

Molekularne aspekty alergii na produkty pochodzenia roślinnego. Część I. Alergeny klasy I i II oraz mechanizm reaktywności krzyżowej przeciwciał IgE

KAMILA Ł. BOKSZCZANIN¹, ANDRZEJ A. PRZYBYŁA²

Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie, Wydział Ogrodnictwa i Architektury Krajobrazu: ¹Katedra Genetyki, Hodowli i Biotechnologii Roślin, kierownik: prof. dr hab. S. Malepszy; ²Katedra Sadownictwa, kierownik: prof. dr hab. K. Tomala

Molekularne aspekty alergii na produkty pochodzenia roślinnego. Część I. Alergeny klasy I i II oraz mechanizm reaktywności krzyżowej przeciwciał IgE

Bokszczanin K.Ł.¹, Przybyła A.A.²

Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie, Wydział Ogrodnictwa i Architektury Krajobrazu: ¹Katedra Genetyki, Hodowli i Biotechnologii Roślin, ²Katedra Sadownictwa

Alergie pokarmowe to niepożądane reakcje immunologiczne o charakterze IgE-zależnym, IgE-niezależnym (komórkowym) lub mieszanym. Jedną z częstszych i najbardziej łagodnych form IgE-zależnej alergii pokarmowej jest tak zwany zespół alergii jamy ustnej (OAS), chociaż odnotowano także reakcje systemowe po spożyciu określonych owoców i warzyw. Syndrom alergii pokarmowej związanej z pyłkiem jest najczęstszym typem alergii pokarmowej osób młodych i dorosłych. Pojawia się na skutek podobieństwa w strukturze trzecio- i czwartorzędowej epitopów występujących w alergenach pyłku i produktach pochodzenia roślinnego. W artykule scharakteryzowano alergeny klasy I i II oraz omówiono molekularny mechanizm reaktywności krzyżowej przeciwciał IgE. Przedstawiono również problem alergii bezobjawowej na alergeny pokarmowe związane z pyłkiem, mogącej wywołać u pacjentów z alergią pokarmową i z atopowym zapaleniem skóry opóźnione reakcje skórne zależne od limfocytów T.

Słowa kluczowe: alergeny klasy I i II, reaktywność krzyżowa IgE, epitopy konformacyjne, epitopy liniowe, alergja krzyżowa brzoza-jabłko

Pol. Merk. Lek., 2012, XXXII, 188, 129

Molecular aspects of allergy to plant products. Part I. Class I and II allergens and crossreactivity of IgE antibodies

Bokszczanin K.Ł.¹, Przybyła A.A.²

Warsaw University of Life Sciences (WULS), Faculty of Horticulture and Landscape Architecture, Warsaw, Poland: ¹Department of Plant Genetics, Breeding and Biotechnology, ²Department of Pomology

Food allergies are adverse immunologic reactions that might be due to IgE – or none IgE-mediated immune mechanisms or mixed. One of the more common and typically most mild forms of IgE – mediated food allergy is the so-called oral allergy syndrome (OAS), although systemic symptoms after ingesting a particular fruit or vegetable can occur. Pollen food syndrome is the most common food allergy in adolescents and adults. It develops as a consequence of shared epitopes in the primary and tertiary structures of pollen and food allergens. The authors describe class I and class II allergens, as well as molecularly determined IgE-crossreactivity phenomenon. Also the problem of symptom-free consumed pollen-related food allergens, which might cause T cell-mediated late-phase skin reactions in patients with pollen allergy and atopic dermatitis, is taken up.

Key words: class I and II allergens, IgE crossreactivity, conformational epitopes, linear epitopes, birch-apple cross allergy

