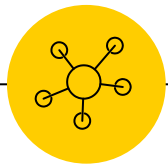


Published: February 12, 2024

<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.02.023>

Metabolomics identifies phenotypic biomarkers of amino acid metabolism in milk allergy and sensitized tolerance



Qiaozhi Zhang, Hui Wang, Shenyu Zhang, Mingwu Chen, Zhongshan Gao, Jinlyu Sun, Jizhou Wang y

Linglin Fu

School of Food Science and Biotechnology, Zhejiang University, Hangzhou, China

John Anderson Acosta



Qiaozhi Zhang



Graduated from the **Department of Biomedical Engineering** at Zhejiang Gongshang University in 2012, Hangzhou, China

Graduate Research Assistant in Optical-Bio Microsystems Lab at **Concordia University** in 2018, Montreal, Canada

Earned a Ph. D in **Biomedical Engineering** from Zhejiang University, Hangzhou, China

Currently, He is a Postdoctoral Fellow at **Peking University** in Biomaterials, 3D (bio)printing, Tissue Engineering, Microscopy, Biotherapeutics and Metabolomics



Projects



Zhang, Qiaozhi

[Zhejiang Gongshang University](#), Hangzhou, China • Scopus ID: 56086603400 • [ID 0000-0002-0578-4778](#) ↗ • [Connect to Mendeley](#) ↗

[Show all information](#)

1,970

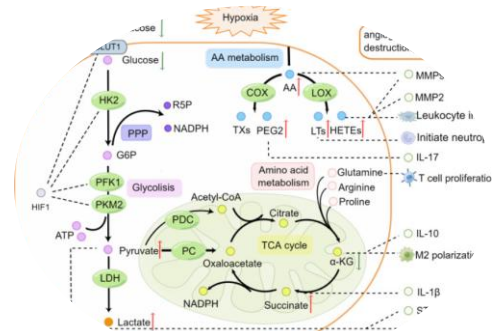
Citations by **1,794** documents

53

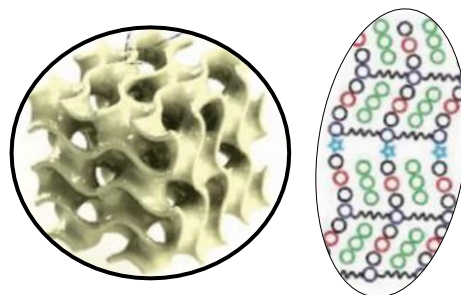
Documents

23

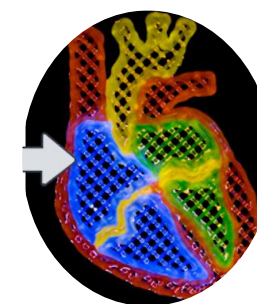
[h-index](#)



