

Walter Fierz¹

Molekulare Allergiediagnostik

Was ist ein Allergen? – Von der Birke bis zum Bet v 1 und über das Ara h 8 zur Erdnuss oder vom Bet v 2 über das Pru p 4 zum Pfirsich – was sind die Zusammenhänge?

Wenn wir uns auf die immunologische Definition der Allergie als IgE-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktion einigen, dann ist das Allergen das spezifische Antigen, das von IgE-Antikörpern erkannt wird. So weit so gut – Das Problem ist die sprachliche Form der Einzahl (Allergen), welche eine Einheit suggeriert, die bei weitem nicht der Realität entspricht.

Schon früh hat man zwar erkannt, dass von der «Birke» der Birkenpollen das «Allergen» darstellt, aber dabei blieb es dann auch lange Zeit. Wenn aber der Birkenpollen als «Allergen» bei der klinischen Abklärung am Patienten noch als Einheit verstanden werden kann, so bereitet dieses Einheits-Konzept bei der In-vitro-Testung schon etliches Kopferbrechen. Um den In-vitro-Nachweis

Hepatitis-B-Virus, ganz unterschiedliche biologische Bedeutung haben können.

Unter diesem Widerspruch zwischen gedanklicher Einheit des «Allergens» und *de facto* Pluralität der allergenen Komponenten hat die Aussagekraft der Allergiediagnostik gelitten, solange die relevanten Komponenten nicht bekannt waren. Dies hat sich inzwischen stark verändert, indem nun die molekularen Grundlagen der IgE-Spezifitäten in vielen Bereichen bekannt sind [1].

Die molekulare Allergiediagnostik geht damit einen entscheidenden Schritt weiter: Sie testet gegen die einzelnen Komponenten der Allergenquelle und erstellt auf diese Weise ein genaues Sensibilisierungsprofil des Patienten. IgE-Tests mit molekularen Allergenkomponenten werden bereits von vielen Ärzten als wichti-

Epitop-spezifische Diagnostik und Therapie liegt zwar noch in der Zukunft, aber erste Schritte in diese Richtung sind schon gemacht worden [3].

Nomenklatur

Die Nomenklatur der molekular definierten Allergene ist WHO/IUIS-basiert (www.allergen.org) und setzt sich aus folgenden drei Komponenten zusammen [2]: Die ersten drei Buchstaben des *Genus* plus ein Buchstabe der *Spezies* sowie eine chronologische Zahl der Reihenfolge der molekularen Allergen-Definition. Dem Namen vorangestellt kann ein *r* für *rekombinant* oder *n* für *nativ* stehen. So steht zum Beispiel *rAmb a 1* für das erste definierte und rekombinant hergestellte Allergen der *Ambrosia artemisiifolia* (Abbildung 2).

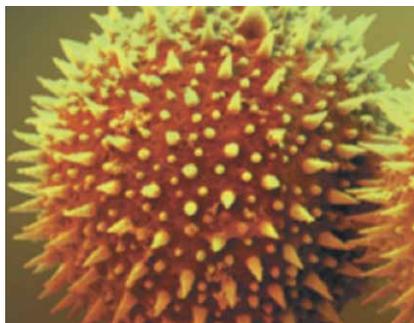


Abb. 1: Pollen der *Ambrosia artemisiifolia* [2]

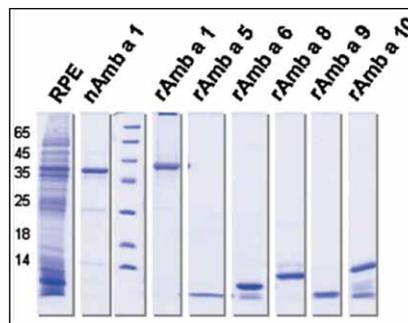


Abb. 2: Elektrophoretische Auftrennung der *Ambrosia*-Pollen-Proteine [2]

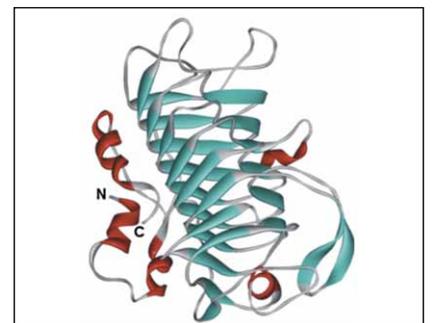


Abb. 3: 3-D-Struktur von *Amb a 1* [2]

der IgE-Bindung an den «Pollen» zu messen, muss dieser schon mal in eine lösliche Form überführt werden, in welcher die native dreidimensionale Struktur (Abbildung 1) zerstört ist.

