

Krzysztof Łukasz Piwowarek¹, Ilona Mincer-Chojnacka¹,
Robert Zdanowski², Bolesław Kalicki¹

Received: 26.10.2015
Accepted: 10.11.2015
Published: 18.12.2015

Alergiczna reaktywność krzyżowa – czy nowe wyzwanie dla alergologów? Allergic cross-reactivity – a new challenge for allergists?

¹ Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska. Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Bolesław Kalicki

² Zakład Medycyny Regeneracyjnej, Wojskowy Instytut Higieny i Epidemiologii, Warszawa, Polska. Kierownik Zakładu: dr n. biol. Robert Zdanowski

Adres do korespondencji: Krzysztof Łukasz Piwowarek, Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej CSK MON WIM, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel.: +48 261 817 236, faks: 22 515 08 85, piwowarek.krzysztof@gmail.com

¹ Department of Paediatrics, Paediatric Nephrology and Allergology, Military Medical Institute, Warsaw, Poland. Head of the Department: Associate Professor Bolesław Kalicki, MD, PhD

² Department of Regenerative Medicine, Military Institute of Hygiene and Epidemiology, Warsaw, Poland. Head of the Department: Robert Zdanowski, PhD

Correspondence: Krzysztof Łukasz Piwowarek, Department of Paediatrics, Paediatric Nephrology and Allergology, Central Clinical Hospital of the Ministry of Defence, Military Institute of Medicine, Szaserów 128, 04-141 Warsaw, Poland, tel.: +48 261 817 236, fax: 22 515 08 85, e-mail: piwowarek.krzysztof@gmail.com

Streszczenie

Alergiczna reaktywność krzyżowa stanowi istotny problem epidemiologiczny we wszystkich grupach wiekowych. Jej przyczyną jest nieswoiste wiązanie przez tę samą populację przeciwciał klasy IgE zarówno alergenu pierwotnie uczulającego, jak i alergenów wtórnie wywołujących objawy alergii krzyżowych. Zjawisko to wynika z podobieństwa struktury molekularnej epitopów alergenów i jest powodem występowania licznych zespołów alergii krzyżowych, takich jak zespoły pyłkowo-pokarmowe, zespół wieprzowina – sierść kota czy zespół lateksowo-owocowy. Cechują się one bogatą symptomatologią i możliwością występowania objawów ze strony różnych układów, w tym reakcji ogólnoustrojowych zagrażających życiu. W wielu przypadkach zidentyfikowano konkretne grupy alergenów odpowiadające za dane reakcje krzyżowe, takie jak profiliny roślinne, parwalbuminy ryb czy tropomiozyny bezkręgowców. Poznano również niektóre czynniki wpływające na konformację przestrzenną alergenów, modyfikujące przez to ich potencjał alergenny. Mimo wszystkich tych osiągnięć diagnostyka zespołów alergii krzyżowych wciąż jest trudna z uwagi na ograniczenia dostępnych metod oraz możliwość występowania nakładających się zjawisk, takich jak kosensytyzacja, bezobjawowa sensytyzacja krzyżowa czy też IgE-niezależne lub nieimmunologiczne rodzaje niepożądanych reakcji popokarmowych. Dlatego konieczne jest rozważne postępowanie, oparte na danych z wywiadów, i unikanie nieuzasadnionego stosowania metod leczniczych, np. diety terapeutycznej lub immunoterapii swoistej. Jest to tym istotniejsze, że w przyszłości przewiduje się zwiększenie rozpowszechnienia alergii krzyżowych, związane przede wszystkim z postępującym wzrostem częstości występowania alergii wziewnych na pyłki roślin.

Słowa kluczowe: reakcje krzyżowe, nadwrażliwość na pokarmy, alergia na pyłki, przeciwciała klasy IgE, nadwrażliwość wziewna

Abstract

Allergic cross-reactivity is an important epidemiological issue in all age groups. It is caused by a non-specific binding of both primary allergen as well as allergens causing secondary cross-reactivity by the same IgE antibodies. This phenomenon results from the similarity of the molecular structure of allergen epitopes and leads to a number of allergic cross-reactivity syndromes, such as pollen-food syndromes, pork-cat syndrome or latex-fruit syndrome. They are characterized by rich symptomatology and the possible occurrence of symptoms related to various systems, including life-threatening systemic reactions. In many cases, specific allergen groups responsible for certain cross-reactions, such as plant profilins, fish parvalbumins or invertebrate tropomyosins, have been identified. Also, some of the factors affecting the spatial conformation of allergens, and thus modifying their allergenic potential, have been identified. Despite all these achievements, the diagnostics of cross reactivity syndromes still remains difficult due to the limited available methods and the possible occurrence of overlapping phenomena such as co-sensitisation, asymptomatic cross-sensitisation or IgE-independent or non-immunological adverse drug reactions. Therefore, careful management based on medical history as well as avoidance of unjustified treatment methods, e.g. diet therapy or immunotherapy, are necessary. This is of great importance as the incidence of food allergies is expected to increase mainly due to the progressive rise in the prevalence of inhalant allergies to pollens.

Key words: cross-reactions, food hypersensitivity, pollen allergy, immunoglobulin E (IgE), respiratory hypersensitivity

WSTĘP

Zjawisko reaktywności krzyżowej po raz pierwszy zostało zaobserwowane w latach 40. XX wieku przez Carla Juhlina-Dannfelta. Pojęcie to oznacza współwystępowanie objawów klinicznych u osoby wykazującej jednoczasową nadwrażliwość na alergeny pokarmowe, wziewne lub kontaktowe⁽¹⁾. Istotą zjawiska jest pojawienie się objawów bez konieczności wcześniejszego kontaktu pacjenta z alergenem krzyżowym. Stanowi to konsekwencję tego, że odpowiednio ukierunkowane przeciwciała krzyżowej klasy IgE zostają wytworzone wcześniej, w wyniku kontaktu z innym alergenem pierwotnym. Odróżnia to zjawisko reaktywności krzyżowej od zjawiska kosensytyzacji (*co-sensitisation*). Kosensytyzacją określa się niezależne współwystępowanie u danej osoby reakcji nadwrażliwości w stosunku do dwóch różnych alergenów⁽²⁾, spowodowane obecnością dwóch różnych, odmiennie ukierunkowanych populacji przeciwciał klasy IgE. Wystąpienie danej reakcji nadwrażliwości musi być zatem poprzedzone ekspozycją na odpowiedzialny za nią alergen.

Alergiczne reakcje krzyżowe stanowią ważny problem epidemiologiczny w każdej grupie wiekowej. Najczęstsza alergia u dzieci najmłodszych – alergia pokarmowa na mleko krowie – u zdecydowanej większości pacjentów związana jest z reakcją krzyżową na mleko innych ssaków. Dzieci uczulone na mleko krowie w 92% przypadków nie tolerują również mleka koziego^(3,4). Natomiast w przypadku starszych grup wiekowych warto odnotować fakt, że aż 60% alergii pokarmowych powiązanych jest z jednoczesną krzyżową alergią wziewną – najczęściej na pyłki roślin⁽⁵⁾. Z drugiej strony u 30% pacjentów z alergią wziewną na pyłki obserwuje się objawy alergii pokarmowej⁽⁶⁾. W przypadku takiego układu, alergia pokarmowa – pyłkowica, alergenem pierwotnie uczulającym jest zwykle roślinny alergen powietrzno pochodny. Ponieważ prognozuje się w przyszłości dalszy wzrost częstości występowania alergii wziewnych na pyłki, zapewne pociągnie to za sobą zwiększone rozpowszechnienie krzyżowych alergii pokarmowych^(5,7-9).

