

# Alergia na soję – co wiemy obecnie?

## Soy allergy – what do we know?

TOMASZ ROSADA, NATALIA UKLEJA-SOKOŁOWSKA, ZBIGNIEW BARTUZI

Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych,  
Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, UMK

### Streszczenie

Alergia na soję nadal stanowi duży problem diagnostyczny i terapeutyczny. Wydaje się, że problem ten nie straci na znaczeniu w najbliższych latach, gdyż białka soi, głównie ze względu na swoje rozpowszechnienie oraz unikatowy skład aminokwasowy, są nadal niezwykle chętnie używane w produkcji żywności, w przetwórstwie i w hodowli. Alergia na soję najczęściej manifestuje się klinicznie jako objawy ze strony przewodu pokarmowego, ale inne dolegliwości nie należą do rzadkości. Pomimo dostępności wielu metod diagnostycznych rozpoznanie alergii na soję nie jest sprawą łatwą. Nadal złotym standardem diagnostycznym pozostaje doustna próba prowokacyjna z podwójnie ślepą próbą kontrolowaną placebo. Jednakże przyszłość z pewnością należy do metod molekularnych, pozwalających ocenić nadrażliwość na konkretne komponenty alergenowe, co otwiera nowe możliwości zarówno w przewidywaniu przebiegu naturalnego choroby, jak i jej leczenia, a także wyodrębnienia pacjentów, u których występuje największe ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji anafilaktycznych.

**Słowa kluczowe:** soja, alergia, komponenty alergenowe, alergen, diagnostyka

### Summary

Allergy to soy is still a big diagnostic and therapeutic problem. It seems that this problem will not lose its significance in the coming years, because soy proteins, mainly due to their prevalence and unique amino acid composition, are still extremely popular in food production, processing and breeding. Allergy to soy is most often manifested clinically as gastrointestinal symptoms, but other ailments are not uncommon. Despite the availability of many diagnostic methods, the diagnosis of soy allergy is not easy. A double-blind placebo-controlled oral provocation test remains the gold standard. However, the future certainly belongs to the molecular methods that allow to assess the sensitivity to specific allergen components, which opens up new possibilities both in predicting the course of natural disease and its treatment, and also in identifying patients at the highest risk of severe anaphylactic reactions.

**Keywords:** soy, allergy, allergen components, allergen, diagnostics

© Alergia Astma Immunologia 2019, 24 (3): 119-125

www.alergia-astma-immunologia.pl



### Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr n. med. Natalia Ukleja-Sokołowska

Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych,  
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, UMK  
ul. Ujejskiego 75, 85-164 Bydgoszcz  
tel. 52 36 55 552; e-mail: ukleja@10g.pl

### Wstęp

Soja zaliczana jest do „wielkiej ósemki” produktów odpowiadających za 90% wszystkich reakcji alergicznych [1]. Obecnie szacuje się, że około 0,4% dzieci i 0,3% dorosłych jest uczulonych na soję. Badania wykazują, że alergia ta występuje zwykle we wczesnym dzieciństwie [2]. W Polsce wciąż brakuje badań epidemiologicznych dotyczących częstości uczulenia na soję, jednak obserwacje kliniczne wskazują, że jest to narastający problem.

Soja (łac. *Glycine max*) i jej produkty znajdują szerokie zastosowanie w medycynie, kuchni, hodowli zwierząt gospodarskich oraz w przemyśle. Roślina ta ceniona jest za swoje liczne właściwości lecznicze oraz wartości odżywcze, szczególnie uznawane przez wegetarian, ponieważ zawiera wysokiej jakości białka, porównywalne pod względem wartości biologicznej, do białek pochodzenia zwierzęcego [3].

Soja jest rośliną jednoroczną z rodziny bobowatych (łac. *Fabaceae*), pochodząca z rejonów Azji Wschodniej, gdzie znana była już od czasów starożytnych [4]. W tabeli I przedstawiono systematykę tej rośliny. Uprawy soi warzywniej znajdują się także w Polsce [5], jednak z uwagi na

duże wymagania glebowe, nie wzbudziły większego zainteresowania wśród rodzimych rolników. Głównymi eksporterami soi są Stany Zjednoczone, Brazylia i Argentyna [6]. Soja jest wykorzystywana w postaci: świeżych ziaren, mąki sojowej, płatków, grysu, oleju, czy mleka sojowego [7]. Jednak jej alergeny znajdziemy także ukryte w takich pokarmach, jak: wędliny, paszety mięsne i wegetariańskie, sosy, majonezy, gotowe dania obiadowe, mięso mielone, margaryny, pieczywo zwykłe i cukiernicze, ciastka, cukierki, batony, czekolady, lody, desery mleczne itp. [8]. Stanowi to spory problem, zwłaszcza dla pacjentów z alergią na soję, którzy nieświadomie mogą przyjmować alergeny wymagające eliminacji z ich codziennej diety.

W artykule zostały omówione poznane dotychczas komponenty alergenowe soi, objawy uczulenia oraz wskazania do diagnostyki opartej o komponenty alergenowe (ang. *component resolved diagnosis*).

