

# Znaczenie immunoterapii swoistej w leczeniu pokarmowych reakcji krzyżowych.

## The importance of specific immunotherapy in the treatment of food cross-reactions

TOMASZ ROSADA, NATALIA UKLEJA-SOKOŁOWSKA, ZBIGNIEW BARTUZI

Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu  
Szpital Uniwersytecki Nr 2 im. dr Jana Biziela w Bydgoszczy

### Streszczenie

Alergiczne reakcje krzyżowe są powszechnym problemem klinicznym. Stanowią wyzwanie zarówno dla naukowców, jak i klinicystów pracujących na co dzień z pacjentami. Obecny rozwój biologii molekularnej pozwolił na dokładniejsze sprecyzowanie reakcji i mechanizmów odpowiadających za występowanie alergicznych reakcji krzyżowych. Ostatnie lata ugruntowały też znaczenie immunoterapii swoistej w leczeniu alergii wziewnych, natomiast nadal nie mamy jednoznacznych dowodów na ich skuteczność i bezpieczeństwo w przypadku objawów powstających w związku z reakcjami krzyżowymi. W artykule autorzy próbują wyjaśnić podstawowe mechanizmy alergicznych reakcji krzyżowych oraz metody leczenia objawów z nimi związanych, zwłaszcza w świetle popularności immunoterapii swoistej.

**Słowa kluczowe:** *alergia, reakcje krzyżowe, immunoterapia swoista*

### Summary

Allergic cross-reactions are a common clinical problem. They are a challenge for both scientists and clinicians working on a daily basis with patients. The current development of molecular biology has allowed for a more precise definition of reactions and mechanisms responsible for the occurrence of allergic cross-reactions. Recent years have also strengthened the importance of specific immunotherapy in the treatment of inhalation allergies, but we still have no conclusive evidence of their effectiveness and safety in the case of symptoms arising in connection with cross-reactions. In this article, the authors try to explain the basic mechanisms of allergic cross-reactions and methods of treating the symptoms associated with them, especially in the light of the popularity of specific immunotherapy.

**Keywords:** *allergy, cross-reactions, specific immunotherapy*

© Alergia Astma Immunologia 2020, 25 (4): 180-186

www.alergia-astma-immunologia.pl



### Adres do korespondencji / Address for correspondence

Tomasz Rosada

Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych,  
Collegium Medicum w Bydgoszczy UMK w Toruniu  
Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr Jana Biziela  
ul. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz  
tel. 52 365 5554;  
e-mail: tomaszrosada@poczta.onet.pl

### Wstęp

Pojęcia „alergii”, „uczulenia”, czy „nadwrażliwości” wydają się być obecnie używane, zarówno w diagnostyce klinicznej, jak i w życiu codziennym, aż nazbyt często. Złożoność i często nieprzewidywalność reakcji immunologicznych organizmu stwarzają coraz to nowe trudności, a zarazem wyzwania dla setek badaczy w dziedzinie alergologii i immunologii, nie ułatwiając jednocześnie zadania lekarzom praktykom. Obecne zaawansowanie technologiczne i związane z tym możliwości, pozwalają na analizowanie mechanizmów nadwrażliwości już na poziomie budowy i konformacji samego alergenu, wytwarzanych pod jego wpływem przeciwciał, jak i oddziaływania poszczególnych komórek zaangażowanych w reakcje alergiczne. To właśnie dzięki takim badaniom, zainicjowanym przez wnikliwe obserwacje kliniczne, wprowadzono możliwość leczenia przy pomocy immunoterapii swoistej, a także zdefiniowano nowe pojęcia, jak np. zjawisko reakcji krzyżowych. Należy

również nadmienić, iż uprzednio mówiło się o alergenach brzozy, leszczyny itd., natomiast obecnie, dzięki analizie mikrostruktury poszczególnych białek, wyodrębniono konkretne komponenty alergenowe, jak np. Bet v 1 lub Bet v 2, które są odpowiedzialne za alergię krzyżową u pacjentów uczulonych na pyłek brzozy. Wybrane komponenty alergenowe reagujące ze sobą krzyżowo uwzględniono w Tab. I.

