



Čimbenici rizika za pojavu i razvoj alergijskih bolesti

Risk factors for the prevalence and development of allergic diseases

Mirjana Turkalj^{1,2,3} , Ivana Banić¹

¹ Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb, Referentni centar za kliničku alergologiju djece

² Hrvatsko katoličko sveučilište, Medicinski fakultet, Zagreb

³ Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera, Osijek

Ključne riječi

ALERGIJSKE BOLESTI; ČIMBENICI RIZIKA;
GENETSKI I EPIGENETSKI ČIMBENICI;
OKOLIŠNI ČIMBENICI; PREHRANA;
EPITELNA BARIJERA

Keywords

ALLERGIC DISEASES; RISK FACTORS;
GENETIC AND EPIGENETIC FACTORS;
ENVIRONMENTAL FACTORS; NUTRITION;
EPITHELIAL BARRIER

SAŽETAK. Alergijske bolesti kao što su alergija na hranu, atopijski dermatitis, alergijska astma i alergijski rinitis prototipski su primjeri bolesti u patogenezi kojih je složena interakcija genetskih/epigenetskih i okolišnih čimbenika. Poznato je da epigenetski mehanizmi igraju ključnu ulogu u patogenezi alergijskih poremećaja, posebno kroz posredovanje učinaka čimbenika okoliša, poznatih modifikatora rizika. Okolišni čimbenici nisu samo čimbenici rizika, već igraju važnu ulogu u razvoju i pogoršanju alergijskih bolesti. Izravni ili neizravni učinci okolišnih čimbenika na epigenetske mehanizme i na ekspresiju gena pogoduju razvoju alergijskih bolesti. Ekspozicija čimbenicima iz zatvorenog prostora poput grinja iz kućne prašine ili ekspozicija duhanskom dimu može značajno povećati pojavu astme i/ili alergijskog rinitisa, kao i ekspozicija čimbenicima iz vanjskog prostora poput polutata, česticama mikroplastike i nanoplastike, koji mogu utjecati na alergogenost u tzv. prirodnih alergena, ali i na funkcionalnost epitelne barijere i modifikaciju imunološkog odgovora. Klimatske promjene i globalno zatopljenje imaju značajne učinke na povećanje rasta alergenih vrsta, porast koncentracije alergogenih peludi kao i trajanje sezone polenacije. Osim toga, virusi i drugi patogeni prepoznati su i kao čimbenici rizika za pojavu i pogoršanje alergijskih bolesti. Brojni modifikatori mikrobioma te čimbenici koji utječu na funkcionalnost barijere, kao što su različiti nutrijenti, također su prepoznati kao čimbenici rizika za razvoj alergijskih bolesti. U ovom preglednom članku raspravljamo o čimbenicima rizika za pojavu i razvoj alergijskih bolesti u djece.

SUMMARY. Allergic diseases such as food allergy, atopic dermatitis, allergic asthma and allergic rhinitis are prototypical examples of diseases in which pathogenesis is a complex interaction of genetic/epigenetic and environmental factors. Epigenetic mechanisms are known to play a key role in the pathogenesis of allergic disorders, especially through mediating the effects of environmental factors, known risk modifiers. Environmental factors are not only risk factors, but play an important role in the development and exacerbation of allergic diseases. Direct or indirect effects of environmental factors on epigenetic mechanisms and gene expression favor the development of allergic diseases. Exposure to indoor factors, such as house dust mites or exposure to tobacco smoke, can significantly increase the occurrence of asthma and/or allergic rhinitis, as well as outdoor factors, such as pollutants, micro and nanoplastic particles, which can affect allergenicity in the so-called naive allergens, but also the functionality of the epithelial barrier and the immune response modifiers. Climate change and global warming have significant effects on increasing the growth of allergenic species, increasing the concentration of allergenic pollens, and the duration of the pollination season. In addition, viruses and other pathogens are also recognized as risk factors for the onset and exacerbation of allergic diseases. Numerous modifiers of the microbiome, and factors that affect barrier functionality, such as various nutrients, are also recognized as risk factors for the development of allergic diseases. In this review article, we discuss risk factors for the occurrence and development of allergic diseases in children.

Alergijske bolesti karakteriziraju imunološke reakcije uglavnom na proteinske komponente koje se nazivaju alergeni. Ove molekule (alergeni) prisutne su u prirodnim izvorima (kućne grinje, plijesni, pelud, pčelinji ili osinji otrovi, biljna i životinjska hrana itd.) u okolišu s kojima osobe obitavaju ili bivaju izložene. Prevalencija alergijskih bolesti u svijetu dramatično je porasla tijekom posljednjih desetljeća.¹ Razlozi takvog porasta, kao i razlozi zašto se pojedine alergijske bolesti manifestiraju u rizičnih bolesnika još uvijek nisu do kraja razjašnjeni.²

Astma s alergijskim rinitisom ili bez njega, alergija na hranu i atopijski dermatitis smatraju se najrelevantnijim alergijskim ili atopijskim bolestima, a njihova međusobna povezanost i uvjetovanost još uvijek se istražuje. U razvoju astme i alergijskog rinitisa ključnu ulogu imaju okolišni čimbenici, posebno alergeni i

✉ Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Mirjana Turkalj, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-5339-861X>
Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb, Referentni centar za kliničku alergologiju djece,
e-pošta: mturkalj@bolnica-srebrnjak.hr

izloženost polutantima.³ Brojne komponente iz urbanog okoliša uzrokuju oštećenje epitela, što je nađeno u bolesnika s astmom i alergijskim rinitisom. Inhaliranje većim koncentracijama toksičnih tvari koje se stvaraju iz ispušnih plinova u prometu ili industrijskih postrojenja kao što su NO₂, O₃, lebdeće čestice (PM10 ili PM2,5) povezuje se s višom stopom astme u dojenčadi.⁴ Ozon i NO₂ imaju proupalni učinak na bronhijalne epitelne stanice, potičući otpuštanje citokina i kemokina, kao što su IL-33 (interleukin 33), IL-25 (interleukin 25) i TSLP (timusni stromalni limfopoetin), i u zdravih ispitanika i kod astmatičara.⁵ Poznato je da izloženost duhanskom dimu također pogoršava simptome astme i rinitisa te smanjuje mukocilijarni klinens.⁶ Postoji jaka povezanost između prenatalne ili postnatalne pasivne izloženosti dimu cigareta i porasta prevalencije astme u djece.⁷ Izloženost duhanskom dimu također modificira epigenetske čimbenike uključene u imunološki odgovor, kao što je povećanje metilacije gena za IL-10⁸ i potiče Th2 (engl. *T helper 2*, pomoćnički limfociti tipa 2) odgovore, npr. smanjenjem metilacije gena IL-4, IL-13 ili povećanje metilacije FOXP3 nakon izlaganja kućnim grinjama⁹.

Razvoj alergije na hranu uglavnom se danas objašnjava „hipotezom o dvostrukoj izloženosti alergenu“, koja govori da izlaganje alergenu iz hrane kroz upaljenju ili oštećenu kožu prethodi izlaganju imunološkom sustavu u probavnom traktu.¹⁰

Atopijski dermatitis je glavna upalna bolest kože potaknuta različitim patofiziološkim mehanizmima, uključujući genetske i okolišne čimbenike koji dovode do oštećenja i disfunkcije kožne barijere te dominancije Th2 odgovora koji je karakteriziran oslobađanjem određenih citokina (interleukin 4- IL-4 i interleukin 13- IL-13, interleukin 31- IL-31, interleukin 17- IL-17, interleukin 22- IL-22 i TSLP).¹¹ Atopijski dermatitis se manifestira u dva osnovna fenotipa: ekstrinzični s IgE posredovanom upalom kože; i intrinzični oblik, koji nije posredovan IgE-om (immunoglobulinom E).¹²

Međusobna ovisnost u razvoju alergijskih bolesti u „teoriji atopijskog marša“ objašnjava se oštećenjem kožne barijere tijekom dojenačke dobi, koja dovodi do pojave atopijskog dermatitisa, a potom u sukcesivnom slijedu i razvoj alergije na hranu te alergijske astme i alergijskog rinitisa.¹³ Iako se atopijski slijed ne javlja u većine alergičnih pacijenata, zajednička im je značajka poremećaj epitelne barijere, uglavnom one na koži, ali i u crijevima i plućima, igrajući aktivnu ulogu u fazi senzibilizacije i razvoju alergije. Osim toga, dokazano je da druge komponente koje imaju značajnu ulogu za funkciju barijera, poput mikrobioma, igraju ključnu ulogu u homeostazi epitela, dok disbioza može izazvati narušavanje tolerancije.¹⁴

