

TOMASZ CZERNECKI, ZDZISŁAW TARGOŃSKI

ALERGENY I ALERGIE POKARMOWE

Streszczenie

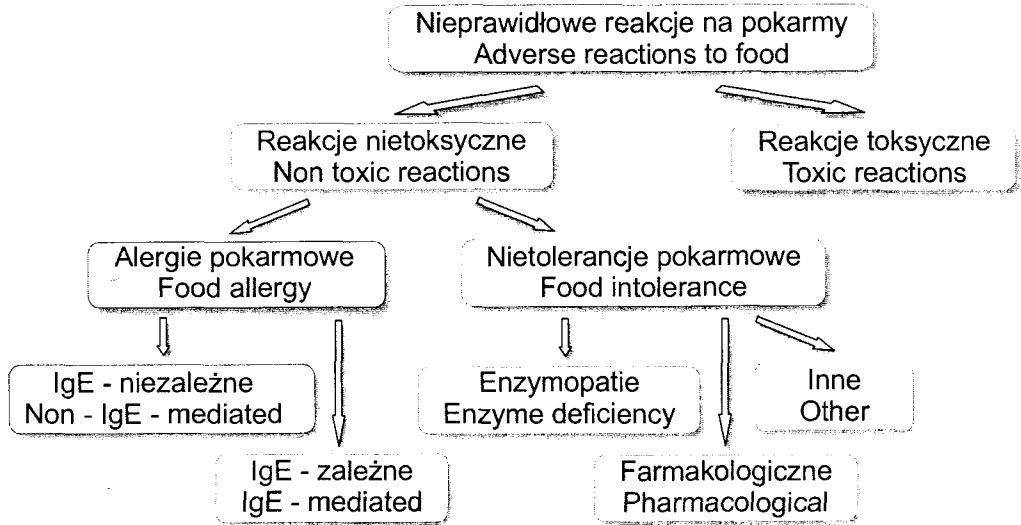
Częstotliwość występowania alergii pokarmowych w ostatnich kilku latach wzrasta. Zjawisko to zbiega się ze zmianami zachodzącymi w zwyczajach żywieniowych i środowisku. Immunopatologia alergii pokarmowych jest bardzo złożona. Jednakże większość alergii pokarmowych to immunologiczne reakcje na żywność przebiegające z udziałem przeciwciał IgE. W publikacji omówiono obecny stan wiedzy na temat alergii pokarmowych, zwłaszcza: podstawowe definicje i mechanizm alergii pokarmowych, alergeny/antygeny pokarmowe, alergie krzyżowe i popularne metody używane w produkcji żywności hypoalergiczej.

Wprowadzenie

Alergie i nietolerancje pokarmowe są coraz częściej występującymi nieprawidłowymi reakcjami organizmów na pokarm. Szacuje się, że nadwrażliwość pokarmowa dotyczy około 1,8–7,5% dzieci oraz 1–2% dorosłych. Szczególnie duży wzrost ilości przypadków alergii i nietolerancji pokarmowej obserwuje się w krajach wysoko rozwiniętych. Uważa się, iż wzrastające tempo życia, towarzyszący mu stres, jak również pogłębiające się zanieczyszczenie środowiska oraz wzrost udziału w diecie żywności przetworzonej, w znacznej mierze przyczynia się do wzrostu liczby przypadków zachorowań.

Nieprawidłowe reakcje na pokarm

Jednolita klasyfikacja nieprawidłowych reakcji na pokarm została wprowadzona dopiero w 1995 r. przez Europejską Akademię Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI) (rys. 1) [9, 22, 23, 27].



Rys. 1. Podział nieprawidłowych reakcji na pokarm (EAAC, 1995) [9, 22, 23, 27].

Fig. 1. Classification of adverse reaction to food (EAAC, 1995).

Nieprawidłowe reakcje organizmu na pokarm możemy podzielić na reakcje toksyczne i nietoksyczne. Reakcje toksyczne są następstwem występowania w żywności czynników toksycznych dla człowieka np. *Clostridium botulinum*, hemaglutynin w surowych ziarnach fasoli. Natomiast wśród reakcji nietoksycznych wyróżnia się alergie pokarmowe i nietolerancje pokarmowe [9, 11, 34].

Nietolerancję pokarmową definiuje się jako nieprawidłową odpowiedź organizmu na spożyty pokarm, w której nie biorą udziału mechanizmy immunologiczne. Odróżnienie nietolerancji pokarmowej od alergii pokarmowej na podstawie objawów klinicznych może być bardzo utrudnione ze względu na możliwość występowania podobnych objawów klinicznych po spożyciu pokarmu. Należy również zwrócić uwagę, iż ten sam pokarm może równocześnie zawierać np. związki farmakoaktywne i alergeny.

Do głównych czynników wywołujących nietolerancje pokarmowe możemy zaliczyć enzymopatie, czynniki farmakologiczne oraz inne czynniki takie jak nietolerancja pokarmowa na tle psychicznym. Przykładem enzymopatii jest brak lub niedobór laktazy (β -galaktozydazy), co w konsekwencji prowadzi do nietolerancji mleka. Czynniki farmakologicznymi powodującymi nietolerancję pokarmu może być np. tyramina obecna w serze pleśniowym, histamina obecna w rybach, kofeina w kawie. Natomiast nietolerancja pokarmowa na tle psychicznym spowodowana jest najczęściej nerwicami, psychozami, wstrętem, odrazą [9, 11, 12, 22].

Alergię pokarmową definiujemy jako nieprawidłową np. nadmiernie nasiloną lub zaburzoną reakcję systemu immunologicznego na alergen obecny w żywności. Wyróżnia się cztery podstawowe typy reakcji alergicznych: I – reakcje anafilaktyczno-atopowe, II – reakcje cytolityczno-cytotoksyczne, III – reakcje kompleksów immunologicznych (Arthusa), IV – reakcje typu opóźnionego. Najczęściej występującą reakcją układu immunologicznego na pokarm, a zarazem odgrywającą główną rolę w alergii pokarmowej jest reakcja typu I, natychmiastowa, przebiegająca z udziałem immunoglobuliny E (IgE) [9, 11, 12, 16, 27, 32]. Reakcje pozostałych typów tj. II, III, IV (IgE-niezależne) występują rzadziej w alergii pokarmowej. Reakcje typu IV odpowiedzialne za wystąpienie opóźnionych odczynów alergicznych często towarzyszą reakcjom IgE-zależnym, czyli typu I [12, 26].

