Czy możliwa jest immunoterapia w alergii pokarmowej na białka mleka krowiego?

Oral immunotherapy in cow's milk protein allergy – is it possible?

***Barbara Wróblewska*[1]**

***Anna Kaliszewska-Suchodoła*[2]**

[1]Instytut Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności Polskiej Akademii Nauk w Olsztynie

[2]Instytut Innowacji Przemysłu Mleczarskiego Sp. z o.o. w Mrągowie

Streszczenie

Alergia pokarmowa jest chorobą, która stwarza wiele problemów pacjentom, ich rodzinom, lekarzom, a ostatnio zagadnienie znalazło się również w centrum zainteresowania dietetyków, technologów żywności i producentów żywności. Współczesne badania naukowe wskazują, że istnieją przesłanki dotyczące możliwości pobudzenia naturalnej tolerancji immunologicznej organizmów, w kierunku zahamowania procesu nadwrażliwości na białka pokarmowe. Proponuje się regularne spożywanie niskoantygenowych fermentowanych produktów mlecznych, które mogą pełnić rolę immunoterapeutyczną. Wskazana problematyka jest przedmiotem treści niniejszego artykułu.

Słowa kluczowe:
alergia pokarmowa • tolerancja pokarmowa • produkty fermentowane

Summary

Food allergy is uncomfortable disease for patients, theirs families and allergists. Recently, food allergy has become in center of interests of dieticians, food technologists and food producers. Research results indicate for possibility of natural immunological tolerance induction in cow's milk protein allergy patients. It is proposed to regularly consume fermented milk products with lowered antigenicity and immunotherapeutic properties. Mentioned products can be used in oral immunotherapy.

Key words:
food allergy • oral tolerance • fermented products

Wpłynęło: 21–02-2016

Zaakceptowano: 13-05-2016

Opublikowano on-line: 10-07-2016

Adres do korespondencji:

Dr hab. Barbara Wróblewska,
prof. nadzw., IRZiBŻ PAN w Olsztynie,
ul. Tuwima 10, 10-748 Olsztyn
e-mail:
b.wroblewska@pan.olsztyn.pl

Źródła finansowania:

Anna Kaliszewska-Suchodoła jest beneficjentką stypendium współfinansowanego przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego.

Alergia pokarmowa na białka mleka

Mleko to część zdrowej i zbilansowanej diety. Charakteryzuje się dużą wartością odżywczą oraz pełni istotną rolę w zaspokajaniu podstawowych potrzeb żywieniowych wszystkich ssaków. Jednocześnie białka mleka krowiego stanowią jeden z najlepiej rozpoznanych i zdefiniowanych zbiorów obcogatunkowych białek wprowadzanych do ludzkiego organizmu wraz z codzienną dietą. Brak możliwości rozpoznania białek, a w szczególności specyficznych układów aminokwasowych stanowiących alergenne determinanty (tzw. epitopy) przez immunoglobuliny może skutkować wywołaniem stanu alergii pokarmowej. Zdarzają się również uczulenia wynikające z kontaktu układu immunologicznego z alergenami ukrytymi (np. białkami mleka obecnymi w wyrobach wędliniarskich), co stanowi przeszkodę w ocenie zagrożenia i we właściwej diagnozie. Wielopostaciowość symptomów alergii pokarmowej, obserwowana głównie u małych dzieci i niemowląt, utrudnia właściwe rozpoznanie choroby. W krajach rozwijających się, w czasie ostatnich 25 lat, liczba pacjentów z chorobami alergicznymi podwoiła się. Szacuje się, że wśród dzieci do trzeciego roku życia z powodu klinicznych objawów alergii pokarmowej na białka mleka krowiego cierpi ok. 17% populacji, natomiast diagnostyka potwierdza to schorzenie jedynie u 2-3%. Wyniki analiz statystycznych w tej dziedzinie są bardzo zróżnicowane, a rozbieżności wynikają głównie z heterogeniczności populacji objętej badaniami i brakiem zdefiniowanych, jednolitych kryteriów diagnostycznych [19, 20].

