

Das Konzept der Pollen-Panallergene: Profiline und Polcalcine

M. Wallner, F. Ferreira, H. Hofer, M. Hauser, V. Mahler, J. Kleine-Tebbe

- 3.1 Bezeichnung der Allergene – 34
- 3.2 Struktur und Funktion der Profiline – 34
- 3.3 Bedeutung der Profiline – 35
- 3.4 Sensibilisierung gegenüber Profilen – 35
- 3.5 Struktur und Funktion der Polcalcine – 37
- 3.6 Bedeutung der Polcalcine – 37
- 3.7 Diagnostik bei fraglichen Multisensibilisierungen gegen Pollen – 39
- 3.8 Komponentendiagnostik bei Panallergensensibilisierungen – 39
- 3.9 Klinische Relevanz der Panallergene – 39
- 3.10 Extraktauswahl zur spezifischen Immuntherapie – 41
- Literatur – 42

Der Beitrag basiert auf einer Publikation der Autoren, die 2012 im *Allergo Journal* erschienen ist (Hauser M, Wallner M, Ferreira F, Mahler V, Kleine-Tebbe J: Das Konzept der Pollen-Panallergene: Profiline und Polcalcine. *Allergo J* 2012; 21: 291–293) und nun als Buchkapitel aktualisiert und erweitert wurde.

Zum Einstieg

Profiline und Polcalcine zählen wegen ihres ubiquitären Vorkommens und der hohen Kreuzreaktivität zur Gruppe der Panallergene. Bis heute wurden 44 Profilin- und 15 Polcalcinallergene identifiziert. Profiline sind Aktin-bindende Proteine – was Funktionen in einer ganzen Reihe essenzieller, zellulärer Prozesse erklärt – und konnten in diversen Nahrungsmitteln sowie in Pollen und Latex nachgewiesen werden. Die Funktion der Polcalcine beinhaltet die Regulation des Ca^{++} -Haushalts, daher rührt auch ihre Bezeichnung. Ihr Vorkommen ist auf Pollen beschränkt. Reaktionen auf Panallergene verursachen im Hauttest meist ein Bild multipler Sensibilisierungen, wobei spezifisches IgE gegenüber einer Reihe biologisch nicht verwandter Allergenquellen messbar ist. Häufig sind diese Sensibilisierungen oder Kreuzreaktionen jedoch irrelevant, nur in seltenen Fällen stellen Panallergene klinisch relevante Majorallergene dar.

In Einzelfällen werden bei Profilinallergikern, etwa bei Gräser- oder Kräuterpollenallergikern in Regionen hoher Pollenbelastung, auch schwere Nahrungsmittelreaktionen auf pflanzliche Nahrungsmittel (z. B. Melone) beobachtet. Ausgeprägte Polcalcinsensibilisierungen sind möglicherweise mit einem erhöhten Asthmarisiko (z. B. auf Zedern- und Zypressenpollen) verknüpft. Panallergene beeinträchtigen die analytische Spezifität von Pollen- und Nahrungsmittelallergenextrakten sowohl im Hauttest als auch in der IgE-Diagnostik. Sensibilisierungen gegenüber Panallergenen (z. B. Bet v 2, Phl p 12), häufig bei multiplen Reaktionen auf biologisch nichtverwandte Pollenextrakte (z. B. im Pricktest), sind daher eine wichtige Indikation, die Allergiediagnostik mit speziesspezifischen Majorallergenen (z. B. Bet v 1, Ole e 1, Phl p 1/5, Art v 1, Amb a 1) zu ergänzen. Letztere steuern die erforderliche analytische Spezifität bei, um maßgebliche Allergenquellen (Baum-, Gräser- oder Kräuterpollen) für die spezifische Immuntherapie auswählen zu können.

3.1 Bezeichnung der Allergene

Panallergene (griechisch „pan“, deutsch „alle“) sind wegen ihres ubiquitären Vorkommens und ihrer hohen Strukturähnlichkeit für breit gestreute Kreuzreaktivitäten auch zwischen nicht verwandten Pflanzenspezies verantwortlich. Zu den Panallergenen zählen die Profiline und die Polcalcine. Zahl-

reiche Moleküle aus der Familie der Profiline und der Polcalcine (Ca^{++} -bindende Proteine aus Pollen) wurden bereits als Allergene identifiziert. Aufgrund wichtiger Funktionen in der Zelle sind diese Allergene evolutionär stark konserviert und weit verbreitet. Während Polcalcine ausschließlich in Baum-, Gräser- sowie Kräuterpollen vorkommen, konnten Profiline auch in pflanzlichen Lebensmitteln (Früchte, Gemüse, Hülsenfrüchte, Nüsse), Latex und tierischen Organismen nachgewiesen werden.