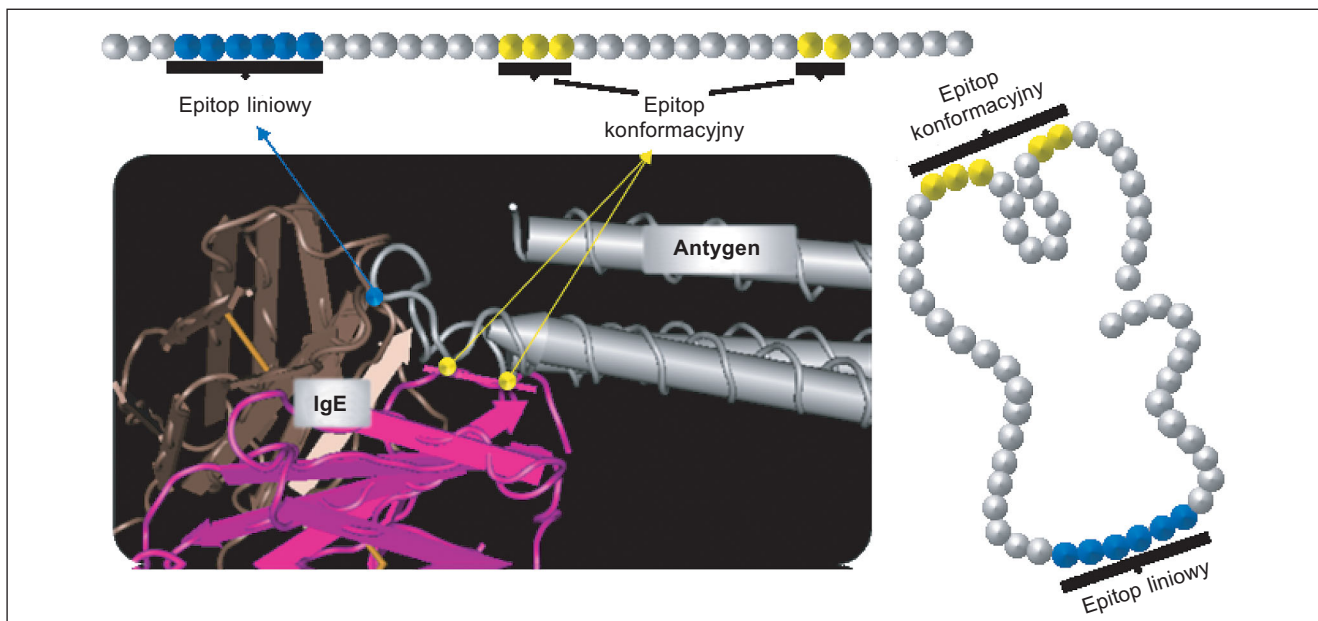
Pol. Merk. Lek., 2012, XXXII, 188, 129

Niepożądane reakcje na pokarmy (nadwrażliwość pokarmowa) obejmują nieprawidłowe reakcje organizmu ludzkiego na spożyte pokarmy i mogą być wynikiem nietolerancji pokarmowej (niealergiczna nadwrażliwość pokarmowa) lub alergii pokarmowej. W przebiegu alergii pokarmowej wyróżnia się zaburzenia immunologiczne o charakterze IgE-zależnym, IgE-niezależnym (komórkowym) lub mieszanym. Jedną z częstszych i najbardziej łagodnych form IgE-zależnej alergii pokarmowej jest, tak zwany zespół alergii jamy ustnej – OAS (ang. oral allergy syndrome), chociaż spotyka się również reakcje systemowe po spożyciu określonych owoców i warzyw. Dotyczy to przede wszystkim syndromu ambrozja-seller-przyprawy. Na podstawie badań klinicznych stwierdzono, że 2–4% populacji dorosłych i 6–8% dzieci w Europie oraz 3,5–4% populacji dorosłych w USA choruje na IgE-zależną alergię pokarmową. Syndrom alergii pokarmowej związanej z pyłkiem jest najczęstszym typem alergii pokarmowej u osób młodych i dorosłych. Pacjenci z pyłkowicą (głównie alergią na pyłek brzozy, ambrozji i bylicy) z syndromem alergii pokarmowej związanej z pyłkiem stanowią 47–70% populacji. Symptomy są wynikiem reaktywności krzyżowej przeciwciał IgE specyficznych dla pyłku z homologicznymi alergenami pokarmowymi (panalergenami) o wspólnych epitopach pod względem struktury trzecio- i czwartorzędowej.

ALERGENY KLASY I

Alergeny mają epitopy zdolne do wiązania przeciwciał. Alergeny klasy I charakteryzują się występowaniem epitopów o strukturze pierwszorzędowej, zwanych epitopami sekwencyjnymi lub liniowymi (ryc. 1). Są one termostabilne, odporne na denaturację i trawienie proteolityczne. Nazywane są „kompletnymi” lub „prawdziwymi alergenami pokarmowymi” ze względu na zdolność do bezpośredniego uczulania drogą pokarmową lub wywołania zwykle poważnych reakcji systemowych po strawieniu [10, 11]. Przykładem są niespecyficzne białka przenoszące lipidy – nsLTP (ang. non-specific lipid transfer protein) należące do rodziny białek związanych z patogenezą – PR-14 (ang. pathogenesis-related protein). Obecne są w owocach, warzywach oraz pyłku (tab. 1). W odróżnieniu od alergenów klasy II zwykle nie powodują alergii pokarmowej związanej z pyłkiem i dlatego nazywane są alergenami pokarmowymi niezwiązanymi z pyłkiem. Przykładem jest występująca w Europie południowej alergja na antygen jabłko – białko Mal d 3, pojawiająca się jako wynik reakcji krzyżowej przeciwciał IgE specyficznych dla antygeny brzoskwinii Pru p 3 z Mal d 3 [4, 10].

Stwierdzono również, że pacjenci uczuleni m.in. na nsLTP z owoców z rodziny Rosaceae w wyniku reaktywności krzyżowej



Ryc. 1. Epitopy konformacyjne i sekwencyjne białek
Fig. 1. Conformational and sequential protein epitopes

Tabela 1. Białka przenoszące lipidy, główne alergeny klasy I należące do rodziny PR-14, według Kondo i Urisu [23]

Table 1. Lipid transfer proteins, major class I allergens belonging to PR-14, after Kondo and Urisu [23]

Alergeny wdychane		Alergeny pokarmowe		
drzewo	chwast	owoce/warzywa		fasole/orzechy/nasiona
Cas s 8 <i>Castanea sativa</i> kasztan jadalny	Art v 3 <i>Artemisia vulgaris</i> bylica pospolita	Aspa o 1 <i>Asparagus officinalis</i> szparag	Bra o 3 <i>Brassica oleracea</i> kapusta	Cor a 8 <i>Corylus avellana</i> orzech laskowy
Pla a 3 <i>Platanus acerifolia</i> platan klonolistny	Par j 1 <i>Parietaria judaica</i> pomurnik	Cit l 3 <i>Citrus limon</i> cytryna	Cit s 3 <i>Citrus sinensis</i> pomarańcza słodka	Jug r 3 <i>Juglans regia</i> orzech włoski
Ole e 7 <i>Olea europea</i> oliwka europejska	Par o 1 <i>Parietaria officinalis</i> pomurnik lekarski	Fra a 3 <i>Fragaria ananassa</i> truskawka	Lac s 1 <i>Lactuca sativa</i> sałata	
Cor a 8 <i>Corylus avellana</i> leszczyna pospolita	Amb a 6 <i>Ambrosia artemisiifolia</i> ambrozja bylicolistna	Lyc e 3 <i>Lycopersicon esculentum</i> pomidor	Mal d 3 <i>Malus domestica</i> jabłko	
Hev b 12 <i>Hevea brasiliensis</i> kaczkowiec		Pru ar 3 <i>Prunus armeniaca</i> morela	Pru av 3 <i>Prunus avium</i> czereśnia	
		Pru d 3 <i>Prunus domestica</i> śliwka europejska	Pru p 3 <i>Prunus persica</i> brzoskwinia	
		Vit v 1 <i>Vitis vinifera</i> winogrono	Zea m 14 <i>Zea mays</i> kukurydza	

wykazują alergię na produkty pochodzące z odległych filogenetycznie roślin, takich jak: leszczyna pospolita, orzech włoski i ziemny, co spowodowane jest podobną konformacją przestrzenną alergenów i występowaniem podobnych epitopów [21]. Udokumentowane są przypadki kliniczne uczuleń na nsLTP u pacjentów z pyłkowicą, również z powodu reakcji krzyżowej IgE z alergenami [23].