Metabolomics



Biomaterials



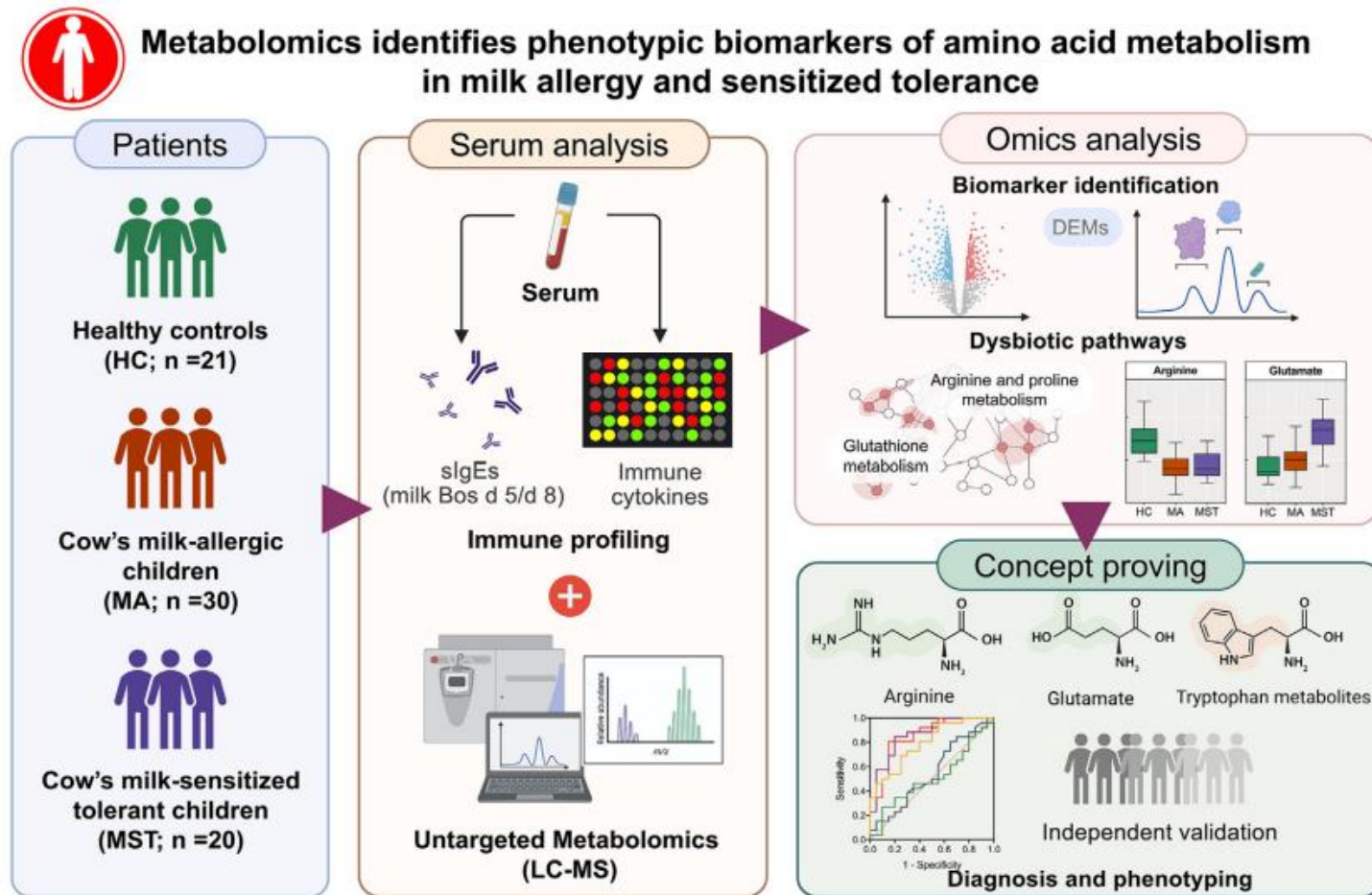
Tissue Engineering



Introduction

Why studied this Biomarkers??

Una proporción considerable de personas tolera alimentos “sospechosos” sin desarrollar síntomas alérgicos; este fenómeno se conoce como tolerancia sensibilizada. Las características inmunogénicas y metabólicas subyacentes al fenotipo de **tolerancia sensibilizada**.



Abbreviations: HC, healthy controls; DEMs, differentially expressed metabolites; MA, cow's milk allergic children; MST, cow's milk-sensitized tolerant children



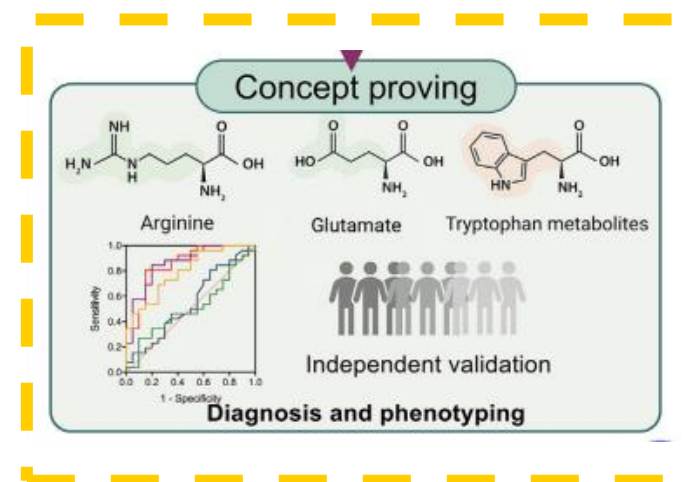
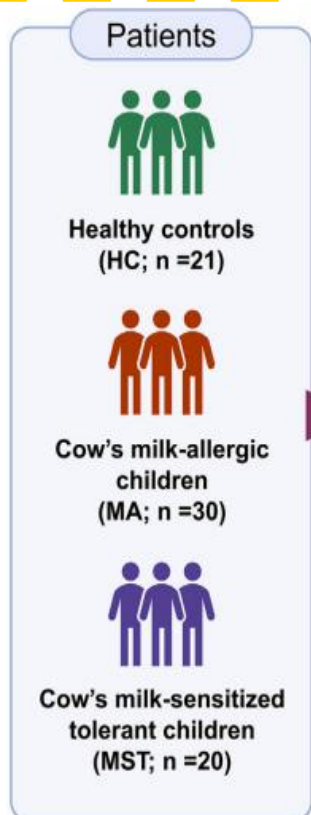


