

Received: 2012.03.12
Accepted: 2012.06.03
Published: 2012.06.19

Czynniki genetyczne i środowiskowe w rozwoju alergii na pokarmy

Gene and environmental interactions of food allergy

Krzysztof Pałgan, Zbigniew Bartuzi

Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Streszczenie

Alergia pokarmowa stanowi coraz większy problem zdrowotny. W krajach zachodnich w ciągu ostatnich dziesięcioleci obserwuje się znaczny wzrost występowania chorób alergicznych, w tym alergii na pokarmy. Problem ten dotyka około 5–8% dzieci i 1–5% dorosłych. Mimo licznych badań, wiele elementów dotyczących mechanizmów immunologicznych i biologicznych nietolerancji pokarmowych pozostaje niewyjaśnionych. Uważa się, że duże znaczenie w powstawaniu alergii na pokarmy odgrywają czynniki genetyczne oraz środowiskowe. Istnieją również doniesienia wskazujące na zmiany epigenetyczne jako ważny czynnik rozwoju tego typu schorzeń. W pracy omówiono stan wiedzy obejmujący czynniki genetyczne, epigenetyczne i środowiskowe, które odgrywają istotną rolę w alergii pokarmowej.

Słowa kluczowe:

alergia pokarmowa • geny • polimorfizm • epigenetyka

Summary

Food allergy is now looming as a major health issue with significant implications. In westernized countries, recent reports show a rise in allergic diseases, in particular food allergy. It affects approximately 5–8% of children and 1–5% of adults. Despite this, our current understanding of the immunological and biological mechanisms of food allergy is still incomplete. It is generally believed that food allergy is determined by both genetic and environmental factors. There is some evidence that epigenetic modifications may affect the prevalence of food allergies. This paper discusses the current state of knowledge regarding genetic, epigenetic and environmental factors of food allergy.

Key words:

food allergy • gene • polymorphism • epigenetics

Full-text PDF:

<http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1000901>

Word count:

3277

Tables:

–

Figures:

–

References:

62

Adres autora:

dr n.med. Krzysztof Pałgan, Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. J. Ujejskiego 75, 85-188 Bydgoszcz;
e-mail: palgank@wp.pl

WSTĘP

Analizy epidemiologiczne prowadzone w ostatnich latach jednoznacznie wskazują na gwałtowny wzrost zachorowań na choroby alergiczne. Obserwacje dowodzą, że od prawie 50 lat sukcesywnie zwiększa się liczba chorych na astmę oskrzelową i alergiczny nieżyt nosa, a przyrost nowych zachorowań jest widoczny zwłaszcza w krajach zachodnich [6]. Uczulenia na alergeny wziewne w Australii występują u połowy obywateli, natomiast jedna czwarta w tym kraju cierpi z powodu astmy oskrzelowej [48]. Badania przeprowadzone w Europie wykazały, że zwiększa się odsetek osób młodych cierpiących na alergiczny nieżyt nosa i astmę oskrzelową [25]. Wobec tak szybkiej ekspansji chorób alergicznych, w ostatnim czasie mówi się nawet o „epidemii alergii”. Określenie to pada w czasie analizy częstości chorób alergicznych w Australii, Wielkiej Brytanii oraz Stanach Zjednoczonych [5].

W przypadku alergii na pokarmy obserwuje się podobną tendencję w zapadalności na tego typu schorzenia. Badania nad częstością nietolerancji alergicznej na pokarmy, a zwłaszcza na orzeszki arachidowe i inne orzechy, prowadzone w latach 1997–2007 w USA, Wielkiej Brytanii i w Australii wykazały, że w tym czasie aż trzykrotnie wzrosła liczba chorych. W badaniach tych szczególną uwagę zwraca młody wiek uczulonych na pokarmy. Problem alergii pokarmowej, jak wynika z opracowań statystycznych, dotkliwy jest zwłaszcza w Australii. W tym kraju liczba pacjentów wymagających porad alergologicznych wzrosła dziesięciokrotnie, natomiast pięciokrotnie zwiększyła się liczba chorych wymagających hospitalizacji z powodu poważnych objawów alergii pokarmowej [39].

NIETOLERANCJE POKARMOWE

Zaburzenia i objawy związane z przyjmowanymi pokarmami, często mylnie były traktowane jako „alergie pokarmowe”. W 1995 r. Europejska Akademia Alergii i Immunologii Klinicznej (European Academy of Allergy and Clinical Immunology – EAACI) uporządkowała nazewnictwo niepożądanych reakcji na pokarmy. Reakcje chorobowe, które są związane z pokarmami, EAACI podzieliła na dwie duże grupy: toksyczne i nietoksyczne, z kolei nietoksyczne mogą mieć tło immunologiczne, bądź nieimmunologiczne. Wreszcie reakcje immunologiczne mogą przebiegać z pierwszoplanową rolą immunoglobuliny E (IgE), bądź też mogą być IgE-niezależne. Terminologia ta jest systematycznie modyfikowana przez ekspertów EAACI [26]. Ocenia się, że częstość alergii IgE-zależnych kształtuje się w granicach 6% u dzieci i 4% u dorosłych [54]. Jest wielka różnorodność pokarmów, które mogą być alergenami. Próba wskazania na najczęściej alergizujący pokarm jest także skomplikowana, bowiem występowanie uczuleń na pokarmy jest różne w różnych rejonach świata i zależy od tradycji oraz nawyków żywieniowych. Alergenami mogą być pokarmy pochodzenia zwierzęcego (mleko, jaja, ryby, skorupiaki, mięczaki), roślinnego (zboża, rośliny piętroszkowate, orzechowate, strączkowe, psiankowate, słonecznikowate, gorczyczne, sliwowe) [3,43]. Na przykład w Kanadzie najczęściej uczulają orzeszki arachidowe, orzechy, ryby, skorupiaki oraz sezam [4].

Przedmiotem dociekań genetycznych są nietolerancje pokarmowe IgE-zależne.