### Alergiczne reakcje krzyżowe

Alergia krzyżowa, w ujęciu najprostszej, to uczulenie na wspólne epitopy różnych alergenów. Epitopy stanowią integralną część alergenu, mającą określoną sekwencję aminokwasów, przeciwko którym produkowane są swoiste przeciwciała IgE [2, 3, 4]. W tym miejscu należy podkreślić, że homologia może dotyczyć jedynie niewielkich fragmentów całego alergenu (poszczególnych epitopów), a mimo to, na podstawie tego mechanizmu, może dojść do rozwinięcia się objawów klinicznych. O alergii krzyżowej naj-





Tabela II Obraz kliniczny nadwrażliwości pokarmowej w zależności od mechanizmu patogenetycznego choroby [13, 14]

<b>Mechanizm patogenetyczny IgE-zależny</b>	
Przewód pokarmowy	Alergia błon śluzowych jamy ustnej
	Anafilaksja żołądkowo-jelitowa
Skóra	Pokrzywka
	Obrzęk naczynioruchowy
	Wysypki alergiczne odropodobne i reakcje rumieniowe
Układ oddechowy	Ostry nieżyt nosa i spojówek
	Skurcz oskrzeli (wheezing)
Reakcje ogólnoustrojowe	Wstrząs anafilaktyczny
<b>Mechanizmy patogenetyczne mieszane IgE-zależne lub IgE-niezależne (komórkowe)</b>	
Przewód pokarmowy	Alergiczne eozynofilowe zapalenie przełyku
	Alergiczny eozynofilowy nieżyt żołądkowo-jelitowy
Skóra	Atopowe zapalenie skóry
Układ oddechowy	Astma
<b>Mechanizmy patogenetyczne IgE-niezależne (komórkowe)</b>	
Przewód pokarmowy	Enterocolitis indukowane białkiem pokarmowym (FPIES)
	Proctocolitis indukowane białkiem pokarmowym (FPIP)
	Enteropatia indukowane białkiem pokarmowym (FPIE)
	Choroba trzewna
Skóra	Wyprysk kontaktowy
	Opryszczkowate zapalenie skóry
Układ oddechowy	Hemosyderoza płucna indukowana pokarmem (zespół Heinera)
Za Sampson HA	

### Immunoterapia swoista w alergiach krzyżowych

Większość opublikowanych do tej pory doniesień naukowych wskazuje na pozytywny efekt immunoterapii swoistej w leczeniu alergii krzyżowych. Należy jednak stanowczo zaznaczyć, że immunoterapia swoista nie jest leczeniem z wyboru dla alergii pokarmowych. Podczas gdy SIT jest uznanym obecnie sposobem leczenia dla pacjentów z alergią wziewną manifestującą się takimi schorzeniami, jak na przykład alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, czy astma, tak w przypadku występowania alergii pokarmowej wynikającej z reakcji krzyżowych na alergeny wziewne, ale bez objawów ze strony dróg oddechowych, nie stanowi już tak jednoznacznej opcji terapeutycznej [22]. Brak definitywnych i wyraźnych wskazań nie znaczy oczywiście, że takie próby nie są podejmowane. Pojawiło się już, co prawda, kilka rzetelnych doniesień naukowych o pozytywnych rezultatach SIT w takich sytuacjach, jednak nadal potrzebne są badania zakrojone na znacznie większą skalę, aby móc wprowadzić immunoterapię swoistą w alergiach pokarmowych związanych z reakcjami krzyżo-

wymi do codziennej praktyki lekarskiej [23, 24, 25]. Zwraca się także uwagę na różnice w skuteczności immunoterapii w obu porównywanych sytuacjach. W poszczególnych badaniach wykazano duże różnice odsetka pacjentów, u których odnotowano załagodzenie objawów alergii pokarmowej związanej z reakcjami krzyżowymi (od 53% do 93% odczulanych), w czasie, gdy wpływ na objawy pyłkowicy był zauważalny u prawie 80% odczulanych [26].

