

## Bedeutung der rekombinanten Allergene in der allergologischen Versorgung

A. Borgeat, C.-M. Maniu, L. Arlettaz, Zentralinstitut der Spitäler, Spital Wallis, Sitten

Die Suche nach spezifischen, gegen die rekombinanten Allergene gerichteten IgE seit rund dreissig Jahren hat die Verfeinerung der allergologischen Versorgung der Patienten ermöglicht. Für die meisten Fachärzte ist die Benutzung dieser Tests zum Alltag geworden. Wie die uns zur Verfügung stehenden Daten zeigen, sind in den letzten Jahren zahlreiche rekombinante Allergene entdeckt worden, deren Gruppierung angestrebt wird [1, 2]. Eine adäquate Nutzung und Auswertung ist notwendig, um die geeigneten Behandlungen und/oder Vermeidungsmassnahmen vorzuschlagen.

### Definition

Die Bestimmung der «klassischen» IgE benutzt ein Vollextrakt eines Allergens (z.B. Pollen), ohne Möglichkeit, das antigene Ziel der IgE zu erkennen. Für die Bestimmung spezifischer IgE rekombinanter Allergene werden bekannte molekulare Komponenten eines entsprechenden Allergens isoliert untersucht. Ein Sensibilisierungsprofil ergibt sich so für jeden Patienten mit einer dementsprechend spezifischen Betreuung.

Bei den Pflanzen (Pollen und Nahrungsmittel pflanzlichen Ursprungs) unterscheidet man hauptsächlich die **Proteine der Familie PR-10** (*protein-related 10*), deren Hauptvertreter das Majorallergen Bet v 1 der Birke ist. Es ist oft verantwortlich für ein orales Allergiesyndrom als Kreuzreaktion mit den Früchten der Rosengewächse (Homologie mit den PR-10 der Früchte). Diese Proteine sind verdauungs- und hitzeempfindlich, so dass die Nahrungsmittel in gekochter Form im Allgemeinen ohne Reaktion konsumiert werden können. Bei den **Profilinen** und **Polcalcinen** besteht eine starke Homologie zwischen den Pflanzen, die für zahlreiche Kreuzreaktionen zwischen Pollen, Früchten und Gemüse verantwortlich ist. Sie werden deshalb «Panallergene» genannt. Eine Sensibilisierung gegenüber einem «Panallergen» bewirkt die Positivität sämtlicher Pollen im Prick-Test.

Die Familie der **LTP** (*lipid transfer protein*) findet man häufiger im Fall einer direkten oralen Sensibilisierung. Ihr Hauptvertreter ist derjenige des Pfirsichs, Pru p 3. Er kann bei Patienten zu schweren Reaktionen ohne Beteiligung der Atemwege verantwortlich sein. Diese Proteine sind gegen Verdauung resistent und hitzestabil und können deshalb beim Konsum von gekochten und rohen Nahrungsmitteln Reaktionen auslösen.

Schliesslich sind noch die **Speicherproteine** zu erwähnen, die bei der Sensibilisierung gegenüber Schalenfrüchten (Nüsse, Haselnüsse) und Hülsenfrüchten (Erdnüsse) eine grosse Rolle spielen. Eine Sensibilisierung gegenüber diesen Proteinen erfolgt im Allgemeinen auf oralem Weg beim Kind und kann auch für schwere Reaktionen mit gekochten oder rohen Nahrungsmitteln verantwortlich sein (Marker schwerer Reaktionen).

In Bezug auf die Proteine tierischen Ursprungs sind ebenfalls mehrere Kategorien molekularer Allergene beschrieben worden, insbesondere für Hymenopteren, Rindfleisch, Milch, Eier, Krustentiere/Muscheln und Fisch. Das **Tropomyosin** ist in die Sensibilisierung gegenüber Krustentieren/Muscheln (Pen a 1, Krevette) und gegenüber den Staubmilben (Der p 10) involviert, mit zahlreichen Kreuzreaktionen. Das **Parvalbumin** ist ein Majorallergen des Fisches (Kreuzreaktionen zwischen Arten).

### Allergische Atemwegserkrankungen

In Bezug auf die Atemwege ermöglicht uns die Nutzung der rekombinanten Allergene hauptsächlich die Verfeinerung der Auswahl spezifischer Immuntherapien. Ein symptomatischer Patient während der Pollenzeit der Birke [3] (März-April) kann nämlich gegenüber dem Protein Bet v 1 der Familie der PR-10 (Majorallergen der Birke) sensibilisiert sein. Dieser Patient weist wahrscheinlich ein orales Allergiesyndrom als Kreuzreaktion mit Rosengewächsen (starke Homologie mit Bet v 1) auf und spricht gut auf eine Desensibilisierung gegenüber Birkenpollen an. Wenn er jedoch gegenüber Bet v 2 oder/und 4 sensibilisiert ist, besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass er gegenüber zahlreichen Pollen sensibilisiert ist und weniger gut auf die Desensibilisierung anspricht.

### Lebensmittelallergien

Nehmen wir als Beispiel die Erdnuss, für die zahlreiche rekombinante Allergene bekannt sind. Eine Sensibilisierung gegenüber PR-10=Ara h 8 erfolgt im Rahmen eines oralen Syndroms als Kreuzreaktion mit Birkenpollen (selten schwere Reaktionen), während eine Sensibilisierung gegenüber den Speicherproteinen (Ara h 1, 2 und 3) oder LTP (Ara h 9) eher aus einer Erstsensibilisierung über den oralen Weg hervorgeht und für sehr schwere Reaktionen verantwortlich ist [4]. Die Versorgung dieser Patienten ist also radikal unterschiedlich.