Czynniki genetyczne

Jedno z pierwszych opracowań poświęconych alergii pokarmowej, które ukazało się w 1936 r. w *British Medical Journal* zawiera liczne, jakże aktualne stwierdzenia charakteryzujące ten problem. Autor artykułu, Kennedy [29] wskazuje na trudności diagnostyczne nietolerancji pokarmowych, zwraca uwagę na duże znaczenie czynnika genetycznego w rozwoju alergii, natomiast całe opracowanie ilustruje pojedynczymi, kazuistycznymi przypadkami. Z tezę Kennedy'ego pozostają aktualne twierdzenia dotyczące skomplikowanej diagnostyki i znaczenia dziedziczenia [29] alergii pokarmowej, natomiast epidemiologia tych schorzeń udowodniła ekspansywny wzrost liczby osób cierpiących z powodu różnego rodzaju nietolerancji pokarmowych.

Z całej grupy nietolerancji pokarmowych, przekonywająco udowodniono znaczenie czynnika genetycznego w rozwoju nietolerancji powstałych na skutek defektów enzymatycznych. Dokładnie bowiem poznano mutacje genów odpowiedzialnych za fawizm, galaktozemię, fruktozemię, niedobory laktazy i innych sacharydaz biorących udział w metabolizmie cukrów złożonych [41].

Natomiast analizy genetyczne, które mają na celu wskazanie określonego genu odpowiedzialnego za nietolerancję alergiczną na określony pokarm są daleko bardziej skomplikowane. Trudności rozpoczynają się już w czasie diagnostyki alergii pokarmowej, kolejny problem to niejednorodny obraz kliniczny i skomplikowany patomechanizm choroby [60]. Wielu autorów używa określenia typu „geny kandydackie”, aby w ten sposób uwypuklić złożony problem udziału zmian genetycznych w fenotypie alergii pokarmowej.

Analizy rodowodów rodzin, w których występuje alergia na pokarmy wskazują na duże znaczenie dziedziczenia tego schorzenia. Obrazowym dowodem są badania przeprowadzone u bliźniąt monozygotycznych oraz dwojzygotycznych. Sicherer i wsp. [53] stwierdzili, że u bliźniąt jednojajowych odziedziczalność nietolerancji alergicznej na orzeszki arachidowe wynosi aż 64,3%, natomiast u bliźniąt dwujajowych 6,8%. Badania te zostały przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych, gdzie występowanie alergii na orzeszki ziemne w populacji generalnej wynosi 0,6%, a u dzieci 0,4%. Podobne badania, przeprowadzone w Chinach i w Wielkiej Brytanii, potwierdziły duże znaczenie predyspozycji genetycznej w dziedziczeniu alergii na orzeszki [22,35].

Filagryna

W wielu pracach odnoszących się do alergii pokarmowej, uwaga badaczy skupia się nad objawami występującymi we wczesnym okresie życia człowieka i dalszej ich progresji, którą określa się „marszem alergicznym”. W związku z tym, że w okresie niemowlęcym często występuje wyprysk atopowy, który bardzo często współistnieje z nietolerancją alergiczną na pokarmy, zwrócono uwagę na filagrynę, białko warstwy zrogowaciałej naskórki, które odgrywa bardzo ważną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu bariery skórnej oraz nabłonkowej. Geny kodujące filagrynę są umiejscowione w chromosomie 1q21. Zdaniem wielu



autorów mutacje genu kodującego to białko, zwiększając przenikanie alergenów zarówno wziewnych jak i pokarmowych, co sprzyja alergizacji [15,19]. Brown i wsp. [9] stwierdzili, że mutacje genu filagryny mają związek nie tylko z atopowym zapaleniem skóry, ale również z alergią na orzeszki ziemne. Poza tym, że mutacje genów kodujących filagrynę czyni się odpowiedzialnymi za nietolerancję pokarmową oraz wystąpienie wyprysku atopowego w pierwszych miesiącach życia, to w późniejszym wieku istotnie predysponują do rozwoju astmy oskrzelowej [37].

HLA

Istnieją doniesienia sugerujące związek nadwrażliwości na orzeszki arachidowe z antygenami układu HLA klasy II- DRB1, DQB1 i DPB1 [23]. Jednak badania wykonane później przez Dreskina [14] nie potwierdziły udziału HLA w dziedziczeniu tej wady.

FOXP3

Wykrycie w ostatnich latach subpopulacji limfocytów T regulatorowych (Treg), zwanych też supresorowymi oraz poznanie zasadniczej funkcji tych komórek, polegającej między innymi na wytwarzaniu tzw. tolerancji pokarmowej sprawiło, że zaczęto upatrywać przyczyn alergii na pokarmy w Treg [50]. Szczególnie interesujący jest mechanizm, który reguluje powstawanie Treg. Okazuje się, że główną rolę w powstawaniu tej populacji limfocytów odgrywa czynnik transkrypcyjny określany jako FOXP3 (forkhead box P3 – FOXP3), którego geny zlokalizowano w chromosomie X p11. Białko kodowane przez FOXP3 zwane skurfina jest zasadniczym elementem kontrolującym różnicowanie i stabilizację populacji Treg. Mutacje w obrębie FOXP3 są przyczyną wrodzonego zespołu określanego akronimem IPEX (immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked – IPEX). Zespół ten występuje głównie u chłopców, charakteryzuje się zaburzeniami – układu immunologicznego, endokrynnego oraz przewodu pokarmowego [61]. Uwagę zwraca swoisty zespół objawów w IPEX: atopowe zapalenie skóry, wysokie stężenia IgE w surowicy, eozynofilia oraz alergii pokarmowa przebiegająca z uporczywymi biegunkami o etiologii autoimmunologicznej [7].