3.2 Struktur und Funktion der Profiline

Profiline sind ubiquitäre, zytosolische Proteine und kommen in allen eukaryotischen Zellen vor. Obwohl die Aminosäuresequenzen und auch die Kettenlänge (125–153 Aminosäuren) bei Profilinen recht variabel sind, ist die Struktur konserviert und bildet die molekulare Grundlage für ihre hohe serologische Kreuzreaktivität. Ein aus mehreren Strängen bestehendes kompaktes β -Faltblatt bildet das Zentrum des Moleküls, das von α -Helices umgeben ist (■ Abb. 3.1a). Profiline sind Aktin-bindende Proteine, die allerdings auch andere Liganden wie z. B. Phosphoinositide oder Poly-L-Prolin binden können. Phosphoinositide stellen zwar nur einen kleinen Anteil der zellulären Phospholipide dar, sie kontrollieren aber viele essenzielle Aspekte, angefangen vom Leben bis zum Tod einer Zelle. Sie regulieren Vesikeltransport und Ionenkanäle und modulieren den Lipidmetabolismus durch ein enges Zusammenspiel mit Lipid-Transfer-Proteinen (Balla 2013). Dies legt eine Rolle der Profiline in zellulären Prozessen wie Endo- oder Exozytose, aber auch in der intrazellulären Signalweiterleitung nahe.

Profiline steuern die Aktinpolymerisation und somit die Zellmobilität. Sie sind demnach auch an Prozessen wie Zellteilung, Zellelongation, Wachstum des Pollenschlauchs und der Haarwurzeln, sowie am raschen Flüssigkeitsfluss im Zytoplasma beteiligt (Hauser et al. 2010). So zeigen Profilindefiziente Pflanzen z. B. Minderwuchs und einen reduzierten Fruchtausatz (Le et al. 2006).

Darüber hinaus wurden über 50 weitere Liganden von Profilinen identifiziert, die nahelegen, dass Profiline molekulare Prozesse komplexer intrazellu-

3.4 • Sensibilisierung gegenüber Profilinen

lärer Netzwerke regulieren (Witke 2004). Die Eigenschaft, dass Profiline an Poly-L-Prolin binden, teilen sie mit Propyl-Hydroxylasen; aus diesem Grund wurden Profiline zuerst als Kontaminationen bei der Reinigung dieser Enzyme gefunden (Tanaka u. Shibata 1995). Mittlerweile wird Poly-L-Prolin erfolgreich zur Reinigung von allergenen Profilinen eingesetzt (Wopfner et al. 2008).

➤ **Die stark IgE-kreuzreaktiven Profiline sind zytosolische Proteine mit einer konservierten Struktur und kommen in allen eukaryotischen Zellen vor. Sie steuern die Aktinpolymerisation und sind darüber hinaus an der Regulation zahlreicher molekularer Prozesse in intrazellulären Netzwerken beteiligt.**

3.3 Bedeutung der Profiline

1991 wurde Bet v 2 als erstes allergenes Profilin in Birkenpollen identifiziert (Valenta et al. 1991). Danach folgte die Entdeckung einer Reihe weiterer Profiline in Baum-, Gräser- und Kräuterpollen, aber auch in einer ganzen Reihe von Nahrungsmitteln sowie in Latex. Mittlerweile sind 41 allergene Profiline offiziell vom WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee in die Allergendatenbank aufgenommen worden (Abb. 3.2), wobei 18 Profilinallergene aus Pollen oder Latex und 23 Profilinallergene aus Nahrungsmitteln registriert wurden (www.allergen.org).

Die Sensibilisierungsrate gegenüber Profilinen variiert sehr stark – in der Regel sind international zwischen 5 und 40 % bzw. in Deutschland 10–15 % der Pollenallergiker gegenüber Profilinen sensibilisiert. Offenbar beeinflussen sowohl die Allergenquelle als auch geografische Faktoren die Profilinsensibilisierung. Diese war zum Beispiel gegenüber Beifuß- (Art v 4) und *Ambrosia*- (Amb a 8) Profilin bei Kräuterpollenallergikern aus Italien nicht so häufig wie bei einer österreichischen Population (20 % gegenüber 45–50 %) (Wopfner et al. 2008). Für die meisten Pollen liegt die Sensibilisierungsrate im Mittel bei etwa 30 %, jedoch wurden bei einigen Kräuterpollen wie z. B. den Pollen von *Chenopodium album* (Weißer Gänsefuß) oder *Mercurialis annua* (einjähriges Bingelkraut), aber auch bei Pollen von

