



# **Toiduallergiast ja allergeenidest ja ALLERGOFOOD projektist**

Svetlana Sergejeva



Euroopa Liidu  
struktuuritoetus



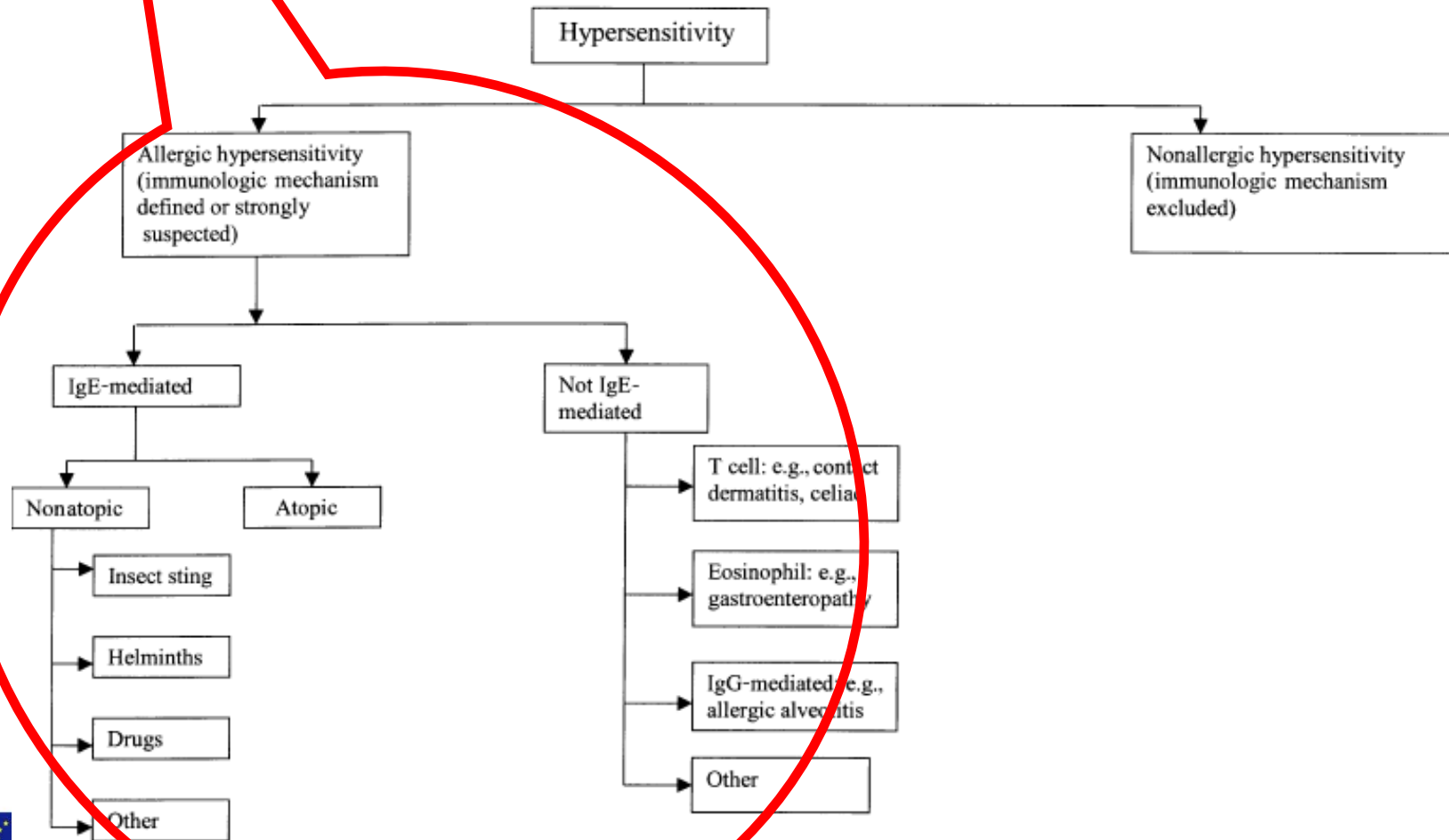
Eesti tuleviku heaks

# Allergia



- Allergia on ülitundlikkusreaktsioon, mille käivitavad spetsiifilised immuunmehhanismid
  - võib olla antikehade (IgE) või rakkude (T-lümfotsüüdid) poolt vahendatud.
- Allergia = immunoloogiline ülitundlikkus
- Allergia on allergiliste sümptomite kliiniline väljendumine

# Ülitundlikkus



# Ülitundlikkus



- Ülitundlikkuseks nimetakse objektiivseid ja reprodutseeritavaid sümptome või nähte, mille vallandajaks on kindel stiimul kontsentratsioonis, mida terved subjektid taluvad.

# Gluteenitalumatus



- Tõsisem gluteenitalumatus avaldub kahe vormina: levinumaid neist on tsöliaakia ja mitte-tsöliaakiline gluteenitundlikkus
- Aastatel 1976-2010 on tsöliaakia diagnoositud 156-l kuni 19 aasta vanusel inimesel.
- 1976 eelne levimus 0.1/100 000 inim-aasta kohta, 2010 3.14/100 000
- Hinnanguliselt on Eestis 1940-2013 sündinud inimeste hulgas ~ 350 tsöliaakiaga patsienti



Euroopa Liidu  
struktuuritoetus



Eesti tuleviku heaks

Dr.Ress publikatsioonid ja doktoritöö

# Laktoositalumatus



Eesti kohta teadmised puuduvad

Laktoositalumatus Põhja-Euroopas hõlmab 10-15% elanikkonnast

Haigus peab olema diagnoositud gastroenteroloogi poolt!