Badania kohortowe przeprowadzone w Holandii na grupie 3 062 dzieci w wieku 1, 2, 4 i 8 lat wykazały związek między pojedynczymi polimorfizmami nukleotydowymi (single-nucleotide polymorphism - SNP) występującymi w FOXP3, a podwyższonym stężeniem swoistych IgE i nadwrażliwością na takie pokarmy jak jaja, mleko oraz alergeny wziewne: roztoczy kurzu domowego, kota oraz psa. Szczególny związek między SNP w FOXP3, a alergią na wymienione pokarmy zauważono u dziewczynek w wieku 1 i 2 lat. Ponadto autorzy wykazali, że u chłopców częściej występują remisje choroby, czyli tzw. wyrastanie z alergii [8]. Podobne badania, przeprowadzone u 54 polskich dzieci potwierdzają związek między polimorfizmem w FOXP3, a nadwrażliwością alergiczną na jajo oraz mleko. Warto dodać, że u badanych dzieci występowały także atopowe zapalenie skóry, astma oskrzelowa oraz alergiczny nieżyt nosa [32]. Zdaniem Hinza i wsp. [20] mutacje w obrębie genów FOXP3 mogą być wrodzone, mogą występować w okresie życia płodowego lub też w późniejszym

okresie rozwoju osobniczego. Spostrzeżenie takie oparte jest na badaniach krwi pępowinowej. Wykazano, że dzieci rodziców obciążonych chorobami alergicznymi rodziły się z obniżoną liczbą Treg. Podobnie obniżone wartości Treg obserwowano u potomstwa matek, które nie były obciążone chorobami alergicznymi, ale paliły papierosy w czasie ciąży lub były eksponowane na dym tytoniowy [20].

STAT6

STAT6 należy do czynników przekazujących sygnały z receptorów błonowych do jądra komórkowego, przy czym aktywacja ich zachodzi z udziałem kinaz błonowych i polega na fosforylacji. Następnie w postaci monomerów lub dimerów przemieszczają się do jądra komórkowego i aktywują odpowiednie czynniki transkrypcyjne. W związku z tym, że STAT6 są odpowiedzialne za aktywację transkrypcji IL-4 i IL-13, interleukin wytwarzanych przez limfocyty Th2 badano związek między polimorfizmem genów kodujących STAT6, umiejscowionych na chromosomie 12q, a występowaniem alergii. Badania eksperymentalne przeprowadzone na myszach wykazały, że zwierzęta pozbawione STAT6 mają znikomą zdolność wytwarzania IL-4, wykazują obniżoną liczbę eozynofiliów, natomiast limfocyty C4⁺ jak i CD8⁺ mają głębokie defekty wytwarzania cytokin. Badania Amoliego i wsp. [1] przeprowadzone u 53 pacjentów z nadwrażliwością alergiczną na orzeszki ziemne wykazało mutacje punktowe genów kodujących STAT6. Zdaniem badaczy homozygoty GG obarczone są największym ryzykiem wystąpienia ciężkich reakcji anafilaktycznych po zjedzeniu orzeszków. Znaczenie STAT6 w chorobach alergicznym podkreśla również Wang [59], który wykazał istotne znaczenie tych czynników w stymulacji eozynofiliów w czasie rozwijającego się zapalenia alergicznego, a zwłaszcza w przewodzie pokarmowym.

SPINK5

SINK5 należą do białkowych inhibitorów proteaz serynowych. Występują w nabłonkach wielowarstwowych. Geny kodujące te molekuly znajdują się w chromosomie 5q33.1, a więc w pobliżu genów kodujących IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, czynnik stymulujący powstawanie kolonii granulocytarno-makrofagalnych (granulocyte-macrophage colony stimulating factor – GM-CSF) oraz receptory β_2 -adrenergiczne [40].

Wrodzone mutacje SINK5 dają obraz zespołu Nethertona, który dziedziczy się autosomalnie recesywnie. Poza takimi objawami jak erytrodermia, wrodzona rybia łuska, zaburzona struktura budowy włosów, już od wczesnego dzieciństwa występują alergii pokarmowe z enteropatią i atrofią kosmków jelitowych oraz astma. Analiza rodowodów dzieci z zespołem Nethertona bardzo często w wielu pokoleniach wykazuje występowanie różnego rodzaju chorób alergicznym [56].

Badacze japońscy wykazali, że alergii pokarmowa może się rozwijać u osób wykazujących polimorfizm genów SPINK5. Mechanizm powstawania tego typu nietolerancji pokarmowej tłumaczą zaburzeniami w funkcjonowaniu nabłonków, a zwłaszcza śluzówki żołądka, co w konsekwencji doprowadza do nadmiernej penetracji alergenów pokarmowych warstw podnabłonkowych. Ponadto SNP w SPINK5 mogą

powodować nadmierną aktywność Th2 i nacieki błony śluzowej przewodu pokarmowego przez eozynofile [33].

Kompleksowe badania genetyczne

Wobec zaawansowanych technologii, coraz bardziej możliwe staje się jednocześnie poszukiwanie wielu polimorfizmów genowych w kariotypie u bardzo dużej liczby badanych.

Szerokie badania genowe (genome-wide associations – GWA) przeprowadzano u dzieci w ciągu ostatnich trzech lat w celu wykrycia asocjacji genowych z astmą oskrzelową. GABRIEL – największe analizy GWA rzuciły zupełnie nowe światło na predyspozycję do astmy oskrzelowej. Na podstawie tych badań stwierdzono, że olbrzymie znaczenie w rozwoju dychawicy oskrzelowej mają polimorfizmy genów kodujących receptor IL-18, interleukinę 33, SMAD3, HLA-DQ [62]. Istnieje zatem nadzieja, że w przypadku alergii pokarmowej tego typu badania wniosą więcej informacji dotyczących roli czynnika genetycznego. Niestety, obecnie poza GWA w astmie i w farmakologii, brakuje badań GWA w nietolerancjach na pokarmy [12].

