

SESAME ALLERGY: A GROWING FOOD ALLERGY OF GLOBAL PROPORTIONS?

Verica Jakjimoska

General City Hospital "8th September" Skopje, Central biochemical laboratory, N. Macedonia

verica_flash@yahoo.com

Biljana Gjorgjeska

University "Goce Delcev" Stip, Faculty of Medical Science, N. Macedonia,

biljana.gorgeska@ugd.edu.mk

Abstract: Adverse immune responses to foods affect approximately 5% of young children and 3% to 4% of adults in westernized countries and appear to have increased in prevalence. Food-induced allergic reactions are responsible for a variety of symptoms and disorders involving the skin and gastrointestinal but also and respiratory tracts and can be attributed to IgE-mediated and non-IgE-mediated (cellular) mechanisms. Genetic disposition and environmental factors might abrogate oral tolerance that is leading to food allergy. Disease outcomes are influenced by the characteristics of the immune response and of the triggering allergen.

Diagnosis is complicated by the observation that detection of food-specific IgE (sensitization) does not necessarily indicate clinical allergy. Therefore diagnosis requires a careful medical history, laboratory studies, and, in many cases, an oral food challenge to confirm a diagnosis. Novel diagnostic methods, including ones that focus on immune responses to specific food proteins or epitopes of specific proteins, are useful.

Currently, management of food allergies consists of educating the patient to avoid ingesting the responsible allergen and to initiate therapy (eg, with injected epinephrine for anaphylaxis) in case of an unintended ingestion. Improved therapeutic strategies under study include oral and sublingual immunotherapy, Chinese herbal medicine, anti-IgE antibodies, and modified vaccines.

Sesame (*Sesamum Indicum*) is an oil seed plant originating in India. Nowadays, sesame is cultivated in the Balkans, in Africa, Asia, the Middle East, Latin America and in the USA. In the food industry, sesame seeds are used as whole seeds or for the production of sesame paste and oil. Sesame containing products include Turkish halvah, tahini (tehina), houmous (hummus), fast food, and various bakery products. Sesame seeds are frequently reported to induce anaphylactic reactions. Moreover, allergy to sesame seeds is often characterized by low or negative specific serum-IgE, thus resulting in low specificity of RAST, which may be due to poor quality allergen extracts. Detailed information on prevalence, symptoms, and diagnostic features of sesame seed allergy as well as cross-reactivities and allergen sources are reviewed.

Currently used sesame extracts are water-based and therefore lacking hydrophobic proteins like oleosins. Oleosins, the stabilizer of lipid droplets in plants, are described as allergens in sesame, peanut and hazelnut. In this study, we examine the role of oleosins in sesame allergy and their potential cross-reactivity between sesame and (pea)nuts.

Sesamol, sesamolol and sesamin have been reported to be contact allergens. These low molecular substances, which are contained in the unsaponifiable fraction of sesame oil, are not discussed in the present review.

Keywords: sesame, allergic reaction, specific immuneantibodies.

АЛЕРГИЈА НА СУСАМ: РАСТЕЧКА АЛЕРГИЈА НА ХРАНА СО ГЛОБАЛНИ РАЗМЕРИ?

Верица Јакјимоска

Градска општа болница "8ми Септември" Скопје, Централна биохемиска лабораторија,

Македонија, verica_flash@yahoo.com

Биљана Ѓорѓеска

Универзитет "Гоце Делчев" Штип, Факултет за медицински науки, Македонија,

biljana.gorgeska@ugd.edu.mk

Резиме: Несаканите имунолошки реакции на храна влијаат врз приближно 5% од малите деца и 3% до 4% од возрасните во западните земји и се чини дека се зголемуваат во нивната преваленца. Алергиските реакции предизвикани од храна се одговорни за различни симптоми и нарушувања кои ја вклучуваат кожата и гастроинтестиналниот тракт, но исто така и респираторните патишта и може да се објаснат преку механизми со посредство на IgE и не-IgE (клеточни) механизми. Генетската predispozicija и факторите на животната средина може да ја намалат оралната толеранција што доведува до алергија на храна.

Последиците од болеста се под влијание на карактеристиките на имунолошкиот одговор и активирачкиот алерген.

Дијагностицирањето е комплицирано со следење на состојбата бидејќи докажувањето на IgE имуноантитела специфични за храна (сензибилизација) не мора да укажува на клиничка алергија. Затоа, дијагностицирањето бара внимателна медицинска историја, лабораториски испитувања и, во многу случаи, тест со орално оптоварување со храна за да се потврди дијагнозата. Новите дијагностички методи, вклучително и оние кои се фокусираат на имунолошки реакции кон специфични протеини на храната или епитопите на специфични протеини, се многу корисни.