Introduction

El **objetivo** fue descubrir las características metabólicas asociadas con la alergia clínica a la leche (MA) y la tolerancia sensibilizada mediante metabolómica.

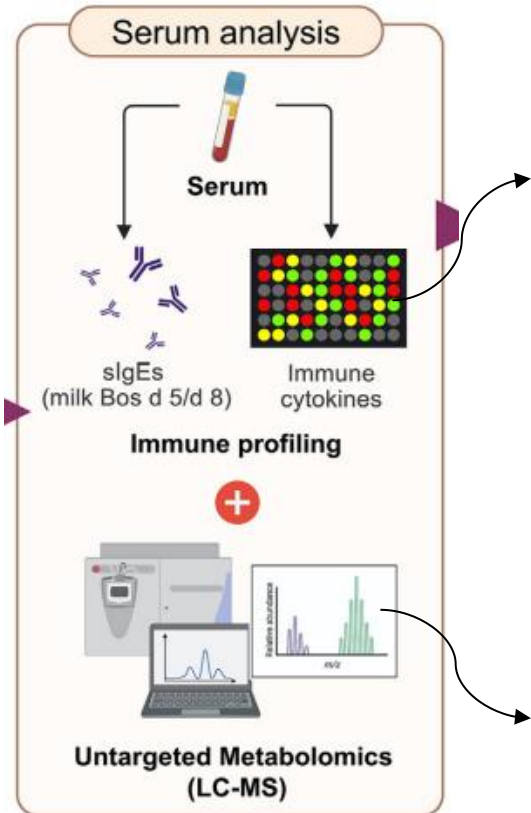
En el estudio participaron tres grupos de niños: 30 con MA clínica, 20 con tolerancia a la leche y 21 controles sanos.

Asimismo, posteriormente, los metabolitos candidatos se validaron en una cohorte de cuantificación independiente (n = 41)





Methods



Se recogieron muestras de sangre de los participantes. Seguidamente, las muestras de suero se prepararon en un plazo de 2 horas y se almacenaron a 28 °C. Se midieron los niveles séricos de IgE total e IgE específica para alérgenos frente a 13 alérgenos mediante kits comerciales de inmunoensayo enzimático (HOB Biotech Group, Suzhou, China)

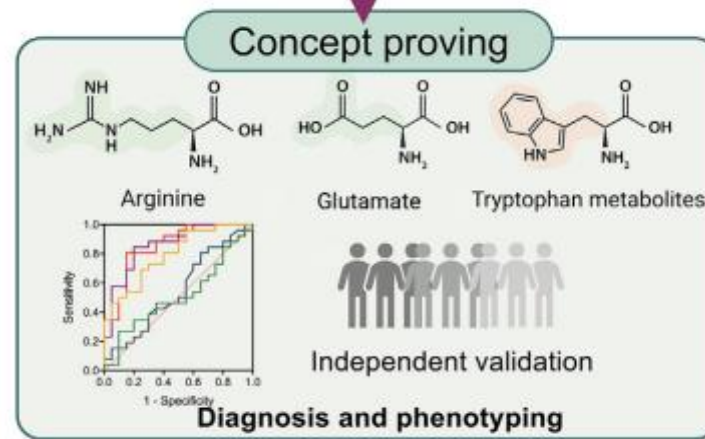
Se realizó un perfil metabolómico global **no dirigido** mediante cromatografía líquida de ultra alta resolución con espectrometría de masas en tándem (UPLC-MS/MS)



Validation and Statistical analysis

Solo los individuos que no habían participado previamente en el experimento inicial fueron elegibles para la validación

