

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO - TECHNOLOGICKÁ

Bakalářská práce

2012

Tereza Cochlarová

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO - TECHNOLOGICKÁ

Problematika zkřížené alergie na pyly a potraviny

Bakalářská práce
2012

UNIVERSITY OF PARDUBICE
FACULTY OF CHEMICAL - TECHNOLOGY

The issue of cross-reactive allergy to pollens and
foods

Bachelor thesis
2012

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Tereza Cochlarová**
Osobní číslo: **C09331**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Klinická biologie a chemie**
Název tématu: **Problematika zkřížené alergie na pyly a potraviny**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Vypracujte teoretickou rešerši zabývající se v úvodu alergií jako takovou, dále se zmiňte konkrétně o alergii potravinové a nakonec se zaměřte na problematiku zkřížené alergie.
2. V případě zkřížené alergie uveďte možné typy tohoto onemocnění a detailně popište zkříženou alergii na pyly a potraviny. Zaměřte se na typické projevy a charakteristiku onemocnění a dále pak možnosti diagnostiky a léčby.

Rozsah grafických prací:

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce:

Mgr. Barbora Jankovičová

Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **3. října 2011**

Termín odevzdání bakalářské práce: **22. června 2012**



prof. Ing. Petr Lošťák, DrSc.

děkan

L.S.



doc. RNDr. Zuzana Bílková, Ph.D.

vedoucí katedry

V Pardubicích dne 23. února 2011

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na mou práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne

Tereza Cochlarová

Na tomto místě bych ráda poděkovala vedoucí mé bakalářské práce Mgr. Barboře Jankovičové Ph.D. za trvalý zájem, ochotu a odborné vedení práce. Také bych chtěla poděkovat své rodině za trpělivost a podporu během studia.

Anotace

Práce je věnována alergickým onemocněním se zaměřením na zkřížené alergie potravin – pyly. Příčinou zkřížené reaktivity mezi zdánlivě nesouvisejícími inhalačními a potravinovými alergeny je v tomto případě jejich vzájemná strukturní podobnost. Nejčastější projev potravinové alergie představuje orální alergický syndrom, který u silně reagujících pacientů může končit až život ohrožujícím anafylaktickým šokem. Z důvodu možného předejití těmto závažným komplikacím je zapotřebí správná diagnostika onemocnění. Velký pokrok je pak pozorován především v oblasti léčby ve formě tzv. imunoterapie, která představuje možnou budoucnost léčby alergických onemocnění, avšak u zkřížené alergie je zatím spíše ve fázi výzkumu.

Klíčová slova

Zkřížená alergie, orální alergický syndrom, IgE, homologie alergenů

Annotation

This bachelor thesis is about allergic diseases with focus on cross allergies pollen-food. The cause of cross reactivity in between seemingly not connected inhalation and food allergens is similarity of their structures. Most frequent manifestation of the food allergy is oral allergy syndrome, which can end up in life threatening anaphylactic shock in strongly reacting patients. Because of possible prevention of these grave complications, correct diagnostics of disease is needed. Big progress is observed in so-called immunotherapy, which stands for the possible future of allergic diseases treatment, but in the case of cross allergy, it is still in research phase.

Key words

Cross-allergy, oral allergy syndrome, IgE, homologous allergens

Obsah

Seznam zkratek	10
1. Úvod	13
2. Nežádoucí reakce na potraviny	14
2.1.Potravinová intolerance.....	15
2.2.Potravinová alergie.....	16
3. Prevalence potravinové alergie	16
4. Dědičnost alergické reakce	17
5. Typy alergických reakcí	18
5.1.První typ alergické reakce.....	18
5.1.1.Imunoglobulin IgE.....	18
5.1.2.Role protilátek IgE při obraně organismu.....	19
5.1.3.Mechanismus působení IgE.....	20
5.2.Druhý typ alergické reakce.....	21
5.3.Třetí typ alergické reakce.....	21
5.4.Čtvrtý typ alergické reakce.....	22
6. Potravinové alergený	22
6.1.Struktura alergenů.....	23
6.2.Rozdělení alergenů.....	24
7. Zkřížená alergie	24
7.1.Princip zkřížené alergie.....	25
7.2.Zkřížená alergie potraviny-pyly.....	26
8. Klinické projevy potravinové alergie	29
8.1.Pylově – potravinový syndrom.....	30
8.2.Anafylaxe.....	31
8.3.Komplikace dýchacího systému.....	32
8.3.1.Alergická rýma.....	33
8.3.2.Astma.....	33
8.4.Podráždění očí.....	33
8.5.Kožní projevy.....	34
8.5.1.Atopický ekzém.....	34
8.5.2.Kopřivka a angioedém.....	36
8.6.Problémy trávicího systému.....	37
9. Diagnostika potravinové alergie	38
9.1.Měření specifických protilátek IgE.....	38

9.2.Kožní prick test	41
9.3.Epikutánní testy	42
9.4.Orální expoziční test.....	42
10. Léčba potravinové alergie.....	43
10.1.Eliminační opatření	43
10.2.Specifická alergenová imunoterapie.....	44
11. Závěr	46
12. Seznam literatury	47

Seznam zkratek

ADAM 33	rozvolněná a metaloproteinázová doména proteinu 33 (z angl. disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 33)
Ara h (1-8)	alergeny (1-8) podzemnice olejně (z lat. <i>Arachis hypogaea</i>)
Amb a 6	alergen (6) ambrózie peřenolisté (z lat. <i>Ambrosia artemisiifolia</i>)
Anti-IgE	protilátka proti imunoglobulinu E
Api g 1	alergen (1) celeru řapíkatého (z lat. <i>Apium graveolens</i>)
APC	antigen prezentující buňka (z angl. antigen presenting cell)
Bet v (1-3)	alergen (1-3) břízy bradavičnaté (z lat. <i>Betulla verrucosa</i>)
Bet p (1, 1.01)	alergeny (1, 1.01) břízy bělokoré (z lat. <i>Betulla pendula</i>)
CCD	zkříženě reagující uhlovodanové determinanty (z angl. cross-reactive carbohydrate determinant)
CD	diferenční antigen (z angl. cluster of differentiation)
Cor a 8	alergen (8) lísky obecné (z lat. <i>Corylus avellana</i>)
ELISA	enzymová imunosorbentní analýza (z angl. enzyme-linked immunosorbent assay)
Fab	antigen vázající fragmenty (z angl. antigen-binding protein)
Fc	krystalizující fragment (z angl. crystallizable fragment)
FoxP3	protein P3 regulující T-lymfocyty (z angl. forkhead box P3)
FcεRI	vysokoafinní receptor pro Fc oblast imunoglobulinu E
FcεRII	nízkoafinní receptor pro Fc oblast imunoglobulinu E
Gal d 1	alergen (1) vaječného bílku, ovomucoid (z lat. <i>Gallus domesticus</i>)
GALT	střevní lymfatická tkáň (z angl. gut-associated lymphoid tissue)
GIT	gastrointestinální trakt (z angl. gastrointestinal tract)
Gly m 4	alergen (4) sóji luštinaté (z lat. <i>Glycine max</i>)
ICAM	nitrobuněčná adhezivní molekula (z angl. intracellular adhesion molecule)
IFNγ	interferon gamma
Ig	imunoglobulin
IgA	imunoglobulin A
IgE	imunoglobulin E
IgG	imunoglobulin G

IgM	imunoglobulin M
IL-4	interleukin 4
IL-5	interleukin 5
IL-10	interleukin 10
IL-13	interleukin 13
IU	mezinárodní jednotka (z angl. international unit)
IUIS	Mezinárodní unie imunologických společností (z angl. International union of immunological societies)
kDa	(kilo)Dalton
LTP	bílkovina přenášející tuky (z angl. lipid transfer protein)
MALT	slizniční lymfatická tkáň (z angl. mucosa-associated lymphoid tissue)
Lyc e 3	alergen (3) rajčete jedlého (z lat. Lycopersicon esculentum)
NK buňky	zabíječské buňky (z angl. natural killers)
nsLTP	nespecifický bílkovinný přenašeč tuků (z angl. non-specific lipid transfer protein)
OAS	orální alergický syndrom (z angl. oral - allergy syndrome)
PA	potravinová alergie
PAF	faktor aktivující trombocyty (z angl. platelet-activating factor)
PFS	pylově-potravinový syndrom (z angl. pollen-food syndrome)
PRP	patogenně spřízněný protein (z angl. pathogenesis-related proteins)
RAST	radioalergosorpční test (z angl. radioallergosorbent test)
Pru av 1	alergen (1) třešně obecné (z lat. Prunus avium)
Pyr c 3	alergen (3) hrušně obecné (z lat. Pyrus communis)
rBet v (1-4)	rekombinační alergeny (1-4) břízy bradavičnaté (z lat. Betulla verrucosa)
SAIT	specifická alergenová imunoterapie (z angl. specific allergens immunotherapy)
STAT 6	transduktor (popř. převodník) signálu a aktivátor transkripce (z angl. signal transducer and activator of transcription 6)
TcR	T- buněčný receptor (z angl. T-cell receptor)
TGF β	transformující růstový faktor beta (z angl. transforming growth factor beta)
T_H (1-3)	pomocné T-lymfocyty (1-3) (z angl. T helper cell)
TNF	faktor tumorové nekrózy (z angl. tumor necrosis factor)

VCAM	cévní buněčná adhezivní molekula (z angl. vascular cell adhesion molecule)
VH	těžký řetězec (z angl. heavy chain)
VL	lehký řetězec (z angl. light chain)
WHO	Světová zdravotnická organizace (z angl. World health organisation)

1. Úvod

Imunitní systém každého z nás se vyznačuje především svou jedinečností. K základním vlastnostem tohoto systému patří rozpoznání nebezpečné struktury, která by mohla být potenciální hrozbou pro náš organismus, stejně jako rozpoznávání vlastních či neškodných látek. Schopnost okamžitého rozpoznání nebezpečných signálů pomocí imunitního systému zajišťuje určitou rovnováhu organismu. Ne vždy je však reakce na cizorodou látku adekvátní. Nepřiměřená reakce imunitního systému je pak označována jako alergie či hypersenzitivita.

Alergická onemocnění v dnešní době představují celosvětový problém, který postihuje nejen malé děti, ale i dospělé jedince. Nejčastěji diskutovanou oblastí alergologie je pylová problematika spojená se stále se zhoršujícím životním prostředím. V nejednom článku se právě pylová alergie považuje za základní kámen alergických onemocnění. Nečekaným zjištěním pro mnohé pacienty, trpící respiračními problémy v sezónním období, bývá propuknutí alergie také na potraviny. Ač se zdá být toto propojení nesmyslné, tak právě jednotlivé struktury alergenu pylu a potravin jsou si tak podobné, že ani imunitní systém není schopen mírné odlišnosti ve struktuře rozpoznat, což může následně vést k imunopatologické reakci. Právě podobnost alergenu zdánlivě odlišných druhů stojí za zrodem fenoménu zkřížené alergie.

Zkřížená alergie je v oblasti alergologie a imunologie dobře známou skutečností, a proto se bere v úvahu již při první návštěvě odborného lékaře. Pro laickou populaci je však zkřížená alergie velkou neznámou a běžně velmi málo diskutovanou problematikou i přes skutečnost, že jí trpí stále více lidí.

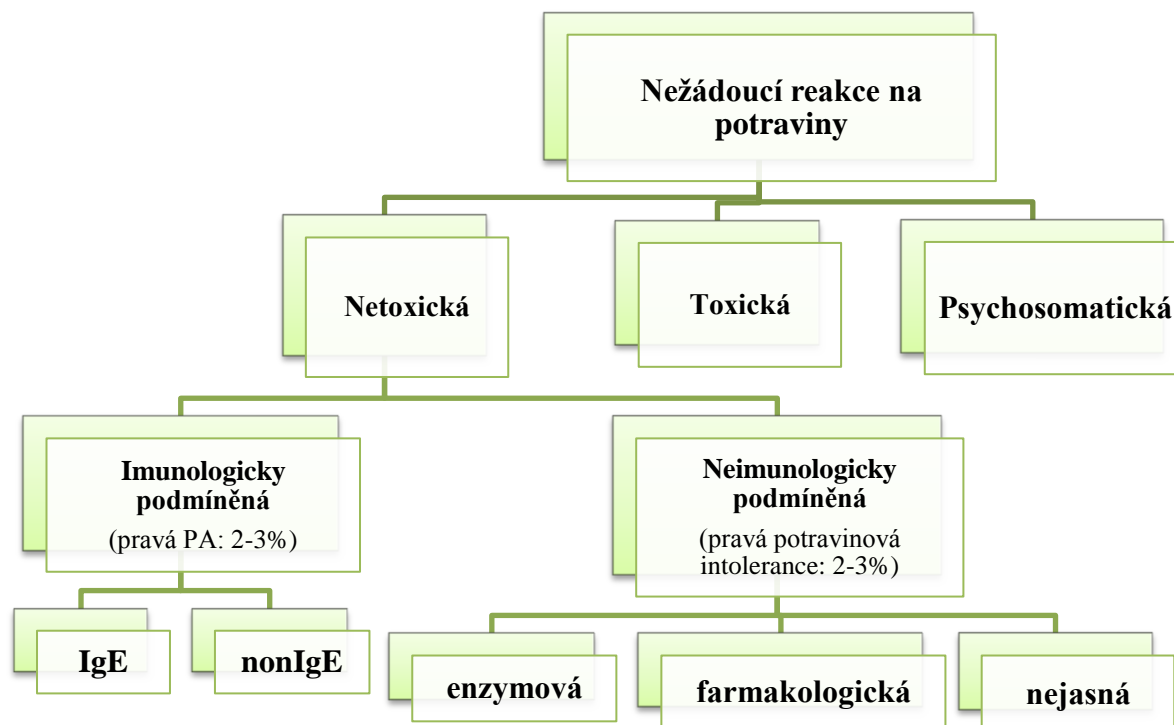
Tato práce je především zaměřená na objasnění základních mechanismů imunitního systému uplatňujících se při alergických onemocněních. Zpracována byla především podstata zkřížené reaktivity, se kterou se může setkat každý z nás. Jednotlivé kapitoly pojednávají nejen o obecně popularizovaných informacích týkajících se projevů alergických onemocnění, ale je zde nastíněna i podrobnější diagnostika alergie s možností efektivnější léčby než je doposud užívána.