Bucher i wsp. w swoim artykule przebadali 27 chorych uczulonych na brzozę z zespołem alergii jamy ustnej po spożyciu jabłka lub orzecha laskowego. U wszystkich chorych wykonano próbę prowokacji wzrastającą dawką (1-128g) orzecha laskowego i jabłka w punkcie początkowym oraz po roku. 15 pacjentów znalazło się w grupie SIT, 12 było leczonych objawowo. Po roku w grupie SIT 87% (13) mogło zjeść więcej jabłka lub orzechów bez objawów (średnio tolerancja wzrosła z 12,6g do 32,6g). W grupie leczonej objawowo tylko 8% (1) mogło spożyć więcej alergizujących pokarmów [26]. Podobne efekty otrzymali Bolhaar i wsp., którzy przeprowadzili badania z udziałem

25 pacjentów z alergią na brzozę i na jabłko. Chorych losowo podzielono na dwie grupy: leczoną objawowo i leczoną immunoterapią – wyciągiem alergenowym brzozy. Skuteczność leczenia oceniano na podstawie próby prowokacyjnej (DBPCFC) i oceniano poziom IgE i IgG4, testy skórne i aktywność komórek T-reg. Wyniki pozwoliły na stwierdzenie, że u chorych poddanych immunoterapii testy skórne dla alergenów brzozy i jabłka uległy znaczącemu zmniejszeniu [27]. W tych grupach pacjentów jednoznacznie wykazano skuteczność immunoterapii swoistej w leczeniu alergii krzyżowych, jednak nasuwa się pytanie: jak długo utrzymuje się efekt takiego leczenia? W innych badaniach, gdzie również wykonywano podskórną immunoterapię swoistą alergenem pyłkowym brzozy uzyskano redukcję alergii pokarmowej sięgającą 84%, a poprawa ta była uchwytana do 30 miesięcy i obejmowała początkowo zanikanie objawów alergii jamy ustnej, a następnie negatywizację testów skórnych na pokarmy [28, 29, 30].

Zaobserwowano również, że pacjenci uczuleni na brzozę wykazują nadreaktywność po spożyciu soi, co wynika z reakcji krzyżowej pomiędzy Gly m4 i Bet v1. Problemem tym zajęli się Treudler i wsp., którzy w swoim badaniu – BASALIT (Birch Associated Soy Allergy and Immunotherapy) oceniali skuteczność immunoterapii szczepionkami opartymi na rekombinantach alergenowych rBet v1 – TV u pacjentów z uczuleniem na alergen soi Gly m4 (homolog Bet v1). Kliniczna ocena wykazała korzystny efekt w grupie SIT, ale nie osiągnęła ona istotności statystycznej. Proponowanymi przyczynami takiego stanu rzeczy mogą być zbyt krótki okres leczenia oraz niepowodzenie w osiągnięciu zamierzonej wielkości próby badawczej [31].

Kontrowersyjna pozostaje nadal immunoterapia swoista u chorych z uczuleniem na roztocza kurzu domowego. Valenta i wsp. opisywali bowiem indukowanie nadwrażliwości na mięczaki i skorupiaki po zakończeniu SIT u takich pacjentów. Proponowanym przez nich rozwiązaniem było wykorzystywanie w leczeniu alergenów rekombinowanych ze zredukowaną aktywnością alergenową [32]. Natomiast Cortellini i wsp. opisali ciekawy przypadek z Włoch, gdzie u pacjenta leczonego z powodu astmy oskrzelowej, w przebiegu alergii na roztocza kurzu domowego, oraz alergii na krewetkę stosowano immunoterapię swoistą podawaną podjęzykowo wysoką dawką tropomiozyny roztoczy kurzu domowego. Ustalono, że pod wpływem leczenia zdecydowanej poprawie uległy zarówno parametry spirometryczne chorego jak i reakcja na krewetkę, co udowodniono za pomocą próby prowokacyjnej. Na podstawie swoich obserwacji wysnuli oni wniosek, że poprawa objawów oddechowych u uczulonych na roztocze kurzu domowego i nasilenia objawów po prowokacji pokarmowej krewetką podczas immunoterapii swoistej znaną i wysoką dawką tropomiozyny sugeruje hipotezę, że skuteczność SIT w alergii pokarmowej na krewetkę może być zależna od dawki. [33]

W kolejnym badaniu Gocki i wsp. próbowali ocenić wpływ odczulania na alergeny powietrzno pochodne na nadwrażliwość pokarmową. Przeanalizowali oni 15 losowo wybranych historii chorób pacjentów odczulanych z powodu alergicznego nieżytu nosa lub astmy. Pacjenci byli odczulani metodą całoroczną na alergeny drzew (6 pacjentów), traw i drzew (3 pacjentów) oraz bylicy i drzew (1 pacjent). Immunoterapia trwała od roku do 5 lat (średnio 2,8). W większości przypadków (10 pacjentów) SIT nie wpłynęła na nadwrażliwość pokarmową, u dwóch bada-

nych zaobserwowano wzrost tolerancji, natomiast u jednego objawy nadwrażliwości pokarmowej uległy nasileniu. U dwóch chorych pojawiła się nadwrażliwość pokarmowa, której wcześniej w ogóle nie obserwowano. Żaden pacjent nie uzyskał ustąpienia nadwrażliwości pokarmowej [34].