Se empleo nuevamente la espectrometría de masas en tándem (UPLC-MS/MS)



Cuarenta y un individuos fueron reclutados y estratificados en los grupos HC (n = 10), MA (n = 14) y MST (n = 17). Se recogieron muestras de suero de cada participante y se analizaron para determinar las concentraciones de metabolitos candidatos



Validation and Statistical analysis

TABLE I. Characteristics of study population

Characteristic	HC (n = 21)	MA (n = 30)	MST (n = 20)
Age (months)	48 (8-84)	30 (7-84)	36 (12-108)
Sex, M/F	14/7	22/8	10/10
Diagnosis as reported			
Asthma	0	1 (3)	1 (5)
Allergic rhinitis	0	10 (33)	5 (25)
Allergic dermatitis, eczema, urticaria	0	14 (47)	6 (30)
Gastrointestinal disorders	0	2 (7)	3 (15)
Total IgE (kU _A /L)	ND	77.9 (14.6-707.2)	66.8 (18.2-559.7)
Allergen sIgE (kU _A /L)			
Cow's milk	0.09 (0.03-0.34)	0.95 (0.38-30.09)###	0.64 (0.37-4.81)*###
Bos d 5	0.05 (0.01-0.23)	0.42 (0.05-2.95)##	0.29 (0.01-11.5)#
Bos d 8	0.04 (0-0.43)	0.12 (0.01-0.84)#	0.09 (0.01-2.05)
Cosensitization to aeroallergens	ND	13 (43)	12 (60)
No. of sensitized allergens			
1	ND	6 (20)	3 (15)
2-4	ND	22 (73)	14 (70)
≥5	ND	2 (6.7)	3 (15)