Isegi mitte mitte iga sisearst oskab seda teha

Proovi ei teostata ägeda kõhulahtisuse ajal ja nädal peale seda, samuti on test vastunäidustatud kliiniliselt selge laktoositalumatuse puhul.

Uuringule eelneb 12-tunnine paast. Hommikul määratakse glükoosi kontsentratsioon paastuplasmas. Seejärel antakse uuritavale suukaudselt 50 g laktoosi lahustatuna 200–250 mL-s vees (lastele 2 g laktoosi kehakaalu kilogrammi kohta, kuid mitte rohkem kui 50 g). Järgnevalt määratakse glükoosi kontsentratsioon veres 20, 40 ja 60 minutit pärast laktoosi sissevõtmist.

Katsuti	Glükolüüsi inhibiitoriga katsuti (hall kork)
Säilivus	Glükolüüsi inhibiitoriga katsutis püsib glükoosi kontsentratsioon toatemperatuuril ühe päeva.

# Allergia



- Sensibiliseerumine
- Varajase (ägeda) faasi reaktsioon
- Hilisfaasi reaktsioon
- Krooniline haigus

# Sensibiliseerumine & Allergia



*Sensibiliseerumine* on kalduvus produtseerida IgE antikehi kokkupuutel allergeeniga

- Tõestatakse positiivsete laboratoorsete testidega
- = eelsoodumus allergiliste haiguste tekkeks



# Diagnostika



- Sümptomid: sagedus ja raskus, vahelduvad või perstisteerivad, provotseerivad faktorid
- Elukutse ja hobid
- Allergeenid kodus (lemmikloomad)
- Endine ja praegune ravi: tõhusus, soostumus, kõrvaltoimed
- Laboratoorne diagnostika kas nahatorke testid või allergeeni-vastase spetsiifilise IgE maaramine vesrest

# Nahatorke testid (NTT)



- Valikmeetod, spetsiifiline
  - positiivseks loetakse kubel  $\geq 3\text{mm}$
  - kiire, odav, informatiivne
  - patsiendile ohutu
- Kinnitab sensibiliseerumist
- Toetav test kliinilisele pildile ja anamneesile
- Eriti tähtis, kui on tegemist allergeeniga, mida saab vältida
- Hariv: visuaalne kinnitus arsti sõnadele







FRASS

NO 5

NEG

DOG

CAT

ADH



# NB!



Nende testide positiivne vastus näitab sensibilisatsiooni, mitte allergiahaiguse esinemist või raskusastet.

Ainult koos arstlike teadmistega püstitakse allergia diagnoos

Lõplikut diagnoosi "kuldse standardi" järgi kinnitatakse eliminatsioon-provokatsioonitestidega



Euroopa Liidu  
struktuuritoetus



Eesti tuleviku heaks

# Allergia võib avalduda



- Hingamisteedes
- Nahas (sagedasem ilming on atoopiline dermatiit)
- Seedetraktis
- Generaliseeritult limaskestades
- Süsteemselt
- Põhimõtteliselt igal pool