PATOMECHANIZM

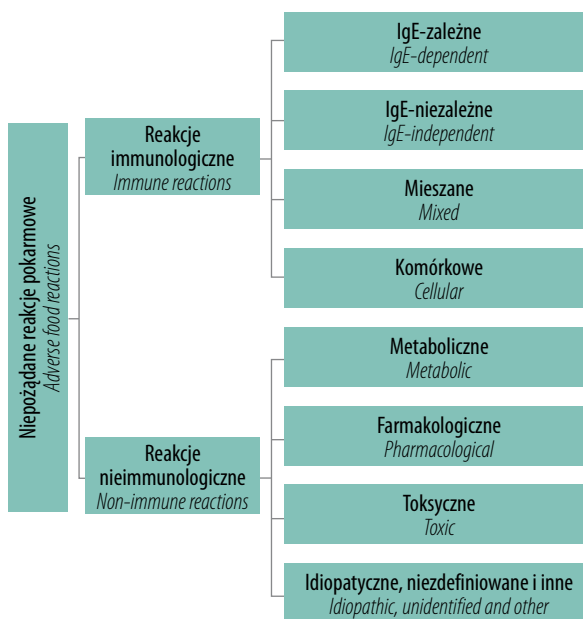
Większość alergicznych reakcji krzyżowych manifestuje się pod postacią alergii pokarmowej, która jest jednym z rodzajów niepożądanych reakcji popokarmowych. Jej miejsce w klasyfikacji amerykańskiego Narodowego Instytutu ds. Alergii i Chorób Infekcyjnych (*National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIAID*) znajduje się wśród immunologicznych reakcji humoralnych (ryc. 1)⁽¹⁰⁾. W przypadku krzyżowej alergii pokarmowej istotne znaczenie mają reakcje IgE-zależne, ponieważ przyczyną wystąpienia reakcji krzyżowej jest obecność przeciwciał klasy IgE skierowanych do alergenów o podobnej budowie molekularnej.

Interakcje przeciwciało – alergen w sposób szczególnie determinowane są budową molekularną tego ostatniego. W przypadku alergenów białkowych ważna jest struktura

INTRODUCTION

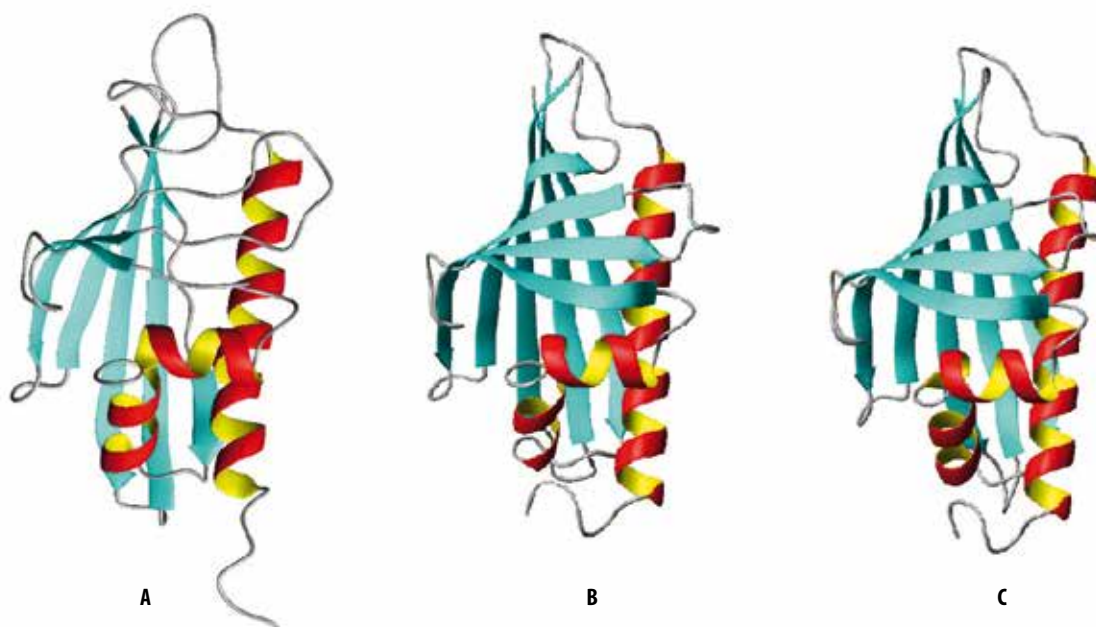
The phenomenon of cross reactivity was first observed in the 40s of the twentieth century by Carl Juhlin-Dannfelt. The term refers to the coexistence of clinical manifestations in an individual with concomitant hypersensitivity to inhalant or contact food allergens⁽¹⁾. The possible development of symptoms without previous contact with the cross-reactive allergen is the key element of cross-reactivity. This results from the fact that appropriately targeted IgE cross-reactive antibodies are produced earlier, as a result of contact with other primary allergen, which distinguishes the phenomenon of cross-reactivity from co-sensitisation. Co-sensitisation is described as an independent coexistence of hypersensitivity to two different allergens⁽²⁾ caused by the presence of two different, differently targeted IgE antibody populations. The occurrence of a given hypersensitivity reaction must be therefore preceded by exposure to a certain allergen.

Allergic cross-reactivity is an important epidemiological issue in all age groups. Food allergy to cow's milk, which is the most common allergy in the youngest group of children, is associated with a cross-reaction to the milk of other mammals in most patients. A total of 92% of children with allergy to cow's milk also show intolerance to goat's milk^(3,4). In the case of older age groups, it should be noted that up to 60% of food allergies are associated with the concomitant inhalant allergy cross-reactivity, most often to pollen⁽⁵⁾. On the other hand, symptoms of food allergy are observed in 30% of patients with inhalant hypersensitivity⁽⁶⁾. In this combination, i.e. pollinosis/food allergy, airborne plant allergen is usually the primarily sensitising allergen. Since it is expected that



Ryc. 1. Klasyfikacja niepożądanych reakcji popokarmowych wg NIAID, 2010⁽¹⁰⁾

Fig. 1. The 2010 NIAID classification of adverse food reactions⁽¹⁰⁾



Ryc. 2. Porównanie modeli wstążkowych alergenów: **A.** *Bet v 1* (brzoza brodawkowata); **B.** *Mal d 1* (jabłoni domowa); **C.** *Api g 1* (seler zwyczajny)^(13–15)

Fig. 2. A comparison of ribbon models of allergens: **A.** *Bet v 1* (birch); **B.** *Mal d 1* (apple tree), **C.** *Api g 1* (celery)^(13–15)

I- i III-rzędowa. Struktura I-rzędowa to sekwencja aminokwasów w danym łańcuchu polipeptydowym. Z kolei strukturę III-rzędową stanowi konformacja przestrzenna białka. Jest to sposób związania się łańcucha białkowego w trójwymiarowej przestrzeni pod wpływem działania sił innych niż klasyczne kowalencyjne wiązania chemiczne, do których należą wiązania wodorowe, siły van der Waalsa czy też siły hydrofobowe. To właśnie sekwencja aminokwasów oraz konformacja przestrzenna alergenu białkowego bezpośrednio odpowiadają za siłę wiązania pomiędzy jego epitopami a regionem Fab przeciwciała klasy IgE^(2,11,12).

