

# Molekulare Allergiediagnostik

Rekombinante oder native Allergene in der Typ I Allergie-Diagnostik



In der Allergiediagnostik werden zur Bestimmung des spezifischen IgE Allergenextrakte verwendet, die neben den relevanten Haupt- und Nebenallergenen auch nicht-allergene Bestandteile enthalten. Diese Extrakte sind für ein Screening der Patienten sehr gut geeignet und erhalten durch die molekulare Allergiediagnostik eine Ergänzung.

### Was ist Molekulare in-vitro Allergiediagnostik oder CRD?

CRD (Component Resolved Diagnostics)

- Native, hoch gereinigte Allergene
- rekombinant hergestellte Allergene

Komponenten sind seit langem bekannt (Milchkomponenten (Casein, Lactoglobulin, Lactalbumin), Insektengifte (Phospholipase A2, Mellitin))

Die Allergie *in-vitro* Diagnostik umfasst die Messung von Allergen-spezifischen IgE Antikörpern im Blut.

- Allergen-spezifisch bedeutet: IgE-Antikörper, die gegen eine bestimmte Allergenkomponente gerichtet sind
- Molekulare Allergiediagnostik bedeutet: Einsatz von Allergenmolekülen im serologischen Test

Die quantitative Bestimmung von spezifischem IgE (sIgE) gegen Allergenkomponenten beschreibt die Fraktion von Gesamt IgE im Serum, die spezifisch an die korrespondierende Allergenkomponente bindet.

sIgE zeigt eine Sensibilisierung gegen die korrespondierende Allergenkomponente an.

**Ob diese Sensibilisierung klinisch relevant ist, muss der Arzt entscheiden.**

Die molekulare Allergie *in-vitro* Diagnostik kann ihm dabei helfen.

### Was sind Allergenmoleküle, Allergenkomponenten?

Allergenkomponenten sind Allergie-auslösende Bestandteile in Allergenextrakten.

Die Allergenkomponenten werden, unabhängig von der Allergenquelle, aufgrund struktureller und biochemischer Ähnlichkeiten in Protein-Familien zusammengefasst.

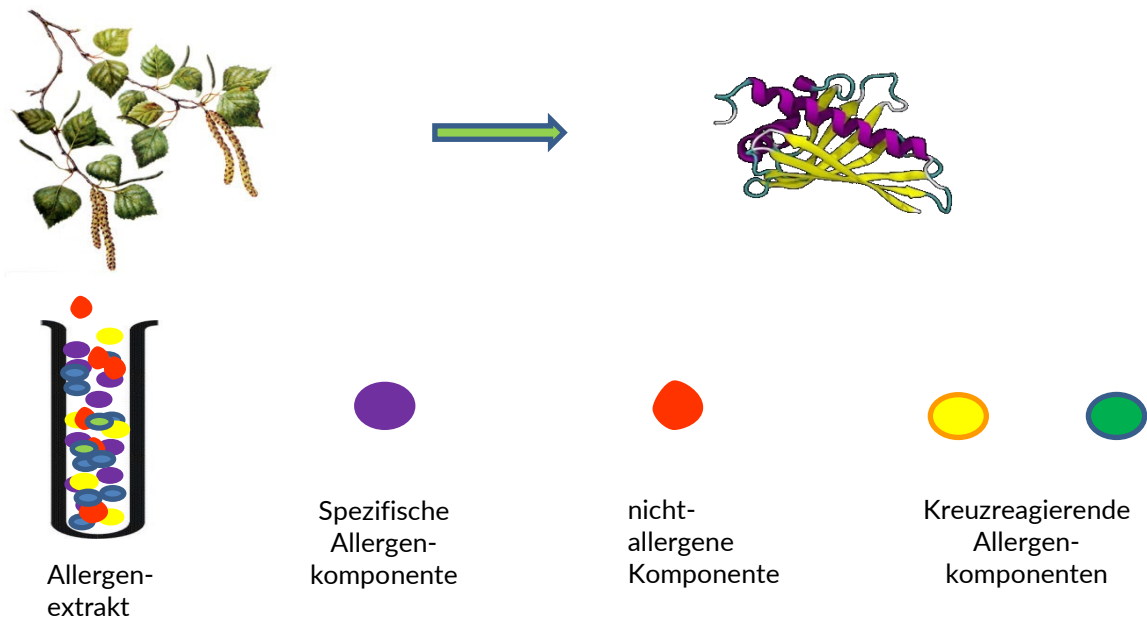
Jede Allergenquelle kann **spezifische und kreuzreaktive** Allergenkomponenten enthalten.