Alergeny pokarmowe

Alergeny pokarmowe można zdefiniować jako substancje posiadające zdolność reakcji ze specyficznym przeciwciałem IgE; powodujące uczulenie się organizmu na alergen lub też indukujące reakcję alergiczną. Należy jednak zwrócić uwagę, iż wszystkie trzy czynniki nie muszą występować jednocześnie. Niektóre alergeny mogą np. uczulać organizm i nie wywoływać żadnych symptomów alergii, inne z kolei pomimo zdolności wiązania IgE nie powodują degranulacji komórek tłuszczowych [1, 11]. Niekiedy alergeny pokarmowe mogą wywoływać objawy alergii w określonych warunkach np. gdy uczulający pokarm spożywany jest: z innym pokarmem, w okresie pylenia roślin, w obecności dodatkowych bodźców, jak: ciepło, zimno, podczas wysiłku fizycznego, stresu [22].

Alergeny pokarmowe nie posiadają wspólnej budowy chemicznej, strukturalnej, która mogłaby jednoznacznie wskazywać na ich właściwości alergenne [11]. Większość naturalnie występujących alergenów pokarmowych jest zazwyczaj białkami lub glikoproteinami o masie cząsteczkowej od 10 000 do 40 000 Da [23, 27]. Jednakże spotykane są również reakcje alergiczne wywoływane przez cząsteczki o masie mniejszej tj. 3 000 i większej do 100 000 Da [9, 12, 27]. Wielkość cząsteczek alergenu jest związana ze zdolnością przenikania przez błonę śluzową i jego immunogennością.

Cząsteczki nie wykazujące immunogenności (tzn. zdolności wywoływania przeciw sobie swoistej odpowiedzi immunologicznej) i wykazujące antygenowość (tzn. zdolność do swoistego łączenia się z immunoglobulinami i receptorami limfocytów T), posiadające zazwyczaj niski ciężar cząsteczkowy (poniżej 1 000 Da), nazywane są haptenami. Związki te mogą stać się immunogenne dopiero po połączeniu się z odpowiednim nośnikiem, jak np. cząsteczka białka.

Przeciwciała łączą się z alergenem, antygenem w miejscach zwanych determinantami antygenowymi lub epitopami. W obrębie jednego antygeny (tzw. antygeny poliwalentne lub wielowartościowe) może znajdować się wiele epitopów, które mogą być

identyczne lub różne. Nie wszystkie z epitopów zawartych w cząsteczce alergenu mają identyczną zdolność do indukcji odpowiedzi immunologicznej. Możemy wśród nich wyróżnić epitopy immunodominacyjne, przeciw którym w znacznej mierze skierowana jest powstająca odpowiedź immunologiczna.

Determinanta antygenowa może mieć charakter np. oligopeptydu, oligosacharydu, lipidu, oligonukleotydu. Struktura budowy epitopów (na przykładzie antygenów białkowych) może być: liniowa (sekwencja aminokwasów), nakładająca się (amino-kwasy epitopu stanowią również część składową innych epitopów), przestrzenna (amino-kwasy epitopu sąsiadują ze sobą w strukturze przestrzennej i należą do różnych łańcuchów polipeptydowych lub tego samego łańcucha, lecz nie są ułożone liniowo). Struktura przestrzenna epitopu występuje u większości naturalnych alergenów [9, 33].

Odształcenie, zniszczenie struktury przestrzennej cząsteczki alergenu białkowego wywołane np. ogrzewaniem, denaturacją lub przyłączeniem haptenu prowadzi do zniszczenia epitopów przestrzennych, tworzenia się nowych lub też uwidocznienia się determinant ukrytych, co przejawia się w zmianie właściwości immunogennych alergenu. Również epitopy liniowe mogą ulegać zmianom w wyniku fragmentacji łańcucha polipeptydowego. Jednakże większość silnych alergenów jest odporna na czynniki niszczące, zmieniające budowę epitopów, jak np. niskie pH soku żołądkowego, enzymy trawienne, temperatura. Ze względu na charakter i budowę alergenów pokarmowych należy zwrócić uwagę, iż proces technologiczny otrzymywania produktów spożywczych może zmniejszać lub nie musi zmieniać alergenicności surowców, jak również może przyczynić się do wzrostu alergenicności produktu w porównaniu do alergenicności użytych surowców. Właściwości immunogenne mogą zależeć również od dawki alergenu, drogi podania, czynników osobniczych, czy genetycznych [9].

Potencjalnie alergenne białka znaleziono we wszystkich grupach żywności, jak np.: produkty mleczne, jaja, ryby, mięso, zboża, rośliny strączkowe, warzywa, owoce, orzechy, owoce morza. Większość alergenów pokarmowych znajdujących się w produktach spożywczych występuje w znaczących ilościach tj. od kilku do 80% [3, 33]. Produkty zawierające nawet bardzo niewielkie ilości alergenów mogą być niebezpieczne dla osób atopowych, u których reakcja alergiczna może wystąpić po spożyciu kilku miligramów, a nawet mikrogramów alergenu pokarmowego [10]. Obecnie zidentyfikowanych i udokumentowanych jest ponad 170 produktów spożywczych powodujących alergię pokarmową o objawach natychmiastowych [30]. Jednakże 90% alergii pokarmowych jest spowodowana przez nieliczne produkty, mianowicie u dzieci najczęstszym alergenem jest: mleko, jaja, orzechy, pszenica, soja, natomiast u dorosłych najczęściej występuje alergia na: orzechy, ryby, skorupiaki [2, 3, 12, 33].