ŚRODOWISKO A GENY W ALERGII POKARMOWEJ

Wiele opracowań, które omawiają problem wzrostu liczby zachorowań na alergię, wskazuje na zmiany zachodzące w środowisku jako ważną przyczynę rozwoju chorób atopowych. Podkreśla się znaczenie licznych zanieczyszczeń przemysłowych i motoryzacyjnych w rozwoju fenotypu alergicznego. W przypadku alergii na pokarmy ekspozycja na dym tytoniowy, alergeny bakteryjne oraz różnego typu dodatki do żywności stanowi ważny czynnik promujący rozwój nietolerancji pokarmowych [45]. Czynniki środowiskowe mogą zmieniać ekspresję genów zarówno w okresie płodowym jak i postembrionalnym. Dzieje się tak między innymi dlatego, że zachodzą zmiany epigenetyczne, które występują głównie na skutek oddziaływania różnych czynników środowiskowych na materiał genetyczny człowieka. Modyfikacja epigenetyczna polega na zmianie ekspresji genów bez ingerencji w ich strukturę. Najczęściej spotykane modyfikacje polegają na „przyczepianiu” grup metylowych do nici DNA, a zwłaszcza do cytozyny, co powoduje powstawanie heterochromatyny, czyli skondensowanej jej postaci, a w konsekwencji dochodzi do zahamowania ekspresji genów tam umiejscowionych. Inny mechanizm oddziaływania czynników środowiskowych na ekspresję genów polega na modyfikacji białek histonowych. W tym przypadku do aminokwasów, takich jak lizyna i arginina znajdujących się w białkach histonowych zostają przyłączane grupy metylowe, acetylowe, fosforanowe, a nawet białko ubikwityna. W miejscach gdzie zaszła modyfikacja dochodzi do zablokowania ekspresji genów w chromatynie zlokalizowanej w danym obszarze histonu [10].

TSDR

Różnicowanie limfocytów dziewiczych w Treg odbywa się z udziałem FOXP3. Analiza genetyczna ujawniła szczególnie interesujący obszar DNA w obrębie FOXP3, który może ulegać modyfikacjom. Obszar ten określany jest jako swoisty, zdemetylowany region (Treg-specific demethylated

region – TSDR). Treg wykazują swoją aktywność i stabilność funkcjonalną jedynie wtedy, gdy TSDR nie ulegnie metylacji. Należy podkreślić, że TSDR jest obszarem, w którym mogą zachodzić regulacje epigenetyczne [44].

Badania oceniające wpływ palenia tytoniu, bądź też ekspozycji na dym tytoniowy przez kobiety w ciąży dowodzą, że dzieci takich matek poza tym, że rodzą się z mniejszą masą, znamienne częściej chorują na astmę oskrzelową [49]. Podobne badania przeprowadzone w Japonii u 1951 dzieci w wieku 3 lat potwierdzają silną asocjację między paleniem tytoniu w ciąży i w okresie wczesnego dzieciństwa przez matki, a występowaniem astmy oskrzelowej u potomstwa [57]. Potwierdzeniem zmian w ekspresji genów są badania Hinza i wsp. [20], którzy badali ekspresję FOXP3 we krwi pępowinowej matek obciążonych chorobami alergicznymi oraz kobiet, które paliły papierosy w ciąży. Autorzy przeprowadzili analizy u 264 par matka-dziecko. Wyniki tych badań dowodzą, że u matek palących, bądź też będącymi biernymi palaczkami, znamienne częściej dochodzi do metylacji TSDR-FOXP3, potomstwo rodzi się z obniżoną liczbą Treg. Natomiast obserwacje zapadalności na choroby alergiczne w ciągu pierwszego roku życia dobitnie wykazują, że konsekwencją ekspozycji na dym tytoniowy jest zwiększona zachorowalność na wyprysk atopowy oraz alergiczne nietolerancje pokarmowe.

Witamina D₃

Czynnik, który często jest rozważany w etiologii alergii pokarmowej to witamina D₃. Minimalne stężenie tej witaminy w surowicy określono na 30 ng/ml, szacuje się, że około jeden bilion ludności wykazuje deficyt D₃. Witamina D₃ budzi zainteresowanie alergologów z tego względu, że poza swoim zasadniczym działaniem na metabolizm wapnia, wywiera znaczący wpływ na układ immunologiczny. Udowodniono modulujące działanie tej witaminy zarówno na odporność wrodzoną jak i nabytą. Większość komórek zaangażowanych w odporność nieswoistą ma receptory witaminy D₃. Uzupełnianie witaminy D₃ powoduje między innymi zwiększoną aktywność Treg [2]. W przypadku astmy oskrzelowej oraz alergicznego nieżytu nosa niedobór kalcytriolu sprzyja rozwojowi tych chorób [51]. Znaczenie witaminy D₃ badano także w aspekcie alergii pokarmowej. Analizę przeprowadzono w północnych rejonach USA u 649 dzieci, u których w dniu urodzenia w surowicy krwi stężenie D₃ wynosiło ≤11 ng/ml. Obserwacje w ciągu pierwszych 2 lat życia badanych dzieci wykazały zwiększoną skłonność do alergii na mleko, jajo oraz orzeszki ziemne, w porównaniu do grupy kontrolnej z wartościami D₃ ≥11 ng/ml. Wykonane jednocześnie badania polimorfizmów 11 genów związanych z wytwarzaniem IgE ujawniły największy związek między deficytem kalcytriolu, a SNP genu kodującego IL-4 [34]. Nadmierną ekspresję genów kodujących IL-4 wykazano również u dzieci z alergią na jaja, mleko oraz orzeszki arachidowe [55].

Kwas foliowy

Kwas foliowy należy do czynników regulujących podziały komórkowe, jest zalecany kobietom ciężarnym w celu prewencji wad ośrodkowego układu nerwowego (bezmózgowie, rozszczep kręgosłupa, przepuklina oponowo-rdzeniowa), a ponadto chroni przed rozwojem niedokrwistości.



Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że kwas foliowy powoduje zmiany epigenetyczne. Jest bowiem donorem grup metylowych, które mogą powodować metylację DNA [11]. Badania przeprowadzone u 628 kobiet, u których oceniano stężenie kwasu foliowego we krwi w trzecim trymestrze ciąży oraz obserwacja noworodków w kierunku astmy oskrzelowej, wyprysku atopowego oraz alergii na jaja, mleko i orzeszki wykazały interesującą zależność między suplementacją kwasem foliowym, a alergiami. Potomstwo kobiet, u których stwierdzano wysokie (>75 nmol/l) oraz niskie (<25 nmol/l) stężenia kwasu foliowego wykazywało zwiększone ryzyko rozwoju chorób alergicznych [13,36]. Wy tłumaczeniem takiego działania kwasu foliowego jest hipermetylacja TSDR w FOXP3 spowodowana kwasem foliowym, co może doprowadzać do nieprawidłowego różnicowania limfocytów Th1, Th2 na korzyść Th2 oraz powodować obniżoną liczbę Treg [46].

Karmienie piersią

Wpływ na zwiększoną ekspresję genów odpowiedzialnych za alergię pokarmową może mieć także karmienie piersią. Sugestię taką wysuwają Hong i wsp. [21] na podstawie badań przeprowadzonych u 739 dzieci karmionych piersią, które porównywali z grupą 231 dzieci, które po urodzeniu nigdy nie korzystały z pokarmu matek. Zaskakujący wynik swoich badań autorzy interpretują polimorfizmem genów kodujących receptor IL12 oraz SNP w genach TLR9 (Toll-like receptor – TLR) zaangażowanego w odpowiedź wrodzoną. W końcowych wnioskach autorzy nadmienają jednak, że wyniki ich badań nie powinny zmieniać obowiązujących zaleceń dotyczących karmienia piersią [21].

Inne czynniki

Jeszcze inne czynniki zwiększające ryzyko rozwoju alergii na pokarmy wykazują badania „EuroPrevall” przeprowadzone w dziewięciu krajach Europy. Opracowanie to wskazuje na starszy (powyżej 35 lat) wiek matki, rozwiązanie ciąży cesarskim cięciem, spożywanie orzeszków arachidowych przez matki karmiące i porę roku porodu jako istotne czynniki, które wpływają na ujawnienie się alergii pokarmowej u dzieci [38].

CZNNIKI HAMUJĄCE ROZWÓJ ALERGII POKARMOWEJ

Dzieci, które urodziły się wiosną lub latem, jak wynika z badań przeprowadzonych w USA, Australii i Korei Południowej rzadziej wykazują objawy alergii na pokarmy we wczesnym dzieciństwie. Obserwacje te tłumaczy się częstszą ekspozycją na promienie UV-B i większą syntezą aktywnej postaci witaminy D₃, która jak już wspomniano ma modulujące działanie na układ immunologiczny [39,58].

Wytwarzanie tolerancji immunologicznej na poszczególne pokarmy, które mogą być potencjalnymi alergenami zależy od okresu życia, w którym włączono je do diety dziecka. Badanie przeprowadzone przez Katza i wsp. [28] na dużej, bo 13 019 grupie dzieci wykazały, że wprowadzanie do żywienia mleka krowiego, już od 14 dnia życia noworodków zapobiega rozwojowi nietolerancji alergicznej na to mleko. Wy tłumaczeniem są badania, które oceniały stężenia poszczególnych swoistych przeciwciał (IgA, IgG1, IgG4 i IgG) przeciwko najważniejszemu alergenom mleka

– β-laktoglobulinie i α-kazeinie u dzieci z IgE-zależną nadwrażliwością na mleko krowie. Okazało się, że wczesne, nawet od czwartego dnia życia, wprowadzanie do pokarmu mleka krowiego zmienia profil wytwarzanych przeciwciał na korzyść IgG4 i w ten sposób dochodzi do blokowania rozwoju tego typu alergii u noworodków [52].

Kolejną, częstą przyczyną reakcji IgE-zależnych u dzieci są białka jaja kurzego. Podobne badania oceniające wpływ wieku, w jakim wprowadzane jest jajo do pożywienia noworodka wskazują na istotne znaczenie wczesnego (między 4 a 6 miesiącem życia) wprowadzania do diety dziecka gotowanego jaja [31].

W prewencji alergii na pokarmy podkreśla się znaczenie witamin, a zwłaszcza witaminy A, która wpływa na prawidłowe dojrzewanie i funkcjonowanie nabłonków przewodu pokarmowego oraz wykazuje działanie modulujące na strukturę układu immunologicznego umiejscowione w przewodzie pokarmowym. Witamina A zwiększa wytwarzanie IgA przez plazmocyty tkanki limfatycznej przewodu pokarmowego. Istotne znaczenie w zapobieganiu alergii mają także: witamina C, cynk, owoce oraz zawarte w warzywach i owocach flawonoidy [40,42].

Wśród czynników, które mogą hamować rozwój alergii na pokarmy wymienia się również dietę zawierającą odpowiednie lipidy. Badania epidemiologiczne wskazują na ryby i tłuszcze pochodzenia rybiego jako ważny czynnik prewencyjny alergii [30]. Szczególnym zainteresowaniem cieszy się związek pochodny omega-3 kwasów tłuszczowych określany jako rezolwina. Wykazano, że rezolwina ma zdolność łączenia się ze swoistymi receptorami umiejscowionymi na komórkach prezentujących antygen (antigen presenting cells – APC) i może hamować NF-κβ. Stwierdzono także, że związek ten może zmieniać aktywność komórek NK [18]. Ogólnie podkreśla się rolę nienasyconych kwasów tłuszczowych w działaniu przeciwzapalnym.

Doniesienia omawiające działanie probiotyków na organizm człowieka podkreślają dobroczynny wpływ na prawidłową florę bakteryjną przewodu pokarmowego, redukcję zachorowań na niektóre nowotwory i stężenia cholesterolu w surowicy krwi, wspomagające działanie w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz zapobieganie zakażeniom *Helicobacter pylori* [27]. Istnieją także doniesienia mówiące o korzystnej roli probiotyków, prebiotyków i synbiotyków w zapobieganiu chorobom alergicznym. Mechanizm działania tych czynników ma polegać na przywracaniu homeostazy nabłonków jelitowych, zwiększaniu wytwarzania i wydzielania IgA modulacji TLR9 oraz stymulacji Treg [17,47].

