

Panalergeny - źródło alergii pokarmowej

Panallergens - main causes of food allergy

ADAM WAWRZEŃCZYK¹, KATARZYNA NAPIÓRKOWSKA-BARAN¹, ANNA WAWRZEŃCZYK²,
EWA ALSKA¹, ZBIGNIEW BARTUZI¹

¹ Katedra Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu.

² Katedra Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu.

Streszczenie

Panalergeny to powszechnie występujące w przyrodzie białka. Pomimo, iż są one obecne w niespokrewnionych organizmach, to pełnią w nich podobną funkcję. Panalergeny w swojej budowie posiadają wysoce konserwatywne regiony sekwencji aminokwasów oraz podobną strukturę trójwymiarową, a zatem spełniają wymagania dotyczące wzajemnego, krzyżowego rozpoznawania przez IgE. Część z nich stanowi białka obronne, produkowane w tkankach roślinnych w wyniku działania biotycznego i abiotycznego stresu środowiskowego. W artykule scharakteryzowano opisane do tej pory najważniejsze rodziny panalergenów.

Słowa kluczowe: panalergeny, alergia pokarmowa, reakcje krzyżowe

Summary

Panallergens are proteins commonly found in nature. Although they are present in unrelated organisms, they perform a similar function in them. Panallergens have highly conserved amino acid sequence regions and a similar three-dimensional structure, and thus meet the requirements for cross-recognition by IgE. Some of them are pathogenesis-related proteins produced in plant tissues as a result of biotic and abiotic environmental stress. The article describes the most important panallergen families described so far.

Keywords: panallergens, food allergy, cross-reactivity

© Alergia Astma Immunologia 2019, 24 (4): 164-169

www.alergia-astma-immunologia.pl



Adres do korespondencji / Address for correspondence

Adam Wawrzeńczyk

Katedra Alergologii, Immunologii Klinicznej
i Chorób Wewnętrznych

Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr. Jana Biziela Ujejskiego 75,
85-168 Bydgoszcz

e-mail: adanw23@gmail.com

tel. kom.: 602531231

Wykaz skrótów:

WAO (*World Allergy Organization*) - Światowa Organizacja Alergii

PR (*pathogenesis related*) - związane z patogenezą (białka)

LTP (*lipid transfer protein*) - białka transportujące lipidy

OAS (*Oral Allergy Syndrome*) - zespół alergii jamy ustnej

asIgE - alergenowo swoistych IgE

kDa – kilodalton

SP (*storage protein*) - białka spichrzeniowe

TLP (*thaumatin-like-proteins*) - białka podobne do taumatyny

CCD (*cross-reactive carbohydrate determinants*) - determinanty węglowodanowe

Wstęp

Według danych Światowej Organizacji Alergii (WAO) z 2013 roku problem alergii pokarmowej dotyczy w Europie 11-26 milionów osób. Blisko 60% przypadków alergii pokarmowej u osób dorosłych i dzieci związane jest z współwystępowaniem alergii wziewnej [1]. Strukturalne podobieństwo białek, nawet tych o odmiennym pochodzeniu, jest głównym czynnikiem determinującym występowanie reakcji krzyżowych. Sposobność krzyżowego reagowania przeciwciał IgE jest możliwa dzięki analogii w strukturze pierwszorzędowej-sekwencja aminokwasów w łańcuchu polipeptydowym (tzw. epitopy liniowe) oraz

trzeciorzędowej - wzajemne położenie elementów struktury drugorzędowej: alfa helisa, beta harmonijka oraz beta zakręt (tzw. epitopy konformacyjne) [2]. Białkami posiadającymi w swojej budowie wysoce konserwatywne regiony sekwencji aminokwasów oraz podobną strukturę trójwymiarową są panalergeny. Koncepcja panalergenów (prefiks „pan” z greki znaczy wszystko), podkreśla obecność niektórych drobnych cząsteczek alergennych w całej naturze. Chociaż występują one w niespokrewnionych organizmach, pełnią w nich podobną funkcję [3]. Część z nich stanowi białka obronne PR. Synteza białek PR w tkankach roślinnych jest wynikiem działania abiotycznego stresu śro-

