

MAŁGORZATA DAREWICZ, JERZY DZIUBA

DIETOZALEŻNY CHARAKTER ENTEROPATII POKARMOWYCH NA PRZYKŁADZIE CELIAKII

Streszczenie

W pracy przedstawiono i zanalizowano wyniki badań dotyczących etiologii, objawów klinicznych, aspektów molekularnych i analitycznych oraz znaczenia żywienia w celiakii. Celiakia jest enteropatią glutenową, w której występują zmiany w błonie śluzowej jelita czczego odpowiadające morfologicznie na leczenie dietą bezglutenową. Jest ona najszerzej badaną chorobą żołądkowo-jelitową o podłożu autoimmunologicznym wywołaną obecnością w diecie białek pszenicy, jęczmienia czy żyta. Występowanie celiakii wyjaśnia kilka hipotez tłumaczących mechanizm prowadzący do uszkodzenia błony śluzowej jelita cienkiego. U pacjentów chorych na celiakię stwierdzono podwyższony poziom transglutaminazy tkankowej i sugerowano, że fakt ten może odgrywać kluczową rolę w etiologii tej choroby. Stwierdzono, że szkodliwość prolaminy zbóż zależy od ich struktury, czyli rodzaju i kolejności aminokwasów zawartych w ich łańcuchach polipeptydowych. Peptydy z A-gliadyny, których toksyczność potwierdzono w badaniach *in vivo*, zawsze zawierają jeden z czterech motywów sekwencji aminokwasowych tj.: PSQQ; QQQP; QQPY lub QPYP. Stwierdzono fundamentalne znaczenie prawidłowo skomponowanej diety w profilaktyce celiakii. Jak dotąd nie rozstrzygnięto kontrowersji co do toksyczności aweniny owsa dla osób chorych na celiakię.

Słowa kluczowe: celiakia, gliadyny, gluten, prolaminy, peptydy toksyczne

Wprowadzenie

Alergia jest powszechnym problemem zdrowotnym dotykającym ludzi na całym świecie. Żywność pochodzenia zwierzęcego jest ubogim źródłem alergenów, z wyjątkiem białek mleka i jaj, podczas gdy w żywności pochodzenia roślinnego występuje ich znaczenie więcej [5]. European Academy of Allergy and Clinical Immunology określiła nowe zasady klasyfikacji i nazewnictwa stosowane w alergicznych jednostkach chorobowych [38]. Niepożądane reakcje wywołane spożyciem określonych składników żywności czyli nadwrażliwość żywieniowa (pokarmowa) (*food hypersensitivities*) obejmuje jakiegokolwiek nienaturalne reakcje będące konsekwencją spożycia

Dr hab. M. Darewicz, prof. UWM, prof. dr hab. J. Dziuba, Katedra Biochemii Żywności, Wydz. Nauki o Żywności, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski, Pl. Cieszyński 1, 10-726 Olsztyn

żywności i może być traktowana jako efekt nietolerancji żywieniowych (*nonallergic food hypersensitivities*) lub nadwrażliwości żywieniowej/alergii (*food allergy*). Nietolerancje żywieniowe (*nonallergic food hypersensitivities*) obejmują niepożądane reakcje jako efekt unikatowej charakterystyki fizjologicznej gospodarza i obejmują np. nietolerancję laktozy. Alergia pokarmowa (*food allergy*) jest definiowana jako niepożądana reakcja immunologiczna – nadwrażliwość po spożyciu żywności i jako taka nigdy nie obejmuje pojedynczych fizjologicznych dysfunkcji organizmu ani nie wywołuje jej jeden czynnik [6]. Alergie i nietolerancje pokarmowe są coraz częściej występującymi nieprawidłowymi reakcjami na pokarm. Duże tempo życia i towarzyszący mu stres, pogłębiające się zanieczyszczenie środowiska, modyfikacje różnych składników żywności oraz wzrost udziału przetworzonej żywności w diecie mogą być przyczyną zwiększającego się występowania alergii pokarmowej u ludzi [10]. Alergie wywołane przez składniki żywności można podzielić na związane z wydzielaniem przeciwciał IgE i niezwiązane z tym procesem. Choroby związane z nagłym pojawieniem symptomów i ostrym ich przebiegiem po spożyciu pokarmów zwykle związane są z sekrecją przeciwciał IgE, prowadząc do stanu uczulenia. Inną grupę chorób związanych z nadwrażliwością na składniki żywności stanowią podostre i chroniczne jednostki chorobowe wywołane reakcją komórek typu T np. celiakia czy enteropatia wywołana przez białka mleka [38].