Epitelna barijera predstavlja prvu liniju stanične obrane koja je izložena ne samo alergenima, već i raznim štetnim tvarima iz okoliša, kao što su polutanti,

proteaze u zraku ili u hrani, deterdženti, emulgatori i aditivi koji oštećuju cjelovitost i funkcionalnost barijere. Više studija je povezalo gubitak cjelovitosti epitelne barijere s razvojem alergijskih bolesti.¹⁵ Nasuprot tomu, određene komponente u hrani kao što su višestruko nezasićene masne kiseline (PUFA), liposolubilni vitamini, butirati, flavonoidi obnavljaju funkciju epitela i pridonose smanjenju alergijske upale.¹⁶

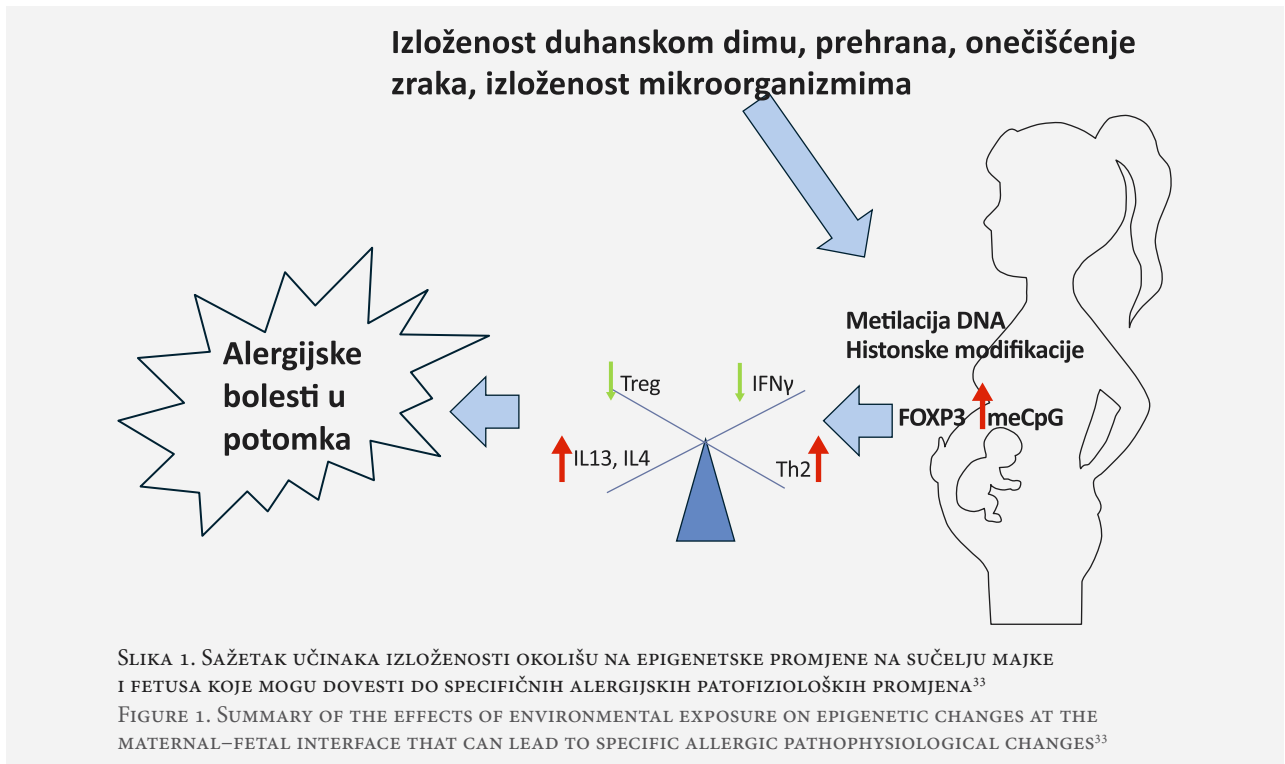
Kakvi su učinci brojnih čimbenika iz okoliša na epigenetske modifikacije, kako pojedini čimbenici povećavaju rizik za razvoj alergijskih bolesti, a drugi imaju protektivni učinak, biti će detaljnije opisano u ovom preglednom radu.

Epitelne barijere u razvoju alergijskih bolesti

Različite epitelne barijere (u respiracijskom traktu, koži, probavnom traktu) predstavljaju prvu liniju obrane od štetnih agenasa, patogena, ali i alergena. Sve više dokaza podupire „hipotezu o epitelnoj barijeri“, prema kojoj su integritet i funkcija epitelne barijere ključni za održavanje homeostaze organizma, a disfunkcionalna barijera može biti ključna za razvoj alergijskih i drugih upalnih bolesti, te objasniti njihovu povećanu prevalenciju.^{17,18}

Epitelnu barijeru čine tzv. kompleksi apikalnog spoja koji održavaju integritet barijera jer reguliraju međustaničnu adheziju, polaritet stanice i paracelularnu propusnost. Ti se kompleksi sastoje od dvije glavne strukture: a) od uskih spojeva (engl. *tight junctions*, TJs) i adhezijskih spojeva (engl. *Adherens junctions*, AJs).^{19,20} Uski spojevi TJ-ovi sastoje se od izvanstaničnih transmembranskih proteina (kao što su obitelji proteina okcludin i kladin) koji tvore jake veze između njih i povezuju se s citoskeletom (aktinom i tubulinom) preko proteina skeleta kao što je zonula occludens-1 (ZO-1).²¹ Tolerancija na alergene izravno je povezana s integritetom uskih spojeva. Niame, IL-17 i IL-22 induciraju ekspresiju ZO-1 i kladina, što je kod atopičnih osoba oštećeno zbog prisutnosti Th2 citokina koji olakšavaju ulazak alergena.²² Th2 citokini IL-4 i IL-13 doprinose nestabilnosti uskih spojeva u koži i plućima.²³ Sintaza IL-4, interleukina 5 (IL-5) i IL-13 može se pokrenuti nakon odgovora stanice na štetne podražaje koji oštećuju barijeru.¹⁷ Osim toga, poznato je da druge upalne molekule poput interleukina 6 (IL-6) ili histamina induciraju propusnost epitelne barijere.²⁴

Epitelnu barijeru čine također i epitelne stranice koje kada su oštećene ili aktivirane proizvode i izlučuju alarmine IL-25, IL-33 i TSLP, pokrećući aktivaciju Th2 odgovora urođenih limfoidnih stanica tipa 2 (engl. *Innate lymphoid cells 2*, ILC2).¹⁷ Aktivacija, oštećenje i/ili povećana propusnost epitelne barijere ključni su za razvoj senzibilizacije na alergene. Stanice ILC2 reguliraju aktivnost naivnih T-limfocita, potiču CD4+



T-limfocite i sintezu IL-5 i IL-13 koji sudjeluju u Th2 diferencijaciji posredovanoj IL-4 i potiču osjetljivost mastocita na degranulaciju.²⁵

S druge strane, epitelne stanice imaju važnu ulogu u održavanju homeostaze i razvoju tolerancije preko *toll-like* receptora (TLR), receptora aktiviranih proteazom (PAR) i receptora koji sadrže ponavljanja bogatih leucinom (NLR).^{26,27} Epitel crijeva izlučuje antimikrobne peptide (AMP) koji igraju važnu ulogu u održavanju tolerancije na crijevnu mikrobiotu, štiteći od crijevnih infekcija i tako održavajući zdrav mikrobiom. Antimikrobni peptidi imaju protuupalna i imunostimulirajuća svojstva. Na primjer, ljudski α/β -defenzini i katelicidin reguliraju crijevnu mikrobiotu, ograničavajući invaziju epitela i djelujući protiv gram-pozitivnih komezala, kontroliraju slobodno željezo potrebno za rast bakterija, a lizozim enzimatski razgrađuje peptidoglikan gram-pozitivnih bakterija potičući njihovu lizu.²⁸

Genetske i epigenetske promjene povezane s rizikom za alergijske bolesti

Postoje brojne publikacije o genima kandidatima i genomskim asocijacijama (engl. *genome-wide association*, GWAS) kojima su identificirani genetski lokusi povezani s astmom, atopijskim dermatitisom i alergijom na hranu. Prepreke napretku u ovom području uključuju tzv. rezidualnu nasljednost, prema kojoj postoji višestruki signal koji dolazi od rijetkih varijacija, interakcija gena s okolinom i interakcija između gena.^{29,30}

Brojna istraživanja su usmjerena na otkrivanje povezanosti epigenetičkih modifikacija i okolišnih čimbenika koji utječu na ekspresiju gena bez mijenjanja sekvence DNA na molekularnoj razini. Epigenetika se odnosi na potencijalno nasljedne promjene u regulaciji ekspresije gena koja se javlja bez mijenjanja genetskog koda. Najšire proučavan epigenetski mehanizam povezan s alergijskim bolestima jest metilacija DNA (kovalentno vezanje metilne skupine na citozinsku bazu, uglavnom smještenu pokraj guanina, tvoreći CpG mjesto). Također su u alergijskim bolestima istraživane histonske modifikacije, posttranslacijske modifikacije histonskih proteina koji se koriste za pakiranje DNA u kromatinu. Histske modifikacije, koje uključuju metilaciju, acetilaciju, fosforilaciju i ubikvitilaciju, djeluju na otvaranje ili zatvaranje strukture kromatina, regulirajući time transkripciju gena. Nadalje, epigenetske modifikacije uključuju i različite klase regulatora kao što su male i duge nekodirajuće RNA, koje reguliraju transkripciju gena na izravne ili neizravne načine.³¹ Genetski čimbenici također mogu regulirati epigenetske markere.³²