Epitopy liniowe alergenów klasy I wykazują zdolność wzbudzania odpowiedzi immunologicznej (immunogenności) i wywołania alergii nawet w bogatym w enzymy, kwaśnym środowisku jelit [33]. U dzieci z przeciwciałami IgE specyficznymi dla liniowych epitopów alfa-s-1 i beta-kazeiny może wystąpić trwała alergja na mleko [38]. Wykazano ponadto, że u dzieci uczulonych na jajka, w surowicy których stwierdzono IgE swoiste dla epitopów sekwencyjnych owomukoidu (głównego alergenu jaj), występuje większa skłonność do trwałej alergii na jajka niż u dzieci z IgE specyficznymi dla epitopów

mających fragmenty liniowe; dzieci te znacznie częściej wyrastają z uczuleń [20].

ALERGENY KLASY II

Alergeny klasy II charakteryzują się występowaniem epitopów o strukturze trzecio- lub czwartorzędowej, zwanych epitopami konformacyjnymi (ryc. 1). W konsekwencji w procesach denaturacji termicznej lub hydrolizy enzymatycznej dochodzi do rozfałdowania struktury i przerywania ciągłości miejsca rozpoznawanego przez IgE. Alergeny te ulegają szybkiemu rozpuszczeniu w ślinie w trakcie konsumpcji [23]. W ten sposób przyczyniają się do powstawania objawów alergii, ale zwykle nie uczulają. Nazywane są niekompletnymi, reagującymi krzyżowo lub drugorzędowymi, ze względu na zdolność do wywołania reakcji alergicznych jedynie u osób

uczulonych na skutek reakcji krzyżowej wywołanej innym, odpowiadającym alergenem uczulającym – pierwszorzędowym [3, 7, 14, 41]. Alergeny pokarmowe klasy II to najczęściej białka związane z patogenezą PR rodziny PR-10. Należą do nich reagujące ze sobą krzyżowo, m.in. pierwszorzędowy alergen Bet v 1 występujący w pyłku brzozy i drugorzędowy Mal d 1 z jabłka oraz inne białka homologiczne do Bet v 1 wymienione w tabeli 2. Owoce i warzywa będące źródłem innych alergenów reagujących krzyżowo z pyłkami różnych roślin przedstawione są w tabeli 3.

Alergeny klasy II, w odróżnieniu od tych z klasy I, zwykle wywołują reakcje łagodniejsze, często ograniczające się do OAS. Znane są jednak alergeny klasy II powodujące silne reakcje systemowe, takie jak Api g 1 z selera reagujący krzyżowo z pierwszorzędowymi antygenami pyłku brzozy i ambrozji oraz Gly m 4 z soi reagujący krzyżowo z pierwszorzędowym antygenem pyłku brzozy [23]. Alergeny klasy II zwane są również alergenami pokarmowymi związanymi z pyłkiem.

ZESPÓŁ ALERGII JAMY USTNEJ

Zespół alergii jamy ustnej jest nagłą reakcją lokalizowaną w błonie śluzowej jamy ustnej wywołaną głównie przez alergeny klasy II. Występuje u pacjentów uczulonych na pyłek po zjedzeniu świeżych owoców, rzadziej orzechów i warzyw zazwyczaj na skutek reakcji krzyżowej antygenów w nich zawartych z antygenem pyłku. Objawia się swędzeniem, parzącym bólem, mrowieniem i/lub obrzękiem naczyniowym ust,

języka, podniebienia i gardła, czasem z towarzyszącym swędzeniem uszu i uczuciem ucisku w gardle [23, 30]. Inną jednostką chorobową objawiającą się zespołem alergii jamy ustnej jest syndrom lateks-owoce – LFS (ang. latex-fruit syndrome). Stanowi on reakcję na świeże owoce lub warzywa po wstępnym uczuleniu na wdychany antygen zawarty w proszku lateksowym [23].

REAKTYWNOŚĆ KRZYŻOWA PRZECIWCIAŁ IgE

Większość pacjentów z alergią reaguje na więcej niż jeden alergen. Powodem tego mogą być nadwrażliwość na wiele alergenów i/lub reakcje krzyżowe [1, 13] lub podobieństwa strukturalne. Zjawisko reaktywności krzyżowej przeciwciał IgE występuje wtedy, gdy IgE pierwotnie skierowane przeciw określönemu alergenowi wiąże lub rozpoznają białka pochodzące z innych źródeł, w tym zarówno z bliskich, jak i odległych filogenetycznie taksonów roślin [1, 3, 4, 26, 39].

Do tej pory przyjmowano, że sekwencje aminokwasowe tych alergenów powinny być identyczne w więcej niż 70%, a same białka powinny charakteryzować się występowaniem prawie identycznych epitopów [3, 4, 26]. Uważano, że w przypadku identyczności niższej niż 50% rzadko obserwuje się reakcje krzyżowe [3]. Jest to nadal aktualne w odniesieniu do liniowych alergenów klasy I. Stwierdzono dodatkowo, że o łatwości zachodzenia reakcji krzyżowych między alergenami decyduje podobny sposób ich przestrzennego zwinienia. Pomimo wysokiej zmienności na poziomie sekwencji

Tabela 2. Ważniejsze alergeny pyłku/lateksu oraz alergeny pokarmowe klasy II, według Kondo i Urisu [23]
Table 2. Major pollen/latex and class II food allergens, after Kondo and Urisu [23]