Die Sensibilisierung gegen **spezifische Komponenten** kann auf eine Primärsensibilisierung hinweisen und hat deshalb eine größere Bedeutung, da speziesspezifische IgEs nachgewiesen werden.

Die Zugehörigkeit der Allergene zu bestimmten Protein-Familien und deren Eigenschaften haben Konsequenzen auf die Ausprägung der allergischen Symptome.

Die Strukturen haben gemeinsame IgE-Bindungssepitope, die die Grundlage für **Kreuzreaktivitäten** sind.

## Zusammensetzung eines Allergenextrakts – Beispiel Birkenpollen



Welche Komponenten enthält der Extrakt?

- - Bet v 1, Haupt-/ Majorallergen, spezifisch
- - Bet v 2, Nebenallergen, kreuzreaktiv
- - Bet v 4, Nebenallergen, kreuzreaktiv
- .....
- - Andere, nicht-allergene Substanzen

Rekombinante Allergene werden gentechnisch hergestellt. Die Extraktion der Allergene erfolgt aus natürlich gewonnenen Rohstoffen mit anschließender chromatographischer Anreicherung (Zeitaufwendig, verlustbehaftet, teuer).

Wann wird eine Allergenkomponente als Hauptallergen / Majorallergen bezeichnet?

Wenn mehr als 50% der betroffenen Patienten auf dieses Allergen reagieren.

Reaktionen gegen spezifische Allergenkomponenten zeigen eine primäre Sensibilisierung an: speziesspezifische IgE Antikörper