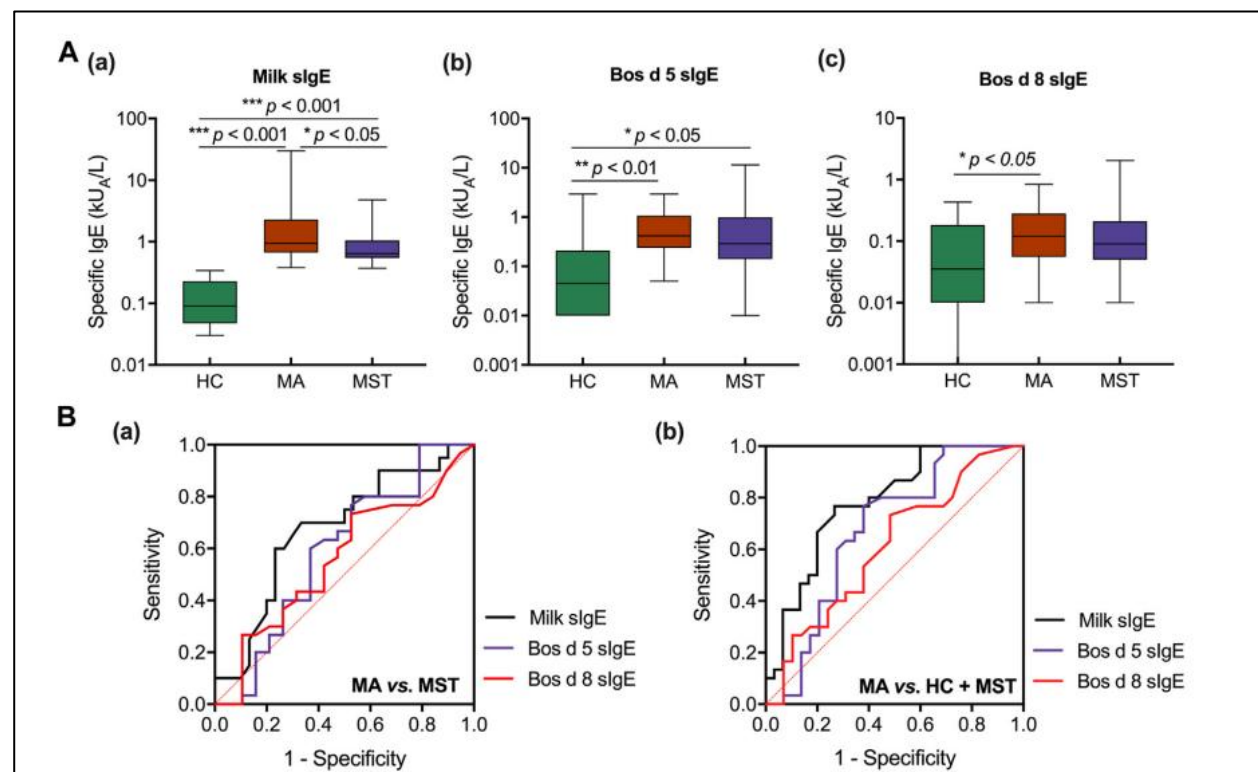
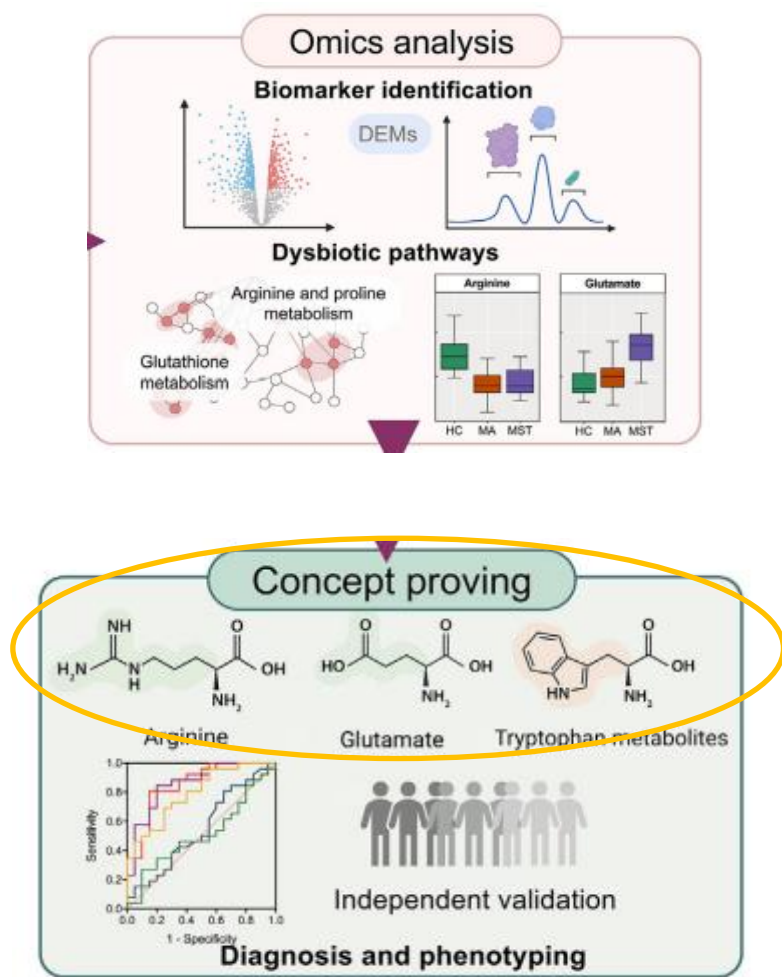
Data are presented as nos. (%) or medians (ranges) unless otherwise indicated. Chi-square test was used for categorical variables and Student *t* test or Mann-Whitney test for continuous variables; #*P* < .05, ##*P* < .01, ###*P* < .001 against HC, and **P* < .05 against MA. ND, Not determined.

Por ultimo, el análisis de correlación entre los conjuntos de datos se realizó mediante el análisis de **correlación de Spearman**

Se uso un ***P* < 0,05** para ser considerado significativo, las comparaciones no paramétricas entre grupos se realizaron mediante pruebas **t de Student** para datos con distribución normal o pruebas U de **Mann-Whitney** para datos con distribución no normal