2. Nežádoucí reakce na potraviny

Potraviny jsou na celém světě vnímány jako výživa nutná k přežití lidského organismu. Jde především o zdroj energie, díky níž dokáže náš organismus správně fungovat. Při představě na jídlo se zapojují naše podmíněné i nepodmíněné reflexy, které vyvolávají chuť či touhu po soustě dobrého jídla. Samotná úprava potravin a složení jídelníčku však ne vždy odpovídá potřebám lidského organismu, což se v nemalé míře odráží na našem zdravotním stavu. Při nesprávném složení jídelníčku může docházet k rozvoji řady chorob, mezi nimiž jsou například zažívací potíže, hypertenze, ateroskleróza a jiné choroby též spojované s nadváhou. V tomto případě se ze zdroje energie stává nelítostný soupeř.

V dnešní době si mohou již od malička děti vybírat z mnoha jídel, která jsou jim nabízená buď doma, nebo ve stravovacích zařízeních. Mnoho dětí si však po vstupu do školky či školní jídelny buduje odpor neboli averzi k určitým jídlům, která jsou jim nucena. Tato averze je pak většinou provází po zbytek jejich života.

Nejpočetnější skupinu nežádoucích reakcí zastupuje psychogenní averze, neboli psychogenní intolerance, kterou trpí až 20 % populace. Avšak ne vždy se jedná o nechutenství spojované pouze s psychikou jedince. Dnes se můžeme setkat s lidmi, jejichž organismus prokazatelně reaguje na potravu jako na nebezpečnou hrozbu pro organismus. U těchto lidí se po konzumaci určité potraviny projeví nežádoucí reakce organismu v podobě potravinové nesnášenlivosti nebo jako daleko závažnější potravinové alergie.



Obr.1: Shématické znázornění nežádoucích reakcí na potraviny [1]

2.1. Potravinová intolerance

Potravinová intolerance je v některých publikacích označována také jako potravinová nesnášenlivost. Hlavním rozdílem od potravinové alergie je to, že potravinová intolerance nezahrnuje imunitní reakci. Tuto nesnášenlivost bychom mohli definovat, jako obecnou patologickou reakci organismu na opakované požívání potraviny, která se postupem času stane pro organismus toxickou [2].

Důvodem nesnášenlivosti určité suroviny je absence látky nebo skupiny látek, které se v trávicím traktu podílejí na jejím zpracování. Jeden z nejznámějších příkladů je nesnášenlivost mléka na podkladě laktóзовé intolerance – nesnášenlivost mléčného cukru. Za fyziologických podmínek je laktóza štěpena enzymem laktázou na glukózu a galaktózu. Tyto monosacharidy jsou následně rychle vstřebávány do těla, kde dochází k jejich zpracování. Při nedostatku enzymu laktázy však ke štěpení a vstřebávání laktózy nedochází, což se následně projeví nejčastěji osmotickým průjmem [3].

Potravinová intolerance neohrožuje život, spíše je spojena s nežádoucími reakcemi našeho organismu, které negativně ovlivňují naše zdraví. Výsledkem může být netypická

reakce organismu, jako je například zvracení, průjemy, kožní projevy, plynatost, bolesti břicha nebo křeče. Dalšími souvisejícími nepříjemnostmi mohou být zažívací potíže či atopický ekzém. V dnešní době je nejúčinnější prevencí vynechání rizikové potravin z našeho jídelníčku [4].

Potravinová intolerance postihuje přibližně 3 % populace. Stejně tak jako potravinová averze je velice problematicky diagnostikována, protože není možné použít žádné alergicko-imunologické testy [2].

2.2. Potravinová alergie

Pravá potravinová alergie je klinickým projevem přecitlivělosti imunitního systému jedince, kdy dochází k okamžité imunitně zprostředkované reakci, jejímž výsledkem je uvolnění zánětlivých mediátorů jako např. histaminu spolu se vznikem zánětu tkání [5]. Tato reakce je způsobená potravinovými alergeny, které představují složitější bílkoviny o molekulové hmotnosti 5-100 kDa [2]. Podle Dr. Poulsena se rozvíjí pravá potravinová alergie ve dvou po sobě následujících fázích. V první fázi dochází k primární potravinové senzibilizaci vyvolané expozicí potravinového alergenu a v druhé fázi se projevuje specifická odpověď zprostředkována IgE protilátkami s výslednou imunologickou odpovědí [6].

Mechanismy vyvolávající alergickou reakci musí mít imunologický podklad, nicméně pouze za polovinu případů alergické reakce jsou zodpovědné specifické protilátky spadající do třídy imunoglobulinů IgE. Za ostatní projevy alergie jsou zodpovědné non-IgE imunologické mechanismy s účastí imunokompetentních buněk typu T-lymfocytů či eozinofilů. Mezi další látky podílející se na reakci můžeme rovněž zařadit imunokomplexy, antimetabolity či autoprotilátky [2].

3. Prevalence potravinové alergie

Potravinová alergie (PA) představuje v současnosti civilizační chorobu, která postihuje všechny věkové kategorie. V dnešní době se projevuje pravá potravinová alergie přibližně u 6 – 8 % kojenců, 3 – 5 % malých dětí a 2 - 4% dospělých osob [7]. Nejohroženější skupinou náchylnou k propuknutí potravinové alergie představují malé děti, u kterých dochází k opožděnému navození tolerance a postupné maturaci trávicího

traktu. V 80 % až 90 % případů dochází k vyhasnutí PA přibližně do třetího roku života, avšak tito jedinci bývají většinou náchylnější ke vzniku či rozvoji jiného typu alergie. Velmi často dochází k propojení mezi různými typy alergií například po setkání s inhalačními alergeny, kdy se následně rozvíjí alergie na pyly popř. astma [8]. Značně zvýšený počet alergických reakcí je mimo jiné spojován se změnou životního stylu moderní doby a stravovacích návyků.

4. Dědičnost alergické reakce

V celosvětové populaci neustále roste množství genotypů spojených s rizikem vzplanutí alergické reakce, které se dnes vyšplhalo přibližně ke 40 % populace, takto disponovaný jedinec je cílem a nakonec i nositelem možné alergické přecitlivělosti [2]. V některých rodinách existuje určitá genetická predispozice k rozvoji alergií, odborně označovaná jako „atopie“ [8].

Atopie je chápána jako predispozice jedince pro vznik alergie, zatímco pravá alergie je klinickým projevem této dispozice [9]. Atopie se vyznačuje především vrozeným patologickým mechanismem s převahou aktivity pomocných T-lymfocytů 2 ($T_H 2$), které jsou zodpovědné za produkci prozánětlivých cytokinů IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 aj. zajišťujících izotypové přepnutí ve prospěch IgE [8]. Existuje zde spojení s dědičností a zvyšuje se tak možnost vzniku alergie, astmatu, atopického ekzému či alergické rýmy.

Původně genetický výzkum v oblasti alergologie předpokládal existenci konkrétního genu pro rozvoj alergie, avšak tato myšlenka byla po několika letech výzkumu zavržena. Dnešní genetické výzkumy dokazují skutečnost, že genetická predispozice k alergii je nesena na mnoha kandidátských genech a nikoliv na několika konkrétních lokusech chromozomů [7]. Příkladem může být bronchiální astma, u kterého bylo identifikováno více než sto kandidátních genů [9].

Výzkumy zabývající se touto problematikou představují desítky známých genů, které jsou spojeny s alergickým onemocněním a ovlivňují tak jeho projevy i průběh. Takovýmto příkladem může být gen ADAM33. Jeho role je klíčová při vzniku bronchiální hyperreaktivity u astmatiků a prokazatelný je již v embryonálním vývoji [9]. Co se týče potravinových alergií, příkladem může být gen STAT6 - lokus 12q3 nebo gen FOXP3 – lokus XP11.23, který hraje důležitou roli při vývoji a funkci T-regulačních lymfocytů.

Dědičnost alergie lze vysvětlit na příkladu dítěte, jehož jeden rodič je postižen alergií. Jeho riziko propuknutí alergie se pak pohybuje okolo 30 %. Má-li dítě oba rodiče s diagnózou alergického onemocnění, riziko alergie se zvyšuje přibližně na 60 %. Dědičnost této indispozice může být přeskočena i ob jednu generaci [10].

5. Typy alergických reakcí

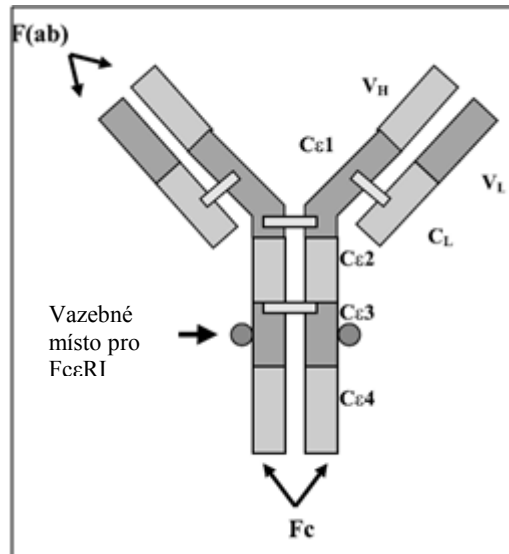
5.1. První typ alergické reakce

I. typ alergické reakce, neboli imunopatologická reakce I. typu (viz Obr. 3), je klasickou alergickou reakcí imunitního systému jedince trpícího potravinovou alergií. Označuje se také jako přecitlivělost časného typu, neboť k reakci dochází velmi rychle po kontaktu s alergenem. Zahrnuje tři základní komponenty – (i) potravinové alergeny, (ii) IgE protilátky, (iii) žírné buňky a basofily [11]. Za běžných podmínek cirkuluje v krvi zdravého jedince nízká koncentrace protilátek IgE, která představuje pouze 0,004 % z celkového množství sérových imunoglobulinů. U alergiků pak dochází k jejich zvýšení.

5.1.1. Imunoglobulin IgE

Imunoglobuliny třídy IgE patří mezi monomery a svou strukturou se podobají imunoglobulinům ostatních tříd. IgE jsou složeny ze dvou těžkých (H) a dvou lehkých (L) řetězců (viz Obr. 2). Propojení mezi jednotlivými řetězci je zajištěno disulfidickými můstky. Jedinečnou vlastností IgE je přítomnost konstantní části těžkého řetězce (Cε3), která představuje vazebné místo pro vysokoafinní receptor IgE, FcεRI [12]. Receptory FcεRI jsou lokalizovány zejména na buněčné membráně krevních basofilů a žírných buněk. Množství vazebných receptorů na těchto buňkách se pohybuje v řádech tisíců a jejich vysoká afinita zajišťuje vznik vazby, již za velice nízkých koncentrací IgE. Na rozdíl od eozinofilů či monocytů, které z důvodu přítomnosti nízkoafinních Fc-receptorů (FcεRII = CD23) vyžadují pro vznik vazby vysoké koncentrace IgE [13].

Další vazebná místa představují variabilní domény (VH a VL), tato specifická místa, též známá jako Fab, slouží ke specifickému navázání alergenů [12].



Obr. 2: Struktura imunoglobulinu IgE [12]

5.1.2. Role protilátek IgE při obraně organismu

Zahájení obranného mechanismu v podobě alergické reakce je započato vniknutím alergenu a rozeznáním jeho nebezpečné struktury prostřednictvím imunitního systému. Tímto je zahájena alergická kaskáda produkce a vazby imunoglobulinu IgE.

Přítomný alergen je prezentován na povrchu antigen prezentujících buněk (APC), jakými mohou být například makrofágy, dendritické buňky či jiné. Pomocí TcR receptoru na povrchu T-lymfocytů dochází k rozpoznání nebezpečné struktury a naivní T-lymfocyty se diferencují především v subtyp T_H2 . Následně dochází k uvolnění cytokinů, mezi které patří především IL-4, IL-5 a IL-13.

Pro samotnou produkci protilátek typu IgE je nutná transformace B-lymfocytů do plazmatických buněk, která je podmíněna dvěma různými signály. První signál je poskytnut pomocí IL-4 a IL-13. Druhý signál je v podobě interakce mezi komplexem antigen-CD40 na povrchu B-lymfocytu a ligandem CD40L na povrchu T-lymfocytu [12].