Pomimo tak wysokiego odsetka niemowląt i dzieci cierpiących z powodu alergii pokarmowej na alergeny mleka, w większości przypadków obserwuje się samoistny zanik objawów chorobowych przed upływem trzeciego roku życia. Stwierdzono, że występowanie w początkowej fazie życia IgE-zależnej postaci reakcji alergicznej na białka mleka krowiego, zwiększa ryzyko wystąpienia trwałej postaci alergii pokarmowej. Może przyczynić się także do rozwoju tzw. „marszu alergicznego", który objawia się nasileniem reakcji alergicznych organizmu pod postacią alergii wziewnej, pokarmowej, astmy i nieżytu nosa ujawniających się wraz z wiekiem pacjenta. Wysoka podatność niemowląt na alergizujące właściwości białek mleka krowiego wynika między innymi ze stanu fizjologicznego przewodu pokarmowego, chorób towarzyszących i rodzaju żywienia. Liczne dane literaturowe wskazują, że karmienie niemowląt wyłącznie mlekiem matki przez pierwszych 4-6 miesięcy wpływa korzystnie na rozwój dziecka oraz może opóźnić lub zapobiec rozwinięciu się atopowego zapalenia skóry i alergii pokarmowej w późniejszym wieku [18].

Alergenność żywności jest warunkowana obecnością determinant antygenowych, będących konsekwencją występowania specyficznych sekwencji aminokwasów. W zależności od struktury, epitopy posiadają strukturę liniową lub konformacyjną. Według definicji WHO białko może być uznane za alergen, gdy wywoła reakcję alergiczną u co najmniej 5 osób. Obecnie jest scharakteryzowanych ok. 1000 białek o potencjale alergennym, a liczba znanych alergenów wciąż rośnie. Główne alergeny pokarmowe zdefiniowane, jako klasa I to rozpuszczalne w wodzie białka i glikoproteiny o masie 10-70 kDa, termostabilne, odporne na pepsynę. Do tej grupy zalicza się m.in. białka mleka krowiego.

Wśród białek mleka wyróżnia się dwie główne frakcje: kazeinową i białka serwatkowe. Potencjalnie wszystkie białka i peptydy mleka mogą brać udział w indukowaniu reakcji alergicznej, a niektóre z nich (α-kazeina i β-laktoglobulina) są uważane za główne alergeny pokarmowe [16]. Kazeina jest głównym białkiem mleka krowiego, występującym w ilości około 2,5%. Jest fosfoproteiną i koaguluje z mleka przy pH 4,6, w temperaturze 20°C. Kazeina nie jest białkiem jednorodnym, składa się z pięciu frakcji: αs_1, αs_2, β, κ i γ. Różnią się one między sobą szeregiem cech fizycznych i biochemicznych. W frakcji kazeiny αs_1 zidentyfikowano 9 epitopów wiążących się z IgE oraz 6 regionów wiążących się z IgG [4]. β-lg jest głównym, niekazeinowym białkiem mleka i można ją znaleźć w mleku większości przeżuwaczy, jednakże jej obecności nie stwierdzono w mleku kobiecym. Dlatego też β-lg jako białko gatunkowo obce, uważana jest za jeden z silniejszych alergenów mleka krowiego [24]. U pacjentów z alergią pokarmową na białka mleka krowiego we frakcji β-lg zidentyfikowano 7 epitopów wiążących się z IgE i 6 wiążących się z IgG [5, 8].

Dotychczasowe zalecenia dla osób z silną alergią pokarmową na białka mleka wskazują na konieczność całkowitej eliminacji mleka i jego przetworów z diety. Takie postępowanie uniemożliwia wypracowanie w organizmie naturalnych mechanizmów pobudzania tolerancji pokarmowej. Ponadto zubaża dietę w ważne źródło białka i wapnia oraz stwarza ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej po spożyciu białek mleka pod postacią ukrytych alergenów zawartych w żywności przetworzonej. Przyczyną reakcji anafilaktycznej może być także kontaminacja żywności, o zadeklarowanym przez producenta braku obecności alergenów, w wyniku nieodpowiedniego transportu gotowego produktu lub jego przechowywania.

