

Nie tylko alergeny: pyłek brzozy

Not only allergens: birch pollen

SUMMARY

Birch pollen (BP) represents the main cause of spring pollinosis in Europe and sensitization mainly towards Bet v 1, the major BP allergen. The Bet v 1-sIgE response is polyclonal, and epitopes are spread across the entire Bet v 1 surface, then is highly patient specific. Bet v 1 has been described as promiscuous acceptor for a wide variety of hydrophobic ligands. Bet v 2 - it is good known profilin. Bet v 2 and grass Phl p 12 are fully cross-reactive in regard to IgE binding, Bet v 3 and Bet v 4 (calcium binding proteins -CBP) Two EF-hand CBP occur in the pollen of a wide variety of unrelated plants. Bet v 6 (Isoflavone reductase-like protein) was also characterized as cross-allergen. Bet v 7 Cyclophylin Bet v TLP (Thaumatococcal-like protein) was shown to be homologous to Jun a 3 and Cry j 3. Patients allergic to BP have clear signs of an ongoing allergic inflammation in their intestinal mucosa, which is aggravated during the pollen season. BP-SIT may induce Bet v 1-specific IgG4 antibodies that cross-react with related food allergens and inhibit IgE binding by epitope competition.

.....

Pyłek brzozy (BP) stanowi główną przyczynę wiosennej pyłkowicy w Europie, a uczulenie zależy przede wszystkim od Bet v 1- głównego alergenu BP. Odpowiedź IgE zależna na Bet v 1 jest poliklonalna, a epitopy są rozproszone na powierzchni molekuly Bet v 1, co powoduje wysoce specyficzne reakcje pacjenta. Bet v 1 została opisana, jako obiecujący nośnik dla wielu różnych ligandów hydrofobowych. Bet v 2 to dobrze znana profilina. Bet v 2 oraz Phl p 12 traw są w pełni reaktywne krzyżowo jak chodzi o wiązanie IgE. Bet v 3 oraz Bet v 4 to białka wiążące wapń - CBP. CBP o podwojonych cechach EF hand występują w szerokim wachlarzu niespokrewnionych roślin. Bet v 6- (białko podobne do reduktazy izoflawonowej) zostało również opisane, jako alergen krzyżowy. Bet v 7 to cyklofilina. Bet v TLP (białko podobne do taumatyny) wykazuje podobieństwo do Jun a 3 oraz Cry j 3. Pacjenci uczuleni na BP mają wyraźne cechy trwającego zapalenia alergicznego w błonie śluzowej jelit, co nasila się podczas sezonu pylenia. SIT BP może indukować IgG4 swoiste dla Bet v 1, które reagują z odpowiednikami w alergenach pokarmowych i hamują kompetencyjnie wiązanie IgE do epitopów.

Buczyłko K.: Nie tylko alergeny: pyłek brzozy. *Alergia*, 2017, 1; 15-19

Alergeny pyłku brzozy są w Europie, po alergenach pyłku traw, najczęstszą przyczyną objawów okresowego alergicznego nieżytu nosa, zapalenia spojówek i atopowej astmy pyłkowej [1, 2]. Pojawiają się w powietrzu głównie na przełomie kwietnia i maja. Ale mogą wystąpić już w marcu. Przy ładnej pogodzie mogą uczulać przez 4-5 tygodni, przy złej krócej, lecz silniej [3]. U osób uczulonych lekko lub umiarkowanie objawy ograniczają się do nosa i oczu. U silnie nadwrażliwych mogą pojawiać się napady astmy, a także obrzęk ust (tzw. ustny zespół uczuleniowy) lub pokrzywka na skórze [4]. Nie wszyscy alergicy wiedzą, że w ślad za objawami oddechowymi rozwija się alergia pokarmowa na homologiczne dla Bet v 1 lub Bet v 2 komponenty pyłku brzozy (dalej zamiennie BP) Mal d 1 surowego jabłka. Cor a 1 orzecha laskowego, Dau c 1 surowej marchwi, itd. Analogiczne reakcje krzyżowe towarzyszą kolejnym komponentom BP, głównie. Bet v 4, Bet v 6 i Bet v 8 [5]. Również nie wszyscy alergolodzy są biegli w rozumieniu wspomnianych reakcji krzyżowych pyłkowo-pokarmowych opartych o konkretne molekuly uczulające w ich mieszaninie zwanej pyłkiem brzozy.

Epidemiologia

Alergia na pyłek brzozy stanowi główną przyczynę zimowych i wiosennych pyłkowiec w strefie klimatu umiarkowanego na półkuli północnej [2]. Uczulenie na główny alergen BP- Bet v 1 dotyka ponad 100 milionów ludzi [1]. Uczulenie na pyłek brzo-

zy w Europie może występować u 5-54% populacji. Analizując surowice pod kątem sIgE dla rBet v 1, rBet v 2, rBet v 4 oraz dla naturalnego ekstraktu brzozy stwierdzono, że prawie wszyscy pacjenci ze Szwecji, Finlandii, Austrii byli uczuleni na Bet v 1, a tylko 90% Francuzów, 65% Szwajcarów, 62% Włochów [6]. Przeciwciała IgE dla rBet v 2 wykrywano zwykle u 20-40% populacji, ale tylko u 2% Finów i 12% Szwedów. Najrzadziej wykrywano przeciwciała dla Bet v 4, bo tylko u 5-11% populacji z wyjątkiem Włochów, gdzie stwierdzono je u 27% uczulonych [5].