Występowanie, objawy kliniczne, klasyfikacja i konsekwencje zdrowotne celiakii

Alergia na pszenicę jest przykładem wielości czynników wywołujących nadwrażliwość. W zależności od różnych czynników osoba wrażliwa na białka pszenicy może cierpieć na atopowe zapalenie skóry, anafilaksję, astmę lub np. celiakię wywołaną przez gluten [46]. Celiakia może być zakwalifikowana do alergii żywnościowych – za nadwrażliwość odpowiedzialny jest gluten [18]. Jest ona najszerzej badaną chorobą żołądkowo-jelitową o podłożu autoimmunologicznym wywołaną obecnością w diecie białek pszenicy, jęczmienia czy żyta [19]. Celiakię opisał po raz pierwszy w roku 1888 Samuel Gee wyłącznie na podstawie objawów klinicznych [20]. Celiakia jest chorobą dotykającą przede wszystkim Europejczyków, jakkolwiek np. Azjaci też na nią cierpią. Ostatnie badania w Wielkiej Brytanii dowodzą, że dotyczy ona 1 na 300 osób [8, 31]. Według danych podanych podczas International World Congress of Gastroenterology na celiakię cierpi 1 na 200 osób w Europie [48] i ok. 1 na 250 w USA [35]. Stosunek chorujących kobiet do mężczyzn wynosi 2 :1 [46].

Występowanie celiakii wyjaśnia kilka hipotez tłumaczących mechanizm prowadzący do uszkodzenia błony śluzowej jelita cienkiego. Naukowcy stworzyli do tej pory cztery hipotezy [20]. W teorii immunologicznej przyczyną zaburzeń jest alergia na gluten, a miejscem reakcji alergicznej jest śluzówka jelita cienkiego. Poparciem tej teorii jest obecność przeciwciał antygliadynowych u osób chorych, nieprzeznaczają-

cych diety. W teorii toksycznej przyczyną tej choroby jest wrodzony, dziedziczny brak enzymu jelitowego rozkładającego gluten. Nierozłożony gluten działa toksycznie doprowadzając do uszkodzeń i zaniku kosmków jelitowych [4]. Z kolei za etiologią wirusową przemawia podobieństwo fragmentu sekwencji aminokwasowej białka ludzkiego adenowirusa typu 12 i frakcji α -gliadyny [56]. W teorii wady komórkowej błony erytrocytów nieprawidłowa budowa błony komórek okrywających kosmki jelitowe i toksyczne działanie glutenu doprowadza do zaniku kosmka [8].

Charakter objawów klinicznych, dynamika procesu chorobowego oraz stopień procesu uszkodzenia błony śluzowej jelita cienkiego stanowią kryterium podziału tej choroby. Obraz choroby zależy od wieku chorego, sposobu leczenia lub jego braku. Rozróżnia się trzy postaci celiakii: czynną, niemą i utajoną [20].

W zależności od stopnia uszkodzenia śluzówki jelita objawy celiakii czynnej mogą być różne: przewlekła biegunka, bóle brzucha, wzdęcia i cuchnące stolce z niestrawionymi resztkami pożywienia oraz utrata masy ciała. Mniej charakterystycznymi objawami są: uczucie zmęczenia, osłabienia, bóle w kościach, kurcze mięśniowe, zaparcia, zaparcia na zmianę z biegunką, stany depresyjne i rozdrażnienia. Wtórnymi objawami zaburzeń trawiennych wchłaniania mogą być: niedokrwistość, wczesna osteoporoza, nietolerancja dwucukrów i uczulenia na inne produkty np. mleko [20]. U małych dzieci z nieleczoną celiakią występuje charakterystyczna budowa ciała: wzdęty brzuch i bardzo wychudzone kończyny. W następnych latach życia choroba może manifestować się opóźnieniem we wzroście, chronicznym zmęczeniem, symptomami neurologicznymi czy nawet podatnością na rozwój niektórych rodzajów nowotworów [36]. Celiakia niemą to postać choroby, w której pomimo zaniku kosmków jelitowych ustępującego po zastosowaniu diety bezglutenowej, objawy kliniczne nie występują lub nie są charakterystyczne dla tej choroby [20]. Celiakia utajona oznacza, że choroba istnieje, ale aktualnie spożywana dobową dawką glutenu nie przekracza wrażliwości osobniczej, co w konsekwencji nie doprowadza do wystąpienia objawów klinicznych i zaniku kosmków [20].

Osoby, które chorują na celiakię wykazują niższe parametry wzrostu [55]. U pacjentek z nierozpoznaną celiakią notuje się częściej niż w zdrowej populacji poronienia samoistne, zwiększone ryzyko martwych urodzeń oraz wyższą śmiertelność okołoporodową [33]. Nieleczona celiakia obniża również płodność mężczyzn poprzez pogorszenie parametrów nasienia oraz osłabienie libido [13]. Jednym z efektów zaburzeń wchłaniania w celiakii są zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej. Stosunkowo często spotyka się u pacjentów z chorobą trzewną nadczynność przytarczyc, niedobór witaminy D, początkowo objawiający się osłabieniem mięśniowym oraz hipokalcemię z napadami tężyczki. Osteopenia u pacjentów z nieleczoną celiakią występuje w każdym wieku - u dzieci i młodzieży, młodych dorosłych i osób w starszym wieku – zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn [51]. W publikowanych pracach istnieją rozbieżności

co do wpływu objawów zespołu złego wchłaniania na gęstość kości. Według niektórych autorów jest on znacząco mniejszy u pacjentów z pełnoobjawową postacią. Inni nie znajdują takiej zależności [34]