Izloženost različitim mikroorganizmima i drugim okolišnim čimbenicima može izazvati epigenetske promjene koje utječu na modulaciju imunoloških odgovora i posljedično povećavaju osjetljivost na razvoj upalnih bolesti. Dobro poznati „prozor mogućnosti“ koji uključuje majčinu i postnatalnu izloženost okolišnim čimbenicima, što uključuje infekcije, mikrobiotu, prehranu, lijekove i izloženost onečišćenjima, od temeljne je važnosti za modulaciju imunološkog odgo-

TABLICA 1. SAŽETAK POZNATIH INTERAKCIJA OKOLIŠNIH ČIMBENIKA I EPIGENETSKIH MODIFIKACIJA³⁸
 TABLE 1. SUMMARY OF KNOWN INTERACTIONS OF ENVIRONMENTAL FACTORS AND EPIGENETIC MODIFICATIONS³⁸

Okolišni čimbenici Environmental factors	Ispitanici Subjects	Epigenetske promjene Epigenetic modifications	Uzorak tkiva ili stanica Tissue and cell samples	Ključne promjene Key findings
Pušenje majke tijekom trudnoće / Maternal smoking during pregnancy	Djeca / Children	Metilacija DNA / DNA methylation	Krv iz pupkovine i periferna krv / Cord blood and peripheral blood	Promjene u tisućama CpG lokusa; mnoge promjene su se zadržale tijekom djetinjstva; korelacija majčinog pušenja tijekom trudnoće s promjenama u ekspresiji gena / Changes in thousands of CpG sites; many changes persisted throughout childhood; correlation of maternal smoking during pregnancy with gene expression
Izloženost duhanskom dimu / Tobacco exposure	Djeca / Children	Metilacija DNA / DNA methylation	Periferna krv / Peripheral blood	Profil metilacije periferne krvi mogu se koristiti kao biomarkeri za izloženost duhanskom dimu / Methylation profiles can be used as biomarkers for tobacco exposure
Prenatalna i izloženost onečišćenju zraka u djetinjstvu / Prenatal and childhood air pollution exposure	Djeca i adolescenti / Children and adolescents	Metilacija DNA / DNA methylation	Krv iz pupkovine i periferna krv / Cord blood and peripheral blood	Nekoliko različito metiliranih CpG mjesta i regija povezanih s onečišćenjem zraka prije rođenja i djetinjstva / Several differentially methylated CpG sites and regions associated with prenatal and childhood air pollution exposure
Izloženost onečišćenju zraka / Air pollution exposure	Odrasli / Adults	mikroRNA / microRNA	Stanične linije i epitelne stanice / Cell lines and epithelial cells	Izloženost povezana s ekspresijom mikroRNA u upalnom imunološkom odgovoru / Exposure associated with inflammation-related microRNA expression
Prehrana majke tijekom trudnoće / Maternal diet during pregnancy	Djeca / Children	Acetilacija histona i metilacija DNA / Histone acetylation and DNA methylation	Placenta i krv iz pupkovine / Placenta and cord blood	Unos maslinovog ulja i ribe povezani su s acetilacijom imunoloških regulatornih gena (posteljica); unos folne kiseline s metilacijom (krv iz pupkovine) / Olive oil and fish intake were associated with acetylation of immune regulatory genes (placenta); folic acid intake with methylation (cord blood)
Gestacijska dob, porođajna masa i starenje / Gestational age, birthweight, and ageing	Djeca i novorođenčad / Children and neonates	Metilacija DNA / DNA methylation	Krv iz pupkovine i periferna krv / Cord blood and peripheral blood	Jake korelacije između gestacijske dobi i težine pri rođenju s razinama metilacije koja se prati s godinama / Strong correlations between gestational age and weight at birth with methylation levels that track with age

vora i epigenetske promjene. Epigenetske promjene mogu biti povezane s povećanim, ali i smanjenim rizikom za razvoj alergijskih bolesti putem navedenih mehanizama, koji mogu poticati Th2 odgovor ili smanjiti diferencijaciju regulatornih T (Treg) stanica.^{24,33} Sažetak učinaka izloženosti okolišnim čimbenicima za epigenetske promjene na sučelju majke i fetusa koje mogu dovesti do specifičnih patofizioloških promjena u imunološkom odgovoru poticanjem Th2 odgovora prikazan je na slici 1.

Brojne su studije pokazale jaku korelaciju s izloženosti djece s metilacijskim promjenama duhanskom dimu, te se metilacijski profili mogu koristiti kao biomarkeri za ekspoziciju djece duhanskom dimu.³⁴ Pušenje majke tijekom trudnoće i pasivno pušenje u djetinjstvu značajno su povezani sa širokim rasponom negativnih zdravstvenih posljedica za fetus i dijete, uključujući usporeni intrauterini rast, malformacije, prijevremeni porod, razvoj astme i alergija, infekcija

donjega dišnog sustava itd. Zagađenje zraka je još jedan poznati čimbenik rizika za razvoj alergijskih bolesti u djece. Učinak drugih polutanata na metilacijski profil slabiji je u usporedbi s izloženosti duhanskom dimu.³⁵ Međutim, u kontroliranim pokusima je nađeno da izloženost alergenima i dizelskim ispušnim plinovima može izazvati brojne promjene metilacije u krvi i epitelnim stanicama bronha, što upućuje na zaključak da do epigenetskih promjena vjerojatno dolazi nakon određenog vremena i ekspozicije (doze) ciljnog organa.^{36–38} Učinci najčešće opisanih okolišnih čimbenika na epigenetske promjene povezane s povećanim rizikom za razvoj alergijskih bolesti u djece i odraslih prikazani su u tablici 1.

Čimbenici okoliša i razvoj alergijskih bolesti

Ekspozom ili koncept izloženosti koristi se za opisivanje izloženosti okolišnim čimbenicima s kojima se poje-

dinac susreće tijekom života i kako ta izloženost utječe na njegovo zdravlje, a obuhvaća sve vanjske i unutarnje čimbenike, uključujući kemijske, fizičke, biološke i društvene čimbenike koji mogu utjecati na ljudsko zdravlje.³⁹ Proučavanje ekspozoma je koristan alat za razumijevanje međudnosa između genetskih i okolišnih čimbenika u razvoju bolesti.⁴⁰ Vanjska izloženost uključuje izloženost vanjskim čimbenicima iz okoliša, kao što su pušenje, patogeni, onečišćenja, prehrana, alergeni (npr. grinje, pelud, plijesni, kućni ljubimci), potrošački proizvodi i nespecifična opća izloženost, kao što su klima, bioraznolikost (npr. zeleni prostor), društvena dimenzija i mobilnost. Interni ekspozom je specifičan za svakog pojedinca i uključuje transkriptomiku, metabolomiku i proteomiku. Zajedno, vanjski i unutarnji ekspozomi doprinose riziku za razvoj alergijskih bolesti.^{39,41}

Zapadnjački način života, prehrana i okolišni čimbenici prepoznati su kao čimbenici rizika za razvoj alergijskih bolesti. Nedvojbeno smo svakodnevno izloženi mnoštvu različitih kemijskih i bioloških agensa, općenito poznatih kao ekspozom, izloženost kojima posebno u prvim godinama života i razvoja imunološkog odgovora pojačava rizik razvoja alergija.⁴² Izloženost ljudi uključuje spojeve povezane s onečišćenjem⁴³, higijenske proizvode kao što su deterdženti za pranje rublja⁴⁴, kućni alergeni, kao što su grinje iz kućne prašine⁴⁵, prirodne toksine (npr. mikotoksin deoksinivanelol) i prehrambene aditive (npr. prehrambeni emulgatori), čestice mikroplastike i nanoplastike itd.^{46,47}