Patogeneza

Jeden kwiat brzozy jest w stanie wytworzyć nawet ponad 20 tysięcy ziaren pyłku, a jeden kwiatostan brzozy do 5 milionów ziaren pyłku. Stężenie pyłku w pobliżu kwitnącego drzewa może przekraczać 16,2 miliona ziaren w 1m³ powietrza. Lotne pyłki przemierzają z wiatrem duże odległości. Stwierdzono, że brzozy rosnące na terenach miejskich w pobliżu ruchliwych ulic wydzielają więcej alergenów niż drzewa rosnące z dala od ruchu aut. [7] Odpowiedź IgE zależna na Bet v 1 jest poliklonalna, a epitopy są rozproszone na powierzchni molekuly Bet v 1, co powoduje wysoce specyficzne reakcje danego pacjenta. Bet v 1 została opisana, jako obiecujący nośnik dla wielu różnych ligandów hydrofobowych. Wytypowano, jako selektywny ligand Bet v 1 sodium deoxycholate (DOC) Rekombinowane i naturalne Bet v 1 zostały scharakteryzowane fizykochemicznie oraz immunologicznie w obecności DOC lub bez niej. W ten



Prof. dr hab. n. med.
Krzysztof Boczyłko

Kierownik NZOZ
Centrum Alergologii
w Łodzi

Słowa kluczowe:

Bet v 1, Bet v 2, Bet v 3-4, Bet v 6, Bet v 7, Bet v 8, ksylitol.

Key words:

Bet v 1, Bet v 2, Bet v 3-4, Bet v 6, Bet v 7, Bet v 8, xylitol

sposób ustalono model zwierzący nadwrażliwości alergicznej. Dokonano analizy ludzkiego IgE wiążącego Bet v 1 za pomocą spektroskopii jądrowego rezonansu magnetycznego (NMR) [1].

Skład chemiczny produktów z brzozy

Lekarz specjalista, radząc choremu uczulonemu na pyłek brzozy, czego ma unikać, nie zawsze pamięta, co wiedzą o tej roślinie współcześni pacjenci, zazwyczaj biegli w Internecie. Oto kilka dostępnych powszechnie informacji, sprzecznych z sugestią eliminacji, nieuwzględniających problemu alergii brzozowej.

Spacer wśród brzoź. „Naukowcy potwierdzają”, że brzoza jonizuje ujemnie powietrze, a ujemne jony działają leczniczo na nasz organizm. Dlatego warto spacerować po brzozowych zagajnikach i nawet od czasu do czasu przytulić się do drzewa [8]. Sok brzozy (*Succus Betulae*), zawiera cukier inwertowany, kwasy organiczne (cytrynowy i jabłkowy), sole mineralne, aminokwasy i peptydy [9] oraz wg innego źródła także potas, magnez, fosfor, wapń, żelazo, miedź, witaminę C oraz B [8]. Jest także źródłem przeciwutleniaczy [9]. Pobrany wiosną jest nazywany oskołą, zawiera dużo cukrów i stosuje się go do produkcji napoju, a także w kosmetyce do produkcji tzw. wody brzozowej [8]. Liście brzozy (*Folium Betulae*), zawierają flawonoidy, garbniki, trójtterpeny (betulinę), olejek eteryczny (młode liście) i kwas askorbinowy (witaminę C). Związki te mają działanie moczopędne, napotne, przeciwreumatyczne, usprawniają metabolizm. Betulina i kwas betulinowy, wykorzystywane są w przemyśle kosmetycznym. Te naturalne antyoksydanty chronią skórę przed wolnymi rodnikami [9]. Woda brzozowa jest stosowana do pielęgnacji skóry głowy oraz włosów [8].

Xylitol - słodzik produkowany z kory brzozy (*Cortex Betulae*). W korze natomiast znaleźć można betulozyd, betulinę, saponiny, garbniki, kwasy żywiczne i olejek. W przeciwieństwie do zwykłego cukru xylitol zawiera o 40 proc. mniej kalorii i posiada zdecydowanie niższy indeks glikemiczny. Nazywany jest cukrem brzozowym, ale występuje także w truskawkach, jagodach, malinach, śliwkach, gruszkach, kukurydzy i grzybach. Ksylitol jest węglowodanem wolniej wchłanianym, a do jego metabolizmu insulina jest potrzebna tylko w niewielkim stopniu. Dzięki temu nie powoduje wzrostu glukozy we krwi. Jest szczególnie polecany diabetikom, osobom z zakłóconą tolerancją glukozy, a także odchudzającym się. Ksylitol jest też cukrem, który nie powoduje rozwoju próchnicy, a nawet zapobiega jej powstawaniu, bo nie ulega fermentacji w jamie ustnej [9].

Molekularna analiza alergenów pyłku brzozy

Pyłek brzozy według obecnej wiedzy zawiera 10 alergenów molekularnych, plus kilkadziesiąt wariantów, głównie izoform Bet v 1 [10].

Bet v 1 rybonukleaza (białko poprzednio określane, jako Bet v 1-like, Fagales Group 1, t215, t701, a3136, a90, a95).

Stanowi alergen główny pyłku brzozy. Uczula około 50–95 % populacji, w zależności od kraju zamieszkania. Jego biologiczna funkcja obejmuje transport roślinnych hormonów steroidowych (rodzina PR-10) [10, 11].