Alergie krzyżowe

Ograniczona ilość elementów, z jakich zbudowane są epitopy alergenów, pozwala na wystąpienie identycznych lub podobnych epitopów w różnych często nie spokrewnionych ze sobą w żaden sposób alergenach. Dlatego też specyficzne przeciwciała wytworzone pod wpływem jednego alergenu mogą reagować krzyżowo z innymi alergenami. Tłumaczy to występowanie alergii pokarmowej na niektóre produkty spożywcze u osób uczulonych, np. na alergeny wziewne, kontaktowe, lub inne produkty spożywcze posiadające alergeny o podobnej budowie (tab. 1) [2, 9, 23, 28, 31]. Najczęściej występującym przejawem reakcji krzyżowych są okresowe alergie pokarmowe, które nasilają się w czasie pylenia niektórych roślin np. pyłek brzozy zawiera kilka alergenów (Bet v1, Bet v2 – uważany za identyczny z profiliną, Bet v3, Bet v4), jednak najważniejszy z nich pod względem klinicznym jest Bet v1 (M.c. 17 000 Da, pI – 5,18), będący przyczyną wielu alergii, m.in. na jabłka, które zawierają alergen Mal d 1 podobny do Bet v 1 [23, 31]. Klasycznym przykładem tego typu reakcji krzyżowych jest zespół alergii jamy ustnej (OAS – Oral Allergy Syndrom) [2, 13, 23, 31].

Wyjaśnieniem związku niektórych uczuleń na pyłki, a reakcją alergiczną na pewne owoce, warzywa może być białko posiadające właściwości alergenne znajdujące się w pyłku różnych roślin i żywności pochodzenia roślinnego zwane profiliną. Nazwa profilina pochodzi od profiamentowych kompleksów białka i aktywny. Profiliny pełnią funkcję regulatora polimeryzacji aktywny, stabilizują ją, łączą się z 4,5-difosforanem fosfatydyloinozytolu (PIP₂) oraz bogatymi w prolinę polipeptydami (PLP – Poly-L-Proline) [8]. Ze względu na pełnione funkcje w komórkach niemięśniowych profiliny są szeroko rozpowszechnione w komórkach eukariotycznych. Profiliny mają ciężar cząsteczkowy w zakresie 12 000 do 15 000 Da i zbudowane są ze 124–153 aminokwasów [9, 31]. Podobieństwo sekwencji aminokwasów wchodzących w skład roślinnych profilin jest co najmniej 70%, natomiast między profilinami roślinnymi, a profilinami ssaków jest znacznie niższe i np. między profiliną człowieka, a pyłku tytotki wynosi 27% [31]. Badania immunogenności profilin wykazały, iż są one relatywnie słabym immunogenem w porównaniu z alergenem pyłku brzozy Bet v1, jednakże należy pamiętać, iż potencjalnie alergenne profiliny znajdują się w wielu pyłkach, jak również w żywności pochodzenia roślinnego (np. seler, pomidor, ziemniak, jabłko, brzoskwinia). Uczulenia na profiliny występują u 20% pacjentów ze zdiagnozowaną alergią na pyłki roślin. Nie odnotowano natomiast w literaturze przypadków alergii pokarmowych z udziałem profilin wśród pacjentów nie uczulonych na pyłki roślin. Profiliny są ważnymi alergenami pokarmowymi przy nieobecności pyłku brzozy, np. w Hiszpanii [9, 31].

Tabela 1

Reakcje krzyżowe występujące pomiędzy niektórymi powszechnymi alergenami.
Cross-reactivity between some common allergens.

Alergeny/Allergens	Żywność/Food	Literatura Reference
pyłek brzozy	jabłka, gruszka, wiśnia, nektarynka, morela, kiwi, śliwka, orzechy, migdały, seler, marchew, ziemniaki, koper	2, 9, 23, 31
pyłek bylicy pospolitej	seler, marchew, jabłko, kiwi	2, 9
pyłek ambrozji	melony, banany, cukinia, ogórki	2, 31
pyłek traw	melon, arbuż, pomidor, ziemniaki, pomarańcze, orzech ziemny	9, 23, 31
mleko krowie	mleko kozie, kobyłe, owcze	23
jaja kurze	jaja gęsie, indycze, kaczę, mięso kurcząt	23
mięso dorsza	plastuga, makrela, śledź	4, 5, 23
orzech ziemny	soja, zielona fasolka	23
krewetka	kraby, langusty, homary	23
pszenica	żyto, sezam, kukurydza, owies	23
lateks	banany, kiwi, awokado, kasztany, morele, winogrona	2, 4, 5

Reakcje krzyżowe pomiędzy IgE, alergenami pyłków roślin i żywnością mogą być wywoływane również przez epitopy zawierające cząsteczki węglowodanów. Struktura taka nazywana jest w skrócie CCD (Cross-reactive Carbohydrate Determinants)* [31]. CCD pod względem chemicznym jest glikoproteiną lub glukanem. Źródłem wymienionych układów mogą być bezkręgowce, warzywa i owoce [1, 31]. Struktura CCD charakteryzuje się, w porównaniu z większością alergennych białek, wysoką odpornością na działanie podwyższonej temperatury, enzymów trawiennych, czego przykładem może być nieudana próba usunięcia z selera CCD poprzez gotowanie. CCD może brać udział w porównywalnej lub nawet większej liczbie reakcji krzyżowych niż profiliny [31]. Jednakże żywność zawierająca CCD jest zazwyczaj dobrze tolerowana przez chorych posiadających specyficzne IgE do CCD. Powstające pod wpływem CCD specyficzne przeciwciała IgE mogą przyczynić się do błędów w diagnostyce alergii [1, 11, 31]. Ze względu na swoje właściwości, CCD może również utrudniać analizę żywności np. w standardowej technice laboratoryjnej, jaką jest immunoblotting CCD może maskować inne istotne struktury [1].

Charakterystyka poszczególnych typów reakcji nadwrażliwości

Badania nad patomechanizmem alergii doprowadziły do opracowania przez Gell i Coombsa czterech typów reakcji nadwrażliwości (typy I, II, III, IV) [25].

* pojęcia oznaczone gwiazdką zdefiniowano w słowniczku zamieszczonym na końcu artykułu.