Genetyczne aspekty celiakii

W etiologii choroby baczna uwagę zwraca się na możliwości deamidacji białek glutenu przez transglutaminazę tkankową. Dodatkowo ponad 95% pacjentów wykazuje reakcje pozytywne w kierunku poszczególnych antygenów układu HLA (human leukocyte antigen) zwłaszcza HLA-DQ2 a także HLA-DQ8 [52]. Dotąd nie wiadomo, dlaczego rozwój tej choroby, obejmujący pełną listę symptomów, dotyczy jedynie 20-50% pacjentów ze stwierdzonymi predyspozycjami genetycznymi. U pacjentów chorych na celiakię stwierdzono podwyższony poziom transglutaminazy tkankowej i sugerowano, że fakt ten może odgrywać kluczową rolę w etiologii choroby. Dzięki aktywności transglutaminazy tkankowej gliadyny uzyskują wypadkowy ładunek ujemny. Niektóre z tych ujemnie naładowanych peptydów z gliadyn bardziej efektywnie przyłączają się do HLA-DQ2 lub -DQ8 na powierzchni komórek z przeciwciałami niż peptydy macierzyste. Powoduje to zwielokrotnienie specyficznej odpowiedzi komórek typu T [41]. Aktywacja komórek T wywołuje kaskadę reakcji, prowadząc do wytworzenia wysoce specyficznych przeciwciał IgA w kierunku transglutaminazy i mniej specyficznych w kierunku glutenu.

Charakterystyka białek zbóż i ich znaczenie w etiologii celiakii

Współczesna chemia białek zbożowych datowana jest od momentu ukazania się w roku 1890 prac Osborne'a [39], który rozfrakcjonował białka ziarna pszenicy na 4 różne grupy, posługując się metodą rozdziału polegającą na zasadzie różnic w rozpuszczalności tj. na: albuminy - rozpuszczalne w wodzie, globuliny - rozpuszczalne w roztworach obojętnej soli, gliadyny - rozpuszczalne w 70-90% alkoholu, gluteniny - rozpuszczane w rozcieńczonych roztworach kwasów lub zasad. Albuminy i globuliny występują głównie w zarodku i warstwie aleuronowej, pełniąc przeważnie funkcje strukturalne i enzymatyczne. Gliadyny i gluteniny stanowią białka zapasowe.

Obecnie klasyfikacji białek zbóż dokonuje się, stosując bardziej nowoczesne metody rozdziału [39]. Należą do nich różne modyfikacje elektroforezy w żelu poliakrylamidowym (SDS-PAGE), elektroforezy kapilarnej o wysokiej rozdzielczości (HPCE) oraz wysokosprawnej chromatografii cieczerwowej (HPLC) [39]. Najlepsze wyniki uzyskuje się stosując dwukierunkową elektroforezę oraz technikę wysokosprawnej chromatografii cieczerwowej z odwróconymi fazami (RP-HPLC) [17].

Dzięki postępowi, który dokonał się w metodach frakcjonowania i badania struktury molekularnej białek glutenowych oraz na podstawie współczesnych osiągnięć genetyki molekularnej [44, 45], opracowano nową klasyfikację białek glutenowych

pszenicy. W większym stopniu uwzględnia ona skład i strukturę tych białek niż różnice w ich rozpuszczalności [48]. Po bliższym zapoznaniu się z sekwencjami aminokwasowymi występującymi w prolaminach i chromosomową lokalizacją strukturalnych genów kodujących syntezę odpowiednich białek dokonano ich podziału na dwie grupy: monomeryczne – prolaminy I oraz oligo- lub polimeryczne prolaminy II (gluteniny). Pierwsze z nich podzielono ze względu na masy cząsteczkowe i ruchliwość elektroforetyczną na: α -, β -, γ - i ω -gliadyny, zaś drugie na mało- (LMW) i wielkocząsteczkowe (HMW) gluteniny. Frakcje α -, β - i γ - prolaminy oraz LMW gluteniny, ze względu na znaczną zawartość cysteiny, zalicza się do bogatych w siarkę (+S), natomiast ω -gliadyny – do ubogich w siarkę (S-). Frakcja HMW prolamin II ma pod tym względem charakter pośredni [27, 53]. W składzie aminokwasowym prolamin zbóż dominują glutamina i prolina. W prolaminach HMW w znacznych ilościach występuje również glicyna. Prolaminy są szczególnie ubogie w aminokwasy egzogenne, a zwłaszcza w lizynę, metioninę i tryptofan, nieco więcej zawierają fenyloalaniny i tyrozyny, a poziom waliny, leucyny i izoleucyny jest na poziomie średnim. Prolaminy mają więc niewystarczającą wartość odżywczą i winny być uzupełniane w żywieniu innymi źródłami białka [26].