Alergeny pyłek/lateks		Alergeny pokarmowe klasy II			
Homologi Bet v 1 należące do rodziny białek PR-10					
Aln g 1 <i>Alnus glutinosa</i> olcha czarna	Bet v 1 <i>Betula verrucosa</i> brzoza brodawkowata	Api g 1 <i>Apium graveolens</i> seler	Ara h 8 <i>Arachis hypogaea</i> orzech ziemny	Cor a 1 <i>Corylus avellana</i> leszczyna pospolita	Dau c 1 <i>Daucus carota</i> marchew
Car b 1 <i>Carpinus betulus</i> grab pospolity	Cas s 1 <i>Castanea sativa</i> kasztań jadalny	Fra a 1 <i>Fragaria ananassa</i> truskawka	Gly m 4 <i>Glycine max</i> soja	Mal d 1 <i>Malus domestica</i> jabłoń	Pru ar 1 <i>Prunus armeniaca</i> morela
Cor a 1 <i>Corylus avellana</i> leszczyna pospolita	Que a 1 <i>Quercus alba</i> dąb biały	Pru av 1 <i>Prunus avium</i> czereśnia	Pyr c 1 <i>Pyrus communis</i> grusza pospolita	Sola t 1 <i>Solanum tuberosum</i> ziemniak	Vig r 1 <i>Vigna radiata</i> fasola mung
Profiliny					
Art v 4 <i>Artemisia vulgaris</i> bylica pospolita	Bet v 2 <i>Betula verrucosa</i> brzoza brodawkowata	Ana c 1 <i>Ananas comosus</i> ananas	Ara h 5 <i>Arachis hypogaea</i> orzech ziemny	Api g 4 <i>Apium graveolens</i> seler	Cap a 2 <i>Capsicum annuum</i> papryka słodka
Cyn d 12 <i>Cynodon dactylon</i> trawa bermudzka	Hel a 2 <i>Helianthus annuus</i> słonecznik zwyczajny	Cit s 2 <i>Citrus sinensis</i> pomarańcza słodka	Cor a 2 <i>Corylus avellana</i> leszczyna pospolita	Cuc m 2 <i>Cucumis melo</i> melon	Dau c 4 <i>Daucus carota</i> marchew
Ole e 2 <i>Olea europea</i> oliwka europejska	Phl p 12 <i>Phleum pratense</i> tymotka łąkowa	Gly m 3 <i>Glycine max</i> soja	Lit c 1 <i>Litchi chinensis</i> liczi	Lyc e 1 <i>Lycopersicon esculentum</i> pomidor	Mal d 4 <i>Malus domestica</i> jabłoń
Hev b 8 <i>Hevea brasiliensis</i> kaczkowiec		Mus m 1 <i>Mus musculus</i> banan	Pru av 4 <i>Prunus avium</i> czereśnia	Pru p 4 <i>Prunus persica</i> brzoskwinia	Pyr c 4 <i>Pyrus communis</i> grusza pospolita

Tabela 3. Ważniejsze warzywa, owoce i orzechy będące źródłem alergenów reagujących krzyżowo z alergenami pyłku, według Kondo i Urisu [23]
Table 3. Major vegetables, fruits, and nuts reported to cross-react with pollen allergens, after Kondo and Urisu [23]

Pyłek	Pokarm
<i>Betula spp.</i> (gatunki brzozy)	<i>Rosaceae</i> (jabłko, gruszka, czereśnia, brzoskwinia, śliwka, migdał), <i>Apiaceae</i> (seler, marchew), <i>Solanaceae</i> (ziemniak, papryka chili), <i>Actinidiaceae</i> (kiwi), <i>Betulaceae</i> (orzech laskowy), <i>Anacardiaceae</i> (mango) i in.
<i>Cryptomeria japonica</i> (szydlica japońska)	<i>Solanaceae</i> (ziemniak)
<i>Artemisia vulgaris</i> (bylica pospolita)	<i>Apiaceae</i> (seler, marchew), <i>Anacardiaceae</i> (mango) i in.
<i>Poaceae</i> (trawy)	<i>Cucurbitaceae</i> (melon, arbuz), <i>Solanaceae</i> (pomidor, ziemniak), <i>Actinidiaceae</i> (kiwi), <i>Rutaceae</i> (pomarańcza), <i>Fabaceae</i> (orzech ziemny) i in.
<i>Ambrosia sp.</i> (ambrozja)	<i>Cucurbitaceae</i> (melon, arbuz, melon kantalupe, cukinia, ogórek), <i>Musaceae</i> (banan) i in.
<i>Platanus</i> (platan)	<i>Betulaceae</i> (orzech laskowy), <i>Rosaceae</i> (jabłko), sałata, kukurydza, <i>Fabaceae</i> (orzech ziemny, ciecierzycza pospolita)

aminokwasowej, białka pochodzące z różnych źródeł (pyłek, owoce, strączkowe, orzechy/nasiona) mogą mieć podobną strukturę trzeciorzędową i reagować krzyżowo między sobą [21]. Tak więc sama homologia struktury pierwszorzędowej nie może być wyznacznikiem reaktywności krzyżowej [21, 31].

Innym ważnym aspektem jest występowanie podobieństw między alergenami i ich ludzkimi homologami, prowadzące do autoreaktywności przeciwciał IgE, np. przez wiązanie się ich z ludzką profiliną i manganową dysmutazą ponadtlenkową (MnSOD) odpowiednio u pacjentów z pyłkowicą i alergią na grzyby [9, 34]. Wyjątek stanowią białka pochodzące z taksonów nawet bardzo odległych filogenetycznie, odpowiedzialne za reaktywność krzyżową przeciwciał IgE, ulegające modyfikacjom potranslacyjnym, np. glikozylacji, i dlatego zwane determinantami węglowodanowymi [13].

Przykładem alergii krzyżowej z objawami OAS jest alergia brzoza–jabłko, chociaż alergia na pyłek brzozy może być również związana z wtórną nadwrażliwością pokarmową na orzechy, marchew (*Daucus carota*), seler (*Apium graveolens*), kiwi (*Aktinidia deliciosa*), soję (*Glycine max*), figi (*Ficus carica*), owoce roślin z rodziny Rosaceae, w tym pestkowe (*Prunus sp.*), truskawki (*Fragaria x ananassa*) i maliny (*Rubus idaeus*) [17, 28, 29, 37]. W regionach Europy południowej i Japonii, w których nie występuje brzoza, uczulenie na owoce może być wywołane pyłkiem traw z rodzaju *Ambrosia* i *Artemisia* lub pyłkiem pochodzącym z innych gatunków drzew niż brzoza, ale należących do tego samego rzędu *Fagales*, to znaczy z rodzaju – *Corylus*, *Alnus* i *Carpinus* [12, 25, 40, 42]. Sam pyłek brzozy wywołuje alergię typu I.

