

SAMENVATTING

In het algemeen wordt aangenomen dat de incidentie van voedselallergieën in de Westerse wereld de laatste decennia toeneemt. Dit heeft de Europese Unie er toe aangezet voedselallergie op de onderzoeks agenda te zetten. Dit proefschrift maakt deel uit van een multicenter studie, genaamd SAFE, met Italië, Nederland, Oostenrijk en Spanje als participerende landen en wordt gesubsidieerd door de Europese Unie. Appel allergie is als model voor voedselallergie gekozen omdat appels veel gegeten worden in Europa en omdat appel allergie frequent voorkomt (1-2% in Europa) met een gradatie van klachten. In Noord en Midden Europa zijn de klachten mild (jeuk in de mond/keel, gevoel van zwelling en benauwdheid), doch in Zuid Europa kan appel allergie zich resulteren in een anafylactische shock.

Het SAFE project bevat alle aspecten van voedselallergie, van sensibilisatie tot klinische symptomen, als ook strategieën voor preventie en behandeling.

Hoofdstuk 2 beschrijft de patiënten populatie, afkomstig uit de vier participerende landen. De sensibilisatie patronen van de patiënten van Zuid, Noord en Midden Europa werden in dit onderzoek bestudeerd. Dit hebben we gedaan door specifiek IgE te bepalen voor pollen, appel allergenen en andere voedsel allergenen. Resultaten van deze analyses zijn vergeleken met de klinische achtergrond en resultaten van huidpriktesten. De resultaten uit het SAFE project hebben eerdere waarnemingen bevestigd namelijk dat de aanwezigheid van berkenbomen in Noord en Midden Europa een dominante factor is voor de sensibilisatie voor het appel allergeen, Mal d 1. Het Mal d 1 en het berkenallergeen, Bet v 1, zijn homolog aan elkaar en door de sensibilisatie van het Bet v 1 allergeen wordt men ook gesensibiliseerd voor het Mal d 1 allergeen. Dit fenomeen heet kruisallergie. De symptomen die gepaard gaan met allergie voor Mal d 1 zijn vrijwel altijd mild.

In het bloed van de Spaanse appel allergische patiënten waren nauwelijks IgE antilichamen tegen Mal d 1 detecteerbaar. In Madrid komen berkenbomen niet voor en dit is de verklaring dat het Mal d 1 bij de Spaanse appel allergische patiënten zo laag is. Zo duidelijk als de verklaring is voor de afwezigheid van Bet v 1-gerelateerde fruitallergieën in Spanje. Zo moeilijk is het om uit te leggen waarom de ernstige symptomen, welke gerelateerd zijn aan sensibilisatie voor het lipid transfer protein (LTP), vrijwel exclusief in Mediterrane landen voorkomt. In Spanje gaat allergie voor appel meestal samen met een sensibilisatie en allergische symptomen voor perzik, en is doorgaans ernstiger van aard. Het is nog onduidelijk of de afwezigheid van LTP gerelateerde voedselallergie in Nederland en Oostenrijk wordt veroorzaakt door lagere consumptie van fruit zoals perzik. Een andere verklaring zou kunnen zijn dat de sensibilisatie voor appel in Zuid-Europa via een ander type pollen verloopt, die LTP bevat, zoals Plataan pollen.

In *hoofdstuk 3 en 4* worden twee exotische fruitsoorten: jackfruit en sharonfruit beschreven, waarvoor berkenpollen-ge-sensibiliseerde patiënten allergisch kunnen zijn. Voor beide vruchten is gerapporteerd dat patiënten al bij de eerste keer dat ze de vruchten aten, een allergische reactie vertoonden. Dit is een teken dat er sprake is van een kruisallergie. Tevens waren de reacties voor jackfruit/ sharonfruit ernstiger dan na het eten van appel en andere fruitsoorten. Resultaten in deze hoofdstukken laten zien dat Bet v 1-ge-sensibiliseerde patiënten op sommige fruitsoorten toch met ernstige symptomen kunnen reageren, terwijl in het algemeen wordt aangenomen dat Bet v 1 verwante allergenen in fruit, slechts milde allergische symptomen veroorzaken.

