

# Genetiği değiştirilmiş organizmalar ve alerji arasındaki ilişki

Pınar Gür Çetinkaya<sup>1</sup>, Özge Uysal Soyer<sup>2</sup>, Ümit Murat Şahiner<sup>2,\*</sup>

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Pediyatri Uzmanı, <sup>2</sup>Pediyatri Doçenti

\*İletişim: umsahner@yahoo.com

**SUMMARY:** Gür Çetinkaya P, Soyer Uysal Ö, Şahiner ÜM. (Department of Pediatrics, Hacettepe University of Medicine, Ankara, Turkey). The relation between genetically modified organisms and allergy. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2015; 166-170.

Genetically modified organisms (GMO) are used widely in food industry ever since last 20 years and took part in our lives widely nowadays. Transgenic foods were produced as a solution for food requirement of increasing world population. Only little data is known about GMO and also most discussions are surely about the effects on human health. Potential impacts for human health are oncogenicity, antibiotic resistance and development of allergy. On the other hand it is used for producing hypoallergenic infant formulas in and for oral vaccine production. An allergic protein is transferred into another food for acquiring transgenic organisms and by this procedure allergic reactions to unpredictable foods could be observed. Although GMO defenders claim transgenic foods are not much allergenic than natural foods; much more investigations are needed for assessing allergenicity of modified foods.

*Key words:* genetically modified organisms, allergy, transgenic food.

**ÖZET:** Genetiği değiştirilmiş organizmaların (GDO) gıda sektöründe kullanımı gittikçe yaygınlaşmakta ve son yirmi yıldır daha geniş kullanım alanı bulunmaktadır. Artan insan nüfusuna yetebilecek yiyecek arayışlarına çözüm amacıyla ortaya çıkan GDO hayatımızın neredeyse her alanında yer almaya başlamış, ancak insan sağlığı üzerine etkileri henüz açıklık kazanmamıştır. GDO konusundaki en yoğun tartışmalar da şüphesiz ki insan sağlığı üzerindeki bu olası olumsuz etkilerinden kaynaklanmaktadır. GDO'nun insan sağlığına olası olumsuz etkilerinin; onkogenik etkisi, antibiyotik direncinin gelişimi ve alerji gelişimine yol açması şeklinde olduğu düşünülmektedir. Tüm bunların yanında sağlık sektöründe hipoalerjen gıda, oral aşı üretimi gibi amaçlar için de kullanılmaktadır. Ürünün özelliğini değiştirmek için alerjen bir gıdanın antijeni başka bir gıdaya eklenebilmektedir. Bu şekilde de insanlarda çok fazla ve farklı gıdalara karşı alerjik reaksiyonlar görülebilmektedir. GDO savunucuları alerji riskinin transgenik gıdalardan hiç de farklı olmadığını söyleseler de bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

*Anahtar kelimeler:* genetiği değiştirilmiş organizmalar (GDO), alerji, transgenik besin.

Genetiği değiştirilmiş organizmalar (GDO), bir organizmadaki genetik dilimin değiştirilmesi veya rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak aslında bulunmayan bir genin aktarılması sonucu yeni bir özellik kazandırılarak ortaya çıkarılan ürünlerdir. Gen aktarımı bitkilerde herbisit ve böceklerle, virus, mantar, parazit ve bakterilere dayanıklılık kazandırılması, ürün miktarının artırılması, geç olgunlaşma ve dayanıklılığın artırılması; hayvanlarda ise terapötik amaçlı proteinlerin elde edilmesi, organ ve doku

nakilleri, insan sütüne benzer özelliklerde inek sütü elde etmek, aşı yapımı, üretimin artırılması, gibi amaçlarla yapılmaktadır. Dünya nüfusunun giderek artması bilim insanlarını ucuz olarak daha çok ürün elde edebilecekleri yöntemleri araştırmaya yöneltmiştir. Bu da zaman içinde genetiği değiştirilmiş organizmaları (transgenik organizmalar) ortaya çıkarmıştır. Transgenik organizma elde etmek için özelliğini aktarmak istediğimiz organizmanın DNA'sı ayrılır ve o özelliğin kodlandığı genin yeri tespit edilerek