Lieschgras



Phl p 1  
Phl p 5

Biene



Api m 1

Erdnuss



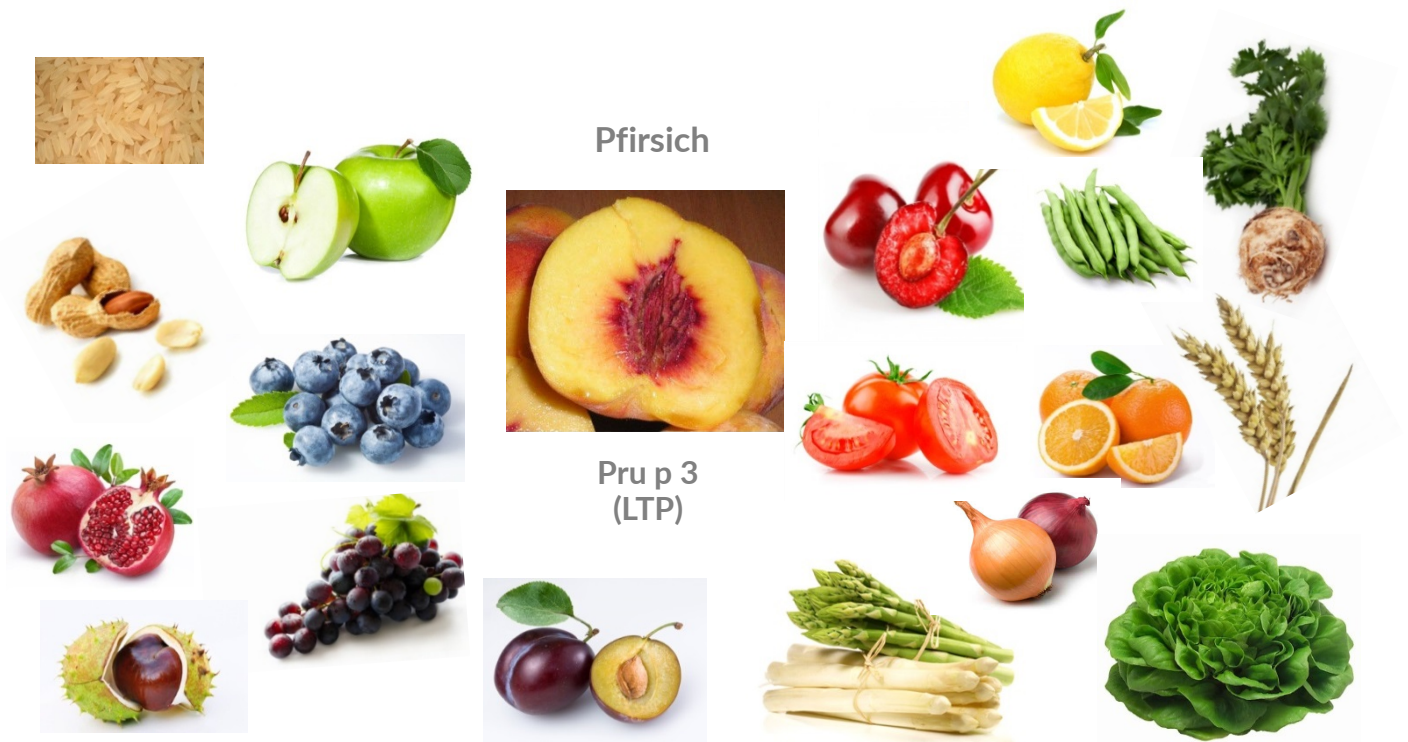
Ara h 2

Reaktionen gegen kreuzreaktive Allergenkomponenten können Sensibilisierungen gegen unterschiedliche Quellen anzeigen. z.B.:

Pfirsich



Pru p 3  
(LTP)



Die Strukturen haben gemeinsame IgE-Bindungs Epitope, die die Grundlage für Kreuzreaktivitäten sind.

## Warum sollten Allergenkomponenten getestet werden? Mit welchen Konsequenzen für den Patienten?

### 1. Um Primärsensibilisierungen zu erkennen und daraus folgend Therapieempfehlungen geben zu können!

Das Ergebnis der Testung von kompletten Allergenextrakten kann zu weiteren Fragen und Testungen führen.

Beispiel:

Allergenextrakt T 3 Birke: positiv

Welches ist das relevante Allergen?

Mit welchen Konsequenzen für den Patienten?

Allergenkomponenten im Birkenextrakt:

Bet v1	spezifisches Hauptallergen, gehört zur Protein-Familie PR-10 (Bet v1-Homologe), Familienspezifisches Markerallergen
Bet v2	Nebenallergen, gehört zur Familie der Profilinen
Bet v4	Nebenallergen, gehört zur Familie der Polcalcine
	Kreuzreaktiv mit Gräserallergenen

Mögliches Ergebnis 1:

Bet v 1, spezifisches Hauptallergen:	<b>positiv</b>	<b>Allergie gegen Birkenpollen wahrscheinlich, Immuntherapie empfohlen</b>
Bet v 2, Nebenallergen, kreuzreaktiv:	negativ	
Bet v 4, Nebenallergen, kreuzreaktiv:	negativ	

Mögliches Ergebnis 2:

Bet v 1, spezifisches Hauptallergen:	<b>positiv</b>	<b>Birkenpollenallergie?</b>
Bet v 2, Nebenallergen, kreuzreaktiv:	<b>positiv</b>	Primärsensibilisierung gegen andere kreuzreagierende Allergene der PR-10-Familie? Risiken beachten Immuntherapie?
Bet v 4, Nebenallergen, kreuzreaktiv:	negativ	

## Mögliches Ergebnis 3:

Bet v 1, spezifisches Hauptallergen:  
Bet v 2, Nebenallergen, kreuzreaktiv:  
Bet v 4, Nebenallergen, kreuzreaktiv:

**positiv**  
negativ  
**positiv**

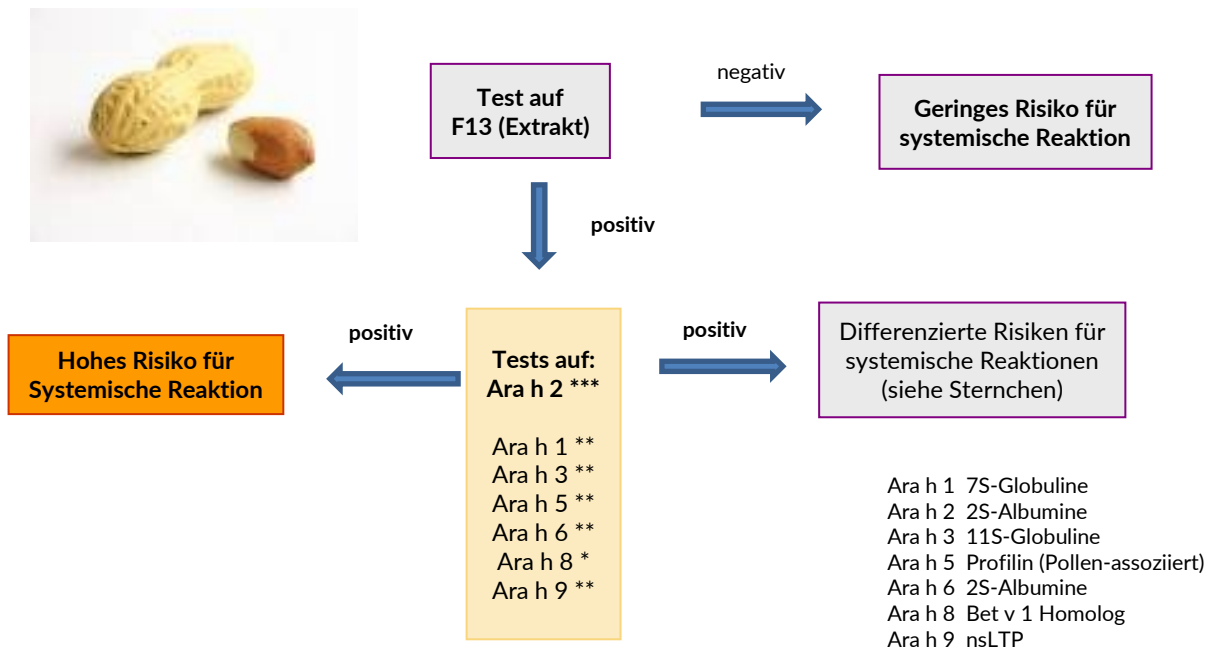
**Birkenpollenallergie**

andere mögliche Kreuz-  
reaktionen mit Gräserpollen

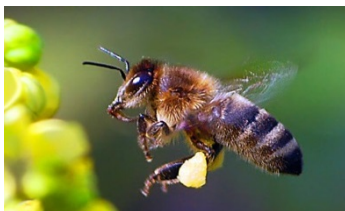
## 2. Um Risikomarker zu identifizieren

Risiko Anaphylaktischer Schock  $\longrightarrow$  Schutz des Patienten  
Allergenkomponenten zur Identifizierung von Risikomarkern

### Beispiel Erdnussallergene



### Beispiel Biene / Wespe



Biene I 1

Extrakt Ergebnis **positiv**



Wespe I 3

Extrakt Ergebnis **positiv**

Frage: Doppelsensibilisierung?  
Welches ist das relevante Allergen?  
Oder CCD?

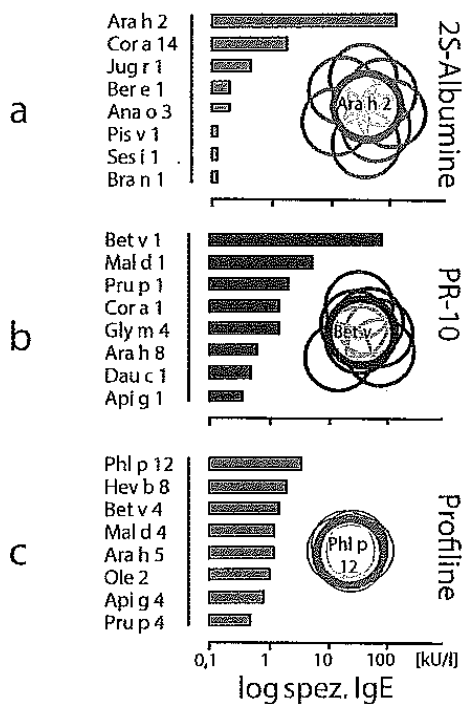
Allergen-Komponenten der Biene:  
Api m 1, Hauptallergen, spezifisch  
Api m 2, Hauptallergen,

Allergen-Komponenten der Wespe:  
Ves v 5, Hauptallergen, spezifisch

## 3. Um Sensibilisierungen zu unterscheiden

Bei polysensibilisierten Patienten kann durch die Testung von Allergenkomponenten zwischen einer echten Sensibilisierung gegenüber Kreuzsensibilisierungen unterschieden werden. Dadurch kann das Wissen über krankheitsauslösende Allergene und welche verschiedenen Allergenquellen beachtet werden müssen verbessert werden.