Zasadnicze znaczenie w etiologii celiakii odgrywa gluten. Nazwa ta powstała w celu ujednoczenia wszystkich toksycznych prolamin [25]. Wykazano, że gliadyna, która jest rozpuszczalną w etanolu frakcją glutenu powoduje celiakię u osób z enteropatią glutenową. Za najbardziej toksyczną w celiakii uważa się α -gliadynę [29]. Frakcje białkowe rozpuszczalne w etanolu uzyskano również podczas ekstrakcji etanolem innych zbóż i, ze względu na dużą zawartość proliny (ok. 15%) w stosunku do zawartości białka ogółem oraz kwasu glutaminowego (nawet 60%), zaliczono je do prolamin. Prolaminy otrzymywane z żyta to sekaliny, z jęczmienia – hordeiny i owsa – aweniny [29].

Stopień uszkodzenia komórek śluzówki jelita cienkiego po spożywaniu przetworów z pszenicy, jęczmienia i owsa zależy od zawartości azotu we frakcji prolamin, a także ich składu i sekwencji aminokwasowej. Ze względu na zdolność do uszkodzenia śluzówki jelita zboża można uszeregować w następującej kolejności: pszenica > żyto > jęczmień > owies [23]. Szereg kontrowersji wiąże się z wprowadzaniem lub eliminacją owsa z diety bezglutenowej. Po poznaniu odmienności aweniny i innych prolamin pozostałych zbóż pojawiło się szereg doniesień o braku toksyczności tego zboża u osób z celiakią [49]. Awenina, mimo że jest blisko taksonomicznie spokrewniona z gliadyną nie zawiera takich samych jak w gliadynie pszenicy toksycznych sekwencji aminokwasowych w łańcuchach polipeptydowych. Nie stwierdzono jak dotąd, aby mogła wywoływać reakcje krzyżowe. Jednakże udało się wyizolować z krwi u osób chorych na celiakię przeciwciała przeciwko aweninie [22], podobnie jak przeciwciała AGA przeciwko gliadynie. Możliwość wystąpienia zmian zanikowych kosm-

ków, zmian skórnych i wyzwolenia reakcji zapalnej w jelicie przez aweninę stwierdzono u 1/19 chorych, co daje 5% badanej populacji [49]. Należy również pamiętać, że ze względu na sposób przetwarzania owsa produkty z niego powstałe są zwykle bardzo zanieczyszczone innymi toksycznymi w celiakii prolaminami.

Nie wszystkie zboża zawierające prolaminę są toksyczne, np. prolamina kukurydzy – zeina jest nietoksyczna. Również białko gryki, nienależące z biologicznego punktu widzenia do traw, jest nietoksyczne. Porównanie białek gryki i glutenu pszenicy na podstawie ich składów aminokwasowych, uzyskanych w wyniku rozdzielania elektroforetycznego i reakcji immunochemicznych, wskazuje na bardzo duże różnice tych białek. Na przykład poprzez ekstrakcję 70% etanolem pszenicy uzyskuje się głównie białko, natomiast w podobnej ekstrakcji gryki zaledwie ok. 14% białka. Frakcje białkowe gryki są bogate w lizynę, argininę i glicynę. Gryka zatem, o ile nie jest zanieczyszczona innymi zbożami, może być bezpiecznie stosowana w diecie bezglutenowej [29].

Molekularne właściwości peptydów toksycznych w celiakii

Zasadnicze znaczenie w etiologii celiakii odgrywa gluten. Różne procesy technologiczne nie są w stanie zlikwidować niekorzystnego działania na chorych frakcji prolamin zbóż. Szkodliwość prolamin zależy bowiem od ich struktury, czyli sekwencji zawartych aminokwasów. Za najbardziej toksyczną w celiakii uważa się α -gliadynę [54]. Wykonano wiele badań w celu określenia czynnika toksycznego w białku glutenu. Badając peptydy powstałe z gliadyny po trawieniu białka enzymami stwierdzono, że aktywną w celiakii grupą aminokwasów jest bogata w prolinę grupa przy N-końcu gliadyny. Natomiast obszar sekwencji aminokwasowej, gdzie występują niewielkie ilości proliny jest nieaktywny. Obszary charakteryzujące się niższą zawartością proliny wykazują podobieństwo do struktury analogicznych białek zbóż nietoksycznych w celiakii [42]. Stosując w badaniach syntetyczne polipeptydy udowodniono, że można wywołać reakcje toksyczne w celiakii stosując peptydy zawierające 8-12 reszt aminokwasowych [42]. Stwierdzono, że za działanie toksyczne nie są odpowiedzialne boczne grupy np. lipidów czy cukrów, ale toksyczność ta związana jest z sekwencją aminokwasów.