Prawo żywnościowe, dotyczące znakowania żywności w Europie, zostało ujednolicone dyrektywą Parlamentu Europejskiego (2007/68/EC) i stanowi o obowiązku umieszczania na opakowaniu informacji o obecności w produkcie każdego z 14 głównych alergenów. Prawidłowe znakowanie żywności obejmuje wskazanie obecności składników użytych do produkcji danego wyrobu, nie uwzględnia jednakże możliwego kontaktu żywności z alergennymi składnikami z jakimi może się spotkać po opuszczeniu zakładu produkcyjnego [12].

Przeprowadzane kontrole żywności wykazały np., że 2,3% spośród 838 próbek przebadanych produktów, pochodzących z 6 krajów Unii Europejskiej, o zadeklarowanym braku mleka, charakteryzował się obecnością antygenów białek mleka [2]. Alergia pokarmowa, a szczególnie alergia pokarmowa na białka mleka krowiego z uwagi na powszechne wykorzystywanie białek mleka przez różne gałęzie przemysłu spożywczego, może wywierać znaczący wpływ na jakość życia i socjo-ekonomiczne funkcjonowanie pacjentów z nadwrażliwością. Alergia pokarmowa wpływa na ich zachowanie i powoduje zmiany w układzie hormonalnym i nerwowym, powodując agresję, zwiększony poziom złości oraz nadmierną aktywność neuronalną w części mózgu odpowiadającej za stan emocjonalny. Ponadto, wielu rodziców dzieci nadwrażliwych dostrzega duży stopień niepewności i rozdrażnienia w związku z ryzykiem związanym z przypadkowym spożyciem alergenu. Większość śmiertelnych lub zagrażających życiu reakcji alergicznych zdarza się głównie wtedy, gdy posiłek jest spożywany poza domem. Osoby z ciężkimi alergiami pokarmowymi powinny unikać żywności przetworzonej. Postępowanie takie w znaczący sposób może wpłynąć na życie społeczne alergika, wykluczając go z możliwości spożywania wspólnych posiłków w restauracjach w gronie rodziny i przyjaciół.

Pobudzanie tolerancji organizmu przeciwko alergenom pokarmowym

Prawidłowa odpowiedź immunologiczna organizmu na białka pokarmowe (antygeny) objawia się zwiększeniem ilości sekrecyjnej IgA uwalnianej do światła jelita oraz jednocześnie, aktywnej supresji systemowej odpowiedzi układu immunologicznego, czyli ustaleniu stanu tolerancji pokarmowej. To, w jaki sposób i dlaczego u niektórych osób dochodzi do rozwoju alergii pokarmowej zamiast wzbudzania fizjologicznego stanu tolerancji pokarmowej nie jest do końca wyjaśnione. Zarówno czynniki genetyczne jak i czynniki środowiskowe mogą odgrywać w tych procesach istotną rolę. Integralność bariery jelitowej również wpływa na zachowanie stanu prawidłowej odpowiedzi immunologicznej organizmu. Dotychczasowe postępowania terapeutyczne w leczeniu alergii pokarmowej polegają przede wszystkim na świadomym unikaniu kontaktu z alergenem. Niejednokrotnie nie jest to łatwe wskutek obecności licznych alergenów ukrytych będących wynikiem zanieczyszczeń technologicznych produktów, bądź celowym dodaniem substancji mającej na celu poprawę jakości żywności w dawce niewymagającej wykazania na etykiecie produktu. Dlatego też podejmuje się liczne próby ustalenia możliwości wzbudzenia naturalnej tolerancji na pokarmy w populacji alergików, w celu wzmożenia odporności organizmu podczas ewentualnego kontaktu z alergenem.