ALERGIA KRZYŻOWA NA PRZYKŁADZIE ALERGII BRZOZA–JABŁKO

Ponad 70% pacjentów z pyłkowicą brzozową ma alergię na związane z pyłkiem alergeny pokarmowe pochodzące z jabłek, czereśni i orzechów laskowych na skutek bardzo dużego podobieństwa sekwencji aminokwasowej z białkiem Bet v 1 – głównym antygenem brzozy [23]. Często obserwuje się również uczulenie na antygeny pokarmowe będące homologami Bet v 2 – antygenowi pyłkowego brzozy należącemu do profilin oraz rzadsze reakcje krzyżowe antygenów pokarmowych z białkami pyłku brzozy Bet v 5 i 6 [23]. Około 2% populacji Europy Północnej i Centralnej uczulona jest na jabłko z powodu reakcji krzyżowej między alergenem pyłku brzozy Bet v 1 i jego homologiem z jabłka – Mal d 1. W populacji tej występuje alergia łagodna (> 90% symptomów w obrębie jamy ustnej).

W Europie Północnej rzadko można spotkać alergię na jabłko bez alergii na brzozę. Bet v 1 jest ważnym źródłem alergii wziewnych północnej hemisfery [6] i odpowiada za ponad 95% alergii na pyłek brzozy [8]. Pełni rolę czynnika uczulającego – alergenu pierwszorzędowego, to znaczy zdolnego do uruchamiania wytwarzania przeciwciał IgE przez układ odpornościowy i do specyficznego wiązania się z nimi. Homologiczne białko Mal d 1 w jabłku jest alergenem niekompletnym, ponieważ nie jest zdolne (lub nie jest wystarczające) do indukcji przeciwciał IgE. Może natomiast przyczyniać się do powstawania objawów alergii ze względu na zdolność uruchamiania komórek tucznych wiążących się z przeciwciałami IgE skierowanymi przeciwko Bet v 1 [2]. Stwierdzono, że sekwencje Mal d 1 i Bet v 1 są w 64,5% identyczne na poziomie aminokwasowym [22, 36] i w 55,6% – na poziomie mRNA [36]. Ponadto geny *Bet v 1* i *Mal d 1* oraz białka PR-10 mają te same pozycje intronu [19].

Przeprowadzenie eksperymentów naprzemiennego neutralizacji przeciwciał IgE pozwoliło na weryfikację koncepcji alergii pyłkowej, w której założeniu alergia pokarmowa uruchamiana jest w warunkach wtórnej reakcji krzyżowej przeciwciał IgE specyficznych dla alergenu klasy II. Stopień reakcji krzyżowej może być wyrażony przez frakcję przeciwciał skierowanych przeciw Bet v 1 i jednocześnie reagujących z Mal d 1. Stwierdzono zróżnicowanie stopnia reakcji krzyżowej pomię-

dzy osobami i u jednej osoby w czasie. Pełna reakcja krzyżowa oznacza równą reaktywność przeciwciała z każdym z alergenów, podczas gdy w większości przypadków przeciwciało wykazuje różne powinowactwa i preferencyjnie może reagować z jednym albo drugim alergenem [2].

Wykazano, że rekombinowane białko pyłku brzozy Bet v 1 jest potencjalnym inhibitorem wiązania przeciwciał IgE z homologicznymi białkami alergogennymi z jabłek, marchwi, selera, orzecha laskowego i brzoskwini, podczas gdy homologiczne Api g 1 z selera, Mal d 1 z jabłka i Dau c 1 z marchwi nie były w stanie zahamować reaktywności IgE z Bet v 1. Wskazuje to, że Bet v 1 ma większe powinowactwo do IgE niż Api g 1, Mal d 1 i Dau c 1. Jest to sytuacja poliklonalna odpowiedzi immunologicznej, w której określona liczba różnych przeciwciał IgE rozpoznaje antygen pierwszorzędowy, ale tylko kilka z nich reaguje z antygenem drugorzędowym [33]. Bet v 1 ma epitopy Mal d 1, ale Mal d 1 jest jedynie słabym inhibitorem reaktywności IgE z głównym alergenem pyłkowym brzozy. Uważa się, że może to być efektem braku niektórych epitopów Bet v 1 w białku Mal d 1. Inną wymienianą przyczyną jest słabszy stały związek epitopów Mal d 1 z IgE specyficznymi dla Bet v 1.

Symetryczna reakcja krzyżowa, kiedy oba alergeny mogą uczulać i oba mogą w bardzo dużym zakresie, ale nie całkowicie hamować wiązanie IgE z innym alergenem dotyczy alergenów blisko spokrewnionych traw lub roztoczy kurzu domowego (np. Der p 1 z gatunku europejskiego *Dermatophagoides pteronyssinus* i Der f 1 z gatunku amerykańskiego *D. farinae*). W sytuacji – pyłek brzozy/jabłko – reakcja krzyżowa jest asymetryczna (przynajmniej w Europie Północnej) [36]. Alergen brzozy hamuje wiązanie IgE z alergenem jabłka podobnie lub bardziej niż równomolarna ilość alergenu jabłka hamująca wiązanie IgE z alergenem brzozy [2].

Często pacjenci z alergią na pyłek brzozy, u których przeciwciała IgE reagują z alergenami pokarmowymi związanymi z antygenem pyłku, nie mają objawów klinicznych po spożyciu produktów będących źródłem tych alergenów. Stwierdzono, że tolerancja pokarmowa związana jest z wysokim stosunkiem alergenowo-specyficznych przeciwciał IgG₄ do IgE, a potencjalnym mechanizmem ją warunkującym jest efektywne blokowanie wiązania IgE z alergenami pokarmowymi przez IgG₄. Zatem samo występowanie specyficznych dla alergenów pokarmowych przeciwciał IgG₄ nie może być markerem diagnostycznym alergii pokarmowej związanej z pyłkiem brzozy [16].