Wykazano, że łańcuchy polipeptydowe gliadyny zawierają powtarzające się sekwencje aminokwasów, stanowią epitopy dla odpowiedniego receptora limfocytów (TCR). Poprzez deaminację i zmianę wypadkowego ładunku peptydów, transglutaminaza zwiększa powinowactwo epitopów do TCR, zależnego od cząstek MHC klasy II [7]. Cornell i Wills-Johnson [9] wykazali, peptydy z A-gliadyny, których toksyczność potwierdzono w badaniach *in vivo*, zawsze zawierają jeden z czterech motywów sekwencji aminokwasowych tj.: PSQQ; QQQP; QQPY lub QPYP. Po poddaniu peptydów, zawierających sekwencje aminokwasowe toksyczne dla chorych na celiakię, dzia-

łaniu endopeptydazy proplinojowej stwierdzono, że powstałe frakcje krótkich peptydów nie wykazują toksyczności zarówno w warunkach *in vivo*, jak i *in vitro*. Barięą w praktycznym zastosowaniu tego odkrycia sę trudności związane z dostarczeniem enzymu do miejsca działania w ludzkim jelicie połączone z zachowaniem biologicznej aktywności enzymu [43].

W łańcuchach polipeptydowych wielu białek żywności, zawierających frakcje prolaminowe (np. kukurydza) lub niezawierających ich wcale, można wskazać na obecność sekwencji zawierających potencjalnie toksyczne tetrapeptydy PSQQ; QQQP; QQPY lub QPYP. Mimo to nie sę one czynnikami etiologicznymi w celiakii. Konsekwentnie za właściwości toksyczne w celiakii odpowiedzialne może być otoczenie ww. motywów strukturalnych, w tym jego skład aminokwasowy i struktura. Dewar i wsp. [12] stwierdzili, że minimalna długość łańcucha polipeptydowego, który stanowiłby epitop odpowiedniego receptora limfocytów (TCR) wynosi 9 reszt aminokwasowych, zaś optymalna – od 10 do 15 reszt aminokwasowych.

Metody komputerowe coraz częściej znajdują zastosowanie i sę coraz bardziej pomocne w definiowaniu właściwości białek i peptydów [1, 15]. Najbardziej znanym zastosowaniem metod komputerowych sę bazy danych sekwencji białek [3, 21, 40] oraz peptydów [14]. W ten obszar badań znakomicie wpisuje się baza danych białek i bioaktywnych peptydów BIOPEP (<http://www.uwm.edu.pl/biochemia>) umieszczona na serwerze Katedry Biochemii Żywności UWM. Zawiera ona dane o sekwencjach aminokwasowych białek i bioaktywnych peptydów, które mogą być wykorzystane do wyznaczania potencjalnej biologicznej aktywności białek według autorsko opracowanych algorytmów. Program umożliwia projektowanie proteolizy pod względem uwalniania bioaktywnych peptydów z ich prekursorów oraz zawiera odnośniki literaturowe [15]. Obecnie baza danych zawiera informacje na temat 244 sekwencji aminokwasowych peptydów, które, jak udowodniono w badaniach *in vivo* oraz *in vitro*, sę toksyczne dla osób chorych na celiakię. Stosując opracowane algorytmy możliwe jest stworzenie systemu klasyfikacji białek jako źródeł peptydów dla osób chorych na celiakię. Innymi narzędziami bioinformatycznymi wykorzystywanymi do wyszukiwania identycznych sekwencji aminokwasowych pomiędzy peptydami oraz peptydami i białkami sę programy BLAST, MS BLAST (2), CLUSTAL W [50] i PeptideSearch [32]. W wyniku badań przeprowadzonych z wykorzystaniem Bazy BIOPEP oraz programu MS BLAST Darewicz i wsp. [11] oraz Dziuba i wsp. [16] stwierdzili, że w peptydach toksycznych dla osób chorych na celiakię dominujący udział miały skrety- β oraz nieuporządkowana struktura statystycznego kłębka. Peptydy te miały hydrofilowy charakter. Najbogatszym źródłem sekwencji identycznych w stosunku do takich peptydów były gliadyny i gluteniny pszenicy, dekaliny żyta oraz hordeiny jęczmienia. Obecność pojedynczych toksycznych sekwencji stwierdzono także w aweninie owsa, zeinie kukurydzy, białku ryżu, białku mięśni kurczaka, kazeinie- β i galaninie. Dodatkowo oce-

niono możliwości uwalniania peptydów toksycznych dla osób chorych na celiakię przez enzymy proteolityczne z wykorzystaniem udostępnionej przez bazę BIOPEP opcji symulacji proteolizy [16]. Enzymami uwalniającymi toksyczne peptydy z pszenicy, jęczmienia i owsa były termolizyna, proteinaza K oraz oligopeptydaza prolylowa.

Profilaktyka dietetyczna w celiakii

Obecnie jedynym skutecznym sposobem leczenia celiakii jest, obok stosowania pewnych wspomagających środków farmakologicznych, zachowywanie odpowiedniej diety eliminacyjnej w stosunku do białek prolaminowych, głównie glutenu [24, 37]. Podejmowane są próby detoksykacji glutenu z wykorzystaniem enzymów proteolitycznych [30, 47].