ROŚLINY TRANSGENICZNE A ALERGIA POKARMOWA

Szybki postęp inżynierii genetycznej obserwowany w ostatnim czasie sprawia, że osiągnięcia tej dziedziny zostają wykorzystywane w produkcji roślinnej, aby zwiększyć wydajność i zminimalizować wpływ niekorzystnych czynników na rośliny uprawne. Rośliny zmodyfikowane genetycznie (genetically modified – GM), zgodnie z danymi za 2010 r. uprawiało około 15,4 mln rolników na 148 mln hektarach w 29 krajach. Natomiast odsetek GM soi wynosił 81, GM bawełny – 64, GM kukurydzy – 29, a rzepaku – 23 [24]. W związku z tym, że możliwa jest ingerencja w genom

roślin, to rysują się możliwości hodowli roślin hipoaergiczy, a szczególnie soi, orzeszków arachidowych, które są częstą przyczyną wstrząsów anafilaktycznych. Należy jednak zauważyć, że we wczesnym dzieciństwie najczęstszymi alergenami są białka zwierzęce (mleko krowie, jaja kurze), natomiast w przypadku alergenów roślinnych bardzo często występują reakcje krzyżowe między pyłkami roślin a warzywami, wreszcie spożywane rośliny zawierają kilka alergenów, które z różną częstością wywołują objawy chorobowe u różnych osób, zatem nie ma możliwości aby metodami inżynierii genetycznej chronić człowieka przed wszystkimi alergenami roślinnymi [16].

PIŚMIENNICTWO

- [1] Amoli M.M., Hand S., Hajeer A.H., Jones K.P., Rolf S., Sting C., Davies B.H., Ollier W.E.: Polymorphism in the STAT6 gene encodes risk for nut allergy. *Genes Immun.*, 2002; 3: 220–224
- [2] Antal A.S., Dombrowski Y., Koglin S., Ruzicka T., Schaubert J.: Impact of vitamin D3 on cutaneous immunity and antimicrobial peptide expression. *Dermatoendocrinol.*, 2011; 3: 18–22
- [3] Bartuzi Z.: Nowe spojrzenie na alergeny pokarmowe. *Alergia*, 2011; 2: 31–37
- [4] Ben-Shoshan M., Harrington D.W., Soller L., Fragapane J., Joseph L., Pierre Y.S., Godefroy S.B., Elliott S.J., Clarke A.E.: Demographic predictors of peanut, tree nut, fish, shellfish, and sesame allergy in Canada. *J. Allergy*, 2012; 12: 858306
- [5] Bhattacharyya N.: Incremental healthcare utilization and expenditures for allergic rhinitis in the United States. *Laryngoscope*, 2011; 121: 1830–1833
- [6] Björkstén B., Clayton T., Ellwood P., Stewart A., Strachan D., ISAAC Phase III Study Group: Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2008; 19: 110–124
- [7] Blanco Quirós A., Arranz Sanz E., Bernardo Ordiz D., Garrote Adrados J.A.: From autoimmune enteropathy to the IPEX (immune dysfunction, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked) syndrome. *Allergol. Immunopathol.*, 2009; 37: 208–215
- [8] Bottema R.W., Kerkhof M., Reijmerink N.E., Koppelman G.H., Thijs C., Stelma F.F., Smit H.A., Brunekreef B., van Schayck C.P., Postma D.S.: X-chromosome Forkhead Box P3 polymorphisms associate with atopy in girls in three Dutch birth cohorts. *Allergy*, 2010; 65: 865–874
- [9] Brown S.J., Asai Y., Cordell H.J., Campbell L.E., Zhao Y., Liao H., Northstone K., Henderson J., Alizadehfar R., Ben-Shoshan M., Morgan K., Roberts G., Masthoff L.J., Pasmans S.G., van den Akker P.C., Wijmenga C., Hourihane J.O., Palmer C.N., Lack G., Clarke A., Hull P.R., Irvine A.D., McLean W.H.: Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011; 127: 661–667
- [10] Christensen B.C., Marsit C.J.: Epigenomics in environmental health. *Front. Genet.*, 2011; 2: 84
- [11] Crider K.S., Yang T.P., Berry R.J., Bailey L.B.: Folate and DNA methylation: a review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role. *Adv. Nutr.*, 2012; 3: 21–38
- [12] Daly A.K.: Using genome-wide association studies to identify genes important in serious adverse drug reactions. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2012; 52: 21–35
- [13] Dunstan J.A., West C., McCarthy S., Metcalfe J., Meldrum S., Oddy W.H., Tulic M.K., D'Vaz N., Prescott S.L.: The relationship between maternal folate status in pregnancy, cord blood folate levels, and allergic outcomes in early childhood. *Allergy*, 2012; 67: 50–57