Über lange Zeit wurde dieses lösliche Pollenextrakt als *In-vitro*-Allergen wiederum als Einheit betrachtet, obwohl es im Prinzip auf verschiedene Weise hergestellt werden kann und aus sehr vielen verschiedenen chemischen Komponenten (Proteinen) besteht (Abbildung 2). Von anderen immunologischen Fachgebieten wie der Infektserologie wusste man aber, dass Antikörper gegen einzelne Komponenten, zum Beispiel eines

ergänzendes Instrument zur Diagnostikstellung und Therapieplanung genutzt. Bei Nahrungsmittelallergenen können so zum Beispiel auch hitze- und säurelabile Allergene von kochfesten und magensaftresistenten Allergenen unterschieden werden.

Grundsätzlich wäre noch ein weiterer Schritt möglich, dessen klinische Bedeutung aber noch nicht abzuschätzen ist: Auch ein Proteinmolekül ist immunologisch gesehen noch keine Einheit, sondern enthält ja möglicherweise mehrere IgE-Bindungsstellen (Epitope), welche auch je nach dreidimensionaler Struktur des Proteins (Abbildung 3) unterschiedlich exprimiert sein können. Eine solche

Im Folgenden sollen nun einige Beispiele zur Anwendung der molekularen Allergiediagnostik dargestellt werden.

Biene oder Wespe?

Die spezifischen IgE-Tests mit den Gesamtextrakten von Bienen-(i1) und Wespengift (i3) zeigen in vielen Fällen beide ein positives Ergebnis an. Dies kann sowohl an einer tatsächlichen Doppelsensibilisierung gegenüber Bienen- und Wespengift liegen, als auch an Kreuzreaktionen. Mittels der rekombinanten Einzel-Allergene *rApi m 1* (*Apis mellifera* / Honigbiene) und *rVes v 5* (*Vespula vulgaris* / Gemeine Wespe) kann nun die Sensibilisierung gegen Bienen- oder Wespengift eindeutig zugeordnet werden. Für

¹ Dr. med. Walter Fierz, MHIM, labormedizinisches Zentrum Dr. Risch

Kreuzreaktionen sind oft Zuckergruppen von Glykoproteine verantwortlich, die sogenannten kreuzreaktiven Kohlenhydratdeterminanten (CCD «Cross-reactive Carbohydrate Determinants»).

Haupt- und Nebenallergene

Die molekulare Allergie-Diagnostik ist aber nicht nur in der Insektengift-Allergiediagnostik nützlich, sondern hat vor allem auch in der Diagnostik der Pollen-Allergie und Nahrungsmittel-Allergie eine wichtige Rolle eingenommen [1][4]. Hier kann man durch die Unterscheidung von sogenannten Haupt- oder Leitallergenen und Nebenallergenen wertvolle Zusatzinformationen gewinnen.

Hauptallergene sind für die entsprechenden Pollengruppen charakteristisch und meist auch für die klinischen Beschwerden verantwortlich. Bei Birkenpollen ist es das Protein *Betula verrucosa* 1 (Bet v 1), das an der natürlichen Abwehr der Pflanzen beteiligt ist («pathogenesis related protein family 10» PR10). Für die Esche ist es das in hohem Masse kreuzreagierende Olivenpollen-Allergen *Olea europaea* 1 (Ole e 1), ein Trypsin-Inhibitor. Bei Gräserpollen ist das Hauptallergen das Phleum praetense 1 und 5b (Phl p 1 und Phl p 5b) und bei Kräuterpollen das *Ambrosia artemisiifolia* 1 (Amb a 1), eine Pektatlyase, für die *Ambrosia* und das *Artemisia vulgaris* 1 (Art v 1), ein Defensin, für den Beifuss. Diese Hauptallergene werden von den meisten Patienten «erkannt», die gegen diese Pollen allergisch sind.

Die klinische Bedeutung der molekularen Allergie-Diagnostik zeigt sich auch bei der Indikationsstellung für die spezifische Immuntherapie (SIT). So eignen sich Patienten mit Birken-Allergie, die auf das Hauptallergen PR-10 (Bet v 1) sensibilisiert sind, besser für eine Hyposensibilisierung als solche mit ausschliesslicher Reaktion auf die kreuzreagierenden **Nebenallergene** Profilin (Bet v 2) und Polcalcin (Bet v 4). Auch bei der Gräser-Allergie spielt der Unterschied zwischen Hauptallergenen (Phl p 1 und Phl p 5b) und Nebenallergenen Polcalcin (Phl p 7) und Profilin (Phl p 12) eine ähnliche Rolle. Zusammengefasst haben Patienten, die gegen ein Hauptallergen sensibilisiert sind, eine gute Ausgangslage für eine SIT; diejenigen, die

ausschliesslich gegen Nebenallergene sensibilisiert sind, eignen sich nur eingeschränkt für eine SIT [5].

Die Nebenallergene finden sich nicht nur in den Pollen von mehreren, unterschiedlichen Pflanzen, sondern auch in Obst und Gemüse und gehören den Familien Profilin, Speicherproteine, Lipidtransferproteine u.a. an. Sie weisen eine hohe Kreuzallergenität auf und sind deshalb oft für kombinierte Nahrungsmittel- und Pollen-Sensibilisierungen verantwortlich.