Pojęcie tolerancji pokarmowej definiuje się jako antygenowo-specyficzną supresję komórkową i humoralną odpowiedzi immunologicznej następującą po uprzedniej ekspozycji komórek układu immunologicznego na oddziaływanie antygenu.

Mechanizmy immunologiczne odpowiedzialne za wzbudzanie tolerancji pokarmowej

Nabywanie tolerancji pokarmowej polega na zapobieganiu rozwinięcia się uogólnionej odpowiedzi immunologicznej na antygeny pokarmowe. Czynnikami determinującymi rozwój tolerancji są: prawidłowa budowa bariery ochronnej jelit, szczelność połączeń międzykomórkowych nabłonka, aktywność enzymów trawiennych, obecna mikrobiota oraz dawka antygenu. Podawanie organizmowi niewielkich dawek antygenu indukuje głównie aktywną supresję, podczas gdy podawanie wysokich dawek przyczynia się do uruchomienia procesu delecji czy anergii klonalnej. Do aktywnej supresji dochodzi zarówno poprzez indukcję komórek T regulatorowych (Treg) w immunologicznym układzie jelit jak i lokalną sekrecję supresyjnych cytokin. Do głównych komórek T regulatorowych biorących udział w nabywaniu tolerancji na antygeny pokarmowe zalicza się komórki Th3 (ang. helper T-cells type 3 – limfocyty pomocnicze typu 3), komórki Tr1 (ang. regulatory T-cells type 1 – limfocyty regulatorowe typu 1) oraz limfocyty T CD4+CD25+ [1].

Dziewicze limfocyty T (Tn) różnicują się w kierunku Th3 po uprzedniej prezentacji antygenu przez komórki dendrytyczne oraz w obecności TGF-β lub IL-4, a supresyjny mechanizm działania Th3 w głównej mierze oparty jest o sekrecję TGF-β oraz wydzielanie różnych ilości IL-10 i IL-4. Różnicowanie Tn w kierunku Tr1 wymaga obecności w lokalnym środowisku IL-10. Działanie supresorowe Tr1 polega głównie na uwalnianiu IL-10. Mechanizm supresyjnego działania limfocytów CD4+CD25+ wynika z bezpośredniego kontaktu z komórką docelową poprzez receptory limfocytów T. Stwierdza się także pośrednie możliwości oddziaływania komórek CD4+CD25+ poprzez wydzielanie cytokin supresorowych, tj. TGF-β. Opierając się na wynikach swoich badań Chung i współpracownicy zasugerowali, że komórki T CD4+CD25+ i obecność TGF-β są odpowiedzialne za wzbudzanie tolerancji pokarmowej i odgrywają istotną rolę w warunkach *in vivo* oraz że TGF -β bierze udział w indukowaniu komórek T CD4+CD25+ [6]. W opracowaniach z ostatnich lat dyskutowana jest szeroko rola czynnika transkrypcyjnego FoxP3 (ang. forkhead box P3), którego ekspresja jest swoista dla komórek CD4+CD25+ [25]. Stwierdzono, że FoxP3 może pełnić funkcję markera komórek Treg, a ich supresyjne właściwości są przypisywane i skorelowane z ilością produkowanej cytokiny TGF-β. Komórki FoxP3+CD25+CD4+ stanowią marker kontroli procesu alergii. Mechanizm odpowiadający za efekt zniesienia stanu uczulenia wskutek pozytywnie zakończonej immunoterapii obejmuje modulację komórek T i B, głównie poprzez generację specyficznych dla danego alergenu komórek Treg powodujących supresję proliferacji komórek T.

Skuteczny proces nabywania tolerancji organizmu na dany alergen prowadzi do istotnej redukcji progu czułości aktywacji komórek tucznych i bazofili oraz do znacznego wzrostu produkcji przeciwciał IgG_4 i IgA oraz obniżenia produkcji IgE. W rezultacie, immunoterapia, nie tylko uodparnia organizm na działanie alergenu w większych dawkach, ale też zmniejsza reakcję podczas niespecyficznej stymulacji nabłonka jelitowego.