kopyalama işlemi yapılır ve aktarılabilecek bitki içerisinde eksprese olabilmesi için modifiye edilir ve yeni gen bitkiye aktarılır. Böylece bitki yeni özellikler kazanmış olur.<sup>1</sup> Bilim adamları 1946 yılında DNA'nın organizmalar arasında transfer edilebileceğini keşfetmiş; 1973'te Stanley Cohen ve Herbert Boyer rekombine DNA'yı elde etmiştir.<sup>2,3</sup> 1994'te ABD'de çürümeye dayanıklı domatesten bir yıl sonra *Bacillus thuringiensis* isimli bakteri kullanılarak daha çok yağ elde edilebilen kanola, mısır; herbiside dayanıklı patates, pamuk ve soya piyasaya sürülmüştür.<sup>4,5</sup> Ardından havuç, patlıcan, marul, kavun, çilek, şeker kamışı ve pancarı, papaya, keten tohumu, pirinç, buğday transgenik hale getirilmiştir.

GDO hayvanlarda; insan sütüne benzer özellikte ve fazla miktarda süt üretimi, balık ve tavukların hızlı büyümesi gibi amaçlarla kullanılmaktadır. Transgenik hale gelen yeni tarım ürünlerinden elde edilmiş yan ürünlerde de değişen oranlarda GDO bulunmaktadır. Elde edilen ürün ne kadar çok rafineri edilirse içindeki GDO miktarı gittikçe azalmaktadır. Örneğin; mısırdan elde edilen sıvı yağ ve şeker pancarından elde edilen şeker oldukça fazla işlenmiş olduğundan içindeki GDO miktarı neredeyse sıfırdır.<sup>6</sup>

#### Yararları ve zararları

GDO sadece tarım alanında değil, sağlık sektöründe de kullanılmaktadır. Baek ve arkadaşları<sup>7</sup> resveratrolle zenginleştirilmiş transgenik pirinç üreterek obezite ve obeziteye ikincil problemleri engelleyebileceklerini öne sürmüşlerdir. Çalışmalarda sebze, meyve ve tahıllara çeşitli genler eklenerek hastalıklara karşı koruma sağlayacak ve tüketildiğinde mukozal immünitelyi uyaracak oral aşı niteliğinde ürünler elde edilmektedir.<sup>8</sup> Kawakatsu ve arkadaşlarının<sup>9</sup> yaptığı bir çalışmada, farelere Japon sedir ağaç polen alerjenleri olan Cry j 1-2 verilerek transgenik hale getirilmiş pirinçler yedirilmiş ve farelerde spesifik IgE'nin ve alerjik semptomların azaldığı gösterilmiş. Bu da transgenik gıdaların oral immünoterapide kullanılabilmesinin bir işareti olarak kabul edilmektedir.

Marketlere satış için sunulan bu ürünlerin DNA mikroarray ya da PCR yöntemleriyle içindeki GDO miktarına bakılmaktadır. Piyasaya sunulan ürünlerin uygunluğu ABD İlaç ve Gıda Dairesi (FDA), Gıda ve Tarım Örgütü (FAO), Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Codex

Alimentarius tarafından belirlenmektedir. ABD'de birçok GDO'lu ürün raflardaki yerini alırken; Avrupa'daki birçok ülkede bu ürünlerin ülkeye girişi ve üretimi daha ciddi şekilde kısıtlanmaktadır.<sup>10</sup>

GDO'lu ürünlerin ekonomi, insan sağlığı ve çevre üzerinde birçok yarar ve zararları bulunmaktadır. Bol miktarda, bozulmaya dayanıklı, hoş kokulu, böcek, virus, bakteri, mantar, parazitlere dayanıklı ürünler elde etmek; aşı ve ilaç yapımı; ürünlerin vitamin ve mineral içeriğini artırarak zenginleştirmek sayılabilecek yararlar arasındadır.<sup>11,12</sup> Bunun yanında infertilite, karsinogenez, hastalık bulaştırma, antibiyotiklere direnç geliştirme, toksisite ise GDO'lu ürünlerin sayılabilecek olası zararlarından. GDO'lu ürünlerin alerjik reaksiyonlara neden olup olmadığı da hâlâ tartışılmakta ve yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmektedir.

#### GDO ve alerji

GDO'lu besinlere aktarılan DNA'lar ve ürünleri çoğunlukla protein yapıda olduğu için alerjik reaksiyona neden olabilmektedir. Ayrıca alerjen bir madde genetik modifikasyonla başka bir gıdaya aktarılabilir ve alerjen özelliğini koruyabilir. Böylece doğal haliyle herhangi bir alerjik reaksiyona neden olmayacak bir besin transgenik hale geldikten sonra alerjik reaksiyon gelişebilmektedir.