Profilaktyka oraz postępowanie lecznicze w celiakii wymaga wyeliminowania zbóż i ich przetworów zawierających gluten ze spożywanej diety. Mąka, chleb, a także makarony i inne tradycyjne przetwory zbożowe muszą być zastąpione produktami niezawierającymi glutenu. Można je otrzymać poprzez eliminację glutenu z mąki pszennej, czyli używając skrobię pszenną lub poprzez zastosowanie zbóż naturalnie niezawierających glutenu jak np.: kukurydzy, ryżu, gryki prosa i innych rzadkich zbóż [55]. Otrzymanie chleba ze skrobi pszennej lub z mąki kukurydzianej czy ryżowej jest trudne i wymaga stosowania dodatków do żywności o charakterze substancji zagęszczających, takich jak: guma guar (E412), pektyna (E440), żelatyna (E441), zagęstnik skrobiowy oraz środki spulchniające: wodorowęglan sodu (E-500b), lakton kwasu glukonowego (E575), bezglutenowy proszek do pieczenia i inne [29]. Koncentraty chlebów i ciast bezglutenowych przeznaczone do wypieku pieczywa w warunkach domowych są dostępne na rynku [29]. Glutenu nie zawierają rośliny bulwiaste np.: ziemniaki, tapioka, ararat, pataty, maniok; rośliny strączkowe np.: fasola, soja, soczewica, groszek oraz orzechy [28]. Mogą one stanowić półprodukty do gotowych dań, mieszanek warzywnych, sosów i dipów, a nawet wędlin i słodczy.

Podsumowanie

Celiakia należy do chorób jelita cienkiego, w których etiologii i leczeniu dominujący udział ma czynnik żywieniowy. Podstawowe funkcje jelita cienkiego to trawienie i wchłanianie przyswajalnych składników i wydalanie niewchłoniętych resztek. Celiakii towarzyszy szeroki zakres zaburzeń klinicznych i histopatologicznych co sprawia, że ta dietozależna choroba wciąż pozostaje nie do końca poznana. Późniejsze wprowadzenie glutenu do diety niemowląt, wydłużenie okresu karmienia naturalnego, a także poprawa jakości niemowlęcych mieszanek pokarmowych, to czynniki które mogą decydować o korzystnej zmianie obrazu klinicznego choroby. Główną przyczyną niepowodzeń w leczeniu celiakii jest nieprzestrzeganie zasad diety eliminacyjnej.

Praca finansowana w ramach grantu zamawianego nr PBZ-KBN-097/PZ06/2003/I.1

Literatura

- [1] Aalberse R. C., Stadler B. M.: *In silico* predictability of allergenicity: from amino acid sequence via 3-D structure to allergenicity. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2006, **50**, 625-627.
- [2] Altschul S.F., Madden T.L., Schäffer A.A., Zhang J., Zhang Z., Miller W., Lipman D.J.: Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs. *Nucleic Acids Res.*, 1997, **25**, 3389-3402.
- [3] Apweiler R., Bairoch A., Wu C.H. Protein sequence databases. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2004, **8**, 76-80.
- [4] Bartnikowska E.: Celiakia - choroba spowodowana spożywaniem przetworów zbożowych zawierających gluten. *Przegl. Piek. Cuk.*, 2001, **9**, 16-20.
- [5] Breteneder H.: Plant-food and seafood allergens – an overview. *Allergy*, 1998, **53 (Suppl. 46)**, 31-4
- [6] Bruijzeel-Koomen C., Ortolani C., Aas K.: Adverse reactions to food: position paper. *Allergy*, 1995, **50**, 623-35.
- [7] Brusci V., Petrovsky N., Gendel S.M., Millot M., Gigonzac O., Stelman S.J.: Computational tools for the study of allergens. *Allergy*, 2003, **58**, 1083-1092.
- [8] Ciclitira P.J.: Coeliac disease: foreword. *Digest Liver Dis.*, 2002, **34**, 214-5.
- [9] Cornell H.J., Wills-Johnson G.: Structure-activity relationships in coeliac-toxic gliadin peptides. *Amino Acids* 2001, **21**, 243-253.
- [10] Czarniecki T., Targoński Z.: Alergeny i alergie pokarmowe. *Żywność. Nauka. Technologia. Jakość*, 2002, **1**, 19-33.
- [11] Darewicz M., Dziuba J., Minkiewicz P.: Computational characterisation and identification of peptides for *in silico* detection of potentially celiac-toxic proteins. *Food Sci. Technol. Int.*, 2007 (w druku).
- [12] Dewar D., Pereira S.P., Ciclitira P.J.: The pathogenesis of coeliac disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2004, **36**, 17-24.
- [13] Dunkan A., Park R.P., Lee F.D.: A retrospective assesment of the clinical value of jejunal disaccharidase analysis. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1994, **29**, 1111-1116.
- [14] Dziuba J., Iwaniak A., Niklewicz M.: Baza danych białek i biologiczne aktywne peptydów BIOPEP, 2003, <http://www.uwm.edu.pl/biochemia>.
- [15] Dziuba J., Iwaniak A.: Database of protein and bioactive peptide sequences. In: *Nutraceutical proteins and peptides in health and diseases* – ed. Y. Mine i F. Shahidi. CRC - Taylor & Francis, Boca Raton, London 2006, pp. 543-563.
- [16] Dziuba M., Dziuba J., Iwaniak A.: Bioinformatics-aided characteristics of the structural motifs of selected potentially celiac-toxic proteins of cereals and leguminous plants. *Pol. J. Food Nutr. Sci.*, 2007, **2** (w druku).
- [17] Dziuba J., D. Nałęcz, P. Minkiewicz, A. Hanasiewicz.: The application of ultrafiolet spectroscopy to discriminate wheat α/β and γ -gliadins separated using high-performance liquid chromatography. *Pol. J. Food Nutr. Sci.*, 2007 (w druku).
- [18] Egan C.A., Smith E.P., Taylor T.B., Eyer L.J., Samowitz W.S., Zone J.J.: Linear IgA bullous dermatosis responsive to a gluten-free diet. *Am. J. Gastroenterol.*, 2001, **96**, 1927-29.
- [19] Farrell R.J., Kelly C.P.: Celiac sprue. *N. Engl. J. Med.*, 2002, **346**, 180-88.
- [20] Fergusson A.: Clinical and pathological spectrum of celiac disease-active, silent, latent, potential. *Gut*, 1993, **34**, 150-151.
- [21] Gendel S. M., Jenkins J. A.: Allergen sequence databases. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2006, **50**, 628-632.