Rodriguez i wsp. próbowali porównać skuteczność immunoterapii swoistej w przypadku nadwrażliwości na alergeny brzoskwini. W tym celu zastosowali natywny alergen brzoskwini – Pru p 3, który należy do rodziny niespecyficznych białek transportujących lipidy (nsLTP) i odpowiada za większość objawów klinicznych w przebiegu alergii na brzoskwinię oraz jego rekombinowany odpowiednik – R/A Pru p 3, który uzyskano poddając pierwotną cząsteczkę reakcji redukcji i alkilacji. Próbę tę podjęto celem sprawdzenia dostępnych wówczas doniesień o większej skuteczności i bezpieczeństwie stosowania alergenów rekombinowanych, w porównaniu do natywnych. W badaniu wykazano jednak jednoznacznie większą skuteczność komponenty natywnej, co powiązano głównie z jej większą stabilnością konformacyjną i opornością na enzymy trawienne przewodu pokarmowego. Wykazano, że immunoterapia swoista z zastosowaniem Pru p 3 tylko nieznacznie tłumi wytwarzanie IgE i IgG1 swoistej dla Pru p 3, ale istotnie zwiększa proces produkcji IgG2a, co stoi w opozycji do R/A Pru p 3, który to znacznie silniej hamował produkcję IgE i IgG1, ale nie wywierał tak znacznego wpływu na IgG2a, co z punktu widzenia klinicznego oznacza znacznie gorszy wynik prowadzenia immunoterapii. Na tej podstawie wysnuto wniosek, że rekombinowany R/A Pru p 3 nie jest skutecznym składnikiem terapeutycznym w SIT alergii na brzoskwinię. Niższą skuteczność R/A Pru p 3 autorzy przypisują głównie jego słabszej antygenowości i/lub słabej stabilności ze względu na zmianę struktury trzecio- i czwartorzędowej cząsteczki wyjściowej [35].

Gomez i wsp., którzy badali wpływ immunoterapii swoistej z zastosowaniem Pru p 3 na objawy wywołane przez komponenty alergenowe reagujące krzyżowo z Pru p 3. Zaobserwowano, że SIT spowodowała znaczny wzrost tolerancji brzoskwini, ale również orzeszków ziemnych [36].

W przypadku poruszania kwestii immunoterapii swoistej warto też wspomnieć o pozytywnych rezultatach doustnej immunoterapii w przebiegu eozynofilowego zapalenia przełyku. Eozynofilowe zapalenie przełyku (EoE) jest chorobą charakteryzującą się objawami dysfunkcji przełyku i naciekami eozynofilowymi w ścianie przełyku bez patologicznego zapalenia eozynofilowego innych części przewodu pokarmowego. Jednostka ta staje się coraz bardziej popularna, zwłaszcza w krajach zachodnich. Symptomatologia jest analogiczna jak przy chorobie refluksowej, jednak nie reaguje na standardowe leczenie stosowane w GERD. Oprócz stosowania sterydów doustnych, które stanowią fundament leczenia EoE, coraz częściej próbuje się nowych opcji terapeutycznych, w tym immunoterapii alergenowo swoistej.

Preferowaną drogą podawania jest w tym przypadku droga doustna, gdyż wykazano, że podawanie w postaci iniekcji wiąże się z większym niebezpieczeństwem dla chorego. Niektóre badania wykazały, że duża część pacjentów z alergią pokarmową IgE-zależną może być skutecznie odczulona na wiele produktów, z których największe sukcesy odnotowuje się w odniesieniu do mleka krowiego, gdzie udawało się osiągnąć pełną tolerancję. Niemniej inne pu-

plikacje nie odnoszą się do tego rodzaju terapii EoE już tak jednoznacznie pozytywnie. Istnieją doniesienia o występowaniu ciężkich objawów niepożądanych w trakcie immunoterapii alergenowo swoistej, w tym objawów EoE podczas SLIT [37, 38]. Z uwagi na te niejednoznaczne rezultaty, obecnie nie zaleca się wprowadzania doustnej immunoterapii, jako standardowego postępowania w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku [39].