### Alergeny soi

Alergenność białek sojowych została udokumentowana już w latach 80. [10]. Spożycie soi przez osoby z nadwrażliwością może wywołać objawy miejscowe lub

Tabela I. Systematyka [9]

Królestwo	Plantae – Rośliny
Podkrólestwo	<i>Tracheobionta</i>
Gromada	<i>Spermatophyta</i> – Nasienne
Podgromada	<i>Magnoliophyta</i> – Okrytonasienne
Klasa	<i>Magnoliopsida</i> – Dwuliścienne
Podklasa	<i>Rosidae</i>
Rząd	<i>Fabales</i>
Rodzina	<i>Fabaceae</i> – Motylkowate
Rodzaj	<i>Glycine</i> Willd. – Soja
Gatunek	<i>Glycine soja</i> Sieb. & Zucc. – Soja

uogólnione, włącznie z ciężkimi powikłaniami, bezpośrednio zagrażającymi życiu chorego. Wśród wielu poznanych dotychczas alergenów soi dwa wiążą się z możliwością wystąpienia najcięższych postaci reakcji anafilaktycznych: Gly m 5 i Gly m 6 [11].

Ziarno soi zawiera wiele białek, które mają potencjalne właściwości alergogenne. Dotychczas najlepiej scharakteryzowano 8 z nich [12]:

- **Gly m 1** – hydrofobowe białko z soi (ang. *hydrophobic protein from soybean, HPS*), o masie 7 kDa. Alergen obecny w pyłe sojowym, nasilający objawy astmy oskrzelowej u osób uczulonych, narażonych na ekspozycję drogą wziewną [13]. Występuje w dwóch formach jako Gly m 1A i Gly m 1B. Ustalono jednak, że Gly m 1B jest pochodną Gly m 1A pozbawioną jedynie końca aminowego [14]. HPS obecne jest głównie na powierzchni nasion, a dokładnie w heterogennym matrix wydzielanym przez warstwę komórek naskórka endokarpu podczas rozwoju nasion [13]. Bezpośrednia funkcja tego białka nie została do końca sprecyzowana. Dostępne badania pokazują, że HPS może odpowiadać za matowy połysk nasion, gdyż występuje znacznie obficie w nasionach matowych, niż błyszczących [15]. Ponadto uważa się, że białko to może ułatwiać poślizg nasion po powierzchni strąka [13]. HPS może spontanicznie krystalizować, a kryształy wytrącają się na powierzchni nasion i łusek soi [13]. Białko to zaliczane jest do grupy białek prolaminowych, a swoją strukturą wykazuje największe podobieństwo do białek przenoszących lipidy. Stanowi wiązkę alfa-helikalną z ośmioma resztami cysteinowymi, odpowiadającymi za powstawanie mostków siarczkowych [13, 16, 17]. Dotychczas udokumentowano występowanie mnogich zachorowań po narażeniu na pył sojowy, który uwalniany był głównie podczas zbierania nasion lub ich przenoszenia. Taka sytuacja miała miejsce np. w Barcelonie w Hiszpanii w latach 1981-1987, gdzie odnotowano ok. 1100 przyjęć chorych na szpitalne oddziały ratunkowe, z powodu zaostrzenia astmy oskrzelowej, co spowodowane było narażeniem na pył sojowy pochodzący z działalności portowej [18].
- **Gly m 2** – defensyna, białko o masie 8 kDa [12]. Podobnie jak Gly m 1 alergen ten obecny jest w pyłe sojowym i przyczynia się do zaostrzenia objawów astmy oskrzelowej u osób predysponowanych. Codina R. i wsp analizowali surowice pacjentów, u których występowały objawy po ekspozycji na alergeny soi. W wyniku ana-

lizy otrzymano trzy alergeny łuski sojowej różniące się masą cząsteczkową. Dwa z nich, o masie 7,5 kDa oraz 7 kDa, okazały się białkami zidentyfikowanymi już wcześniej jako Gly m 1A i Gly m 1B, natomiast białko o masie cząsteczkowej 8 kDa poznano po raz pierwszy. Z uwagi na odmienność tego alergenu od dwóch poprzednich zakwalifikowano go jako Gly m 2 i wpisano na listę alergenów soi [14].

- **Gly m 3** – profilina 1 lub białko soi o masie cząsteczkowej 14 kDa. Profilina jest białkiem obecnym w większości komórek eukariotycznych, gdzie odpowiada za wiązanie aktywny biorąc tym samym udział w dynamice cytoszkieletu [19]. Po raz pierwszy profilina została wyizolowana z pyłku brzozy [20]. Wykazano obecność Gly m 3 w ekstraktach białkowych w dostępnej w handlu żywności zawierającej soję. Dotychczasowe badania pokazały, że opisywany alergen, który otrzymano na drodze inżynierii genetycznej (rGly m 3) został rozpoznany przez swoiste IgE w 69% badanych surowic, pochodzących od osób z alergią pokarmową w wywiadzie. Ponadto stwierdzono, że profilina soi jest rozpoznawana przez swoiste IgE znacznie częściej niż inne, poznane dotąd, profiliny roślinne, co wskazuje na jej niezwykle wysoką immunogenność. Bardzo istotna jest tu także struktura konformacyjna Gly m 3, gdyż udowodniono że jedynie pełnej długości białko jest zdolne do wiązania się z sIgE. Jak dotąd nie udało się jednoznacznie określić drogi alergizacji (pokarmowa, wziewna, kontaktowa), jednak dostępne są badania ukazujące zdolność do reakcji krzyżowej pomiędzy Gly m 3, a profiliną zawartą w pyłku brzozy.
- W testach klinicznych stwierdzono niską korelację pomiędzy poziomem swoistych przeciwciał w surowicy, a nasileniem reakcji alergicznej w doustnych próbach prowokacyjnych z podwójnie ślepą próbą kontrolowaną placebo, co być może wynika z istotności wspomnianej już struktury trzecio- i czwartorzędowej opisywanego białka [21].