dowiskowego oraz w odpowiedzi na infekcje bakteryjne i grzybicze, żerujące owady oraz urazy tkanek. Stężenie białek PR jest zmienne i ściśle zależne od wpływu środowiska zewnętrznego. Białka PR gromadzą się zarówno we wnętrzu komórek roślinnych jak i w obrębie apoplastu. Białka PR charakteryzują się opornością na niskie pH oraz rozpad proteolityczny, dlatego zachowują swoją aktywność w przestrzeniach pozakomórkowych. Biosynteza i kumulacja białek PR w tkankach roślinnych prowadzi do zwiększenia odporności roślin, sprzyja powstaniu dorodnych organów generatywnych, jednak wysoka zawartość białek PR w jadalnych częściach roślin wiąże się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia odpowiedzi immunologicznej po ich spożyciu. Dotychczas wyodrębniono 17 klas białek PR, z których kilka klas posiada udokumentowane właściwości alergenne [4, 5]. W artykule scharakteryzowano rodziny panalergenów, które są odpowiedzialne za występowanie alergii pokarmowej.]

Białka transportujące lipidy

Białka transportujące lipidy (LTP) należą do nadrodziny prolamin, są szeroko rozpowszechnione w królestwie roślin, dominują wśród owoców rodziny Rosaceae. Proteiny transportujące lipidy związane są z systemem obronnym roślin, odpowiadają za ochronę przed infekcjami bakteryjnymi oraz grzybiczymi, zaliczamy je do białek obronnych - rodziny PR 14. Roślinne LTP dzielimy na dwie grupy specyficzne oraz niespecyficzne (*non-specific LTP*, nsLTP), przy czym powodowanie alergii udowodniono dla nsLTP. Ze względu na masę molekularną nsLTP dzielimy na typy LTP1 (9-kDa), LTP2 (7-kDa) oraz LTP 3 (11-kDa) [6]. Są to białka odporne na działanie czynników zewnętrznych takich jak wysoka temperatura oraz trawienie pepsyną. LTP biorą udział w transporcie monomerów potrzebnych do produkcji kutyki na powierzchni organów roślinnych, z tego powodu gromadzą się głównie w zewnętrznych tkankach roślin, w skórce oraz łupinie. Stężenie LTP w roślinie jest zmienne, zależy od dojrzałości, warunków przechowywania i gatunku [6].

Pierwszym białkiem transportującym lipidy w pełni zidentyfikowanym i scharakteryzowanym jako alergen był główny alergen brzoskwini Pru p 3. Brzoskwinia jest najczęstszą przyczyną alergii związanej z LTP, dodatkowo Pru p 3 uważa się za prekursora uczulenia na inne nsLTP [7]. Proteiny transportujące lipidy są najczęstszą przyczyną alergii indukowanej pokarmem u osób dorosłych zamieszkujących obszar basenu Morza Śródziemnego. Klinicznie uczulenie na białka transportujące lipidy manifestuje się ciężkimi reakcjami anafilaktycznymi lub łagodniejszymi reakcjami jak na przykład zespół alergii jamy ustnej [8, 9].

Rodzina białek PR-10

Bet v 1 oraz jego homologi zaliczamy do białek obronnych roślin PR, których produkcja jest inicjowana w roślinach poddanych działaniu stresu biotycznego oraz abiotycznego. Rola białek PR 10 w tkankach roślin nie jest jednoznacznie poznana, najprawdopodobniej odgrywają znaczącą rolę w procesie starzenia się roślin. PR-10 to kwaśne, wewnątrzkomórkowe białka o masie cząsteczkowej 15-18 kDa, są one zdolne do łączenia się z cytokininami, roślinnym DNA oraz steroidami. Są to proteiny wrażliwe na działanie enzymów trawiennych oraz denaturację termiczną [10].

Główny alergen brzozy Bet v 1 jest pierwszym sklonowanym i scharakteryzowanym białkiem z rodziny PR 10. Bet v 1 zbudowany jest z 159 reszt aminokwasowych, a jego masa cząsteczkowa wynosi 17 kDa [11]. Bet v 1 jest odpowiedzialny za pierwotne uczulenie na pyłek brzozy i innych drzew z rzędu bukowców oraz indukuje alergię krzyżową z pokarmem.