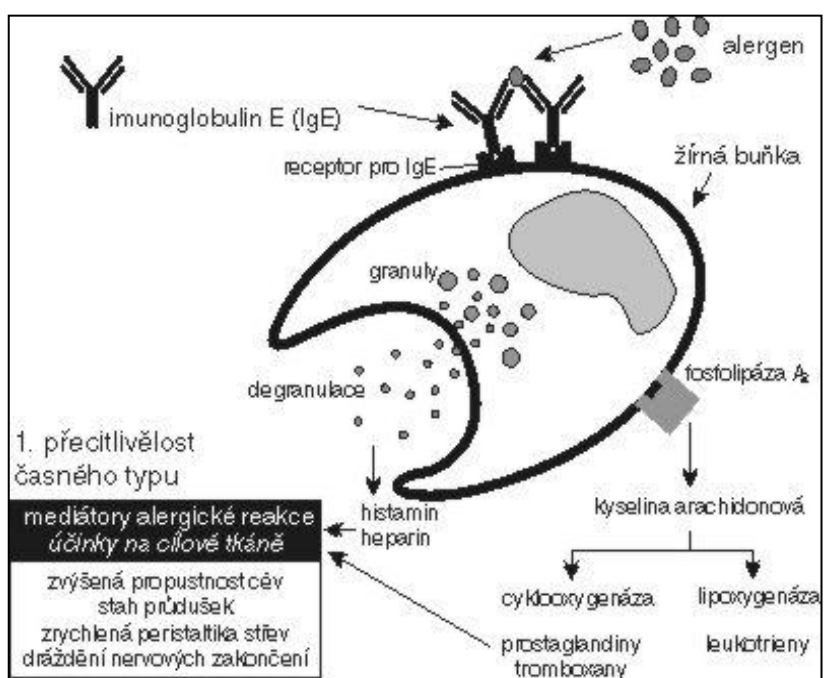
Důležitá je regulace produkovaných protilátek třídy IgE zajišťovaná kontrolou pomocí faktoru řídicího glykosylaci a faktoru, který má obdobnou strukturu jako FcεRII a má možnost navázání na protilátky IgE, a proto je v některých případech nazýván, jako sérový antigen CD23. Při poškození regulačního mechanismu dochází často k nekontrolovatelné transformaci B-lymfocytů, působením jindy neškodného antigenu. Vznikající plazmatické buňky následně produkují velké množství specifických protilátek

typu IgE a z doposud neškodného antigenu se stává nebezpečný alergen startující rozsáhlou imunologickou odpověď organismu [12].

5.1.3. Mechanismus působení IgE

Při prvním setkání s alergenem dochází nejprve k tvorbě již zmíněných specifických protilátek IgE a k jejich navázání na vysokoafinní Fc-receptory, tzv. senzibilizaci [13]. Zatímco volné imunoglobuliny IgE mají v séru velice krátký poločas rozpadu, který činí přibližně 2-3 dny, navázané IgE protilátky na žírných buňkách přetrvávají v organismu až 12 týdnů [12]. Tyto citlivé komplexy (IgE-žírné buňky) vyčkávají v organismu na další střetnutí se stejným alergenem.

Po druhém setkání se specifickým alergenem dochází k jeho přímému navázání na specifické protilátky IgE, které jsou v komplexu s žírnými buňkami (viz Obr. 3). Dochází k propojení neboli přemostění, sousedních imunoglobulinů IgE, které jsou zakotveny na receptorech FcεRI [12]. Výsledkem je propojení dvou či více receptorů, které společně putují k pólu buňky, kde vytvářejí tzv. čepičku neboli „capping“. Pohybem spojených receptorů je pravděpodobně spuštěna samotná aktivace žírných buněk. Následně dochází k uvolnění a tvorbě mediátorů v podobě histaminu, prostaglandinů, leukotrienů, cytokinů, chemokinů a jiných látek ovlivňujících okolní tkáň včetně jejich funkce [14].



Obr. 3: Shématické znázornění mechanismu alergické reakce I. typu [15]

5.2. Druhý typ alergické reakce

II. typ alergické reakce neboli reakce cytotoxická není v případě potravinových alergií uplatňována. Této imunopatologické reakce se účastní protilátky typu IgG a IgM, které působí prostřednictvím aktivace komplementu nebo způsobují reakci závislou na protilátkové buněčné cytotoxicitě. Fagocyty a NK-buňky prezentují na svém povrchu Fc-receptory, na které mohou být navázány Fc-fragменты protilátek IgG. Imunitní systém následně reaguje na tyto buňky cytotoxickými mechanismy.

Nejčastějším příkladem je transfúzní reakce, kdy dochází k tvorbě protilátek proti alelickým formám některých povrchových antigenů přítomných na membráně erytrocytů, trombocytů popř. leukocytů. Výsledkem je porucha membrány buněk a jejich následná destrukce [16].

5.3. Třetí typ alergické reakce

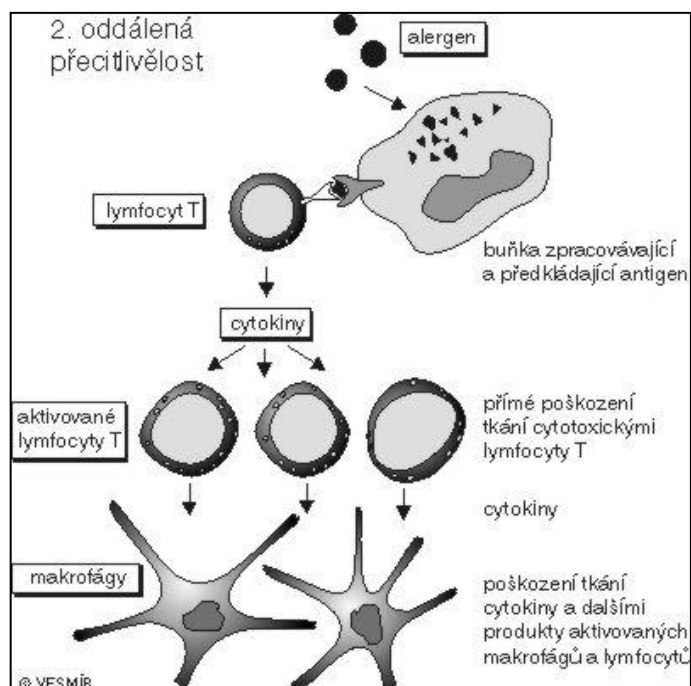
III. typ imunopatologické reakce, též nazýván jako imunokomplexový typ reakce, je způsoben tvorbou imunokomplexů složených z protilátky a antigenu [17]. K tomu, aby došlo k tvorbě imunokomplexů, musí být v séru dostatečné množství protilátek, a proto tato reakce trvá asi 10-14 dní [16]. Na rozdíl od reakce I. typu se zde setkáváme se zvýšeným množstvím protilátek IgG, což souvisí se zvýšenou konzumací alergenu [5]. V závislosti na zvýšeném počtu vytvořených imunokomplexů může docházet na místo jejich fagocytózy k nepříznivému ukládání imunokomplexu do tkání.

Imunokomplexy se mohou vázat na Fc-receptory fagocytů nebo se podílejí na aktivaci komplementu. Za pomoci neutrofilů a žirných buněk dochází během reakce k tvorbě zánětu [16]. Spouštěčem klasické cesty komplementového systému představuje vazba Fc částí imunoglobulinu IgG, který je součástí imunokomplexu a rozpoznávací komponenty klasické cesty C1q. Postupně dochází k aktivaci komponent C1r, C1s a spuštění klasické cesty rozštěpením C4. Terminálním produktem je generace C3 a C5 konvertázových enzymů, které zprostředkovávají tvorbu prozánětlivých C3a a C5a anafylotoxinů. Ty následně katalyzují tvorbu komplexu C5-9 zodpovědného za destrukci buněčných membrán [18].

5.4. Čtvrtý typ alergické reakce

IV. typ alergické reakce popř. oddálená přecitlivělost se vyskytuje i v případě potravinových alergií. Jedná se o lokální typ zánětlivé reakce zprostředkované T_{H1} buňkami, makrofágy popř. monocyty nikoliv však protilátkami typu Ig. Reakce se objevuje během 25-72 hodin po styku s alergenem. Časová prodleva reakce je způsobená nutností migrace T_{H1} buněk a makrofágů do místa expozice. Následně dochází k vzájemné stimulaci prostřednictvím $IFN-\gamma$, který je vylučován T_{H1} buňkami a jeho úkolem je aktivace makrofágů [16]. Schematické znázornění viz Obr. 4 [15].

Alergické reakce typu I, II, III jsou řazeny mezi humorální typy reakcí, kdežto alergická reakce IV. typu představuje reakci buněčnou.



Obr. 4: Shématické znázornění oddálené přecitlivělosti [15]

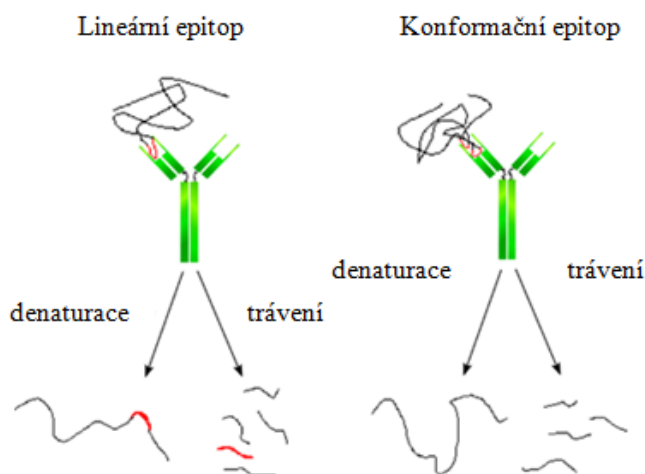
6. Potravinové alergeny

Potraviny obsahují značné množství proteinů, z nichž pouze malá část odpovídá označení potravinový alergen, který dokáže vyvolat imunologickou odpověď [6]. Mezi nejběžnější potraviny obsahující potravinové alergeny patří mléko, vejce, ryby, sója,

arašídý, stromové ořechy, pšenice, koryši či měkkýši. Těchto osm běžných surovin vyvolává přes 90 % všech alergických reakcí u pacientů trpících potravinovými alergiemi.

6.1. Struktura alergenů

U proteinů je důležitá samotná sekvence aminokyselin v jednotlivých polypeptidech včetně jejich prostorového uspořádání – tj. lineární či konformační struktura (viz Obr. 5). Klíčovou roli v senzibilizaci hraje pouze několik aminokyselin v přibližném počtu 5-10. Tyto malé úseky polypeptidového řetězce označujeme jako epitopy, proti kterým je namířena variabilní část imunoglobulinu IgE [2]. Některé termolabilní alergeny však mohou být konzumovány i vnímavými osobami, aniž by způsobily nežádoucí reakci. Důvodem je zde průmyslová nebo tepelná úprava suroviny, která obsahuje konformační uspořádání nebezpečného epitopu. Příkladem může být jablko nebo kořenová zelenina, kdy během tepelné úpravy dochází ke ztrátě antigenní povahy alergenu [19]. Na světě však existuje i řada rizikových alergenů obsahujících lineární epitopy, které se vyznačují vysokou odolností vůči tepelnému zpracování, nízkému pH či enzymatickému zpracování a jedinou ochranou před nimi je jejich úplná absence v jídelníčku [20].



Obr. 5: Shématické znázornění interakce mezi protilátkou s lineárním epitopem a protilátkou s konformačním epitopem. Lineární epitopy jsou spojité a velmi krátké, vyznačují se schopností vazby s protilátkou i po denaturaci. Konformační epitopy nejsou schopny po denaturaci vytvořit vazbu s protilátkou[21].

Alergeny se označují podle alergenní nomenklatury WHO/IUIS, a to pomocí písmen a čísel. Většina označení vychází z latinských názvů a číslo označuje pořadí známých alergenů jednotlivých druhů [22].

Mezi nejznámější alergeny patří Ara h 1-7 (*Arachis hypogaea*). Alergen Ara h 1 představuje majoritní alergen burského oříšku, který je vysoce stabilní a odolává i proteolytickému štěpení, stává se tak na pozici proanafylaktické látky [22]. Významným inhalačním alergenem je Bet v 1 (*Betula verucosa*), jde o hlavní alergen břízy. V mírném pásu Evropy je alergen Bet v 1 hlavní příčinou pylové alergie a zároveň vykazuje 64% homologii s alergenem Mal d 1, hlavním alergenem jablka. Tato homologie alergenu může vést k přecitlivělosti na potraviny [23]. Oba tyto alergeny jsou však termolabilní a snadno podléhají proteolýze. Většinou způsobují „pouze“ lokální příznaky typické pro orální alergický syndrom [22]. Jednotlivé alergeny jsou k nalezení na stránkách (www.allergen.org).

6.2. Rozdělení alergenů

Potraviny nebo rostliny vyvolávající alergickou reakci obsahují ve většině případů několik epitopů vyvolávajících alergickou reakci, avšak ne všechny mají stejně velký význam. Lidé trpící PA nereagují proti všem alergenům obsaženým v dané surovině, což vede k rozdělení potravinových alergenů na hlavní (majoritní) a vedlejší (minoritní) [24].

Hlavní alergeny jsou definovány, jako látky rozpoznávané IgE protilátkami u více než 50 % alergických pacientů, u nichž způsobují klinické projevy [25]. Příkladem může být nejdůležitější alergen břízy Bet v 1 nebo alergeny burského oříšku Ara h 1 a 2 [22].

Vedlejší alergeny nejsou látkami méně významnými, jak by mohl naznačovat jejich název, ale potencují tvorbu protilátek IgE pouze u 5-20 % alergiků. Tyto alergeny způsobují menší část vyvolaných reakcí, avšak mohou se vyznačovat určitou homologií s alergeny hlavními.

7. Zkřížená alergie

Objev zkřížené reaktivity se stal významným klinickým fenoménem, který posunul diagnostiku alergických onemocnění na vyšší úroveň. Možnost propojení zdánlivě nesouvisejících alergických onemocnění sebou přinesla přesnější klinické zhodnocení stavu pacienta, což výrazně přispělo k zlepšení jeho zdravotního stavu.