Unutarnji okoliš i razvoj alergijskih bolesti

Onečišćenje zraka u zatvorenom prostoru, uključujući duhanski dim, alergene u zatvorenom prostoru (npr. grinje, dlaka kućnih ljubimaca, plijesni) i druga onečišćenja (npr. kemikalije za čišćenje) doprinose razvoju alergijskih bolesti, ali i pogoršanju simptoma.⁴⁸ Poznato je da djeca koja žive u zapadnim zemljama provode veliku većinu vremena u zatvorenom prostoru, a više od 90% stanovništva živi na mjestima gdje kvaliteta zraka ne zadovoljava standarde Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*, WHO), što dovodi do povećanih stopa pojavnosti alergijskih bolesti u djece.⁴⁹ Istraživanje u sklopu projekta *Health Effects of School Environment* pokazalo je da je 78% djece koja pohađaju škole u Norveškoj, Švedskoj, Danskoj, Francuskoj i Italiji izloženo visokim razinama inhalacijskih čestica promjera 10 mikrometara (PM₁₀), a 66% ih je izloženo ugljičnom dioksidu (CO₂) preko 1.000 ppm.⁵⁰ Također je pokazano da su koncentracije industrijskih polutanata bile veće u gradskim školama nego u seoskim školama, što ukazuje na to da je kvaliteta unutarnjeg zraka smanjena difuzijom vanjskih onečišćujućih tvari.⁵¹

Poznato je da proteaze iz ekskreta kućnih grinja (čija je prisutnost u ekspozomu izravno povezana sa zapad-

njačkim načinom života), poput Der p 1, te proteaze iz okolišnih plijesni poput Asp f 13^{52,53} oštećuju epitelnu barijeru i uske spojeve te povećavaju propusnost epitelne barijere u bronhima, olakšavajući prolazak različitih alergena i stimulaciju urođenog imunološkog sustava.⁵⁴ U oštećenom ili upaljenom epitelu (u bolesnika s astmom), poremećeni su antiproteazni protektivni redoks procesi (aktivnost glutation sintetaze) i mukocilijarni klirens.⁵⁵

Proteaze iz okoliša kao Der p 1 ne samo da utječu na ljudski bronhijalni epitel, već također mijenjaju integritet crijevnog epitela jer su prisutne u prehrani zajedno s alergenima podrijetlom iz hrane s proteaznom aktivnošću. Der p 1 otkriven je u biopatima crijevnog epitela, gdje ne samo da remeti integritet epitelne barijere, već također smanjuje ekspresiju TJ proteina i mukozne barijere te izaziva proupalni odgovor s povećanim otpuštanjem citokina.⁵⁶ Osim poremećaja barijere, Der p 1 proteaze cijepanjem drugih sekundarnih alergena stvaraju male i propusnije alergene peptide koji vezanjem za molekule IgE aktiviraju bazofile kod alergičnih pacijenata.⁵⁷

Ostale komponente iz ekspozoma također mogu oštetiti ili modificirati plućni epitel i olakšati indukciju respiratornih alergijskih bolesti. Udisanje čestica mikroplastike iz zraka uzrokuje infiltraciju pluća upalnim stanicama, agregaciju bronhoalveolarnih makrofaga i povećava razinu tumorskog faktora nekroze α (TNF- α) i kod zdravih i kod astmatičnih miševa.⁵⁸

Učinak virusnih infekcija tijekom dojenačke dobi i ranog djetinjstva predisponiraju kasniji razvoj astme u djece. Posebno se povezuje povećan rizik za razvoj astme u djece koja su preboljela bronhiolitis uzrokovan respiratornim sincicijskim virusom (RSV).⁵⁹

Vanjski okoliš i razvoj alergijskih bolesti

Poznato je da vanjsko onečišćenje zraka utječe na imunološku sposobnost i reakciju dišnih putova, povećavajući rizik od razvoja alergijskih bolesti, posebno alergijske astme i alergijskog rinitisa u djece.⁸ Smanjenje koncentracije ozona (O₃), a povećanje dušičnog dioksida (NO₂) mogu uzrokovati upalu sluznice dišnih puteva te pogoršati već postojeću upalu.⁶⁰ O₃ također može potaknuti staničnu membranu nazalnog epitela na oslobađanje citokina i metabolita arahidonske kiseline, regulirajući lokalnu upalu.⁵⁰ Nadalje, izloženost PM-u može dovesti do oksidativnog stresa, hiperreaktivnosti dišnih putova i remodeliranja dišnih putova.⁶⁰ U djece koja žive u blizini industrijskih izvora, povećana koncentracija SO₂ dovodi do pogoršanja alergijskih bolesti s pojavom akutnih respiratornih simptoma.⁴⁸

Posebno štetan učinak na alergijske bolesti imaju onečišćenja zraka uzrokovana prometom (engl. *traffic-related air pollutants*, TRAP). TRAP je kombinacija crnog ugljika iz dizelskih ispušnih plinova, dušikovih

oksida iz prometa, ugljičnog monoksida iz benzinskih ispušnih plinova, cinka iz automobilskih kočnica i bakra iz guma.^{48,61} Istraživanje provedeno na 2.598 djece pokazalo je da izloženost TRAP-u tijekom intrauterinog razvoja i poslije u prvoj godini života može dovesti do razvoja alergijskog rinitisa u djece predškolske dobi.⁶² U drugoj studiji, koja je pratila djecu izloženu TRAP-u pri rođenju do dobi od četiri godine, utvrđeno je da su djeca koja su bila izložena česticama dizelskih ispušnih plinova u dobi od jedne godine bila češće senzibilizirana na aeroalergene u dobi od dvije i tri godine.⁶³

Učinak čimbenika iz hrane za razvoj alergijskih bolesti

Čimbenici iz hrane mogu imati provokativan, ali i protektivni učinak na razvoj alergijskih bolesti. Posebno se ističe protektivni učinak dojenja u prevenciji alergijskih bolesti.

Učinak dojenja na pojavu alergijskih bolesti

Smjernice Europske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju (engl. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*, EAACI) iz 2020. godine ukazuju na povoljan učinak dojenja u prevenciji razvoja alergije na hranu u prve dvije godine života, kao i u prevenciji razvoja alergijske astme i alergijskog rinitisa.⁶⁴ Majčino mlijeko sadrži čitav niz komponenata kojima se pripisuje protektivni učinak na pojavu alergijskih bolesti. Imunoglobulin A (IgA) u majčinom mlijeku ima protektivnu ulogu jer štiti dojenče od infekcija dišnog i probavnog trakta, čime se čuva integritet epitela. Niže razine IgA u majčinom mlijeku povezuju se s većim rizikom od razvoja alergije na proteine kravljeg mlijeka.⁶⁵ Topljivi protein CD14 (engl. *cluster of differentiation 14*), koji proizvode epitelne stanice dojke majke, ima imunomodulacijski učinak na lučenje molekula urođenoga imunološkog odgovora kao što su interleukin 8 (IL-8), TNF- α i epitelni neutrofilni aktivator-78 od strane CD14-negativnih intestinalnih epitelnih stanica izloženih lipopolisaharidima (LPS) ili bakterijama. CD14 također djeluje kao ko-receptor za TLR4 (engl. *toll-like receptor 4*) i pojačava prepoznavanje bakterijskog LPS-a od strane imunološkog sustava.⁶⁶ Ova interakcija CD14 – TLR4 igra ključnu ulogu u razvoju imunološke tolerancije tijekom ranog života. Naime, niska razina CD14 u majčinom mlijeku povezana je s većim rizikom od pojave atopijskog dermatitisa i alergije na proteine jajeta.⁶⁷ Majčino mlijeko također sadrži tumorski faktor rasta β (engl. *tumor growth factor β* , TGF- β), snažan protuupalni citokin koji je također uključen u cjelovitost crijevnog epitela, IL-10, induktor antigen-specifičnih tolerogenih Treg i regulatornih limfocita B (Breg), i IL-6, proupalni cito-

kin koji stimulira Th-17 (engl. *T helper 17 cells*) odgovore u prisutnosti IL-10 i TGF- β .⁶⁸ Ove molekule se ne nalaze, tj. ne mogu se detektirati u zamjenskoj mliječnoj formuli.