Pyłek brzozy jest jedną z najczęstszych przyczyn IgE zależnej alergii w krajach Europy Środkowej i Północnej oraz w Ameryce Północnej. U 93% pacjentów uczulonych na pyłek brzozy wykrywa się testami diagnostycznymi swoiste IgE przeciwko Bet v 1 [12]. Klinicznie reakcje krzyżowe z Bet v 1 manifestują się głównie zespołem alergii jamy ustnej (OAS) po spożyciu surowych pokarmów, niekiedy możliwe są cięższe reakcje alergiczne. Najczęściej zespół ten występuje po spożyciu jabłka. Odpowiada za niego główny alergen jabłka Mal d 1. Jednak mnogość homologów Bet v 1 sprawia, że liczna potencjalnych reakcji krzyżowych jest ogromna [9].

Profiliny

Profiliny są białkami występującymi we wszystkich komórkach eukariotycznych. Wykazują duży stopień podobieństwa budowy cząstek i są odpowiedzialne za organizację cytoszkieletu. Wiążą aktywną i są kluczowym regulatorem dynamiki włókien aktywnych w takich procesach jak ruch komórek, komunikacja między komórkami oraz cytokineza. Ich masa cząsteczkowa wynosi 12-15 kDa. Białka te są wysoce wrażliwe na trawienie pepsyną oraz działanie temperatury [13].

Pierwotnym źródłem uczulenia na profiliny są alergeny powietrzno pochodne. W zależności od strefy klimatycznej alergię indukują pyłki: traw, brzozy, ambrozji lub bylicy. Uważa się, że aż 50% pacjentów z alergią na pyłki wykazuje nadwrażliwość na profiliny.

Klinicznie uczulenie na profiliny alergenów pokarmowych manifestuje się zespołem alergii jamy ustnej, jednakże opisywano pojedyncze przypadki reakcji systemowych. Występowały one u pacjentów zamieszkujących tereny z wysokim stężeniem pyłku traw po spożyciu owoców cytrusowych, bananów, melonów oraz pomidorów. Uczuleniom na profiliny najczęściej towarzyszy obecność asIgE na główne swoiste komponenty alergenów. Izolowane uczulenie na profiliny występuje bardzo rzadko. Hev b 8 alergen lateksu należący do profilin odpowiada za występowanie zespołu lateksowo-owocowego [14].

Tropomiozyna

Tropomiozyna jest białkiem budującym mięśnie, wraz z aktyną oraz miozyną odpowiada za ich skurcz. Tropomiozyny bezkręgowców wykazują wysoką homologię sięgającą ponad 70%, natomiast między tropomiozynami bezkręgowców i kręgowców zachodzi jedynie 51-57% podobieństwa, co jest powodem braku krzyżowej reaktywności między nimi. Są to proteiny wysoce odporne na działanie temperatury [15]. Większość uczulających tropomiozyn należy do głównych alergenów skorupiaków. Za najbardziej istotny klinicznie uważa się główny alergen krewetki Pen a 1. U 50-100% pacjentów uczulonych na owoce morza wykrywa się swoiste IgE dla tropomiozyny. Alergia na tropomiozynę może być indukowana spożyciem owoców morza, zakażeniem pasożytem - glistą ludzką, jednak coraz

większą rolę przypisuje się reakcją krzyżowym z roztoczami kurzu domowego oraz karaluchami. Podobieństwo pomiędzy alergenem krewetki Pen a 1, a alergenem roztocza kurzu domowego Der p 10 wynosi około 71% [16].

2S albuminy

2S albuminy należą do nadrodziny prolamin, zaliczamy je do białek spichrzeniowych nasion (SP), są one szeroko rozpowszechnione w roślinach jednoliściennych oraz dwuliściennych. 2S albuminy są zdeponowane w rozwijających się nasionach i są wykorzystywane przez rośliny jako składniki odżywcze podczas kiełkowania. Dodatkowo pełnią istotną rolę ochronną, hamują wzrost grzybów i bakterii [17]. 2S albuminy zbudowane są z dwóch podjednostek: mniejsza podjednostka zawiera 30-40 aminokwasów, a większa – 60-90 aminokwasów. Mają one charakterystyczną strukturę drugorzędową niespotykaną wśród innych białek, która zapewnia im wysoką odporność na trawienie pepsyną oraz działanie wysokiej temperatury. Oprócz dwóch podjednostek w budowie albumin należy wyróżnić region zwany pętlą hiperróżnorodną, wykazującą wysoką zmienność pod względem długości i sekwencji aminokwasów [18]. Chociaż 2S albuminy wykazują wysoką homologię strukturalną, białka te mają zróżnicowane właściwości uczulające, a reakcje krzyżowe pomiędzy nimi są rzadko spotykane. Wiąże się to z różną budową pętli hiperróżnorodnej, która często jest miejscem wiązania IgE. Najbardziej alergenne są albuminy orzecha brazylijskiego Ber e 1 [17, 18]. Białka 2S albuminy są wyłącznie alergenami pokarmowymi, nie powodują alergii wziewnej. Reaktywność krzyżowa tych białek dotyczy jedynie pokarmów. Objawami alergii związanej z 2S albuminami są ciężkie reakcje ogólnoustrojowe, w tym obrzęk naczynioruchowy i wstrząs anafilaktyczny [17].