7.1. Princip zkřížené alergie

Podstata zkřížené alergie je skrytá v podobnosti odborněji řečeno homologii epitopů, které jsou společné pro druhově odlišné bílkoviny [2]. Ve většině případů se jedná o ochranné či zásobní proteiny rostlin důležité pro jejich růst a obranu před nepříznivými vlivy vnějšího prostředí včetně parazitů a mikroorganismů. Odhadem postačuje pouze 50% shoda aminokyselinových sekvencí k existenci zkřížené reaktivity. Ideální je však 70 – 80% homologie, která zajišťuje přítomnost totožných epitopů. Pokud je podobnost tak blízká až totožná, pak se nemusí jednat o homologii, ale o existenci tzv. panalergenů či isoalergenů [22].

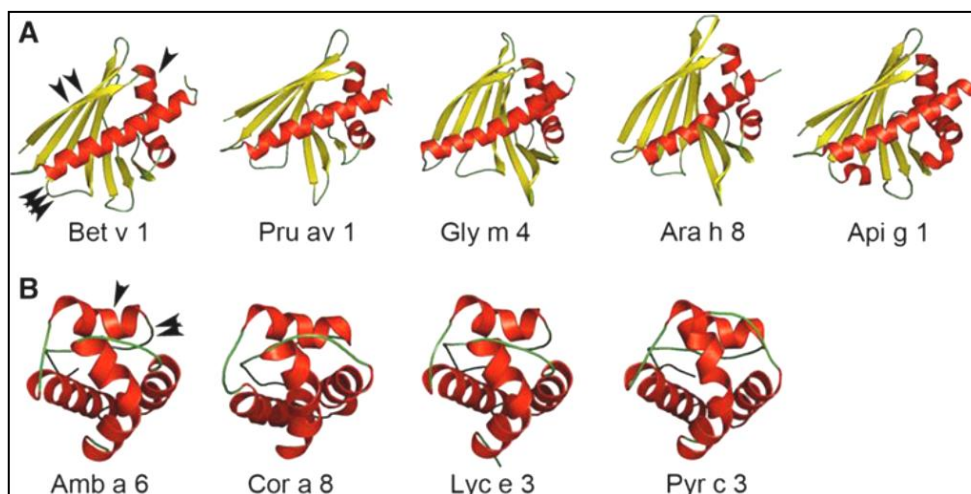
Panalergen je velice častým původcem vzniku zkřížené alergické reakce v důsledku vysoké podobnosti mezi sekvencemi aminokyselin zdánlivě rozdílných alergenů. Při výskytu homologie přibližně nad 80% už mluvíme o tzv. panalergenech [22]. Detailně prostudovány jsou tři významné panalergeny, mezi které patří profilin, trombomyozin a lipid transfer protein-LTP.

Isoalergeny se vyznačují téměř totožnou molekulární strukturou [26]. V literatuře je isoalergen rovněž označován jako polymorfní forma alergenu. Příkladem je isoalergen hlavního alergenu břízy (Bet p 1), který je označen jako Bet p 1.01 [27]. Isoalergeny lze využívat i při speciální imunoterapii, jenž využívá vlastnosti snížené kapacity vazby IgE za současné stimulace T-lymfocytů. Tato vlastnost isoalergenu je využívána při přípravě modifikovaných forem alergenu, kdy prostřednictvím záměny sekvence aminokyselin lze potlačit nežádoucí účinek alergenu a současně posílit stimulační efekt na T-lymfocyty [26].

Cílem výzkumu zkřížené reaktivity však není pouze detekce společných sekvencí aminokyselin v alergenech, ale velice často je zkoumána i jejich terciární struktura. V některých studiích se objevují informace o zkřížené reaktivitě různých rostlinných druhů právě v závislosti na prostorové struktuře, i navzdory nízké shodě mezi sekvencemi aminokyselin. Z těchto důvodů vznikla hypotéza o vzniku zkřížené reaktivity mezi alergenovými proteiny bez ohledu na primární sekvenci. Testování pro potvrzení této hypotézy proběhlo s použitím proteinů - Bet v 1/PRP 10 a nsLTP.

Přesná znalost 3D struktury představuje znatelnou výhodu k pochopení zkřížené reakce mezi alergeny. Pro objasnění a sestavení 3D struktury alergenu bylo použito mnoho diagnostických a výpočetních technik, díky nimž byly nalezeny shodné ohyby či zlomy ve strukturách některých studovaných alergenů (viz Obr. 6). Díky těmto shodám v 3D

strukturách obsahujících shodné epitopy dochází k jasnějšímu průkazu homologie alergenů [28].



Obr. 6: Ukázka 3D struktur vybraných alergenů patřících do skupiny Bet v 1 a nsLTP. Struktury ukazují typické alfa/beta rýhy zodpovědné za zkříženou reaktivitu mezi příbuznými i jinými druhy. Sekundární struktura alfa-helixu je označena jednou šipkou, beta-list dvojitou šipkou a smyčka či otočka šipkou trojitou. První řádek obsahuje pylový alergen Bet v 1, Pru av 1 (ovocný alergen švestky), Gly m 4 (alergen luskovin), Ara h 8 (alergen ořechů popř. semen) a Api g 1 (alergen obsažen v zelenině např. celeru). Sdílené strukturální rysy v druhém řádku jsou složeny ze čtyř alfa-helixů označených jednou šipkou a stabilizované čtyřmi disulfidickými můstky označenými dvojitou šipkou. nsLTP proteiny zahrnují pylový alergen Amb a 6, alergen ovoce Pyr c 3, alergen ořechů/semín Cor a 8 a alergen zeleniny Lyc e 3 [28].

7.2. Zkřížená alergie potravin-pyly

Zkřížená alergie vysvětluje i propojení zdánlivě nesouvisejících inhalačních a potravinových alergií. Homologie hlavních ale i vedlejších alergenů mezi jednotlivými pylovými a potravinovými druhy je překvapující. Před vznikem zkřížené reaktivity dochází ve většině případů nejprve k projevu pylové alergie. Primárně se tvoří protilátky IgE proti inhalačním alergenům a teprve po několika letech dochází k rozvoji potravinové alergie a projevu zkřížené alergie potravin – pyly [29].

Mezi nejznámější proteiny zodpovědné za zkříženou reakci potravin-pyly patří PR-proteiny („pathogenesis-related proteins“), profiliny a LT-proteiny („lipid transfer proteins“) [12, 31] PR - proteiny představují ochranné a obranné bílkoviny obsažené v řadě rostlin. Především se jedná o alergeny obsažené v ovoci a zelenině [22]. Do této skupiny proteinů je zařazeno celkem 14 skupin s vlastnostmi potenciálních alergenů [28].

Tyto homologní alergeny obsahují přibližně 153-160 aminokyselin a jejich molekulová hmotnost se pohybuje okolo 16-17 kDa [22].

Významná skupina látek zodpovědná za zkříženou reaktivitu potravin – pyly je PRP – 10 Bet v 1. Bet v 1 je hlavním alergenem břízy a jeho prevalence u břízových alergiků je až nad 90 %. Tento homologní protein je termolabilní, snadno podléhá proteolýze a obvykle vyvolává lokální příznaky typické pro orální alergický syndrom [22].

Shoda sekvence aminokyselin alergenu břízy a různých rostlinných potravin se pohybuje od 37 % až do 67 % s vyšší převahou ovoce. Příkladem shody může být jablko, hruška, třešeň či meruňka, které vykazují homologii od 58 – 60 % na rozdíl od celeru, mrkve a petržele, které se vyznačují shodou 38 – 40 %. Nejvyšší homologie 67 % je zastoupená alergenem lískového ořechu označovaného Cor a 1.04. Tyto shody jsou velice často považovány za příčinu zkřížené alergie [22].

Při studiu homologie alergenu Bet v 1 a Mal d 1, který je hlavním alergenem jablka byla zjištěna 64% podobnost, což by mělo svědčit o zkřížené reaktivitě s projevem klinických příznaků, avšak ne u všech pacientů se projevila klinická reakce na jablko. Vysvětlení této skutečnosti objasnil ve své studii Klingmayer a spol. a to tak, že se jedná o důsledek vazby variabilní části IgE protilátky na odlišný epitop uvnitř alergenu Bet v 1 [30].

LTP neboli bílkoviny přenášející tuky, jejichž hlavním úkolem je antimikrobiální účinek a přenos fosfolipidů z lysozomů na mitochondrie, jsou také významnými alergeny vyskytující se např. v jablkách, hruškách, švestkách, třešních aj., přičemž jejich nejvyšší koncentrace je obsažena ve slupce, která je mnohdy považována za nejzdravější část ovoce. LTP jsou také častou příčinou potravinové alergie s absencí inhalační alergie. Nebezpečí těchto proteinů tkví i v jejich vysoké termostabilitě či zvýšeném riziku anafylaxe [23].

Profiliny jsou významnými bílkovinnými monomery, jenž se vážou na aktin. Jedná se o významné bílkoviny stromů, trav a plevelů, které způsobují senzibilizaci u přibližně 20 % pylových alergiků. Samotná přecitlivělost na profiliny je zodpovědná za řadu alergických reakcí na pylové i potravinové alergeny. Jedním z nejznámějších profilinů je alergen břízy s označením Bet v 2, který je častou příčinou vzniku OAS po požití hrušky, jablka, celeru či mrkve v syrovém stavu. Pacienti s diagnostikovanou alergií právě na trávy velice často reagují i na mrkev a celer v důsledku podobnosti mezi již zmíněnými profiliny [23].

Alergeny břízy jsou považovány za jednu z nejčastějších příčin zkřížené reaktivity. Mezi nejčastější alergeny zodpovědné za vznik tohoto alergického onemocnění patří: Bet v 2, Bet v 5, Bet v 6 aj. U těchto alergenů byla prokázána tvorba protilátek přibližně u 10 – 35 % pacientů [31]. Bet v 2 je zásadním alergenem břízy, jehož homologie je obecně velmi vysoká, což ho řadí na úroveň panalergenů. Jeho podobnost s alergeny jablka, hrušky, celeru, rajského jablka, banánu, pepře a jiných se pohybuje okolo 70 – 80 % [22]. Pacienti senzibilizovaní na tuto bílkovinu mají po požití uvedených potravin ve většině případů problém s orálním alergickým syndromem [30].

Počet osob trpících alergií na břízu v posledních patnácti letech stoupá a tím stoupá i počet alergiků trpících zkříženou pylově - potravinovou alergií, syndrom bříza – lískový ořech – celer popř. ovoce [31, 35].

Zkřížená reaktivita pelyňek – bříza – celer je jedním z dalších velice častých syndromů vyskytujících se ve střední a severní Evropě [30]. Tento syndrom postihuje osoby trpící primárně bylinnou pylovou alergií (s převahou pelyňku) nebo alergií travní [22]. Přehled nejčastěji rozšířených alergií typu potravin-pyly je uveden v Tab. 1.

Aktuální jsou tzv. CCD alergeny (cross-reactive carbohydrate determinant), neboli zkříženě reagující uhlovodanové determinanty, které dokážou indukovat vznik protilátek IgE. Tyto karbohydráty jsou součástí glykoproteinů obsažených v zelenině - celeru, rajčatech, arašidech nebo bramborách. Nacházejí se také v pylu ambrozie, bojínku nebo břízy [30]. Až u pětiny pylových alergiků byla prokázána senzibilizace na rostlinné glykoproteiny. Jedná se o velice diskutabilní oblast v problematice zkřížené alergie, protože problémem řady glykoproteinů je, že obsahují pouze jedno sacharidové místo určené pro vazbu na protilátku IgE, což znemožňuje aktivaci žirných buněk či basofilů. Tento problém se však týká pouze některých glykoproteinů [22,34]. Zda mají schopnost tyto alergeny vyvolat klinické příznaky je stále ve fázi výzkumu [30].

Tab. 1: Přehled nejčastěji rozšířených alergií typu potravin-pyly (převzato z [33])

Základní alergie	Zkřížené reakce časté	Zkřížené reakce možné
bříza, líska, olše	jablko, broskev, nektarinka, třešně kiwi lískový ořech, vlašský ořech mrkev, celer brambory (syrové)	hruška, švestka, meruňka banán, pomeranč paraořech, kešu, pistácie, mandle petržel koření – kmín, kopr, fenykl, anýz sója
pelyněk	kořenová zelenina	koření – kmín, fenykl, anýz heřmánek latex (kaučuk, guma)
trávy (čeled' lipnicovité)	mouky (žito, pšenice, ječmen) rajské jablíčko	kukuřice, rýže, proso
ambrozie	meloun banán	slunečnice
latex (kaučukovník)	kiwi banán avokádo papája jedlé kaštiny	mango a ananas
sója	hrášek	arašidy čočka, fazole, boby
mléko kravské	kozí, ovčí (minimálně v 50 %)	kobylí mléko hovězí maso (5 %)
vejce-bílek	vajíčko – žloutek křepelčí i jiná vejce	drůbeží maso (5 %) peří mnoha ptáků
mořské ryby	sladkovodní ryby	
korýši	měkkýši	roztoči

8. Klinické projevy potravinové alergie

Citlivost každého organismu je jedinečná a během života dochází k postupnému vývoji imunitního systému, s čímž souvisí i lokalizace či míra projevu alergické reakce. U pacientů s diagnostikovanou potravinovou alergií se mohou vyskytovat zdravotní potíže v různých lokalitách o různé intenzitě.

Malé děti mají nejčastěji problémy s kožními projevy, které postihují přibližně 1/2 dětí trpících potravinovou alergií. Další velice závažné příznaky alergické reakce se týkají postižení trávicího traktu (až 2/3 všech reakcí) a respiračního systému (1/3 projevů).

V dospělosti se většina klinických projevů PA přemísťuje do horní části trávicího traktu, kde bývá vstupní bránou pro potraviny dutina ústní [2]. Jedním z nejčastějších projevů je orální alergický syndrom. Navíc u osob trpících zkříženou PA potraviny – pyly jsou velmi časté i sezónní problémy respiračního systému a dermatologické obtíže, které bývají problémem celoročním.