- [22] Hallert C., Grand C., Grehn S.: Evidence of poor vitamin status in celiac patients on a gluten-free diet for 10 years. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2002, **16**, 1333-1339.
- [23] Holgate S.T., Church M.K., Lichtenstein L.M.: *Allergy*, 2nd edn, Mosby, St Louis, 2001.
- [24] Huggett A.C., Hitchenhuber C.: Food manufacturing initiatives to protect the allergic consumer. *Allergy*, 1998, **53 (Suppl. 46)**, 89-92.
- [25] Joint FAO/WHO Food Standards Programme. Codex Alimentarius Commission. Codex Standard. WHO, Rome 1981, p. 118.
- [26] Kasarda D.D.: Glutenin polymers: the in vitro to in vivo translation. *Cereal Foods World*, 1999, **44**, 566-571.
- [27] Kączkowski J.: Nowe poglądy na strukturę i funkcje białek zapasowych zbóż na przykładzie pszenicy (*Triticum aestivum L.*). *Biul. IHAR.*, 2002, **223 (224)**, 3-31.
- [28] Klincewicz P., Grzymisławski M., Klincewicz B.: Leczenie żywieniowe w celiakii. *Żyw. Czł. Met.*, 2004, **2 (31)**, 140-150.
- [29] Kłys W., Kochanowicz H.: Produkty bezglutenowe i ich rola w leczeniu celiakii. *Przeł. Piek. Cuk.*, 1996, **9**, 8-11.
- [30] Kong X., Zhou H., Qian H.: Enzymatic preparation and functional properties of wheat gluten hydrolysates. *Food Chem.*, 2007, **101**, 615-620.
- [31] Lundin K.E.A.: Coeliac disease – all questions answered? *Digest Liver Dis.*, 2002, **34**, 238-242.
- [32] Mann M., Wilm M.: Error-tolerant identification of peptides in sequence databases by peptide sequence tags. *Anal. Chem.*, 1994, **66**, 4390-4399.
- [33] Marh M.: Gluten major histocompatibility complex and the small intestine: A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity. *Gastroenterology*, 1992, **102**, 330-354.
- [34] Mora S.: Reversal of low bone density with a gluten-free diet in children and adolescents with celiac disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1998, **67 (3)**, 477-481.
- [35] Neuhausen S.L., Feolo M., Camp N.J., Farnham J., Book L., Zane J.J.: Genome-wide linkage analysis for celiac disease in North American Families. *Am. J. Medical Genet.*, 2002, **111**, 1-9.
- [36] Nieuwenhuizen W.F., Pieters R.H.H., Knippels L.M.J., Jansen M.C.J.F., Koppelman S.J.: Is *Candida albicans* a trigger in the onset of coeliac disease? *Lancet*, 2003, **361**, 2152-2154.
- [37] Poms R.E., Klein C.L., Anklam E.: Methods for allergen analysis in food: a review. *Food Addit. Contam.*, 2004, **21 (1)**, 1-31.
- [38] Sampson H.A.: Update on food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2004, **113**, 805-819.
- [39] Sathe S.K., Kshirsagar H.H., Roux K.H.: Advances in seed protein research: A perspective on seed allergens. *J. Food Sci.*, 2005, **6**, 93-120.
- [40] Schlessinger A., Ofra Y., Yachdav G., Rost B.: Epitome: database of structure-inferred antigenic epitopes. *Nucl. Acids Res.*, 2006, **34**, D777-D780.
- [41] Schuppan D., Cicocioppo R.: Coeliac disease and secondary autoimmunity, *Digest Liver Dis*, 2002, **34**, 13-15.
- [42] Shan L., Molberg Ø., Parrot I., Hausch F., Filiz F., Gray G.M., Sollid L.M., Khosla C.: Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science*, 2002, **297**, 2275-2279.
- [43] Shan L., Martin T., Sollid L. M., Gray G. M., Khosla C.: Comparative biochemical analysis of three bacterial prolyl endopeptidases: implications for coeliac sprue. *Biochem. J.*, 2004, **383**, 311-31.
- [44] Shewry P.R., Tatham A.S., Forde J., Kreis M., Mifflin B.J.: The classification and nomenclature of wheat gluten proteins: a reassessment. *J. Cereal Sci.*, 1986, **4**, 97.
- [45] Shewry P.R., Napier J.A., Tatham A.S.: Seed storage proteins: Structures and biosynthesis. *Plant Cell* 1995, **7**, 945-956.
- [46] Sicherer S.H.: Food allergy. *Lancet*, 2002, **360**, 701-710.