Globuliny

Globuliny podobnie jak 2S albuminy zaliczamy do białek zapasowych nasion, należą do nadrodziny cupin. Globuliny są wyłącznie alergenami pokarmowymi, ich reaktywność krzyżowa dotyczy jedynie pokarmów. Występują one głównie w nasionach roślin strączkowych, stanowią źródło składników odżywczych podczas kiełkowania rośliny. Posiadają one większą masę cząsteczkową niż albuminy. Są to białka termostabilne, nierozpuszczalne w wodzie oraz odporne na działanie enzymów trawiennych. Wśród globulin wyróżniamy 7S globuliny, czyli wiciliny oraz 11S globuliny, czyli leguminy. 7S globuliny są trimerycznymi białkami o masie cząsteczkowej 150-190 kDa. Wiciliny nie posiadają cystein i dlatego nie zawierają wiązań disiarczkowych. Główny alergenem arachidowy Ara h 1 jest najlepiej poznaną 7S globuliną. Ara h 1 jest odpowiedzialny za większość przypadków śmiertelnej anafilaksji wywołanej przez żywność roślinną. Leguminy to heksameryczne białka, które początkowo są syntezowane i transportowane przez układ wydzielniczy jako pośrednie trimery, a ostateczna synteza zachodzi w wakuolach. Klinicznie alergia na wiciliny i leguminy manifestuje się ciężkimi reakcjami anafilaktycznymi [19].

Oleozyny

Oleozyny są białkami opornymi na działanie temperatury oraz enzymów trawiennych. Białka te znajdują się w nasionach roślin, w organellach - oleosomach maga-

zynujących tłuszcze zapasowe, głównie triacyloglicerole. Oleozyny są białkami o masie cząsteczkowej 15-26 kDa. Są zbudowane z trzech domen. Domena N-końcowa jest hydrofilowa lub amfipatyczna. Domena centralna jest hydrofobowa i zbudowana jest z 72 reszt aminokwasowych. Domena C - końcowa nie ma znaczenia funkcjonalnego. Oleozyny są alergenami hydrofobowymi przez co nie są dostępne w wodnych ekstraktach alergenowych używanych do diagnostyki. Możliwe jest izolowane uczulenie na oleozyny, które klinicznie manifestuje się ciężkimi reakcjami ogólnoustrojowymi [9].

Defensyny

Defensyny należą do grupy małych, zasadowych białek o masie cząsteczkowej 5-10 kDa zbudowanych z 45-54 aminokwasów. Defensyny zaliczamy do białek obronnych roślin PR-12. Defensyny posiadają specyficzną strukturę trójwymiarową zbudowaną z trzech beta katek oraz równoległej alfa helisy, a rdzeń stanowi stabilizowany cysteinowo układ alfa helisa/beta katek. Są to białka odporne na działanie wysokiej temperatury oraz trawienie pepsyną. Klinicznie alergia na defensyny manifestuje się ciężkimi reakcjami anafilaktycznymi. Alergenami zaliczanymi do defensyn są białka orzecha ziemnego Ara h 12 oraz Ara h 13 [9].