Do grupy głównych alergenów pyłku drzew *Fagales* należy obok Bet v 1 (od *Betula verrucosa* - brzoza brodawkowata) Cor a 1 (*Coryllus avellana* - leszczyna), Aln g 1 (itd - analogicznie do nazw łacińskich tych drzew), Car b 1,

Cas s 1, Fag s 1, Que a 1. Ponadto w owocach i warzywach wykryto ich homologi: Mal d 1 (jabłko), Pru ar 1 (wiśnia), Api g 1 (seler), Dau c 1 (marchew) itd [7].

Występują one w licznych izoformach, wykazujących wysoki stopień podobieństwa sekwencyjnego. Krzyżowe wiązanie IgE swoistych dla Bet v 1 i białek homologicznych stanowi jedną z podstawowych przyczyn tzw. zespołów pyłkowo-pokarmowych (pollen - food syndrom - PFS) [4]. Szczególnie ważna wydaje się przestrzenna struktura epitopów omawianego białka w wielu poznanych homologicznych determinantach podobna [7].

Cecha ta powoduje, że osoby uczulone na wymienione proteiny często reagują krzyżowo na antygeny białkowe jabłka, śliwki, brzoskwini, orzecha laskowego, marchwi, selera i innych jarzyn (11).

Należy tutaj dodać, że nie w wszystkich osób występują wszystkie reakcje krzyżowe i nie ma potrzeby eliminować tych produktów, jeśli nie jest to konieczne [12]. Opisano towarzyszące alergii na pyłek brzozy uczulenie na fasolę mung (*Vigna radiata*) z rodziny bobowatych. Polegała ona na homologii Bet v 1 z Vig r 1 oraz Vig r 6. (cytokinin-specific binding protein). Mimo, że Bet v 1 i Vig r 6 wykazywały tylko 31 % zgodności sekwencyjnej, reakcje krzyżowe u pacjentów uczulonych na pyłek brzozy Bet v 1 wystąpiły w 79% przypadków wobec Vig r 1 oraz w 63% wobec Vig r 6 [13].

Bet v 2 Profilina (synonimy t216, t702, profilin -PRF)

Profilina (PRF) uczestniczy w regulacji polimeryzacji aktywności i transdukcji sygnału na drodze fosfatydyloinozytolu [11]. Uczulenie na PRF stwierdzone jest u 20 – 43 % chorych z alergią pyłkową i pokarmową [6]. W swej istocie chemicznej stanowi białko wiążące aktywną - ważny komponent cytoszkieletu organizmów eukariotycznych [10]. Biologiczne funkcje profiliny są bardzo konserwatywne. Wydaje się, że właściwości powodujące reakcje krzyżowe IgE wobec profiliny nie zależą od określonej sekwencji aminokwasów, lecz od stałej struktury trójwymiarowej cząsteczki [11]. Posiada ona homologi sekwencyjne oddziałujące z ligandami (np. aktywnymi) innych organizmów [2]. Ustalono, że stanowi klasyczny panalergen powodujący reakcję krzyżową szeregu roślin i pokarmów roślinnych. Wiele badań poświęcono znaczeniu alergologicznemu profilin uzyskanych z większości ekstraktów pyłków oraz pokarmów roślinnych [2]. W składzie pyłku oliwek opisano profilinę, jako Ole e 2 [14]. Chorzy z alergią na Bet v 2 są potencjalnie zagrożeni krzyżową alergią na BP i wiele jadalnych surowych owoców czy warzyw. Opisano dotychczas pod różnymi nazwami szereg zespołów klinicznych zależnych w istocie od profiliny. Należą do nich zespół brzozowo- bylicowo- selerowo - przyprawowy lub pyłkowo- selerowo- marchwiowy czy też pyłkowo- orzechowy.

Profilina występuje m. in. w jabłku, pieprzu, marchwi, selerze, owocach kiwi, brzoskwiniach, gruszkach, maku, wiśniach [6] oraz reaguje krzyżowo z tymotką, melonem, kiwi, migdałami, czereśniami, morelami, pomarańczą, awokado, słonecznikiem, oliwkami, a dodatkowo silnie uwalnia histaminę [7].

Bet v 3 oraz Bet v 4. Polkalcyny (CBP, Polcalcine, t220)

Funkcja biologiczna: białka pyłku wiążące wapń. Wśród CBP mających motyw EF-hand, wyróżnia się grupę zwaną rodziną białek S100 [15]. Mogą stanowić kolejny istotny marker dla uczulenia pyłkowo/pokarmowego u części pacjentów.



Przykładem najsilniejszej alergizacji krzyżowej w tej grupie jest właściwa dla traw polkalcyna Phl p 7. CBP pyłku brzozy Bet v 4 to małe białka EF-hand, regulujące stożek wzrostu roślin. CBP wykryto w PB (Bet v 4, Bet v 3) pyłku jesionu Aln g 4, oliwkowatych - Ole e 3, Ole e 8, cedru, Jun o 4, komosy Che a 3 [16] W alergiach pyłkowych, poprzez określenie głównych, istotnych alergenów, proste odczulanie na reagujące jedynie krzyżowo i mało istotne klinicznie panalergeny, takie jak profiliny Bet v 2 bądź polkalcyny Bet v 4 – może zostać wykluczone[5]. Krzyżowe reakcje Bet v 4 bazują na homologii z Phl p 7 tymotki oraz Bra n 1 czy Bra n 2 z nasion rzepaku[17] Nie odnotowano dotychczas silnych reakcji krzyżowych pomiędzy CBP roślin oraz ryb (Gad c 1), a tym bardziej ludzi (Hom s 4) Postuluje się rolę CBP w monitorowaniu przewlekłych zapalnych zmian skórnych (nie tylko w AZS) [18]

Bet v 6 reduktaza izoflawonowa(dawna nazwa Bet v 5, synonimy: IFR, t 225)

Reduktaza izoflawonowa (izoflavone reductase) jest białkiem c. wł. 33 - 35kDa, wyizolowanym pyłku brzozy oraz z jabłka, bananów, marchwi, kukurydzy, mango, pomarańczy, gruszek, tytoniu [6].