Reakcja typu I, zwana natychmiastową lub anafilaktyczną występuje, gdy w odpowiedzi na przenikający do ustroju alergen produkowana jest swoista alergenowo immunoglobulina E (IgE), która posiada zdolność biernego uczulania komórek tucznych i bazofilów. Komórki te przy ponownym kontakcie z antygenem uwalniają różnego typu mediatory o działaniu farmakologicznym.

W reakcjach alergicznych typu I można wyróżnić fazę wczesną – early phase reaction – występującą w czasie do 30 minut po ekspozycji na alergen i fazę późną – late phase reaction – która pojawia się w 6–8 godzin po ekspozycji na alergen.

Reakcja alergiczna typu II związana jest z cytotoksycznością komórkową zależną od przeciwciał. Pojawia się, gdy swoiste przeciwciała (zwykle o strukturze IgG lub IgM) wytworzone w toku alergizacji wiążą się z autoantygenem, albo z obcym antygenem na powierzchni komórki doprowadzając do fagocytozy, cytotoksyczności komórek K lub lizy wywołanej aktywnością dopełniacza. Skutkiem tego typu reakcji alergicznej jest rozpad komórek uwrażliwionych w wyniku przyłączenia przeciwciała i związane z tym objawy choroby alergicznej. Najczęstszą przyczyną reakcji alergicznej typu II są leki lub ich metabolity, reakcje występujące po niezgodnym grupowo przetoczeniu krwi.

Reakcja alergiczna typu III przebiega z udziałem kompleksów immunologicznych powstających w wyniku reakcji przeciwciała (głównie IgG) i antygeny, po aktywacji dopełniacza. Kompleksy immunologiczne odkładając się w różnych tkankach i narządach prowadzą w konsekwencji do ich uszkodzenia. Modelowym odpowiednikiem reakcji typu III jest odczyn Arthusa, będący skórą reakcją krwotoczno-martwiczą w miejscu kolejnego podania alergenu.

Reakcje alergiczne typu III są m.in. przyczyną występowania choroby posurowiczej, przewlekłego kłębuszkowego zapalenia nerek, a także pokrzywki i obrzęków.

Reakcja alergiczna typu IV nazywana jest również reakcją opóźnioną lub komórkową. W odróżnieniu od reakcji alergicznych humoralnych typu I, II, III, w reakcjach IV typu dochodzi do wzrostu liczby limfocytów Th1 i cytokin przez nie wyzwalanych, które odpowiadają za rozwój zapalenia alergicznego.

Do najczęstszych odmian tego odczynu alergicznego należy reakcja ziarniniakowa, alergii kontaktowa, alergii typu tuberkulinowego. Nadwrażliwość kontaktowa i nadwrażliwość typu tuberkulinowego występuje w ciągu 72 godzin po wywołującej dawce antygeny. Natomiast nadwrażliwość ziarniniakowa rozwija się przez okres 21–28 dni i jest najważniejszą klinicznie formą nadwrażliwości ze względu na występowanie w takich chorobach jak np. trąd, gruźlica, choroba Crohna.

Te cztery typy reakcji alergicznych mogą występować niezależnie lub częściej jako reakcje mieszane z różnym stopniem nasilenia reakcji poszczególnych typów [26].

Mechanizm reakcji IgE-zależnej

Układ pokarmowy wyposażony jest w mechanizmy obronne, zabezpieczające organizm przed działaniem alergenów i czynników patogennych znajdujących się w spożywanym pokarmie. Bariery te można podzielić na fizjologiczne i immunologiczne. Stanowią je np. niskie pH soku żołądkowego, enzymy przewodu pokarmowego, lizozym, śluz, laktoferyna, mikroflora przewodu pokarmowego, immunoglobuliny, mediatory wydzielane przez komórki tuczne [16, 23].

W powstawaniu alergii pokarmowej kluczową rolę odgrywa tkanka limfatyczna przewodu pokarmowego (GALT – Gut Associated Lymphoid Tissue), będąca częścią układu odpornościowego związanego z błonami śluzowymi (MALT – Mucosa Associated Lymphoid Tissue).