Parwalbuminy

Parwalbuminy należą do białek wiążących wapń. Są szeroko rozpowszechnione w świecie zwierząt, znajdują się przede wszystkim w mięśniach, gdzie wraz z troponiną c przyczyniają się do ich skurczu. Występują również w ośrodkowym układzie nerwowym oraz w niektórych tkankach endokrynnych. Parwalbuminy ze względu na budowę dzielimy na podtyp alfa oraz podtyp beta. Podtyp alfa nie posiada właściwości alergogennych. Buduje mięśnie ssaków oraz ptaków. Podtyp beta scharakteryzowano jako panalergen mięśni ryb [20]. Są to białka termostabilne, odporne na procesy proteolityczne. Struktura pierwszorzędowa parwalbumin u różnych gatunków ryb jest bardzo podobna, sprzyja to występowaniu reakcji krzyżowych, dlatego alergicy reagują zazwyczaj na różne gatunki ryb. Na wszystkie gatunki ryb reaguje około 50% osób z alergią, pozostałe osoby tylko na jeden gatunek [21]. Główny alergen dorsza bałtyckiego (*Gadus callarias*) Gad c 1 został zidentyfikowany jako pierwszy i stanowi swoisty marker alergii na pozostałe gatunki ryb. Parwalbuminy występują nie tylko w mięsie ryb, ale także w skórce, dlatego podczas ich przetwarzania (gotowanie, smażenie) alergeny te wzbudzone w powietrze powodując niepożądane objawy u osób uczulonych [22]. Parwalbuminy uważa się za alergeny pokarmowe, wziewne oraz kontaktowe. Najczęściej obserwowane objawy kliniczne to: zespół alergii jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej nosa, bóle brzucha, biegunka, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, duszność oraz wstrząs anafilaktyczny [21].

Polkalcyny

Polkalcyny to białka wiążące wapń, występujące jedynie w pyłkach roślin. Są to małe molekuly około 8 kDa, wykazujące wysoki stopień homologii (średnia identyczności sekwencji wynosi 77%) oraz wysoką odporność na działanie czynników termicznych i proteolitycznych [23]. Są panalergenem odpowiedzialnym za reakcje krzyżowe między

pyłkami drzew, traw oraz chwastów. W grupie osób z alergią na pyłki, uczulenie na polkalcyny jest znacząco rzadziej spotykane niż uczulenie na profiliny oraz białka z rodziny PR-10 [24]. Białka te uważane są za marker polisensytyzacji oraz długo trwającego uczulenia na pyłki [25]. Klinicznie uczulenie na polkalcyny manifestuje się objawami ze strony układu oddechowego - nie występują krzyżowe reakcje z pokarmem.

Albuminy surowicze

Albuminy surowicze są to duże kuliste białka syntetyzowane w wątrobie, zbudowane z 607-608 aminokwasów o ciężarze cząsteczkowym 65-69 kDa. Odpowiedzialne są za transport różnych cząsteczek np. metabolitów, leków, substancji odżywczych, metali oraz regulują ciśnienie osmotyczne krwi [26]. Albuminy surowicze są białkami wrażliwymi na obróbkę termiczną. Są proteinami wysoce konserwatywnymi zarówno w sekwencji aminokwasów jak i strukturze trójwymiarowej, powoduje to wysoki stopień reaktywności krzyżowej pomiędzy odmiennymi gatunkami. Są obecne w sierści, ślinie, mleku oraz mięsie zwierząt [27].

Albuminy surowicze są związane z alergią wziewną na sierść zwierząt oraz z alergią pokarmową na mleko oraz mięso. Albuminy surowicze uważane są za mniejszy alergen uczulenia na sierść zwierząt - wykrywane są u 30% pacjentów [28]. Za alergię pokarmową związaną z albuminami surowiczymi odpowiada głównie Bos d 6, który jest składnikiem serwatki mleka krowiego stanowiącym około 1% całkowitej zawartości białka w mleku. Bos d 6 wiąże się również z alergią na wołowinę [29]. Obróbka termiczna mleka oraz mięsa u pacjentów uczulonych na albuminy surowicze zapobiega wystąpieniu niepożądanych objawów. Białka te są odpowiedzialne za występowanie zespołu wierzowina - sierść kota oraz zespołu jajo- mięso ptaka.

Lipokaliny

Lipokaliny to najważniejsza rodzina alergenów wziewnych ssaków. Są to małe białka wydzielnicze, zbudowane są z 150-250 aminokwasów i mają ciężar cząsteczkowy 16-25 kDa. Są szeroko rozpowszechnione, występują u bakterii, roślin, stawonogów oraz ssaków, pełnią różnorodną funkcję. U ssaków lipokaliny odpowiedzialne są za wiązanie zapachów i feromonów, obecne są w sierści, ślinie, moczu, łzach oraz surowicy [30]. Są to proteiny termostabilne, łatwo unoszące się w powietrzu, osiągające wysokie stężenie w kurzu domowym. Lipokaliny ssaków mają homologię sekwencji w granicach 20%, natomiast ze względu na zachowaną podobną budowę trzeciorzędową, alergię krzyżowa jest możliwa [31].