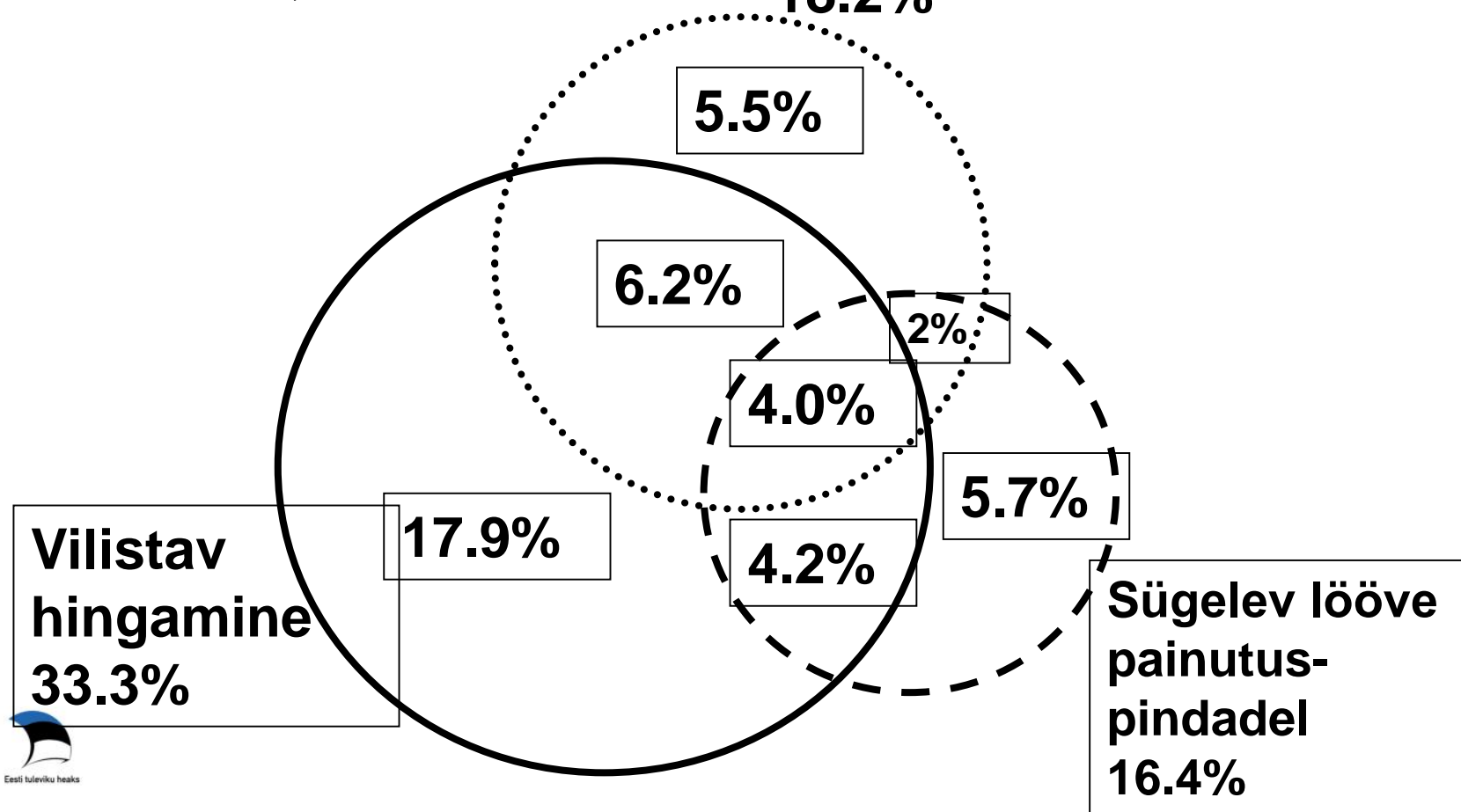


# Allergiliste haiguste kattumine 12-14 aasta vanuste laste seas



ISAAC UK 1995. Austin et al  
Arch. Dis. Child. 1999;81:225-3

Rinokonjunktiviit  
18.2%



# Atoopiline ekseem/dermatiit



**Hanifin & Rajka  
diagnostilised  
kriteeriumid**



# Määrad

- 10% allergikutest piisab juba  $<1.0$  mg valgu kogusest, et allergiline reaktsioon käivituks Näiteks:
  - Maapähklid  $0,78\text{mg} \sim 38\text{ng DNA}$  (1 pähkel kaalub  $\sim 1\text{g}$ ),  $0.00078$  pähklist
  - Metspähklid  $0,43\text{mg} \sim 16\text{ng DNA}$  (1 metspähkel kaalub  $\sim 2\text{g}$ ),  $0.00021$  pähklist
- Hiljutised uuringud näitavad, et tõsisema allergiaga patsiendid reageerivad juba allergeenide jääkmääradele

# EUROOPA PARLAMENDI JA NÕUKOGU MÄÄRUS (EL) nr 1169/2011



## IV PEATÜKK

### KOHUSTUSLIK TOIDUALANE TEAVE

#### 1. JAGU: Sisu ja esitamine

##### Artikkel 9: Kohustuslike andmete loetelu

1. Vastavalt artiklitele 10 kuni 35 ning kui käesolevas peatükis sisalduvatest eranditest ei tulene teisiti, on kohustuslik märkida järgmised andmed:

a) toidu nimetus;

b) koostisosade loetelu;

c) toidu tootmisel või valmistamisel kasutatav allergiat või talumatust põhjustav mis tahes koostisosa või abiaine, mis on loetletud II lisas või on saadud II lisas loetletud ainekodudest või tootest, mida valmistatakse – ka muudetud kujul – sisaldab

.....



#### ALLERGEENID



SINEP



SELLER



SEESAM



GLUTEEN



PIIM



MAAPÄHKLID



LUPIIN



SOJA



MUNA



PÄHKLID



KOORIKLOOMAD



KALAD



MOLLUSKID



VÄÄVELDIOKSIID

## TARBIJALE INFO TEADLIKU VALIKU TEGEMISEKS: ALLERGIAT/TALUMATUST TEKITAVAD AINED/TOOTED



1. Gluteeni sisaldavad teraviljad (s.o nisu, rukis, oder, kaer, speltanisu, kamut või nende hübriidliinid) ja neist valmistatud tooted, välja arvatud: (1) nisul põhinevad glükoosisiirupid, sealhulgas glükoos, (2) nisul põhinevad maltodekstriinid, (3) odral põhinevad glükoosisiirupid, (4) teraviljad, millest valmistatakse põllumajandusliku päritoluga destillaati, sealhulgas etüülalkoholi.
2. Koorikloomad ja neist valmistatud tooted.
3. Munad ja neist valmistatud tooted.
4. Kala ja sellest valmistatud tooted, välja arvatud: (1) kalaželatiin, mida kasutatakse vitamiinide või karotenoidipreparaatide kandjana, (2) kalaželatiin või kalaliim, mida kasutatakse selitusainena õlles ja veinis.
5. Maapähklid ja neist valmistatud tooted.
6. Sojaoad ja neist valmistatud tooted, välja arvatud: (1) täielikult rafineeritud sojaõli ja –rasv, (2) sojaoast saadud looduslikult segatud tokoferoolid (E306), looduslik D- $\alpha$ -tokoferool, looduslik D- $\alpha$ -tokoferoolatsetaat, looduslik D- $\alpha$ -tokoferoolsuksinaat, (3) sojaoast saadud taimsete õlide fütosteroolid ja fütosterolestrid, (4) sojaoast saadud taimsete õlide steroolidest toodetud taimne stanoolester.
7. Piim ja sellest valmistatud tooted (sealhulgas laktoos), välja arvatud: (1) vadak, millest valmistatakse põllumajandusliku päritoluga destillaati, sealhulgas etüülalkoholi, (2) laktitool.
8. Pähklid, nimelt: mandlid, sarapuupähklid, kreeka pähklid, india pähklid ehk kašupähklid, pekanipähklid, brasiilia ehk parapähklid, pistaatsiapähklid, makadaamiapähklid ja neist valmistatud tooted, välja arvatud pähklid, millest valmistatakse põllumajandusliku päritoluga destillaati, sealhulgas etüülalkoholi.
9. Seller ja sellest valmistatud tooted.
10. Sinep ja sellest valmistatud tooted.
11. Seesamiseemned ja neist valmistatud tooted.
12. Vääveldioksiid ja sulfitid kontsentratsiooniga üle 10 mg/kg või 10 mg/l arvutatuna SO 2 üldsisaldusena toodete suhtes, mis on tarvitusvalmis või mis muudetakse tarvitusvalmiks tootja juhendi kohaselt.
13. Lupiin ja sellest valmistatud tooted
14. Molluskid ja neist valmistatud tooted.