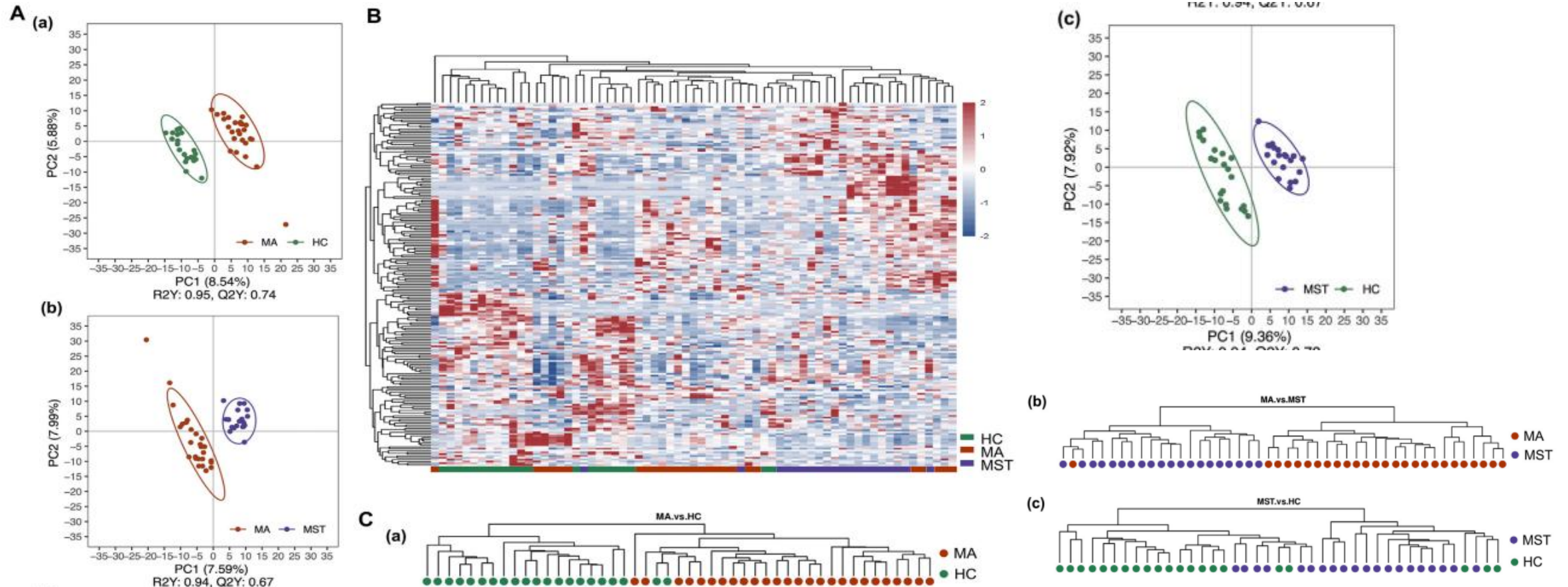
Results



Los resultados señalan que MA y la sensibilización a la tolerancia se caracterizaron por la alteración de la interacción arginina-prolina-glutamato