Powyższe badania pokazują, że wprowadzenie immunoterapii swoistej do leczenia alergii krzyżowych wymaga dalszych badań. Jednakże z pewnością jest to jedna z wielu możliwości, którą powinno się poddać analizie, bo być może okaże się niezwykle skuteczną i bezpieczną dla wielu pacjentów. W tym miejscu należy też wyraźnie zaznaczyć, że immunoterapia nie jest całkowicie wolna od jakichkolwiek powikłań. Po podskórnym podawaniu alergenów można zaobserwować występowanie reakcji niepożądanych jak np. miejscowych odczynów skórnych, głównie w postaci bąbli pokrzywkowych z towarzyszącym świądem, ale niekiedy zmiany te mogą mieć dużo większe nasilenie z towarzyszącym bólem i obrzękiem okolicy podania leku. Jednym z najgroźniejszych powikłań immunoterapii swoistej jest z pewnością wstrząs anafilaktyczny, który może stanowić bezpośrednie zagrożenie życia pacjenta, choć występuje on stosunkowo rzadko [40, 41, 42, 43].

## Implikacje kliniczne

Leczenie alergii krzyżowych stanowi z pewnością złożony problem kliniczny. Stosowanie immunoterapii swoistej w leczeniu alergii wziewnych jest obecnie uznany sposobem objawowego i przyczynowego oddziaływania na mechanizmy immunologiczne warunkujące objawy kliniczne. Natomiast wpływ SIT na kliniczną manifestację pokarmową związaną z reakcjami krzyżowymi już nie jest tak jednoznaczny. Obecnie w leczeniu objawów związanych z alergenami pokarmowymi zalecane są wszystkie grupy leków stosowanych w leczeniu chorób alergicznych, przy

czym zawsze, podczas doboru odpowiedniej farmakoterapii, należy się kierować stopniem zaawansowania procesu chorobowego.

Niezwykle ważny aspekt w leczeniu alergii krzyżowych odgrywa obecnie profilaktyka. Uważa się, że reakcje krzyżowe wywoływane są głównie przez pokarmy surowe, tak, więc wszelkiego rodzaju obróbka, jak gotowanie, mrożenie lub konserwowanie osłabia aktywność alergenów owocowych i zmniejsza lub całkowicie eliminuje występowanie objawów klinicznych. W profilaktyce występowania reakcji krzyżowych podkreśla się wyeliminowanie z diety pokarmów świeżych i zastąpienie ich pokarmami modyfikowanymi. Niemniej, nie można pominąć spostrzeżenia, że takie postępowanie nie zawsze jest skuteczne.

Natomiast według Vadas i wsp. dobrym sposobem zahamowania reakcji alergicznej po spożyciu np. orzeszków ziemnych jest przyjęcie węgla aktywowanego w celu związania białek alergenu w nierozpuszczalne kompleksy niezdolne do wiązania IgE [44].

Niemniej jednak, brak jednoznacznych, potwierdzonych twardymi dowodami naukowymi schematów postępowania w leczeniu pacjentów, u których objawy związane są z występowaniem reakcji krzyżowych. Warto więc podkreślić, jak wielkie znaczenie, może mieć wprowadzenie immunoterapii swoistej w tej grupie chorych, oczywiście po odpowiednio przeprowadzonych badaniach i na bazie niepodważalnych dowodów naukowych [45].

## Podsumowanie

Immunoterapia swoista odgrywa ogromną rolę w przypadku pacjentów z objawami wywołwanymi przez aeroalergeny. Brak jednak wystarczających dowodów naukowych na wprowadzenie SIT do leczenia w przypadku objawów pokarmowych związanych z reakcjami krzyżowymi.