Euroopa Liidu  
struktuuritoetus



Eesti tuleviku heaks

# Tarbija mure



- Allergeenid – põhilised toiduvalgud
- Kontsentratsioonid, mis kutsuvad esile allergilise reaktsiooni on väga väikesed
- Märgistus tootel peab olema usaldusväärne ja täpne

# Eesti mure?



- Viimased andmed laste toiduallergia kohta >10 aastat vanad
- Täiskasvanute kohta on andmed avaldamata!

# Eesti Biotehnoloogia Programm ALLERGOFOOD



## Tartu University Hospital

- Evaluation of incidence of sensitization of food allergy and allergens among Estonian children
- Elucidation of most frequent food allergy-causing allergens in Estonia

Allergen data for genomic analysis and primer design

## IMCB

- Genomic analysis of allergenic organisms
- Design of primers for qPCR

## The Association of Estonian Food Industry

- Notification of Estonian food business operators about requirement of allergen testing
- Notification of the Estonian food industry about requirement of allergen testing
- Information about food allergy to publicity

Data of project advances  
Data of food allergy in Estonia  
Data of allergen tests

## Complete data for development of novel allergen-testing methodology

## Estonian Food Industry

- Foodstuff for qPCR optimization and validation

## ICF

- Production of recombinant allergens
- Test-animal immunization for antibody generation
- Development of methodology for isolation of antibody-encoding cDNA sequences
- Generation of recombinant chicken antibody expression plasmids
- Production, purification and characterization of recombinant antibodies for ELISA test development

Antibody development data, ELISA test development data

## TUIT

- Development and optimization of DNA isolation methodology from different foodstuff
- Optimization of qPCR methodology
- Specificity validation of qPCR method
- Optimization of qPCR specificity

qPCR optimization data

Compiled results of allergy and allergen data

Genomic analysis data

Monoclonal antibody development data

qPCR optimization data

PCR primers

qPCR optimization data

Foodstuff



Euroopa Liidu  
struktuuritoetus



Eesti tuleviku heaks



# ALLERGOFOOD



## Projekti eesmärgid:

- Töötada välja meetodikad allergeenide kvalitatiivseks ja kvantitatiivseks detekteerimiseks toidus valgu ja DNA tasemel
- Eesti laste toidu vastu sensibiliseerimise ja toiduallergia levimuse hindamine ning sagedasemate toiduallergeenide väljaselgitamine



Euroopa Liidu  
struktuuritoetus



Eesti tuleviku heaks



Euroopa Liidu  
struktuuritoetus



Eesti tuleviku heaks

# Testide põhimottelised alused arendatud



- Teraviljad (DNA): Oder, Rukis, Kaer, Nisu
- Soja (DNA)
- Pähklid (DNA): Metspähkel, Mandel, India pähkel, Pistaatsia, Brasiilia, Makadaamia, Pekaani pähkel
- Maapähkel (DNA)
- Seesam (DNA)
- Lupiin (DNA)
- Seller (DNA)
- Sinep (DNA)
- Piim (valk)
- Muna (valk)
- Koorikloomad (DNA)

Arendamisel:

- Molluskid (DNA)
- Kala (DNA)

**Edasine ehk lõplik arendamine ja kommertsiaalseerimine on tegemisel ALLERGOFOOD partneri, Icosagen AS, poolt**



Euroopa Liidu  
struktuuritoetus



Eesti tuleviku heaks



# ALLERGOFOOD

Toiduallergia uuring Tartumaa  
kaheaastastel lastel sündinud  
2011-2013



Euroopa Liidu  
struktuurtoetus



Eesti tuleviku heaks

# Toidu suhtes sensibiliseerumine Eestis



	<b>Julge et.al, 2001 (lapsed sündinud 1993/94)</b>	<b>Voor PhD thesis (lapsed sündinud 1997/98)</b>	<b>ALLERGOFOOD lapsed sündinud 2011/13)</b>
<b>Piim</b>			
2 aastaselt	0%	0%	0.47%
<b>Munavalge</b>			
2 aastaselt	1.8%	3.8%	1.74%