Kreuzreaktionen zu Nahrungsmitteln und Anaphylaxie-Risiko

Proteine der Familie **PR-10**, der auch das Hauptallergen der Birkenpollen Bet v 1 zugehört, kommen nicht nur in anderen Pollenpflanzen (u.a. Hasel, Erle, Buche), sondern auch in zahlreichen Obst- und Gemüsesorten sowie Nüssen und Leguminosen vor. Sie stellen die Grundlage dar für die bei Birkenpollenallergikern beobachteten Kreuzallergien zu Nahrungsmitteln. Aufgrund der Hitzelabilität und Magensäure-Empfindlichkeit dieser Allergene werden die Symptome nach Genuss des rohen, nicht aber gekochten Nahrungsmittels ausgelöst und bleiben in der Regel auf die Mundhöhle beschränkt in Form des oralen Allergiesyndroms (OAS). Es wurden aber auch schwerere Reaktionen auf ein PR-10 (Gly m 4) beschrieben nach Aufnahme von wenig hitzebehandelten Soja-Produkten (z.B. Sojamilch, Sportlergetränk).

Ein höheres Risiko für **anaphylaktische Reaktionen** haben Sensibilisierungen gegen Speicherproteine wie das 2S-Albumin etwa von Erdnuss (Ara h 2) oder Paranuss (Ber e 1) oder Lipidtransferproteine (**LTP**) von Pfirsich (Pru p 3), Erdnuss (Ara h 9) oder Haselnuss (Cor a 8). Anstrengungsinduzierte Anaphylaxien (WEIDA) sind gehäuft bei einer Sensibilisierung auf das Omega-5-Gliadin (Tri a 19) des Weizens.

Bei einer frühkindlichen Hühnereiweiss-Sensibilisierung gegen **Ovomucoid** (Gal d 1) persistiert die Ei-Allergie häufiger bis ins Erwachsenenalter als bei Ei-Allergie ohne Ovomucoid-Sensibilisierung und die Beschwerden treten auch beim Genuss von gekochtem Ei auf.

Tropomyosin ist ein Hauptallergen bei Schalen-/Krustentieren (Pen a 1), gegen welches 80% der Patienten mit Crevetten-Allergie sensibilisiert sind. Es kreuz-

reagiert mit dem Tropomyosin der Hausstaubmilben (Der p 10), so dass Hausstauballergiker auch gegen Schalen-/Krustentiere sensibilisiert sein können.

Das **Parvalbumin** ist eines der Hauptallergene bei Fischen (Gad c 1 und Cyp c 1). Wegen seiner Hitzestabilität und ausgedehnter Kreuzreaktion ist bei Sensibilisierung gegen Parvalbumin Vorsicht bei allen, auch gekochten Fischen geboten.

Patienten mit einer Naturlatexsensibilisierung können Allergien auf Avocado, Banane, Kiwi sowie weitere Lebensmittel entwickeln (**Latex-Früchte-Syndrom**). Eine gezielte In-vitro-Diagnostik, z.B. gegen Prohevein/Hevein (Hev b 6.01/Hev b 6.02) ist bei den Naturlatexallergikern sinnvoll, die an einer Nahrungsmittelallergie, in der Regel in Form eines OAS, erkrankt sind. Sensibilisierung auf Latex-Profilin Hev b 8 ist oft Ausdruck einer blossen Kreuzreaktion mit Pollenprofilin und daher in den meisten Fällen harmlos.

Schlussfolgerungen

Die Abklärung von Allergien beruht nach wie vor auf Anamnese, Klinik, Hauttest, In-vitro-Test und eventuell Provokationstest. Bei der Labor-Diagnostik hat die Anwendung von molekular definierten Allergenen zur Bestimmung spezifischer IgE neue Möglichkeiten gebracht und diese neuen Dimensionen werden sich in Zukunft noch erweitern. So ist es möglich, Kreuzreaktionen zu verstehen, das Risiko für systemische Reaktionen besser abzuschätzen und die Indikation für die spezifische Immuntherapie gezielter zu stellen.

Korrespondenz:
Dr. med. Walter Fierz, MHIM
labormedizinisches Zentrum Dr. Risch
Abteilungsleiter Immunologie
Landstrasse 157
FL-9494 Schaan
fierz@risch.ch



Dieser Artikel ist mit der kooaba Paperboy Bilderkennung verknüpft. Mit der App lassen sich Zusatzinfos und Links direkt auf Ihr Smartphone bringen.

Weitere Informationen

Als Ergänzung zu diesem Artikel finden Sie auf www.sulm.ch/d/pipette/archiv → Nr. 05/2011 eine Tabelle mit den Einsatzmöglichkeiten der molekularen Allergiediagnostik sowie die Referenzen.