Wszystkie lipokaliny ssaków są alergenami wziewnymi z wyjątkiem β -laktoglobuliny Bos d 5, która występuje w mleku [30].

Chitynazy

Chitynazy są to białka enzymatyczne hydrolizujące chitynę - główny składnik szkieletu zewnętrznego owadów i ścian komórkowych grzybów. Należą do białek zależnych od patogenez PR-3. W komórkach roślinnych występują w wakuolach oraz w obrębie apoplastu. Są bardzo szeroko rozpowszechnione w przyrodzie, posiadają aktywność chitynaz i lizozymów. Spełniają ważną rolę w obronności roślin przeciwko patogenom grzybowym [32]. Alergenne

białka PR-3 odkryto w owocach awokado Pers a 1, bananach Mus a 3 oraz kasztanach jadalnych Cas s 5. Budowa domen białkowych tych enzymów jest podobna do tych występujących w kauczuku, co prowadzi do powstania krzyżowych reakcji alergicznych z niektórymi produktami spożywczymi - zespół lateks - owoce. Do tej pory odkryto dwa alergeny lateksu Hev b 11 oraz Hev b 6.02, należące do chitynaz odpowiadające za wystąpienie reakcji krzyżowych z alergenami banana, awokado, kiwi oraz kasztanów jadalnych [33].

Rodzina białek PR-2

Białka obronne należące do klasy PR-2 posiadają aktywności enzymatyczne beta-1,3-glukanazy hydrolizującej ściany komórkowe grzybów. Białka zależne od patogenez PR-2 pełnią istotną rolę w obronie roślin przed patogenami ze świata grzybów. Białka PR-2 uważa się za alergeny o umiarkowanym znaczeniu klinicznym, zidentyfikowano je w bananach Mus a 5, pyłku oliwki europejskiej Ole e 9 oraz w lateksie Hev b 2 [9].

Enolaza

Enolaza uważana za główny panalergen grzybów, jest metaloenzymem szlaku glikolizy, występującym w cytozolu komórek eukariota i prokariota. Enolaza grzybów bierze udział w procesie inwazyjności tych patogenów. Głównymi alergenami tej grupy białek są alergeny *Cladosporium herbarum* Cla h 6 oraz *Alternaria alternata* Alt a 5, wykazujące 89% zgodności sekwencji białkowej [34]. Enolaza jest odpowiedzialna za występowanie reakcji krzyżowych pomiędzy następującymi gatunkami grzybów: *Cladosporium herbarum*, *Alternaria alternata*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium citrinum* oraz *Rhodotorula mucilaginosa* [35]. Alergen lateksu Hev b 9 jest enolazą, wykazuje podobieństwo sekwencji aminokwasów do: Alt a 5 w 62% oraz Cla h 6 w 60%, co odpowiada za reakcje krzyżowe między tymi alergenami [36].

Białka podobne do taumatyny

Białka podobne do taumatyny (TLP) należą do piątej rodziny białek zależnych od patogenez PR-5. Białka te posiadają intensywnie słodki smak, pierwotnie zostały wyizolowane z owoców afrykańskiego, tropikalnego krzewu *Thaumatococcus daniellii*. TLP dzielimy na trzy grupy. Do pierwszej należą produkty wytwarzane w odpowiedzi na zakażenie patogenami, do drugiej produkty wytwarzane w odpowiedzi na stres osmotyczny oraz do trzeciej białka przeciwgrzybicze obecne w nasionach zbożowych [37]. TLP mają ciężar cząsteczkowy 15-30 kDa, są na ogół odporne na działanie proteaz oraz denaturację indukowaną przez pH lub ciepło.

Jest to prawdopodobnie spowodowane obecnością 16 konserwowanych cystein, które tworzą osiem mostków dwusiarczkowych. [38] Odgrywają rolę w obronie roślin przed infekcjami grzybiczymi. Białka PR-5 jako rodzina alergenów obecne są w pyłkach oraz w roślinnych produktach spożywczych, odpowiadają za występowanie zespołów pyłkowo- pokarmowych [37].

Fosfolipaza A oraz hialuronidaza

Fosfolipaza A oraz hialuronidaza to enzymy będące głównymi składnikami jadów owadów błonkoskrzydłych.