8.1. Pylově – potravinový syndrom

Pylově – potravinový syndrom (PFS) neboli orální alergický syndrom (OAS) je velkým problémem postihujícím zejména adolescentní a dospělé pacienty trpící pravou potravinovou alergií nebo zkříženou alergií potraviny – pyly. Vyskytuje se až u 70 % pacientů trpících alergií na pyl a sennou rýmou [35]. Nejčastější příčinou vyvolávající OAS je konzumace potravin rostlinného původu v syrovém stavu.

První příznak spojovaný s OAS byl popsán u pacienta alergického na pyl břízy (Bet v 1) po požití ovoce či zeleniny, které nebyly nijak tepelně upraveny. V souvislosti s tímto poznatkem došlo k propojení dvou zdánlivě odlišných alergií a studování možností zkřížené reaktivity mezi alergeny [30].

U většiny pacientů trpících OAS dochází bezprostředně po požití rizikové potraviny k otoku, jemnému brnění či svědění rtů, po kterém následuje svědění oropharyngu. Může docházet ke vzniku angioedému sliznice dutiny ústní, jazyku, patra nebo hrdla. Nežádka se vyskytují i poruchy polykání a tvorba aftů [2,30]. V některých případech se objevuje svědění zvukodů a pálení či svědění očí. Inhalační dráždivost se také projevuje kýcháním a spuštěním vodnaté rýmy [35]. Ne vždy se však jedná o důsledek přímého požití rizikové potraviny. V některých případech dochází k podráždění ústní sliznice, kůže, očí i dýchacích cest při samotném zpracování rizikových potravin, jako je například loupání, strouhání nebo krájení.

Pylově - alergický syndrom vzniká po požití potraviny, která obsahuje alergen (epitop), který je vnímán organismem jako cizí či nebezpečný a následně dochází k rozvoji již popsané alergické reakce. V imunitním systému dochází k selhání protizánětlivých mechanismů resp. selhání orální tolerance.

Orální tolerance zabraňuje u zdravých jedinců vzniku zánětlivých procesů a umožňuje toleranci řady alergenů, které mohou u vnímavých osob způsobovat nežádoucí reakce. Významnou úlohu zde splňují dendritické buňky, kdy je vlastní mechanismus

orální tolerance realizován inhibičně působícími lymfokiny především TGF β a IL-10, které patří mezi protizánětlivé cytokiny a aktivně tlumí, až zastavují imunologickou odpověď [36].

Mezi látky způsobující zmíněné projevy OAS patří především histamin, různé enzymy, chemotaktické faktory a nově se tvořící prostaglandiny, leukotrieny a destičky aktivující faktor (PAF). Tyto látky jsou patofyziologickým podkladem klinických potíží pacienta [3]. Ve většině případů postižený jedinec po požití prvních soust rizikové potraviny vyvolávající nepříjemné pocity spojené s OAS přestane danou potravinou konzumovat a příznaky během krátké doby několika minut vymizí.

Příznaky se objevují během celého roku, avšak výraznější bývají v průběhu pylových sezón [30]. Typické potraviny vyvolávající OAS se však liší i v závislosti na zeměpisném rozložení státu. Nejčastějšími plody spouštějícími OAS u nás jsou jablka, švestky, celer, brambory, mrkev, mandle, arašidy a lískové ořechy. Zmíněné druhy potravin se vyznačují homologií s alergenem břízy, která hojně roste na našem území. U 50 – 70 % pacientů trpících alergií na břízový pyl dochází k projevu OAS [38].

Jedním z největších rizik spojeným s OAS, u vysoce přecitlivělých pacientů, je anafylaktický šok, který je doprovázen vysoce bouřlivou reakcí imunitního systému, která může končit i smrtí. Ve vzácných případech byla spojena alergická reakce také s průjmami, zvracením, průduškovým astmatem či kopřivkou [35].

8.2. Anafylaxe

Pro pacienty trpící alergickým onemocněním je anafylaxe jednou z nejobávanějších komplikací. Při nárůstu běžných alergických onemocnění však stoupá i riziko projevu anafylaktické reakce popř. šoku, a to zejména u populační skupiny dětí do 5 let [39].

Anafylaxe je jeden s nejzávažnějších projevů alergické reakce, který může končit smrtí. U většiny případů dochází nejprve k dechovým či kožním příznakům. Z hlediska vitálních funkcí jsou nejzávažnější kardiovaskulární příznaky, jakými mohou být hypotenze, tachykardie či srdeční arytmie a respirační problémy v podobě obstrukce dýchacích cest, což může vyústit až v oběhové selhání. Anafylaktický šok je nejtěžším projevem anafylaktické reakce, který závažným způsobem ohrožuje život pacienta, nejrizikovější doba je v rozsahu od 5 do 30 minut po podání alergenu [40].

Z klinického hlediska je vnímána anafylaxe jako soubor náhle vzniklých život ohrožujících symptomů [41]. Prostřednictvím protilátek IgE dochází k masivnímu uvolnění mediátorů z žirných buněk a basofilů [39], které ovlivňují nejen jednotlivé orgány ale i celé systémy (pokožka, kardiovaskulární systém, dýchací systém, gastrointestinální trakt a urogenitální systém) [41].

Anafylaxe však nemusí být zprostředkována výhradně specifickými protilátkami, existuje i řada mechanismů nezávislých na protilátkách IgE. Mezi látky vyvolávající přímou degranulaci basofilů a mastocytů patří potraviny s obsahem histaminu, konzervační látky, aditiva, opiáty, dextransy, radiokontrastní látky aj. Dalším mechanismem působení těchto látek může být aktivace komplementu či modulace metabolismu kyseliny arachidonové [41].

Nejčastější příčiny vyvolávající anafylaxi u dětí a dospělých jsou rozdílné. Zatímco u dětí je nejčastější příčinou potravinový alergen, u dospělých převažují léky a hmyzí bodnutí [39]. Nejčastějším potravinovým alergenem vyvolávajícím anafylaxi bývá burský oříšek nebo kešu.

8.3. Komplikace dýchacího systému

Většina respiračních problémů je způsobena inhalačními alergeny v pylových sezónách. Jedná se především o období jara nebo léta. Závažnost komplikací se však liší v závislosti na druhu rostlin a době jejich květenství.

Při zkřížené alergii se nejčastěji respirační komplikace přisuzují alergenům inhalačním, avšak mnohé problémy se mohou vyskytovat i v domácím prostředí, kde se alergik nachází v blízkosti rizikové potraviny, která vyvolává podráždění nosní sliznice i dutiny ústní. Nejběžnějšími komplikacemi dýchacího ústrojí je rýma, obtížné dýchání či dráždivý kašel spojený s dušností pacienta.

Respirační symptomy způsobené potravinovými alergiemi jsou klasifikovány jako akutní nebo chronické. Akutní reakce dýchacího systému je odpovědí imunitního systému prostřednictvím protilátek IgE, kdežto u chronických problémů dochází k propojení buněčných mechanismů s protilátkovými [42].

8.3.1. Alergická rýma

Alergická či akutní rýma může být projevem reakce zprostředkované protilátkami IgE. Ve většině případů je tento druh rýmy spojován s orálním alergickým syndromem, u kterého je častým původcem přítomnost potravinového i inhalačního alergenu.

U tzv. senné rýmy je většinou velmi obtížné identifikovat přesnou příčinu, protože jde většinou o pacienty trpící astmatem, chronickou dermatitidou či gastrointestinálními symptomy. Přímá spojitost s potravinovou alergií a sennou rýmou je tedy velice zavádějící a diagnosticky obtížná [42].

Alergická rýma se ve většině případů projevuje svěděním nosu, opakovaným kýcháním, zvýšenou vodnatou sekrecí, zduřením nosní sliznice a ztíženým dýcháním. Tyto symptomy jsou způsobeny řadou mediátorů (např. histamin, leukotrieny, prostaglandiny), které působí na různé receptory [43].

Při delším výskytu alergické rýmy může docházet až k poškození nosní sliznice včetně řasinkového epitelu. Závažným rizikem u pacientů trpících alergickými rýmami může být vznik astmatu [44, 45].

8.3.2. Astma

Astma je především záležitostí pylových alergiků, příznakem potravinové alergie bývá zcela výjimečně. Jde o velice závažné chronické onemocnění, které je celoživotním postižením pacienta. Typické projevy jsou opakovaná dušnost doprovázená pískoty na hrudi, dráždivý kašel a pocit tíhy či sevření na hrudi. Většina příznaků se objevuje v noci nebo nad ránem. Nejzávažnější důsledek astmatu je rozsáhlá, ale proměnlivá bronchiální obstrukce. Samotnou diagnózu astmatu podporuje i anamnéza alergické rýmy nebo atopické dermatitidy, což může být pomyslným pojítkem mezi různými typy alergií [46].

8.4. Podráždění očí

Při styku či vdechnutí některých alergenů dochází u citlivého člověka během několika minut ke svědění až pálení očí, které je doprovázeno následným slzením spojeným s akutní rýmou.

Kombinace klinických příznaků alergie oka a rhinitidy byla prokázána u 90 % postižených jedinců. Zvýšené projevy jsou pozorovány převážně v období jara a léta, kdy je množství vzdušných alergenů ve vyšších koncentracích [47].

8.5. Kožní projevy

Alergickým postižením kůže trpí lidé, kteří mají určitou genetickou predispozici k různým typům alergie. V současné době se předpokládá, že až 60 % populace je nositelem genetické vlohy alergické reaktivity. Genotyp každého z nás sice zahrnuje určitou vlohu alergické reakce, ale samotným spouštěčem klinických projevů je setkání se specifickým alergenem. Mezi alergické projevy na kůži se řadí atopický ekzém neboli dermatitida, alergická kontaktní dermatitida, alergická kopřivka a angioedém [48].

8.5.1. Atopický ekzém

Atopický ekzém postihuje především děti v kojeneckém a batolecím věku. Přibližně u 75 % pacientů se ekzém v období puberty vytrácí úplně nebo zůstávají pouze drobné obtíže [49].

Atopický ekzém je zánětlivé chronické onemocnění doprovázené silným svěděním kůže. Kojenecká forma ekzému se projevuje jako silně svědivé papuly a erytémové plochy na tváři, odkud se mohou šířit na trup a končetiny. V další fázi dětského věku se výrazně mění lokalizace ekzému. Nejčastějším místem je ohyb končetin, především rukou, krk a hřbety rukou (viz Obr. 7). V ohybech končetin je pozorováno zarudnutí, zhrubění kůže či papilovezikuly. V dospělosti se ekzém vyskytuje především na periferní části těla, kterými jsou ruce a prsty. Jedná se především o vzhled zarudlé kůže suchého charakteru s možností praskání [48].



Obr. 7: Na fotografii vlevo je znázorněn atopický ekzém v oblasti ohybu rukou, je zde patrné zarudnutí a zhrubění kůže [50]. Fotografie vpravo znázorňuje přítomnost svědivých papilovezikul na hřbetu ruky [51]

Pro ověření, že se jedná „pouze“ o projev alergické reakce a nikoliv o alergii kožní, jak je uvedeno v některých populárních článcích, je nutné vždy vyhledat příčinu zodpovědnou za vznik ekzému [48].

Řada studií potvrdila význam potravinové alergie při vzniku atopické dermatitidy u malých dětí do 3 let. Jedna třetina všech dětí trpících těžkými ekzémy trpí rovněž potravinovou alergií zprostředkovanou specifickými protilátkami IgE. Nejvýznamnějším alergenem vzhledem k nízkému věku postižených je kravské mléko (α S1-kasein). Dalšími vysoce rizikovými potravinami pro malé děti je slepičí vejce (Gal d 1), burský oříšek (Ara h 1), pšeničná mouka a sója. Při vynechání rizikové potraviny dochází u dětí k významnému zlepšení stavu a téměř k úplnému vymizení ekzémů. Zajímavostí zmíněných alergií je, že téměř u 80 % dětí do 3 let dochází k navození tolerance na kravské mléko bez dalších kožních projevů, ale pokud došlo k projevu alergické reakce na arašídý je tato alergie celoživotním problémem.

U dospělých lidí trpících atopickou dermatitidou byla spojitost s potravinovými alergiemi dlouho odmítanou a zavrhanou záležitostí. V současné době je však prokázáno, že opakovaná konzumace rizikové potraviny způsobuje zhoršení atopického ekzému. U alergiků trpících zkříženou potravinovou alergií je OAS spouštěčem systémových klinických projevů alergie se současně se zhoršující atopickou dermatitidou [52].

8.5.2. Kopřivka a angioedém

Kopřivka a angioedém představují kožní onemocnění postihující 10 – 20 % populace všech věkových kategorií. Charakteristickým rysem je vazodilatace a zvýšená permeabilita cév v kůži (kopřivka), podkoží nebo v podslizničním vazivu (angioedém).

Kopřivka se projevuje tvorbou pupenů, které mohou být rozmanitého tvaru a zaujímat různě rozsáhlé plochy. Na pokožce mohou být pozorovány drobné jednotlivé pupínky, rozsáhlé pupeny, či mapové struktury pokrývající rozsáhlou část kůže (viz Obr. 8). Dalším charakteristickým znakem, kterým se kopřivka projevuje je nepříjemné svědění a pálení v místě jejího výskytu.

Angioedém patří rovněž mezi kožní problémy zasahující převážně podkoží a sliznice. Nebezpečnou hrozbu představuje zejména v oblasti kořene jazyka, hltanu a hrtanu, kde po vzniku otoku může dojít i k případnému udušení. Dalšími místy lokalizace angioedému jsou oční víčka nebo rty.