- **Gly m 4** – alergen soi wcześniej klasyfikowany jako Gly m SAM 22. Białko o masie 17 kDa zaliczane do rodziny białek PR-10, które jako homologi głównego alergenu brzozy (Bet v 1) wykazują od 38% do nawet 88% podobieństwa w strukturze pierwszorzędowej polipeptydu do białka wyjściowego. Odpowiada to za możliwość występowania reakcji krzyżowej, a więc pojawienia się objawów klinicznych u osoby, która wcześniej nie była narażona na alergeny soi, a występuje u niej nadwrażliwość na alergeny brzozy [22]. W dostępnym piśmiennictwie pojawiają się także doniesienia o możliwej reakcji krzyżowej pomiędzy Gly m 4, a kazeiną mleka krowiego. Białko SAM 22 jest jednym z roślinnych białek indukowanych stresem. Jego mRNA ulega ekspresji w komórkach młodych liści w warunkach stresowych, tj. np. w sytuacji niedoboru substancji odżywczych, czy uszkodzenia rośliny. Z uwagi na swoją funkcję, peptyd ten podlega ściśle nadzorowi genetycznemu komórki, jednak regulacja ta nie została jeszcze jednoznacznie określona. Wiadomo natomiast, że Gly m 4 występuje w analogicznych ilościach zarówno w soi genetycznie modyfikowanej, jak i tej nie podlegającej modyfikacji. Gly m 4 rzadko odpowiadał za występowanie u pacjentów ciężkich reakcji anafilaktycznych. Najczęściej obserwowano zespół alergii jamy ustnej [23]. W przeprowadzonych badaniach, opartych na testach laboratoryjnych

oraz próbach prowokacyjnych z podwójnie ślepą próbą kontrolowaną placebo, wykazano niewielką korelację pomiędzy stężeniem swoistych IgE wobec Gly m 4, a nasileniem objawów klinicznych [24].

- **Gly m 5** – znany jako beta-konglicyna lub 7S globulina. Jeden z głównych alergenów soi, który może odpowiadać za wywoływanie reakcji alergicznych oraz uszkodzenie mikrostruktury jelita cienkiego, prowadząc tym samym do zaburzeń funkcji przewodu pokarmowego. Konglicyna stanowi od 24,7% do 45,3% całkowitego białka obecnego w nasionach soi, gdzie pełni funkcje głównego białka zapasowego. Peptyd ten zbudowany jest z 3 podjednostek: alfa (o masie 57-76 kDa), alfa'/alfa 0 (o masie 57-83 kDa) oraz podjednostki beta (o masie 42-53 kDa). Peptydy te występują w różnych proporcjach, i tak podjednostka alfa stanowi 10,4%-20,8%, alfa'/alfa 0 8,1%-20,7% natomiast beta 4,5%-12,9%. W przeprowadzonych badaniach wykazano, że największą alergogennością charakteryzuje się N-końcowy fragment podjednostki alfa, ale w surowicy pacjentów obecne były również sIgE wiążące się z pozostałymi podjednostkami, jednak występowały w znacznie mniejszych ilościach. Z uwagi na to, że główny alergen soi uznano podjednostkę alfa beta-konglicyny – oznaczaną także jako Gly m 5.0101. 7S globulina wykazuje znaczną oporność na procesy trawienne zachodzące w obrębie przewodu pokarmowego, co może odpowiadać za tak wysoką immunogenność tego alergenu, gdyż jak wykazano w testach doświadczalnych, jakakolwiek ingerencja w strukturę tego białka, istotnie zmniejsza jego alergogenność. Hydrolizę beta-konglicyny, a więc jednoczesne ograniczenie jej alergogenności, możemy uzyskać poddając ją działaniu *Sachromyces cervisiae* lub pałeczek kwasu mlekowego. Dotychczas udowodniono reakcję krzyżową pomiędzy 7S globuliną, a kazeiną mleka bydlęcego. Gly m 5 może odpowiadać za występowanie takich objawów klinicznych, jak zespół alergii jamy ustnej, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zmiany skórne, ciężkie objawy oddechowe, aż do wstrząsu anafilaktycznego zakończonego zgonem włącznie [25-29].
- **Gly m 6** – glicyna/legumina/11S globulina. Główne białko immunogenne soi, będące heksamerem, składające się zarówno z aminokwasów kwasowych (A1a, A1b, A2, A3 i A4), jak i zasadowych (B1, B2, B3 i B4), pomiędzy którymi występują wiązania dwusiarczkowe stabilizujące strukturę trzeciorzędową peptydu. Heksamery budowane są przez 5 różnych podjednostek: G1 (A1aB1b, 53,6 kDa), G2(A2B1a, 52,4 kDa), G3 (A1bB2, 52,2 kDa), G4 (A5A4B3, 61,2 kDa) i G5 (A3B4, 55,4 kDa). W nasionach soi glicyna stanowi ok. 40% całkowitego białka i odpowiada głównie za funkcje zapasowe, a syntetyzowana jest przez komórki już w czasie embriogenezy [30]. Dotychczas przeprowadzone badania wykazały, u osób z nadwrażliwością na soję w wywiadzie, wysokie powinowactwo sIgE do reszt kwasowych, wskazując ten fragment białka, jako główną składową alergenu. Po prowokacji Gly m 6, u pacjentów z nadwrażliwością, obserwowano szerokie spektrum objawów klinicznych, tj. zespół alergii jamy ustnej, uczucie ucisku w gardle, nudności, bóle brzucha, duszność bez spadku FEV1 w badaniu spirometrycznym, nieżyt nosa, rumień, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, wymioty, biegunkę, znaczne spadki ciśnienia tętniczego, a także zagrażający życiu obrzęk krtani. Dawka progowa, przy której poja-

wiały się pierwsze objawy kliniczne, wyniosła 5,3 mg w odniesieniu do objawów subiektywnych i 240,6 mg czystego białka sojowego w odniesieniu do objawów obiektywnych [31-33].