Mechanizmem aktywującym bazoofile (granulocyty zasadochłonne) jest wiązanie alergenu przez przeciwciała IgE połączone z błoną komórkową przez receptory. Wykazano, że chociaż strawiony Mal d 1 nie powoduje aktywacji bazofilowej, to po przejściu przez drogi żołądkowo-jelitowe, podobnie jak Cor a 1.04 z orzecha laskowego, zachowuje właściwości stymulowania komórek T specyficznych dla Bet v 1. Sugeruje to, że w wyniku degradacji żołądkowo-jelitowej alergeny pokarmowe związane z pyłkiem brzozy tracą właściwości uwalniania histaminy, ale nie aktywacji komórek T specyficznych dla pyłku [32]. Zarówno w testach *in vitro*, jak i *in vivo* stwierdzono, że reaktywność krzyżowa przeciwciał IgE i komórek T z białkiem Bet v 1 i ze strukturalnie podobnymi do niego alergenami pokarmowymi występuje niezależnie.

Alergeny klasy II poddane procesowi gotowania tracą zdolność wiązania przeciwciał IgE *in vitro*, ale zachowują charakterystyczną dla alergenów natywnych zdolność aktywowania komórek T specyficznych dla Bet v 1. W testach *in vivo* spożycie gotowanych produktów spożywczych związanych z pyłkiem powodowało u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry (AZS) jego nasilenie bez objawów OAS. Dodatkowo symulacja trawienia żołądkowo-jelitowego alergenów pokarmowych związanych z pyłkiem, polegająca na inkubacji z pepsyną i trypsyną, pozwoliła na identyfikację kilku fragmentów proteolitycznych alergenów niezdołnych do wiązania się z IgE, ale zdolnych do indukcji proliferacji i sekrecji cytokin przez komórki T specyficzne dla Bet v 1.

Wdychanie alergenów pyłkowych w okresie pylenia indukuje alergenowo-specyficzną odpowiedź immunologiczną (lokalną i systemową syntezę IgE oraz komórki pamięci immunologicznej – subpopulacja CD4⁺ limfocytów T). Jednak poza sezonem pylenia, mimo braku alergenu utrzymywane jest zwiększone stężenie specyficznych IgE. *In vivo* stwierdzono, że nawet w sytuacji, gdy spożycie produktów związanych z pyłkiem nie powoduje objawów alergii dochodzi, również poza sezonem pylenia, do aktywacji specyficznych dla pyłku komórek T i pojawiania się opóźnionych reakcji skórnych zależnych od limfocytów T. W ten sposób utrzymująca się w ciągu roku aktywacja specyficznych dla pyłku komórek Th₂ może powodować również całoroczną syntezę dużych ilości IL-4, które razem z niskimi koncentracjami niezdegradowanych alergenów klasy II wiążących IgE, wchłanianych przez błonę śluzową jamy ustnej i/lub żołądka, mogą w konsekwencji prowokować całoroczną syntezę IgE w komórkach B. Wskazuje to, że konsumpcja gotowanych pokarmów związanych z pyłkiem nie jest obojętna dla pacjentów i może przyczyniać się do zaostrzenia reakcji immunologicznej i pojawienia się chronicznych objawów alergii na pyłek brzozy [5]. Stwierdzono natomiast zmniejszenie alergogenności krojonych jabłek w wyniku następującej w tym procesie reakcji utlenienia Mal d 1.

Obecnie uważa się, że uczulenie na jabłka, przynajmniej w krajach Europy Północnej, jest najprawdopodobniej wynikiem pierwotnego uczulenia na pyłek brzozy. Identyfikacja białek Mal d 1, Mal d 3 i ich homologów w pyłku jabłoni wskazuje na alternatywną drogę uczulenia. Jednak koncentracja pyłku jabłoni przenieszonego przez owady jest mniejsza w porównaniu z koncentracją pyłku brzozy, rośliny anemogamicznej. Istnieje zatem konieczność weryfikacji koncepcji, wedle której pyłek jabłoni mógłby stanowić źródło alergenów wywołujących uczulenie krzyżowe [27].

U jabłoni stwierdzono występowanie 4 klas alergenów o różnej wartości klinicznej (Mal d 1, Mal d 2, Mal d 3, Mal d 4). Opisana wcześniej alergia związana z Mal d 1 przeważa w Europie Centralnej i Północnej. Alergie powodowane przez Mal d 3 i Mal d 4 mają większe znaczenie w rejonie śródziemnomorskim i Europie Południowej [18, 35]. U pacjentów pochodzących z Hiszpanii stwierdzono ciężką alergię na jabłko (> 35% reakcji systemowych), która związana jest z reakcją krzyżową alergenu brzoskwini Pru p 3 i jego homologa z jabłką – Mal d 3, należących do alergenów klasy I. Uważa się, że zróżnicowanie geograficzne występowania uczulenia na alergeny klasy I i II może mieć podłoże genetyczne (do tej pory nieodnotowane), wynikać z przyzwyczajenia żywieniowych (większego spożycia brzoskwiń w krajach Europy Północnej) oraz z ekspozycji na pyłek (większej w krajach Europy Północnej) [15, 10].

Do sześciu najbardziej popularnych odmian jabłoni stanowiących 79% wszystkich dostępnych na rynku należą: 'Golden Delicious', 'Jonagold', 'Red Delicious', 'Gala', 'Elstar', 'Granny Smith'. Odmiany od nisko alergogennych do bardziej alergogennych uporządkowano w następującej kolejności: 'Santana', 'Topaz', 'Braeburn', 'Fuji', 'Ecolette', 'Idared', 'Gloster', 'Granny Smith', 'Fiesta'. Do odmian wysoce alergogennych w porządku zgodnym ze wzrastającą siłą wywołania alergii należą: 'Elstar', 'Rajka', 'Bellida', 'Jonagored', 'Golden Delicious', 'Gala', 'Pinova'. Stwierdzono, że odmiana 'Santana' nie wywołuje uczulenia u 75% pacjentów z łagodną alergią na jabłka i dlatego w Holandii rekomendowana jest właśnie tej grupie pacjentów [6, 24].