Во моментот, управувањето со алергии на храна се состои од едукација на пациентот да избегне внесување на сомнителниот алерген и иницирање на терапија (на пр. да се инјектира епинефрин во случај на анафилакса) во случај на несакана ингестија. Подобрени терапевтски стратегии што се испитуваат вклучуваат орална и сублингуална имунотерапија, кинески хербална лекови, анти-IgE антитела и модифицирани вакцини.

Сусам (*Sesamum Indicum*) е растение со семе богато со масти со потекло од Индија. Денес, сусамот се одгледува на Балканот, во Африка, Азија, Блискиот исток, Латинска Америка и во САД. Во прехранбената индустрија, семето од сусам се користи како цели семиња или за производство на паста од сусам и масло. Производите што содржат сусам вклучуваат турска алва, тахини (техина), хумус (хумус), брза храна и разни пекарски производи. Семињата од сусам честопати се пријавуваат дека предизвикуваат анафилактички реакции. Покрај тоа, алергијата на семето од сусам често се карактеризира со низок или негативен специфичен серумски IgE, што резултира со ниска специфичност на RAST, што може да се должи на слабиот квалитет на екстрактите од алергените. Дадени се детални информации за преваленцата, симптомите и дијагностичките карактеристики на алергија на семе од сусам, како и вкрстена реактивност и изворите на алергени.

Во моментот користените екстракти од сусам се базираат на вода и затоа немаат хидрофобни протеини како олеозин. Олеозините, стабилизатори на липидите во растенијата, се опишани како алергени во сусам, кикиритки и лешник. Во оваа студија, ја испитуваме улогата на олеозините во алергијата на сусам и нивната потенцијална вкрстена реактивност помеѓу сусам, кикирики и лешници.

Пријавено е дека сесамол, сусамолин и сусамин се контактни алергени. Овие ниски молекуларни супстанции, кои се содржани во несапонифицираниот дел од маслото од сусам, не се дискутирани во овој преглед.

Клучни зборови: сусам, алергиска реакција, специфични имуноантитела.

1. ВОВЕД

Алергиите на храна се манифестираат со различни клиничка слика во симптоми на гастроинтестиналниот тракт, кожата и белите дробови, при што најдраматичната и понекогаш фатална манифестација е анафилактичен шок. Постигнат е голем напредок во основните и клиничките истражувања, што доведува до подобро разбирање на основните имунолошки механизми кои доведуваат до нарушување на клиничка и имунолошка толеранција против антигени на храна, што може да резултира со реакција посредувана од имуноглобулин Е (IgE) или не-IgE-посредувана реакција. Факторите на животниот стил, навиките во исхраната и интеракциите на мајката со новороденото играат клучна улога во активирањето на алергии на храна, вклучувајќи го и квалитативниот и квантитативниот состав на микробиотата. Овие фактори се чини дека имаат најголемо влијание уште рано во животот, а тој заклучок доведе до создавање хипотези за да се објасни епидемијата на алергија на храна. Со тоа се поттикнаа истражувања во превентивните стратегии кои бараат да се воспостави десензибилизација на алергени и / или толеранција на алергени кај засегнатите лица. Алерген-неспецифични терапевтски стратегии се испитани во голем број клинички испитувања, а тоа на крајот ги подобрува опциите за третман на пациенти со алергија на храна.

Многумина ја сметаат алергијата на храна како „втор бран“ на епидемијата на алергија, веднаш по „првиот бран“ респираторна алергија како што е астмата и алергискиот ринитис. Ги опфаќа западните земји со околу 8% од младата популација и 2-3% од возрасните кај кои има хиперсензитивни реакции на различна храна.

¹⁵Во изминатата деценија, имаше голем напредок во нашето разбирање за основната имунопатогенеза на овие нарушувања.

¹⁵ Renz H¹, Allen KJ², Sicherer SH³, Sampson HA³, Lack G⁴, Beyer K⁵, Oettgen HC^{6,7} Food allergy. Nat Rev Dis Primers. 2018 Jan 4;4:17098. doi: 10.1038/nrdp.2017.98.

2. НУТРИТИВНИ АЛЕРГЕНИ

Во последните две децении беа преземени големи напори да се идентификуваат алергенските протеини од растително потекло и животинска храна, да се проучат нивните физичкохемиски карактеристики и нивната интеракција со имуните клетки. Последователно, алергенските бази на податоци беа изградени и одржувани за да обезбедат детални информации за алергени. Стана очигледно дека само мал дел од сите познати протеински семејства содржат алергени на храна.

