

Znaczenie determinant węglowodanowych (CCD) w diagnostyce alergii krzyżowej

dr n. med.

Aneta Wagner¹

mgr

Emilia Majsiak²

¹ Zakład Alergologii i Rehabilitacji Oddechowej II Katedra Otolaryngologii, UM w Łodzi

Kierownik:
Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Buczyłko

² Polycheck, EMMA, Lublin

D I A G N O S T Y K A

Clinical relevance of cross-reactive carbohydrate determinants (CCD) in allergic cross-reactivity

S U M M A R Y

Cross-reactivity may be due to protein sequence or domain homologies and/or the existence of cross-reactive carbohydrate determinants (CCDs). The clinical relevance of peptidic cross-reactivities is better known, whereas that of CCDs is still a question of debate. The aim of this study is to characterize the IgE specificity of various patients suffering from pollen, Hymenoptera venoms, food and sensitization to identify possible cross-reactions with carbohydrate cross-reactive determinants and their impact on in vitro diagnostics.

Występowanie reakcji krzyżowych może być spowodowane homologią sekwencji białek i struktur białkowych lub też istnieniem reaktywności spowodowanej przez determinanty węglowodanowe (CCD). O ile znaczenie kliniczne reakcji krzyżowych związanych z podobieństwem struktur jest lepiej poznane, to znaczenie CCD ciągle jest przedmiotem dyskusji. Celem niniejszej pracy jest krótka charakterystyka i przegląd możliwości występowania reakcji krzyżowych z udziałem determinant węglowodanowych u pacjentów z IgE zależną alergią na pyłek roślin, pokarmy czy jady owadów błonkoskrzydłych oraz ocena ich wpływu na diagnostykę in vitro.

Wagner A.: Znaczenie determinant węglowodanowych (CCD) w diagnostyce alergii krzyżowej. *Alergia*, 2013, 3: 36-38



Reakcje krzyżowe

Niepożądane reakcje w kontakcie z pokarmami (nadwrażliwość pokarmowa) mogą być wynikiem nieprawidłowej reakcji organizmu ludzkiego na spożyte pokarmy będącej niealergiczną nadwrażliwością pokarmową lub zaburzeniem immunologicznym o charakterze IgE-zależnym lub IgE-niezależnym komórkowym lub też mieszanym. Alergie

pokarmowe mogą przybierać postać reakcji miejscowych lub też systemowych o różnym nasileniu i ciężkości przebiegu. Przebieg reakcji jest uzależniony od wielu czynników m.in. mechanizmu reaktywności, typu alergenu [1,2].

Białka alergizujące mające znaczenie w indukowaniu układu immunologicznego do produkcji immunoglobulin E (IgE) lub/i wywoływania objawów alergicznych u osób uczulonych mogą pochodzić z rozmaitych źródeł (pyłki, roztocza, zarodniki grzybów pleśniowych, białka odzwierzęce, jady owadów, alergeny zawodowe, lateks i in.)[1,3]. Determinanty antygenowe (epitopy), które stanowią fragmenty łańcucha polipeptydowego o określonej sekwencji mogą prowadzić do występowania podobieństw pomiędzy epitopami zupełnie odmiennych alergenów, pochodzących z różnych źródeł alergenowych. Zjawisko reakcji krzyżowych (cross-reactivity) powstaje wówczas, gdy przeciwciała IgE (lub receptory limfocytów T) pierwotnie wytworzone przeciwko określonemu alergenowi rozpoznają lub wiążą się z proteinami homologicznymi.

Do indukcji krzyżowej reaktywności zazwyczaj wymagane jest 70-procentowe podobieństwo sekwencji, jednak istnieją białka o podobieństwie mniejszej niż 50% wywołujące reakcje krzyżowe sporadycznie. Interakcje pomiędzy homologicznymi proteinami mogą grozić wystąpieniem reakcji alergicznych [1,2].