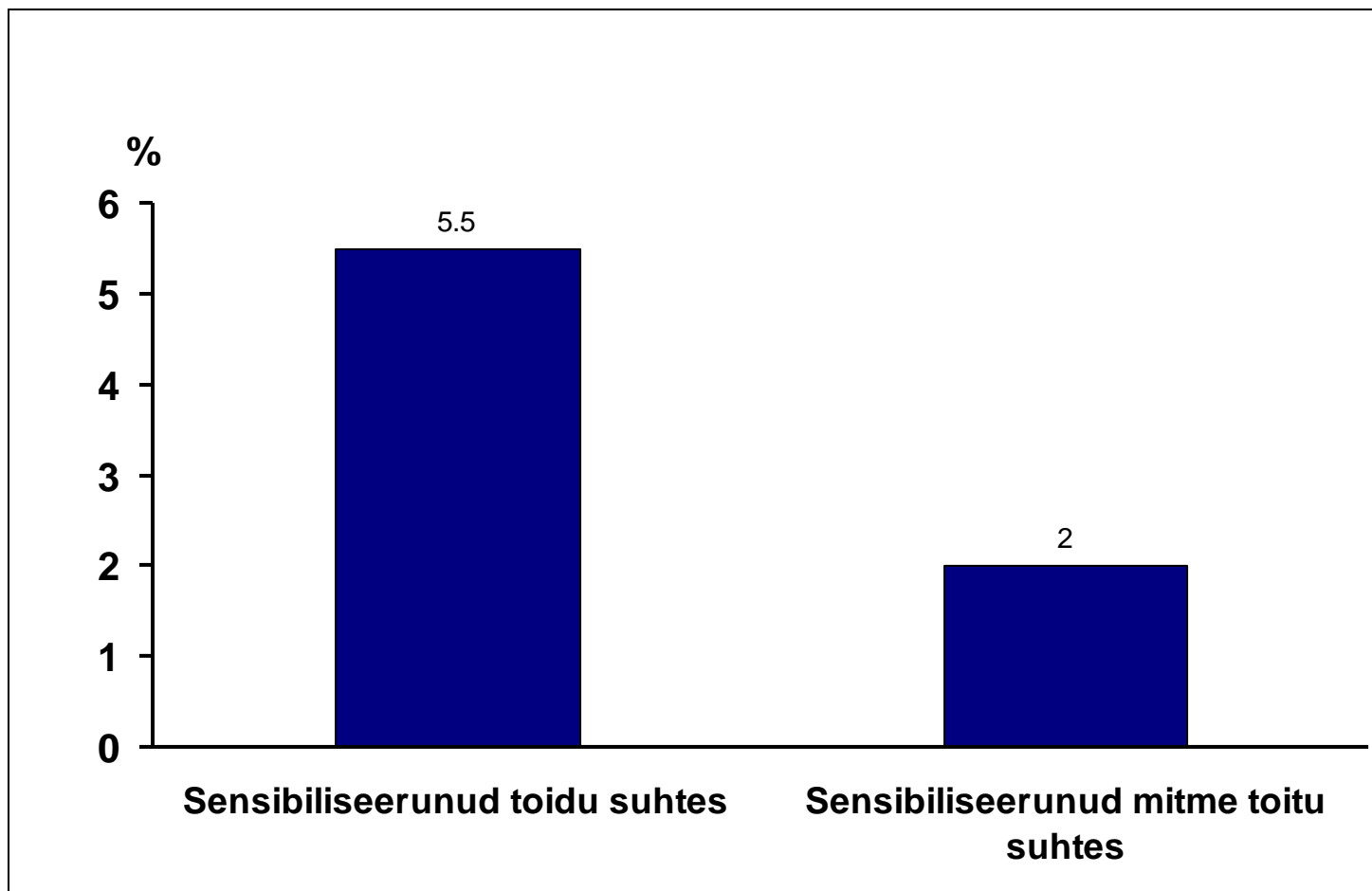


Euroopa Liidu  
struktuuritoetus



Eesti tuleviku heaks

# Sensibiliseerumine toidu suhtes



Euroopa Liidu  
struktuuritoetus



Eesti tuleviku heaks

# AD esinemissagedus Eestis



<b>Vanus</b>	<b>Julge et.al, 2001</b>	<b>Voor doktoritöö</b>	<b>Jürisson et al., EAACI abstrakt 2015</b>
Sünniaasta	1993/94	1997/98	2006/2008
Uuringu piirkond	Tartu	Tartu	Tallinn
2 aastaselt	15%	12%	27%