Co ciekawe, często dwa alergeny pochodzące z całkowicie odmiennych źródeł na skutek zbliżonej struktury I- i/lub III-rzędowej zawierają molekularnie podobne do siebie epitopy (ryc. 2)^(13–15). Jest to zwykle wynikiem albo homologicznego pochodzenia ewolucyjnego danych alergenów, albo też ich analogicznej funkcji biologicznej. W związku z tym podobieństwo molekularne alergenów niekiedy może prowadzić do „omyłkowego” wiązania epitopów docelowych przez krzyżowe przeciwciała klasy IgE. W takich przypadkach alergen główny powoduje pierwotną sensytyzację krzyżową i wytworzenie krzyżowo reagujących przeciwciał klasy IgE. Następnie, po kontakcie z alergenem krzyżowym, ta sama populacja przeciwciał myli go z alergenem głównym i powoduje objawy kliniczne bez konieczności uprzedniego uczulenia wspomnianym alergenem krzyżowym (ryc. 3)^(1,2,4,16).

Jak ustalono, reakcja krzyżowa staje się prawdopodobna, gdy występuje ponad 70% homologii sekwencji aminokwasów pomiędzy dwoma alergenami. Z kolei gdy podobieństwo sekwencji utrzymuje się na poziomie poniżej 50%, to taka reakcja jest mało prawdopodobna⁽¹⁷⁾. Istotna jest oczywiście nie tylko sekwencja, ale także konformacja

the incidence of inhalant allergies to pollen will continue to increase in the future, this will certainly entail an increased prevalence of allergic food cross-reactions^(5,7–9).

PATHOMECHANISM

Most allergic cross-reactions are manifested in the form of food allergy, which is one of the types of food adverse reactions. According to the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), food allergy is classified as a humoral immune response (Fig. 1)⁽¹⁰⁾. In the case of allergic food cross-reactions, the IgE-dependent reactions are significant as the presence of IgE antibodies against allergens showing similar molecular structure is the cause of cross-reaction.

Antibody-allergen interactions are particularly determined by the molecular structure of the latter. The primary and tertiary structure is significant in the case of protein allergens. The primary structure is the linear sequence of amino acids in a given polypeptide chain. The tertiary structure is the spatial conformation of a protein. It refers to the three-dimensional folding of a protein under forces other than classical covalent bonds, including hydrogen bonding, van der Waals forces or hydrophobic forces. These are the amino acid sequence and the spatial conformation of the protein allergen that directly determine the binding strength between its epitopes and the Fab region of the IgE antibody^(2,11,12).

Interestingly, two allergens derived from completely different sources often contain molecularly similar epitopes due to their similar primary and/or tertiary structure (Fig. 2)^(13–15). This usually results from either homologous evolutionary origin of the allergens or their analogous biological



Ryc. 3. Historia naturalna zespołów reakcji krzyżowych^(1,2,4,16)
Fig. 3. The natural history of cross-reaction syndromes^(1,2,4,16)

przestrzenna alergenów. Mogą wpływać na nią różne procesy fizykochemiczne, takie jak chociażby obróbka termiczna pokarmów. Przykładowo prażenie orzeszków ziemnych i gotowanie mleka krowiego zwiększają alergogenność tych produktów. Alergeny w nich zawarte, na skutek zmian konformacyjnych, są po tych procesach łatwiej wiązane przez przeciwciała klasy IgE. Zmiana własności składników pokarmowych pod wpływem temperatury znana jest jako tzw. reakcja Maillarda^(2,4). Odwrotna sytuacja występuje podczas prażenia orzechów laskowych lub gotowania mięsa wołowego – obniża to alergogenność tego typu żywności. Podobnie rafinacja oleju z orzeszków ziemnych powoduje spadek jego potencjału uczulającego, przy czym w tym wypadku może się to wiązać z bardzo wysoką temperaturą osiąganą w trakcie tego procesu. Prowadzi ona do denaturacji i rozkładu zawartych w oleju alergenów orzeszków ziemnych^(2,18).

ZESPOŁY ALERGII KRZYŻOWYCH

Najbardziej znanym przykładem klinicznie istotnej reaktywności krzyżowej są zespoły pyłkowo-pokarmowe. Termin ten oznacza występowanie objawów nadwrażliwości po spożyciu konkretnych rodzajów owoców i warzyw u osób uczulonych uprzednio na pyłki roślin. Objawy te wywołwane są przede wszystkim przez dwie grupy alergenów: białka grupy PR-10 (*pathogenesis-related*) oraz profiliny^(1,2,19–21). Białka grupy PR-10 stanowią transportery roślinnych hormonów steroidowych, bardzo stare ewolucyjnie i wykazujące wysoką homologię struktury, szczególnie w obrębie grupy taksonomicznej *Fagales* (bukowate). Profiliny to z kolei odkryta w 1976 roku przez Carlssona grupa białek termolabilnych o masie cząsteczkowej 12–15 kDa. Obecne są one prawie we wszystkich komórkach eukariotycznych – odpowiadają bowiem za sterowanie polimeryzacją filamentów aktynowych i transdukcję sygnału szlakiem

function. Therefore, the molecular similarity of allergens can sometimes lead to “accidental” binding of target epitopes by the cross-reactive IgE antibodies. In such cases, the major allergen induces the primary cross-sensitisation and formation of cross-reacting IgE antibodies. Then, having contacted the cross-reactive allergen, the same antibody population mistakes it for the major allergen and induces clinical symptoms without the prior sensitisation with the cross-reactive allergen (Fig. 3)^(1,2,4,16).

It was assumed that the cross-reactivity is likely to occur if the amino acid sequence homology between two allergens is more than 70%. The response is unlikely if sequence homology is less than 50%⁽¹⁷⁾. Of course, not only the sequence, but also the spatial conformation of allergens is essential. It may be affected by a variety of physicochemical processes, such as heat processing of food products. For example, roasting peanuts and cooking cow’s milk increases allergenicity of these products. Following these processes, allergens contained in these products are more easily bound by IgE antibodies due to conformational changes. A temperature-induced change in the properties of nutrients is known as the Maillard reaction^(2,4). A reverse situation, i.e. a decrease in allergenicity, occurs during the roasting of hazelnuts or cooking beef. Similarly, refining the peanut oil results in a decrease in its allergic potential. However, in this case it may be associated with very high temperatures reached during this process. High temperature induces denaturation and degradation of the peanut allergens contained in the oil^(2,18).