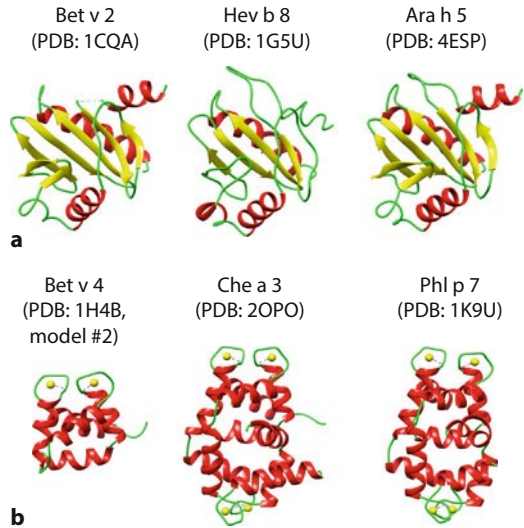


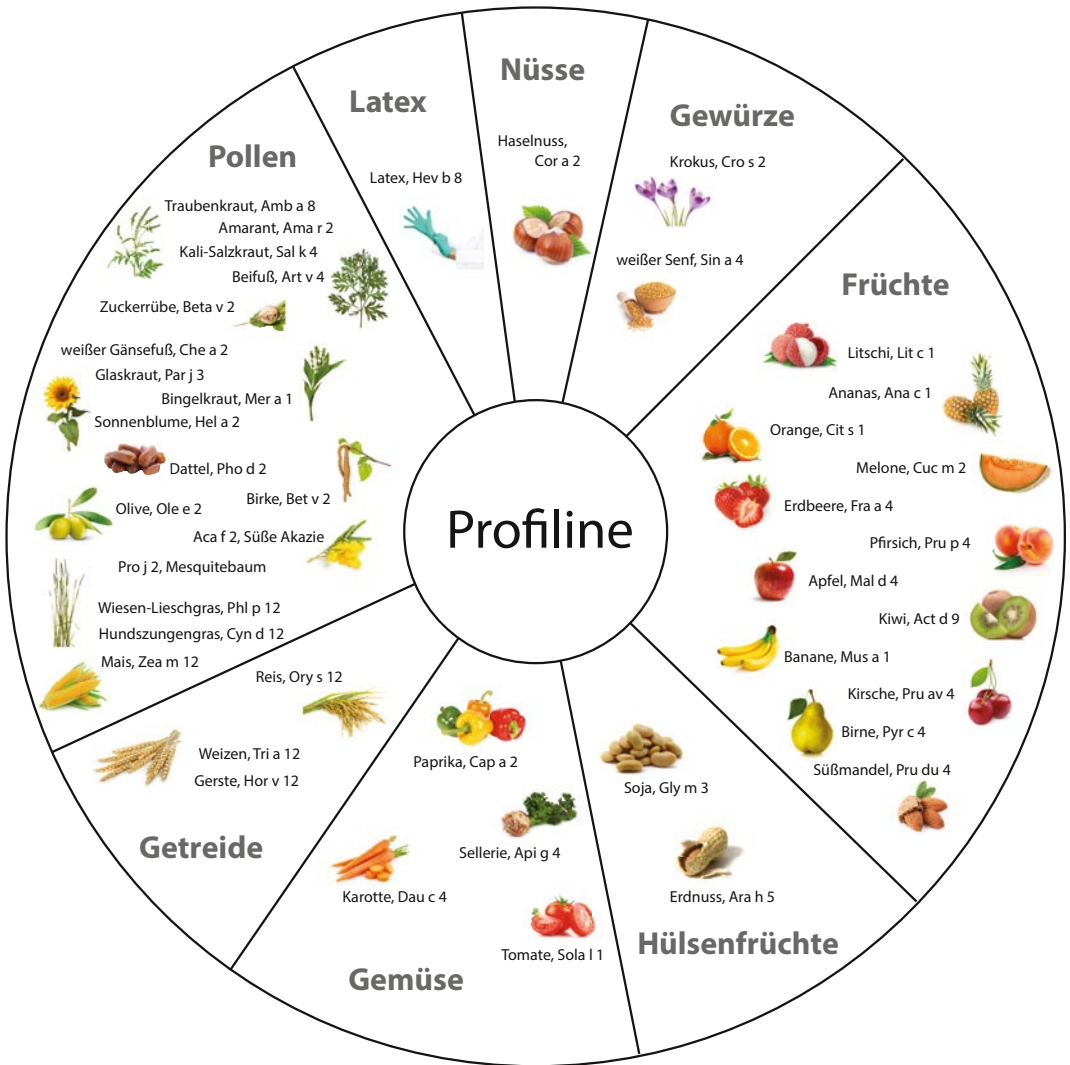
Abb. 3.1a,b 3D-Ribbon-Strukturen von (a) allergenen Profilinen und (b) allergenen Polcalcinen. Die Zugangsnummern der Protein-Data-Base (PDB, www.rcsb.org) sind in Klammern angegeben. α-Helices sind rot, β-Sheets gelb, ungeordnete Strukturen grün dargestellt. Gebundenes Ca²⁺ ist als gelbe Kugel gekennzeichnet

Phoenix dactylifera (Dattelpalme) Sensibilisierungsraten von über 50 % festgestellt (Asturias et al. 2005, Barderas et al. 2004, Vallverdu et al. 1997).

Profiline stellen auch potenzielle Allergene in Nahrungsmitteln dar. So sind 70–90 % der Melonen- und Orangenallergiker gegen Profiline sensibilisiert. Die meisten in Nahrungsmitteln identifizierten Profiline sind jedoch als Minorallergene beschrieben und zeichnen sich durch Sensibilisierungsraten weit unter 50 % aus. Von den Latex-allergischen Patienten sind je nach Studie zwischen 12 und 42 % gegen Profilin sensibilisiert (Santos u. Van Ree 2011).

3.4 Sensibilisierung gegenüber Profilinen

Die hohe IgE-Kreuzreaktivität von Profilinen aus verschiedensten Allergenquellen (z. B. zwischen Pollen und exotischen Früchten) beruht auf der stark konservierten dreidimensionalen Struktur. Interessant ist jedoch, dass eine Sensibilisierung auf Nahrungsmittelprofiline nur bei pollensensibilisierten Atopikern auftritt. IgE-Antikörperepitope auf Profiline sind abhängig



■ **Abb. 3.2** Aufstellung kreuzreaktiver Profileline, die in der WHO/IUIS-Allergenomenklatur-Datenbank registriert sind. (© fotolia.com)

von der Konformation der Proteine, dementsprechend können die Antikörper nicht an denaturierte oder strukturell modifizierte Profileline binden. Profileline sind hitzelabil und instabil gegenüber Verdauungsenzymen (Hauser et al. 2010, Rodriguez-Perez et al. 2003).