- **Gly m 7** – biotynylowane białko nasion (ang. *the seed biotinylated protein*), o masie cząsteczkowej 67,9 kDa. Początkowo białko to zostało wyizolowane jako alergen gotowanej soczewicy, które można było zidentyfikować jako SBP. Jego rola nie została do tej pory jednoznacznie określona, postuluje się jednak, że może stanowić źródło biotyny w czasie kiełkowania. Dostępne badania pokazały, że omawiane białko okazało się silniejszym aktywatorem bazofilii, niż główny alergen soi – Gly m 5 [34].
- **Gly m 8** – znany jako 2S albumina. Białka z grupy 2S albumin wykazują większą alergogenność, co wynika z ich struktury, która warunkuje większą stabilność i oporność na enzymy proteolityczne przewodu pokarmowego. Białka należące do tej rodziny można odnaleźć w takich produktach jak: sezam, orzechy włoskie czy musztarda. Gly m 8 wykazuje znaczną homologię w stosunku do alergenu orzeszków ziemnych Ara h 2, jednak różnią się one poziomem immunogenności. Znacznie bardziej alergizujące, okazało się białko Ara h 2, co wynika głównie z różnic w strukturze trzecio- i czwartorzędowej obu peptydów [35].

Ponadto zidentyfikowano także następujące alergeny soi: Gly m 29 kDa, Gly m Bd30K, Gly m Lectin, Gly m Bd60K, Gly m TI, Gly m Oleosin oraz Gly m IFR. Białka te wymagają szczegółowych badań, aby móc określić ich rolę w rozwoju oraz przebiegu naturalnym alergii na soję.

### Objawy kliniczne, jako manifestacja alergii na soję.

Alergeny soi mogą być przyczyną występowania objawów klinicznych u osób predysponowanych ze strony wielu układów i narządów. Dwa białka, Gly m 1 i Gly m 2, jako główne alergeny wziewne soi odpowiadają przede wszystkim za objawy ze strony układu oddechowego. W przypadku tych alergenów najczęściej obserwowano zaostrzenia astmy oskrzelowej z wyraźnym spadkiem FEV1 w badaniu spirometrycznym płuc [12, 13, 16]. W dostępnych publikacjach opisywano także, że astma zawodowa u piekarzy, młynarzy i pracowników zakładów przetwórstwa spożywczego może być spowodowana mąką sojową. Rozpowszechnienie uczulenia na soję u piekarzy z objawami oddechowymi, związanymi z miejscem pracy, waha się od 19% do 25% [36]. Pozostałe alergeny soi zaliczane są do alergenów pokarmowych. W zależności od ich potencjału alergogennego i wrażliwości na procesy trawienne mogą prowadzić do powstawania szerokiego spektrum objawów, od niewielkich dolegliwości zgłaszanych przez pacjenta i niepodlegających obiektywnej weryfikacji, do bardzo ciężkich manifestacji klinicznych, prowadzących nawet do zgonu chorego. Do najczęściej spotykanych w praktyce klinicznej możemy zaliczyć objawy ze strony przewodu pokarmowego, tj. zespół alergii jamy ustnej, nudności, wymioty, kolkowe bóle brzucha, czy biegunki, a także przewlekłe zapalenie jelit (będące przykładem reakcji IgE-niezależnej). Niemniej, pozostałe manifestacje kliniczne, jak uczucie duszności, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka czy nieżyt nosa z pewnością nie należą do rzadkości [31-33]. W wielu badaniach stwierdzano, że soja,



między innymi, może być powszechnym alergenem pokarmowym w atopowym zapaleniu skóry u dzieci [37]. Najcięższe objawy alergii na soję, jak obrzęk krtani, gwałtowne spadki ciśnienia tętniczego, czy pełnoobjawowy wstrząs anafilaktyczny spotyka się stosunkowo rzadko, ale ich wystąpienie wiąże się z poważnymi implikacjami klinicznymi [38, 39]. Wybrane objawy alergii pokarmowych IgE-zależnych zestawiono w tabeli II.

### Diagnostyka alergii na soję

Diagnostykę alergii na soję zawsze należy rozpoczynać od dokładnego i wyczerpującego wywiadu, uwzględniając w nim inne choroby alergiczne, współistnienie uczulenia na inne alergeny, inne schorzenia pacjenta, przyjmowane leki, stopień odżywienia, przebieg choroby alergicznej, a także minimalną ilość pokarmu konieczną do wywołania objawów [41].

Z uwagi na występowanie alergenów wziewnych soji konieczne jest również ich uwzględnienie w diagnostyce chorób alergicznych z manifestacją w obrębie układu oddechowego. Szczególnie ważne może to być u pacjentów pracujących zawodowo w portach lub piekarniach. Istotnym elementem wstępnej diagnostyki jest również badanie przedmiotowe pacjenta, gdyż może pozwolić ono na obiektywną ocenę nasilenia objawów, np. w przypadku zmian skórnych.