- [14] Dreskin S.C., Tripputi M.T., Aubrey M.T., Mustafa S.S., Atkins D., Leo H.L., Song B., Schlichting D., Talwar H., Wang Q., Freed B.M.: Peanut-allergic subjects and their peanut-tolerant siblings have large differences in peanut-specific IgG that are independent of HLA class II. *Clin. Immunol.*, 2010; 137: 366–373
- [15] Filipiak-Pittroff B., Schnopp C., Berdel D., Naumann A., Sedlmeier S., Onken A., Rodriguez E., Fölster-Holst R., Baurecht H., Ollert M., Ring J., Cramer C., von Berg A., Bauer C.P., Herbarth O., Lehmann I., Schaab B., Koletzko S., Wichmann H.E., Heinrich J., Weidinger S., GINIplus and LISIplus study groups: Predictive value of food sensitization and filaggrin mutations in children with eczema. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011; 128: 1235–1241.e5
- [16] Goodman R.E., Tetteh A.O.: Suggested improvements for the allergenicity assessment of genetically modified plants used in foods. *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 2011; 11: 317–324
- [17] Gourbeyre P., Denery S., Bodinier M.: Probiotics, prebiotics, and synbiotics: impact on the gut immune system and allergic reactions. *J. Leukoc. Biol.*, 2011; 89: 685–695
- [18] Haworth O., Cernadas M., Levy B.D.: NK cells are effectors for resolution of allergic airway inflammation. *J. Immunol.*, 2011; 186: 6129–6135
- [19] Heimall J., Spergel J.M.: Filaggrin mutations and atopy: consequences for future therapeutics. *Expert Rev. Clin. Immunol.*, 2012; 8: 189–197
- [20] Hinz D., Bauer M., Röder S., Olek S., Huehn J., Sack U., Borte M., Simon J.C., Lehmann I., Herberth G., LINA study group: Cord blood Tregs with stable *FOXP3* expression are influenced by prenatal environment and associated with atopic dermatitis at the age of one year. *Allergy*, 2012; 67: 380–389
- [21] Hong X., Wang G., Liu X., Kumar R., Tsai H.J., Arguelles L., Hao K., Pearson C., Ortiz K., Bonzagni A., Apollon S., Fu L., Caruso D., Pongracic J.A., Schleimer R., Holt P.G., Bauchner H., Wang X.: Gene polymorphisms, breast-feeding, and development of food sensitization in early childhood. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011; 128: 374–381.e2
- [22] Hourihane J.O., Dean T.P., Warner J.O.: Peanut allergy in relation to heredity, maternal diet, and other atopic diseases: results of a questionnaire survey, skin prick testing, and food challenges. *Br. Med. J.*, 1996; 313: 518–521
- [23] Howell W.M., Turner S.J., Hourihane J.O., Dean T.P., Warner J.O.: HLA class II DRB1, DQB1 and DPB1 genotypic associations with peanut allergy: evidence from a family-based and case-control study. *Clin. Exp. Allergy*, 1998; 28: 156–162
- [24] James C.: A global overview of biotech (GM) crops: adoption, impact and future prospects. *G. M. Crops*, 2010; 1: 8–12
- [25] Jarvis D., Newson R., Lotvall J., Hastan D., Tomassen P., Keil T., Gjomarkaj M., Forsberg B., Gunnbjornsdottir M., Minov J., Brozek G., Dahlen S.E., Toskala E., Kowalski M.L., Olze H., Howarth P., Krämer U., Baelum J., Loureiro C., Kasper L., Bousquet P.J., Bousquet J., Bachert C., Fokkens W., Burney P.: Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: The GA2LEN survey in Europe. *Allergy*, 2012; 67: 91–98
- [26] Johansson S.G., Hourihane J.O., Bousquet J., Brujnzeel-Koomen C., Dreborg S., Haahtela T., Kowalski M.L., Mygind N., Ring J., van Cauwenberge P., van Hage-Hamsten M., Wüthrich B.: A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*, 2001; 56: 813–824
- [27] Joneja J.M.: Infant food allergy: where are we now? *J. Parenter. Enteral. Nutr.*, 2012; 36(Suppl.1): 49S–55S
- [28] Katz Y., Rajuan N., Goldberg M.R., Eisenberg E., Heyman E., Cohen A., Leshno M.: Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010; 126: 77–82.e1
- [29] Kennedy A.M.: Food allergy. *Br. Med. J.*, 1936; 1: 869–874
- [30] Klemens C.M., Berman D.R., Mozurkewich E.L.: The effect of perinatal omega-3 fatty acid supplementation on inflammatory markers and allergic diseases: a systematic review. *BJOG*, 2011; 118: 916–925