Во однос на алергените од растителна храна, најрелевантни протеински семејства се 2S албумини, протеини кои се идентификуваат од семе (на пр. Семе од сусам, семки од сончоглед ...) и ореви (на пр. Лешник, орев, бразилски орев) и кикиритки, проследени со не-специфичен протеин за пренесување на липидите (nsLTP) кој ги претставува најголемите алергени од овошјата како праска и јаболка. Понатаму, протеините кои се складираани во семиња како што е семе од купин суперфамилија, глобулини 7 / 8S и глобулини од 11S од семиња, јаткасти дрва и кикирики се добро дефинирани алергени за храна.

Профилот на семејството на протеини профилин содржи алергени кои предизвикуваат алергиски реакции кон различни растенија. Друго протеинско семејство се протеините поврзани со Bet v 1, кои се присутни кај монкотиледони и дикотиледони растенијата, и се чини дека вршат низа важни функции во рамките на растението, вклучително и надрегулаторна отпорност кога има напад на патогени или стрес предизвикан од условите на животната средина кои влијаат на растението.

Меѓу изворите на храна за животни, тропомиозините од ракови, мекотели и риба паразити предизвикуваат алергиски симптоми. Најголемиот алерген од риба, паравалбумин, е присутен кај повеќето видови риби. Казеините, протеините кај цицачи во млекото предизвикуваат голем процент на алергиски симптоми кај алергични пациенти на млеко.¹⁶

Идентификувани се неколку алергени кои по структура се протеини од семето од сусам. Сепак, сензибилизацијата кон овие протеини не ја следи вообичаената и единствена шема на клиничка реактивност.¹⁷ Сесаминот, лигнан во масло од сусам, има разновиден спектар на фармаколошки својства.

Светската здравствена организација со нејзиниот подкомитет за номенклатура на алергени изработена од Интернационалната унија на Имунолошки здруженија има регистрирано 7 алерголошки компоненти на сусамот: два 2S албумини (Ses i 1 и Ses i 2), еден vicilin-like 7S глобулин (Ses i 3), два олеозини (Ses i 4 и Ses i 5) и два 11S глобулини (Ses i 6 и Ses i 7).

3. ВКРСТЕНА РЕАКТИВНОСТ НА АЛЕРГЕНИ

Голем број на алергенски протеини сега имаат утврдени целосни cDNA секвенци, а во некои случаи и 3D-структури. Се покажа дека повеќето алергени може да се групираат во мал број на структурни семејства од протеини, без оглед на нивниот биолошки извор. Структурната сличност меѓу протеините од различни извори е молекуларна основа на алергиска вкрстена реактивност. Клиничката релевантност на вкрстената реактивност на имуноглобулин Е (IgE) се чини дека е под влијание на голем број фактори, вклучително и имунолошкиот одговор против алергенот, изложеноста на него како и природата на алергенот. Бидејќи има изложеност на променлив број на алергени извори кои носат хомоложни молекули, точната природа на антигенската структура што предизвикува примарен имунолошки одговор на IgE не може лесно да се дефинира. Општо, терминот „вкрстена реактивност“ треба да биде ограничен на дефинирани клинички манифестации кои покажуваат реактивност на изворот без претходна изложеност.¹⁸ Една од почестите вкрстени реакции е онаа помеѓу алергени на сусам и јаткасти плодови како што се лешник, орев, бадем и кикирики.

4. ОПРЕДЕЛУВАЊЕ НА СПЕЦИФИЧНИ ИМУНОГЛОБУЛИНИ

Принципот за определување на специфични IgE антители со алерготест кој е користен во истражувањето, Rida Allergy Screen е реакцијата антиген-анти тело.

Кога се користи оваа метода потребно е да се земе 250µL од серум на пациент кој се аплицира на реакционите стрипови со алергени. После 45 минутна инкубација на собна температура и перење, се додава

¹⁶ Chapman MD, Pomes A, Breiteneder H, Ferreira F. Nomenclature and structural biology of allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:414-20

¹⁷ Barbarroja-Escudero J¹, Sanchez-Gonzalez MJ², Antolin-Amerigo D², Rodriguez-Rodriguez M², Pineda F³, Alvarez-Mon M². Diagnosis of IgE-mediated hypersensitivity to sesame seeds supplemented with lipid body proteins. *Allergol Int*. 2015 Oct;64(4):396-8.