CROSS-REACTIVITY SYNDROMES

Pollen-food syndromes are the most well-known example of a clinically significant cross-reactivity. The term refers to the occurrence of hypersensitivity symptoms following the ingestion of certain types of fruit and vegetables

fosfatydyloinozitolowym. Co najważniejsze, podobieństwo profilin roślinnych między sobą sięga aż 70–80%^(1,2). Powszechność omawianych grup alergenów w świecie roślin powoduje, że może wystąpić cała sieć możliwych reakcji krzyżowych (tab. 1)⁽²⁾. W przypadku białek PR-10 możliwe są reakcje nie tylko pomiędzy pyłkami różnych drzew z grupy taksonomicznej bukowatych, ale również z licznymi warzywami i owocami, np. jabłkiem czy czereśnią. Także profiliny są szeroko rozpowszechnione. Występowanie ich homologicznych odmian w wielu pokarmach i pyłkach jest powodem istnienia takich zespołów klinicznych, jak: zespół pyłek brzozy – seler – przyprawy, zespół pyłek bylicy – seler – przyprawy, zespół pyłki drzew – orzech laskowy czy też zespół pyłki traw – seler – marchew. Interesujący jest fakt, że alergen lateksu, znany z reakcji kontaktowych Hev b 8, również jest profiliną. Może on dawać w związku z tym reakcje krzyżowe na pokarmy takie jak ananas, banan, papryka czy seler^(1,2). Symptomatologia zespołów pyłkowo-pokarmowych jest bardzo bogata i może służyć za ogólny wzorzec symptomatologii alergicznych reakcji krzyżowych. Objawy występują zwykle 5–30 minut po spożyciu świeżych owoców i warzyw, co związane jest z termolabilnością alergenów. Dominują zmiany w obrębie śluzówek jamy ustnej i gardła, a także skóry. Często występuje również podrażnienie spojówek. Możliwe są objawy ze strony układu pokarmowego i oddechowego, a nawet reakcje ogólnoustrojowe^(1,16).

by individuals who were previously sensitized to pollen. These symptoms are mainly caused by two groups of allergens: PR-10 (pathogenesis-related) proteins and profilines^(1,2,19–21).

The PR-10 proteins are transporters for plant steroid hormones, evolutionarily very old and showing high structural homology, especially in Fagales. Profilines are a group of thermolabile proteins with a molecular weight of 12–15 kDa, discovered in 1976 by Carlsson. Profilines are present in almost all eukaryotic cells as they control polymerisation of actin filaments and signal transduction via the phosphatidylinositol pathway. Most importantly, the similarity between different plant profilines reaches up to 70–80%^(1,2).

Since these allergen groups are common in plants, a whole network of possible cross-reactions can occur (Tab. 1)⁽²⁾. In the case of PR-10 proteins, reactions may occur not only to pollens from various Fagaceae trees, but also to a number of fruit and vegetables, e.g. apple or cherry trees. Profilines are also very common. The presence of their homologous varieties in many different food products and pollens accounts for such clinical syndromes as birch pollen/celery/spice, mugwort pollen/celery/spice, tree pollen/hazelnut or grass pollen/celery/carrot syndrome. Interestingly, the latex allergen Hev b 8, which is known for contact reactions, also belongs to profilines. Therefore, it can cause cross-reactions to food products, such as pineapple, banana, pepper or celery^(1,2).

| Grupa alergenów <i>Allergen group</i> | Alergeny wziewne <i>Inhalant allergens</i> | | | Alergeny pokarmowe <i>Food allergens</i> | | |
|--|---|--|--|--|---|-------------------------------|
| | Drzewa <i>Trees</i> | Trawy <i>Grasses</i> | Chwasty <i>Weeds</i> | Owoce <i>Fruit</i> | Warzywa <i>Vegetables</i> | Inne <i>Other</i> |
| PR-10 | Aln g 1 Bet v 1 Car b 1 Cas s 1 Cor a 1 Fag s 1 Que a 1 | | | Mal d 1 Pru ar 1 Pru av 1 Pyr c 1 | Api g 1 Dau c 1 | Cor a 1.04 Gly m 4 |
| Profiliny <i>Profilines</i> | Bet v 2 Car b 2 Cor a 2 Fra e 2 Ole e 2 Pho d 2 | Cyn d 12 Lol p 12 Ory s 12 Phl p 12 Poa p 12 Zea m 12 | Art v 4 Hel a 2 Mer a 1 Par j 3 | Ana c 1 Mal d 4 Mus xp 1 Pru av 4 Pru p 4 Pyr c 4 | Api g 4 Cap a 2 Dau c 4 Lit c 1 Lyc e 1 | Ara h 5 Cor a 2 Gly m 3 |

Oznaczenia alergenów zgodne z zaleceniami Podkomitetu Nazewnictwa Alergenów Międzynarodowej Unii Towarzystw Immunologicznych (*Allergen Nomenclature Sub-Committee, International Union of Immunological Societies*). **Aln g**, *Alnus glutinosa* (olsza czarna); **Ana c**, *Ananas comosus* (ananas jadalny); **Api g**, *Apium graveolens* (seler zwyczajny); **Ara h**, *Arachis hypogaea* (orzech ziemny); **Art v**, *Artemisia vulgaris* (bylica pospolita); **Bet v**, *Betula verrucosa* (brzoza brodawkowata); **Cap a**, *Capsicum annuum* (papryka roczna); **Car b**, *Carpinus betulus* (grab pospolity); **Cas s**, *Castanea sativa* (kasztan jadalny); **Cor a**, *Corylus avellana* (leszczyna pospolita); **Cyn d**, *Cynodon dactylon* (cynodon palczasty); **Dau c**, *Daucus carota* (marchew zwyczajna); **Fag s**, *Fagus sylvatica* (buk zwyczajny); **Fra e**, *Fraxinus excelsior* (jesion wyniosły); **Gly m**, *Glycine max* (soja warzywna); **Hel a**, *Helianthus annuus* (słonecznik zwyczajny); **Lit c**, *Litchi chinensis* (liczi chińskie); **Lol p**, *Lolium perenne* (żylica trwała); **Lyc e**, *Lycopersicon esculentum* (pomidor zwyczajny); **Mal d**, *Malus domestica* (jabłko domowe); **Mer a**, *Mercurialis annua* (szczyr roczny); **Mus xp**, *Musa x paradisiaca* (hybryda międygatunkowa banana); **Ole e**, *Olea europaea* (oliwka zwyczajna); **Ory s**, *Oryza sativa* (ryż siewny); **Par j**, *Parietaria judaica*; **Phl p**, *Phleum pratense* (tymotka łąkowa); **Pho d**, *Phoenix dactylifera* (daktylowiec właściwy); **Poa p**, *Poa pratensis* (wiechlina łąkowa); **Pru ar**, *Prunus armeniaca* (morela pospolita); **Pru av**, *Prunus avium* (czereśnia); **Pru p**, *Prunus persica* (brzoskwinia zwyczajna); **Pyr c**, *Pyrus communis* (grusza pospolita); **Que a**, *Quercus alba* (dąb biały); **Zea m**, *Zea mays* (kukurydza zwyczajna).