### Kreuzreaktionen innerhalb der Allergenfamilie



variable Kreuzreaktionen innerhalb der 2S-Albumine

variable Kreuzreaktionen innerhalb der Bet v 1 – homologen Nahrungsmittelallergene

Ausgeprägte Kreuzreaktionen durch Ähnliche Struktur der Profilins in Pollen, Latex und Nahrungsmitteln

Entnommen aus: J. Kleine-Tebbe, Th. Jakob, Allergo J Int 2015; 24:185



## Wichtige Proteinfamilien

Protein Familie	Vorkommen	Empfindlichkeit gegen Hitze & Proteasen	Klinische Reaktionen
PR-10 (Pathogenesis-related protein)	Bet v 1-Homolog, weit verbreitetes Pflanzenprotein in Baumpollen, Obst, Gemüse und Nüssen	meist empfindlich (Ausnahme: Haselnuss, Sellerie, Soja)	meist OAS, häufig Verträglichkeit von gekochten Nahrungsmitteln; Kreuzreaktivität variiert zwischen den Spezies dieser Familie
Profiline	weit verbreitetes Protein mit ausgeprägten Kreuzreaktionen, Nebenallergen in Pollen und pflanzlichen Nahrungsmitteln	empfindlich	seltenes Auftreten von klinischen Symptomen; OAS bei Zitrusfrüchten, Melone, Banane und Tomate; Kann bei wenigen Patienten Reaktionen verursachen
Speicherproteine	2S Albumine, 7S/11S-Globuline; kommen in Samen und Nüssen vor; Ausgangsmaterial für das Wachstum einer neuen Pflanze  Erdnuss: Ara h 2, 6, 7 Haselnuss (Cor a 14),	resistent	Neben OAS häufig schwere und systemische Reaktionen, auch auf gekochte Nahrungsmittel; geringe Kreuzreaktivität zwischen den Spezies dieser Familie
nsLTP (non-specific Lipid Transfer Protein)	nicht-spezifisches Lipid-Transfer-Protein; kommen in Obst, Gemüse, Nüssen und Pollen vor; stellvertretend Pru p 3 als Panallergen Haselnuss (Cor a 8), Apfel (Mal d 3), Kirsche (Pru av 3), Pfirsich (Pru p 3) Pflaume (Pru d 3) Mais (Zea m 14),	resistent	oft neben dem OAS mit systemischen und schweren Reaktionen verbunden; Reaktion auch auf gekochte Nahrungsmittel; Kreuzreaktivität variiert zwischen den Spezies dieser Familie
Parvalbumin	Hauptallergen in Fischen; Marker für Kreuzreaktivität zwischen verschiedenen Fischarten	resistent	schwere systemische Reaktionen, auch auf gekochte Nahrungsmittel möglich
Tropomyosin	Actin-bindendes Protein; Marker für die Kreuzreaktivität zwischen Schalentieren, Milben und Küchenschaben	resistent	neben OAS häufig schwere systemische Reaktionen möglich; Reaktionen auch auf gekochte Nahrungsmittel
Polcalcine	Kalzium bindende Proteine, Kreuzreaktionen zwischen verschiedenen Pollenarten; nicht in pflanzlichen Nahrungsmitteln		kaum klinische Relevanz;



## Wichtige Proteinfamilien

Protein Familie	Vorkommen	Empfindlichkeit gegen Hitze & Proteasen	Klinische Reaktionen
Lipocaline	Allergene in Felltieren	resistent	Kreuzreaktivität zwischen verschiedenen Tierarten variiert
Serumalbumine	Allergene in Tieren, kommen in unterschiedlichen Geweben und biologischen Flüssigkeiten vor	empfindlich	Kreuzreaktionen zwischen unterschiedlichen Säugetierarten, z.B. Katze und Hund, Katze und Schwein