Patiënten met een voedselallergie wordt geadviseerd het betreffende allergeen waarvoor men allergisch is te vermijden. Aangezien patiënten meestal niet alleen

allergisch zijn voor appel, maar voor meerdere *Rosaceae* fruitsoorten zoals bijvoorbeeld: peer, perzik, pruim en kers, bestaat de kans op het ontwikkelen van vitamine gebrek.

Een alternatief voor allergen vermijding is om hypoallergeen voedsel te ontwikkelen. *Hoofdstukken 5 en 6* geven hiertoe een eerste aanzet. In *hoofdstuk 5* werd de allergeniciteit van verschillende appel soorten onderzocht door middel van huidpriktesten en dubbel-blind placebo-gecontroleerde provocaties. Uit onderzoek bleek dat Golden Delicious één van de meest allergene appels is en dat Santana slechts beperkte allergeniciteit bezit. Er werd ook gevonden dat allergeniciteit stijgt gedurende de opslag van appels, en deze stijging gedeeltelijk kan worden voorkomen door het zuurstofgehalte op 2.5% te houden gedurende de opslag. Deze waarnemingen kunnen in de toekomst wellicht bijdragen tot het ontwikkelen van hypoallergene appels.

Hoofdstuk 6 beschrijft de ontwikkeling van een hypoallergene appel plant, waarin de productie van Mal d 1 wordt geremd door middel van RNA-interferentie. Met behulp van huidpriktesten en immunoblot werd vastgesteld dat jong bladmateriaal van de gemuteerde appel plant minder Mal d 1 bevat. De meest optimale test om aan te tonen dat gemuteerde appels verkregen langs deze weg, minder allergen zijn, is een dubbel-blind placebo-gecontroleerde provocatie met deze appels. Dit kan echter pas over ongeveer vijf jaar getest worden als er appels aan de gemuteerde appelboom hangen.

De introductie van genetisch gemodificeerd voedsel op de markt heeft geleid tot zowel veel emotionele als wetenschappelijke discussies. In *hoofdstuk 7* onderzochten we de houding van voedsel-allergische patiënten ten opzichte van genetisch gemodificeerd hypoallergeen voedsel. Voedsel-allergische patiënten in deze

studie zagen duidelijk voordelen van dergelijke producten. Enkele genoemde voordelen zijn: het weer in staat zijn om voedsel te eten waarvoor zij allergisch zijn, zonder angst voor een allergische reactie, en niet meer gedwongen zijn om altijd zorgvuldig labels op voedingsproducten te hoeven lezen.

De laatste twee hoofdstukken zijn toegespitst op immunotherapie.

Immunotherapie is een behandeling waarbij de patient gedesensibiliseerd wordt met veelvuldige injecties voor het allergeen waarvoor men allergisch is. Inhalatie-allergie wordt al sinds jaren met succes behandeld met allergeen-specifieke immunotherapie. In *hoofdstuk 8* is onderzocht of de behandeling van berkenpollen allergie ook een gunstig effect heeft op een kruisreactieve voedsel allergie. Deze studie laat voor het eerst met behulp van dubbel-blind placebo-gecontroleerde provocaties zien dat berkenpollen immunotherapie inderdaad ook werkzaam is voor de aan berkenpollen gerelateerde appel allergie.

Het behandelen van ernstige niet pollen-gerelateerde voedselallergie met behulp van immunotherapie wordt niet toegepast, omdat dit aanleiding geeft tot ernstige bijwerkingen, zoals anafylactisch shock. Het is dus noodzakelijk een veiliger manier van immunotherapie voor de behandeling van voedsel allergie te vinden. Een mogelijke oplossing voor een veilige immunotherapie met voedsel allergenen is het muteren van de voedselallergenen tot hypoallergene varianten. Om te beoordelen of deze benadering klinisch haalbaar is, beschrijft *hoofdstuk 9* of een gemuteerd Mal d 1 molecuul *in vivo* hypoallergeniciteit vertoonde. Dit werd geëvalueerd met behulp van huidpriktesten en dubbel-blind placebo-gecontroleerde provocaties. Het gemuteerde allergeen bleek inderdaad minder allergeen dan het wildtype molecuul. Dit werd tevens ondersteund door *in vitro* experimenten. Immunotherapie met dergelijke

hypoallergene mutanten kan in de toekomst een mogelijke behandeling zijn van voedselallergie.