K aktivaci těchto problémů mohou vést imunologické (protilátkové, komplementové) i neimunologické mechanismy. Častou hrozbou jsou potraviny (např. jahody, aromatické sýry, koryši) či nápoje (např. červená vína, sekty) s přirozeným obsahem histaminu nebo jiných vazoaktivních aminů (fenylalanin, dopamin, tyramin). Důležitou látkou často vyvolávající angioedém nebo kopřivku jsou léky (antibiotika – penicilin a jeho deriváty), konzervační látky (salicyláty) nebo potravinářská aditiva (emulgátory, barviva, stabilizátory).

Vzhledem k individuální citlivosti organismu se mohou kombinace jednotlivých rizikových složek projevit vznikem chronické kopřivky, u níž je velice komplikované nalézt příčinu [48].



Obr. 8: Fotografie nalevo znázorňuje výskyt kopřivky na pokožce v podobě drobných červených pupínek [53] a fotografie napravo znázorňuje kopřivku na horní části těla v podobě červených vystouplých map [54]

8.6. Problémy trávicího systému

Gastrointestinální trakt (GIT) přichází v souvislosti se svou funkcí do styku s nekonečným množstvím cizorodých antigenů. Nezaměnitelnou funkcí trávicího systému je zpracování nutričně plnohodnotných potravin s obsahem proteinů, sacharidů, tuků aj. Jednu z nejdůležitějších funkcí zde zastupuje imunitní systém GITu neboli GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue = imunitní systém asociovaný se střevem). GALT je součástí slizničního imunitního systému (MALT = Mucosa Associated Lymphoid Tissue), v němž je sdruženo přibližně 80 % imunologicky aktivních buněk. Slizniční imunitní systém má řadu obranných úloh, mezi které patří antiinfekční obrana, bariérová funkce, imunoregulace a v neposlední řadě orální popř. slizniční tolerance.

GALT je životně důležitým systémem, jehož úkolem je rozlišit cizorodé antigeny od výživově hodnotných součástí potravy. U zdravého jedince vyvolává GALT proti cizorodým patogenům okamžitou a agresivní reakci, kdežto u nutričních antigenů dochází k jejich toleranci [55].

Velké množství zkonsumované potravy s obsahem alergenu navozuje delecii popř. anergii T-lymfocytů. Opakovaná aktivace T_H2-lymfocytů vede ke zvýšené produkci IgA a rovněž potencuje tvorbu imunoglobulinu IgE. Prostřednictvím IL-4 dochází

k útlumu aktivity T_H1 -lymfocytů, čímž je způsobená zvýšená diferenciací v regulační lymfocyty T_H3 , které jsou hlavními buňkami snižujícími systémovou zánětlivou odpověď [56]. U osob trpících potravinovou či zkříženou alergií dochází často k poruše slizniční regulace s následným vznikem zánětu [57].

Organismus se ve chvíli kdy se setkává s nebezpečnou strukturou, snaží ubránit co nejrychlejším způsobem odstraněním příčiny. Nejčastějšími projevy jsou - nechutenství, nevolnost, zvracení, které může být akutní i chronické, bolesti břicha až koliky, pocity plynatosti, nadýmání a průjmy. Uvedené příznaky jsou však nespecifické a ke spojitosti s alergickou reakcí nás ve většině případů směřuje rodinná a celková anamnéza pacienta [2].

9. Diagnostika potravinové alergie

Diagnostika se v první řadě odvíjí od podrobné osobní anamnézy a celkového vyšetření pacienta. Rovněž je pro vyšetřujícího lékaře důležitá rodinná anamnéza a rozbor problémů, kterými pacient trpí v souvislosti s možnou existencí potravinové alergie. Přesná a správná diagnóza potravinové alergie je důležitá pro správnou léčbu a vyvarování se zbytečných diet.

Mezi nejčastěji využívané diagnostické postupy při podezření na potravinovou alergii patří – měření specifických protilátek IgE s použitím sérologických stanovení, kožní neboli prick testy, eliminační diety a orální expoziční testy. Tyto uvedené testy patří mezi klinicky uznávané a ve většině případů standardně prováděné metody. Avšak existuje i řada jiných vyšetření, které jsou buď na bázi vědeckých výzkumů, jako je například epikutánní test nebo se jedná o testy široce využívané všeobecnými lékaři či alternativní medicínou. Do těchto „neověřených“ metod patří například stanovení specifických protilátek IgG, provokační nebo neutralizační testy, kinesiologie, cytotoxické testy a elektrodermální vyšetření [58].

9.1. Měření specifických protilátek IgE

Průkaz specifických protilátek IgE v séru pacienta patří mezi klasické alergologické vyšetření. Měření těchto protilátek je založeno na principu ELISA (z angl. Enzyme-linked immunosorbent assay), která umožňuje využít různé způsoby automatizace [59].

Základem této imunoanalýzy je reakce vyšetřovaného alergenu navázaného na pevnou fázi a specifické protilátky obsažené v séru pacienta. Během inkubace dochází k tvorbě imunokomplexu. Nenačnané proteiny včetně nadbytečných protilátek je možné snadno vymýt. Jako detekční systém se do reakční směsi přidávají anti-IgE protilátky značené enzymem [60]. S využitím vhodného substrátu dochází k jeho barevné přeměně prostřednictvím použitého enzymu a následná barevná změna se stává měřitelnou pomocí optických metod.

Naměřená hladina protilátek IgE je udávána semikvantitativně v tzv. RAST třídách nebo kvantitativně v jednotkách IU/ml (viz. Tab. 2) [52].

Tab. 2: Přehled jednotlivých RAST tříd podle naměřené hladiny protilátek IgE: RAST třída 0 – žádný klinický nález, RAST třída 1-6 představuje stoupající hodnoty specifických protilátek IgE (pozn. RAST = Radio-Allergo-Sorbent-Test)

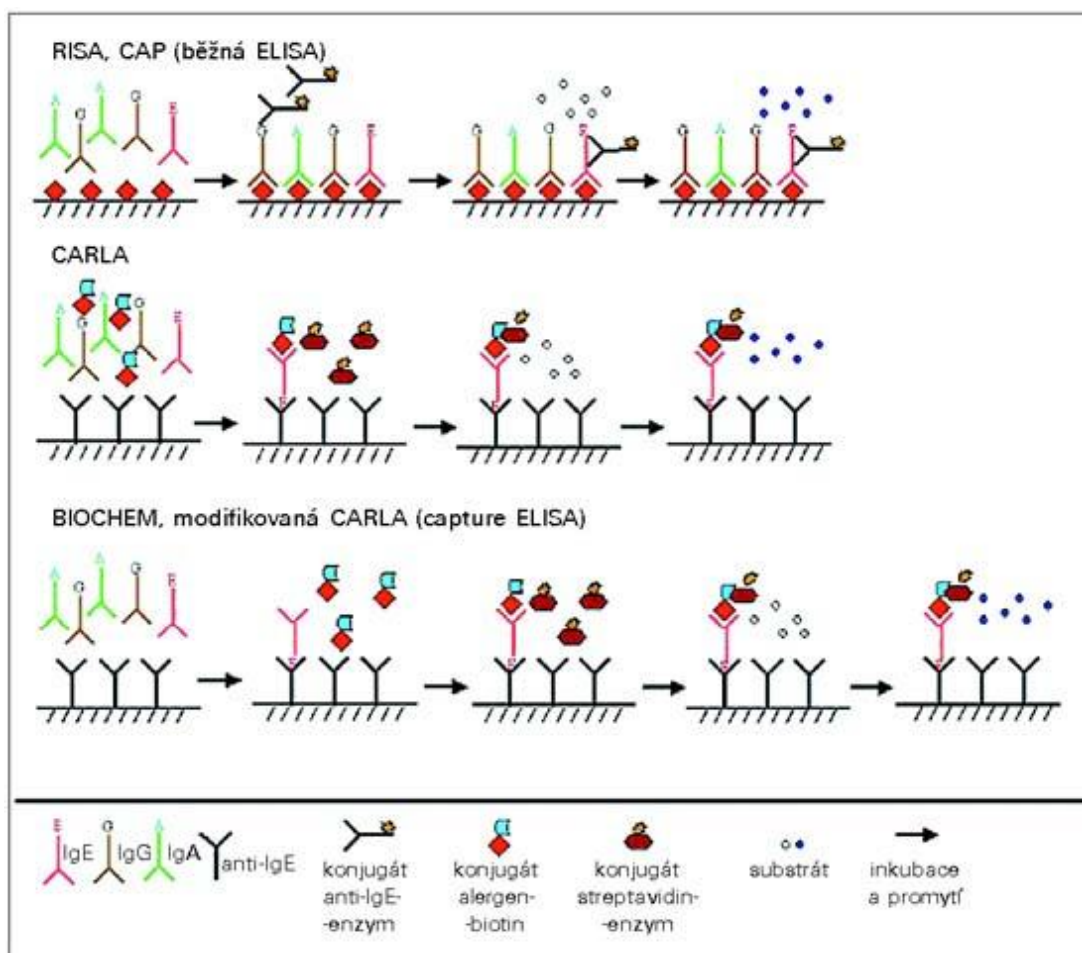
Specifické IgE [IU/ml]	Třída pozitivity	Hladina specifických IgE protilátek
<0,35	RAST třída 0	negativní
0,35-0,70	RAST třída 1	nízká
0,70-3,5	RAST třída 2	středně pozitivní
3,5-17,5	RAST třída 3	vysoká
17,5-50,0	RAST třída 4	velmi vysoká
50,0-100	RAST třída 5	velmi vysoká
>100	RAST třída 6	velmi vysoká

Problém při měření hladiny specifických protilátek IgE v séru představuje průkaz alergické reakce proti labilním potravinovým alergenům. Velkou komplikací u těchto alergenů je jejich velice nízká stabilita, což komplikuje izolaci diagnostických extraktů. Při přípravě testovacích vzorků může docházet k rozrušení alergenů, s čímž souvisí riziko falešně negativních výsledků. U těchto pacientů se proto přednostně využívají kožní prick testy s čerstvými vzorky potravin [61].

Dalším stěžujícím faktem při vyšetření mohou být falešně pozitivní výsledky vzniklé v důsledku vysoké hladiny celkového IgE v séru. Tento jev souvisí s nespecifickým navázáním IgE v prováděném testu [59]. Při dlouhodobém působení alergenů se mohou zvyšovat i hladiny ostatních tříd imunoglobulinů, jakými jsou

např. IgG, IgA, IgM a dokonce i IgD. Tyto různé imunoglobuliny mohou ve výsledku poskytnout nepřesné výsledky, jenž vznikají v důsledku jejich kompetice a maskování IgE.

Stále se zvyšující nároky na přesnější diagnostiku vedly k různým změnám ve standardním uspořádání metody ELISA. Velký pokrok v této oblasti přinesla tzv. metoda capture ELISA, která dokázala eliminovat kompetici zprostředkovanou jinými třídami imunoglobulinů. V jamkách mikrotitrační destičky jsou v tomto případě navázány anti-IgE protilátky, ne molekuly alergenu jako v klasickém ELISA uspořádání. V prvním kroku jsou tak z analyzovaných sér vyvazovány veškeré IgE protilátky a poté se přidává konjugovaný alergen. Uspořádání metody ELISA a různé její modifikace jsou zobrazeny na Obr. 9 [37].



Obr. 9: V posledním řádku je znázorněná metoda capture ELISA u níž je možné vidět eliminaci kompetitivní inhibice způsobenou různými třídami imunoglobulinů, jenž je velkým problémem při využití běžného sendvičového uspořádání ELISA viz první řádek. Eliminace působení různých imunoglobulinů je znázorněná i při metodě CARLA, avšak při jejím standardním provedení dochází k vysokým kvantitativním chybám v důsledku sloučení prvního a druhého kroku, a proto je nutná její modifikace a přiblížení se metodě capture ELISA [37]

9.2. Kožní prick test

Prick test patří k základním a často používaným testům při podezření na potravinové či zkrřížené alergie. Tento test se provádí v alergologické ordinaci pod dohledem zkušeného lékaře.

Test se provádí na očištěné pokožce předloktí, kam se nanese alergénové extrakty a poté se naruší kůže vpichem pomocí ostrého hrotu. Přibližně po 1 minutě se odsají kapky extraktů a po 15 minutách se odečítají výsledky. Pozitivní reakce se projeví vznikem kopřivkového pupenu o průměru alespoň 3 mm a erytému (viz Obr. 10). Při každém vyšetření by měla být provedena i negativní a pozitivní kontrola. Jako pozitivní kontrola se používá kodein fosfát, který by měl vyvolat vždy alergickou reakci a jako negativní kontrola může být využito rozpouštědlo, v němž byly rozpuštěny alergeny [62].



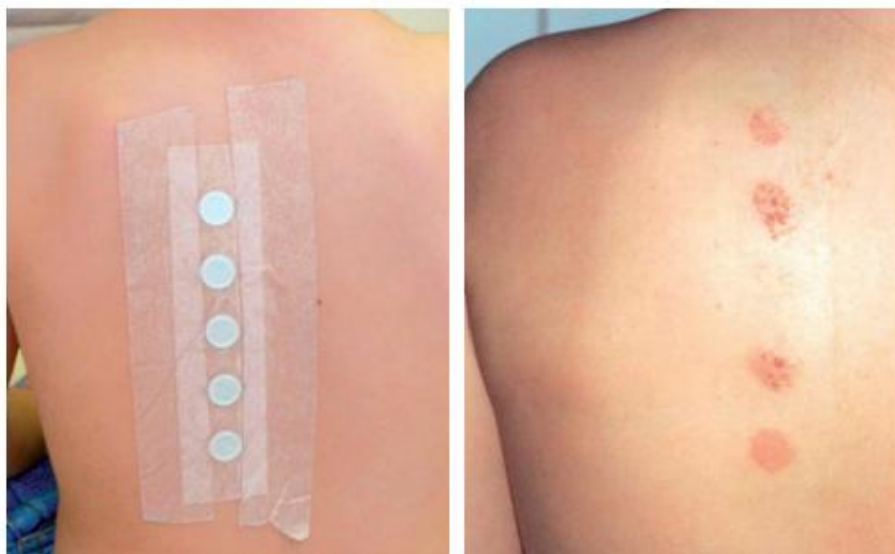
Obr. 10: Znárodnění kožního prick testu na předloktí pacienta, kde můžeme pozorovat pozitivní reakci v pěti případech, které se projeví zduřením a mírným zarudnutím v místě aplikace alergenu [63].