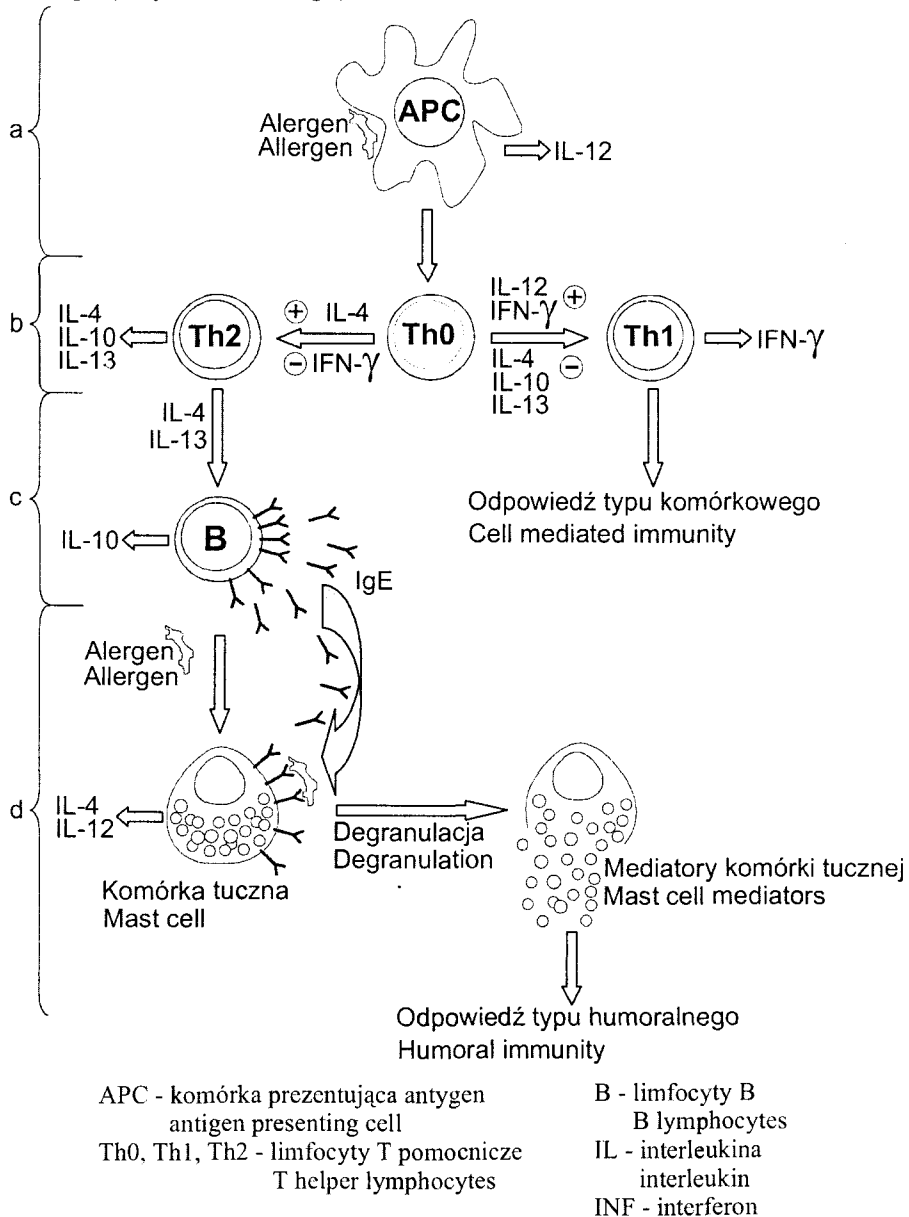
Alergen dostający się wraz z pożywieniem do przewodu pokarmowego transportowany jest przez komórki M* ze światła jelita do leżącej pod nabłonkiem tkanki limfatycznej (głównie do kępek Peyera, a także poprzez naczynia limfatyczne może przedostawać się do krezkowych węzłów chłonnych) [11, 23]. Na tym etapie może dojść do wystąpienia tolerancji pokarmowej bądź alergii pokarmowej (stanu braku tolerancji pokarmowej). Za wystąpienie tolerancji pokarmowej odpowiedzialne są mechanizmy delecji klonalnej*, anergii* i aktywnej supresji* [23].

Alergeny przetransportowane przez powierzchnię błon śluzowych wyłapywane są przez komórki prezentujące antygen (APC – Antigen Presenting Cell). Komórki te pochłaniają napotkany antygen, przetwarzają go, a następnie prezentują na swojej powierzchni limfocytom T (rys. 2a). Proces ten zachodzi przy udziale cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej klasy II (Major Histocompatibility Complex–MHC), który wiąże peptydy przetworzonego alergenu o optymalnej długości od 8–24 aminokwasów. W procesie tym kluczową rolę odgrywają sygnały ze strony odpowiednich cytokin oraz oddziaływanie między molekułami adhezyjnymi i receptorami znajdującymi się na komórkach prezentujących antygen (ICAM-1*, LFA-3*) i limfocytach Th (LFA-1*, CD-2*). Z tak pobudzonych limfocytów Th0 powstają subpopulacje limfocytów Th1 i Th2 [21].

Na rysunku 2b przedstawiono mechanizm różnicowania i wzajemnego oddziaływania limfocytów Th1 i Th2 z udziałem cytokin opisany poniżej.

Limfocyty Th1 charakteryzują się zdolnością produkcji interferonu- γ (IFN- γ), który hamuje proliferację i czynność limfocytów Th2. Różnicowanie się limfocytów Th1 z Th0 stymulowane jest przez interleukinę-12 (IL-12), wytwarzaną głównie przez komórki tuczne i komórki prezentujące antygen (APC) tj. makrofagi, komórki dendrytyczne, (nie wytwarzają jej limfocyty B). Limfocyty Th1 wspomagają głównie odpowiedź typu komórkowego (późną), chociaż w odpowiednich proporcjach ilościowych z limfocytami B mogą pobudzać je również do produkcji przeciwciał wszystkich klas za wyjątkiem IgE. Powstawanie limfocytu Th2 stymulowane jest przez IL-4, która

wydzielana jest przez pobudzone antygenem limfocyty Th2, jak również przez komórki tuczne, bazofile [13, 14, 15, 20]. Limfocyty Th2 produkują interleukinę-4, interleukinę-10 oraz interleukinę-13, które współdziałając w hamowaniu różnicowania się limfocytów Th1 powodują utrzymanie i nasilenie odpowiedzi immunologicznej typu humoralnego (natychmiastowego).



Rys. 2. Mechanizm alergii pokarmowej IgE-zależnej [11, 13, 14, 15, 23].

Fig. 2. Mechanism of IgE-mediated food allergy.

Pod wpływem cytokin IL-4 i IL-13 oraz interakcji cząsteczek adhezyjnych na limfocytach B (cząsteczki układu MHC klasy II, CD80/CD86, CD40, ICAM-1) i limfocytach T (CD3, CD4, CD28, CD40L, receptory LFA-1) w limfocytach B następuje przełączenie klas z IgM i IgG_{1,2,3} na IgG₄ i IgE (jeżeli nie były to limfocyty pamięci IgE⁺). Przedstawiony mechanizm prowadzi do produkcji antygenowo swoistych IgE (rys. 2c) [15, 21, 23]. Stymulowane limfocyty (B, T) pochodzące z kępek Peyera jak również z krezkowych węzłów chłonnych mogą migrować do krwi, rozprzestrzeniając się po całym organizmie (IgE oraz alergen rozprzestrzeniają się po całym organizmie w płynach ustrojowych). Z krwią wędrują z powrotem do błon śluzowych, struktur limfatycznych z nimi związanych, głównie do tkanki limfatycznej przewodu pokarmowego (GALT), czyli do miejsca, w którym po raz pierwszy napotkały alergen. Wyjaśnia to, w jaki sposób pokarm może wywoływać reakcję alergiczną nie tylko w obrębie przewodu pokarmowego, lecz również w bardziej odległych organach jak np. skóra i płuca [11, 23].