Przegląd wyników dotychczasowych badań w zakresie immunoterapii swoistej w alergii pokarmowej na białka mleka krowiego

Immunoterapia może wpłynąć na postęp w leczeniu alergii i przynieść długotrwałą poprawę zdrowia wskutek redukcji symptomów choroby.

Opracowywane nowe strategie immunoterapeutyczne, które mogłyby być proponowane w leczeniu alergii pokarmowej mają na celu neutralizację przeciwciał IgE i tym samym doprowadzenie do rozwoju stanu tolerancji. Bieżące strategie obejmują między innymi badania z wykorzystaniem rekombinowanych białek, które w swoim składzie aminokwasowym nie zawierają sekwencji łączącej się z przeciwciałem, podawanie adiuwantów promujących odpowiedź Th1 (motywy CpG DNA, bakterie inaktywowane termicznie) czy stosowanie przeciwciał anty-IgE [7, 14].

Na przestrzeni ostatniej dekady ukazały się prace naukowe wskazujące możliwość wykorzystania doustnej immunoterapii u pacjentów z alergią pokarmową poprzez systematyczne podawanie alergenu w wzrastających dawkach. Średnio u 77% pacjentów terapia została zakończona sukcesem [3]. W badaniach przeprowadzonych przez Longo i wsp. [10] zakwalifikowano do odczulania dzieci (w wieku od 5 do 17 lat) z wysokim poziomem specyficznych IgE w stosunku do białek mleka krowiego (IgE > 85 KU/L) i historią ciężkich objawów alergii pokarmowej po spożyciu mleka. Trzydzieścioro z nich poddano procedurze odczulania, podczas gdy kolejne 30 spożywało dietę bezmleczną. Po roku 36% dzieci z grupy odczulanej mogło bezpiecznie spożyć nawet powyżej 150 ml mleka, 54% tolerowało ograniczone ilości (od 5 ml do 150 ml), a 10% nie było w stanie ukończyć protokołu odczulania z powodu dolegliwości żołądkowo-jelitowych wynikających ze spożycia mleka. W grupie osób na diecie bezmlecznej po roku czasu wszyscy pacjenci wykazywali w testach podwójnie zaślepionych reakcję na śladową ilość spożytego mleka. Pomimo tego, że powyżej 50% dzieci poddanych immunoterapii nie osiągnęło ostatecznie założonej w protokole odczulania dawki mleka, byli oni w stanie bezpiecznie spożywać znacznie wyższe dawki alergenu w porównaniu z dziećmi z grupy kontrolnej.
Wyniki te są obiecujące z uwagi na to, że niebezpieczeństwo związane z przypadkowym spożyciem białek mleka zostało znacząco zredukowane.
Wyniki badań przeprowadzonych przez Meglio i wsp. [11] wykazały, że 15 (71%) spośród 21 pacjentów po półrocznej immunoterapii było w stanie dziennie spożywać 200 ml mleka bez objawów ubocznych. Troje zakończyło odczulanie na poziomie bezpiecznego spożycia w dawce od 40 do 80 ml mleka dziennie, a kolejne troje nie było w stanie ukończyć protokołu, ponieważ wykazało symptomy alergiczne już po zażyciu najmniejszej programowanej dawki alergenu. Ponadto kolejne badania tego zespołu badaczy przeprowadzone prawie pięć lat po skończonej procedurze odczulania na tej samej grupie osób wykazały, że 14 dzieci uprzednio odczulonych wciąż jest w stanie bezpiecznie spożywać mleko krowie i jego przetwory. Fakt ten mocno popiera tezę, że odczulanie wydaje się być skutecznym i obiecującym postępowaniem w przypadku osób cierpiących na alergię pokarmową na białka mleka krowiego.