Są one wysoce konserwatywne, zarówno w sekwencji aminokwasów jak i strukturze trójwymiarowej, odpowiadają za reakcje krzyżowe między pszczołami, osami i szerszenniami [33].

Determinanty węglowodanowe

Determinanty węglowodanowe (CCD) są to struktury węglowodanowe związane z białkami wchodzące w skład glikoprotein roślin oraz owadów. Grupy CCD zawierają fucozę oraz ksylozę, które wiążą się z rdzeniem determinanty poprzez N-acetyloglukozaminę. Połączenie to nie występuje u ludzi i zwierząt, jest ono wysoce immunogenne dla ludzkiego układu odporności, który wytwarza IgE anty CCD.

CCD mogą być dołączone do struktury białkowej alergenu poprzez grupę aminową (N-glikany) lub grupę hydroksylową (O-glikany). Wytworzone przeciwciała IgE mogą reagować krzyżowo ze wszystkimi alergenami zawierającymi glikany. Nie ma dowodów, że klasyczne CCD mogą być przyczyną pierwotnego uczulenia. Obserwuje się znacznie

podwyższony poziom przeciwciał as IgE dla CCD u osób nadużywających alkoholu. Grupy CCD wpływają na wyniki niektórych testów alergologicznych *in vitro*. W przypadku stwierdzenia wysokiego poziomu asIgE dla CCD w surowicy pacjenta możliwe są zawyżone wyniki asIgE z wszystkimi alergenami zawierającymi determinanty węglowodanowe. Powoduje to, że nie u wszystkich chorych z obecnością sensytyzacji dla alergenów stwierdza się objawy kliniczne alergii krzyżowej [39, 40].

Podsumowanie

Niustanny rozwój nauk medycznych, biologicznych, a w szczególności biologii molekularnej umożliwia coraz to bardziej szczegółowe zbadanie uczulających białek. Zaprezentowane w powyższym artykule najnowsze informacje o budowie, właściwościach fizycznych i chemicznych pan-alergenów mogą być pomocne w diagnozowaniu i leczeniu alergii pokarmowej.