## Piśmiennictwo

1. [https://diag.pl/sklep/wp-content/uploads/sites/7/2018/11/alex\\_pion\\_11\\_2018.pdf](https://diag.pl/sklep/wp-content/uploads/sites/7/2018/11/alex_pion_11_2018.pdf) (dostęp dnia: 09.05.2020r.)
2. Sampson H. A., Aceves S., Bock S. A. i wsp. Food allergy: a practice parameter update—2014. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2014,134(5):1016-1025..
3. Melioli G., Spenser C., Reggiardo G. i wsp. Allergenius, an expert system for the interpretation of allergen microarray results. *World Allergy Organization Journal* 2014,7(1):1-9.
4. Canonica G. W., Ansotegui I. J., Pawankar R. i wsp. A WAO-ARIA-GA<sup>2</sup>LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organization Journal* 2013,6(1):1-17.
5. Popescu F. D. Cross-reactivity between aeroallergens and food allergens. *World journal of methodology* 2015,5(2):31.
6. Faber M. A., Van Gasse A. L., Decuyper I. I. i wsp. Cross-reactive aeroallergens: which need to cross our mind in food allergy diagnosis?. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2018,6(6):1813-1823.
7. Płusa T. Cross-reactivity in immunotherapy. *Polski Merkuriusz Lekarski: Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2003;14(84):689-91.
8. Breiteneder H, Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2000,106(1):27-36.
9. Egger M., Mutschlechner S., Wopfner N. Pollen food syndromes associated with weed pollinosis: an update from the molecular point of view. *Allergy* 2006,61(4):461-476.
10. Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK i wsp. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy*. 2015;70(9):1079-90.
11. Smeekens J. M., Bagley K., Kulis M. Tree nut allergies: Allergen homology, cross reactivity, and implications for therapy. *Clinical & Experimental Allergy* 2018,48(7):762-772.
12. Osterballe M., Hansen T. K., Mortz C. G. i wsp. The clinical relevance of sensitization to pollen related fruits and vegetables in unselected pollen sensitized adults. *Allergy* 2005,60(2):218-225.
13. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:803-5. Za Wiernicka A., Matuszczyk K., Kierkuś J.: Alergia pokarmowa – aktualny stan wiedzy. *Pediatria po dyplomie*, 2016,3 <https://podyplomie.pl/pediatria/22144,alergia-pokarmowa-aktualny-stan-wiedzy> (dostęp: 12.05.2020r.)
14. Worm M, Jappe U, Kleine-Tebbe J i wsp. Food allergies resulting from immunological cross-reactivity with inhalant allergens: Guidelines from the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the German Dermatology Society (DDG), the Association of German Allergologists (AeDA) and the Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA). *Allergo J Int*. 2014;23(1):1-16.