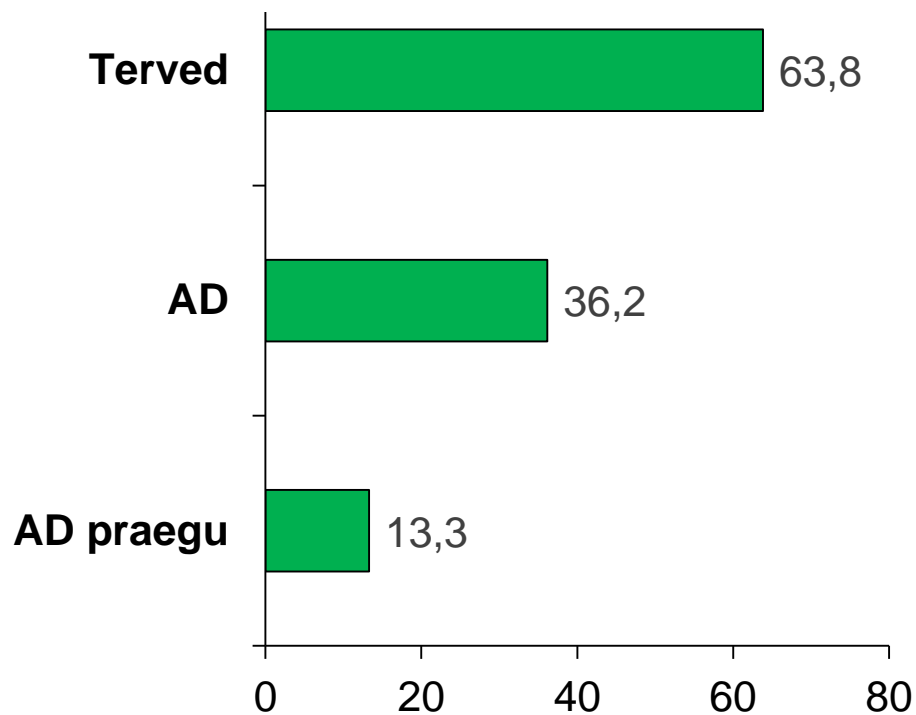


Euroopa Liidu  
struktuuritoetus

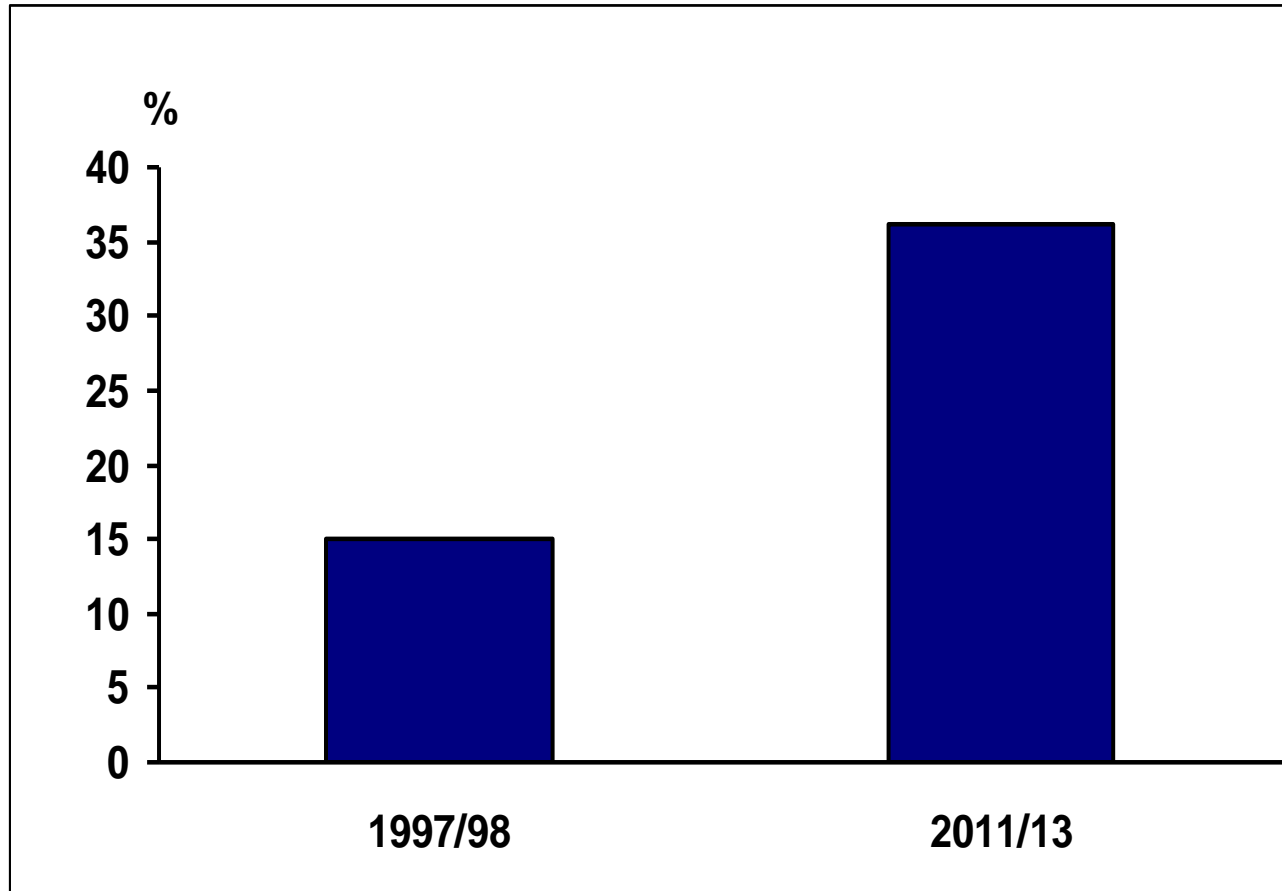


Eesti tuleviku heaks

# AD esinemissagedus

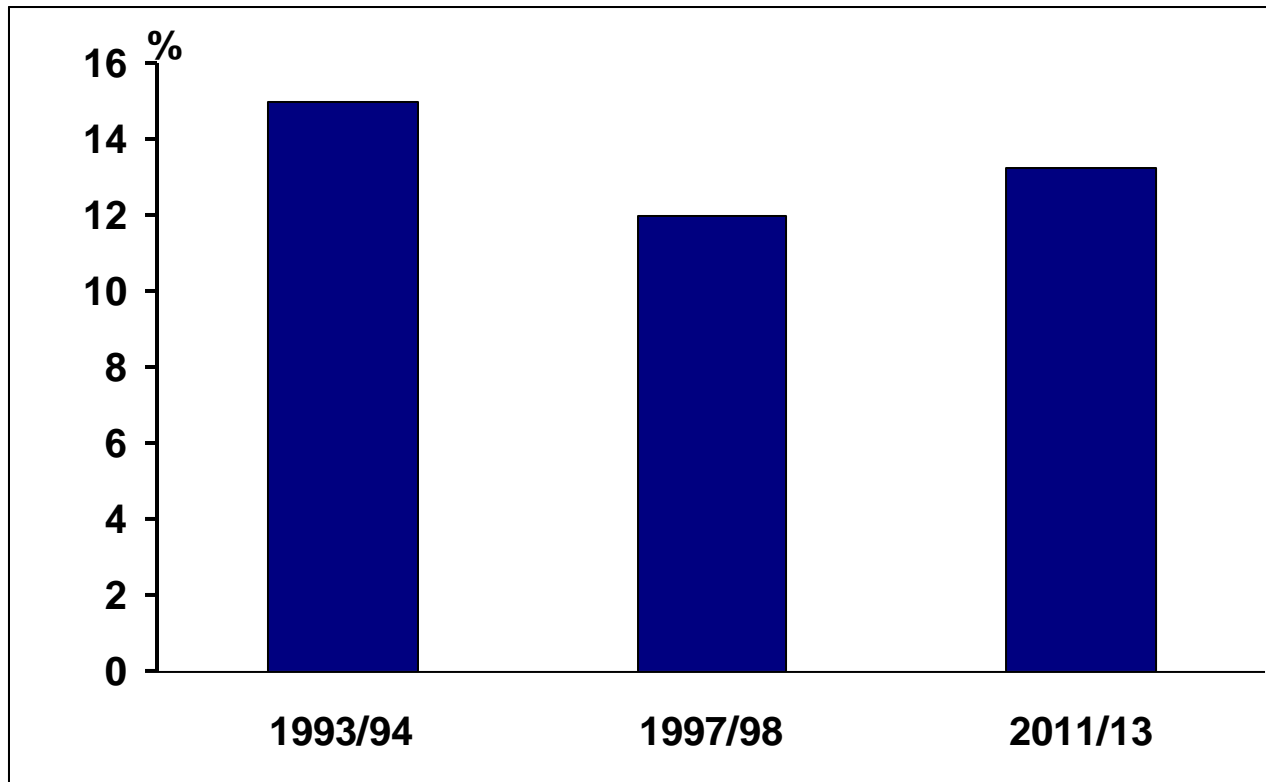


# Atoopiline dermatiit kaheaastaste laste seas

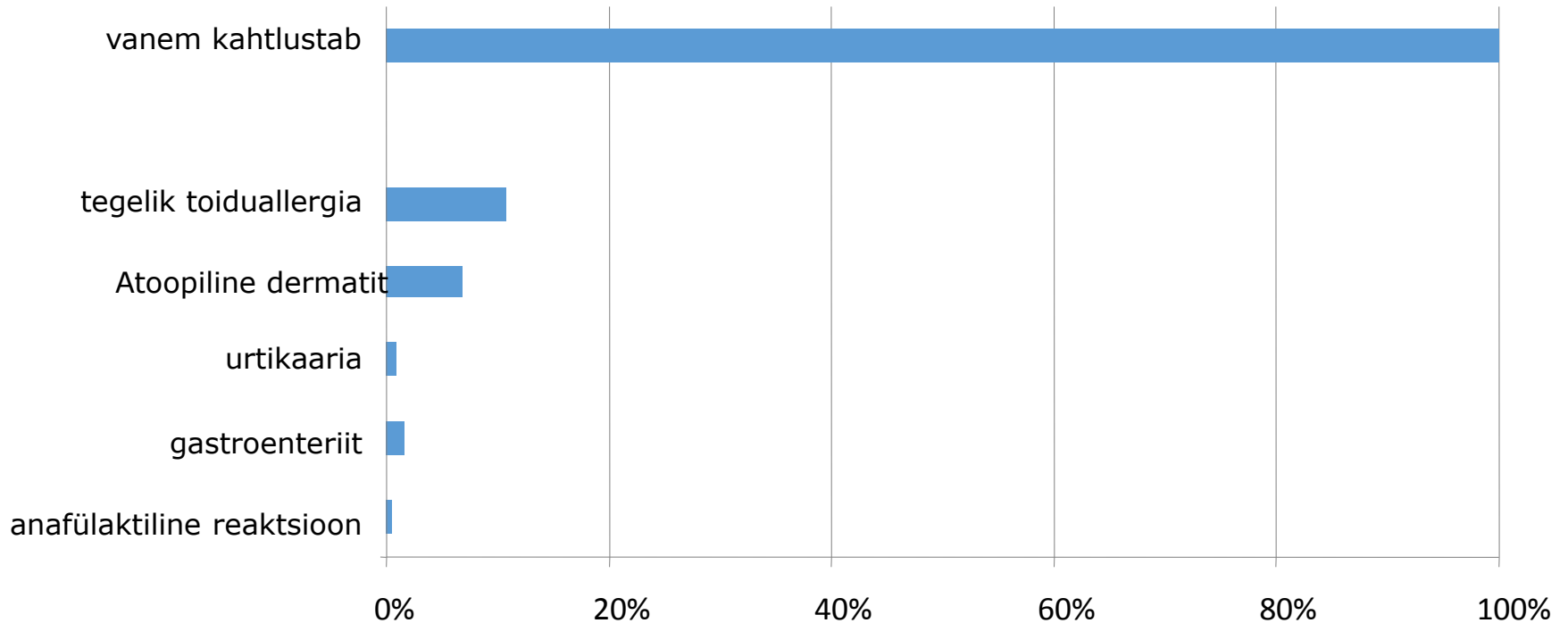




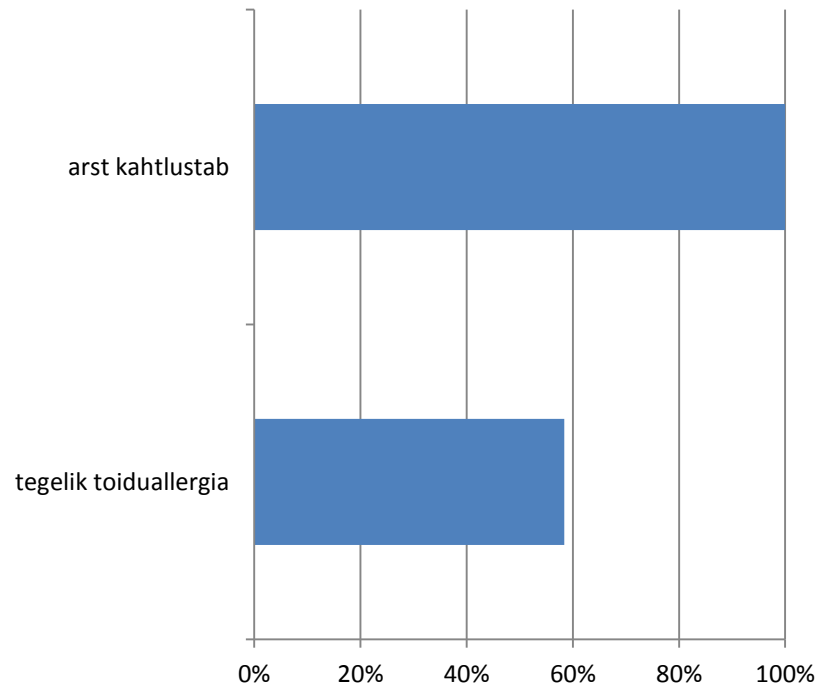
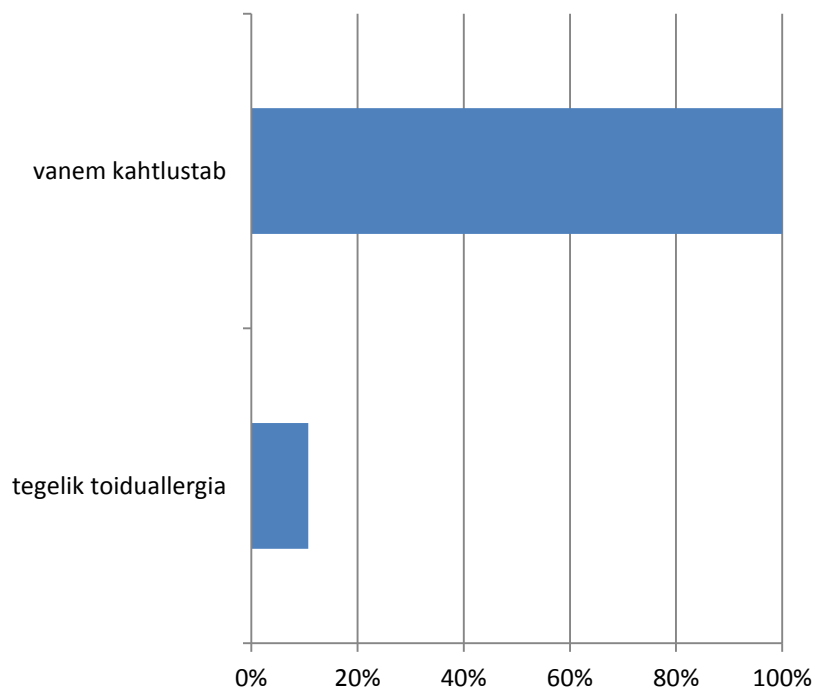
# Atoopiline dermatiit 2 esimese eluaasta jooksul



# Ei tasu oletada!



# Kas tasub ise arvata või arsti poole pöörduda ?



# Tulevik



- Mis moodi (kui üldse) on seotud meie poolt tarbitava toidu kvaliteet ja koostis (taimekaitsevahendid, pestitsiidid, loomadele tehtavad vaktsiinid ja manustatavad antibiootikumid, lisaained (ka lubatud piirides) toidus jms) allergiate kujunemisega?