Besin alerjisine yol açan sekiz büyük yiyecek grubu vardır. Bunlar; süt, yumurta, soya, fıstık, fındık, buğday, balık ve deniz kabuklularıdır. Gerçek besin alerjileri çocuklarda %5-8 oranında, en sık ürtiker, atopik dermatit şeklinde görülür; ancak astım atağı, anafaksi şeklinde de ortaya çıkabilmektedir.<sup>13</sup>

Son dönemlerde transgenik yiyeceklerin insan hayatına daha çok girmesiyle birlikte yapılan hayvan deneyleri ve çalışmalar hız kazanmıştır. Prescott ve arkadaşlarının<sup>14</sup> yaptığı fare deneyinde bakliyatlarla zarar veren bir böcek türüne karşı fasülyelerde doğal olarak bulunan  $\alpha$ -amilaz inhibitör 1 proteini ( $\alpha$ -AI) bezelyelere aktarılmıştır. Fareler iki gruba ayrılarak bir gruba transgenik bezelyeler diğer gruba ise transgenik olmayan bezelyeler dört hafta süreyle haftada iki kere verilmiş sonra iki gruba subkutan ve intratrakeal yolla  $\alpha$ -AI verilip geç tip reaksiyon (tip 4) ve Th2 tip enflamatuar reaksiyon gelişimine bakılmıştır.

Transgenik bezelyelerle beslenen farelerde  $\alpha$ -AI spesifik IgE ve IgG1 üretimi olduğu, bronş hiperreaktivitesi, pulmoner eozinofili, mukus hipersekresyonu saptanmış; fakat nohuta aktarılan  $\alpha$ -AI proteininin farelerde herhangi bir immünolojik cevaba yol açmadığı gösterilmiştir. Yani duyarlanan farelerde transgenik  $\alpha$ -AI bezelyeler alerjenik etki göstermiş olup adjuvan etki yapmış; ancak transgenik nohutun adjuvan etkisi olmamıştır. Ancak aynı deney modeliyle yapılan başka bir çalışmada  $\alpha$ -AI transgenik bezelyelerin yine ovalbüminle duyarlanıp astım ve alerji semptomları yaratılan farelerde adjuvan etkiye neden olmadığı gösterilmiştir.<sup>15</sup> Yapılan başka bir hayvan deneyinde ise fareler doğal fasülye, transgenik nohut, transgenik bezelye, transgenik benekli fasülye, transgenik börülce verilerek beş gruba ayrılmış ve farelerin  $\alpha$ -AI'ye verdikleri IgE, IgG1-2 yanıtlarına bakılmış, ancak transgenik bakliyatın farelerde doğal fasülyeye göre verdikleri immün cevapta istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik tespit edilememiştir. Buna neden olarak da aynı genin farklı organizmalara aktarıldıktan sonra posttranskripsiyonel işlemlerden geçmesi olduğu öne sürülmüştür.<sup>15,16</sup>

Son yıllarda yapılan farklı çalışmalarda da aynı şekilde transgenik besinin alerjenite riskinin doğal üründen farklı olmadığı gösterilmiştir.<sup>17,18</sup> Reiner ve arkadaşlarının<sup>19</sup> yaptığı hayvan deneyindeyse *Bacillus thuringiensis*'den elde edilen Cry1 geninin aktarıldığı transgenik mısır ve doğal mısırla beslenen farelerin akciğerlerindeki enflamatuar hücre, mukus sekresyonu, serum IgE, IgG1-2 düzeyleri incelenmiş, ancak gruplar arasında besinlerin yol açtığı alerjenite açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Fakat daha önce yapılan çalışmalarda Cry1 Ac proteininin adjuvan etki yaratarak farelerde immün sistemi uyardığı ve alerjik reaksiyonlara neden olduğu gösterilmiştir.<sup>20</sup> Cry1 proteininin çalışmalarda insanlar, gelişmiş hayvanlar ve birçok böcek için zararsız olduğu, bağırsaktaki pH'sı yaklaşık 9.5 olan canlılarda aktif toksin haline geçerek hücre üzerinde porlar açıp canlıları öldürdüğü ileri sürülmüştür. Yapılan çalışmalarda da birçok bakliyatta bulunan Cry1 proteininin alerjenlerle çapraz reaksiyon vermediği ve alerjenik reaksiyonlar için adjuvan özellikte olmadığı gösterilmiştir.<sup>21</sup>