Designation of allergens in accordance with the Allergen Nomenclature Sub-Committee, International Union of Immunological Societies. **Aln g**, *Alnus glutinosa* (the common alder); **Ana c**, *Ananas comosus* (pineapple); **Api g**, *Apium graveolens* (celery); **Ara h**, *Arachis hypogaea* (peanut); **Art v**, *Artemisia vulgaris* (mugwort); **Bet v**, *Betula verrucosa* (birch); **Cap a**, *Capsicum annuum* (pepper); **Car b**, *Carpinus betulus* (the common hornbeam); **Cas s**, *Castanea sativa* (the sweet chestnut); **Cor a**, *Corylus avellana* (the common hazel); **Cyn d**, *Cynodon dactylon* (Bermuda grass); **Dau c**, *Daucus carota* (carrot); **Fag s**, *Fagus sylvatica* (the common beech); **Fra e**, *Fraxinus excelsior* (the common ash); **Gly m**, *Glycine max* (soya bean); **Hel a**, *Helianthus annuus* (the common sunflower); **Lit c**, *Litchi chinensis* (the lychee); **Lol p**, *Lolium perenne* (ryegrass); **Lyc e**, *Lycopersicon esculentum* (tomato); **Mal d**, *Malus domestica* (the apple tree); **Mer a**, *Mercurialis annua* (dog's mercury); **Mus xp**, *Musa x paradisiaca* (interspecific banana hybrid); **Ole e**, *Olea europaea* (the olive tree); **Ory s**, *Oryza sativa* (Asian rice); **Par j**, *Parietaria judaica*; **Phl p**, *Phleum pratense* (timothy); **Pho d**, *Phoenix dactylifera* (date palm); **Poa p**, *Poa pratensis* (the common meadow-grass); **Pru ar**, *Prunus armeniaca* (ansu apricot); **Pru av**, *Prunus avium* (wild cherry); **Pru p**, *Prunus persica* (the peach); **Pyr c**, *Pyrus communis* (the common pear); **Que a**, *Quercus alba* (the white oak); **Zea m**, *Zea mays* (maize).

Tab. 1. Rozpowszechnienie białek grupy PR-10 i profilin w królestwie roślin⁽²⁾

Tab. 1. The prevalence of PR-10 proteins and profilines in the plant kingdom⁽²⁾

Najczęstszą manifestacją zespołów pyłkowo-pokarmowych jest zespół alergii jamy ustnej, znany także jako *oral allergy syndrome* (OAS), a w najnowszej nomenklaturze jako *contact urticaria of the oropharyngeal sites*⁽⁵⁾. Aż 80% pacjentów uczulonych na pyłek brzozy wykazuje cechy tego zespołu. Objawy występują zwykle 5–15 minut po spożyciu alergizującego pokarmu. Są to przede wszystkim: świąd warg, języka, podniebienia, gardła, a nawet uszu, umiarkowany obrzęk naczyńioruchowy w podobnych lokalizacjach. Część chorych prezentuje również zaczerwienienie i pęcherzyki na śluzówce jamy ustnej. Wszystkie te zmiany wycofują się zwykle w ciągu 10–30 minut, ale po ich ustąpieniu możliwe jest pojawienie się następczych reakcji ogólnoustrojowych, obserwowanych u około 9% pacjentów^(1,2,22).

Zespół lateksowo-owocowy jest przykładem alergii krzyżowej kontaktowo-pokarmowej. Jego przyczyną są białka występujące w organizmie kuczukowca brazylijskiego: heveina 1 i 2, wspomniana już profilina, a także chitynazy^(2,23). Ich struktura molekularna wykazuje na tyle duże podobieństwo do struktury alergenów obecnych np. w ziemniakach, pomidorze czy awokado, że właśnie te pokarmy nie są tolerowane przez osoby dotknięte tego typu reaktywnością krzyżową. Jest to znacząca grupa – szacuje się, że zespół ten dotyczy 30–80% chorych z alergią kontaktową na lateks^(1,2,24).

Zespół wieprzowina – sierść kota wywołany jest przez alergię krzyżową pomiędzy wziewnym alergenem sierści kota i pokarmowym alergenem mięsa wieprzowego. Przyczynę stanowi z jednej strony koci alergen Fel d 2, a z drugiej strony najprawdopodobniej albumina wieprzowa. W patogenezie tej reakcji nie bierze udziału najczęstsza przyczyna alergii na sierść kota – alergen Fel d 1. Możliwe są także reakcje krzyżowe pomiędzy sierścią i mięsem innych gatunków ssaków, ale ich znaczenie kliniczne jest, jak dotąd, niejasne i wymaga pogłębienia badań^(25,26).

W zespole drób – jajko kluczowym alergenem jest α-liwetyna (Gal d 5), obecna przede wszystkim w żółtku jaja kurzego, powiązana również z nadwrażliwością na alergeny mięsa drobiowego i pierza. Warto pamiętać, że reakcje krzyżowe zostały opisane pomiędzy alergenami jaj wielu gatunków ptaków, choć ich znaczenie kliniczne nie zostało do tej pory dobrze określone^(2,27).

W ogromnej większości przypadków alergia na mleko krowie wiąże się z alergią na mleko owcze, kozie i innych ssaków. Mleko kobyłe i wielbłądzie praktycznie nie daje tego typu reakcji krzyżowych, wobec czego potencjalnie może być niealergicznym zamiennikiem mleka krowiego⁽²⁾. Co ważne, objawowe reakcje krzyżowe występują nie tylko pomiędzy różnymi rodzajami mleka, ale także pomiędzy mlekiem krowim i mięsem wołowym. Takie reakcje obserwuje się u 10% dzieci z alergią na mleko krowie^(4,28).

Interesujące reakcje krzyżowe występują również pomiędzy roztocznymi kurzu domowego i tzw. owocami morza. Przyczyną są tropomiozyny bezkręgowców – obecne w mięśniach tych zwierząt i odpowiedzialne za ich skurcz. Stanowią one wziewny alergen roztoczy kurzu domowego (Der p 10, Der f 10) oraz karaluchów (Per a 7). Natomiast w przypadku

The symptomatology of pollen-food syndromes is very abundant and may be used as a general symptomatology pattern for allergic cross-reactions. The onset of symptoms usually occurs 5–30 minutes following the ingestion of fresh fruit and vegetables, which results from allergen thermostability. Changes in the mucous membranes of the mouth, throat and skin are dominant. Conjunctival irritation is also common. Gastrointestinal and respiratory symptoms, and even systemic reactions may occur^(1,16).