Podobne rezultaty wzbudzania tolerancji pokarmowej uzyskali Patriarca i wsp. [15], którzy poddali 59 osób odczulaniu trwającemu 18 miesięcy odpowiednimi alergenami pokarmowymi (między innymi mlekiem, kurzym jajkiem, jabłkiem czy brzoskwinią). Kliniczną tolerancję uzyskało 83% pacjentów. Inny zespół badaczy [17] analizował charakter tolerancji nabytej na białka mleka w trakcie doustnej immunoterapii. Po 37 tygodniach prowadzenia immunoterapii i uzyskali możliwości pacjenci spożywali codziennie 150 ml mleka, co było kontynuowane przez kolejne 27 tygodni. Po tym czasie wprowadzono dietę eliminacyjną trwającą 2 miesiące, po czym wykonano testy podwójnie zaślepione, podczas których pacjent doświadczył pokrzywki w przeciągu 15 minut po spożyciu 50 ml mleka. Po ponownym prowadzeniu protokołu odczulania pacjent powtórnie był w stanie bezpiecznie spożyć 150 ml mleka już po okresie 8 tygodni. Badania te wskazują, że wzbudzony stan tolerancji miał charakter przejściowy i do uzyskania ustabilizowanego stanu tolerancji wymagane jest podtrzymywanie spożywania alergennego składnika.

Na podstawie powyższych informacji stwierdzić można dużą efektywność doustnej swoistej immunoterapii wśród pacjentów z alergią pokarmową na białka mleka krowiego. Bardzo duże znaczenie ma poprawa jakości życia pacjentów po skutecznie zakończonej procedurze odczulania. Istotnym jest, aby starannie oszacować ryzyko możliwości wystąpienia śmiertelnego w skutkach wstrząsu anafilaktycznego podczas stosowania immunoterapii w porównaniu z ryzykiem wystąpienia tego zjawiska po przypadkowym spożyciu alergenu przez pacjentów przebywających na diecie eliminacyjnej.

Immunomodulujące oddziaływanie mlecznych produktów fermentowanych w swoistej immunoterapii

Prowadzenie immunoterapii alergenami o obniżonej antygenowości np. wskutek hydrolizy lub fermentacji mlekowej mogłoby przyczynić się do pobudzenia organizmu gospodarza w kierunku odtworzenia bądź pobudzenia naturalnej tolerancji pokarmowej.

Wykazano, że efekt probiotyczny, jaki jest przypisywany bakteriom kwasu mlekowego podawanym w mlecznych produktach fermentowanych, wynika nie tylko z oddziaływania komórek bakteryjnych czy komponentów ich ścian komórkowych na układ immunologiczny jelita, ale także z obecności metabolitów powstałych w trakcie fermentacji tj. peptydów czy zewnątrzkomórkowych polisacharydów. Co oznacza że, probiotyki mogą korzystnie oddziaływać poprzez bezpośredni wpływ komórek bakteryjnych (efekt probiotyczny) lub pośrednio poprzez wytwarzane w trakcie fermentacji metabolity (efekt biogeniczny). Biogeny definiowane są jako składniki żywności będące efektem aktywności mikroorganizmów, które wywierają korzystny wpływ na zdrowie konsumenta bez udziału mikroflory. W swojej pracy Vinderola i wsp. [22] zwrócili uwagę, że podawanie myszom kefiranu (egzopolisacharydu produkowanego przez *Lactobacillus kefiranofaciens*) powodowało wzrost ilości komórek produkujących IgA w jelicie cienkim i grubym, nie zmieniając jednocześnie ilości komórek wydzielających IgG w jelicie cienkim. Te badania są dowodem na to, że antygeny polisacharydowe wzbudzają odpowiedź immunologiczną niezależną od limfocytów T. Co więcej, w kolejnych badaniach pochodzących z tego samego ośrodka udowodniono, że podawanie myszom mleka fermentowanego z udziałem *L. helvetius*, ale z oddzieloną frakcją zawierającą bakterie, powodowało modulowanie odpowiedzi immunologicznej w jelitach [23]. Wykazano także w badaniach na mysim modelu alergii pokarmowej, że w celu osiągnięcia immunomodulującej odpowiedzi organizmu na antygeny pokarmowe, wystarczający jest kontaky immunoaktywnych fragmentów probiotyków (uzyskanych w procesie trawienia żołądkowo-jelitowego) z komórkami układu immunologicznego, niekoniecznie z całymi, żywymi mikroorganizmami. Murosaki i wsp. [13] wykazali, że podawanie myszom wybranego szczepu *Lactobacillus plantarum* jest w stanie zahamować produkcję specyficznych dla kazeiny przeciwciał IgE *in vivo*, jak i zdolność do wydzielania przez splenocyty
IL-4 *in vitro*. Ponadto badania wykonane z użyciem jednojądrzastych komórek krwi obwodowej (ang. Peripheral Blood Mononuclear Cells - PBMC) zdrowych ochotników wykazały, że stymulacja komórek *in vitro* różnymi szczepami bakterii fermentacji mlekowej powodowała różną, w zależności od zastosowanego szczepu, zdolność do indukowania komórek FoxP3+. Dowiedziono także, że bakterie, które wykazywały zdolność indukcji wyżej wymienionych komórek regulatorowych, powodowały zwiększoną sekrecję supresyjnej cytokiny IL-10 przez komórki jednojądrzaste wyizolowane z krwi. Van de Water i wsp. [21] dowiedli, że długoterminowe spożywanie jogurtu może wyciszyć niektóre objawy kliniczne alergii u dorosłych z alergicznym nieżytem nosa i powodować obniżenie poziomu IgE.

