

## Aeroalergény v podmienkach klimatických zmien



Lucia Zamiešková<sup>1\*</sup>, Jana Bilčíková<sup>2</sup>, Jana Žiarovská<sup>1</sup>

<sup>1</sup> KGŠR, FAPZ, SPU v Nitre, Tr. A. Hlinku 2, 949 01

<sup>2</sup> AgroBioTech, SPU v Nitre, Tr. A. Hlinku 2, 949 01

\**xzamieskova@uniag.sk*

### Abstrakt

Globálna klíma sa mení a s ňou aj podmienky pre všetky sféry života. Znečisťovanie ovzdušia spôsobuje zvyšovanie počtu pacientov s ochorením dýchacieho systému, s čím súvisí oslabenie imunitného systému a uľahčenie prieniku aeroalergénov do slizníc dýchacieho traktu senzitívnych jedincov. Globálne otepľovanie zabezpečuje predlžovanie teplého obdobia, čo prispieva ku zvýšenej expozícii aeroalergénov v ovzduší. Jedným z najdôležitejších aeroalergénov centrálnej a severnej Európy je Bet v 1, hlavný alergén peľu brezy a predstaviteľ skupiny PR-10 bielkovín. Jeho homológy sa vyskytujú v rôznych druhoch rastlinnej potravy a spôsobujú krížové reakcie, ktorých prevalencia stále stúpa najmä u detí. Preto je dôležité skupinu PR-10 skúmať nielen na proteínovej úrovni, ale taktiež na úrovni samotného génu. Na to môže slúžiť jednoduchá a pomerne lacná metóda polymorfizmu dĺžky reštrikčných fragmentov (RFLP).

**Kľúčové slová:** globálna klíma, Bet v 1, PR-10, RFLP

### Úvod

Alergiológia spolu s imunológiou sa tradične zamerali na vnútorné environmentálne faktory, predovšetkým na redukciu expozície alergénov, ale tiež na zníženie ďalších dráždivých látok v dýchacích cestách ako napr. tabakový dym (Bernstein et al., 2004). Niekoľko epidemiologických štúdií však už preukázalo úzke prepojenie medzi globálnym otepľovaním, znečistením ovzdušia a alergickými ochoreniami dýchacích ciest. Klimatické zmeny ovplyvňujú množstvo, kvalitu, načasovanie a distribúciu aeroalergénov (D'Amato et al., 2011). Zvýšené koncentrácie oxidu uhličitého v atmosfére v dôsledku spaľovania fosílnych palív stimulujú rast rastlín vrátane alergénnych druhov. Okrem toho, vyššie teploty môžu viesť k skoršiemu a dlhšiemu obdobiu opeľovania, čo vedie k zvýšeniu expozície peľu a pretrvávaniu



symptomatických reakcií (Landrigan, et al., 2019). V súvislosti so zvyšovaním priemernej ročnej teploty je tiež všeobecne známe, že roky s väčším počtom teplých dní sú pacientmi znášané horšie ako roky s miernejším počasím. Pacientov imunitný systém je teda dráždený dlhšie, vo vyššej miere a väčším počtom faktorov, a preto symptomatickú povahu alergie môže nadobudnúť aj jedinec, ktorého imunitný systém doposiaľ reagoval iba tvorbou imunoglobulínu E (IgE) a symptómy neregistroval alebo jednotlivé reakcie prechádzajú do agresívnejších foriem (Patella, et al., 2018).

### **Klimatické zmeny ako záťaž pre dýchaciu sústavu**

Klimatické zmeny už prebiehajú a majú tendenciu pokračovať aj v nasledujúcich desaťročiach: teploty sa zvyšujú, menia sa globálne modely zrážok, topia sa ľadovce a sneh a priemerná globálna hladina mora rastie. Okrem toho vplyv globálneho otepľovania na ľudské zdravie dokumentujú viaceré správy Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) (WHO, 2005), ktoré dokazujú, že hlavným problémom tohto javu je zvýšenie úrovne znečistenia ovzdušia. V tejto súvislosti posledná správa Európskej environmentálnej agentúry (EEA) uvádza, že až 96 % mestského obyvateľstva v Európskej únii je vystavená časticiam a jemným prachovým časticiam presahujúcim prahové hodnoty (EEA, 2016). Častice sa môžu dostávať do najhlbších častí dýchacieho systému, čo vedie k zápalovým a pro-karcinogénnym účinkom na bronchiálnej sliznici (Donaldson et al., 2001). Zápalové reakcie citlivých jedincov zvyšujú permeabilitu pľúcnej sliznice, čo uľahčuje prienik aeroalergénov na bunky imunitného systému (D'Amato, 2011). Okrem toho sa preukázalo, že prítomnosť ozónu má nepriaznivé účinky na zdravie, vrátane rôznych pľúcnych ochorení. Výskum zisťuje, že látky znečisťujúce ovzdušie, najmä prízemný ozón a tuhé častice, priamo súvisia so zvýšenou prevalenciou astmy (Guarnieri and Balmes, 2014) a iných alergických ochorení. V roku 2017 vydala komisia znečistenia a zdravia Lancet správu, v ktorej potvrdzuje nárast pacientov s ochoreniami dýchacieho systému. Tento nárast je paralelný so zvýšením počtu ľudí s alergickými príznakmi (napr. alergickou rinitídou alebo astmou), ktorí často vyžadujú pohotovostnú lekársku starostlivosť (Landrigan et al., 2017).