Oral allergy syndrome (OAS), which is described in the latest nomenclature as contact urticaria of the oropharyngeal sites⁽⁵⁾, is the most common manifestation of pollen-food syndromes. The symptoms of this syndrome occur in up to 80% of patients allergic to birch pollen. The onset of symptoms usually occurs 5–15 minutes following the ingestion of allergising food product. These mainly include itching lips, tongue, palate, throat and even ears; moderate angioedema in similar locations. Some patients also develop reddening and blisters of the oral mucosa. Although all these lesions usually subside within 10–30 minutes, they may be followed by systemic reactions, which are observed in about 9% of patients^(1,2,22).

The latex-food syndrome is an example of a food-contact allergy cross-reaction. It is caused by proteins present in the rubber tree (*Hevea brasiliensis*): hevein 1 and 2, the already mentioned profilin and chitinase^(2,23). Due to their molecular structure showing sufficient similarity to the structure of allergens present e.g. in the potato, tomato or avocado, these products are not tolerated by individuals with this type of cross-reactivity. This is a large group – it is estimated that the syndrome develops in 30–80% of patients with contact allergy to latex^(1,2,24).

The pork-cat syndrome is caused by the cross-reactivity between the inhalant cat antigen and the food antigen of pork. The syndrome is caused by the cat allergen Fel d 2 and, probably, by pork albumin. Fel d 1, the most common cause of cat allergy, is not involved in the pathogenesis of this reaction. Cross-reactions between the hair and the meat of other mammals are also possible, however, their clinical significance is unclear and requires further research^(25,26).

Alpha-livetin (Gal d 5), which is primarily found in the egg yolk and is also associated with the hypersensitivity to poultry meat and feathers, is the key allergen in the bird-egg syndrome. It should be noted that cross-reactivity between egg allergens has been described for a number of avian species, but so far its clinical significance has not been well-defined^(2,27).

In the vast majority of cases, allergy to cow's milk is associated with allergy to sheep's and goat's milk as well as milk obtained from other mammals. Since mare's and camel's milk does not produce this type of cross-reactions, it may be used as a potential non-allergic substitute for cow's milk⁽²⁾. Importantly, symptomatic cross-reactivity occurs not only between different types of milk, but also between cow's milk and beef. Such reactions are observed in 10% of children with cow's milk allergy^(4,28).

licznych mięczaków i skorupiaków, takich jak rak, krewetka czy ślimaki, tropomiozyny są alergenem pokarmowym, przy czym reakcje na nie przybierają często formę zespołu alergii jamy ustnej. Możliwe jest też zaostrzenie objawów istniejącej choroby alergicznej, np. astmy atopowej. Co ciekawe, część badań wykazała, że tego typu reaktywność krzyżowa może być efektem ubocznym immunoterapii stosowanej w alergii wziewnej na alergeny roztoczy kurzu domowego, ale negują to obserwacje i badania innych autorów^(1,2,29,30).

Istnieją także inne grupy alergenów, wśród których może dochodzić do klinicznie istotnych reakcji krzyżowych. Są to np.: 1) termostabilne nsLTP (*non-specific lipid transport proteins*), obecne w ziarnach, 2) białka zapasowe ziaren roślin, 3) polkalcyny pyłków roślinnych, 4) lipokaliny zwierzęce czy też 5) parwalbuminy. Te ostatnie są białkami sarkoplazmatycznymi odpornymi na działanie temperatury oraz enzymów trawiennych. Ze względu na swoje szerokie rozpowszechnienie w gromadzie taksonomicznej ryb mogą być przyczyną reakcji krzyżowych między mięsem różnych ich gatunków, takich jak karp, tuńczyk, dorsz, szprotka, sardynka, węgorz czy losos^(2,9,31).

IMPLIKACJE KLINICZNE

Istnienie zespołów reaktywności krzyżowej powoduje wiele trudności diagnostycznych. Alergiczną reaktywność krzyżową należy odróżnić od dwóch innych zjawisk: wspomnianej już kosensytyzacji oraz od bezobjawowej sensytyzacji krzyżowej (*cross-sensitisation*)^(1,2). Ta ostatnia oznacza obecność w organizmie pacjenta krzyżowo reagujących przeciwciał klasy IgE niewywołujących objawów klinicznych po kontakcie z alergenem krzyżowym, ale dających dodatnie wyniki badań dodatkowych, takich jak punktowe testy skórne czy oznaczenie stężenia sIgE (*specific immunoglobulin E*). Jedną z przyczyn tego zjawiska jest obecność w strukturze alergenów tzw. determinant węglowodanowych (*cross-reactive carbohydrate determinants*, CCD). Są to przyłączone do cząsteczki białka łańcuchy oligosacharydowe zawierające przede wszystkim fukozę i ksylozę. Występują one bardzo często pośród alergenów roślin i bezkręgowców. Do tej pory nie przypisano im jakiegokolwiek znaczenia klinicznego, chociaż przeciwciała klasy IgE skierowane przeciwko nim obecne są u 10–20% pacjentów z alergią na pyłki^(2,5,32). W trakcie diagnostyki nie należy zapominać o innych niż IgE-zależna alergii pokarmowa przyczynach niepożądanych reakcji popokarmowych. Poza nią występują też reakcje humoralne IgE-niezależne, humoralne mieszane, a także komórkowe⁽¹⁰⁾. Ich występowanie może utrudniać diagnostykę, zwłaszcza że często mają one relatywnie długotrwały przebieg kliniczny. Poza tym możliwa jest również, choć rzadsza niż IgE-zależna, reaktywność krzyżowa oparta na tego typu mechanizmach. Stanowi ona problem diagnostyczny z uwagi na słabą jeszcze znajomość tego zjawiska^(1,33). Ponadto trzeba pamiętać o reakcjach nieimmunologicznych, w szczególności w stosunku do szeroko obecnie stosowanych tzw. dodatków do żywności (*food additives*)⁽³⁴⁾.

Interesting cross-reactions also occur between dust mites and seafood. They are caused by the invertebrate tropomyosins present in the muscles of these animals, which are responsible for muscle contraction. They represent both, an inhalant allergen of the house dust mite (Der p 10, Der f 10) and cockroaches (Per a 7), as well as a food allergen in the case of a number of molluscs and crustaceans. Allergies they cause are often manifested in the form of oral allergy syndrome. Exacerbation of the existing allergic disease, e.g. atopic asthma, is also possible. Interestingly, some studies showed that this type of cross-reactivity may occur as an adverse effect of immunotherapy used in patients with inhalant allergy to house dust mite allergens. However, this finding is not supported by other authors' observations^(1,2,29,30). There are also other groups of allergens which may cause clinically significant cross-reactions. These include e.g.: thermostable non-specific lipid transport proteins (nsLTP) found in the grains; 2) storage proteins in plant grain; 3) pollen polcalcins; 4) animal lipocalins or 5) parvalbumins. The latter are sarcoplasmatic proteins resistant to temperature and digestive enzymes. As a result of their wide prevalence in the fish taxonomy class, they may cause cross-reactions between the meat derived from various fish species, such as carp, tuna, cod, sprat, sardine, eel or salmon^(2,9,31).