## CCD

### Cross-Reactive Carbohydrate Determinants - Kreuzreaktive Kohlenhydrat Determinanten

Protein Familie	Vorkommen	Klinische Symptome
Glykoproteine, die in Pflanzen und wirbellosen Tieren (z.B. Insekten) vorkommen, sie sind hoch immunogen und können zu Antikörperbildung führen, z.B. IgE	in vielen Pflanzen und wirbellosen Tieren wie Biene und Wespe  Wenn viele positive Ergebnisse bei der Testung vorkommen ist die Untersuchung auf CCD wichtig	selten klinische Symptome, Bedeutung der CCD wird diskutiert  ein negativer Hauttest und ein positives spez. IgE-Ergebnis können auf CCD IgE-Antikörper hinweisen

## Warum sollten Allergenkomponenten getestet werden? Mit welchen Konsequenzen für den Patienten?

- Negative Testergebnisse mit Allergenmolekülen schließen eine Sensibilisierung aus
- Positive Testergebnisse zeigen eine Sensibilisierung oder Allergiebereitschaft an
- Durch den Einsatz von speziesspezifischen Allergenen können Primärsensibilisierungen erkannt werden
- Durch den Einsatz von Marker-Allergenen werden mögliche Kreuzallergien erkannt
- Der Arzt entscheidet anhand der klinischen Symptome über die klinische Relevanz

## Zusammenfassung

- Die Testung mit kompletten Allergenextrakten ist hervorragend geeignet für eine erste Untersuchung
- Die Testung auf Allergen-Komponenten hilft bei:
  - dem Nachweis der Primärsensibilisierung
  - der Erkennung von Kreuzreaktionen auf weitere sensibilisierende Allergene
  - der Risikoabschätzung, Schutz für den Patienten
  - der Entscheidung für oder gegen eine Immuntherapie
- Ersatz für schwierige Allergenextrakte