Specifični imunoglobulini G (IgG) u mlijeku majki koje nisu atopične povezan je s pojavom antigen-specifične tolerancije u dojenčeta zbog stvaranja imunih kompleksa IgG – antigen u majčinom mlijeku koji potencira razvoj specifičnih Treg stanica.⁶⁹ U mlijeku zdravih majki važan je udio lipidne frakcije, koja je odgovorna za mnoga korisna svojstva, a posebno nezasićenim masnim kiselinama (PUFA), uglavnom ω -3 masnih kiselina poput eikosapentanske (EPA) i dokozaheksanske (DHA) kiseline.⁷⁰ Oligosaharidi iz majčinog mlijeka pojačavaju funkciju epitelne barijere i štite od adhezije patogena. Štoviše, oni pridonose razvoju mikrobiote u ranom životu.⁷¹

Nutritivni čimbenici i razvoj alergijskih bolesti

Perinatalna i rana prehrana te vrijeme aktivnog uvođenja dijetalnih komponenti odnosno uvođenje u dohrani određenih nutrijenata ključni su za izbjegavanje alergije na hranu i razvoj tolerancije na te namirnice. Zadnjih godina prisutna je tendencija da se taj razvoj potencira uvođenjem probiotika i laktoze u mliječne formule, posebno djeci koja nisu bila dojena.⁷² U tom kontekstu, za neke namirnice i dijetetske komponente, posebno iz ribe i povrća, dokazano je da imaju zaštitni učinak na crijevni epitel, pa čak i na epitel pluća, bilo izravno ili zbog modifikacije crijevnog mikrobioma.^{73,74} Kako je ranije navedeno, ω -3 dugolančane polinezasićene masne kiseline (DHA i EPA) igraju ključnu ulogu u razvoju imunološkog sustava i razvoju tolerancije te u inhibiranju upale. DHA i EPA iz ribljeg ulja ublažavaju alergijske reakcije kod djece s rizikom od razvoja alergije.⁷⁵

Vitamin D je sterol topiv u mastima koji ima važnu ulogu i u modulaciji imunološkog odgovora, a također je uključen u regulaciju crijevne mikrobiote. Ljudi ga mogu sintetizirati nakon izlaganja sunčevoj svjetlosti ili ga mogu dobiti iz hrane životinjskog i biljnog podrijetla. Vitamin D3 doprinosi intestinalnoj homeostazi inducirajući ekspresiju antimikrobnog peptida katelicidina u crijevne epitelne stanice (engl. *intestinal epithelial cells*, IEC)⁷⁶ i neophodan je za održavanje integriteta barijere crijevne sluznice poboljšanjem međustaničnih spojeva koji kontroliraju propusnost sluznice i smanjenjem proupalnih citokina kao što je IL-8.⁷⁷ Također ima snažan tolerogeni učinak potičući lučenje IL-10 i sintezu Treg limfocita.⁷⁸

Međutim, kontroverzni su učinci prehrane s dodavanjem vitamina D3 u prevenciji alergije na hranu i atopijskog dermatitisa kao i u smanjenju incidencije astme i rinitisa.^{79,80} Prenatalna primjena trudnicama dovela je

do blagog pada trogodišnje incidencije astme i rinitisa, ali nije utjecala na šestogodišnju incidenciju.⁸¹ Na kohorti islandske djece koja su primala nadomjestak vitamina D3, primjena je korelirala s nižim rizikom od alergijske senzibilizacije tijekom šest godina.⁸² Međutim, davanje vitamina D3 bilo je neučinkovito kod pacijenata s astmom koji su imali niske razine vitamina D.⁸³ Niske razine vitamina D u krvi također mogu biti posljedica malapsorpcije vitamina, kao što je nađeno u nekih pacijenata s alergijom na hranu.⁸⁴ Stoga dodatak prehrani vitamina D neće biti učinkovit kod ovih pacijenata.

Antioksidansi u prehrani povezuju se sa zaštitnim učinkom u prevenciji alergijskih bolesti. Dokazano je da različiti vitamini i spojevi dobiveni iz povrća imaju blagotvoran učinak na ljudsko zdravlje, s obzirom na činjenicu da oksidativni stres oštećuje metabolizam vitamina D u crijevima.⁸⁵ Liposolubilni vitamini β-karoten (provitamin A) i tokoferol (vitamin E), dobiveni samo iz svježeg povrća i orašastih plodova, mogu imati zaštitne učinke protiv razvoja alergija zbog svojih jakih antioksidativnih svojstava. Vitamin E smanjuje Th2 upalu inhibirajući aktivaciju eozinofila i neutrofila i proizvodnju kisikovih radikala.⁷⁶ Intranasalna primjena tokoferola ublažila je simptome kod pacijenata s alergijskim rinitisom, ali nije dokazano da je oralna suplementacija učinkovita u liječenju alergije na hranu, atopijskog dermatitisa ili astme.⁸⁶

Biljni flavonoidi kao što su kempferol ili kvercetin također su poznati kao supresori upale i sve se više istražuju u području alergija. Oba smanjuju upalu izazvanu IgE-om u ljudskim IEC. U mišjim modelima pokazano je da kvercetin poboljšava epitelnu barijeru, inhibirajući izlučivanje IL-4, IL-25, IL-33 i TSLP i smanjuje infiltraciju mastocitima.⁸⁷

Štetni učinci prehrane na razvoj alergijskih bolesti

Prehrana također može sadržavati štetne komponente ili aditive koji mogu narušiti funkciju crijevne epitelne barijere, poticati upalne bolesti, kao što su upalna bolest crijeva, pretilost i celijakija, kao i alergiju na hranu.⁸⁸ Promjena načina prehrane i stila života te povećanje onečišćenja zemlje i zraka, posebno u urbanim sredinama, sa smanjenim unosom svježih hrane, a povećanjem unosa prerađene i tzv. brze hrane pridonose razvoju kroničnih upalnih bolesti, uključujući i alergijske bolesti.^{17,89}

Aditivi u hrani, uglavnom prehrambeni surfaktanti, imaju štetne toksične učinke na epitelnu barijeru crijeva, a emulgator hrane, kao što je *Polysorbat-80*, povećava propusnost barijere za alergene.^{90,91} Maltodekstrin, prehrambeni zgušnjivač koji se široko koristi u formulama za dojenčad, izaziva retikularni stres, upalu i deficit mucina na crijevnom epitelu.^{91,92} Osim prehrambenih aditiva, druge komponente iz hrane tako-

đer mogu oštetiti epitelne barijere. Na primjer, glijadin može promijeniti interakcije između okludina i ZO-1 kod ljudi, ili komponente ljutih začina (kao što su kapsianozidi i terpeni glikozidi) mijenjaju TJ integritet i paracelularni tok utječući na aktinski citoskelet.^{17,92}

Učinci mikroplastike i nanoplastike (MNP)

Zbog onečišćenja okoliša sve je veća ekspozicija mikroplastici i nanoplastici koja zbog svoje postojanosti biva akumulirana u okolišu, u biljkama i životinjama koje su uključene u našu prehranu. Čestice MNP akumuliraju se u morskom ekosustavu, progutaju ih beskralješnjaci i ribe, a također mogu iscuriti u tlo i nakupljati se u biljkama, te tako ulaze u trofički lanac i predstavljaju sve veći problem za ljudsko zdravlje.^{93,94} Polistiren izravno utječe na propusnost epitela, utječe na metabolizam glukoze i lipida te mijenja crijevnu mikrobiotu.⁹⁵ Nadalje, polipropilenske čestice MNP-a povezuju se s promjenama imunološkog sustava, izazivajući povećanje izlučivanja proupalnih citokina (npr. IL-6 i TNF-α) i histamina. Čini se da je većina štetnih učinaka čestica mikroplastike na crijevnu barijeru izravno ovisna o veličini čestica, a ne toliko o njihovom sastavu, te se stoga očekuje da će štetni učinci nanoplastike biti još izraženiji.^{95,96} U sklopu projekta H2020 IMPTOX punog naziva „*An inovative analytic platform to investigate the effect and toxicity of micro and nano plastics combined with environmental contaminants on the risk of allergic disease in preclinical and clinical*“ istražujemo zajedno s drugim partnerima iz konzorcija potencijalni učinak i mehanizme djelovanja MNP-a u razvoju alergijskih bolesti.^{27,97,98}

Mikrobiom i razvoj alergijskih bolesti

Sve je očiglednije da disbioza ljudskih crijevnih komenzalnih bakterija izazvana zapadnjačkim načinom života može pridonijeti razvoju alergijskih bolesti.⁹⁹ Među zdravim pojedincima sastav mikrobiote prilično je sličan, unatoč manjim varijacijama temeljenim na individualnoj prehrani i načinu života. Glavne bakterijske vrste prisutne u zdravim crijevima čovjeka jesu *Firmicutes* (klase *Clostridia* i *Lactobacillus*), *Bacteroidetes* (klase *Bacteroidales*), *Actinobacteria* (klase *Bifidobacteriaceae*) i *Pseudomonadota/Proteobacteria* (klase *Enterobacteriales*).¹⁰⁰ Međutim, značajne razlike u vrstama mikrobioma opisane su u bolestima kao što su upalna bolest crijeva ili alergijske bolesti.¹⁰¹ Razvoj i održavanje zdravoga crijevnog mikrobioma ključni su za zdravstveni status pojedinca jer sudjeluju u brojnim fiziološkim funkcijama: ometaju kolonizaciju patogena, promiču cjelovitost epitelne barijere, sintetiziraju vitamine B12 i K te imaju snažnu imunomodulatornu ulogu.¹⁰² Iako ostaje neriješeno pitanje što je zdrav mikrobiom, neke vrste povezuju se s alergijskim bolestima

ma. *Bacteroides fragillis* i *Bacteroides stercosis* su posebno relevantne vrste. Hipoteza o bioraznolikosti naglašava važnost održavanja i obogaćivanja mikrobiote koja potiče imunološku toleranciju, dok je niska bioraznolikost mikrobioma povezana s alergijskim bolestima.¹⁰³ Porast određenih bakterijskih populacija, kao što su *Clostridium* ili *Firmicutes*, povezan je s povećanim rizikom od razvoja senzibilizacije na alergene u male djece.^{103,104} Neke bakterijske vrste iz roda *Clostridium* tipično su povezane s proupalnim ulogama (npr. patogena *Clostridia* ili *Clostridium neonatale*) i povećane su u uzorcima stolice djece s astmom u odnosu na kontrolnu skupinu. Međutim, *Clostridium butyricum* nedavno je povezan s razvojem tolerancije.¹⁰⁵