Soya proteini birçok işlenmiş besin ürününün

içerisinde bulunmaktadır ve metiyoninden oldukça fakirdir. İçeriğini zenginleştirmek için metiyoninden zengin olan Brezilya ağaç fındığının oldukça alerjenik proteini 2S albümin üreten gen soyaya aktarılmış ve Brezilya ağaç fındığı alerjisi olan sekiz hastaya GDO'lu soya verildiğinde yedisinde deri prik testi soya içim pozitif gelmiştir.<sup>22</sup> Ancak 2S albümin proteini çok alerjenik olduğundan transgenik gıda üretiminde kullanımı sonradan kaldırılmıştır. Soya doğal haliyle de fıstıkla 'cross' reaksiyon verebilir. Yani fıstık alerjisi olan biri soya yediği zaman alerjik reaksiyon oluşabilmektedir. Transgenik gıdalarda ise bu olasılık daha yüksektir.<sup>23</sup>

Antifriz proteinler dediğimiz bir takım proteinler, bazı balık ve böceklerde bulunan ve bu canlıların sıfırın altındaki sıcaklıklarda yaşamasına olanak sağlayan, buzun erime noktasını düşürmeden donma noktasını düşüren bu canlıların hayatta kalmasını sağlayan moleküler yapılarıdır. Besin sanayisinde özellikle dondurma üretiminde ve etlerin dondurularak saklanması için kullanılmaktadır. Antifriz protein sayesinde dondurmalar kristalleşmeden -6/-8 °C'de korunabilmektedirler. Ancak transgenik besinlerdeki antifriz proteinler, özellikle balık alerjisi olan kişilerde dondurma yendikten sonra reaksiyonlara neden olabilir.<sup>24</sup>

Tüm bunların yanında besin teknolojisi alerjenik bir yiyeceğin alerjenik özelliğini azaltmak için de gen transferi yapabilir. Buna en iyi örnek inek sütü alerjisi olan çocuklara hipoalerjenik mamaların verilmesidir. Besin alerjilerinde alerjik reaksiyonlara neden olan besinlerden uzak durmak alerji yönetiminde en önemli nokta olmakla beraber bu durum devamlı büyümekte olan çocuklarda ciddi vitamin ve mineral eksikliklerine ve malnütrisyonu neden olabilmektedir. Bu nedenle insanlarda alerjik reaksiyonlara neden olan besinlerin hipoalerjenik hale dönüştürülmesiyle tüm bu sorunların önüne geçilebileceği düşünülmektedir.

Kullanılan bebek mamalarının içinde soya, mısır gibi transgenik ürünler bulunmaktadır. Betz ve Hall<sup>25</sup> bebek mamaları ve alerji gelişimi arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Buradaki ilişkiyi tüm hücrelerin büyüme farklılaşmasında rol oynayan bir sinyal molekülü olan mTORC1 mechanistic target of rapamycin complex 1 ile açıklamıştır. mTORC1 lizozomal membranda bulunan ve amino asitler aracılığıyla aktif

hale gelen bir kinazdır. T helper (Th) hücre aktivasyonuna neden olmaktadır. Eğer aşırı protein alımı olursa mTORC1 ve dolayısıyla Th hücreleri aktive olmaktadır. Tam tersi olarak da alerjik reaksiyonları baskılayan ve atopik kişilerde belirgin azalmış olan T regülatuar (Treg) hücrelerini de inhibe etmektedir. Bu nedenle erken dönemde anne sütüne göre yüksek protein içeriği olan bebek mamalarıyla beslenmek alerjiye eğilimi artırmaktadır.<sup>26</sup> Ayrıca anne sütünde bulunan ve bebek mamalarında bulunmayan veya az bulunan bazı maddeler Treg gelişimi için önemli olan sinyal molekülü FoxP3 üretimini ve Treg sayı ile aktivitesini artırır, böylece de alerjiyi azaltır.<sup>26</sup>

İnek sütü alerjisi çocuklarda en sık görülen besin alerjisidir. İnek sütünün içindeki  $\beta$ -laktoglobülin,  $\beta$ -laktalbumin ve kazein alerjiye neden olan en önemli proteinlerdir. Anne sütüne göre içindeki immün sistemi olgunlaştıran ve süt alerjisini engelleyen maddeler daha azdır.<sup>27</sup> İnek sütü protein alerjisi olan bebeklere alternatif olarak hipoalerjenik mamalar verilebilir. Bir mamaya hipoalerjenik diyebilmek için inek sütü tanısı olan vakaların %90'ında alerjik reaksiyona neden olmaması gerekmektedir.<sup>28</sup> Hipoalerjenik mamaları, anne sütü ve inek sütü bazlı mamalarla alerji gelişimi yönünden karşılaştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların birçoğunda yarı ve tam hidrolize mamalar arasında alerji geliştirme yönünden anlamlı farklılıklar bulunmamıştır.<sup>29,30</sup> İnek sütü protein alerjisi olan çocuklar için kullanılan hipoalerjenik hidrolize mamalar yine gen transferi yöntemlerinden yararlanılarak yapılabilmektedir.