CLINICAL IMPLICATIONS

Cross-reactivity accounts for a number of diagnostic difficulties. Allergic cross-reactivity should be distinguished from the two other phenomena: the already mentioned co-sensitisation and asymptomatic cross-sensitisation^(1,2). The latter refers to the presence of cross-reacting IgE antibodies that do not induce clinical symptoms in a patient upon contacting a cross-reactive allergen, but result in positive additional testing, such as skin prick test or sIgE (specific immunoglobulin E) assay. The presence of the so-called cross-reactive carbohydrate determinants (CCD) on allergens is one of the causes of this phenomenon. These are oligosaccharide chains mainly containing fucose and xylose and attached to a protein molecule. CCDs are very common in plant and invertebrate allergens. So far, no clinical relevance has been attributed to CCDs, although IgE antibodies against them are present in 10–20% of patients with pollen allergy^(2,5,32).

Causes other than IgE-related food allergy, that underlie food adverse reactions, should also be considered in the diagnostic process. There also exist IgE-independent humoral reactions, mixed humoral responses as well as cellular responses⁽¹⁰⁾. Their occurrence may hinder diagnosis, especially since they show a relatively long clinical course. Furthermore, cross-reactivity based on these mechanisms, although less common than IgE-related cross-reactivity, is also possible. It represents a diagnostic difficulty due to the poor knowledge on this phenomenon^(1,33). Furthermore, non-immune reactions, particularly reactions to the widely used food additives, should also be taken into account⁽³⁴⁾.

W związku ze złożoną specyfiką diagnostyki i terapii reaktywności krzyżowej opublikowane zostały tegoroczne rekomendacje Europejskiej Akademii Alergii i Immunologii Klinicznej (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*, EAACI). Kładą one szczególny nacisk na przewagę badania klinicznego nad badaniami dodatkowymi w trakcie diagnostyki i podejmowania decyzji terapeutycznych. Związane jest to z możliwością wpływu takich zjawisk jak bezobjawowa sensytyzacja krzyżowa na wyniki badań laboratoryjnych i testów skórnych. Przykładowo 50% pacjentów z alergią na orzeszki ziemne prezentuje sensytyzację krzyżową na alergeny orzechów drzew, ale nie wiąże się ona z jakimikolwiek dodatkowymi objawami alergii pokarmowej na te ostatnie⁽²⁾. W przypadkach niejasnego wywiadu utrzymana została wiodąca rola doustnej próby prowokacyjnej. Rekomendacje zwracają też uwagę na możliwość ubocznego wpływu procesów obróbki technologicznej na potencjał alergizujący materiałów stosowanych w diagnostyce, a także na brak standaryzacji biologicznej komercyjnie dostępnych ekstraktów. Podkreślono również konieczność zapobiegania wdrażaniu zbędnych w danym przypadku metod leczniczych, takich jak dieta terapeutyczna czy immunoterapia swoista⁽⁵⁾.

KROK W PRZYSZŁOŚĆ

W związku z eksplozją wiedzy w dziedzinie biologii molekularnej jesteśmy świadkami tworzenia coraz większej liczby alergenów rekombinowanych oraz złożonych metod diagnostycznych^(1,5). Konieczne będzie ustalenie ich rzeczywistego znaczenia i użyteczności klinicznej. Wyzwaniem jest również ogromna liczba napływających danych na temat struktury molekularnej alergenów, interakcji epitop – przeciwciała czy też profili odpowiedzi immunologicznej w różnych populacjach pacjentów. Zastosowanie osiągnięć bioinformatyki w tym przypadku może umożliwić skuteczniejsze przewidywanie klinicznie istotnych reakcji krzyżowych^(2,35). Ważne będzie także poznanie patogenezы alergii i reaktywności krzyżowej w odniesieniu do znaczenia poszczególnych genów, takich jak np. gen czynnika transkrypcyjnego FOXP3 (*forkhead box P3*)⁽³⁶⁾. Kolejne istotne zagadnienie stanowi wprowadzanie do obrotu żywności genetycznie modyfikowanej typu GMO (*genetically modified organism*). Konieczna będzie ocena potencjału alergizującego tych produktów z uwzględnieniem faktu, że mogą one zawierać białka nigdy wcześniej niespożywane masowo przez człowieka^(2,37). Może wiązać się to z zupełnie nowymi reakcjami krzyżowymi. Analogiczna sytuacja dotyczy postępującej globalizacji handlu żywnością i importu coraz bardziej egzotycznych produktów spożywczych z odległych regionów świata^(37,38). Ważną kwestią są również trwające zmiany klimatyczne – wzrost średniej temperatury i stężenia dwutlenku węgla. Mogą one prowadzić do pojawiania się nowych na danym obszarze gatunków fauny i flory. Ponadto zwiększa się intensywność i wydłuża okres pylenia rodzimych gatunków roślin. Wszystko to najprawdopodobniej przełoży się na dalszy wzrost częstości występowania alergii wziewnych na pyłki roślin i związanych z nimi alergicznych reakcji krzyżowych^(5,39,40).

Due to the complex diagnostic and therapeutic specificity in cross-reactivity, recommendations of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) were published this year. An advantage of clinical examination over additional testing during the diagnostics and therapeutic decision-making process is particularly emphasized in the recommendations. This is associated with the possible impact of such phenomena as asymptomatic cross-sensitisation on laboratory and skin test outcomes. For example, 50% of patients with allergy to peanuts develop cross-sensitisation to tree nut allergens, however without causing any additional symptoms of food allergy to the latter⁽²⁾. In the case of unclear medical history, oral food challenge tests remain the main diagnostic tool. The recommendations also point to the possibility of side effects of the technological processing on the allergenic potential of materials used in diagnosis, as well as the lack of biological standardisation of the commercially available extracts. It was also stressed that the implementation of therapeutic methods, which in a given case are unnecessary, such as diet therapy or specific immunotherapy, should be avoided⁽⁵⁾.

A STEP INTO THE FUTURE

The explosion of knowledge in the field of molecular biology has allowed us to witness an increasing number of recombinant allergens as well as complex diagnostic methods^(1,5). However, their actual relevance and clinical usefulness will have to be determined. A large amount of the incoming data on the molecular structure of allergens, epitope-antibody interactions and immune response profiles in different patient populations also represents a challenge. The implementation of achievements in the field of bioinformatics may in this case allow for a more effective prediction of clinically significant cross-reactions^(2,35). Furthermore, learning about the pathogenesis of allergies and cross-reactivity with respect to the role of specific genes, such as e.g. FOXP3 (*forkhead box P3*) transcription factor gene, will also be of significance⁽³⁶⁾. The introduction of GM (genetically modified) foods on the market is another important issue. An assessment of the allergenic potential of these products, taking into account the fact that they may contain proteins that had never before been consumed by a human on a large scale, will be necessary^(2,37). This may be associated with completely new cross-reactions. An analogous situation applies to the ongoing globalisation of food trade and import as well as the increasing amount of exotic food products from distant regions of the world^(37,38). Climatic changes, i.e. an increase in average temperature and carbon dioxide levels, are also an important issue. They may lead to the occurrence of new flora and fauna species in a given region. Furthermore, there is an increase in the intensity and duration of native plant species pollination. All these factors will probably result in a further growth in the incidence of inhalant allergies to pollen and the related allergic cross-reactions^(5,39,40).