¹⁸ de Leon MP, Drew AC, Glaspole IN, Suphioglu C, O'Hehir RE, Rolland JM. IgE cross-reactivity between the major peanut allergen Ara h 2 and tree nut allergens. *Mol Immunol* 2007;44:463-71.

250µL биотин обележани анти IgE. Има повторно инкубација од 45 минути на собна температура и перење, па потоа се додава 250µL стрептавидин конјугат. Следи 20 минутна инкубација и перење по што има додавање на луминисцентен реагенс. После повторна инкубација од 20 минути, резултатите се скенираат со CCD камера (Rida X-screen Reader). Резултатите се читаат како класи од 0 до 6, од кои класите поголеми од 1 се интерпретираат како позитивни.

5. МЕРНИ ЕДИНИЦИ И ИЗРАЗУВАЊЕ НА РЕЗУЛТАТИ

Одредувањето на алерген специфични IgE антитела од крв на пациент се добива во мерна единица IU/ml или како RAST класи (0-6), а секое ниво се изразува описно.

RAST класа 0 одговара на 0,00-0,34 IU/ml содржина на алерген специфични имуноглобулини, што значи дека нема или неможе да се детектира содржина на имуноглобулини.

RAST класа 1 одговара на 0,35-0,69 IU/ml содржина на алерген специфични имуноглобулини, што значи дека има ниска содржина на алерген специфични имуноглобулини.

RAST класа 2 одговара на 0,70-3,49 IU/ml содржина на алерген специфични имуноглобулини, што значи дека има покачена содржина на алерген специфични имуноглобулини.

RAST класа 3 одговара на 3,50-17,49 IU/ml содржина на алерген специфични имуноглобулини, што значи дека има значително покачена содржина на алерген специфични имуноглобулини.

RAST класа 4 одговара на 17,50-49,99 IU/ml содржина на алерген специфични имуноглобулини, што значи дека има висока содржина на алерген специфични имуноглобулини.

RAST класа 5 одговара на 50,00-99,99 IU/ml содржина на алерген специфични имуноглобулини, што значи дека има многу висока содржина на алерген специфични имуноглобулини.

RAST класа 6 одговара на содржина на алерген специфични имуноглобулини $>$ и $=100$ IU/ml, што значи дека има екстремно висока содржина на алерген специфични имуноглобулини.

6. РЕЗУЛТАТИ

Користени беа резултати на 34 редовно тествани пациенти после преглед кај специјалист по дерматовенерологија, пулмологија или оториноларингологија. Најчестата причина поради која пациентите се јавиле за преглед била пролонгирана кашлица, потешкотии во дишење и кожни промени пратени со чешање. Од амбулантските дијагнози најчеста била - Алергичен ринитис, но алерголошките испитувања биле проширени не само на инхалаторни алергени кои се причинител на алергиски ринитис, туку биле испитувани и нутритивни алергени.

Во групата на пациенти има подеднаква застапеност на двата пола, по 17 пациенти мажи и исто така 17 жени. Дистрибуцијата по возраст не е изедначена, како најранлива категорија на пациенти е возрастна категорија од 14 до 35 години застапена со 38% од вкупниот број на пациенти.

Пациентите беа испитувани на следните алергени: сусам, лешник, кикирики, орев, бадем, соја, какао, пченица и 'рж. Имаше вкупно 39 реакции со покачена содржина на специфични имуноглобулини измерена во различни RAST класи, од кои 33,3% (што е приближно една третина) од алергиските реакции беа предизвикани од алергени кои потекнуваат од сусам. 62% од пациентите имаа реакција во RAST класа 1, 15% имаа RAST класа 2, додека 23% имаа RAST класа 3.

Нешто повеќе од една третина на пациенти (38%) позитивни на алергени од сусам имаа алергиска реакција само на тој алерген, додека останатите две третини (62%) имаа позитивни реакции и на некои од другите алергени., односно 23% имаа реакција на сусам и лешник, 8% имаа реакција на сусам, лешник и кикирики, 8% имаа позитивни реакции на сусам, лешник и бадем, 8% имаа реакција на сусам, лешник, орев и бадем и 23% имаа реакции на сусам, лешник, орев, бадем и кикирики. Нитуеден пациент немаше зголемена содржина на специфични имуноглобулини кон алергени на соја и какао, а имаше и по 8% од вкупните алергиски реакции позитивни кон алергени од пченица и 'рж, но тие пациенти немаа позитивна реакција на сусам.

Со оглед на големиот број на други позитивни реакции кои се појавиле кај пациенти алергични на сусам, може да се препостави дека тоа се должи на структурната сличност на алергените и станува збор за вкрстена реакција.