### **Stimulácia aeroalergénov v dôsledku klimatických zmien**

Zmena klimatických podmienok neovplyvňuje výskyt alergií iba priamo. Stúpajúce teploty, vyššia koncentrácia oxidu uhličitého v atmosfére, silnejšie zrážky a vyššia vlhkosť spôsobujú rýchlejšie šírenie peľov a plesní (Chan et al., 2018). Rastlinné patogény sa po celom svete šíria rýchlo, čo koreluje s dlhším vegetačným obdobím a teplejšími zimami. Patogény dráždia



imunitný systém rastlín, ktorého odpovede nie sú bunkového charakteru ale molekulárneho. Jednou zo skupín chemických látok považujúcich sa za súčasť imunitného systému rastlín je veľká skupina proteínov PR (PR – z ang. *pathogenesis-related*).

Jedným z príkladov aeroalergénov so stúpajúcou prevalenciou je hlavný alergén peľu brezy, Bet v 1 proteín. Patrí do skupiny PR, konkrétnejšie je hlavným zástupcom PR-10 skupiny – známu tiež ako Bet v 1 a jeho homológy (URL 1). Ako alergén indukuje senzitivizáciu sprostredkovanú IgE vo viac ako 95 % jedincov citlivých na peľ brezy. Z doteraz identifikovaných alergénov má Bet v 1 zásadný význam v molekulárnej alergiológii. Po prvýkrát bol identifikovaný ako alergén v roku 1988 a dosiahol kľúčovú úlohu v základnom aj klinickom výskume. Zistilo sa, že má mnoho štruktúrne podobných (homológnych) molekúl, ktoré sa nachádzajú v peľi stromov z radu *Fagales*, ako aj v potravinách pochádzajúcich z rastlín. Z alergiológického hľadiska patrí Bet v 1 medzi najdôležitejší peľový alergén na severnej pologuli a jeho homológy medzi najčastejšie spúšťače potravinových alergií súvisiacich s peľom v adolescencii a dospelosti v oblastiach pôsobenia peľu brezy. Preto skupina PR-10 má dôležitú úlohu v chápaní krížovej reaktivity, diagnostiky, poradenstva a alergénovo-špecifickej imunoterapie pre alergikov (Kleine-Tebbe J., et al, 2017).

### **Hlavný alergén peľu brezy a jeho homológy vstupujúce do krížovej reakcie**

Homológy Bet v 1 sú bielkoviny štruktúrne veľmi podobné až identické hlavnému alergénu peľu brezy a to najmä v mieste epitopu, ktorý je vystavený bunke imunitného systému. Skupina týchto proteínov je rozšírená v mnohých rastlinných druhoch, pričom sem patria aj potraviny ako jablko, čerešňa, mrkva, zeler a mnohé iné (niektoré stále neobjavené). Imunitný systém pacienta alergického na peľ brezy môže v dôsledku podobnosti proteínov odpovedať aj na inak neškodný proteín z tejto skupiny a vyvolať tzv. krížovú reakciu. Avšak, samotná prítomnosť proteínu, ako sa zdá, nie je jediným faktorom vyvolávajúcim symptómy. Medzi ďalšie faktory môžeme zaradiť kvantitu proteínu v potravinách rastlinného pôvodu, senzitivitu imunitného systému podmieneného geneticky, ale ako bolo uvedené vyššie, taktiež rôznymi podmienkami prostredia, v ktorom žije konkrétny pacient. Mnoho výskumných úloh bolo zameraných na jablko ako modelový druh PR-10 skupiny. Kvantita alergénu je rozdielna v rôznych pletivách (šupka obsahuje viac alergénu ako dužina), dokonca sa mení počas vývinu plodu rastliny. Väčšina pacientov tvrdí, že niektoré odrody jabĺk znášajú lepšie ako iné (Ricci et al., 2010).