### Sonuç

GDO'lu gıdalar hayatımızda son yirmi yıldır yer almaktadır. Özellikle temel besinler olan ve birçok yiyecek maddesinin içinde yer alan mısır, soya, buğday ve diğer tahıllara gen transferi yapılarak yeni özellikler kazandırılmış, hatta bu besinlerin aşı olarak ve oral immünoterapide kullanılması için de çalışmalar yapılmaktadır. GDO'nun insan metabolizmasına etkileri ve alerjik yönden sonuçları hâlâ tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmekle beraber son yıllarda GDO'lu ve doğal besinlerin alerjik etkileri arasında belirgin fark olmadığı vurgulanmaktadır. Yapılan çalışmalar hayvan deneyleri olup insanlar üzerindeki etkileri daha ayrıntılı araştırılmalıdır. Sonuçlar

istatistiksel olarak anlamlı çıkmamasına karşın GDO'lu besinlerin doğal olan yiyeceklere göre biraz daha fazla immün cevaba neden olduğu gösterilmiştir. Mamalarda kullanılan mısır ve soya da transgenik ürünlerdir. Yine inek sütü protein alerjisi olan çocuklarda kullanılan hipoalerjenik mama üretiminde de gen transferi tekniklerinden yararlanılmaktadır. Bu hipoalerjenik mamaların inek sütü protein alerjisi olan çocuklarda alerjik semptomları iyileştirdiği bilinmektedir. Ancak yapılan çalışmaların hepsi de kısa süreli izlemlerle sınırlı olup alerjik açıdan uzun dönemdeki sonuçları bilinmemektedir. Ayrıca tam inek sütü temelli mamaların da alerjiyi tetiklediği in vitro deneylerde gösterilmiş, anne sütünün mamalara kıyasla alerjiyi büyük ölçüde azalttığı da belirlenmiştir. Ancak bilinmelidir ki gen transferi ile yeni bir protein aktarılmaktadır ve çoğu alerjen protein yapıdadır. İnsan vücuduna alındığında da alerjenik reaksiyonlara neden olabilir.

GDO'lu ürün çalışmalarından ve deneylerinden elde edilen sonuçlar hem farklılık göstermekte hem de izlem kısa sürelerle sınırlı kalmaktadır. Ayrıca gönüllülerle yapılan çalışma sayısı da oldukça azdır. Bu nedenle çalışma süreleri uzun tutularak, gönüllülerle yapılan çalışma sayıları artırılarak GDO'lu besinlerin insanlar üzerindeki etkileriyle ilgili daha sağlıklı sonuçlar elde edilebilir.

### KAYNAKLAR

1. Wong HW, Liu Q, Sun SS. Biofortification of rice with lysine using endogenous histones. *Plant Mol Biol* 2015; 87: 25-48.
2. Clive J. Global Status of Commercialized Biotech/Gm Crops. ISAAA Briefs 2011; 43: 1-9.
3. Cohen SN. DNA cloning: A personal view after 40 years. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2013; 24: 15521-15529.
4. Bawa AS, Anilakumar KR. Genetically modified foods: safety, risks and public concerns. *J Food Sci Technol* 2013; 50: 1035-1046.
5. Koszowski B, Goniewicz ML, Czogala J, Sobczak A. Genetically modified tobacco chance or threat for smokers? *Przegl Lek* 2007; 64: 908-912.
6. Joana C, Isabel M, Joana SA, Oliveira MBPP. Monitoring genetically modified soybean along the industrial soybean oil extraction and refining processes by PCR techniques. *Food Res Int* 2010; 43: 301-306.
7. Baek SH, Chung HJ, Lee HK, et al. Treatment of obesity with the resveratrol-enriched rice. *DJ-526. Sci Rep* 2014; 27: 3879.