Wg Wolbing i wsp. [2] to krzyżowo reagujący mały antygen brzozy. Może wywoływać u dzieci objawy AZS. Reduktaza ta stanowi także nowo odkryty alergen orzecha kokosowego, obok typowych białek spichrzowych, jak wicyliny, czy 11 S globuliny [19]. IFR Bet v 6 wykazuje reakcje krzyżowe z nowo odkrytym mniejszym alergenem pyłku oliwki Ole e 12 (o masie 37 kDa) oraz homologicznym alergenem gruski Pyr c 5. Ocena wymienionych alergenów brzozy oraz gruski wykazała odpowiednio 80% oraz 74% identyczności [20] IFR opisano także w pyłku cedru japońskiego [21]

Bet v 7 Cyklofilina (CyP)

Należy do panalergenów. Czynność biologiczna- rotamazy (Rotamases) [10]. Cyklofiliny to białka 18 kDa, wyizolowane z pyłku brzozy (Bet v 7) oraz Malassezia furfur (Mal f 6) u chorych z AZS [6]. Depigmentowane alergoidy zawierają szereg cząsteczek o wysokiej masie, w tym u około 60% ciężar właściwy wynosi od 1 do 3 MDa. Sekwencja peptydów potwierdziła obecność 5 izoform Bet v 1, jak również pojedynczych dla Bet v 2, Bet v 6 i Bet v 7. Surowice immunizowanych królików wykazały wysokie stężenie sIgG dla Bet v 1.0101 oraz Bet v 2 [22] reakcje krzyżowe cyklofiliny BP występują z homologicznymi cyklofilinami w marchwi (Dau c CyP) Analogiczne struktury białek wykryto w niektórych grzybach strzępkowych (*Malassezia sympodialis*, *Pityrosporum orbiculare*) Rekombinowane białko Bet v 7 zostało wyprodukowane przez bakterie i użyte do uzyskania przeciwciał. Za pomocą tych przeciwciał wykazano obecność reakcji krzyżowych z cyklofiliną w pyłku wielu gatunków roślin techniką immunoblottingu i zahamowania ELISA. Nie znaleziono jednak cyklofiliny w wyciągach z pleśni ani tkankach pochodzenia zwierzęcego. W doświadczeniu z czystą cyklofiliną grzybów niedoskonałych wykluczono reaktywność krzyżowa z cyklofilinami roślinnymi i nie roślinnymi. Przy okazji wskazano, że poziom reaktywności krzyżowej zależy od stopnia identyczności sekwencji w rodzinie cyklofilin A. Pozwala to w praktyce alergologicznie odgraniczyć roślinne i inne podrodziny cyklofilin A [23] Wykazano reakcje krzyżowe m in pomiędzy Bet v 7 pyłku brzozy, a cyklofiliną Cat r 1 pyłku katarantusa (*Catharantus roseus*) należącego do goryczkowców[10]

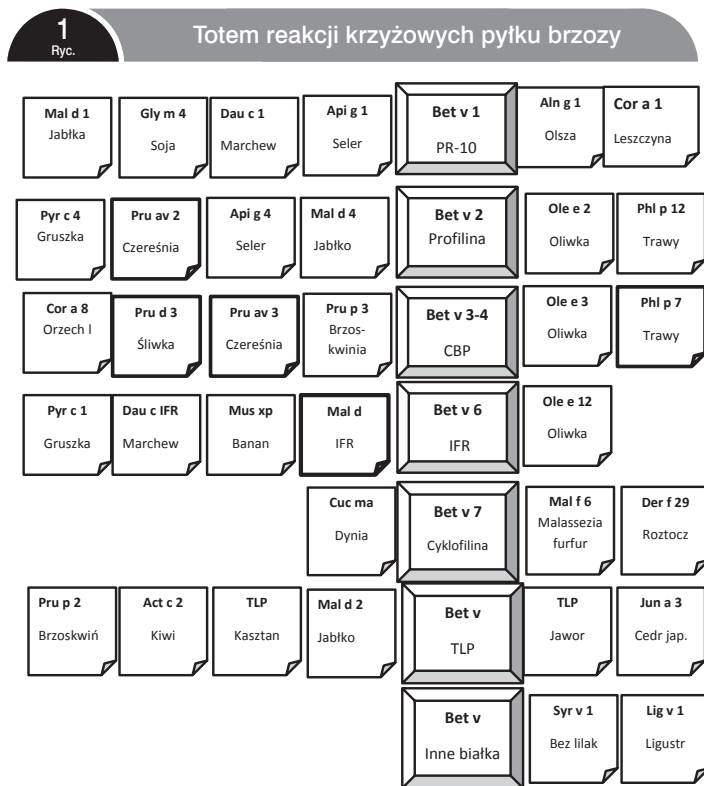
Bet v 8 Metylesteraza pektynowa (PME)