Podwójnie ślepa próba kontrolowana placebo (ang. *double blind placebo controlled food challenge*, DBPCFC) nadal uważana jest za złoty standard w przypadku diagnostyki alergii pokarmowej. Wymaga ona jednak odpowiedniego zaplecza i doświadczonego personelu, co stanowi o znacznie ograniczonej dostępności tego badania. Ponadto, z uwagi na możliwość wystąpienia ciężkich reakcji niepożądanych, w trakcie przeprowadzania DBPCFC, konieczne jest stałe monitorowanie pacjenta przez doświadczonego klinicystę, przez co wykonywana jest głównie w ośrodkach o najwyższej referencyjności, posiadających odpowiednie wyposażenie i wysoko wykwalifikowany personel. Z uwagi na te wymagania badanie to nie jest wykorzystywane w trakcie rutynowej diagnostyki [42].

Punktowe testy skórne (ang. *skin prick tests*, SPT) oparte na komercyjnie dostępnych lub natywnych alergenach, nadal stanowią metodę z wyboru w rutynowo przeprowadzanej diagnostyce alergii na pokarmy. Należy pamiętać o przeciwwskazaniach i sytuacjach mających potencjalny wpływ na wynik przeprowadzanego badania, np. stosowanie leków przeciwhistaminowych, czy przeciwdepresyjnych. Jednocześnie dodatni wynik próby nie uzasadnia rozpo-

znania alergii, ale nawet w przypadku braku swoistych IgE w surowicy pacjenta, może dostarczyć przydatnych informacji na dalszej drodze diagnostycznej [43].

Diagnostyczna dieta eliminacyjna nie jest uznawana za metodę z wyboru w różnicowaniu nadwrażliwości na pokarm, zwłaszcza w przypadku podejrzenia reakcji IgE-zależnych. Jednak w praktyce wynik diety eliminacyjnej może dostarczyć istotnych informacji, w przypadkach, w których niemożliwe jest przeprowadzenie DBPCFC lub alergia rozwija się w mechanizmie IgE-niezależnym, gdzie nie dysponujemy możliwością oznaczenia sIgE. W takich przypadkach dieta eliminacyjna powinna być przeprowadzana pod ścisłą kontrolą dietetyka, a po kilku tygodniach po ponownej realimentacji podejrzanego pokarmu, powinna zostać powtórzona [40].

Obecnie dysponujemy również możliwością oznaczania stężenia swoistych IgE w surowicy badanego. Jednak ze względu na możliwość uzyskania wyników fałszywie dodatnich, konieczna jest ich krytyczna analiza w oparciu o całościowy obraz kliniczny. Nieuzasadnionym wydaje się eliminacja z diety pokarmów jedynie na podstawie obecności w surowicy chorego swoistych IgE [43].

Stosunkowo nową metodą w diagnostyce alergii jest test aktywacji bazofilów (ang. *basophil activation test*, BAT). Polega on na ilościowej ocenie aktywacji, zależnej od IgE, bazofilii, a opiera się na cytometrycznym pomiarze ekspresji markerów aktywacji bazofilów: CD 63 i CD 203c. Niestety, badanie to zarezerwowane jest jedynie dla specjalistycznych ośrodków badawczych, jest bardzo kosztowne i wymaga od diagnosty szerokiej wiedzy i doświadczenia [44].

Diagnostyka molekularna alergii jest obecnie traktowana jako trzeci etap postępowania diagnostycznego wobec pacjenta, u którego wyniki uzyskane w ramach pierwszego (analiza kliniczna historii choroby) oraz drugiego etapu (ocena IgE w oparciu o ekstrakty alergenowe) były niewystarczające [45]. Postuluje się jednak, że dla doświadczonego lekarza alergologa diagnostyka molekularna może być stosowana na równi z testami opartymi o ekstrakty alergenowe [41].

Klasyczne testy serologiczne opierają się na pełnych ekstraktach alergenów. Jest to więc wodny wyciąg ze źródła alergenu, stanowiący mieszaninę wszystkich białek. W ekstrakcie, natomiast, możemy wyróżnić pojedyncze białka - komponenty alergenów (zwane również molekułami). Dzielimy je dodatkowo na swoiste, czyli te, które występują tylko w jednym gatunku, i nieswoiste, reagujące krzyżowo o zbliżonej budowie do innych gatunków.

Tabela II. Wybrane, kliniczne manifestacje alergii pokarmowych IgE-zależnych [40]

Miejscowe usta/oczy	Dermatologiczne	Gastroenterologiczne	Oddechowe	Systemowe
Swędzenie podniebienia/warg	Ostra pokrzywka		Świąd nosa	
	Zaczerwienie	Nudności	Katar i zatkanie nosa	
Obrzęk warg/języka	Obrzęk naczynioruchowy	Ból brzucha		Spadek ciśnienia tętniczego
Swędzenie oczu, zaczerwienienie i łzawienie	Zaostrzenie wyprysku	Wymioty	Kichanie	
		Biegunka	Obrzęk krtani	
Obrzęk okołoczołowy	Wysypka		Bezdech	

To właśnie komponenty są wykorzystywane w diagnostyce molekularnej alergii (ang. *Component resolved diagnostics, CRD*) [46].

Dzięki metodzie CRD oznaczającej stężenia swoistych IgE skierowanych wobec poszczególnych komponentów alergenowych jest możliwe przedstawienie indywidualnego profilu immunologicznego alergii u pacjenta, a także precyzyjne ustalenie diagnozy i sformułowanie zaleceń dietetycznych oraz terapeutycznych. Metoda pozwala także na zwiększenie czułości i swoistości rozpoznania w stosunku do pozostałych metod diagnostyki alergologicznej opartych na ekstraktach [47].

Diagnostyka molekularna posiada pewne ograniczenia, dotyczące przede wszystkim niskiej dostępności i wysokiej ceny. Z tego powodu bardzo istotne jest wyodrębnienie pacjentów u których diagnostyka oparta o komponenty alergenowe może przynieść szczególną korzyść. Wskazania do CRD przedstawiono w tabeli III [41], natomiast obecne możliwości oznaczania opisywanych alergenów soi w tabeli IV.