PODSUMOWANIE

Alergię zaklasyfikowano do epidemii XXI wieku. Dotyka 40% populacji krajów rozwiniętych. Syndrom alergii pokarmowej związanej z pyłkiem, zwany również zespołem alergii jamy ustnej, jest terminem określającym związek między alergią na pyłkowe alergeny wdychane, a symptomami w obrębie

jamy ustnej po spożyciu określonych owoców i warzyw. Jest wynikiem reaktywności krzyżowej pyłkowo-specyficznych IgE z homologicznymi alergenami pokarmowymi.

Do tej pory przyjmowano, że alergeny te powinny mieć sekwencje aminokwasowe identyczne przynajmniej w 70% oraz prawie identyczne epitopy. Jednak reaktywność krzyżową obserwuje się również między alergenami pochodzącymi z odległych filogenetycznie taksonów, charakteryzującymi się niską identycznością sekwencji aminokwasowych. Powodem jest występowanie ewolucyjnie konserwowanej struktury trzeciorzędowej specyficznych epitopów. Przykładem alergii krzyżowej z objawami w obrębie jamy ustnej jest alergia brzoza–jabłko. Jabłka uważane za główne źródło związków fenolowych ze względu na ich powszechną, całoroczną dostępność w wielu krajach oraz związany z tym wysoki współczynnik spożycia, należą do jednych z najbardziej alergogennych owoców. Stwierdzono, że spośród owoców te, które należą do rodziny Rosaceae są najczęstszą przyczyną alergii, a jabłka uczulają około 2% populacji Europy. W Europie Północnej i Centralnej uczulenie na jabłka jest wynikiem reakcji krzyżowej między alergenem pyłku brzozy Bet v 1 i jego homologiem z jabłką – Mal d 1. Mimo że alergeny klasy II, do których należy m.in. Mal d 1, ulegają procesom denaturacji termicznej i hydrolizie enzymatycznej, które powodują utratę epitopów rozpoznawanych przez IgE, spożywanie gotowanych pokarmów związanych z pyłkiem nie jest obojętne dla pacjentów uczulonych i może przyczyniać się do zaostrzenia reakcji immunologicznej i pojawienia się chronicznych objawów alergii na pyłek brzozy.

PIŚMIENNICTWO

1. Aalberse R.C., Akkerdaas J., van Ree R.: *Cross-reactivity of IgE antibodies to allergens*. Allergy, 2001; 56: 478-490.
2. Aalberse R.C.: *Assessment of allergen cross-reactivity*. Clin. Molecul. Allergy, 2007; 5: 2.
3. Aalberse R.C.: *Structural biology of allergens*. J. Allergy Clin. Immunol., 2000; 106: 228-238.
4. Bannon G.A., Ogawa T.: *Evaluation of available IgE-binding epitope data and its utility in bioinformatics*. Mol. Nutr. Food. Res., 2006; 50: 638-644.
5. Bohle B., Zwolfer B., Heratizadeh A.: *Cooking birch pollen-related food: divergent consequences for IgE- and T cell-mediated reactivity in vitro and in vivo*. J. Allergy Clin. Immunol., 2006; 118: 242-249.
6. Bolhaar S.T.H.P., van de Weg W.E., Van Ree R. i wsp.: *In vivo assessment with prick-to-prick testing and double-blind, placebo-controlled food challenge of allergenicity of apple cultivars*. J. Allergy Clin. Immunol., 2005; 116, (5): 1080-1086.
7. Breiteneder H., Ebner C.: *Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens*. J. Allergy Clin. Immunol., 2000; 106: 27-36.
8. Breiteneder H., Pettenburger K., Bito A. i wsp.: *The gene coding for the major birch pollen allergen, Betv1, is highly homologous to a pea disease resistance response gene*. EMBO J., 1989; 8: 1935-1938.
9. Cramer R., Faith A., Hemmann S. i wsp.: *Humoral and cell-mediated autoimmunity in allergy to Aspergillus fumigatus*. J. Exp. Med., 1996; 184: 265-270.
10. Fernández-Rivas M., Bolhaar S., González-Mancebo E. i wsp.: *Apple allergy across Europe: how allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods*. J. Allergy Clin. Immunol., 2006; 118: 481-488.
11. Fernández-Rivas M., González-Mancebo E., Rodríguez-Pérez R. i wsp.: *Clinically relevant peach allergy is related to peach lipid transfer protein, Pru p 3, in the Spanish population*. J. Allergy Clin. Immunol., 2003; 112: 789-795.
12. Fernández-Rivas M., van Ree R., Cuevas M.: *Allergy to Rosaceae fruits without related pollinosis*. Allergy and Clinical Immunology, 1997; 100: 728-733.
13. Ferreira F., Hawranek T., Gruber P. i wsp.: *Allergic cross-reactivity: from gene to the clinic*. Allergy, 2004; 59: 243-267.
14. Ferreira F., Hirtenlehner K., Jilek A. i wsp.: *Dissection of immunoglobulin E and T lymphocyte reactivity of isoforms of the major birch pollen allergen Bet v 1: potential use of hypoallergenic isoforms for immunotherapy*. J. Exp. Med., 1996; 183: 599-609.
15. Gao Z., van de Weg E.W., Matos C.I., Arens P. i wsp.: *Assessment of allelic diversity in intron-containing Mal d 1 genes and their association to apple allergenicity*. BMC Plant Biology, 2008; 8: 116.
16. Geroldinger-Simic M., Zelniker T., Aberer W. i wsp.: *Birch pollen-related food allergy: Clinical aspects and the role of allergen-specific IgE and IgG4 antibodies*. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, 2011; doi:10.1016/j.jaci.2010.10.027.
17. Hemmer W., Focke M., Marzban G. i wsp.: *Identification of fig and other Moraceae fruits as new birch pollen-associated foods*. Clin. Exp., Allergy: 2009; (submitted).