Czynność biologiczna esteraza pektynowa(Pectinesterase) Dla przypomnienia pektyny stanowią jedna z frakcji błonnika, są w skórkach owoców zwłaszcza cytrusowych, gdzie ich zawartość dochodzi do 30 %. Mają zdolność do tworzenia żeli, co wykorzystuje przemysł spożywczy. Esterazy zwiększają elastyczność ścian komórkowych[24]

Bet v Glukanaza 1,3 – beta- glukanaza należy do białek związanych z patogenezą(PR-2). Jest enzymem szeroko rozpowszechnionym wśród roślin, który został ostatnio rozpoznany, jako silny alergen pyłku brzozy i oliwki Ole e 9, lateksu, warzyw (pomidor, ziemniak, papryka, banan) [25].

Bet v TLP (białko podobne do taumatyny, TLP)

Jednym z wcześniej poznanych odpowiedników TLP był Jun a 3, główny alergen cedru górskiego, a kolejnym Cry j 3, komponent pyłku [21]. W badaniach Palacin i wsp. [26] przygotowano panel 16 oczyszczonych TLP różnych roślin. Wobec 6 z nich wykryto aktywność alergiczną. Było to w 41 % brzoskwiowe TLP (Pru p 2), kasztanowe TLP (24%) oraz platanowe



TLP (22%). Wszystkie były związane ściśle z regionem geograficznym Hiszpanii, a w niektórych obszarach alergia na Pru p 2 brzoskwiń oraz kasztany jadalne przekraczała 50% dodatnich reakcji [26].

Bet v BB18 białko podobne do Ole e 1(Ole e 1-like)

Czynność biologiczna: inhibitor trypsyny Główny alergen drzew oliwnych to Ole e 1 - polimorficzna glikoproteina z trzema mostkami dwusiarczkowymi. Chemicznie należy do inhibitorów trypsyny [11] Podobne białka wykryto u innych członków tej rodziny - bzu lilaka (Syr v 1) czy ligustru pospolitego (Lig v 1). Stopień aktywności uczulającej tej proteiny zależy od integralności mostków dwusiarczkowych. Wykazano także obecność analogicznych białek w rodzinach roślin innych niż Oleaceae. Na przykład wśród traw, komosy czy platanów. Jednak reakcje

krzyżowe w opisanych układach są rzadkie, co wynika prawdopodobnie z niskiego stopnia podobieństwa sekwencyjnego ok. 30-44% [27]. 60 kDa plant panallergen Krzyżowo reagujący mały antygen brzozy. Może również wywoływać u dzieci objawy zespołu AWZS[6].

Objawy kliniczne alergii na pyłek brzozy

Wywoływane przez BP choroby, jak alergiczny nieżyt nosa, alergiczne zapalenie spojówek oraz astma oskrzelowa atopowa sezonowa zostały opisane w dziesiątkach publikacji, więc autor niniejszego przeglądu nie widzi potrzeby ich przypomnienia w tym miejscu. Istnieje jednak kilka charakterystycznych odrębności alergii na BP i krzyżowe pokarmy.

Ustny Zespół Uczuleniowy (UZU) (Oral Allergy Syndrome – OAS) Najczęściej spotykany zespół pyłkowo-pokarmowy. W krajowym piśmiennictwie spotykane są również inne nazwy np. Zespół Alergii Jamy Ustnej, Zespół Anafilaksji Jamy Ustnej, Głównym objawem jest pokrzywka kontaktowa. W przypadku owoców i jarzyn istnieją dwa miejsca częstego kontaktu: opuszki palców rąk oraz wargi [28]. Według moich obserwacji klinicznych choroba objawia się świądem warg i podniebienia, pieczeniem i, mrowieniem języka, rzadziej dodatkowo uczuciem kluchy w gardle. W przypadku zignorowania przez pacjenta opisanych objawów rozwija się coraz wyraźniejszy obrzęk warg, języczka i okolicy zapierściennej krtani, co jednak tylko w 1% przypadków prowadzi do rozwoju wstrząsu anafilaktycznego [4]. Ryzyko wstrząsu wzrasta gwałtownie u pacjentów uczulonych na białko przenoszące lipidy (LTP) i jego homologi w jabłku, brzoskwini, kiwi itd. LTP nie został dotąd znaleziony w pyłku brzozy [27].

Jelitowe zespoły pyłkowo-pokarmowe

Dotyczą zazwyczaj układu pokarmowego (ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty), ale coraz częściej chorzy zgłaszają a zjawisko odwrotne, a mianowicie nasilanie się swędzenia oczu, łzawienia, kataru z zatkaniami nosa, świądu podniebienia, uczucia bólu i przeszkody w gardle, chrypki, a nawet duszności po spożyciu uczulającego pokarmu. U pacjentów z alergią na BP wykryto wyraźne cechy zapalnego nacieku o charakterze alergicznym w błonie śluzowej jelit, co nasilało się podczas sezonu pylenia [29] Z uwagi na wrażliwość ciepłą alergenów odpowiedzialnych za reakcje miejscowe na błonie śluzowej jamy ustnej, objawy UZU (OAS) występują wyłącznie po spożyciu świeżych owoców. Zwykle nie występują po spożyciu produktów przetworzonych termicznie (pieczone owoce, kompoty, ciasta i przetwory owocowe, pasteryzowane soki) [4]. Z obserwacji chorych wynika, że największa ilość alergenów zlokalizowana jest poblizu skórki owoców. Owoce obrane ze skórki wywołują słabiej nasilone objawy. Istnieją też różnice pomiędzy różnymi odmianami tego samego gatunku. Chorzy często dobrze tolerują jedną odmianę jabłek (np. Szara Reneta), a po spożyciu innej mają silne objawy (Golden Delicious) [30].