In Inhibitionsversuchen konnten Pollenprofileline eine spezifische IgE Bindung an Nahrungsmittelprofileline effizient inhibieren, in der umgekehrten Reihenfolge war dies allerdings nur eingeschränkt der Fall. Diese Ergebnisse in Kombination mit der Tatsache, dass Profileline keine hohe Stabilität gegenüber Proteasen aufweisen, legten die Interpretation

nahe, dass eine Sensibilisierung in der Regel von Pollenprofilinen ausgehen muss. Diese Annahme wird durch Untersuchungen unterstützt, die eine Assoziation spezifischer IgE-Antikörper gegen Birken- und Gräserprofilin mit dem IgE gegen Profileline aus Haselnuss oder einer Reihe von Rosaceae-Früchten (z. B. Erdbeere, Fra a 4; Apfel, Mal d 4; Kirsche, Pru av 4; Mandel, Pru du 4; Pfirsich, Pru p 4 oder Birne, Pyr c 4) zeigten (Hauser et al. 2010, van Ree et al. 1995). Außerdem werden Assoziationen von Birken- und Beifußallergien mit Sellerie und Karotte sowie das Traubenkraut-Bananen-Melonen-Syn-

drom auf allergene Profile zurückgeführt (Hauser et al. 2010).

In einer Studie mit 106 Graspollen-allergischen Kindern, von denen 50 gegenüber Graspollen-Pan-allergenen und auch gegen Latex sensibilisiert waren, konnte eine positive Korrelation zwischen der Sensibilisierung auf die beiden Profile Phl p 12 und Hev b 8 nachgewiesen werden, jedoch ohne klinische Relevanz (Casquete-Roman et al. 2012). Obwohl Profile sich in In-vitro-Versuchen als extrem kreuzreaktiv herausgestellt haben, ist die klinische Relevanz dieser Kreuzreaktivität nach wie vor umstritten. Unterstützt wird dies durch die Beobachtung, dass nur ein Teil der Profilsensibilisierten Patienten auch Symptome entwickeln, die bei Pollenallergikern in der Regel gering ausgeprägt sind und nur im Einzelfall bei Nahrungsmittelallergikern bedrohlichen Charakter annehmen können (Hauser et al. 2010, Santos u. Van Ree 2011).

➤ **Bisher wurden 41 allergene Profile in Pollen, Nahrungsmitteln und Latex identifiziert. In Deutschland sind 10–15 % der Pollenallergiker gegenüber Profilen sensibilisiert, bei Nahrungsmitteln können die Sensibilisierungsraten auch wesentlich höher sein.**

3.5 Struktur und Funktion der Polcalcine

Neben Parvalbuminen (Kühn et al. 2012) stellen Polcalcine (Monomer 8–9 kDa) die Mehrzahl der allergenen Calcium-bindenden Proteine dar; man findet allerdings auch Calcium-bindende Allergene in Schaben, Milben und Rindern. Polcalcine werden nur in Pollen exprimiert, daher ihr Name. Charakteristisch ist die EF-Hand-Domäne, eine Helix-Loop-Helix-Struktur zur Bindung von Calcium, die auch das dominante Strukturmotiv dieser α -helikalen Proteine bildet (■ Abb. 3.1b). Durch die Bindung von Calcium ändert das Protein seine Konformation und wird stabiler, wodurch auch die Stabilität der IgE-Bindung zunimmt (Kühn et al. 2012). Anhand der Anzahl dieser EF-Hand-Domänen lassen sich zumindest 3 Typen von Polcalcinen unterscheiden:

1. Allergene mit 2 Calcium-bindenden Domänen (z. B. Aln g 4 aus Erle, Amb a 9 aus *Ambrosia*, Art v 5 aus Beifuß, Bet v 4 aus Birke),
2. Allergene mit 3 Calcium-bindenden Domänen (z. B. Amb a 10 aus *Ambrosia* und Bet v 3 aus Birke), aber auch
3. Allergene mit 4 Calcium-bindenden Domänen (z. B. Jun o 4 aus Stechwacholder und Ole e 8 aus Olive).

Des Weiteren kommen Polcalcine als monomere Einheiten (Bet v 4) oder auch als Dimere vor, wie z. B. Phl p 7 (Lieschgras) oder Che a 3 (Gänsefuß) (Verdino et al. 2008). Interessant ist jedoch, dass auch per se monomeres Bet v 4 temperaturabhängig spontan und reversibel Dimere oder Oligomere bilden kann (Magler et al. 2010). Die genaue biologische Funktion von Polcalcinen ist noch unklar. Aufgrund ihrer Lokalisation in Pollen und der Kontrolle des intrazellulären Calcium-Gehalts ist jedoch anzunehmen, dass Polcalcine für die Pollenkeimung eine entscheidende Rolle spielen (Wopfner et al. 2007).