Позитивни само на сусам беа 38% од испитаните пациенти, додека останатите 62% се вкрстена реакција на алергените на сусам и алергените на лешник, кикирики, орев и бадем.

7. ЗАКЛУЧОК

Алергиските заболувања се сметаат за релевантен здравствен проблем во нашето општество. Алергиските или хиперсензитивните реакции на храна се активираат од имунолошкиот систем, додека нетолеранциите во

храна се резултат на недостаток на ензими или предизвикани од фармаколошки активни супстанции во храната. Како имуно- посредувана реакција на хиперсензитивност, алергијата од типот 1 е посредувана со специфични IgE антитела насочени против компоненти на храна.

Симптомите предизвикани од внесувањето на одредена храна се движат од благи, локални до генерализирани реакции, кои кај некои пациенти се опасни по живот, како анафилактичен шок. Најважните извори на храна кои предизвикуваат алергиски реакции се млекото, јајцето, кикириките, оревите, семето од сусам, рибата, морска храна, овошје и зеленчук. Млекото и јајцето се доминантни извори на алергени во детството, додека другите намирници, како што се кикирики, овошја и семе од сусам се застапени кај возрасните.

Алергијата на сусам е многу честа, ја има кај 38% од луѓето алергични на нутритивни алергени. Најчесто заболуваат мажи и жени на возраст од 14 до 35 години и тие најчесто имаат ниско покачена содржина на специфично IgE во RAST класа 1. Една третина од алергичните на сусам немаат реакција на други семиња и јаткасти плодови, додека кај две третини од пациентите со алергија на сусам се јавува и алергија на лешник, кикирики, орев и бадем.

Сусамот е опасен и потентен алерген кој може да предизвика преосетливост, алергиска реакција но и анафилактичен шок.

Единствен ефикасен лек за алергијата на храна е диететски режим со избегнување на храната која предизвикала алергиска реакција. Затоа потребно е многу повеќе да се води грижа за означувањето на овој алерген на пакувањата на храна.

ЛИТЕРАТУРА

- Ferreira, F., Hawranek, T., Gruber, P., Wopfner, N., Mari, A. (2004). Allergic cross-reactivity: from gene to the clinic. *Allergy* 2004;59:243-67.
- Jakjimoska, V., Gjorgjeska, B. (2019). Proving Immunoglobulin E mediated allergy with allergotests and interpretation of results, *Knowledge International Jurnal* Vol.35.4 - 1215.
- Karin, H.S. (2016) Proteomics and its impact on food allergy diagnosis, *EuPA Open Proteom.* 2016 Sep; 12: 10–12, Published online 2016 Apr 2. doi: 10.1016/j.euprot.2016.03.016.
- Li, L.C., Piao, H.M., Zheng, M.Y., Lin, Z.H., Li, G., Yan, G.H. (2016). Sesamin attenuates mast cell-mediated allergic responses by suppressing the activation of p38 and nuclear factor- κ B, *Mol Med Rep.* 2016 Jan;13(1):536-42. doi: 10.3892/mmr.2015.4546. Epub 2015 Nov 11.
- Magni, C., Ballabio, C., Restani, P., Fuggetta, D., Alessandri, C., Mari, A., Bernardini, R., Iacono, I.D., Arlorio, M., Duranti, M. (2010). Molecular insight into IgE-mediated reactions to sesame (*Sesamum indicum* L.) seed proteins. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010 Dec;105(6):458-64. doi: 10.1016/j.anai.2010.10.001.
- Muraro, A., Werfel, T., Hoffmann-Sommergruber, K., Roberts, G., Beyer, K., Bindslev-Jensen, C. (2014). EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014;69(8):1008–1025.
- Savage, J, Johns, C.B. (2015). Food allergy: epidemiology and natural history. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015 Feb;35(1):45-59. doi: 10.1016/j.iac.2014.09.004. Epub 2014 Nov 21.
- Scurlock, A.M., Jones, S.M. (2018). Advances in the approach to the patient with food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Jun;141(6):2002-2014. doi: 10.1016/j.jaci.2017.12.1008. Epub 2018 Mar 8.
- Sicherer, S.H., Sampson, H.A. (2018). Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol.* Jan;141(1):41-58. doi: 10.1016.
- Tordesillas, L., Berin, M.C., Sampson, H.A. (2017). Immunology of Food Allergy. *Immunity.* 2017 Jul 18;47(1):32-50. doi: 10.1016/j.immuni.2017.07.004.