Reaktywność krzyżowa może dotyczyć alergenów jednej grupy – spokrewnionych gatunkowo (np. gatunki traw lub rodziny drzew) lub wielu alergenów poprzez występowanie tzw. panalergenów, które są substancjami o identycznej lub bardzo wysokiej homologii występujące u gatunków niespokrewnionych np. LTP – białka transportujące lipidy czy profiliny. Jednym z lepiej opisanych przykładów alergii krzyżowej jest występowanie objawów alergii na owoce i warzywa u pacjentów uczulonych na pyłek roślin. Jedną z częstszych postaci takiej alergii jest oral allergy syndrome – objawy w obrębie jamy ustnej i gardła podczas kontaktu z pokarmami roślinnymi (szczególnie surowymi) [4,5].

Kolejny istotny aspekt to zjawiska podobieństwa sekwencji alergenów do ludzkich homologów, które mogą prowadzić do autoreaktywności IgE. Przeciwciała E reagujące z profiliną i dysmutazą nadtlenną (MnSOD) były opisywane u pacjentów z pyłkowicą oraz uczulonych na grzyby. Takie przypadki mogą mieć miejsce podczas modyfikacji po syntezie białek np. glikozylacji są związane z reakcjami krzyżowymi pomiędzy niepokrewnymi białkami.

Charakterystyka reszt węglowodanowych reagujących krzyżowo

Przykładem takich białek są CCD (cross-reactive carbohydrate determinants) glikoproteiny zawierające reszty węglowodanowe o różnej ilości węglowodanów przyłączonych jako krótkie lub długie do 15 jednostek, często rozgałęzione łańcuchy. Procesy glikozylacji białek występujące w pyłku wielu roślin, owocach i warzywach istotnie wpływają na ich właściwości. Mogą prowadzić do zwiększenia hydrofilności białek, odporności na proteolizę czy też do wzmacniania odporności na temperaturę.

Ze względu na powierzchniowe usytuowanie reszt węglowodanowych w komórce mogą one występować jako czynnik immunogenizujący lub też wiążący IgE. W wyniku takiego działania w organizmie są wytwarzane przeciwciała anty-CCD, które mogą występować u wszystkich ludzi, jednak ich zwiększone występowanie zauważono w przypadku pacjentów z pyłkowicą.

Determinanty węglowodanowe są bardzo rozpowszechnione, a ich charakterystyczne cechy struktury mogą odpowiadać za występowanie reakcji krzyżowych.

Pomimo dużej różnorodności struktur węglowodanów wspólne wzory są obecne w glikoproteinach bezkręgowców (jad pszczoły, osy, pasożyty *Schistosoma*) i roślin (pyłek drzew, chwastów, pomidor, seler, marchew, jabłko, kiwi, wiśnie, cukinia, soczewica, soja, orzeszki ziemne i laskowe) [7,8,9].

Cechy biochemiczne CCD oraz ich znaczenie w diagnostyce zostały potwierdzone w badaniach dotyczących alergenów roślin i owadów w tym traw, roślin oliwkowatych, parietarii, oliwki, cyprysu, babki, lateksu, orzeszków arachidowych, liczi, selera (trawy grupa 1,4,11,13, Oleaceae grupa I, parietaria grupa I, Api g 5, Api m 1, Ara h 1, Art v 1, Cry j 1 Cup a 1, Hev b 2, Lyc e 2, Par h 1, Pla l 1) [1,8].

Reszty węglowodanowe wiążące IgE wykryto także w niealergizujących źródłach roślinnych takich jak enzymy: bromelanina ananasa, peroksydaza chrzanowa, oksydaza kukurydzy, fithemaglutynina fasoli i inne [8].