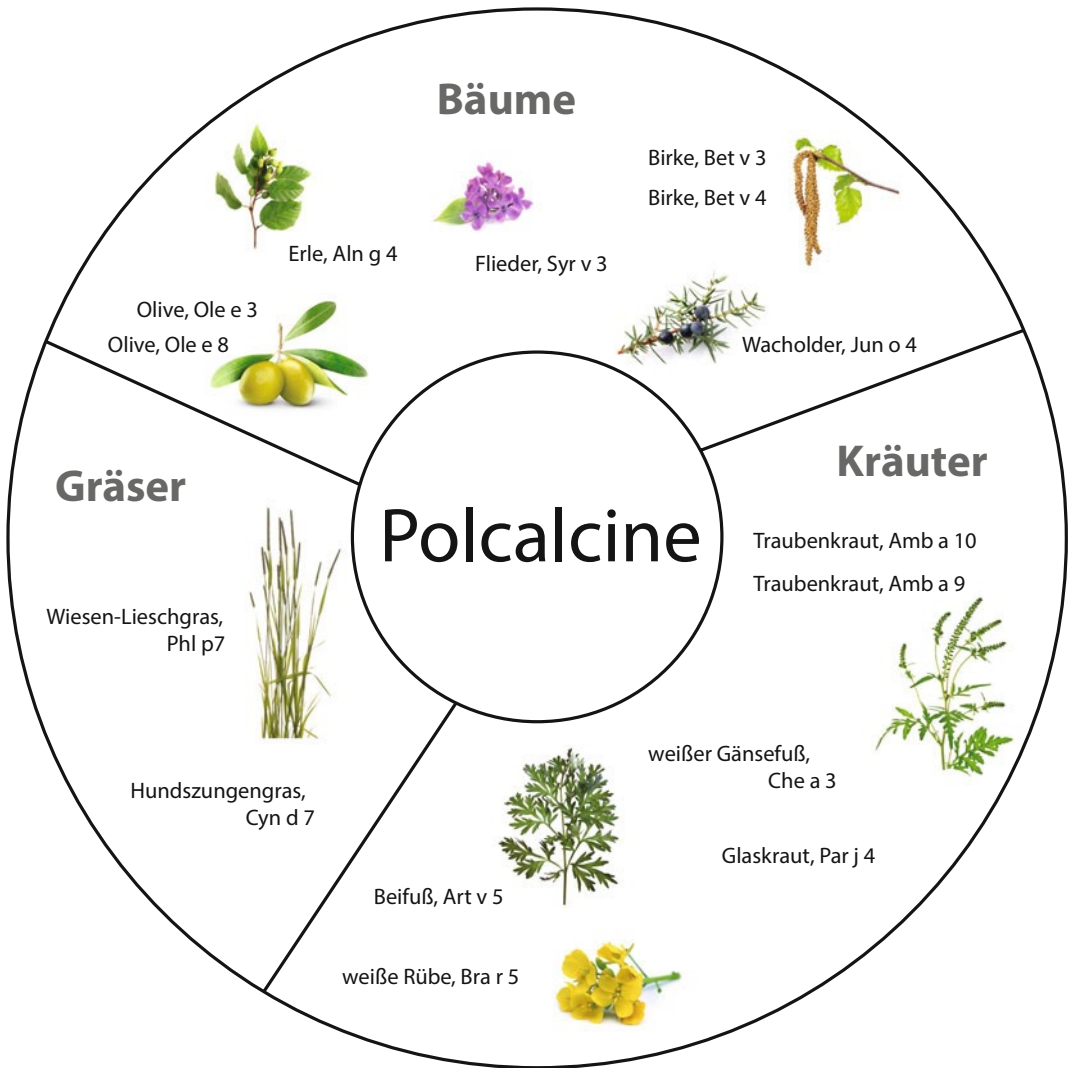
3.6 Bedeutung der Polcalcine

Bei Calcium-bindenden Proteinen lassen sich 2 Konformationen unterscheiden:

- die Calcium-freie oder geschlossene (Apo-) Form und
- die Calcium-gebundene (Holo-)Form.

Letztere ist eher IgE-reaktiv und thermostabil. Polcalcine sind sehr kreuzreaktive Allergene mit Sensibilisierungsraten von 5–10 % bei Pollenallergikern (Hauser et al. 2010). Ähnlich den Profilen ist die klinische Relevanz von Polcalcinsensibilisierungen stark von geografischen Faktoren sowie der Allergenquelle abhängig. So wird in einer Studie berichtet, dass die Sensibilisierung gegenüber den Polcalcinen Art v 5 aus Beifuß sowie gegenüber Amb a 9 und 10 aus Traubenkraut bei Kräuterpollenallergikern aus Österreich wie erwartet bei etwa 10 % lag, in einer Kohorte aus Italien jedoch knapp unter 30 % (Wopfner et al. 2008).

Innerhalb der Polcalcine stellt Phl p 7 aus Graspollen das am stärksten kreuzreaktive Molekül dar. Es kann daher als Markerallergen zur Identifika-



■ **Abb. 3.3** Aufstellung kreuzreaktiver Polcalcine, die in der WHO/IUIS-Allergenomenklatur-Datenbank registriert sind. (© fotolia.com)

tion multipler Pollenkreuzreaktionen dienen. Die erhöhte IgE-Bindung von Phl p 7 könnte auf der dimeren Struktur des Moleküls beruhen. Dies ist damit zu begründen, dass monomere Polcalcine mit einem Molekulargewicht von etwa 8 kDa sehr klein sind. Bedenkt man die Tatsache, dass ein Antikörper um die 1000 \AA^2 an Oberfläche auf einem Protein abdeckt (Mirza et al. 2000), so ist eine effektive IgE-Kreuzvernetzung durch die gleichzeitige Bindung multipler IgE-Antikörper bei der geringen Molekülgröße von monomeren Polcalcinen eher unwahrscheinlich. Es fehlen jedoch noch verglei-

chende IgE-Bindungsstudien von Phl p 7-Dimeren mit anderen Vertretern wie z. B. monomeren Bet v 4 aus Birkenpollen oder ebenfalls dimerem Che a 3 aus Gänsefußpollen (Tinghino et al. 2002). Bis heute wurden 15 Polcalcine offiziell vom WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee in die Allergendatenbank aufgenommen (► www.allergen.org) (■ Abb. 3.3).