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Conflict of interest

The author does not report any financial or personal links with other persons or organizations, which might affect negatively the content of this publication or claim authorship rights to this publication.

Piśmiennictwo / References

- Cudowska B, Kaczmarski M: Alergiczne reakcje krzyżowe – aspekty kliniczne i diagnostyczne. *Alergia* 2003; 2: 41–45.
- Ferreira F, Hawranek T, Gruber P *et al.*: Allergic cross-reactivity: from gene to the clinic. *Allergy* 2004; 59: 243–267.
- Bellioni-Businco B, Paganelli R, Lucenti P *et al.*: Allergenicity of goat's milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1191–1194.
- Kaczmarski M, Wasilewska J, Jarocka-Cyrta E *et al.*: Polskie stanowisko w sprawie alergii pokarmowej u dzieci i młodzieży. *Post Dermatol Alergol* 2011; XXVIII (suppl 2): S75–S116.
- Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK *et al.*: Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy* 2015; 70: 1079–1090.
- Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG *et al.*: The clinical relevance of sensitization to pollen-related fruits and vegetables in unselected pollen-sensitized adults. *Allergy* 2005; 60: 218–225.
- Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS *et al.*: Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014; 69: 992–1007.
- Bant A, Kruszewski J: Increased sensitization prevalence to common inhalant and food allergens in young adult Polish males. *Ann Agric Environ Med* 2008; 15: 21–27.
- Dadas-Stasiak E, Kalicki B, Jung A: Najczęściej występujące przyczyny i rodzaje alergii u dzieci w świetle aktualnej epidemiologii. *Pediatr Med Rodz* 2010; 6: 92–99.
- Boyce JA, Assaad A, Burks AW *et al.*; NIAID-Sponsored Expert Panel: Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 1105–1118.
- Aalberse RC, Akkerdaas J, van Ree R: Cross-reactivity of IgE antibodies to allergens. *Allergy* 2001; 56: 478–490.
- Aalberse RC, Kleine Budde I, Stapel SO *et al.*: Structural aspects of cross-reactivity and its relation to antibody affinity. *Allergy* 2001; 56 Suppl 67: 27–29.
- Ivanciuc O, Schein CH, Braun W: Data mining of sequences and 3D structures of allergenic proteins. *Bioinformatics* 2002; 18: 1358–1364.
- Ivanciuc O, Schein CH, Braun W: SDAP: database and computational tools for allergenic proteins. *Nucleic Acids Res* 2003; 31: 359–362.
- Ivanciuc O: SDAP – Structural Database of Allergenic Proteins. The University of Texas Medical Branch, 2013. Available from: <http://fermi.utmb.edu/SDAP/index.html>.
- Rapiejko P, Lipiec A: Wybrane aspekty alergii krzyżowej. *Alergo-profil* 2006; 2: 11–15.
- Aalberse RC: Structural biology of allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 228–238.
- Fiocchi A, Restani P, Riva E *et al.*: Heat treatment modifies the allergenicity of beef and bovine serum albumin. *Allergy* 1998; 53: 798–802.
- Midoro-Horiuti T, Brooks EG, Goldblum RM: Pathogenesis-related proteins of plants as allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 261–271.
- Hoffmann-Sommergruber K: Pathogenesis-related (PR)-proteins identified as allergens. *Biochem Soc Trans* 2002; 30: 930–935.
- Villalta D, Asero R: Sensitization to the pollen pan-allergen profilin. Is the detection of immunoglobulin E to multiple homologous proteins from different sources clinically useful? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20: 591–595.
- Amlot PL, Kemeny DM, Zachary C *et al.*: Oral allergy syndrome (OAS): symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods. *Clin Allergy* 1987; 17: 33–42.
- O'Riordain G, Radauer C, Hoffmann-Sommergruber K *et al.*: Cloning and molecular characterization of the *Hevea brasiliensis* allergen Hev b 11, a class I chitinase. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 455–462.
- Brehler R, Theissen U, Mohr C *et al.*: "Latex-fruit syndrome": frequency of cross-reacting IgE antibodies. *Allergy* 1997; 52: 404–410.
- Drouet M, Sabbah A: The pork/cat syndrome or crossed reactivity between cat epithelia and pork meat. *Monogr Allergy* 1996; 32: 164–173.
- Posthumus J, James HR, Lane CJ *et al.*: Initial description of pork-cat syndrome in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 923–925.
- Villas F, Compes E, Fernández-Nieto M *et al.*: Bird-egg syndrome caused by *Agapornis* species (lovebird). *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19: 71–72.
- Werfel SJ, Cooke SK, Sampson HA: Clinical reactivity to beef in children allergic to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 293–300.
- van Ree R, Antonicelli L, Akkerdaas JH *et al.*: Possible induction of food allergy during mite immunotherapy. *Allergy* 1996; 51: 108–113.
- van Ree R, Antonicelli L, Akkerdaas JH *et al.*: Asthma after consumption of snails in house-dust-mite-allergic patients: a case of IgE cross-reactivity. *Allergy* 1996; 51: 387–393.
- Swoboda I, Bugajska-Schretter A, Verdino P *et al.*: Recombinant carp parvalbumin, the major cross-reactive fish allergen: a tool for diagnosis and therapy of fish allergy. *J Immunol* 2002; 168: 4576–4584.
- Fötisch K, Vieths S: N- and O-linked oligosaccharides of allergenic glycoproteins. *Glycoconj J* 2001; 18: 373–390.
- Bohle B, Radakovics A, Jahn-Schmid B *et al.*: Bet v 1, the major birch pollen allergen, initiates sensitization to Api g 1, the major allergen in celery: evidence at the T cell level. *Eur J Immunol* 2003; 33: 3303–3310.
- Maitre S, Maniu CM, Buss G *et al.*: [Food allergy or food intolerance?]. *Rev Med Suisse* 2014; 10: 846–850, 852–853.
- Breiteneder H, Mills C: Structural bioinformatic approaches to understand cross-reactivity. *Mol Nutr Food Res* 2006; 50: 628–632.
- Krogulska A, Polakowska E, Malachowska B *et al.*: Ekspresja FOXP3 mRNA u dzieci z astmą atopową i alergią IgE-zależną. XXXIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego – doniesienie. 2015: 124.
- Poulsen LK: Allergy assessment of foods or ingredients derived from biotechnology, gene-modified organisms, or novel foods. *Mol Nutr Food Res* 2004; 48: 413–423.
- Gubesch M, Theler B, Dutta M *et al.*: Strategy for allergenicity assessment of 'natural novel foods': clinical and molecular investigation of exotic vegetables (water spinach, hyacinth bean and Ethiopian eggplant). *Allergy* 2007; 62: 1243–1250.
- Chan D, Wu Q: Significant anthropogenic-induced changes of climate classes since 1950. *Sci Rep* 2015; 5: 13487.
- Franchini M, Mannucci PM: Impact on human health of climate changes. *Eur J Intern Med* 2015; 26: 1–5.