Results

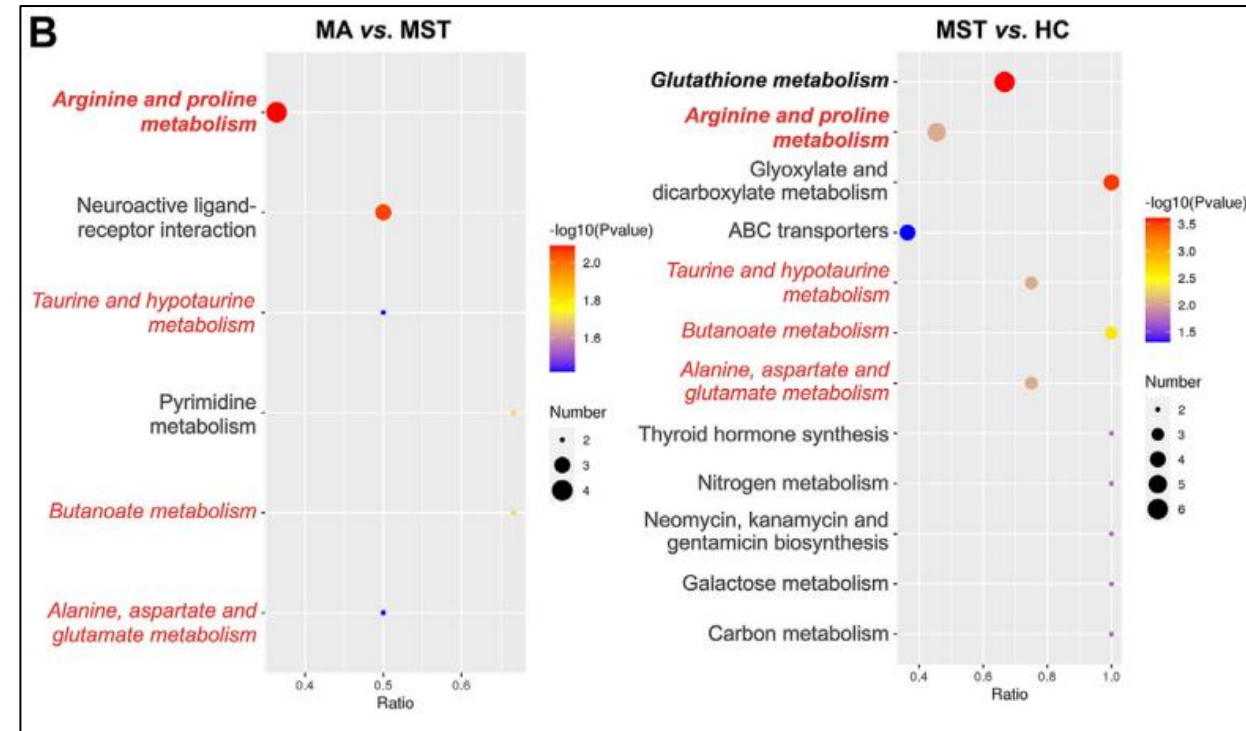
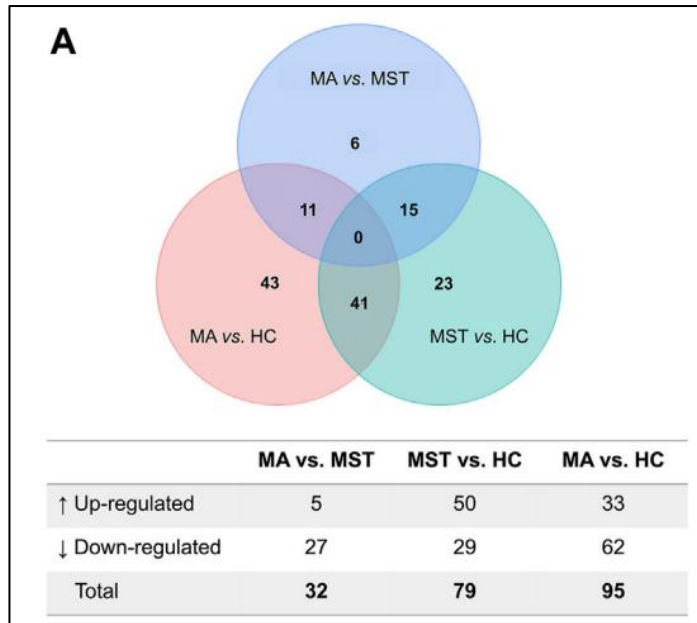


A) Modelos PLS-DA para comparaciones entre (a) grupos MA y HC, (b) grupos MA y MST, y (c) grupos MST y HC, basados en la combinación de señales de espectrometría de masas detectadas en los modos de ionización por electrospray (ESI) positivo y negativo