Objawy wielonarządowe oraz układowe

Gwałtowny początek pylenia brzozy sprawia, że objawy alergii na pyłki brzozy pojawiają się nagle, bez objawów wstępnych. Już w pierwszych dniach pylenia brzozy, stężenie pyłku osiąga bardzo wysokie wartości. Poziom, przy którym pojawiają się objawy alergii na pyłek brzozy u ponad 95 procent uczulonych w Polsce to około 80 ziaren w 1 m³ powietrza [3]. W dniach

szczytowego pylenia brzozy wielokrotnie wzrasta liczba przyjęć do szpitali w stanach znacznej niewydolności oddechowej (niepublikowane obserwacje własne).

Diagnostyka klasyczna

Polega przede wszystkim na wywiadzie wspartym znajomością opadu ziarn pyłku brzozy, badaniu fizykalnym oraz na, zgodnym ze standardami PTA, wykonaniu punktowych testów skórnych (PTS) [4]. Wciąż zbyt rzadko wykonuje się oznaczenia sIgE dla podejrzanych alergenów, postępując się fałszywym argumentem wysokich kosztów. Obecnie oznaczenie panelu Polycheck nie odbiegają znacząco w cenie od PTS, w moim ośrodku różnica ta wynosi około 30 % [31].

Niestety w wielu placówkach nadal nie są wykonywane rutynowo PTS natywne z surowymi owocami i warzywami, tak istotne w przypadkach OAS oraz podczas immunoterapii podjęzykowej.

Diagnostyka epitopowa

Alergeny rekombinowane dynamicznie zdobywają swoje miejsce w rutynowej diagnostyce alergologicznej. Odkrywają przed lekarzami-klinicystami nową wiedzę, często pozwalają na lepsze zrozumienie przebiegu choroby, wyjaśniając molekularne podłoże reakcji krzyżowych.

Ostatnio wprowadzono interesujące pojęcie „cząsteczki alergenowej wywołującej chorobę” (ang. disease eliciting allergen molecule DEAM [32].

Przy użyciu nowoczesnych technologii biochemicznych potrafimy obecnie stworzyć rekombinowane alergeny zarówno do testów diagnostycznych jak i do immunoterapii właśnie w taki sposób, żeby uwzględniały ową "kluczową cząsteczkę". Opisano już ponad 1000 takich molekuł. W ślad za tymi odkryciami pojawiają się coraz dokładniejsze metody diagnostyki alergii krzyżowych. Można dzięki nim coraz dokładniej określić, jakie faktycznie alergeny czy panalergeny (cząsteczki wspólne występujące w dwóch różnych źródłach alergii jednocześnie) nam zagrażają. Ustalenie składu chemicznego najważniejszych molekuł uczulających w pierwotnych ekstraktach wielocząsteczkowych stanowiło pierwszy krok na drodze standaryzacji. Ktoś powiedział " jutro zaczyna się dziś" i rzeczywiście niektóre ośrodki alergologiczne (w tym NZOZ Centrum Alergologii w Łodzi) od wielu lat diagnozują chorych w oparciu o zestawy przeciwciał E swoistych dla komponent pyłku brzozy, tymotki czy roztoczy (początkowo Allergopharma – Nexter, następnie CAP, obecnie Polycheck [31] czy w szerokim zakresie FABER). Aktualnie z obszaru nauki powoli wchodzi do diagnostyki klinicznej rekombinowane formy alergenów naturalnych i ich izoform, a w ślad za tym pojawiają się pierwsze próby immunoterapii już nie „całymi naturalnymi alergenami", ale ich fragmentami- rekombinowanymi, czyli optymalnie bezpiecznymi i skutecznymi izoformami. Przed nami dalsza personalizacja immunoterapii. Odpowiedź IgE na Bet v 1 jest poliklonalna, a poszczególne epitopy są rozprzeszczone na powierzchni molekuly Bet v 1. Oznacza to wysoce specyficzne rozpoznawanie cząsteczki Bet v1 przez poszczególnych pacjentów [33]. Kiedy wydawało się, że znaleźliśmy wreszcie kamień filozoficzny alergologii pod postacią molekuł takich jak Bet v 1, przyroda zaśmiała się lekko szczerząc do nas kolejne piętro indywidualizmu- różnorodnie usieciowane epitopy oraz ligandy.



Za pomocą dostępnych multiparametrowych testów np. PolycheckR Rekombinanty Pyłki, możliwe jest sprawdzenie stężenia sIgE w surowicy krwi wobec alergenu brzozy w oparciu o ekstrakt (t03) oraz o molekuly rBet v 1 (t215) oraz rBet v 2 (t216). Nowoczesna diagnostyka molekularna, za pomocą testu FABER uzupełnia informację o reagujące krzyżowo alergeny. Oprócz ekstraktu brzozy, leszczyny i dębu otrzymywany jest wynik sIgE wobec molekuł rBet v 1, rBet v 2 oraz Cor a 1. W odniesieniu do alergenów pyłkowych, poszerza on diagnostykę o alergeny pokarmowe, tj. Api g 1 (seler), Mal d 1 (jabłko), Ara h 8 (orzech ziemny) oraz Act c 11 (złote kiwi) zawierające molekuly z rodziny homologów Bet v 1 oraz o profiliny występujące w pyłkach Ole e 2 (oliwka) Mer a 1 (szczycz roczny) oraz Hev b 8 (latex).