8. Ubalua A. Transgenic plants: Successes and controversies. *Biotechnol Mol Biol Rev* 2009; 4: 118-127.
9. Kawakatsu T, Kawahara Y, Itoh T, Takaiwa F. A whole genome analysis of a transgenic rice seed based edible vaccine against cedar pollen allergy. *DNA Res.* 2013; 20: 623-631.
10. Deisingh AK, Badrie N. Detection approaches for genetically modified organisms in foods. *Food Res Int* 2005; 38: 639-649.
11. Maruyama N, Mikami B, Utsumi S. The development of transgenic crops to improve human health by advanced utilization of seed storage proteins. *Biosci Biotechnol Biochem* 2011; 75: 823-828.
12. Verma C, Nanda S, Singh RK, Singh RB, Sanjay S. A review of impacts of genetically modified food on human health. *Open Nutraceuticals J* 2011; 4: 3-11.
13. Herman EM. Genetically modified soybeans and food allergies. *J Exp Bot* 2003; 54: 1317-1319.
14. Prescott VE, Campbell PM, Mattes J, et al. Transgenic expression of bean alpha amilase inhibitor in peas results in altered structure and immunogenicity. *J Agric Food Chem* 2005; 53: 9023-9030.
15. Lee RY, Reiner D, Dekan G, Moore AE, Higgins TJ, Epstein MM. Genetically modified alpha amilase inhibitor peas are not specifically allergenic in mice. *PLoS One* 2013; 8: 52972.
16. Campell PM, Reiner D, Moore AE, et al. Comparison of the alpha amilase inhibitor 1 from common bean varieties and transgenic expression in other legumes-post translational modifications and immunogenicity. *J Agric Food Chem* 2011; 59: 6047-6054.
17. Barros E, Lezar S, Anttonen MJ, et al. Comparison of two maize varieties with near-isogenic non-GM variety using transcriptomics, proteomics and metabolomics. *Plant Biotech J* 2010; 8: 436-451.
18. Zhou J, Ma C, Xu H, et al. Metabolic profiling of transgenic rice with cryIAC and sck genes: an evaluation of unintended effects at metabolic level by using GC-FID and GC-MS. *J Chromatogr B* 2010; 5: 1082-1088.
19. Reiner D, Lee RY, Dekan G, Epstein MM. No adjuvant effect of *Bacillus thuringiensis*-maize on allergic responses in mice. *PloS One* 2014; 9: e103979.
20. Vázquez-Padrón RI, Moreno-Fierros L, Neri-Bazán L, de la Riva GA, López-Revilla R. Intragastric and intraperitoneal administration of CryIAC protoxin from *Bacillus thuringiensis* induces systemic and mucosal antibody responses in mice. *Life Sci* 1999; 64: 1897-1912.
21. Knowles BH. Mechanism of action of *Bacillus thuringiensis* insecticidal delta endotoxins. *Adv Insect Physiol* 1994; 24: 275-308.
22. Nordle JA, Taylor SL, Townsend JA, Thomas LA, Bush RK. Identification of a Brasil nut allergen in transgenic soybeans. *N England J Med* 1996; 334: 688-692.
23. Helm R, Burks W, Herman E. Hypoallergenic foods-soybean and peanuts. *Information Systems for Biotechnology News Report* 2002; 10: 3-5.
24. Crevel RW, Cooper KJ, Poulsen LK, et al. Lack of immunogenicity of ice structuring protein type III HPLC12 preparation administered by the oral route to human volunteers. *Food Chem Toxicol* 2007; 45: 79-87.
25. Betz C, Hall MN. Where is mTOR and what is it doing there? *J Cell Biol* 2013; 203: 563-574.
26. Melnik BC. The potential mechanistic link between allergy and obesity development and infant formula feeding. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014; 10: 37.
27. Fritsche R. Role for technology in dairy allergy. *Aust J Dairy Technol* 2003; 58: 89-91.
28. Canani RB, Troncone R, Troncone N. Tolerance to a new free aminoacid based formula in children with IgE or non-IgE mediated cow's milk allergy: a randomized controlled clinical trial. *BMC Pediatr* 2013; 58: 13-24.
29. Oldaeus G, Anjou K, Moran JR, Kjellman NI. Extensively and partially hydrolysed infant formulas for allergy prophylaxis. *Arch Dis Child* 1997; 77: 4-10.
30. Greer RF, Sicherer SH, Burks AW. Effects of Early nutrition interventions on the development of atopic disease in infants and the children: Role of the maternally dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *American Academy of Pediatrics* 2010; 121: 183-191.