Nejspolehlivější je tento test u diagnostiky inhalačních alergenů (pyly, roztoči) a potravinových alergenů, které se při testu využívají v nativní formě. Avšak ne vždy se pozitivní či negativní výsledek testu shoduje se skutečnou diagnózou pacienta, proto se k přesnému vymezení onemocnění využívá kombinace více metod [62].

9.3. Epikutánní testy

Epikutánní test neboli test na povrchu kůže se provádí k průkazu především inhalačních a potravinových alergenů. Tato metoda se nevyužívá pouze pro průkaz alergického onemocnění prvního typu, ale je cenným nástrojem i při diagnostice pozdní přecitlivělosti.

Provedení testu je lokalizováno většinou na záda, kde se aplikuje intaktní proteinový antigen, který se přelepí náplastí (viz Obr 11). Odečty mohou být prováděny po 2-3 dnech po aplikaci. Po odstranění alergenu se hodnotí veškeré změny na kůži v podobě erytému, edému, papuly nebo vezikuly [62].



Obr. 11: Znárodnění epikutánního testu lokalizovaného na zádech pacienta [64, 65].

9.4. Orální expoziční test

Cílem provedení orálního expozičního testu je průkaz klinických potíží způsobených vybranými alergeny. Rovněž se tento test využívá pro případné vyloučení potravinové alergie, čímž je pacient ušetřen zbytečné diety. Expoziční test představuje velice cennou diagnostickou metodu, která je však v mnohých případech velkým rizikem pro pacienty, u nichž může způsobit těžké anafylaktické reakce. U vyšetření tohoto typu je nutná přítomnost zkušeného lékaře na přiměřeně vybaveném pracovišti [52]. Provedení testu spočívá v expozici zkoumané potravině v po sobě následujících zvyšujících se dávkách, mezi nimiž je časová prodleva 15 – 30 minut.

Orální expoziční test je možné provést třemi různými způsoby. V prvním případě má znalost o testované potravíně jak lékař tak i pacient, kdežto v druhém případě testu zná zkoumanou potravinu pouze lékař. Třetí provedení testu označované jako standard diagnostiky potravinové alergie (tzv. dvojitě slepý placebem kontrolovaný potravinový expoziční test) je specifické v tom, že lékař ani pacient nevědí, o jakou potravinu se jedná. Znalost o potravíně má pouze třetí osoba. Při tomto vyšetření se v náhodném pořadí podává riziková potravina zamaskovaná v jiné potravíně nebo jako kapsle a identicky zamaskované placebo. Po takto vykonaném vyšetření je potravinová alergie přesněji diagnostikována [62].

10. Léčba potravinové alergie

Po správné a přesné diagnostice potravinové alergie dochází k nasazení nevyhnutelné léčby. U většiny případů se léčebný proces uchyluje k redukční dietě, kterou se eliminují veškeré rizikové potraviny z jídelníčku pacienta. V případech zkřížené alergie potraviny – pyly většina pacientů užívá sezónně léky, jakými jsou například antihistaminika (blokují účinek histaminu) nebo antileukotrieny (blokují účinky leukotrieny při rozvoji zánětlivého a alergického stavu) [66]. Farmaka jsou převážně určena k potlačení alergické reaktivity nikoliv k vyléčení alergického onemocnění. V dnešní době se však mnoho lékařů přiklání spíše k imunoterapii.

10.1. Eliminační opatření

U pacientů trpících potravinovou alergií je nutné striktně eliminovat rizikovou potravinu z jídelníčku. Toto opatření je podporováno téměř všemi alergology na celém světě, protože předchází dalšímu rozvoji klinických příznaků a život ohrožujícím stavům [30].

Touto problematikou se zabývá i řada vědců, kteří zkoumají jednotlivé potraviny podrobněji. Předmětem mnoha studií bývá množství hlavního alergenu obsaženého v surovině, které může mít vliv na nutnost eliminace rizikové potraviny. Příkladem může být studie zabývající se jednotlivými odrůdami jablek. Značné množství případů, u nichž se projevuje orální alergický syndrom po požití čerstvého jablka, je lokalizováno ve střední

Evropě, kde se v hojném množství vyskytují břízy, což stojí za problémem zkřížené reaktivity IgE protilátek s hlavním alergenem břízy Bet v 1 a jablka Mal d 1 [67].

Je nutné poukázat na skutečnost, že na závažnosti alergické reakce se nepodílí pouze specifická senzibilizace pacienta, ale velkou roli zde hraje i jablečná odrůda. Při výzkumné práci byla potvrzena skutečnost, že různé odrůdy jablek obsahují odlišné množství alergenu Mal d 1. Nejnižší reaktivita byla prokázána u odrůd Boskoopské, Florina, Topaz, Angold a Gloster. Naopak nejvyšší alergenicita byla prokázána u odrůd Hetlina a Resita. Tato skutečnost výrazně ovlivňuje nutnost úplného vyřazení nebezpečné potraviny a zároveň přináší šanci opětovného zařazení určitých odrůd jablka do jídelníčku alergika [67].

10.2. Specifická alergenová imunoterapie

Specifická alergenová imunoterapie (SAIT) je jedinečnou metodou, která umožňuje navození tolerance nebezpečného alergenu. SAIT lze využít pouze u imunopatologického procesu alergie prvního typu, která je zprostředkována specifickými protilátkami IgE. Tento typ léčby je možné provádět buďto sublinguálně nebo subkutánně.

Princip využití léčebného procesu SAIT spočívá v opakované aplikaci předem definovaného množství terapeutického alergenu. Hlavním cílem terapie je snížení reaktivity imunitního systému prostřednictvím regulačních mechanismů spojených s T – lymfocyty. Základem samotné regulace je navození přesmyku mezi T_H2 a T_H1 lymfocyty.

Při klasickém průběhu alergické reakce dochází k odpovědi s převahou T_H2 -lymfocytů a produkcí IL-4, IL-5 a IL-13. Cílem imunoterapie je potlačení silné převahy T_H2 lymfocytů a podpora výskytu T_H1 , s čímž je spojena produkce především IL-2 a $IFN\gamma$, které jsou zodpovědné za cytotoxickou a zánětlivou imunitní reakci zprostředkovanou buňkami. Zatímco cytokiny produkované T_H2 -lymfocyty jsou zodpovědné za imunitní reakci spojenou s produkcí protilátek, především IgE [68]. Mechanismus zodpovědný za tento přesmyk není zatím zcela dopodrobna prozkoumán.

Vysoce významné jsou ve veškerých studiích měřitelné parametry, které jsou sledovány v průběhu léčby i několik měsíců až roků po ukončení celého terapeutického procesu (viz Tab. 3) [69].

Tab. 3: Měřitelné parametry při SAIT

Sledované parametry při SAIT	
Vzestup	Pokles
IgE (následný pokles)	IL-8, 10, 12
IgG4	Expresse FcE
IFN γ	VCAM – 1
TNF	ICAM

Studie, kterou provedl R. Asero [70], je považována za jednu z nejúspěšnějších v oblasti potravinově-pylových alergií již několik let. Tento výzkum se zabýval efektem imunoterapie pomocí hlavního alergenu břízy na alergické reakce podmíněné jablkem. Výběr těchto alergenů se opíral především o vysokou homologii mezi Bet v 1 a Mal d 1. Výzkumu se zúčastnilo 49 osob trpících pylovou alergií a OAS po požití jablka. Byl zde využit subkutánní typ léčby po 12, 24 a 36 měsících. U 41 pacientů se po specifické imunoterapii prokázalo významné snížení nebo úplné vymizení symptomů OAS ve spojitosti s jablkem. Rovněž se prokázalo výrazné snížení kožní reaktivity při kontaktu s čerstvým jablkem a to u 43 pacientů.

Další studie specifické imunoterapie [71] potvrzuje o něco nižší úspěšnost u pylových alergiků trpících OAS, provedli ji X. Bocher, W. J. Pichler aj. Výzkumu se zúčastnilo 27 pacientů trpících výše uvedenými problémy, u 15-ti z nich byla léčba úspěšná. U 13-ti z úspěšně léčených pacientů došlo k toleranci většího množství potravin (od 12,6 g do 32,6 g), avšak množství této potravin je i nadále velmi nízké [71].

Úspěšnost SAIT nemůže být zaručena u každého alergika, a proto je tato léčebná metoda doporučována pouze určité skupině pacientů. Indikace SAIT je prováděna na základě pozitivních prick testů popř. průkazem specifických protilátek IgE, alergické rýmy, bronchiálního astmatu a alergie na blanokřídý hmyz. Ideálně by se mělo jednat o pacienta trpícího alergií na jeden nebo několik málo alergenů [69], což vysvětluje vysokou obtížnost léčby zkřížené alergie potravin – pyly, protože alergické reakce tohoto typu se většinou týkají vysokého množství alergenů. Příkladem může být pacient s pozitivní reakcí na alergen rBet v 1, ale negativní reakcí na rBet v 2, 4. U tohoto alergika je vysoká pravděpodobnost úspěšné léčby prostřednictvím imunoterapie. U pacienta s pozitivním nálezem rBet v 1, 2 i 4 se úspěšnost SAIT snižuje [72].

11. Závěr

Cílem této bakalářské práce bylo objasnění základních mechanismů imunitního systému, které se podílejí na vzniku alergického onemocnění. Alergie představují celosvětový problém, jenž v současnosti nemá řešení v podobě absolutního vyléčení pacienta, což řadu odborníků nabádá k hlubšímu prostudování jak alergenů, tak i systému, který je zpracovává.

Obrovským objevem v oblasti alergologie bylo propojení dvou pomyslně nesouvisejících alergických onemocnění a to zkřížení potravinové a pylové alergie. Tato skutečnost napomohla k nalezení souvislostí mezi jednotlivými příznaky a přesnější diagnostika sebou přinesla cílenější terapii a tím i zlepšení zdravotního stavu pacienta. Zákeřnost zkřížené alergie je rizikem nejen pro pacienta, jenž určitým typem alergie trpí, ale i pro potenciální pacienty s vyšší genetickou predispozicí k rozvoji alergického onemocnění v závislosti na výskytu již zmiňovaného onemocnění v rodině.

Za jakoukoliv odezvu imunitního systému je zodpovědná pouze malá část cizorodé struktury, kterou náš organismus vyhodnotí jako nebezpečnou. Nevždy však dochází ke správnému úsudku systému a místo ochrany organismu dochází k jeho poškození.

Pomyslný počátek imunopatologické reakce představuje alergen, který může být svou stavbou jedinečný, ale existují i alergeny vzájemně velmi podobné a právě tato podobnost alergenů je zodpovědná za zkříženou reaktivitu. U pacientů s diagnózou zkřížené alergie potravin – pyly jsou přítomny i typické příznaky, mezi nimiž je např. orální alergický syndrom, sezónní respirační problémy nebo různé zažívací potíže.

V dnešní době je jedinou úspěšnou metodou při léčbě tohoto onemocnění eliminace rizikových potravin a sezónní farmakologická léčba respiračních obtíží. Fází výzkumu prochází nadějná možnost léčby ve formě imunoterapie. Tato léčba by měla zajistit navození opětovné tolerance organismu na daný typ alergenu. Nemalý problém pro úspěšnost imunoterapie představuje individuální reakce imunitního systému, který reaguje na rozmanité množství alergenů v různé míře.

12. Seznam literatury

1. KREJSEK J., et al. *Klinická imunologie*. 1. vydání, Hradec Králové: Nucleus HK (2004), 941 s., ISBN: 80-86225-50.
2. FUCHS, M. Potravinová alergie. *Practicus*. 2008, roč. 7, č. 6, s. 30-34. ISSN: 1213-8711.
3. ORTOLANI, C., et al. Food allergies and food intolerances. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2006, roč. 20, č. 3, s. 467-483. DOI: 10.1016/j.bpg.2005.11.010.
4. SICHERER, S.H., et al. Food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011, roč. 125, č. 2, s. 116-125
5. CHOCENSKÁ, E. Potravinová alergie. *Sestra*. 2010, roč. 20, č. 3, s. 48-51. ISSN: 1210-0404.
6. BANNON, G.A. What makes a food protein an allergen?. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2004, roč. 4, č. 1, s. 43-46. ISSN 1529-7322. DOI: 10.1007/s11882-004-0042-0.
7. MORRIS, A.J. Proceedings of EAACI GA LEN Food Allergy training course. [online]. 2006 [cit. 2011-11-10]. Dostupné z: <http://www.docstoc.com/docs/21505014/Proceedings-of-EAACI-GA-LEN-Food-Allergy-Training-Course#>
8. FUCHS, M. Potravinová alergie. *Postgraduální medicína*. 2004, roč. 6, č. 5, s. 544-549. ISSN 1212-4184.
9. ŠPIČÁK, V. Mění se tvář alergie a alergických onemocnění. *Alergie*. 2010, roč. 12, č. 2, s. 83-86. ISSN 1212-3536.
10. ŠPIČÁK, V., et al. *Alergie čím víc o ní budete vědět, tím méně Vás bude trápit*. 2005. Praha: Institut UCB pro alergii. s. 6-64, NLK: DT 5882
11. LEMKE, P.J., et al. Allergic reactions and food intolerances. In: Kotsonis, F.N., Mackey, M., Hjelle, J., eds. *Nutritional toxicology*. New York, Raven Press; 1994:117-37. IFIC Review: Understanding Food Allergy. 2009.
12. HAMELMANN, E., et al. From IgE to Anti-IgE: Where do we stand?. 2002, č. 57, s. 983-994. ISSN 0105-4538.

