosnek, fasola lentil, kalafior, soja, brokuł,	Ns LTP Zea m 14, Mal d 3 l inne	Pyłkowica chwastów, Anafilaksja, pokrzywka, obrzęk Quincke'go, objawy uogólnione w UZU	Bardzo duże
PR-15	Bd	bd	bd	Żadne
PR-16	Bd	germiny	bd	Żadne
PR-17	Jęczmień, tytoń, pszenica	HvPR17	Nie opisano	Żadne

Tabela 2 Przyczyny alergii na LTP w populacji śródziemnomorskiej

Źródło LTP **Liczba reagujących**
 spośród 216 **Odsetek reagujących** **N z anafilaksją w dla**

(PR14)		spośród 216	danego źródła
Brzoskwinia	184	85,2	13
Jabłko	74	34,6	2
Orzech włoski	44	20,4	1
Orzech laskowy	44	20,4	1
Orzech ziemny	22	10,2	1
Morela	16	7,5	1
Kukurydza	8	3,7	1
Winogrona/wino	3	1,4	1
Razem 29 źródeł	216		21

(wg Asero i wsp.2009, zmodyfikowano przez pominięcie 21 źródeł nie powodujących anafilaksji oraz obliczenie odsetka alergii)

Piśmiennictwo

1. Stintzi A, Heitz T, Prasad V, Wiedemann-Merdinoglu S, Kauffmann S, Geoffroy P, Legrand M, Fritig B. Plant 'pathogenesis-related' proteins and their role in defense against pathogens. *Biochimie*. 1993;75(8):687-706.
2. Kitajima S, Sato F. Plant pathogenesis-related proteins: molecular mechanisms of gene expression and protein function. *J Biochem*. 1999;125(1):1-8.
3. van Loon LC, Rep M, Pieterse CM. Significance of inducible defense-related proteins in infected plants. *Annu Rev Phytopathol*. 2006;44:135-62.
4. Breiteneder H, Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(1 Pt 1):27-36.
5. Hoffmann-Sommergruber K. Pathogenesis-related (PR)-proteins identified as allergens. *Biochem Soc Trans*. 2002;30(Pt 6):930-5.
6. Ding CK, Wang CY, Gross KC, Smith DL. Jasmonate and salicylate induce the expression of pathogenesis-related-protein genes and increase resistance to chilling injury in tomato fruit. *Planta*. 2002;214(6):895-901.
7. Midoro-Horiuti T, Brooks EG, Goldblum RM. Pathogenesis-related proteins of plants as allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;87(4):261-71.
8. Sels J, Mathys J, De Coninck BM, Cammue BP, De Bolle MF. Plant pathogenesis-related (PR) proteins: a focus on PR peptides. *Plant Physiol Biochem*. 2008; 46(11):941-50.
9. González-Teuber M, Eilmus S, Muck A, Svatos A, Heil M. Pathogenesis-related proteins protect extrafloral nectar from microbial infestation. *Plant J*. 2009;58(3):464-73.
10. Rivière MP, Marais A, Ponchet M, Willats W, Galiana E. Silencing of acidic pathogenesis-related PR-1 genes increases extracellular beta-(1->3)-glucanase activity at the onset of tobacco defence reactions. *J Exp Bot*. 2008;59(6):1225-39.
11. Asensio T, Crespo JF, Sanchez-Monge R, Lopez-Torres G, Somoza ML, Rodríguez J, Salcedo G. Novel plant pathogenesis-related protein family involved in food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(4):896-9.
12. Elvira MI, Galdeano MM, Gilardi P, García-Luque I, Serra MT. Proteomic analysis of pathogenesis-related proteins (PRs) induced by compatible and incompatible interactions of pepper mild mottle virus (PMMoV) in *Capsicum chinense* L3 plants. *J Exp Bot*. 2008;59(6):1253-65.
13. Gocki J, Bartuzi Z. Charakterystyka alergenów pokarmowych, Rozdział w monografii "Alergia na pokarmy" Red. Z. Bartuzi, Wyd. Mediton Łódź 2006, 17-34.
14. Asero R, Antonicecchi L, Arena A, et al. Causes of food induced anaphylaxis in Italian adults. A Multicentre study. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 4, 150, 271-277.
15. Guevara-Morato MA, de Lacoba MG, García-Luque I, Serra MT. Characterization of a pathogenesis-related protein 4 (PR-4) induced in *Capsicum chinense* L3 plants with dual RNase and DNase activities. *J Exp Bot*. 2010;61(12):3259-71.
16. Weichel M, Glaser AG, Ballmer-Weber BK, Wheat and maize thioredoxins: a novel cross-reactive cereal allergen family related to baker's asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117(3):676-81.
17. Radauer C, Breiteneder H. Evolutionary biology of plant food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(3):518-25.
18. Hauser M, Roulias A, Ferreira F, Egger M. Panallergens and their impact on the allergic patient. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010; 18;6(1):1.
19. Fernández Rivas M. Cross-reactivity between fruit and vegetables. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2003;31(3):141-6.
20. Bohle B. The impact of pollen-related food allergens on pollen allergy. *Allergy*. 2007; 62(1):3-10.
21. Christensen AB, Cho BH, Nasby M. al. The molecular characterization of two barley proteins establishes the novel PR-17 family of pathogenesis-related proteins. *Molecular Plant Pathology*, 2002, 3, 3, 135-144.
22. Mari A. When does a protein become an allergen? Searching for a dynamic definition based on most advanced technology tools. *Clin Exp Allergy*. 2008 Jul;38(7):1089-94.
23. Lucas JM. Microarrays: molecular allergology and nanotechnology for personalised medicine (I). *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2010;38(3):153-61.

Adres autora: 90-553 Łódź, ul. Kopernika 67/69

Pracę nadesłano. 2010.10.15

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)