18. Hoffmann-Sommergruber K., Radauer C.: *Bet v 1-homologous allergens*. In: Mills ENC, Shewry PR (eds) *Plant food allergens*. Blackwell, Oxford, 2004; 125-140.
19. Hoffmann-Sommergruber K., Vanek-Krebitz M., Radauer C. i wsp.: *Genomic characterization of members of the Bet v 1 family: genes coding for allergens and pathogenesis-related proteins share intron positions*. Gene, 1997; 197: 91-100.
20. Järvinen K.-M., Beyer K., Vila L. i wsp.: *Specificity of IgE antibodies to sequential epitopes of hen's egg ovomucoid as a marker for persistence of egg allergy*. Allergy, 2007; 62: 758-765.
21. Jimenez-Lopez J.C., Gachomo E.W., Ariyo O.A. i wsp.: *Specific conformational epitope features of pathogenesis-related proteins mediating cross-reactivity between pollen and food allergens*. Mol. Biol. Rep., 2011; DOI 10.1007/s11033-011-07172.
22. Kazemi-Shirazi L., Pauli G., Purohit A. Et al.: *Quantitative IgE inhibition experiments with purified recombinant allergens indicate pollen-derived allergens as the sensitizing agents responsible for many forms of plant food allergy*. J. Allergy Clin. Immunol., 2000; 105: 116-25.
23. Kondo Y., Urisu A.: *Oral Allergy Syndrome*. Allergology International., 2009; 58: 485-491.
24. Kootstra H.S., Vlieg-Boerstra B.J., Dubois A.E.J.: *Assessment of the reduced allergenic properties of the Santana apple*. Ann. Allergy Asthma Immunol., 2007; 99: 522-525.
25. Mari A., Wallnert M., Ferreira F.: *Fagales pollen sensitization in a birch-free area: A respiratory cohort survey using Fagales pollen extracts and birch recombinant allergens (rBet v 1, rBet v 2, rBet v 4)*. Clinical and Experimental Allergy, 2003; 33: 1419-1428.
26. Marzban G., Herndl A., Kolarich D. i wsp.: *Identification of four IgE-reactive proteins in raspberry (Rubus idaeus L.)*. Mol. Nutr. Food Res., 2008; 52: 1497-506.
27. Marzban G., Mansfeld A., Herndl A. i wsp.: *Direct evidence for the presence of allergens in Rosaceae fruit-tree pollen*. Aerobiologia, 2006; 22: 237-245.
28. Marzban G., Pühringer H., Day R. i wsp.: *Localisation and distribution of the major allergens in apple fruits*. Plant Science, 2005; 169: 387-394.
29. Osterballe M., Hansen T.K., Mortz C.G., Bindslev-Jensen C.: *The clinical relevance of sensitization to pollen-related fruits and vegetables in unselected pollen-sensitized adults*. Allergy, 2005; 60: 218-225.
30. Sampson H.A.: *Food allergy: when mucosal immunity goes wrong*. J. Allergy Clin. Immunol., 2005; 115: 139-141.
31. Sankian M., Varasteh A., Pazouki N., Mahmoudi M.: *Sequence homology: a poor predictive value for profilins crossreactivity*. Clin. Mol. Allergy, 2005; 3: 13.
32. Schimek E.M., Zwölfer B., Briza P. i wsp.: *Gastrointestinal digestion of Bet v 1-homologous food allergens destroys their mediator-releasing, but not T cell-activating, capacity*. J. Allergy Clin. Immunol., 2005; 116: (6): 1327-33.
33. Steckelbroeck S., Ballmer-Weber B. K., Vieths S.: *Potential, pitfalls, and prospects of food allergy diagnostics with recombinant allergens or synthetic sequential epitopes*. J. Allergy Clin. Immunol., 2008; 121: 1323-1330.
34. Valenta R., Duchene M., Pettenburger K. i wsp.: *Identification of profilin as a novel pollen allergen: IgE autoreactivity in sensitized individuals*. Science, 1991; 253: 557-560.
35. van Ree R., Fernandez-Rivas M., Cuevas M. i wsp.: *Pollen-related allergy to peach and apple: an important role for profilin*. J. Allergy Clin. Immunol., 1995; 95: 726-734.
36. Vanek-Krebitz M., Hoffmann-Sommergruber K., Laimer da Camara Machado M. i wsp.: *Cloning and sequencing of Mal d 1, the major allergen from apple (Malus domestica), and its immunological relationship to Bet v 1, the major birch pollen allergen*. Biochem Biophys. Res. Commun., 1995; 214: 538-51.
37. Vieths S., Scheurer S., Ballmer-Weber B.: *Current understanding of cross-reactivity of food allergens and pollen*. Ann. N. Y. Acad. Sci., 2002; 964: 47-68.
38. Vila L., Beyer K., Jarvinen K. M. i wsp.: *Role of conformational and linear epitopes in the achievement of tolerance in cow's milk allergy*. Cim. Exp. Allergy, 2001; 31: 1599-1606.
39. Weber R.W.: *Patterns of pollen crossallergenicity*. J. Allergy Clin. Immunol., 2003; 112: 229-239.
40. Wopfner N., Gadermaier G., Egger M. i wsp.: *The spectrum of allergens in ragweed and mugwort pollen*. International Archives of Allergy and Immunology, 2005; 138, 337-346.
41. Yagami T.: *Allergies to cross-reactive plant proteins. Latex-fruit syndrome is comparable with pollen-food allergy syndrome*. Int. Arch. Allergy Immunol., 2002; 128: 271-279.
42. Yamagiwa, M., Hattori, R., Ito, Y. i wsp.: *Birch-pollen sensitization in an area without atmospheric pollens*. Auris, Nasus, Larynx, 2002; 29: 261-266.

Adres do korespondencji:
 dr Kamila Ł. Bokszczanin, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego, Katedra Genetyki, Hodowli i Biotechnologii Roślin, 02-776 Warszawa, Nowoursynowska 159, tel.: (22) 593 21 55; fax: (22) 593 21 52,
 e-mail: kamilabokszczanin@o2.pl