- Kui palju ja mil määral mõjutavad põllumajanduses kasutatavad taimekaitsevahendid (putukamürgid, väetised, säilitusained) inimese immuunsüsteemi ja kui palju on selle kohta tõest infot ja kuidas seda uuritakse?
- Kui massiline (ja millistes maades enam) on piimatoodete allergilisus ja mis on nende peamised põhjused - kas põhjused peituvad inimorganismis või ka lehmade toidu koostises.

# Allergofood infosüsteem



- Eesmärk viia tervislikuma ja teadlikum toitumine digilahendusele koostöös arstide ja toidunõustajatega
- Infosüsteem koosneb neljast elemendist
  - Andmebaas
  - Kasutaja portaal
  - Telefoni App
  - E-tervise digilugu dieedimoodul
- Infosüsteem looa väärtust
  - Tõhusam kasutaja ja arsti ning toidunõustajate omavaheline suhtlus
  - Teadlikum ja tervislikum toitumine
- Palume Teie abi parima Allergofood infosüsteemi (ALFIS) loomisel täites ära küsitluslehe



### ALLERGOFOOD tiim:

- Mart Ustav – projektijuht, biomeditsiinitehnoloogia professor
- Dr. Svetlana Sergejeva - koordinaator
- Dr. Renata Melnikova
- Berit Pilden-Sarv
- Maido Remm
- Kairi Raime
- Monica Ozolina
- Indrek Viil
- Siim Kurvits
- Carolin Falten
- Anastassia Lenskaja
- Reemet Sarv

### Lepingupartnerid:

- Toiduliit (Sirje Potissepp, Kadri Tiitsoo, Inge Rumessen)
- Icosagen Cell Factory (Andres Tover, Urve Toots, Ene Talpsepp)
- Tartu Ülikooli Kliinikum (dr. Kaja Julge, dr. Tiia Voor, Tiina Rebane, Jelena Aleksandrova, Svetlana Zvarõtsš)
- Naxo (Jüri Sõber)

**Sooviks tänada kõiki projekti toetajaid, vapraid patsiente ja nende vanemaid uuringus osalemise eest!**