Nehmen wir noch das Beispiel der Hühnereiallergie beim Kind. Die Allergie eines gegenüber dem Ovomucoid (Gal d 1) sensibilisierten Kinds zeigt sich gerne beim Konsum des gekochten Nahrungsmittels und bleibt im Erwachsenenalter bestehen, während die Sensibilisierung gegenüber dem Ovalbumin (Gal d 2) nur beim rohen Nahrungsmittel auftritt und mit zunehmendem Alter tendenziell verschwindet [5].

### Liste der am häufigsten verwendeten rekombinanten Allergene:

| Allergenquelle                          | Rekombinante Allergene | Familie                           | Klinische Relevanz   |
|---|------------------------|-----------------------------------|--|
| <b>Allergische Atemwegserkrankungen</b> |                        |                                   |  |
| Birkenpollen                            | Bet v 1                | PR-10                             | Majorallergen. ARK und Asthma orales Allergiesyndrom   |
|   | Bet v 2, 4             | Profilin<br>Polcalcine            | Panallergene. ARK und Asthma. Häufig Kreuzreaktion mit anderen Pollen  |
| Gräserpollen                            | Phl p 7, 12            |                                   |  |
|   | Phl p 1, 5             | Spezifische Gräser                | Majorallergen. ARK und Asthma orales Allergiesyndrom   |
| <b>Lebensmittelallergien</b>            |                        |                                   |  |
| Hühnerei                                | Gal d 1                | Ovomucoid                         | Reaktion mit gekochtem Ei. Bleibt im Erwachsenenalter bestehen.  |
|   | Gal d 2                | Ovalbumin                         | Reaktion auch mit rohem Ei. Verschwindet tendenziell mit zunehmendem Alter   |
| Erdnuss                                 | Ara h 1, 2, 3          | Speicherproteine                  | Sensibilisierung über oralen Weg. Schwere Reaktion.  |
|   | Ara h 8                | PR-10                             | Gekreuzte Sensibilisierung über Birkenpollen. Orales Allergiesyndrom.  |
|   | Ara h 9                | LTP                               | Schwere Reaktion   |
| Haselnuss                               | Cor a 1                | PR-10                             | Gekreuzte Sensibilisierung über Birkenpollen. Orales Allergiesyndrom   |
|   | Cor a 8                | LTP                               | Schwere Reaktion   |
|   | Cor a 9, 14            | Speicherproteine                  | Sensibilisierung über oralen Weg. Schwere Reaktion   |
| Pfirsich                                | Pru p 3                | LTP                               | Schwere Reaktion   |
| Milch                                   | Bos d 4                | α-Lactalbumin                     | Majorallergen  |
|   | Bos d 5                | β-Lactalbumin                     |  |
|   | Bos d 6                | Rinderserum-Albumin               | 15-20 % Kreuzreaktionen mit rohem Rindfleisch  |
|   | Bos d 8                | Casein                            | Majorallergen. Kreuzreaktion mit anderer Säugetiermilch  |
| Weizen                                  | Tri a 19               | Omega-5-Gliadin, Speicherproteine | Schwere allergische Reaktion innerhalb von 4-6 Stunden. Gekreuzte Sensibilisierung mit Cetuximab (monoklonaler Antikörper) |
| Rindfleisch                             | α-Gal                  | Oligosaccharid                    | Zeitverzögerte Reaktion (4-6 Std.) vom Soforttyp. Kreuzreaktion mit Cetuximab (monoklonaler Antikörper)                    |
| <b>Hymenopteren</b>                     |                        |                                   |  |
| Wespe                                   | Ves v 1                | Phospholipase A1                  | Majorallergen  |
|   | Ves v 5                | Antigen 5                         |  |
| Biene                                   | Api m 1                | Phospholipase A2                  | Majorallergen  |
|   | Api m 10               | Lcarapin                          | Majorallergen. Schlechtere/s Toleranz/Ansprechen auf die Desensibilisierung möglich  |

ARK: allergische Rhinokonjunktivitis; PR-10: *protein-related 10*; LTP: *lipid transfer protein*. Angepasst aus Ref. 6.

### Literatur

- www.allergen.org
- www.allergome.org
- Biedermann T, Winther L<sup>2</sup>, Till SJ, et al. Birch Pollen Allergy in Europe. *Allergy*. 2019 Mar 4
- Ballmer-Weber BK<sup>1</sup>, Lidholm J, Fernández-Rivas M, et al. IgE recognition patterns in peanut allergy are age dependent: perspectives of the EuroPrevall study. *Allergy*. 2015 Apr;70(4):391-407.
- Thanh D, Dang, Rachel L, Peters, Jennifer J, Koplin, et al. Egg allergen specific IgE diversity predicts resolution of egg allergy in the population cohort HealthNuts. *Allergy*. 2019 Feb;74(2):318-326.
- M. Matricardi, et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide.

### Kontaktpersonen

Dr. med. Amélie Borgeat  
Dr. med. Christa-Maria Maniu  
Dr. med. Lionel Arlettaz

amelie.borgeat@hopitalvs.ch  
christa.maniu@hopitalvs.ch  
lionel.arlettaz@hopitalvs.ch