Za održavanje homeostaze mikrobioma važna je uloga malih metabolita koji mogu prijeći epitelnu barijeru te izazvati učinke lokalno ili u udaljenim epitelima poput pluća ili kože nakon ulaska u krvotok, potičući oslobađanje citokina. Mali metaboliti su kratkolančane masne kiseline (engl. *short-chain fatty acids*, SCFA), posebice butirrat, propionat i acetat, modifikatori mikrobioma, ali i imunološkog odgovora¹⁰⁶, kao modulatori funkcije crijevnih epitelih stanica i cjelovitosti epitelne barijere.^{17,27}

Kratkolančane masne kiseline bakterijskog podrijetla, uglavnom butirrat, također reguliraju epigenetski status ljudskog epitela inhibicijom aktivnosti histonskih deacetilaza (engl. *histone deacetylases*, HDAC).¹⁰⁷ Butirrat ulazi u epitelne i imunološke stanice putem pasivne difuzije ili putem različitih monokarboksilatnih transportera. Mikrobiom, bilo putem svojih metabolita ili izravnom interakcijom sa stanicama, utječe na imunološke odgovore.¹⁰⁸ SCFA potiču izlučivanje citokina iz epitelih stanica. Aktivacija *toll-like* receptora 2 (TLR2) pojačava ekspresiju ZO-1 u ljudskim IEC, dok aktivacija TLR4 smanjuje ovu ekspresiju.¹⁰⁹ Kao odgovor na izloženost alergenu, IEC mogu proizvesti IL-25, IL-33 i TSLP i signalizirati stanicama ILC2 da stimuliraju Th2 limfocite na lučenje citokina (IL-4, IL5, IL-13) i interleukina 9 (IL-9).¹¹⁰ Ovi citokini imaju sposobnost induciranja diferencijacije progenitorskih stanica u sekretorne stanice, održavajući alergijsku upalu.^{108,110}

Unatoč anatomske udaljenosti, promjena mikrobioma koji se nalazi u crijevima povezana je s upalnim bolestima dišnih putova uglavnom preko SCFA (acetat, propionat i butirrat), što čini osovinu crijevo-pluća. SCFA i mali bakterijski metaboliti također imaju pozitivan učinak na različite epitelne barijere značajno pridonoseći funkciji kožne barijere (osovina crijevo – koža) modulirajući metabolizam keratinocita pa čak i funkciju ezofagealne barijere.^{111,112}

Zaključak

Prevalencija alergijskih bolesti smatra se jednim od ključnih izazova u zdravstvu u cijelom svijetu. Iako su

precizni mehanizmi koji leže u pozadini porasta prevalencije alergijskih bolesti nepoznati, novi dokazi upućuju na to da genetski i okolišni čimbenici igraju značajnu ulogu. Brojni čimbenici iz unutarnjeg i vanškog okoliša kao i nutritivni čimbenici, kao i čimbenici koji utječu na epitelne barijere i disbiozu mikrobioma prepoznati su kao čimbenici rizika za razvoj alergijskih bolesti, posebno u genetski predisponiranih osoba. Prepoznavanje takvih čimbenika ključno je u primarnoj prevenciji alergijskih bolesti.

LITERATURA

1. Genuneit J, Seibold AM, Apfelbacher CJ, Konstantinou GN, Koplin JJ, La Grutta S, Logan K i sur. Overview of systematic reviews in allergy epidemiology. *Allergy*. 2017;72:849–56.
2. Lei DK, Grammer LC. An overview of allergens. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40:362–5.
3. Pramod SN. Immunological Basis for the Development of Allergic Diseases-Prevalence, Diagnosis and Treatment Strategies. U: Singh B, ur. *Cell Interaction-Molecular and Immunological Basis for Disease Management*. London, UK: IntechOpen; 2021.
4. Khreis H, Kelly C, Tate J, Parslow R, Lucas K, Nieuwenhuijsen M. Exposure to traffic-related air pollution and risk of development of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *Environ Int*. 2017;100:1–31.
5. Mirowsky JE, Dailey LA, Devlin RB. Differential expression of pro-inflammatory and oxidative stress mediators induced by nitrogen dioxide and ozone in primary human bronchial epithelial cells. *Inhal Toxicol*. 2016;28:374–82.
6. Baena-Cagnani CE, Gomez RM, Baena-Cagnani R, Canonica GW. Impact of environmental tobacco smoke and active tobacco smoking on the development and outcomes of asthma and rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9:136–40.
7. Jin Y, Seiber EE, Ferketich AK. Secondhand smoke and asthma: what are the effects on healthcare utilization among children? *Prev Med*. 2013;57:125–8.
8. Wu CC, Hsu TY, Chang JC, Ou CY, Kuo HC, Liu CA i sur. Paternal tobacco smoke correlated to offspring asthma and prenatal epigenetic programming. *Front Genet*. 2019;10:471.
9. Roan F, Obata-Ninomiya K, Ziegler SF. Epithelial cell-derived cytokines: more than just signaling the alarm. *J Clin Invest*. 2019;129:1441–51.
10. Noti M, Kim BS, Siracusa MC, Rak GD, Kubo M, Moghaddam AE i sur. Exposure to food allergens through inflamed skin promotes intestinal food allergy through the thymic stromal lymphopoietin-basophil axis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1390–9.
11. Schneider S, Li L, Zink A. The new era of biologics in atopic dermatitis: a review. *Dermatol Pract Concept*. 2021;11:e2021144.
12. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:1.
13. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105:99–106.
14. Tulic MK, Piche T, Verhasselt V. Lung-gut cross-talk: evidence, mechanisms and implications for the mucosal inflammatory diseases. *Clin Exp Allergy*. 2016;46:519–28.