15. Cichočka-Jarosz Ewa. "Zasady stosowania immunoterapii alergicznej u dzieci." (2019).
16. Jutel M., Agache I., Bonin, S. i wsp. International consensus on allergen immunotherapy II: mechanisms, standardization, and pharmacoconomics. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2016,137(2):358-368.
17. La Rosa M., Lionetti E., Leonardi S. i wsp. Specific immunotherapy in children: the evidence. *International journal of immunopathology and pharmacology* 2011,24(4\_suppl):69-78.
18. Bachert C., van Kempen M., Van Cauwenberge, P. Regulation of proinflammatory cytokines in seasonal allergic rhinitis. *International archives of allergy and immunology* 1999,118(2-4):375-379.
19. Tang, C., Inman M. D., van Rooijen N. i wsp. Th type 1-stimulating activity of lung macrophages inhibits Th2-mediated allergic airway inflammation by an IFN- $\gamma$ -dependent mechanism. *The Journal of Immunology* 2001,166(3):1471-1481.
20. Arikan C, Bahceciler NN, Deniz G i wsp. Bacillus Calmette-Guérin-induced interleukin-12 did not additionally improve clinical and immunologic parameters in asthmatic children treated with sublingual immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(3):398-405.
21. Popescu FD. Molecular biomarkers for grass pollen immunotherapy. *World J Methodol*. 2014;4(1):26-45.
22. Bousquet J., Lockey R., Malling H. J. Allergen immunotherapy: the therapeutic vaccines for allergic diseases A WHO position paper. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1998,102(4):558-562.
23. Kelso J. M., Jones R. T., Tellez R. i wsp. Oral allergy syndrome successfully treated with pollen immunotherapy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 1995,74(5):391-396.
24. Herrmann D., Henzgen M., Frank E. i wsp. Effect of hyposensitization for tree pollinosis on associated apple allergy. *Journal of investigational allergology & clinical immunology* 1995,5(5):259-267.
25. Asero R. Effects of birch pollen-specific immunotherapy on apple allergy in birch pollen-hypersensitive patients. *Clinical and Experimental Allergy* 1998,28(11):1368-1373.
26. Buche X., Pichle W. J., Dahinde C. i wsp. Effect of tree pollen specific, subcutaneous immunotherapy on the oral allergy syndrome to apple and hazelnut. *Allergy* 2004,59(12):1272-1276.
27. Bolhaar ST, Tiemessen MM, Zuidmeer L i wsp. Efficacy of birch-pollen immunotherapy on cross-reactive food allergy confirmed by skin tests and double-blind food challenges. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(5):761-9.
28. Asero R. Effects of birch pollen SIT on apple allergy: a matter of dosage?. *Allergy* 2004,59(12):1269-1271.
29. Incorvai C., Ridol E., Maur M. i wsp. Allergen immunotherapy for birch-apple syndrome: what do we know?. *Immunotherapy* 2017,9(15):1271-1278.
30. Kinacıyan T., Nagl B., Faustmann S. i wsp. Efficacy and safety of 4 months of sublingual immunotherapy with recombinant Mal d 1 and Bet v 1 in patients with birch pollen-related apple allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2018,141(3):1002-1008.
31. Treudler R., Franke A., Schmiedeknecht A. i wsp. BASALIT trial: double blind placebo controlled allergen immunotherapy with rB et v 1 FV in birch related soya allergy. *Allergy* 2017,72(8):1243-1253.
32. Valenta R., Kraft D. From allergen structure to new forms of allergen-specific immunotherapy. *Current opinion in immunology* 2002,14(6):718-727.
33. Cortellini G., Spadolini I., Santucci A. i wsp. Improvement of shrimp allergy after sublingual immunotherapy for house dust mites: a case report. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2011,43(5):162-164.
34. Gocki J., Bartuzi Z. Food hypersensitivity in patients treated with specific allergen immunotherapy (SIT) for aeroallergens *Clin Transl Allergy* 2013; 3(Suppl 3): P64.
35. Rodriguez MJ, Wangorsch A, Gomez F i wsp. Immunotherapy with native molecule rather than hypoallergenic variant of Pru p 3, the major peach allergen, shows beneficial effects in mice. *Journal of immunology research*. 2018.
36. Gomez F, Bogas G., Gonzalez M. i wsp. The clinical and immunological effects of Pru p 3 sublingual immunotherapy on peach and peanut allergy in patients with systemic reactions. *Clinical & Experimental Allergy*. 2017,47(3),339-350.
37. Cafone J, Capucilli P, Hill DA i wsp. Eosinophilic esophagitis during sublingual and oral allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19(4):350-357.
38. Miehke S., Alpan O., Schröde, S i wsp. Induction of eosinophilic esophagitis by sublingual pollen immunotherapy. *Case reports in gastroenterology* 2013,7(3):363-368.
39. Cianferoni A., Spergel J. Immunotherapeutic approaches for the treatment of eosinophilic esophagitis. *Immunotherapy* 2014:321-331.
40. Antczak-Marczak M., Kuna P. Skuteczna immunoterapia alergiczna (SIA) w praktyce - porównanie aktualnych wytycznych europejskich i amerykańskich EBM versus ChPL. *Terapia. Alergologia* 2012;49271:36-42.
41. Kowalski M. L., Rogala B. Immunoterapia alergiczna. *Alergologia w praktyce. Mediton. Oficyna Wydawnicza* 2012:121-134.
42. Kupczyk M., Kuna P. Mechanizmy immunologiczne skutecznej immunoterapii swoistej. *Terapia. Alergologia* 2012;49271:30-34.
43. Nizio-Mąsior J. Bezpieczeństwo immunoterapii swoistej. *Alergia* 2009; 3/40: 19-24.
44. Vadas P, Perelman B. Activated charcoal forms non-IgE binding complexes with peanut proteins. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2003; 112(1):175-9.
45. Weber RW. Guidelines for using pollen cross-reactivity in formulating allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(1):219-21.