Istotną cechą bakterii fermentacji mlekowej, przy omawianiu mlecznych produktów fermentowanych w aspekcie alergii pokarmowej, jest degradowanie immunogennych fragmentów białek (epitopów) przez bakterie wchodzące w skład kultur starterowych [9]. Proteolityczne właściwości bakterii fermentacji mlekowej są kluczowe dla wzrostu ich liczby w mleku i mlecznych produktach. Przyczyniają się znacznie do wytworzenia specyficznych cech sensorycznych gotowych wyrobów. Proteazy hydrolizują białka mleka do peptydów, peptydazy do krótszych peptydów i wolnych aminokwasów, co może prowadzić do zmian w strukturach epitopów.

Podsumowanie

Immunoterapia w stanach alergii pokarmowej nie jest jeszcze zatwierdzonym rodzajem postępowania z pacjentami. Jednakże, prowadzone obecnie badania wskazują, że jest to skuteczny sposób ułatwiający organizmowi nabycie odporności na obce gatunkowo białka. Przyjęte standardy medyczne również wskazują na potrzebę stymulacji układu immunologicznego małymi dawkami alergenów, bądź ich zmodyfikowanymi formami, do których w przypadku białek mleka należą fermentowane napoje mleczne. Dlatego też niezmiernie ważny jest dobór synergistycznych szczepów bakteryjnych zapewniających uzyskanie produktów fermentowanych o ukierunkowanych cechach prozdrowotnych, immunoterapeutycznych.

Literatura:

1. Bruce JAkdis C.A., Akdis M. Mechanisms and treatment of allergic disease in the big picture of regulatory T cells. J. Allergy Clin. Immun., 2009, 123(4), 735-46
2. Besler M. Determination of allergens in foods. Trends in Analytical Chemistry, 2011, 20(11), 662-672
3. Burks A.W., Laubach S., Jones S. M. Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: Implications for future treatment. J. Allergy Clin. Immun., 2008, 1-7
4. Chatchatee P., Järvinen K-M., Bardina L., Beyer K., Sampson H.A. Identification of IgE- and IgG-binding epitopes on αs_1-cesein: Differences in patients with persistent and transient cow's milk allergy. J. Allergy Clin. Immunol., 2001, 107, 379-383
5. Chatterton D.E.W., Smithers G., Roupas P. Brodkorb A. Bioactivity of β-lactoglobulin and α-lactalbumin – Technological implications for processing. Int. Dairy J., 2006, 16, 1229-1240
6. Chung Y., Lee S.-H., Kim D.-H., Kang Ch.-Y. Complementary role of CD4+CD25+ regulatory T cells and TGF-β in oral tolerance. J. Leukoc. Biol., 2005, 77, 906-913
7. Cukrowska B., Rosiak I., Klewicka E., Motyl I., Schwarzer M., Libudzisz Z., Kozakova H. Impact of heat-inactivated *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus paracasei* strains on cytokine responses in whole blood cell cultures of children with atopic dermatitis. Folia Microbiol., 2010, 55(3),277-280