Diagnostyka reakcji późnych

Podstawą działań diagnostycznych współczesnego alergologa są wciąż oznaczenia reakcji IgE zależnych z ekstraktami np. BP. Sporadycznie spostrzegamy reakcje późne po wykonaniu PTS, które wydają się w praktyce pomijalne, nawet u chorych z atopowym zapaleniem skóry(AZS) Jednak problem udziału komórek T w reakcji alergicznej na pyłek brzozy może być częstszy. W intrygujące j pracy Romy Campana i wsp. [34] wykazano, że nawet hypoalergiczne warianty rBet v 1 wzbudzają późną reakcję, zależną od komórek T, u większości chorych z alergią na brzozę i jednoczesnym AZS (11/15 osób), a także u tych bez AZS(4/5 badanych). Opisane zjawisko można potwierdzić wykonując, obok PTS, atopowe testy płatkowe (APT) ze wspomnianym rekombinowanym i zmodyfikowanym białkiem pyłku brzozy. Cytowana publikacja daje podstawy do wdrożenia w praktyce codziennej ATP z pyłkiem brzozy. Zawierające atopeny gotowe zestawy pojawiły się ostatnio także na polskim rynku. Warto dodać, że w czasie wykonywania PTS warianty hypoalergiczne rBet v 1 nie dawały żadnej reakcji po 20 min, w odróżnieniu od naturalnej Bet v 1.

Leczenie alergii na pyłek brzozy

Chorzy z rozpoznąną alergią brzozową powinni w sezonie użyć leki przeciwhistaminowe (np. bilastyna, fexofenadyna, cetyryzyna, loratadyna itp), w astmie antyleukotrienowe oraz bezpieczne sterydy donosowe i wziewne (budesonid, flunizolid, cyklozonid, mometazon flutikazon). Oczywiście leki wymieni-

tem przykładowo i bez nazw fabrycznych, wg przyjętej nomenklatury chemicznej. W przypadku alergii na BP immunoterapia powinna obejmować Bet v 1, a także małe, rekombinowane alergeny BP jak rBet v 2 i rBet v 4. Zgodnie z przedstawionymi argumentami, chory wyposażony wyłącznie w sIgE dla Bet v 1, winien być postrzegany, jako idealny kandydat do immunoterapii BP. Natomiast osoby dodatkowo nadwrażliwe na rBet v 2/rBet v 4 stanowią grupę mniej nadającą się do leczenia ekstraktem BP. Wreszcie osoby z negatywnym testem dla Bet v 1, w sposób oczywisty nie kwalifikują się do SIT wyciągiem pyłku brzozy niezależnie od faktu czy są pozytywne wobec rBet v 2/ rBet v 4 czy też nie [32, 35]. Bezpieczna metoda podjęzykowa sprawdza się w odczulaniu alergii krzyżowych bardzo dobrze. Podczas odczulania na pyłek brzozy maleje jednoczesna alergja krzyżowa na jabłko czy inne owoce, oczywiście wtedy, gdy w szczepionce znajdował się ów krzyżowy składnik. Peter Szmid-Grendelmeier [5] stwierdza, że celem osiągnięcia dobrego skutku immunoterapii (SIT), pacjenci powinni być odczulani na komponenty alergenowe faktycznie odpowiedzialne za reakcje uczuleniowe, natomiast w przypadku znacznego udziału sIgE dla małych komponent u danego pacjenta skuteczność SIT jest znacznie niższa.

Pewne nadzieje budzi zastosowanie molekuł hybrydowych o większym bezpieczeństwie i skuteczności, przetwarzanych przez komórki dendrytyczne modyfikujące odpowiedź komórek T [36].

SIT-BP może indukować swoiste IgG4 dla BP, a zatem zmieniać reakcję wobec krzyżowych pokarmów i hamować wiązanie kompetycyjne epitopów [37].

Podsumowanie

Szybki postęp alergologii nakazuje wdrożenie nowoczesnych technik diagnostycznych i terapeutycznych, bazujących na molekułach alergennych, takich jak Bet v 1, Bet v 2 i podobne. Wahającym się przypomnę, że obecnie bada się dziesiątki izoform wspomnianych molekuł oraz tworzy ich hybrydy o korzystnych właściwościach. Prawdopodobnie już niedługo skupimy uwagę na lekach wpływających na układ epitopów na powierzchni Bet v 1 oraz na ligandy zawarte w tej frapującej cząsteczce, jako swoistym „koniu trojańskim”, a więc znów pogłębimy poziom interwencji opartej na wiarygodnych faktach.