Występowanie CCD w populacjach

Według piśmiennictwa obecność CCD IgE stwierdzono u 10-15% pacjentów z alergią na pyłek traw. Badania Mari na dużej populacji ponad 1000 badanych szacują ich występowanie od 23% (w tym u uczulonych na alergeny pyłku – 31%, u uczulonych na alergeny niepyłkowe – 10%) do aż 71% u pacjentów uczulonych na wiele rodzajów pyłku. U pacjentów poddawanych wcześniej immunoterapii oceniono obecność CCD na 45%, a u osób nieuczulonych – jedynie 5%. U osób uczulonych na jad owadów błonkoskrzydłych częstość występowania CCD to około 28% [12]. W badaniach Vidal i wsp. wykazano zwiększoną częstość uczulenia na CCD (18%) u mężczyzn oraz osób z dodatnimi wynikami skórnych testów punktowych, zwłaszcza uczulonych na pyłki i jady owadów błonkoskrzydłych. Nie zauważono związku w przypadku uczulenia na roztocza kurzu domowego.

Ponadto uczulenie na CCD wydaje się nie mieć związku z wiekiem, warunkami życia czy paleniem tytoniu. Wcześniejsze prace sugerowały związek uczulenia na CCD w określonych populacjach (Portugalia, Hiszpania) ze spożyciem alkoholu, szczególnie u pacjentów z polimofrizmem ADH1b (szybko metabolizujący alkohol); związek ten nie został potwierdzony w badaniach Vidal i wsp. [13,14].

Ostatnio szczególne zainteresowanie występowaniem CCD jest związane z pacjentami z alergią zawodową [15].

Reakcje krzyżowe

Podobne białka		Panalergeny
Bliskość gatunkowa	Bez bliskości gatunkowej	Profiliny, chitinyzy, lipidowe białko transferowe (LTP), CCD
Żyto, tymotka	Żyto, oliwka	Brzoskwinia, jabłko, orzeszki ziemne

Znaczenie CCD w diagnostyce

Obecność niealergizujących, IgE-reaktywnych glikoprotein może wpływać na występowanie reaktywności krzyżowej CCD podczas testowania ekstraktów alergenowych. Co więcej, CCD-IgE współrozpoznawanie podobnych struktur węglowodanowych może prowadzić do fałszywie dodatnich wyników badań diagnostycznych in vitro. Jeśli pacjent jest uczulony na pyłek roślin lub jad owadów błonkoskrzydłych w jego surowicy występują swoiste IgE dla determinantów węglowodanowych, które potencjalnie mogą reagować z niektórymi innymi alergenami, nawet jeśli pacjent nie miał z nimi kontaktu.

W związku z tym każdy dodatni wynik badań immunologicznych, szczególnie w odniesieniu do jadu owadów błonkoskrzydłych czy lateksu bez dodatniego wywiadu w tym kierunku może prowadzić do błędnej oceny uczulenia [1,8,16].

Z uwagi na fakt, iż determinanty CCD są prawdopodobnie najczęściej występującymi epitopami dla IgE o bardzo niskim znaczeniu klinicznym niski lub ujemny wynik IgE dla CCD w teście diagnostycznym pozwala klinicyście łatwiej diagnozować pacjenta. Z kolei wynik wysoki zmusza do ponownej analizy wszystkie pozostałe wykryte uczulenia, szczególnie w alergii wieloważnej lub uczuleniu na jad Hymenoptera [8,17],

Diagnostyka reaktywności CCD

Aby zminimalizować ryzyko błędnych interpretacji badań in vitro w diagnostyce rozpoczęto stosowanie oznaczanie swoistych przeciwciał IgE przeciwko CCD, które jest stosowane do pełnej analizy profilu uczulenia pacjenta. Badania te polegają na pomiarze reaktywności IgE w stosunku do biomarkerów: peroksydazy chrzanowej (Ro400), bromelaniny ananasa (k202) lub jej fragmentu MUXF3 (Ro214) [7,15]. Z uwagi na bardzo rzadkie występowanie w populacji alergii na bromelaninę (wg Mari 0,08%) jej wykorzystanie do testu reaktywności krzyżowej wydaje się być zasadne. Do wykrycia krzyżowo reagujących determinantów wykorzystywane są także rekombinowane alergeny np. lateksu, które są połączone z nieglikozylovanym białkiem wiążącym maltozę (MBP) pochodzącym z E. coli [12].