Wiele problemów może sprawiać interpretacja wyników diagnostyki opartej o komponenty alergenowe w przypadku uczulenia na soję. Ogólnie można przyjąć, że:

- Alergia na soję może być wynikiem pierwotnego uczulenia, ale może również wynikać z reakcji krzyżowej na pyłek brzozy, orzeszki ziemne i rośliny strączkowe.

- Podwyższone sIgE dla soi może wynikać z reakcji krzyżowych i nie zawsze wiąże się z występowaniem objawów klinicznych.
- Obecność swoistych IgE do białek zapasowych Gly m 5 i Gly m 6 wskazuje na pierwotną alergię na soję, a także świadczy o zwiększonym ryzyku ciężkich reakcji anafilaktycznych.
- Uczulenie na Gly m 4 (białko PR-10) jest powszechne u pacjentów uczulonych na brzozę, i często wiąże się z występowaniem objawów OAS [27, 52].

### Soja genetycznie modyfikowana

Genetycznie zmodyfikowane organizmy (ang. *genetically modified organism, GMO*) – to, jednostki biologiczne zdolne do replikacji i przenoszenia materiału genetycznego, w których materiał genetyczny został zmieniony w sposób niezachodzący w warunkach naturalnych w skutek krzyżowania lub naturalnej rekombinacji [53]. Soja jest najszerzej uprawianą rośliną GMO od 1997r. Głównym genem, który został wprowadzony dzięki dostępnym metodom inżynierii biomedycznej, jest gen oporności na herbicyd zwany EPSPS. Sang-Ha i wsp. przeprowadzili badania na populacji koreańskiej, które miały na celu porównanie alergenności soi naturalnej oraz genetycznie zmodyfikowanej. Wykazali oni, że rozpowszechnienie pozytywnych odpowiedzi na ekstrakt z soi typu dzikiego i GM jest rów-

Tabela III. Wskazania do diagnostyki opartej o komponenty alergenowe [41]

Immunoterapia alergenowa	Uczulenie na pojedyncze lub kilka alergenów wziewnych Mnogie uczulenie na pyłki Alergia na owady błonkoskrzydłe
Anafilaksja	Anafilaksja po pokarmach, przy współudziale kofaktorów Opóźniona anafilaksja po mięsie czerwonym Idiopatyczna anafilaksja
Niektóre przypadki alergii zawodowej	Alergia na lateks
Polisensytyzacja (uczulenie wieloważne)	Współwystępowanie uczulenia na alergeny wziewne i pokarmowe
Alergia pokarmowa	Ocena ryzyka anafilaksji Identyfikacja niespodziewanych źródeł alergii

Tabela IV. Zestawienie obecnie opisanych alergenów soi, na podstawie [www.allergen.org](http://www.allergen.org) [12], z uwzględnieniem obecnych możliwości ich oznaczania [48-51]

Alergen	Nazwa chemiczna	ImmunoCap	ImmunoCap ISAC	FABER	ALEX
Gly m 1	Hydrofobowe białko soi			+	
Gly m 2	Defensyna soi				
Gly m 3	Profilina soi				
Gly m 4	Białko soi o masie 17 kDa		+		+
Gly m 5	Beta-konglicyna/7S globulina	+	+		+
Gly m 6	Glicyna/legumina/11S globulina	+	+		+
Gly m 7	Biotynyłowane białko nasion				
Gly m 8	2S albumina				+

noważne. Co więcej, wśród badanych nie było sytuacji, w której odpowiedź występowałaby wyłącznie po alergenach pochodzących z soi GM. Badacze wysunęli więc wniosek, że genetyczna manipulacja, w przypadku soi, nie zwiększa jej alergenicności i nie przyczynia się do wzrostu zachorowań [54]. Warto jednak zauważyć, że wprowadzenie genu oporności na EPSPS jest jedną z najczęstszych, ale nie jedyną próbą poprawy właściwości soi. Prof. Pałczyński stwierdza, że w chwili obecnej nie można wykluczyć wpływu żywności GM na zwiększenie częstości występowania alergii i zjawiska nietolerancji pokarmowej w eksponowanych populacjach [55]. Możliwość zmiany poziomu alergenicności roślin genetycznie modyfikowanych, w porównaniu do naturalnych, dopuszcza także Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (ang. *European Food Safety Authority*, EFSA). Skutkowało to m.in. wprowadzeniem w 2017r. nowych wytycznych dotyczących alergenicności roślin GM [56]. Z całą pewnością potrzeba jeszcze wielu badań by móc w sposób pewny i jednoznaczny wskazać lub wykluczyć różnice w poziomie alergenicności roślin modyfikowanych genetycznie w porównaniu do naturalnych.