**Prace nadesłano 12.04.2017
Zaakceptowano do druku 21.04.2017**

Konflikt interesów nie występuje. Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo: 1. Asam C, Batista AL, Moraes AH, et al. Bet v 1 - a Trojan horse for small ligands boosting allergic sensitization? Clin Exp Allergy 2014; 44(8):1083-1093 2. Wolbing F, Kunz J, Kampf WE et al. The clinical relevance of birch pollen profilin cross-reactivity in sensitized patients Allergy. 2017;272, 4, 562- 569 3. Rapiejko P Stankiewicz W, Szczygieski K i wsp. Progowe stężenie pyłku roślin niezbędne do wywołania objawów alergicznych. Otolaryngol Pol 2007; LXI (4): 591-594 4. Buczyłko K, Roczeń H, Wagner A, i wsp. Ustny zespół uczuleniowy (UZU)- wartości diagnostyczna skórných testów punktowych, Przegląd Lekarski, 2002.59.6.411-416 5. Schmid- Grendelmeier P. Recombinant allergens. For routine use or still only science? Hautarzt 2010;61(11):946-953, 6. Plusa T. Reakcje krzyżowe w chorobach alergicznych. Alergologia Współczesna 2005, 1(15) 12-7. 7. Rapiejko P Lipiec A. Wybrane aspekty alergii krzyżowej Alergoprofil 2006, Vol. 2, Nr 2, 11-15 8. Żukow-Karczewski M., Brzoza – drzewo pospolite? „AURA”, nr 9/1993 9. Mazerant A. Mała księga ziół. Warszawa: Inst. Wyd. Zw. Zawodowych, 1990. 10. Allergome.org. 11. Ferreira F., Hawranek T., Gruber P., et al. Allergic cross-reactivity: from gene to the clinic. Allergy 2004,59,423-275 12. Buczyłko K, Budkowska H. Alergia krzyżowa na jabłko u dzieci uczulonych na pyłek brzozy. Alergia Astma Immunologia 2008, 13(4): 242-249 13. Guhl EE, Hofstetter G, Hemmer W et al. Vig r 6, the cytokinin-specific binding protein from mung bean (Vigna radiata) sprouts, cross-reacts with Bet v 1-related allergens and binds IgE from birch pollen allergic patients' sera. Mol Nutr Food Res. 2014; 58(3):625-34. 14. Martínez A, Asturias JA, Monteserin J et al. The allergenic relevance of profilin (Ole e 2) from Olea europaea pollen. Allergy. 2002;57 Suppl 71:17-23. 15. Grabarek Z. Structural basis for diversity of the EF-hand calcium-binding proteins. J Mol Biol. 2006 ;359(3): 509-25. 16. Verdino P, Barderas R, Villalba M. Three-dimensional structure of the cross-reactive pollen allergen Che a 7, and analysis of immunological cross-reactivity among the cyclophilin A family Mol Immunol 2006; 43(3):226-235 24. Wojtaszek P, Woźny A, Ratajczak L. Biologia komórki roślinnej. Tom 1. Struktura. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN, 2006. 25. Palomares O, Villalba M, Quiralte J, et al. 1,3-beta-glucanases as candidates in latex-pollen-vegetable food cross-reactivity Clin Exp Allergy 2005; 35(3):345-351 26. Palacin A, Rivas LA, Gomez-Casado C et al. The involvement of thaumatin-like proteins in plant food cross-reactivity: a multicenter study using a specific protein microarray. PLoS ONE 2012, 7(9):e44088- 27. Buczyłko K, Wosznjak K. Punktowe testy skórne z alergenami rekombinowanymi. Mag. Alergol.2006.3.1, 36-38 28. Rudzki E. Alergja. Medycyna Praktyczna, Kraków 2008,168-169 29. Rentzos G, Lundberg V, Stotzer PO et al. Intestinal allergic inflammation in birch pollen allergic patients in relation to pollen season, IgE sensitization profile and gastrointestinal symptoms Clin Transl Allergy 2014; 4(0):19-23 30. Wagner A, Szwed A, Buczyłko K et al. Allergy to apple cultivars among patients with birch pollinosis and oral allergy syndrome. Ann Allergy Asthma Immunol. 2016 ;117(4):399-404 31. Buczyłko K, Wagner A. Przydatność zestawu Polycheck zawierającego alergeny rBet v 1 i rBet v2 przed immunoterapią pyłkowicą brzozowej. Post. Derm. Alergol. 2011, 1, 75-82 32. Bohle B., Radakovics A., Jahn-Schmidt B. Bet v 1, the major birch pollen allergen, initiates sensitization to Api g 1, the major allergen in celery: evidence at the T cell level. Eur J Immunol. 2003; 33(12) 3303-10 33. Gepp B, Lenggner M, Tublin M et al. Chimeras of Bet v 1 and Api g 1 reveal heterogeneous IgE responses in patients with birch pollen allergy. J Allergy Clin Immunol. 2014 ;134(1):188-94 34. Campana R, Moritz K, Marth K. Frequent occurrence of T cell-mediated late reactions revealed by atopy patch testing with hypoallergenic Bet v 1 fragments. J Allergy Clin Immunol. 2016 137(2): 601-609.e8. 35. Nony E, Bouley J, Le Mignon M et al. Development and evaluation of a sublingual tablet based on recombinant Bet v 1 in birch pollen-allergic patients. Allergy. 2015 70(7):795-804 36. Pichler U, Hauser M, Hofer H, et al. Allergen hybrids - next generation vaccines for Fagales pollen immunotherapy. Clin Exp Allergy. 2014;44 (3):438-49. 37. Subbarayal B, Schiller D, Möbs C et al. Kinetics, cross-reactivity, and specificity of Bet v 1-specific IgG4 antibodies induced by immunotherapy with birch pollen. Allergy. 2013; 68(11):1377-86.