15. Leung DYM, Berdyshev E, Goleva E. Cutaneous barrier dysfunction in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 145:1485–97.
16. Elce A, Amato F, Zarrilli F, Calignano A, Troncone R, Castaldo G *i sur.* Butyrate modulating effects on pro-inflammatory pathways in human intestinal epithelial cells. *Benefic Microbes.* 2017;8:841–7.
17. Akdis CA. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nat Rev Immunol.* 2021;21:739–51.
18. Akdis CA. The epithelial barrier hypothesis proposes a comprehensive understanding of the origins of allergic and other chronic noncommunicable diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149:41–4.
19. Lee SH. Intestinal permeability regulation by tight junction: implication on inflammatory bowel diseases. *Intest Res.* 2015; 13:11–8.
20. Niewiem M, Grzybowska-Chlebowczyk U. Intestinal barrier permeability in allergic diseases. *Nutrients.* 2022;14:1893.
21. Heinemann U, Schuetz A. Structural features of tight-junction proteins. *Int J Mol Sci.* 2019;20:6020.
22. Buckley A, Turner JR. Cell biology of tight junction barrier regulation and mucosal disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10:a029314.
23. Akdis CA, Arkwright PD, Bruggen MC, Busse W, Gadina M, Guttman-Yassky E *i sur.* Type 2 immunity in the skin and lungs. *Allergy.* 2020;75:1582–605.
24. Steelant B, Seys SF, Van Gerven L, Van Woensel M, Farre R, Wawrzyniak P *i sur.* Histamine and T helper cytokine-driven epithelial barrier dysfunction in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:951–63.
25. Roan F, Obata-Ninomiya K, Ziegler SF. Epithelial cell-derived cytokines: more than just signaling the alarm. *J Clin Invest.* 2019;129:1441–51.
26. Kim Y, Lee Y, Heo G, Jeong S, Park S, Yoo JW *i sur.* Modulation of intestinal epithelial permeability via protease-activated receptor-2-induced autophagy. *Cells.* 2022;11:878.
27. Celebi Sozener Z, Ozdel Ozturk B, Cerci P, Turk M, Gorgulu Akin B, Akdis M *i sur.* Epithelial barrier hypothesis: effect of the external exposome on the microbiome and epithelial barriers in allergic disease. *Allergy.* 2022;77:1418–49.
28. Gubatan J, Holman DR, Puntasecca CJ, Polevoi D, Rubin SJ, Rogalla S. Antimicrobial peptides and the gut microbiome in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2021;27: 7402–22.
29. Ober C, Yao TC. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunol Rev.* 2011;242:10–30.
30. Bønnelykke K, Matheson MC, Pers TH, Granell R, Strachan DP, Alves AC *i sur.* Meta-analysis of genome-wide association studies identifies ten loci influencing allergic sensitization. *Nat Genet.* 2013;45:902–6.
31. Agache I, Cojanu C, Laculiceanu A, Rogozea L. Genetics and epigenetics of allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020;20:223–32.
32. Potaczek DP, Alashkar Alhamwe B, Mieth S, Garn H. Epigenetic Mechanisms in Allergy Development and Prevention. *Handb Exp Pharmacol.* 2022;268:331–57.
33. Mijač S, Banić I, Genc AM, Lipej M, Turkalj M. The Effects of Environmental Exposure on Epigenetic Modifications in Allergic Diseases. *Medicina.* 2024;60:110.
34. Joubert BR, Felix JF, Yousefi P, Bakulski KM, Just AC, Breton C *i sur.* DNA methylation in newborns and maternal smoking in pregnancy: genome-wide consortium meta-analysis. *Am J Hum Genet.* 2016;98:680–96.
35. Alfano R, Herceg Z, Nawrot TS, Chadeau-Hyam M, Ghantous A, Plusquin M. The impact of air pollution on our epigenome: how far is the evidence? (a systematic review). *Curr Environ Health Rep.* 2018;5:544–78.
36. Clifford RL, Jones MJ, MacIsaac JL, McEwen LM, Goodman SJ, Mostafavi S *i sur.* Inhalation of diesel exhaust and allergen alters human bronchial epithelium DNA methylation. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:112–21.
37. Makrinioti H, Camargo CA, Zhu Z, Freishtat RJ, Hasegawa K. Air pollution, bronchiolitis, and asthma: the role of nasal microRNAs. *Lancet Respir Med.* 2022;10:733–4.
38. Melén E, Koppelman GH, Vicedo-Cabrera AM, Andersen ZJ, Bunyavanich S. Allergies to food and airborne allergens in children and adolescents: role of epigenetics in a changing environment. *Lancet child & adolescent health.* 2022;6:810–9.
39. Agache I, Miller R, Gern JE, Hellings PW, Jutel M, Muraro A *i sur.* Emerging concepts and challenges in implementing the exposome paradigm in allergic diseases and asthma: a practical document. *Allergy.* 2019;74:449–63.
40. Cecchi L, D'Amato G, Annesi-Maesano I. External exposome and allergic respiratory and skin diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:846–57.
41. Renz H, Holt PG, Inouye M, Logan AC, Prescott SL, Sly PD. An exposome perspective: early-life events and immune development in a changing world. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140:24–40.
42. Annesi-Maesano I, Maesano CN, Biagioni B, D'Amato G, Cecchi L. Call to action: air pollution, asthma, and allergy in the exposome era. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148:70–2.
43. Vineis P, Demetriou CA, Probst-Hensch N. Long-term effects of air pollution: an exposome meet-in-the-middle approach. *Int J Public Health.* 2020;65:125–7.
44. Wang M, Tan G, Eljaszewicz A, Meng Y, Wawrzyniak P, Acharya S *i sur.* Laundry detergents and detergent residue after rinsing directly disrupt tight junction barrier integrity in human bronchial epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143:1892–903.
45. Acevedo N, Zakzuk J, Caraballo L. House dust Mite allergy under changing environments. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019;11:450–69.
46. Dronen EK, Namork E, Dirven H, Nygaard UC. Suspected gut barrier disruptors and development of food allergy: adjuvant effects and early immune responses. *Front Allergy.* 2022;3: 1029125.
47. Viennois E, Chassaing B. First victim, later aggressor: how the intestinal microbiota drives the pro-inflammatory effects of dietary emulsifiers? *Gut Microbes.* 2018;9:289–91.
48. Naclerio R, Ansotegui IJ, Bousquet J, Canonica GW, d'Amato G, Rosario N *i sur.* International expert consensus on the management of allergic rhinitis (AR) aggravated by air pollutants: Impact of air pollution on patients with AR: Current knowledge and future strategies. *World Allergy Organ J.* 2020;13: 100106.
49. Songnuy T, Scholand SJ, Panprayoon S. Effects of tobacco smoke on aeroallergen sensitization and clinical severity among university students and staff with allergic rhinitis. *J Environ Public Health.* 2020;2020:1–7.
50. Simoni M, Annesi-Maesano I, Sigsgaard T, Norbäck D, Wieslander G, Nystad W *i sur.* School air quality related to dry cough, rhinitis and nasal patency in children. *Eur Respir J.* 2010;5:742–9.

51. Ruggieri S, Longo V, Perrino C, Canepari S, Drago G, L'Abbate L *i sur.* Indoor air quality in schools of a highly polluted south Mediterranean area. *Indoor Air.* 2018;29:276–90.
52. Kauffman HF, Tamm M, Timmerman JA, Borger P. House dust mite major allergens der p 1 and der p 5 activate human airway-derived epithelial cells by protease-dependent and protease-independent mechanisms. *Clin Mol Allergy.* 2006;4:5.
53. Balenga NA, Klichinsky M, Xie Z, Chan EC, Zhao M, Jude J *i sur.* A fungal protease allergen provokes airway hyper-responsiveness in asthma. *Nat Commun.* 2015;6:6763.
54. Abu Khweek A, Kim E, Joldrichsen MR, Amer AO, Boyaka PN. Insights into mucosal innate immune responses in house dust Mite-mediated allergic asthma. *Front Immunol.* 2020;11:534501.
55. McKelvey MC, Brown R, Ryan S, Mall MA, Weldon S, Taggart CC. Proteases, mucus, and mucosal immunity in chronic lung disease. *Int J Mol Sci.* 2021;225018.
56. Takahashi K, Yanuma N, Hirokawa M, Miyajima M, Ogawa M, Osada H *i sur.* Presence of the house dust mite allergen in the gastrointestinal tract of dogs with chronic enteropathy: a potential inducer of interleukin-1beta. *Vet Immunol Immunopathol.* 2020;230:110150.
57. López-Rodríguez JC, González M, Bogas G, Mayorga C, Villalba M, Batanero E. Epithelial permeability to ole e 1 is more dependent on the functional state of the bronchial epithelium than on the activity of der p 1 protease acting as an adjuvant to the bystander allergen. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2021;31:343–6.
58. Lu K, Lai KP, Stoeger T, Ji S, Lin Z, Lin X *i sur.* Detrimental effects of microplastic exposure on normal and asthmatic pulmonary physiology. *J Hazard Mater.* 2021;416:126069.
59. Mackenzie KJ, Anderton SM, Schwarze J. Viral respiratory tract infections and asthma in early life: cause and effect? *Clin Exp Allergy.* 2014;44:9–19.
60. Zou QY, Shen Y, Ke X, Hong SL, Kang HY. Exposure to air pollution and risk of prevalence of childhood allergic rhinitis: A meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018;112:82–90.
61. Atkinson RW, Analitis A, Samoli E, Fuller GW, Green D, Mudway IS *i sur.* Short-term exposure to traffic-related air pollution and daily mortality in London, UK. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2015;26:125–32.
62. Deng Q, Lu C, Yu Y, Li Y, Sundell J, Norbäck D. Early life exposure to traffic-related air pollution and allergic rhinitis in pre-school children. *Respir Med.* 2016;121:67–73.
63. Codispoti CD, Lemasters GK, Levin L, Reponen T, Ryan PH, Myers JB *i sur.* Traffic pollution is associated with early childhood aeroallergen sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;114:126–33.e3.
64. Halken S, Muraro A, de Silva D, Khaleva E, Angier E, Arasi S *i sur.* EAACI Guideline: preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32:843–58.
65. Oddy WH. Breastfeeding, childhood asthma, and allergic disease. *Ann Nutr Metab.* 2017;70:26–36.
66. Zaroni I, Ostuni R, Marek LR, Barresi S, Barbalat R, Barton GM *i sur.* CD14 Controls the LPS-induced endocytosis of toll-like receptor 4. *Cell.* 2011;147:868–80.
67. Fikri B, Tani Y, Nagai K, Sahara M, Mitsuishi C, Togawa Y *i sur.* Soluble CD14 in breast milk and its relation to atopic manifestations in early infancy. *Nutrients.* 2019;11:2118.
68. Dawod B, Marshall JS. Cytokines and soluble receptors in breast milk as enhancers of oral tolerance development. *Front Immunol.* 2019;10:16.
69. Ohsaki A, Venturelli N, Buccigrosso TM, Osganian SK, Lee J, Blumberg RS *i sur.* Maternal IgG immune complexes induce food allergen-specific tolerance in offspring. *J Exp Med.* 2018;215:91–113.
70. Rajani PS, Seppo AE, Järvinen KM. Immunologically active components in human milk and development of atopic disease, with emphasis on food allergy, in the pediatric population. *Front Pediatrics.* 2018;6:218.
71. Wicinski M, Sawicka E, Gebalski J, Kubiak K, Malinowski B. Human milk oligosaccharides: health benefits, potential applications in infant formulas, and pharmacology. *Nutrients.* 2020;12:266.
72. Heine RG. Food allergy prevention and treatment by targeted nutrition. *Ann Nutr Metab.* 2018;72:33–45.
73. Dang AT, Marsland BJ. Microbes, metabolites, and the gut-lung axis. *Mucosal Immunol.* 2019;12:843–50.
74. Suzuki T. Regulation of the intestinal barrier by nutrients: the role of tight junctions. *Anim Sci J.* 2020;91:e13357.
75. D'Vaz N, Meldrum SJ, Dunstan JA, Lee-Pullen TF, Metcalfe J, Holt BJ *i sur.* Fish oil supplementation in early infancy modulates developing infant immune responses. *Clin Exp Allergy.* 2012;42:1206–16.
76. Shams MH, Jafari R, Eskandari N, Masjedi M, Kheirandish F, Ganjalikhani Hakemi M *i sur.* Anti-allergic effects of vitamin E in allergic diseases: an updated review. *Int Immunopharmacol.* 2021;90:107196.
77. Briceno Noriega D, Savelkoul HFJ. Vitamin D and allergy susceptibility during gestation and early life. *Nutrients.* 2021;13:1015.
78. Murdaca G, Gerosa A, Paladin F, Petrocchi L, Banchemo S, Gangemi S. Vitamin D and Microbiota: is there a link with allergies? *Int J Mol Sci.* 2021;22:4288.
79. Yepes-Nuñez JJ, Brožek JL, Flocchi A, Pawankar R, Cuello-García C, Zhang Y *i sur.* Vitamin D supplementation in primary allergy prevention: systematic review of randomized and non-randomized studies. *Allergy.* 2018;73:37–49.
80. Venter C, Agostoni C, Arshad SH, Ben-Abdallah M, Du Toit G, Fleischer DM *i sur.* Dietary factors during pregnancy and atopic outcomes in childhood: a systematic review from the European academy of allergy and clinical immunology. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31:889–912.
81. Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, Stubbs BJ, Mirzakhani H, O'Connor GT *i sur.* Six-Year follow-up of a trial of antenatal vitamin D for asthma reduction. *N Engl J Med.* 2020;382:525–33.
82. Thorisdottir B, Gunnarsdottir I, Vidarsdottir AG, Sigurdardottir S, Birgisdottir BE, Thorsdottir I. Infant feeding, vitamin D and IgE sensitization to food allergens at 6 years in a longitudinal Icelandic cohort. *Nutrients.* 2019;11:1690.
83. Forno E, Bacharier LB, Phipatanakul W, Guilbert TW, Cabana MD, Ross K *i sur.* Effect of vitamin D3 supplementation on severe asthma exacerbations in children with asthma and low vitamin D levels: the VDKA randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324:752–60.
84. Nowak S, Wang H, Schmidt B, Jarvinen KM. Vitamin D and iron status in children with food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;127:57–63.
85. Kim E, Bonnegarde-Bernard A, Opiyo SO, Joldrichsen MR, Attia Z, Ahmer BH *i sur.* Pollutants enhance IgE sensitization