## Piśmiennictwo

1. <https://www.mp.pl/pacjent/pediatric/choroby/choroby-alergiczne/138480,alergia-pokarmowa> [data pobrania: 25.02.2019].
2. Savage JH, Kaeding AJ, Matsui EC, et al. The natural history of soy allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 683-6.
3. <http://www.arsedo.pl/docs/Z&S14s4.pdf> [data pobrania: 25.02.2019r.].
4. Asero R, Mistrello G, Amato S, et al. Unusual allergy to soy appeared in adult age. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2016; 48: 94-6.
5. Mirek Z, Piękoś-Mirkowa H, Zając A i wsp. Krytyczna lista roślin naczyniowych Polski. Instytut Botaniki PAN im. Władysława Szafera w Krakowie, Kraków 2002.
6. <https://agro-technika.pl/soja-na-swiatowym-rynku/> [data pobrania: 25.02.2019r.].
7. <http://www.phadia.com/en/products/allergy-testing-products/immunocap-allergen-information/food-of-plant-origin/legumes/soybean/> [data pobrania: 25.02.2019r.].
8. García Rodríguez C, Borja J, Bartolomé B, et al. Hidden allergens: a challenge for allergists. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 116: 85-6.
9. <https://pharmavita.pl/ziola/glycine-soja/opis-rosliny.html> [dostęp: 10.04.2019r.].
10. Jarmila C, Květuše E, Karel E, et al. Soy allergy in patients suffering from atopic dermatitis. *Indian J Dermatol* 2013; 58: 325.
11. Berneder M, Bublin M, Hoffmann-Sommergruber K, et al. Allergen chip diagnosis for soy-allergic patients: Gly m 4 as a marker for severe food-allergic reactions to soy. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 161: 229-33.
12. <http://allergen.org/search.php?allergenname=&allergensource=-soy&TaxSource=&TaxOrder=&foodallerg=all&bioname=> [data pobrania: 19.03.2019r.].
13. Enstone DE, Peterson CA, Gijzen M. Soybean Hydrophobic Protein is Present in a Matrix Secreted by the Endocarp Epidermis during Seed Development *Sci Rep* 2015; 5: 15074.
14. Codina R, Lockey RF, Fernández-Caldas E, et al. Purification and characterization of a soybean hull allergen responsible for the Barcelona asthma outbreaks. II. Purification and sequencing of the Gly m 2 allergen. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 424-30.
15. Gijzen M, Weng C, Kuflu K, et al. Soybean seed lustre phenotype and surface protein cosegregate and map to linkage group E. *Genome* 2003; 46: 659-64.
16. Baud F, Pebay-Peyroula E, Cohen-Addad C, et al. Crystal structure of hydrophobic protein from soybean; a member of a new cysteine-rich family. *J Mol Biol* 1993; 231: 877-87.
17. Sodano P, Ptak M. Secondary structure in solution of the hydrophobic protein of soybean (HPS) as revealed by 1H NMR. *J Biomol Struct Dyn* 1995; 12: 1009-22.
18. Rodrigo MJ, Morell F, Helm RM, et al. Identification and partial characterization of the soybean-dust allergens involved in the Barcelona asthma epidemic. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 778-84.
19. Carlsson L, Nyström LE, Sundkvist F, et al. Actin polymerizability is influenced by profilin, a low molecular weight protein in non-muscle cells. *J Mol Biol* 1977; 115: 465-83.
20. Valenta R, Duchene M, Pettenburger K, et al. Identification of profilin as a novel pollen allergen: IgE autoreactivity in sensitized individuals. *Science* 1991; 253: 557-60.
21. Rihs HP, Chen Z, Ruëff F, et al. IgE binding of the recombinant allergen soybean profilin (rGly m 3) is mediated by conformational epitopes. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1293-301.
22. <https://alergiczne.info/reakcje-krzyzowe-alergologii-cz-4-bialka-pr-10/> [dostęp 27.03.2019r.].
23. Tsai JJ, Chang CY, Liao EC. Comparison of Allergenicity at Gly m 4 and Gly m Bd 30K of Soybean after Genetic Modification. *J Agric Food Chem* 2017; 65: 1255-62.
24. Husslik F, Nürnberg J, Seutter von Loetzen C, et al. The conformational IgE epitope profile of soya bean allergen Gly m 4. *Clin Exp Allergy* 2016; 46: 1484-97.
25. Jia H, Zhou T, Zhu H, et al. Quantification of Gly m 5.0101 in Soybean and Soy Products by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Molecules* 2018; 24: 68.
26. Candraeva ÁM, Ferrer-Navarro M, Bronsoms S, et al. Identification of cross-reactive B-cell epitopes between Bos d 9.0101 (Bos Taurus) and Gly m5.0101 (Glycine max) by epitope mapping MALDI-TOF MS. *Proteomics* 2017; 3: 1700069.
27. Ito K, Sjölander S, Sato S, et al. IgE to Gly m 5 and Gly m 6 is associated with severe allergic reactions to soybean in Japanese children. *J Agric Food Chem* 2015; 63: 4947-53.
28. Maruyama N, Sato S, Cabanos C, et al. Gly m 5/Gly m 8 fusion component as a potential novel candidate molecule for diagnosing soya bean allergy in Japanese children. *Clin Exp Allergy* 2018; 48: 1726-34.

Z punktu widzenia klinicysty badania takie są niezbędne, a wszelkie wątpliwości, póki co, powinny być rozstrzygane indywidualnie, z roztropnością i z rozwagą.

## Podsumowanie

Alergia na soję jest nadal niezwykle istotnym problemem w populacji ogólnej. Alergia często ma niecharakterystyczny obraz kliniczny. Ponadto dużym utrudnieniem jest fakt, że soja może być alergenem ukrytym w produktach, w których chory nie spodziewa się obecności uczulającego białka.

Obecnie dostępne metody diagnostyczne, szczególnie oparte na metodach molekularnych, pozwalają na precyzyjne rozpoznanie alergii z uwzględnieniem konkretnych komponentów, co niezwykle ułatwia wybór pacjentów, u których należy wdrożyć leczenie, łącznie z dietą eliminacyjną.

Dalsze badania nad metodami diagnostyki molekularnej z pewnością pozwolą na skuteczniejsze diagnozowanie i docelowo, być może, leczenie przyczynowe uczulenia na soję [41].