## Verfügbare rekombinante (R) und native, hoch aufgereinigte (N) Allergene

REF	Allergen	Allergenquelle	Bedeutung	Weitere Merkmale
<b>Milben</b>				
ND 11	Der p 1	D. pteronyssinus	Hauptallergen	Cystein Protease; kreuzreaktiv mit Der f 1
ND 12	Der p 2	D. pteronyssinus	Hauptallergen	NPC2 Familie; kreuzreaktiv mit Der f 2
RD 110	Der p 10	D. pteronyssinus	Nebenallergen	Tropomyosin; kreuzreaktiv mit Tropomyosinen aus Krustentieren / Milben / Insekten
RD 123	Der p 23	D. pteronyssinus	Hauptallergen	Peritrophin-Protein; Milben spezifische Allergenkomponente
ND 21	Der f 1	D. farinae	Hauptallergen	Cystein Protease; kreuzreaktiv mit Der p 1
ND 22	Der f 2	D. farinae	Hauptallergen	NPC2 Familie; kreuzreaktiv mit Der p 2
<b>Tiere</b>				
RE 11	Fel d 1	Katze	Hauptallergen	Uteroglobulin; hoch spezifische Allergenkomponente
<b>Nahrungsmittel</b>				
RF 144	Gly m 4	Soja	Hauptallergen	PR-10-Protein; Bet v 1 Homolog, kreuzreaktiv mit anderen Bet v 1 Homologen, unterrepräsentiert in Allergenextrakten
RF 180	Cyp c 1	Karpfen	Hauptallergen	Parvalbumin; kreuzreaktiv mit Allergenkomponenten aus vielen Fischen
NF 24	Tropomyosin	Garnele	Hauptallergen	Tropomyosin; kreuzreaktiv mit Tropomyosinen aus Krustentieren / Milben / Insekten
N gal 1	α-Gal	Thyroglobulin	Marker	Marker für die „rote-Fleisch-Allergie“
RF 311	Dau c 1	Karotte	Hauptallergen	PR-10-Protein; Bet v 1 Homolog, kreuzreaktiv mit anderen Bet v 1 Homologen
RF 491	Mal d 1	Apfel	Hauptallergen	PR-10-Protein; Bet v 1 Homolog, kreuzreaktiv mit anderen Bet v 1 Homologen
RF 493	Mal d 3	Apfel	Nebenallergen	nsLTP (non-specific Lipid-Transfer-Protein), kreuzreaktiv mit anderen Lipid-Transfer-Proteinen (LTP) wie Pru p 3
RF 441	Fra a 1	Erdbeere	Hauptallergen	PR-10-Protein; Bet v 1 Homolog, kreuzreaktiv mit anderen Bet v 1 Homologen
RF 443	Fra a 3	Erdbeere	Nebenallergen	nsLTP (non-specific Lipid-Transfer-Protein), kreuzreaktiv mit anderen Lipid-Transfer-Proteinen (LTP) wie Pru p 3
NF 131	Ara h 1	Erdnuss	Hauptallergen	Speicherprotein (7S Globulin); Risikomarker für systemische Reaktionen
NF 132	Ara h 2	Erdnuss	Hauptallergen	Speicherprotein (2S-Albumin); Risikomarker für schwere systemische Reaktionen
NF 133	Ara h 3	Erdnuss	Hauptallergen	Speicherprotein (11S Globulin); Risikomarker für systemische Reaktionen
NF 136	Ara h 6	Erdnuss	Hauptallergen	Speicherprotein (2S-Albumin); Risikomarker für systemische Reaktionen
RF 138	Ara h 8	Erdnuss	Hauptallergen	PR-10-Protein, Bet v 1 Homolog
RF 139	Ara h 9	Erdnuss	Nebenallergen	nsLTP (non-specific Lipid-Transfer-Protein); kreuzreaktiv mit anderen Lipid-Transfer-Proteinen (LTP) wie Pru p 3
RF 171	Cor a 1	Haselnuss	Hauptallergen	PR-10-Protein; Bet v 1 Homolog, kreuz-reaktiv mit anderen Bet v 1 Homologen
RF 178	Cor a 8	Haselnuss	Panallergen	nsLTP (non-specific Lipid-Transfer-Protein); Risikomarker für systemische Reaktionen, potentieller Marker für Sensibilisierung gegen LTP
NF 179	Cor a 9	Haselnuss	Hauptallergen	Speicherprotein (11S Globulin); Risikomarker für systemische Reaktionen
RF1714	Cor a 14	Haselnuss	Nebenallergen	2s Albumin
RF 531	Pru p 1	Pfirsich	Hauptallergen	PR-10-Protein; Bet v 1 Homolog, kreuzreaktiv mit anderen Bet v 1 Homologen
RF 533	Pru p 3	Pfirsich	Panallergen	nsLTP (non-specific Lipid-Transfer-Protein), Risikomarker für systemische Reaktionen, Marker für Sensibilisierung gegen LTP in fruits
RF 534	Pru p 4	Pfirsich	Nebenallergen	Profilin; kreuzreaktiv mit Gräsern/ Bäumen/ Kräutern/ einigen Obstsorten
<b>Hühnerei- und Milch Allergene</b>				
F 67	Gal d 2	Hühnerei	Hauptallergen	Ovalbumin; kreuzreaktiv mit Ovalbuminen anderer Vogeleier
F 68	Gal d 1	Hühnerei	Hauptallergen	Ovomucoid; Indiz für Reaktionen auf Ei in allen Zubereitungsformen (frisch wie gekocht)
NF 103	Gal d 3	Hühnerei	Hauptallergen	Zeigt Reaktionen auf rohes oder nur leicht gekochtes Ei an; hitzelabil
F 76	Bos d 4	Kuhmilch	Hauptallergen	Alpha-lactalbumin ; hitzelabil
F 77	Bos d 5	Kuhmilch	Hauptallergen	Beta-Lactoglobulin, hitzelabil
F 78	Bos d 8/9/10	Kuhmilch	Hauptallergen	Casein; Indiz für Reaktionen auf Kuhmilch in allen Zubereitungsformen (frisch sowie gekocht und auch in den daraus hergestellten Produkten wie z.B. Käse); kreuzreaktiv mit Caseinen der Milch von Schafen / Büffeln / Ziegen
<b>Gräser- und Getreidepollen</b>				
RG 601	Phl p 1	Lieschgras	Hauptallergen	Beta-Expansin; Entscheidungshilfe für Immuntherapie, kreuzreaktiv mit anderen Gräsern