Piśmiennictwo

- Pawankar R, Canonica G, Holgate S.T, et al. World Allergy Organisation (WAO) White Book on Allergy: Uptade 2013. World Allergy Organisation.
- Ferreira F, Hawranek T, Gruber P, et al. Allergic cross-reactivity: from gene to the clinic. *Allergy* 2004; 59: 243-67.
- Hauser M, Roulias A, Ferreira F, Egger M. Panallergens and their impact on the allergic patient. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6: 1-14.
- Kulbat K, Leszczyńska J. Roślinne białka ochronne jako alergeny. *Kosmos* 2015; 64: 271-80.
- Bartuzi Z, Kaczmarski M, Czerwionka-Szaflarska M, et al. Position paper of Food Allergy section the Polish Society of Allergology on the diagnosis and management of food allergies. *Alergologia Pol - Polish J Allergol* 2017; 4: 109-22.
- Salcedo G, Sanchez-Monge R, Diaz-Perales A, et al. Plant non-specific lipid transfer proteins as food and pollen allergens. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1336-41.
- Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, Ortolani C, Ispano M, Monza M, et al. The major allergen of peach (*Prunus persica*) is a lipid transfer protein. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:520-526
- Ortolani C, Ispano M, Pastorello E, et al. The oral allergy syndrome. *Ann Allergy* 1988; 61: 47-52.
- Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 23: 1-250.
- Buczyłko K. Roślinne białka stresu jako alergeny dla człowieka. *Alergia* 2010; 3: 53-8.
- Breiteneder H, Pettenburger K, Bito A, et al. The gene coding for the major birch pollen allergen Betv1, is highly homologous to a pea disease resistance response gene. *EMBO J* 1989; 8: 1935-8.
- Geroldinger-Simic M, Zelniker T, Aberer W, et al. Birch pollen-related food allergy: clinical aspects and the role of allergen-specific IgE and IgG4 antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 616-22.
- Witke W. The role of profilin complexes in cell motility and other cellular processes. *Trends Cell Biol* 2004; 14: 461-9.
- Alvarado MI, Jimeno L, De La Torre F, et al. Profilin as a severe food allergen in allergic patients overexposed to grass pollen. *Allergy* 2014; 69: 1610-16.
- Reese G, Schickanz S, Lauer I, et al. Structural, immunological and functional properties of natural recombinant Pen a 1, the major allergen of Brown Shrimp, *Penaeus aztecus*. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 517-524
- Leung NY, Wai CY, Shu S, et al. Current immunological and molecular biological perspectives on seafood allergy: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014; 46: 180-97.
- Javier Moreno F, Clemente A. 2S Albumin Storage Proteins: What Makes them Food Allergens? *Open Biochem J* 2008; 2: 16-28.
- Czarnecka J, Koziółkiewicz M. Albuminy 2S – roślinne białka zapasowe o właściwościach alergicznych. *Biotechnologia* 2007; 2: 114-27.
- Shewry P, Napier J, Tatham A. Seed storage proteins: structures and biosynthesis. *The Plant Cell* 1995; 7: 945-56.
- Kuehn A, Swoboda I, Arumugam K, et al. Fish allergens at a glance: variable allergenicity of parvalbumins, the major fish allergens. *Front Immunol* 2014; 5: 179.
- Drewnik A, Kowalski M. Alergia na ryby. *Alergia Astma Immunologia* 2016; 21: 88-95.
- Sharp MF, Lopata AL. Fish allergy: in review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014; 46: 258-71.
- Engel E, Richter K, Obermeyer G, et al. Immunological and biological properties of Bet v 4, a novel birch pollen allergen with two EF-hand calcium-binding domains. *J Biol Chem* 1997; 272: 28630-7.
- Barber D, de la Torre F, Lombardero M, et al. Component-resolved diagnosis of pollen allergy based on skin testing with profilin, polcalcin and lipid transfer protein pan-allergens. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1764-73.
- Compés E, Hernández E, Quirce S, et al. Hypersensitivity to black locust (*Robinia pseudoacacia*) pollen: "allergy mirages". *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96: 586-92.
- Majorek KA, Porebski PJ, Dayal A, et al. Structural and immunologic characterization of bovine, horse, and rabbit serum albumins. *Mol Immunol* 2012; 52: 174-82.
- Chruszcz M, Mikołajczak K, Mank N, et al. Serum albumins-unusual allergens. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1830: 5375-81.
- Liccardi G, Asero R, D'Amato M, D'Amato G. Role of sensitization to mammalian serum albumin in allergic disease. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011; 11: 421-6.
- Restani P, Ballabio C, Di Lorenzo C, et al. Molecular aspects of milk allergens and their role in clinical events. *Anal Bioanal Chem* 2009; 395: 47-56.
- Hilger C, Kuehn A, Hentges F. Animal lipocalin allergens. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012; 12: 438-47.

31. Ukleja-Sokołowska N, Bartuzi Z. Nowoczesna diagnostyka alergii na psa i kota. *Alergia Astma Immunologia* 2016; 21: 81-7.
32. Panaszek B. Źródła alergenów reagujących krzyżowo i ich znaczenie kliniczne. *Alergia* 2010; 4: 32-8.
33. Ferreira F, Hawranek T, Gruber P, et al. Allergic cross-reactivity: from gene to the clinic. *Allergy* 2004; 59: 243-67.
34. Breitenbach M, Simon-Nobbe B. The allergens of *Cladosporium herbarum* and *Alternaria alternata*. *Chem Immunol* 2002; 81: 48-72.
35. Breitenbach M, Simon B, Probst G, et al. Enolases are highly conserved fungal allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113: 114-7.
36. Wagner S, Breiteneder H, Simon-Nobbe B, et al. Hev b 9, an enolase and a new cross-reactive allergen from latex and molds. Purification, characterization, cloning and expression. *Eur J Biochem* 2000; 267: 7006-14.
37. Breiteneder H. Thaumatin-like proteins – a new family of pollen and fruit allergens. *Allergy* 2004; 59: 479-81.
38. Grenier J, Potvin C, Trudel J, Asselin A. Some thaumatin-like proteins hydrolyse polymeric beta-1,3-glucans. *Plant J* 1999; 19: 473-80.
39. Jahnz-Różyk K. Przeciwciała dla determinant węglowodanowych - nowy problem diagnostyczny? *Alergologia współczesna* 2004; 1: 31-2.
40. Ebo DG, Hagendorens MM, Bridts CH, et al. Sensitization to cross-reactive carbohydrate determinants and the ubiquitous protein profiling: mimickers of allergy. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 137-44.