➤ **Polcalcine sind Ca^{++} -bindende Proteine und werden nur in Pollen exprimiert. Anhand der Anzahl der Ca^{++} -bindenden Domänen unter-**

scheidet man 3 Typen. Polcalcine sind sehr kreuzreaktive Allergene mit Sensibilisierungsraten von 5–10% unter Pollenallergikern.

3.7 Diagnostik bei fraglichen Multisensibilisierungen gegen Pollen

Als Panallergene sind Polcalcine und Profilin für multiple Pollensensibilisierungen und Profilin zusätzlich für assoziierte Kreuzreaktionen zwischen Pollen, Nahrungsmitteln und Latex (Raulf-Heimsoth u. Rihs 2011) verantwortlich.

Probleme bei der spezifischen Diagnose von Pollensensibilisierungen entstehen sowohl durch Profilin als auch durch Polcalcine aufgrund ihrer starken Ähnlichkeit und potenziell klinisch relevanten Kreuzreaktionen. Sie beeinträchtigen damit die analytische Spezifität von pflanzlichen Allergenextrakten und vereiteln so eine spezifische Allergiediagnostik:

- Im Pricktest fallen diese Patienten durch zahlreiche Sensibilisierungen gegen diverse, botanisch nur bedingt oder gar nicht verwandte Pollenpflanzen auf.
- In Einzelfällen reagieren Pollenpflanzen in ungewöhnlicher Weise (z. B. Hasel- und Erlenpollen positiv, aber Birkenpollen negativ) und legen eine anderen Zusammenhang (als z. B. eine Bet v 1-bedingte Kreuzreaktion) nahe.
- Bei gleichzeitiger Profilin- und Polcalcinsensibilisierung können sogar sämtliche getesteten Pollenextrakte positiv reagieren (sowohl im Hauttest als auch beim IgE-Nachweis mit Extrakten).
- Zusätzliche Hinweise auf eine Profilinsensibilisierung wären Symptome durch pflanzliche Lebensmittel abseits der typischen Bet v 1-homologen Nahrungsmittelallergene (Kleine-Tebbe et al. 2010) mit nachgewiesenem Profilinanteil wie z. B. Melone, Banane, Zitrusfrüchte, exotische Früchte, Gurke oder andere Gemüsearten.

An diesem Punkt ist der direkte Sensibilisierungsnachweis gegen jeweils einen Vertreter der (rekombinanten) Panallergene indiziert:

- spezifisches IgE gegen Lieschgras-Polcalcin Phl p 7 (empfohlenes Panallergen) oder Birken-Polcalcin Bet v 4;
- spezifisches IgE gegen Lieschgras-Profilin Phl p 12 oder Birkenpollen-Profilin Bet v 2 (beide als Panallergen geeignet).

Eine kostengünstige Variante ist die gemeinsame Bestimmung in einem IgE-Test, der entweder mit kombiniertem Profilin/Polcalcin aus Birkenpollen (t221) oder Gräserpollen (g214, ImmunoCAP, Thermo-Fisher-Katalog) angeboten wird, aber keine Differenzierung der beiden Panallergene zulässt.

Panallergene verursachen sowohl im Hauttest als auch beim IgE-Nachweis mit Extrakten ein Bild multipler Sensibilisierungen gegenüber biologisch nichtverwandten Allergenquellen. Häufig bleiben diese Sensibilisierungen ohne Symptome und damit irrelevant, jedoch können auch klinisch relevante Kreuzreaktionen auftreten.

3.8 Komponentendiagnostik bei Panallergensensibilisierungen

Bei positivem Ergebnis auf Polcalcin oder Profilin bzw. auf beide Panallergene erlauben weder Hauttests noch IgE-Bestimmungen mit Pollenextrakten eine sichere Differenzierung der Allergenquelle – eine spezifische Allergiediagnostik mit Extrakten ist bei dieser Konstellation nicht möglich. Zum gezielten Sensibilisierungsnachweis oder -ausschluss gegenüber Pollen werden daher genuine, spezie-spezifische Markerallergene eingesetzt (■ Abb. 3.4), um die richtige Extrakt Auswahl für eine geplante Immuntherapie zu gewährleisten.