Istotnym procesem w mechanizmie alergii pokarmowej IgE-zależnej jest etap czwarty (rys. 2d) polegający na tym, że IgE wiążąc się z komórkami tuczными powodują ich uczulenie. Po dotarciu alergenu (posiadającego właściwości łączenia, co najmniej dwóch przeciwciał IgE) do uczulonej komórki tucznej i utworzeniu mostka antygenowego następuje jej degranulacja. Proces degranulacji komórek tucznych może przebiegać również z udziałem innych aktywatorów np. lektyny obecne w truskawkach mogą wiązać sąsiednie cząsteczki IgE, co w konsekwencji prowadzi do reakcji objawiającej się powstaniem pokrzywki u niektórych osób, zwłaszcza dzieci, po spożyciu tego produktu. W wyniku degranulacji komórek tucznych dochodzi do uwolnienia i syntezy „de novo” wielu mediatorów. Substancje te mogą być również produkowane przez inne komórki jak bazofile, eozynofile, makrofagi pod wpływem m.in. cytokin wytwarzanych przez Th2 (IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF). Powstałe mediatory i enzymy, jak np.: leukotrieny, prostaglandyny, histamina, tryptaza, kininogenaza, chymaza, toksyczne białka zasadowe (MBP*, ECP*, EPO*, EDN*), są odpowiedzialne za wystąpienie objawów alergicznych, anafilaktycznych [21, 23]. Symptomatologia alergii pokarmowych IgE-zależnych jest bardzo bogata i obejmuje zaburzenia ogólnoustrojowe (objawy anafilaksji*, wstrząs anafilaktyczny*) i narządowe, najczęściej w obrębie skóry (pokrzywka, wyprysk atopowy, obrzęk naczyń), układu oddechowego (astma, nieżyt nosa, obrzęk krtani, zapalenie uszu) i przewodu pokarmowego (ból brzucha, nudności, biegunka, wzdęcia, brak apetytu, wymioty) o charakterze ostrym lub przewlekłym. Często również występują reakcje neurologiczne jak np. bóle głowy, zaburzenia snu [2, 22, 24, 30]. Objawy alergii pokarmowych mogą wystąpić w przypadku reakcji natychmiastowych już po kilku minutach, natomiast w przypadku reakcji późnych objawy mogą ujawnić się nawet po kilku godzinach lub dniach [11].

Żywność hypoalergiczna

W celu obniżenia lub usunięcia alergenicności białek zawartych w surowcach spożywczych stosuje się różnego rodzaju zabiegi chemiczne (np. hydroliza, polimeryzacja, estryfikacja), fizyczne (np. obróbka termiczna, wysokie ciśnienia, ultradźwięki, mikrofały), biotechnologiczne, jak również zdobywające coraz szersze zastosowanie techniki inżynierii genetycznej. Obecnie nie istnieje uniwersalna metoda umożliwiająca całkowitą eliminację alergenicności surowca, którą możemy zastosować do wszystkich rodzajów żywności, dlatego też często stosuje się jednocześnie więcej niż jedną odpowiednio dobraną do surowca oraz wymagań technologicznych metodę [9, 18, 23].

Najczęściej stosowaną techniką jest hydroliza białek. Obecnie większość hypoalergicznych produktów dla dzieci, takich jak np. substytuty mleka krowiego, produkowanych jest w wyniku hydrolizy białek do peptydów. Alergenicność powstałego w wyniku tego procesu produktu uzależniona jest od stopnia zhydrolizowania białka. Żywność, która zawiera peptydy składające się z 8 lub więcej aminokwasów może wykazywać właściwości immunogenne. Często wadą procesu hydrolizy jest uzyskiwanie produktu o nieprzyjemnym smaku i zapachu [10]. Wadom tym można zapobiegać lub zmniejszać ich natężenie stosując hydrolizę z użyciem odpowiednio dobranych kompleksów enzymów [5, 6, 18].

Dobre rezultaty w produkcji żywności hypoalergicznej uzyskuje się poprzez inżynierię genetyczną. Stosując techniki antysensowe, polegające na wprowadzaniu genu w odwrotnej orientacji niż ta, która jest wymagana do produkcji białka, można znacznie obniżyć lub zahamować syntezę białka kodowanego przez ten gen. Metodę tę wykorzystano m.in. do obniżenia ilości głównego alergenu ryżu tj. białka o masie cząsteczkowej 16 000 Da. Zredukowano w ten sposób ilość alergenu w ziarnie z 312 µg do 60 µg [9, 12, 23, 29]. Zastosowanie technik inżynierii genetycznej nie powinno powodować znacznego obniżenia wartości odżywczej produktów, jak też nie powinno spowodować wzrostu alergenicności żywności wyprodukowanej z organizmu transgenicznego, co może mieć miejsce m.in. w przypadku niezamierzonego wprowadzenia do organizmu genu kodującego alergen [3].

Działaniem zmniejszającym lub eliminującym objawy alergii pokarmowej mogą odznaczać się endogenne i egzogenne składniki żywności. Działanie takie tj. inhibujące reakcje alergiczne typu I posiadają związki fenolowe, które mogą hamować wydzielanie chemicznych mediatorów. Polifenole obecne np. w herbacie posiadają zdolność blokowania histaminy, jak również przyczyniają się do powstawania IgA hamując tym samym produkcję IgE. Poprzez swe właściwości przeciwutleniające hamują działanie lipooksygenazy, która jest enzymem biorącym udział w syntezie leukotrienów [12]. Również preparaty probiotyczne, zawierające specjalnie wyselekcjonowane szczepy bakterii zazwyczaj z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, mogą zmniejszać lub nawet eliminować objawy alergii. Bakterie te przyczyniają się do zmniejsze-

nia produkcji IgE w kępkach Peyera, szczególnie silnie przy współistniejącym kontakcie z alergenem. Proces ten polega na nasileniu różnicowania się limfocytów Th0 w kierunku Th1 [12, 17, 19, 36]. Odpowiednio wyselekcjonowane szczepy drobnoustrojów mogą być również źródłem enzymów, metabolitów obniżających immunoreaktywność składników żywności. Przykładem procesu biotechnologicznego obniżającego znacznie immunoreaktywność mleka w porównaniu z mlekiem surowym (nawet ponad 99% w sterylizowanym mleku) jest fermentacja mlekowa prowadzona głównie przez bakterie z rodzaju *Lactobacillus*. Produkt otrzymany w tym procesie cechuje się ponadto dobrymi cechami sensorycznymi i niestety jedynie nieznacznie zmniejszoną zdolnością do wywoływania uczuleń przez ważne alergeny mleka, jakimi są α -laktoalbumina i β -laktoglobulina [4, 19].