- in the gut via local alteration of vitamin D metabolizing enzymes. *Mucosal Immunol.* 2022;15:143–53.
86. Pieper-Fürst U, Dao V-A, Shah-Hosseini K, Panin G, Lamprecht J, Mösges R. Alpha-tocopherol acetate nasal spray in the treatment of pollen-induced allergic rhinitis. *Allergo J Int.* 2018;28:152–9.
 87. Gong JH, Shin D, Han SY, Kim JL, Kang YH. Kaempferol suppresses eosinophil infiltration and airway inflammation in airway epithelial cells and in mice with allergic asthma. *J Nutr.* 2012;142:47–56.
 88. Antoni L, Nuding S, Wehkamp J, Stange EF. Intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20:1165–79.
 89. König J, Wells J, Cani PD, García-Ródenas CL, Macdonald T, Mercenier A *i sur.* Human intestinal barrier function in health and disease. *Clin Trans Gastroenterol.* 2016;7:e196.
 90. Khuda SE, Nguyen AV, Sharma GM, Alam MS, Balan KV, Williams KM. Effects of emulsifiers on an in vitro model of intestinal epithelial tight junctions and the transport of food allergens. *Mol Nutr Food Res.* 2022;66:e2100576.
 91. Nishimura S, Aoi W, Kodani H, Kobayashi Y, Wada S, Kuwahata M *i sur.* Polysorbate 80-induced leaky gut impairs skeletal muscle metabolism in mice. *Physiol Rep.* 2020;e14629.
 92. Laudisi F, Di Fusco D, Dinallo V, Stolfi C, Di Grazia A, Marafini I *i sur.* The food additive maltodextrin promotes endoplasmic Reticulum stress-driven mucus depletion and exacerbates intestinal inflammation. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2019;7:457–73.
 93. Mohamed Nor NH, Kooi M, Diepens NJ, Koelmans AA. Lifetime accumulation of microplastic in children and adults. *Environ Sci Technol.* 2021;55:5084–96.
 94. Jung YS, Sampath V, Prunicki M, Aguilera J, Allen H, LaBeaud D *i sur.* Characterization and regulation of microplastic pollution for protecting planetary and human health. *Environ Pollut.* 2022;315:120442.
 95. Hirt N, Body-Malapel M. Immunotoxicity and intestinal effects of nano- and microplastics: a review of the literature. *Part Fibre Toxicol.* 2020;17:57.
 96. Hwang J, Choi D, Han S, Choi J, Hong J. An assessment of the toxicity of polypropylene microplastics in human derived cells. *Sci Total Environ.* 2019;684:657–69.
 97. *IMTPOX project.* Dostupno na: <https://www.imptox.eu/en/the-project/> [Pristupljeno 2. siječnja 2024.].
 98. Molina E, Benede S. Is there evidence of health risks from exposure to micro- and nanoplastics in foods? *Front Nutr.* 2022;9:910094.
 99. Zubeldia-Varela E, Barker-Tejeda TC, Obeso D, Villasenor A, Barber D, Perez-Gordo M. Microbiome and allergy: new insights and perspectives. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2022;32:327–44.
 100. King CH, Desai H, Sylvestry AC, LoTempio J, Ayanyan S, Carrie J *i sur.* Baseline human gut microbiota profile in healthy people and standard reporting template. *PloS One.* 2019;14:e0206484.
 101. Schwierzeck V, Hülpüsch C, Reiger M. Microbiome of barrier organs in allergy: who runs the world? *Germes! Handb Exp Pharmacol.* 2022;268:53–65.
 102. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiaro GAD, Gasbarrini A *i sur.* What is the healthy gut Microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms.* 2019;7:14.
 103. Haahela T. A biodiversity hypothesis. *Allergy.* 2019;74:1445–56.
 104. Griffiths ZL, Zailing L, Xia L, Yiwen C, Yueqiu L, Xiaojuan T *i sur.* Altered fecal Microbiota composition associated with food allergy in infants. *Appl Environ Microbiol.* 2014;80:2456–554.
 105. Stiemsma LT, Arrieta MC, Dimitriu PA, Cheng J, Thorson L, Lefebvre DL *i sur.* Shifts in Lachnospira and Clostridium sp. in the 3-month stool microbiome are associated with preschool age asthma. *Clin Sci (Lond).* 2016;130:2199–207.
 106. Cait A, Cardenas E, Dimitriu PA, Amenyogbe N, Dai D, Cait J *i sur.* Reduced genetic potential for butyrate fermentation in the gut microbiome of infants who develop allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144:1638–47.e3.
 107. Li W, Sun Z. Mechanism of action for HDAC inhibitors—insights from omics approaches. *Int J Mol Sci.* 2019;20:1616.
 108. Luu M, Monning H, Visekruna A. Exploring the molecular mechanisms underlying the protective effects of microbial SCFAs on intestinal tolerance and food allergy. *Front Immunol.* 2020;11:1225.
 109. Han H, Roan F, Johnston LK, Smith DE, Bryce PJ, Ziegler SF. IL-33 promotes gastrointestinal allergy in a TSLP-independent manner. *Mucosal Immunol.* 2018;11:394–403.
 110. Khodoun MV, Tomar S, Tocker JE, Wang YH, Finkelman FD. Prevention of food allergy development and suppression of established food allergy by neutralization of thymic stromal lymphopoietin, IL-25, and IL-33. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:171–9.
 111. Frati F, Salvatori C, Incorvaia C, Bellucci A, Di Cara G, Marcucci F *i sur.* The role of the microbiome in asthma: the gut(-)lung axis. *Int J Mol Sci.* 2018;20:123.
 112. Trompette A, Pernot J, Perdijk O, Alqahtani RAA, Domingo JS, Camacho-Munoz D *i sur.* Gut-derived short-chain fatty acids modulate skin barrier integrity by promoting keratinocyte metabolism and differentiation. *Mucosal Immunol.* 2022;15:908–26.