3.9 Klinische Relevanz der Panallergene

Häufig sind Panallergiker nur gegen die Majorallergene einer Allergenquelle sensibilisiert (z. B. Bet v 1 oder Phl p 1/Phl p 5), nicht aber gegen die Majoraller-

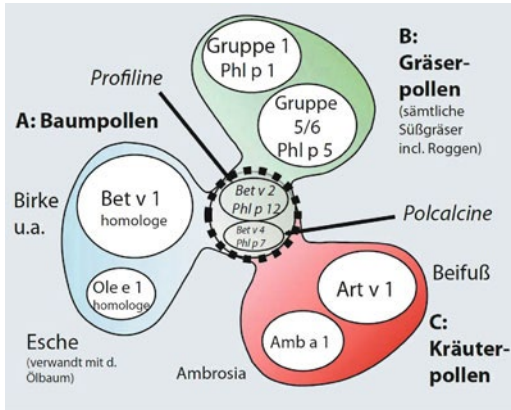


Abb. 3.4 Propellermodell zur Kreuzreaktion zwischen allergenen Pollen. Propellerflügel: speziesspezifische, genuine Markerallergene; Propellerzentrum: hoch kreuzreaktive Panallergene. Bei Sensibilisierungen gegen die Panallergene Profilin und/oder Polcalcin (Propellerzentrum) kann mit Hilfe der Extrakt Diagnostik (Hauttest, spezifische IgE-Bestimmung) keine klare Zuordnung zur verantwortlichen Allergenquelle vorgenommen werden. Baum-, Gräser- und Kräutersensibilisierungen lassen sich dann nur durch zusätzliche Sensibilisierungstests (i. d. R. spezifische IgE-Bestimmung) auf genuine Markerallergene (Propellerflügel) verifizieren. (Aus Hauser et al. 2012)

gene sämtlicher Allergenquellen, auf deren Gesamtextrakt eine positive Reaktion im Hauttest oder bei der spezifischen IgE-Bestimmung in vitro festzustellen ist („Pseudo-Multiallergiker“). Wie bei der Extrakt-basierten Diagnostik ist eine klinische Relevanz nur bei korrespondierenden Symptomen gegeben. Sie ist mit den verfügbaren Pollenextrakten für die Panallergene (Profilin, Polcalcin) schwer zu ermitteln, da in diesen Minorallergene häufig unterrepräsentiert sind (Focke et al. 2009). Persistierende moderate Symptome während der gesamten Pollensaison können auf Panallergensensibilisierungen beruhen. Konjunktivale Provokationstests mit Profilin-haltigen Extrakten (z. B. Pollen von Dattelpalmen, ALK-Abelló, Spanien) induzieren bei einem Teil der Betroffenen positive Reaktionen (Tehrani et al. 2011). Außerdem kann eine Sensibilisierung auf Panallergene einen Hinweis für den Schweregrad der Allergie darstellen.

Eine regelrecht typische Sensibilisierungsabfolge auf die unterschiedlichen Allergene einer Allergenquelle ließ sich bei Kindern beobachten. Die allergische Sensibilisierung wurde von einem sogenannten Initiatorallergen ausgelöst (z. B. Phl p 1 bei Graspollenallergie). Bei fortschreitender Sensibilisierung kamen

in folgender Reihenfolge weitere, zuerst Major- und dann Minorallergene hinzu: Phl p 4 und 5, gefolgt von Phl p 2, 6 und 11, danach ließen sich Sensibilisierungen gegenüber dem Graspollenprofilin Phl p 12 und dem Polcalcin Phl p 7 beobachten (Hatzler et al. 2012).

Auch in einer breit angelegten Studie in Spanien mit 891 Pollenallergikern konnte gezeigt werden, dass eine Sensibilisierung gegenüber Gräserpollenprofilin mit dem Schweregrad der Graspollenallergie korrelierte (Barber et al. 2008). Bei bestimmten Pollen, z. B. in *Chenopodium album*, dem weißen Gänsefuß, ist die Sensibilisierung gegenüber Profilin und Polcalcin mit 55 % bzw. 46 % ungewöhnlich hoch (Barderas et al. 2004). In einer anderen Studie wurden sogar Sensibilisierungsraten von 81 % gegenüber dem Profilin Che a 2 berichtet. Dementsprechend ist es erforderlich, die beiden Panallergene Che a 2 und 3 in die Molekül-basierte Diagnostik einer Gänsefußallergie aufzunehmen, um Sensibilisierungsmuster sinnvoll feststellen zu können (Nouri et al. 2012). Ähnlich hohe Sensibilisierungsraten gegenüber Pollenprofilinen wurden für das Salzkraut (*Salsola kali*, Sal k 4) mit 47 %, den Zurückgebogenen Amaranth (*Amaranthus retroflexus*, Ama r 2) mit 33 % und die Dattelpalme (*Phoenix dactylifera*, Pho d 2) mit 64 %, berichtet (Assarehzadegan et al. 2010, Asturias et al. 2005, Tehrani et al. 2011).