Results

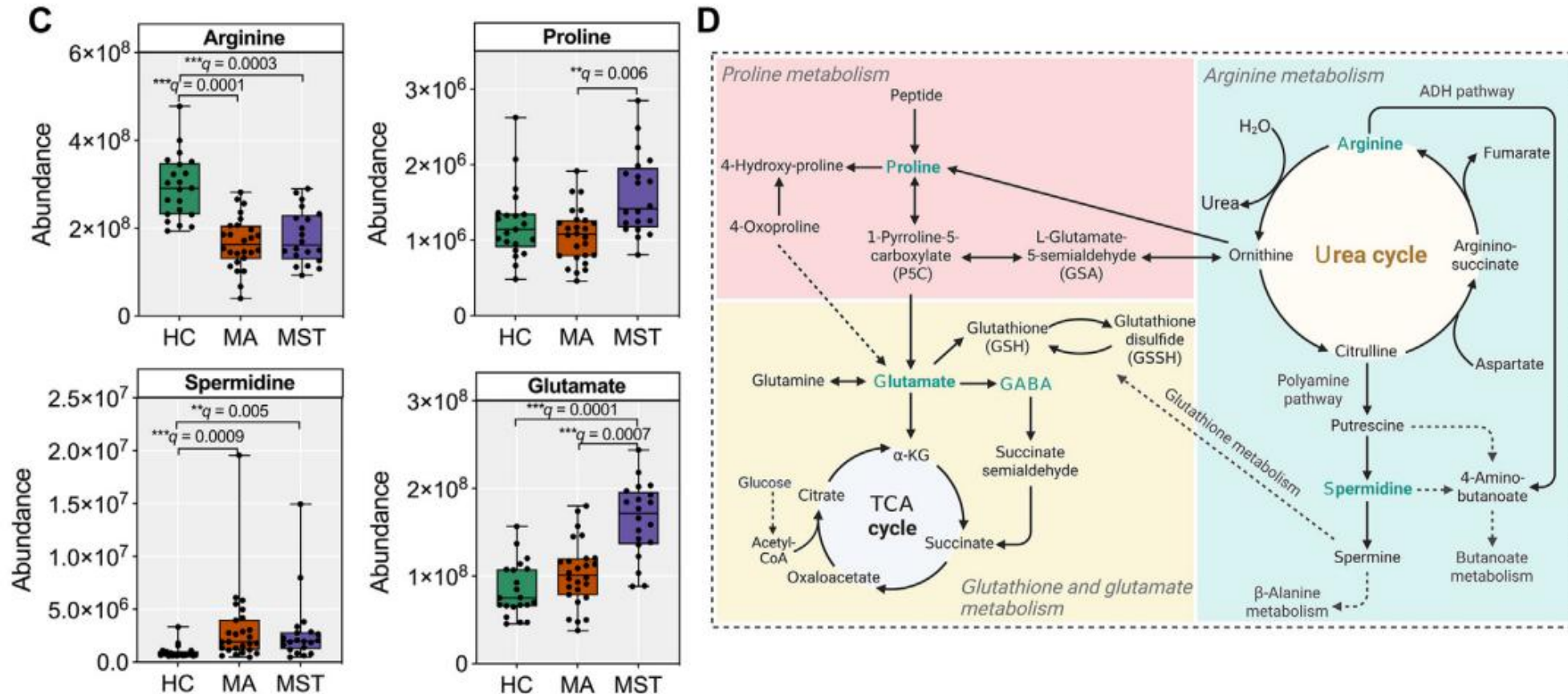
A diferencia de los niños con alergias clínicas, las características metabolómicas de los sujetos con tolerancia sensibilizada se caracterizaron por alteraciones distintivas en el metabolismo de la arginina, la prolina y el glutatión, destacando la depleción de arginina y los altos niveles de prolina, glutamato y GABA



Estos resultados apuntan a la acumulación de glutamato y su derivación posterior a la biosíntesis de GABA y glutatión en la modulación de los fenotipos alérgicos con la IgE (anticuerpo que genera la alergia) y el sistema inmune



Results



C) Trayectorias de los metabolitos más relevantes en tres grupos de muestras, representadas como intensidades de señal detectadas mediante perfiles metabolómicos. (D) Representación de las conexiones entre el metabolismo de la arginina y la prolina y las vías metabólicas del glutatión.



Conclusions

Los investigadores, a través de la metabolómica no dirigida en una cohorte de cuantificación independiente, identificaron los metabolitos como biomarcadores fenotípicos y diagnósticos de la alergia alimentaria a la leche. Asimismo, los resultados permiten comprender mecanismos patológicos subyacentes a la alergia infantil y sugieren posibles dianas terapéuticas

La interacción alterada arginina-prolina-glutamato fue indicativa de la transición de la tolerancia sensibilizada a la IgE a la alergia clínica, y la alteración del metabolismo del triptófano se relacionó con la polisensibilización en la alergia a la comida.

No obstante, ellos sugieren que la posible aplicación de estos metabolitos como marcadores diagnósticos debería combinarse, al menos, con indicadores de diagnóstico clínico establecidos, como las pruebas serológicas y la investigación clínica, para mejorar la especificidad y la precisión del diagnóstico de las alergias por comida

Otra limitación es que, a pesar del uso de una serie de pruebas de IgE positivas y un seguimiento detallado, la ausencia de provocaciones alimentarias orales puede llevar a una sobrerepresentación de pacientes con AM