13. *Příloha – list Laboratorní příručky*. Karlovy Vary, 2012. [cit. 2011-11-20].
Dostupné z: www.sanglab.cz
14. STITES, D. P., et al. *Základní a klinická imunologie*. 7.vyd./přepr. Praha: VICTORIA PUBLISHING, a.s., 1994. s. 122-129. ISBN 80-85605-37-6.
15. BARTŮŇKOVÁ, J. Potravinové alergie. Jedinou racionální léčbou je vyloučení příslušné potraviny z jídelníčku. *Vesmír*. 1998, 77/128, č. 11, s. 612-614. ISSN 0042-4544; 1214-4029 (elektronická verze).
16. HOŘEJŠÍ, V. et al. *Základy imunologie*. 2009. vyd. Praha: TRITON, 2009. s. 219-225. ISBN 978-80-7387-280-9.
17. Specifické imunoglobuliny G a potravinové alergie, Středomoravská nemocniční a.s., OLM Nemocnice Prostějov o.z. [cit. 2011-11-20].
<http://84.244.89.42/soubory/LEKAR%20-%20textkiggspecif.pdf> [online].
18. SONTHEIMER, R. D., et al. C1q: Its Functions within the Innate and Adaptive Immune Responses and its Role in Lupus Autoimmunity. www.sanglab.cz [online]. 2012 [cit. 2012-11-14].
Dostupné z: <http://www.nature.com/jid/journal/v125/n1/full/5603231a.html>
19. BRAUNOVÁ, J. Úskalí potravinové alergie v praxi. *Medicína pro praxi*. 2007, roč. 4, č. 11, s. 217-218. ISSN 1214-8687; 1803-5310 (elektronická verze); 1803-58.
20. Alergen potravinový. <http://www.foodnet.cz/> [online]. [cit. 2011-12-15]. Dostupné z: <http://vyrobci.foodnet.cz/slovník-pojmu/detail/alergen-potravinovy>
21. Epitome - Database of Structurally inferred Antigenic Epitopes in Proteins. <http://roslab.org/services/epitome/> [online]. 2005 [cit. 2012-04-20]. Dostupné z: <http://www.roslab.org/services/Epitome/background.html>
22. FUCHS, M. Zkřížená alergie. *Alergie*. 2000, roč. 2, č. 4, s. 258-266. ISSN 1212-3536; 1212-687X (elektronická verze).
23. KATELARI, C.H. Food allergy and oral allergy or pollen-food syndrome. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2010, roč. 7, č. 3, s. 55-60. ISSN 1214-472X; 1803-8948 (elektronická verze).
24. UNTERSMAJR, E. Mechanisms of type I food allergy. *Pharmacology & Therapeutics*. 2006, roč. 112, č. 3, s. 787-798. ISSN 0163-7258.
25. CHAPMAN, M.D., et al. Nomenclature and structural biology of allergens. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007, roč. 119, č. 2, s. 414-420. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.11.001.

26. CVAČKOVÁ, M. Imunoterapie v léčbě alergických onemocnění. *Lékařské listy*. 2001, roč. 50, č. 34, s. 13-15.
27. FERENČÍK, M., et. al. *Imunitní systém: informace pro každého*. První vydání. Praha: Grada Publishing a.s., 2005, s. 153-154. ISBN 80-89104-45-2.
28. JIMENEZ-LOPEZ, et al. Specific conformational epitope features of pathogenesis-related proteins mediating cross-reactivity between pollen and food allergens. 2011, č. 39, s. 123-130. DOI: 10.1007/s11033-011-0717-2.
29. GEROLDINGER-SIMIC, M., et al. Birch pollen-related food allergy: Clinical aspects and the role of allergen-specific IgE and IgG4 antibodies. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011, roč. 127, č. 3, s. 616-622. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.10.027.
30. KATELARIS, Ch. Food allergy and oral allergy or pollen-food syndrome. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*. 2010, roč. 7, č. 3, s. 246-251.
31. BOHLEN, B. *Allergy*, 2007, 62:3–10, [cit. 2011-11-15]. Dostupné z: <http://www.pylovasluzba.cz/novinky/zkrizene-alergie-mohou-alergikum-pusobit-potize-i-mimo-pylovou-sezonu-129>.
32. FUCHS, M. Potravinový alergický pochod. *Pediatric pro praxi*. 2011, roč. 12, č. 3, s. 188-193. ISSN 1213-0494; 1803-5264 (elektronická verze); 1803-58.
33. FUCHS, M. *Nejrozšířenější typy zkřížených reakcí rostlinných i živočišných bílkovin*. 2011. 1-14-RESP-1022038-0000.
34. HOFMANN, A., et al. Pollen food syndrome: Update on the allergens. *Current allergy and asthma reports*. 2008, roč. 8, č. 5, s. 413-417. DOI: 10.1007/s11882-008-0080-0.
35. CALISKANER, Z., et al. Risk factors for oral allergy syndrome in patients with seasonal allergic rhinitis. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2011, roč. 16, č. 3, s. 312-316. DOI: 10.4317/medoral.16.e312.
36. FUCHS, M. Potravinová alergie. *Pediatric po promoci*. 2011, roč. 1, 3/4, s. 26-35. ISSN 1214-6773.
37. LOCHMAN, I., et al. Stanovení specifického IgE - volba metody. *Alergie*. 2003, roč. 5, č. 1. ISSN 1212-3536; 1212-687X (elektronická verze).
38. SUSSMAN, G. Oral allergy syndrome. *Canadian medici association journal*. 2010, roč.182, č.11. DOI: 10.1503/cmaj.090314.

39. TANG Mimi, L.K. Epidemiology of anaphylaxis. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*. 2009, roč. 9, č. 4, s. 351-356. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32832db95a.
40. CORINNE, A. K. et al. Food Allergy and Anaphylaxis. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2007, roč. 27, č. 2, s. 193-212.
41. KRČMOVÁ, I., et al. Anafylaktická reakce a její léčba. *Zdravotnické noviny*. 2007, č. 5, s. 7-9. ISSN 1805-2355; 1214-7664 (elektronická verze).
42. CINGI, C., et al. Allergic rhinitis caused by food allergies. *European archive of oto-rhino-laryngology*. 2010, č. 267, 1327–1335. DOI: 10.1007/s00405-010-1280-5.
43. KOPŘIVA, F. Alergická rýma. *Pediatric pro praxi*. 2006, roč. 7, č. 2, s. 80-90. ISSN 1213-0494; 1803-5264 (elektronická verze).
44. ŠPIČÁK, V. Alergická rýma není jen nemocí nosu. *Pediatric pro praxi*. 2007, roč. 8, č. 3, s. 152-155. ISSN 1213-0494; 1803-5264 (elektronická verze).
45. FRIERI, M. Allergic rhinitis and asthma: inflammation in a one-airway condition. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2005, roč. 26, č. 3, s. 163-169. ISSN 1088-5412.
46. SALAJKA, F., et al. *Asthma bronchiale : doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře*. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2010, s. 10. ISBN 80-903573-9-3 (brož.).
47. OWEN, C.G., et al. Topical treatments for seasonal allergic conjunctivitis: systemic review and meta-analysis of efficacy and effectiveness. *British Journal of General Practice*. 2004; 54: 451–456, in: SUŠICKÝ, P. RICHTER, et al. Alergie oka v dětském věku. 2010, 11(3), s. 98-100. Dostupné z: www.solen.eu
48. BYSTRONĚ, J. Projevy alergických reakcí na kůži. 2008, roč. 4, č. 3, s. 130-133. ISSN 1801-2434
49. SCHMIEDBERGEROVÁ, R. Eczema atopicum. *Medicina pro praxi*. 2006, roč. 3, č. 1, s. 37-42. ISSN 1214-8687; 1803-5310 (elektronická verze)
50. *Atopic Dermatitis and Eczema: Presentation* [online]. 2011 [cit. 2012-01-15]. Dostupné z: <http://www.patient.co.uk/doctor/Atopic-Dermatitis-and-Eczema.htm>
51. VORVICK, L.J., et al. *Atopic dermatitis* [online]. 2009 [cit. 2012-03-15]. Dostupné z: <http://allergiesinfo.blogspot.cz/2011/02/atopic-eczema.html>

52. ETTLEROVÁ, K. Diagnostika potravinové alergie u nemocných s atopickým ekzémem. *Dermatologie pro praxi*. 2008, roč. 2, č. 1, s. 88-91. ISSN 1802-2960; 1803-5337 (elektronická verze).
53. SCHRÖPFER, S. *Urticaria* [online]. 2008 [cit. 2012-03-15]. Dostupné z: <http://pictures.doccheck.com/en/photos/483/1152/urticaria/>.
54. MARAZZI, P. *Allergic urticaria on the thigh* [online]. 1999 [cit. 2012-01-15]. Dostupné z: <http://www.sciencephoto.com/media/146558/enlarge>
55. KAYSEROVÁ, H. Potravinová alergie. *Via practica*. 2004, č. 2, s. 90-94. ISSN 11336-4790. Dostupné z: http://www.solen.sk/index.php?page=magazine_detail&issue_id=13
56. VERNEROVÁ, E. Slizniční imunita u dětí, možnosti imodulace a alergie. 2008, roč. 6, č. 3, s. 198-201, in: JEŘÁBKOVÁ, M. Střevní mikroflóra – součást slizničního imunitního systému. *TIGIS 12*; 2008: 23–44
57. NOVOTNÁ, B. Alergie zažívacího traktu. *Interní medicína pro praxi*. 2005, roč. 7, č. 11, s. 492-495. ISSN 1212-7299; 1803-5256 (elektronická verze).
58. BEYER, K. Food allergy diagnostics: scientific and unproven procedures. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*. 2005, roč. 5, č. 3, s. 261-266.
59. HONZOVÁ, S. Možnosti laboratorní diagnostiky alergie. *Interní medicína pro praxi*. 2009, roč. 11, č. 4, s. 168-170. ISSN 1212-7299; 1803-5256 (elektronická verze).
60. BARTUŇKOVÁ, J., [cit. 2012-03-15]. Dostupné z: http://ciselniky.data.mzcr.cz//CD_DS4/hypertext/BNADP.htm (autorské poznámky)
61. SHEK, L.P.C. et al. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004, roč. 114, č. 2, s. 387-391. ISSN 00916749.
62. LIŠKA, M. Vyšetřovací metody v alergologii. *Postgraduální medicína*. 2012, roč. 14, č. 2, s. 122-128. ISSN 1212-4184
63. MARAZZI, P. *Skin prick test for allergens on a patients arm* [online]. 1999 [cit. 2012-03-15]. Dostupné z: <http://www.sciencephoto.com/media/263557/enlarge#>
64. POSTGRADUÁLNÍ MEDICÍNA. *Atopické epikutánní testy – komůrky s alergeny nalepené na kůži zad* [online]. 2012 [cit. 2012 03-15]. Dostupné z:

- <http://www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/vysetrovaci-metody-v-alergologii-463461>.
65. POSTGRADUÁLNÍ MEDICÍNA. *Atopické epikutánní testy – odečet výsledku, pozitivní reakce představují papulky s erytémem a zánětlivým infiltrátem* [online]. 2012 [cit. 2012 03-15]. Dostupné z: <http://www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/vysetrovaci-metody-v-alergologii-463461>.
 66. SCOW, D.T. et al. Leukotriene Inhibitors in the Treatment of Allergy and Asthma. *American family physician*. 2007, roč. 75, č. 1, s. 65-70.
 67. HONZOVÁ, S. et al. Hodnocení alergenicity jablečných odrůd. *Alergie*. 2010, roč. 12, č. 3, s. 188-194. ISSN 212-3536; 1212-687X (elektronická verze). Dostupné z: http://www.tigis.cz/images/stories/Alergie/2010/03/12_honzova_al%203-10.pdf.
 68. BTAUNOVÁ, J. *Monitorování specifické alergenové imunoterapie pomocí rekombinantních alergenů u pacientů v první fázi léčby alergenem*. Olomouc, 2011. Dizertační práce. UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI. Lékařská fakulta.
 69. ROHOVSKÝ, T. Alergie a specifická alergenová imunoterapie. *Practicus*. 2009, roč. 8, č. 4, s. 18-19. ISSN 1213-8711.
 70. ASERO, R. Effects of birch pollen-specific immunotherapy on apple allergy in birch pollen-hypersensitive patients. *Clinical & Experimental Allergy*. 1998, roč. 28, č. 11, s. 1368-1373. DOI: 10.1046/j.1365-2222.1998.00399.x.
 71. BUCHER, X. et. al. Effect of tree pollen specific, subcutaneous immunotherapy on the oral allergy syndrome to apple and hazelnut. 2004, č. 59, s. 1272-1276. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00626.x
 72. ŠPIČÁK, V. Poselství Josefa Lišky a Specifická alergenová imunoterapie (SAIT). *Alergie*. 2003, roč. 5, č. 4, s. 317-321. ISSN 1212-3536; 1212-687X (elektronická verze).