- [47] Siegel M., Bethune M.T., Gass J., Ehren J., Xia J., Johannsen A., Stuge T.B., Gray G.M., Lee P.P., Khosla C.: Rational design of combination enzyme therapy for celiac sprue. *Chem. Biol.*, 2006, **13**, 649-658.
- [48] Stern M., Ciclitira P.J., van Eckert R., Feifhery C., Janssen W., Mendez E., Mothes Th., Troncione R., Wieser H.: Analysis and clinical aspects of gluten in coeliac disease, *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2001, **13**, 741-747.
- [49] Storsund S., Olsson M., Arvidsson Lenner R., Nilsson L.A., Nilsson O., Kilander A.: Adult coeliac patients do tolerate large amounts of oats. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2003, **57**, 163-169.
- [50] Thompson J.D., Higgins D.G. and Gibson T.J.: CLUSTAL W: Improving the sensitivity of progressive multiple alignment through sequence weighting position-specific gap penalties and weight matrix choice. *Nucleic Acids Res.*, 1994, **22**, 4673-4680.
- [51] Vader L. W., de Ru A., van der Wal Y., Kooy Y. M., Benckhuijsen W., Mearin M. L., Drifhout J. W., van Weelen P., Koning F.: Specificity of tissue transglutaminase explains cereal toxicity in celiac disease. *J. Exp. Med.*, 2002, **195**, 643-649.
- [52] Van Belzen M.J., Mulder C.J.J., Pearson P.L., Houwen R.H.J., Wijmenga C.: The tissue transglutaminase gene is not primary factor predisposing to celiac disease, *Am. J. Gastroenterol.*, 2001, **96** (12), 3337-3340.
- [53] Veraverbeke W.S., Delcour J.A.: Wheat protein composition and properties of wheat glutenin in relation to breadmaking functionality. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2002, **42** (3), 179-208.
- [54] Wieser H.: Relation between gliadin structure and celiac toxicity. *Acta Paediatr.*, 1996, **412**, 3-9.
- [55] Yucel B., Ozbey N., Demir K., Polat A., Yager J.: Eating disorders and celiac disease: A case report. *Int. J. Eat. Disord.*, 2006, **39**, 530-532.
- [56] Zaroni G., Navone R., Lunardi C., Tridente G., Bason C., Sivori S., Beri R., Dolcino M., Valetta E., Corrocher R., Puccetti A.: In celiac disease, a subset of autoantibodies against transglutaminase binds toll-like receptor 4 and induces activation of monocytes. *PLoS Medicine*, **3**, 1637-1653.

DIET-RELATED NATURE OF FOOD ENTEROPATHY AS EXEMPLIFIED BY CELIAC DISEASE

Summary

Results of the study on the etiology, clinical symptoms, molecular and analytical aspects, as well as the importance of nourishment for celiac disease were presented and analyzed in the paper. Celiac disease is the gluten enteropathy with the alterations of the mucous membrane of the small intestine that respond to the nongluten-diet treatment. It is one of the most widespread studied autoimmune disease of the small intestine and the stomach that is induced by ingestion of gluten proteins from wheat, barley, or rye. A few hypotheses explain the mechanism leading to the destruction of the small intestine villous structure. The increased content of the tissue transglutaminase was found for celiac patients and was suggested to play the key role in celiac etiology. It has been demonstrated that the toxicity of cereals prolamins depends on their structure i.e. amino acid types and sequences in their polypeptide chains. The peptides from A-gliadin, whose toxicity was confirmed with *in vivo* assays, always contain one of the four motifs of amino acid sequences: PSQQ; QQQP; QQPY or QPYP. It was found that properly constructed diet has the basic importance in the preventive treatment of celiac disease. So far, the controversy concerning the toxicity of oat avenin for celiac patients is unsolved.

Key words: celiac disease, gliadins, gluten, prolamins, toxic-peptides 