Podsumowanie

Z roku na rok wzrasta liczba osób cierpiących z powodu alergii pokarmowych, dlatego też niezmiernie ważne jest doskonalenie metod wykrywania alergenów, zmniejszania ich immunoreaktywności, jak również stworzenia szybkich metod analitycznych, których zadaniem będzie prognozowanie alergenności produktów wytwarzanych w skali przemysłowej. Z punktu widzenia konsumenta bardzo ważne będzie wprowadzenie systemów jakości, jak np. APP (Allergen Prevention Program) [7], a przede wszystkim odpowiedniego znakowania żywności. Zapis taki został ostatnio wprowadzony do Codex Alimentarius, który wymaga deklaracji, na etykietach, składników będących znanymi alergenami oraz ich produktów, niezależnie od ilości w jakiej występują w ostatecznym produkcie [35].

Słowniczek

Aktywna supresja – zjawisko hamowania odpowiedzi immunologicznej na antygen wywołane aktywnością limfocytów T supresorowych lub przeciwciał antyidiotypowych.

Anafilaksja – ostra odpowiedź immunologiczna organizmu na alergen, w której biorą udział głównie przeciwciała IgE.

CCD (Cross-reactive Carbohydrate Determinants) – krzyżowo reagujące determinanty węglowodanowe. Posiadają identyczne jak alergeny epitopy rozpoznawane przez układ immunologiczny. CCD może stymulować powstawanie swoistych przeciwciał jednak ze względu na swą wielkość i monowalentność antygenową nie posiada zdolności degranulacji komórek tucznych.

CD (Cluster of Differentiation) – kompleks różnicowania. Symbolem CD z odpowiednią cyfrą oznacza się struktury powierzchniowe komórek np. CD54 to ICAM-1, a CD11a/CD18 to LFA-1

ECP (Eosinophil Cationic Protein) – białko kationowe eozynofilów. Mediator wydzielany przez eozynofile. *ECP* posiada silną aktywność cytotoksyczną, właściwości hamujące proliferację limfocytów T, właściwości prokoagulacyjne, indukuje uwalnianie histaminy z bazofilów.

EDN (Eosinophil Derived Neurotoxin) – neurotoksyna eozynofilowa, nazywana również białkiem X (eosinophil protein X – EPX). Mediator wydzielany przez eozynofile. *EDN* posiada aktywność toksyczną w stosunku do niektórych pasożytów, aktywność rybonukleazy, hamuje proliferację limfocytów T.

EPO (Eosinophil Peroxidase) – peroksydaza eozynofilowa. Mediator wydzielany przez eozynofile. *EPO* współuczestniczy w zabijaniu wirusów, bakterii, a także komórek nowotworowych. W pewnych warunkach może indukować degranulację komórek tłuszcznych.

ICAM (Intercellular Adhesion Molecule) – cząsteczka adhezji międzykomórkowej. Wyróżniamy *ICAM-1* (CD54), *ICAM-2* (CD102), *ICAM-3* (CD50). Cząsteczki obecne na powierzchni komórek, znajdują się na szeregu leukocytów i komórkach nie związanych z krwią, posiadające zdolność reakcji z *LFA-1*.

Klonalna anergia – stan, w którym żywy limfocyt po optymalnej stymulacji nie jest w stanie spełnić niektórych funkcji.

Klonalna delecja – proces prowadzący do eliminacji określonych klonów limfocytów B i T w pewnym stadium życia.

Komórki M – komórki obecne w nabłonku jelitowym posiadające liczne mikrofałdy (Microfolds) uczestniczące w transporcie pewnych makrocząsteczek np. antygenów ze światła jelita do leżącej pod nabłonkiem tkanki limfatycznej.

LFA (Lymphocyte Function-associated Antigen) – antygen związany z czynnością limfocytów. Grupa trzech cząsteczek tj. *LFA-1*, *LFA-2*, *LFA-3* pośredniczących w zapewnianiu adhezji międzykomórkowej między leukocytami, a innymi komórkami w sposób antygenowo nieswoisty.

MBP (Major Basic Protein) – główne białko zasadowe. Mediatorów wydzielanych przez eozynofile. Białko to posiada silne właściwości cytotoksyczne w stosunku do komórek ssaków i niższych organizmów.

Wstrząs anafilaktyczny – najcięższa forma anafilaksji objawiająca się poszerzeniem naczyń krwionośnych i skurczem mięśni gładkich, co może doprowadzić do niewydolności krążenia i oddychania, a w skrajnych przypadkach do zgonu.

LITERATURA

- [1] Alberse R.C.: Food allergens. Environ. Toxicol. Pharmacol., 4, 1997, 55.
- [2] American Academy of Allergy, Asthma and Immunology: The allergy report, USA, 2000.
- [3] Astwood J.D., Fuchs R.L.: Preventing food allergy: Emerging technologies. Trends Food Sci. Technol., 7, 1996, 219.