RG 605	Phl p 5	Lieschgras	Hauptallergen	Entscheidungshilfe für Immuntherapie, kreuzreaktiv mit anderen Gräsern
RG 607	Phl p 7	Lieschgras	Nebenallergen	Polcalcin; kreuzreaktiv mit verschiedenen Pollenarten (Gräser/Kräuter/Bäume)
RG 612	Phl p 12	Lieschgras	Nebenallergen	Profilin; Panallergen, kreuzreaktiv mit verschiedenen Pollenarten (Gräser / Kräuter / Bäume / Latex / Obst)
<b>Insektengifte</b>				
RI 101	Api m 1	Bienengift	Hauptallergen	Phospholipase A2; Entscheidungshilfe für Immuntherapie, kreuzreaktiv mit Allergenkomponenten aus Wespe und Hummel
RI 102	Api m 2	Bienengift	Hauptallergen	Hyaluronidase; kreuzreaktiv mit verschiedenen Insektengiften (Wespe / Hornisse)
RI 110	Api m 10	Bienengift	Hauptallergen	Indiz für Bienengiftallergie, unterrepräsentiert in therapeutischen Extrakten
RI 301	Ves v 1	Wespengift	Hauptallergen	Phospholipase A1, kreuzreaktiv mit verschiedenen Insektengiften (Wespe / Hornisse)
RI 305	Ves v 5	Wespengift	Hauptallergen	Antigen 5; Entscheidungshilfe für Immuntherapie, kreuzreaktiv mit verschiedenen Insektengiften (Biene / Hornisse)
<b>Latex</b>				
RK 821	Hev b 1	Latex	Hauptallergen	Latex elongation factor; spezifische Allergenkomponente, häufig bei Patienten mit Spina bifida
RK 825	Hev b 5	Latex	Hauptallergen	spezifische Allergenkomponente
RK 826	Hev b 6	Latex	Hauptallergen	Chitin-bindendes Protein; spezifische Allergenkomponente, kreuzreaktiv mit pflanzlichen Nahrungsmitteln (Obst / Gemüse)
RK 828	Hev b 8	Latex	Panallergen	Profilin; kreuzreaktiv mit verschiedenen Pollenarten (Gräser/Kräuter/Bäume/Obst)
<b>Kräuter- und Blütenpollen, Schimmelpilze</b>				
NW 101	Amb a 1	Ambrosia	Hauptallergen	Pektat Lyase; spezifische Allergenkomponente
RM 601	Alt a 1	Alternaria alternata	Hauptallergen	Kreuzreaktionen mit anderen Schimmelpilzen nicht bekannt
RW 601	Art v 1	Beifuß	Hauptallergen	Defensin-ähnliches Protein; spezifische Allergenkomponente
<b>Baumpollen</b>				
RT 401	Cor a 1	Hasel	Hauptallergen	PR-10-Protein; Bet v 1 Homolog, kreuz-reaktiv mit anderen Bet v 1 Homologen
RT 301	Bet v 1	Birke	Hauptallergen	PR-10 Protein; Entscheidungshilfe für Immuntherapie, kreuzreaktiv mit Bet-v-1 Homologen (in Obst etc.)
RT 302	Bet v 2	Birke	Nebenallergen	Profilin; Panallergen, kreuzreaktiv mit Gräsern / Bäumen / Kräutern / einigen Obstsorten (z.B. Banane / Apfel)
RT 304	Bet v 4	Birke	Nebenallergen	Polcalcin; kreuzreaktiv mit verschiedenen Pollenarten (Gräser / Kräuter / Bäume)
RT 901	Ole e 1	Olive	Hauptallergen	spezifische Allergenkomponente, Marker für Sensibilisierungen auch gegen Esche, Flieder u. Liguster, Entscheidungshilfe für Immuntherapie
<b>CCD</b>				
NF 253	CCD	Meerrettich	Marker	Kreuzreaktionen basierend auf CCD
<b>Allergenmischungen</b>				
RG 620	Phl p 1/ Phl p 5	Lieschgras	Hauptallergene	Mischung der Hauptallergene, Entscheidungshilfe für Immuntherapie
RG 621	Phl p 7/ Phl p12	Lieschgras	Nebenallergene	Mischung der Nebenallergene, Entscheidungshilfe für Immuntherapie



Dr. Fooke-Achterrath Laboratorien GmbH

Habichtweg 16

41468 Neuss

Germany

Tel.: +49 2131 29840

Fax: +49 2131 2984184

Email: [information@fooke-labs.de](mailto:information@fooke-labs.de)

[www.fooke-labs.de](http://www.fooke-labs.de)