PODSUMOWANIE

Wzrastająca liczba chorych z nietolerancją pokarmową o etiologii alergicznej skłania do poszukiwania przyczyn takiego trendu epidemiologicznego. Przyczone badania genetyczne wskazują na udział wielu genów zaangażowanych w predyspozycję do alergii pokarmowej. Najnowsze doniesienia wskazują również na modyfikacje epigenetyczne jako istotny element zmiany ekspresji genów zaangażowanych w chorobach alergicznych. Czynniki środowiskowe, takie jak dym tytoniowy, składniki diety człowieka, a zwłaszcza niektóre witaminy mają wpływ na ujawnianie się fenotypu alergii pokarmowej.



- [31] Koplin J.J., Osborne N.J., Wake M., Martin P.E., Gurrin L.C., Robinson M.N., Tey D., Slaa M., Thiele L., Miles L., Anderson D., Tan T., Dang T.D., Hill D.J., Lowe A.J., Matheson M.C., Ponsonby A.L., Tang M.L., Dharmage S.C., Allen K.J.: Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010; 126: 807–813
- [32] Krogulska A., Borowiec M., Polakowska E., Dynowski J., Młynarski W., Wasowska-Królikowska K.: FOXP3, IL-10, and TGF- β genes expression in children with IgE-dependent food allergy. *J. Clin. Immunol.*, 2011; 31: 205–215
- [33] Kusunoki T., Okafuji I., Yoshioka T., Saito M., Nishikomori R., Heike T., Sugai M., Shimizu A., Nakahata T.: SPINK5 polymorphism is associated with disease severity and food allergy in children with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2005; 115: 636–638
- [34] Liu X., Wang G., Hong X., Wang D., Tsai H.J., Zhang S., Arguelles L., Kumar R., Wang H., Liu R., Zhou Y., Pearson C., Ortiz K., Schleimer R., Holt P.G., Pongratic J., Price H.E., Langman C., Wang X.: Gene-vitamin D interactions on food sensitization: a prospective birth cohort study. *Allergy*, 2011; 66: 1442–1448
- [35] Liu X., Zhang S., Tsai H.J., Hong X., Wang B., Fang Y., Liu X., Pongratic J.A., Wang X.: Genetic and environmental contributions to allergen sensitization in a Chinese twin study. *Clin. Exp. Allergy*, 2009; 39: 991–998
- [36] Magdelijns F.J., Mommers M., Penders J., Smits L., Thijs C.: Folic acid use in pregnancy and the development of atopy, asthma, and lung function in childhood. *Pediatrics*, 2011; 128: e135–e144
- [37] Marenholz I., Kerscher T., Bauerfeind A., Esparza-Gordillo J., Nickel R., Keil T., Lau S., Rohde K., Wahn U., Lee Y.A.: An interaction between filaggrin mutations and early food sensitization improves the prediction of childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2009; 123: 911–916
- [38] McBride D., Keil T., Grabenhenrich L., Dubakiene R., Drasutiene G., Fiocchi A., Dahdah L., Sprickelman A.B., Schoemaker A.A., Roberts G., Grimshaw K., Kowalski M.L., Stanczyk-Przyłuska A., Sigurdardottir S., Clausen M., Papadopoulos N.G., Mitsias D., Rosenfeld L., Reche M., Pascual C., Reich A., Hourihane J., Wahn U., Mills EN., Mackie A., Beyer K.: The EuroPrevall birth cohort study on food allergy: baseline characteristics of 12,000 newborns and their families from nine European countries. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2012; 23: 230–239
- [39] Mullins R.J., Clark S., Katelaris C., Smith V., Solley G., Camargo C.A. Jr.: Season of birth and childhood food allergy in Australia. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2011; 22: 583–589
- [40] Nurmatov U., Devereux G., Sheikh A.: Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011; 127: 724–733.e30
- [41] Pałgan K., Bartuzi Z.: Genetic aspects of food allergy. *Post. Dermatol. Alergol.*, 2011; 28: 103–106
- [42] Pałgan K., Bartuzi Z.: The role of flavonoids in asthma. *Post. Dermatol. Alergol.*, 2011; 28: 396–401
- [43] Pastorello E.A., Farioli L., Conti A., Pravettoni V., Bonomi S., Iametti S., Fortunato D., Scibilia J., Bindslev-Jensen C., Ballmer-Weber B., Robino A.M., Ortolani C.: Wheat IgE-mediated food allergy in European patients: alpha-amylase inhibitors, lipid transfer proteins and low-molecular-weight glutenins. Allergenic molecules recognized by double-blind, placebo-controlled food challenge. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2007; 144: 10–22
- [44] Polansky J.K., Schreiber L., Thelemann C., Ludwig L., Krüger M., Baumgrass R., Cording S., Floess S., Hamann A., Huehn J.: Methylation matters: binding of Ets-1 to the demethylated Foxp3 gene contributes to the stabilization of Foxp3 expression in regulatory T cells. *J. Mol. Med.*, 2010; 88: 1029–1040
- [45] Prescott S., Allen K.J.: Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2011; 22: 155–160
- [46] Prescott S.L., Clifton V.: Asthma and pregnancy: emerging evidence of epigenetic interactions in utero. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2009; 9: 417–426
- [47] Prescott S., Nowak-Węgrzyn A.: Strategies to prevent or reduce allergic disease. *Ann. Nutr. Metab.*, 2011; 59(Suppl.1): 28–42
- [48] Robertson C.F., Roberts M.F., Kappers J.H.: Asthma prevalence in Melbourne schoolchildren: have we reached the peak? *Med. J. Aust.*, 2004; 180: 273–276
- [49] Robison R.G., Kumar R., Arguelles L.M., Hong X., Wang G., Apollon S., Bonzagni A., Ortiz K., Pearson C., Pongratic J.A., Wang X.: Maternal smoking during pregnancy, prematurity and recurrent wheezing in early childhood. *Pediatr. Pulmonol.*, 2012 (w druku)
- [50] Sakaguchi S., Miyara M., Costantino C.M., Hafler D.A.: FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system. *Nat. Rev. Immunol.*, 2010; 10: 490–500
- [51] Sandhu M.S., Casale T.B.: The role of vitamin D in asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2010; 105: 191–199
- [52] Savilahti E.M., Saarinen K.M., Savilahti E.: Specific antibodies to cow's milk proteins in infants: effect of early feeding and diagnosis of cow's milk allergy. *Eur. J. Nutr.*, 2010; 49: 501–504
- [53] Sicherer S.H., Furlong T.J., Maes H.H., Desnick R.J., Sampson H.A., Gelb B.D.: Genetics of peanut allergy: a twin study. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2000; 106: 53–56
- [54] Sicherer S.H., Sampson H.A.: Food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010; 125(Suppl.2): S116–S125
- [55] Sicherer S.H., Wood R.A., Stablein D., Burks A.W., Liu A.H., Jones S.M., Fleischer D.M., Leung D.Y., Grishin A., Mayer L., Shreffler W., Lindblad R., Sampson H.A.: Immunologic features of infants with milk or egg allergy enrolled in an observational study (Consortium of Food Allergy Research) of food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010; 125: 1077–1083.e8
- [56] Sun J.D., Linden K.G.: Netherton syndrome: a case report and review of the literature. *Int. J. Dermatol.*, 2006; 45: 693–697
- [57] Tanaka K., Miyake Y.: Association between prenatal and postnatal tobacco smoke exposure and allergies in young children. *J. Asthma*, 2011; 48: 458–463
- [58] Vassallo M.F., Banerji A., Rudders S.A., Clark S., Mullins R.J., Camargo C.A. Jr.: Season of birth and food allergy in children. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2010; 104: 307–313
- [59] Wang W., Hansbro P.M., Foster P.S., Yang M.: An alternate STAT6-independent pathway promotes eosinophil influx into blood during allergic airway inflammation. *PLoS One*, 2011; 6: e17766
- [60] Wasserman S., Watson W.: Food allergy. *Allergy Asthma Clin. Immunol.*, 2011; 7(Suppl.1): S7
- [61] Wildin R.S., Freitas A.: IPEX and FOXP3: clinical and research perspectives. *J. Autoimmun.*, 2005; 25(Suppl.): 56–62
- [62] Zhang Y., Moffatt M.F., Cookson W.O.: Genetic and genomic approaches to asthma: new insights for the origins. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2012; 18: 6–13

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.