29. Holzhauser T, Wackermann O, Ballmer-Weber BK i wsp. Soybean (Glycine max) allergy in Europe: Gly m 5 (beta-conglycinin) and Gly m 6 (glycinin) are potential diagnostic markers for severe allergic reactions to soy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 452-8.
30. Zheng S, Qin G, Chen J, et al. Acidic polypeptides A1a, A3 and A4 of Gly m 6 (glycinin) are allergenic for piglets. *Vet Immunol Immunopathol* 2018; 202: 147-52.
31. Holzhauser T, Wackermann O, Ballmer-Weber BK, et al. Soybean (Glycine max) allergy in Europe: Gly m 5 (beta-conglycinin) and Gly m 6 (glycinin) are potential diagnostic markers for severe allergic reactions to soy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 452-8.
32. Natarajan SS, Xu C, Bae H, et al. Characterization of storage proteins in wild (Glycine soja) and cultivated (Glycine max) soybean seeds using proteomic analysis. *J Agric Food Chem* 2006; 54: 3114-20.
33. Schiller D, Hellmuth M, Gubesch M, et al. Soybean allergy: IgE epitopes of glycinin (Gly m 6), an important soybean allergen. *Clin Transl Allergy* 2014; 4(Suppl 2): O2.
34. Riascos JJ, Weissinger SM, Weissinger AK, et al. The Seed Biotinylated Protein of Soybean (Glycine max): A Boiling-Resistant New Allergen (Gly m 7) with the Capacity To Induce IgE-Mediated Allergic Responses. *J Agric Food Chem* 2016; 64: 3890-900.
35. Han Y, Lin J, Bardina L, et al. What Characteristics Confer Proteins the Ability to Induce Allergic Responses? IgE Epitope Mapping and Comparison of the Structure of Soybean 2S Albumins and Ara h 2. *Molecules* 2016; 21: E622.
36. Bush RK, Schroekenstein D, Meier-Davis S, et al. Soybean flour asthma: detection of allergens by immunoblotting. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 251-5.
37. Karamloo F, Wangorsch A, Kasahara H, et al. Phenylcoumaran benzylic ether and isoflavonoid reductases are a new class of cross-reactive allergens in birch pollen, fruits and vegetables. *Eur J Biochem* 2001; 268: 5310-20.
38. Steinman H. "Hidden" allergens in foods. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 241-50.
39. De La Barca AM, Wall A, López-Díaz JA. Allergenicity, trypsin inhibitor activity and nutritive quality of enzymatically modified soy proteins. *Int J Food Sci Nutr* 2005; 56: 203-11.
40. Turnbull JL, Adams HN, Gorard DA. Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 3-25.
41. Zielińska J, Leśny M, Ukleja-Sokołowska N i wsp. Alergia na brzoškwinię – obecny stan wiedzy. *Alergia Astma Immunologia* 2018; 23: 67-72.
42. Cerecedo I, Zamora J, Fox M, et al. The Impact of Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge (DBPCFC) on the Socioeconomic Cost of Food Allergy in Europe. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014; 24: 418-24.
43. Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T. Japanese guidelines for food allergy. *Allergol Int* 2017; 66: 248-64.
44. Santos AF, Shreffler WG. Road map for the clinical application of the basophil activation test in food allergy. *Clin Exp Allergy* 2017; 47: 1115-24.
45. Majsiał E. FABER – Nowa generacja testów molekularnych do diagnozowania alergii IgE-zależnych. *Alergia* 2017; 1: 37-41.
46. <https://www.alablaboratoria.pl/19657-testy-molekularne> [dostęp 30.03.2019r.].
47. Balińska-Miškiewicz W. Diagnostyka molekularna alergii pokarmowej – czy wiemy więcej? *Postepy Hig Med Dosw (online)* 2014; 68: 754-67.
48. <http://www.phadia.com/en/Products/Allergy-testing-products/ImmunoCAP-Allergen-Information/Allergen-components-list/> [dostęp: 10.04.2019r.].
49. [https://www.caam-allergy.com/pdf/Green\\_John\\_IgE\\_Multiplex\\_FABER244\\_ENG.pdf](https://www.caam-allergy.com/pdf/Green_John_IgE_Multiplex_FABER244_ENG.pdf) [dostęp: 10.04.2019r.].
50. [https://www.macroarraydx.com/downloads/alex\\_allergen\\_list\\_en.pdf](https://www.macroarraydx.com/downloads/alex_allergen_list_en.pdf) [dostęp: 10.04.2019r.].
51. <https://www.allergycliniclondon.co.uk/allergy-tests/isac-test/> [dostęp: 10.04.2019r.].
52. Kleine-Tebbe J, Vogel L, Crowell DN, et al. Severe oral allergy syndrome and anaphylactic reactions caused by a Bet v 1-related PR-10 protein in soybean, SAM22. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 797-804.
53. <https://www.e-biotechnologia.pl/Artykuly/zywnosc-genetycznie-modyfikowana/> [dostęp: 31.05.2019r.].
54. Kim SH, Kim HM, Ye YM, et al. Evaluating the allergic risk of genetically modified soybean. *Yonsei Med J* 2006; 47: 505-12.
55. Pałczyński C. Rośliny transgeniczne a alergia. *Alergia* 2014; 4: 13-16.
56. Verhoeckx K, Bøgh KL, Dupont D, et al. The relevance of a digestibility evaluation in the allergenicity risk assessment of novel proteins. Opinion of a joint initiative of COST action ImpARAS and COST action INFOGEST. *Food Chem Toxicol* 2019; 129: 405-23.