Podsumowanie

Reaktywność reszt węglowodanowych z IgE została zauważona dla wielu źródeł alergenowych, szczególnie roślin. Obecnie trwają badania nad charakterystyką oraz klasyfikacją CCD, głównie ze względu na budowę i długość łańcucha. Z uwagi na szerokie właściwości reakcji krzyżowych CCD są nazywane panepitopem. Większość dotychczasowych badań podkreśla związek występowania uczulenia na pyłek roślin oraz jady owadów z wystąpieniem takich reakcji krzyżowych.

Dokąd badania in vitro mogą być związane z wystąpieniem reakcji IgE-CCD, dotąd wyniki takich testów muszą być interpretowane ostrożnie, w oparciu o aktualną wiedzę oraz biorąc pod uwagę możliwość wystąpienia dodatnich wyników badań (podwyższone stężenie IgE) bez znaczenia klinicznego [8,18].

Pracę nadesłano 2013.09.05
Zaakceptowano do druku 2013.09.22

Wkład pracy: według kolejności autorów.

Konflikt interesów nie występuje.

Piśmiennictwo dostępne w redakcji

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Buczyłko

Kierownik Zakładu Alergologii i Rehabilitacji Oddechowej UM w Łodzi

CCD – okiem praktyka

CCD, czyli reagujące krzyżowo determinanty węglowodanów są resztami węglowodanowymi. Są one obecne w niektórych alergenach takich jak: pyłki traw, żywność pochodzenia roślinnego, lateks oraz jady owadów. W ostatnim czasie, diagnostyka metodami in vitro zaoferowała możliwość oznaczania markera anty-CCD IgE u pacjentów z podejrzeniem alergii. Panuje powszechna opinia, iż ze względu na brak jakichkolwiek objawów klinicznych oraz negatywną reakcję testów punktowych, anty-CCD IgE nie ma żadnego znaczenia klinicznego.

W związku z tym, pojawia się pytanie – po co?

Ze względu na fakt, że CCD jest wbudowane w skład chemiczny wspomnianych wyżej alergenów należy go traktować jako czynnik mogący zakłócać wyniki testów in vitro. Oznacza to, że CCD może pozytywnie zafałszowywać wyniki sIgE na te alergeny.

Przeanalizujemy dwa przypadki, w których każdy wykazuje pozytywne wyniki na alergen pyłku traw oraz pozytywne wyniki na anty-CCD IgE.

Pierwszy pacjent posiada objawy alergii, w związku z tym jego wynik badania IgE na alergen powinien być interpretowany jako lekko przesadzony. U drugiego pacjenta natomiast nie występują objawy, dlatego możemy przypuszczać, że wynik jest fałszywie pozytywny.

Czy jest możliwa alergia na CCD?

Są pacjenci z podwyższonymi wartościami tylko dla CCD. Na podstawie literatury jednak wiemy, że nawet te wysokie miana przeważnie nie dają uciążliwych objawów dla pacjentów.

W jakich przypadkach zaleca się zatem zbadanie anty-CCD IgE?

W pierwszej kolejności u pacjentów, u których rozważamy alergię na wspomniane alergeny lub gdy u jednego pacjenta mamy wiele wyników pozytywnych. Ponadto u pacjentów, u których wyniki badań in vitro nie pasują do historii choroby lub różne metody dają rozbieżne wyniki. Szczególną uwagę należy również zwrócić u pacjentów z pyłkowicą i narażonych na alergię zawodowe.

Podsumowując, wnikliwa analiza wyników współczesnych badań diagnostycznych jest bardzo ważna, ale nie powinno to przesłonić samego pacjenta, naszych obserwacji i wywiadu klinicznego. Jednocześnie nieustanny postęp w naszej dziedzinie otwiera nam wiele możliwości, pobudza nas do dyskusji i wymiany doświadczeń do czego serdecznie zapraszam.

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)