## Genetická variabilita ako jedna z príčin hyper/hypo-alergénosti odrôd

Príčina schopnosti vyvolať alergickú reakciu doposiaľ nie je objasnená a uvažuje sa či sekvencia génu (izoforma) nemôže ovplyvňovať mieru pacientových symptomatických prejavov. Na zistenie izoform alergénu v odrodách sa môže použiť veľmi jednoduchá a cenovo nenáročná metodika polymorfizmu dĺžky reštrikčných fragmentov (RFLP) (S. D. Tanksley et al., 1989). Ako prvé sa amplifikuje gén alergénu z rôznych odrôd rastlinného druhu, ktorý sa poštiepi vybranými reštrikčnými enzýmami. Reštrikčné enzýmy sú navrhované *in silico* na základe sekvenčného záznamu genomických databáz. Pomocou rôznych nástrojov, dostupných aj ako online neplatné verzie, sa sekvencia štiepi všetkými nástrojmi dostupnými enzýmami, z ktorých sa najvhodnejšie vyberú a použijú do reálneho štiepenia. Poštiepené fragmenty sa elektroforeticky rozdelia na gély, ktorý je pomocou softvéru premenený na 0-1 maticu. Pomocou ďalších nástrojov je možné z jednotlivých matíc vytvoriť dendrogramy, ktoré navzájom porovnávajú štiepne profily. Rozdiely v počte a dĺžke fragmentov (rovnako ako izoformy) vznikajú na základe mutačných zmien v nukleotidovej sekvencii alergénu a tieto zmeny sa môžu prejaviť v podobe epitopu na konečnom bielkovinovom produkte a teda v prejave alergickej reakcie.

## Pod'akovanie

Túto štúdiu podporil projekt VEGA 2/0109/19 – Morfo-fyziologická, genetická a biochemická odpoveď rastlín lúskavca (*Amaranthus* spp.) na stres vyvolaný ťažkými kovmi.

## Literatúra

- Bernstein, J. A., Alexis, N., Barnes, C., Bernstein, I.L., Nel, A., Diaz-Sanchez, D., et al. 2004. Health effects of air pollution. *J Allergy Clin Immunol.* 114:1116-23.
- Chan, A. W., Hon, K. L., Leung, T. F., Ho, M. H., Duque, R. J. S., Hong Kong, L. T. H. 2018. The effects of global warming on allergic diseases. *Med J.* 24(3):277-284.
- D'Amato, G. 2011. Effects of climatic changes and urban air pollution on the rising trends of respiratory allergy and asthma. *Multidiscip Respir Med.* 6(1):28-37.
- D'Amato, G., Rottem, M., Dahl, R., Blaiss, M., Ridolo, E., Cecchi, L., Rosario, N., Motala, C., Ansotegui, I. 2011. Climate change, migration, and allergic respiratory diseases: an update for the allergist. *World Allergy Organ J.* 4(7):120-5.
- Donaldson, K., Stone, V., Clouter, A., Renwick, L., MacNee, W. 2001 Ultrafine particles. *Occup Environ Med.* 58(3):211-6.
- EEA. 2016. European Environment Agency (EEA) report. EEA Report No 28.
- Guarnieri, M., Balme, J.R. 2014. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet.* 383: 1581-92.



Kleine-Tebbe, J., Ballmer-Weber, B. K., Breiteneder, H., Vieths, S. 2017. Bet v 1 and its Homologs: Triggers of Tree-Pollen Allergy and Birch Pollen-Associated Cross-Reactions. Kleine-Tebbe J., Jakob T. (eds) *Molecular Allergy Diagnostics*. Springer, Cham, pp 21-42. ISBN: 978-3-319-42499-6.

Landrigan, P. J., Fuller, R., Acosta, N. J. R., Adeyi, O., Arnold, R., Basu, N., et al. 2017. The Lancet Commission on pollution and health. *Lancet*. 391(10119):462-512.

Landrigan, P. J., Fuller, R., Fisher, S., Suk, W. A., Thomas, P. S., Bose-O'Reilly, C. S., 2019. *Science of The Total Environment*. 650(2): 2389-94.

Tanksley, S. D., Young, N. D., Paterson, A. H., Bonierbale, M. W. 1989. RFLP Mapping in Plant Breeding: New Tools for an Old Science. *Bio/Technology*. 7:257–264.

Patella, V., Florio, G., Magliacane, D., Giuliano, A., Crivellaro, M. A., Di Bartolomeo, D., Genovese, A., Palmieri, M., Postiglione, A., Ridolo, E., Scaletti, C., Ventura, M. T., Zollo, A. 2018. Urban air pollution and climate change: “The Decalogue: Allergy Safe Tree” for allergic and respiratory diseases care. *Clinical and Molecular Allergy*. 16(1):20.

Ricci, G., Dondi, A., Belotti, T., Baldi, E., Tartarini, S., Paris, R., Pagliarani, G., Serafini-Fracassini, D., Casadio, R., Giannetti, A., Masi, M. 2010. Allergenicity of different apple cultivars assessed by means of skin prick test and sensitisation to recombinant allergens Mal d 1 and Mal d 3 in a group of Italian apple-allergic patients. *International Journal of Food Science & Technology*. 45(7):1517-23.

World Health Organization: WHO. 2005. Air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulphur dioxide. Global Update 2005. In summary of risk assessment.

#### **Internetové odkazy:**

*URL 1* - <http://www.meduniwien.ac.at/allfam/>