- [4] Besler M., Steinhart H., Paschke A.: Stability of food allergens and allergenicity of processed foods. *J. Chromatography B*, **756**, 2001, 207-288.
- [5] Besler M., Steinhart H., Paschke A.: Stability of food allergens and allergenicity of processed foods. *J. Chromatography B*, **756**, 2001, 207-228.
- [6] Clemente A.: Enzymatic protein hydrolysates in human nutrition. *Trends in Food Sci. Technol.*, **11**, 2000, 254-262.
- [7] Deibel K., Trautman T., DeBoom T., Sveum W.H., Dunaif G., Scott V.N., Bernard D.T.: A comprehensive approach to reducing the risk of allergens in food. *J. Food Protect.*, **60** (4), 1997, 436-441.
- [8] Domke T., Federau T., Schluter K., Giehl K., Valenta R., Schomburg D., Jockusch B.M.: Birch pollen profilin: structural organization and interaction with poly-(L-proline) peptides as revealed by NMR. *Federation of European Biochemical Societies Letters*, **411**, 1997, 291.
- [9] Eisenbrand G., Aulepp H., Dayan A.D., Elias P.S., Grunow W., Ring J., Schlatter J.: Food allergies and intolerances: Symposium/Deutsche Forschungsgemeinschaft. Weinheim; New York 1996.
- [10] Ferguson A.: Symptoms and manifestations of food allergy, with particular relevance to gut. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, **4**, 1997, 33.
- [11] Halstensen T.S., Lovik M., Alexander J, Smith E.: Environmental chemicals and food allergy/intolerance, a synopsis. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, **4**, 1997, 179.
- [12] Hayakawa K., Linko Y-Y., Linko P.: Mechanism and control of food allergy. *Lebensm.-Wiss. U.-Technol.*, **32**, 1999, 1.
- [13] Helm R.M., Burks A.W.: Mechanisms of food allergy. *Current Opinion in Immunology*, **12**, 2000, 647.
- [14] Holt P.G.: Infections and development of allergy. *Toxicol. Letters*, **86**, 1996, 205.
- [15] Homey B., Zlotnik A.: Chemokines in allergy. *Current Opinion in Immunology*, **11**, 1999, 626.
- [16] Houben G.F., Knippels L.M.J., Penninks A.H.: Food allergy: predictive testing of food products. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, **4**, 1997, 127.
- [17] Isolauri E.: Cow-milk allergy. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, **4**, 1997, 137.
- [18] Jędrychowski L., Wróblewska B., Mierzejewska D.: Changes in the immunoreactive properties of cow milk proteins upon enzymatic modification. *Polish J. Food Nutr. Sci.* 3S, **vol. 9/50**, 2000, 23.
- [19] Jędrychowski L., Wróblewska B.: Reduction of the antigenicity of whey proteins by lactic acid fermentation. *Food Agric. Immunol.*, **11**, 1999, 91.
- [20] Józefowicz G., Kuna P.: Rola limfocytów Th1 i Th2 w chorobach atopowych. *Alergia Astma Immunologia*, **3**(2), 1998, 76.
- [21] Kuna P.: Zapalenie alergiczne – klucz do zrozumienia astmy oskrzelowej. *Alergia i Ty*, **1**(4), 2000, 12-19.
- [22] Kurek M.: Alergia i pseudoalergia pokarmowa u młodzieży i osób dorosłych. *Alergia. Astma. Immunologia*, **3**(2), 1998, 66.
- [23] Metcalfe D.D., Sampson H.A., Simon R.A.: Food allergy: adverse reactions to foods and food additives. Blackwell Science, Inc., USA, 2nd ed., 1997.
- [24] Ortolani C.: Atlas on Mechanism in Adverse Reactions to Food. Allergy, 1995, suppl.: 20-50.
- [25] Roitt I., Brostoff J., Male D.: Immunologia. Wydanie drugie polskie pod redakcją J. Żeromskiego, Wyd. Med. Słowiński Verlag, Brema, Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2000.
- [26] Samartýn S., Marcos A., Chandra R.K.: Food hypersensitivity. *Nutrition Research*, **21**, 2001, 473-497.
- [27] Smith E.: Food allergy and intolerance: an international chemical safety perspective. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, **4**, 1997, 3.

- [28] Son D.Y., Scheurer S., Hoffmann A., Haustein D., Vieths S.: Pollen-related food allergy: cloning and immunological analysis of isoforms and mutants of Mal d 1, the major apple allergen, and Bet v 1, the major birch pollen allergen. *European J. Nutr.*, **38**, (4), 1999, 201.
- [29] Tada Y., Nakase M., Adachi T., Nakamura R., Shimada H., Takahashi M., Fujimura T., Matsuda T.: Reduction of 14-16 kDa allergenic proteins in transgenic rice plants by antisense gene. *Federation of European Biochemical Societies Letters*, **391**, 1996, 341.
- [30] Taylor S.L.: Emerging problems with food allergens. *Food, Nutr. Agric. Aliment.*, **26**, 2000, 14.
- [31] Vieths S.: Allergenic cross-reactivity, food allergy and pollen. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, **4**, 1997, 61.
- [32] Vrtala S., Ball T., Spitzauer S., Pandjaitan B., Suphioglu C., Knox B., Sperr W.R., Valent P., Kraft D., Valenta R.: Immunization with purified natural and recombinant allergens induces mouse IgG1 antibodies that recognize similar epitopes as human IgE and inhibit the human IgE-allergen interaction and allergen-induced basophil degranulation. *J. Immunol.*, **160**, 1998, 6137.
- [33] Wal J.M.: Strategies for assessment and identification of allergenicity in (Novel) Foods. *Int. Dairy J.*, **8**, 1998, 413.
- [34] Wróblewska B., Jędrychowski L.: Żywność a alergja. *Żywność. Technologia. Jakość*, **2 (15)**, 1998, 5-15.
- [35] Yeung J.M., Applebaum R.S., Hildwine R.: Criteria to determine food allergen priority. *J. Food Protec.*, **63 (7)**, 2000, 982-986.
- [36] Zawisza E.: Kefir, jogurt i doustne antygeny bakteryjne leczą alergię. *Alergia i Ty*, **2 (5)**, 2000, 38.

ALLERGENS AND FOOD ALLERGIES

S u m m a r y

The incidence of food allergy is increasing especially during the last few years. This phenomenon coincides with the changes in the eating habits and in the environment. The immunopathology of food allergy is complex. However most food allergies are IgE-mediated immunological reactions to specific foods. This paper discusses generally the current knowledge of food allergy, especially: basic definitions, mechanism of food allergy, food allergens/antigens, cross-allergenicity and common methods used to produce of hypoallergenic foods. ☒