8. Järvinen K-M., Chatchatee P., Bardina L., Beyer K.,Sampson H.A. IgE and IgG binding epitopes on α-lactalbumin and β-lactoglobulin in cow's milks allergy. Int. Arch. Allergy Immunol., 2001, 126, 111-118

9. Jędrychowski L., Wróblewska B. Reduction of the antigenicity of whey proteins by lactic acid fermentation. Food and Agricultural Immunology, 1999, 11, 91–99

10. Longo G., Barbi E., Berti I., Meneghetti R., Pittalis A., Ronfani L., Ventura A. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. J. Allergy Clin. Immun., 2008, 121, 343-347

11. Meglio P., Bartone E., Plantamura M., Arabito E., Giampietro P.G. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. Allergy, 2004, 59, 980-987

12. Monaci L., Visconti A. Immunochemical and DNA-based methods in food allergen analysis and quality assurance perspectives. Trends in Food Sci. and Technol., 2010, 21, 272 -283

13. Murosaki S, Yamomoto Y, Ito K, Inokuchi T, Kusaka H, Ikeda H, Yoshikai Y. Heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 suppresses naturally fed antigen-specific IgE production by stimulation of IL-12 production in mice. J. Allergy Clin. Immun., 1998, 102, 57–64

14. Nowak-Węgrzyn A., Sampson H.A. Food allergy therapy. Immunol. Allergy Clin. North Am. 2004, 24, 705-725

15. Patriarca G. Nucera E., Roncallo C., Pollastrini E., Bartolozzi F., De Pasquale T. Buonomo A., Gasbarrini G., Di Campli C., Schiavino D. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. Aliment. Pharm. Ther. 2003, 17, 459-465

16. Restani P., Ballabio C., Di Lorenzo Ch., Tripodi S., Fiocchi A. Molecular aspects of milk allergens and their role in clinical events. Anal. Bioanal. Chem., 2009, 395, 47-56

17. Rolinck-Werninghaus C., Staden U., Mehl A., Hamelmann K., Beyer K., Niggemann B. Specific oral tolerance induction with food in children: transient or persistent effect on food allergy? Allergy 2005, 60, 1320-1322

18. Sicherer S.H., Burks A.W. Maternal and infant diets for prevention of allergic diseases: Understanding menu changes in 2008. J. Allergy Clin. Immunol. 2008, 122, 29-33

19. Sicherer S.H., Sampson H.A. Food allergy. J. Allergy Clin. Immunol. 2006, 117, 470-475

20. Skripak J. M., Matsui E. C., Mudd K., Wood R. A. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. J. Allergy Clin. Immun., 2007, 120, 1172-1177

21. Van de Water J., Keen C.L., Gershwin M.E. The influence of chronic yogurt consumption on immunity. J. Nutr. 1999, 129, 1492–1495

22. Vinderola G., Matar C., Palacios J., Perdigon G. Mucosal immunomodulation by the non-bacterial fraction of milk fermented by Lactobacillus helveticus R389. Int. J. Food Microbiol., 2007, 7(115), 108-186

23. Vinderola G., Perdigón G., Duarte J., Farnworth E., Matar Ch. Effect of the administration of the exopolycaccharide produced by *Lactobacillus kefiranofaciens* on the gut mucosal immunity. Cytokine 2006, 36, 254-260

24. Wróblewska B. 2005. Alergia pokarmowa – skuteczność obniżania antygenowych i alergennych właściwości białek mleka krowiego. Praca zbiorowa pod red. Kołakowskiego E.,