Bei bestimmten Nahrungsmitteln können Profilin klinisch relevante Majorallergene darstellen. Obwohl vereinzelt sehr starke allergische Reaktionen wie gastrointestinale anaphylaktische Reaktionen, Übelkeit, Pruritus oder auch Dyspnoe durch Profilin ausgelöst werden können, sind bei den meisten Allergikern die Symptome häufig auf den Mund- und Rachenbereich beschränkt, da Profilin instabil gegenüber Verdauungsenzymen wie z. B. Pepsin sind. Das Apfelfprofilin Mal d 4 etwa verliert schon nach weniger als 10 s nach Pepsinbehandlung seine IgE-bindende Eigenschaft (Ma et al. 2006). Dies könnte auch die, generell als mild einzustufenden, oropharyngealen Symptome bei den Melonenallergikern erklären, bei denen Profilin als Majorallergen beschrieben worden war (Rodriguez-Perez et al. 2003). Die Zubereitung von Nahrungsmitteln beeinflusst zwar die Allergenität von Profilinen, am Beispiel von Sellerie wurde allerdings gezeigt, dass Kochen die IgE-Reaktivität nur herabsetzt, jedoch nicht zerstört (Ballmer-Weber et al. 2002). Es ließe sich spe-

kulieren, ob das Erhitzen IgE-reaktive Epitope des Sellerieprofilins nur kurzzeitig auflöst und das darauffolgende Abkühlen eine partielle Rückfaltung der Epitope ermöglicht. Auch in einem klinischen Fallbericht zu Litschiallergie waren die anaphylaktischen Reaktionen auf Profilin von frischen sowie konservierten Litschis vergleichbar. Dies wurde, nachdem Profilin das einzige nachweisbare Allergen war, auf die hohe Menge von Profilin in Litschis zurückgeführt (Santos u. Van Ree 2011).

In einer spanischen Studie wurden bei Gräserpollenallergikern mit Profilinsensibilisierung durch orale Provokation mit Mengen zwischen 0,074 und 740 µg gereinigtem Profilin aus Palmenpollen (Pho d 2) sowohl leichte als auch schwere Reaktionen (ab 7,4 µg Pho d 2) ausgelöst (Alvarado et al. 2014). Die Autoren betrachten daher eine hohe Gräserpollenexposition und daraus resultierende breite Gräserallergensensibilisierungen als Risikofaktor für eine Profilin-assoziierte Nahrungsmittelallergie, bei der im Einzelfall über die Schleimhaut genügend Allergene aufgenommen werden können, um nicht nur oropharyngeale, sondern auch schwerere Symptome zu induzieren.

3.10 Extraktauswahl zur spezifischen Immuntherapie

Patienten mit ausschließlicher Sensibilisierung gegen Pollen-Pan- bzw. Minorallergene – eine sehr seltene Konstellation – sind wahrscheinlich ungeeignet für eine allergenspezifische Immuntherapie (SIT). Vor der Extraktauswahl zur SIT sollte bei nachgewiesener Profilin- und/oder Polcalcinsensibilisierung zusätzlich das spezifische IgE gegen primäre Pollen-Majorallergene getestet werden (■ Abb. 3.4), um eine allergenspezifische Diagnose zu etablieren.

Inwieweit eine Pollen-SIT bei diesen Allergikern weniger Erfolg verspricht, ist bisher nur retrospektiv betrachtet (Schmid-Grendelmeier 2010), aber nicht prospektiv untersucht worden. Reagiert beispielsweise ein Patient im Hauttest (schwach) positiv auf Birkenpollen, ist jedoch nicht gegen das Majorallergen Bet v 1, sondern nur gegen das Birkenpollenprofilin Bet v 2 sensibilisiert, wird eine Birkenpollen-SIT wenig erfolgversprechend sein. Diese Konstellation beruht in unseren Breiten häufig auf einer Kreuzre-

aktion bei primärer Sensibilisierung auf die stärker in Gräserpollen exprimierten Profileline wie Phl p 12.

Um zusätzliche Kosten durch ungeeignete Extrakte zu vermeiden, werden in Österreich und in der Schweiz (aufgrund der wahrscheinlich höheren Profilinsensibilisierungsraten als in Deutschland) vor jeder SIT mit Pollenextrakten die Sensibilisierungen gegen die Panallergene Polcalcin und Profilin und bei positivem Befund auch gegen die fraglichen Pollen-Majorallergene ermittelt (Pfaar et al. 2014).

Bei multiplen Sensibilisierungen im Hauttest und/oder der spezifischen IgE-Bestimmung auf Pollenextrakte ist der Einfluss von Panallergenen zu berücksichtigen und eine molekülbasierte Diagnostik mit aufgereinigten natürlichen oder rekombinant produzierten Minor- und Majorallergenen sinnvoll (Schmid-Grendelmeier 2010).

Komponentendiagnostik zur Pollenextraktauswahl für die spezifische Immuntherapie bei Panallergensensibilisierungen

- Bet v 1 (Birkenpollen-Majorallergen: Sensibilisierungsmarker für Birken-, Hasel-, Erlen-, Buchen- und Eichenpollen) und Ole e 1 (Olivpollen-Majorallergen: Sensibilisierungsmarker für Eschenpollen)
- Phl p 1 und Phl p 5 (Gräserpollen-Majorallergene: Sensibilisierungsmarker für sämtliche Gräserpollen sowie Roggenpollen)
- Art v 1 (Beifuß-Majorallergen) und je nach Region Amb a 1 (*Ambrosia*-Majorallergen)

Fazit für den klinischen Alltag

Die Allergiediagnostik mit Pollenextrakten (Hauttest, spezifische IgE-Bestimmung) wird bei ca. 10–15 % der Pollenallergiker in Deutschland durch eine Sensibilisierung gegenüber Panallergenen (Profileline/Polcalcine) und deren Kreuzreaktivität erschwert. Dabei handelt es sich nicht um falsch positive, sondern um überwiegend klinisch irrelevante Sensibilisierungen/Kreuzreaktionen und im Einzelfall um klinisch relevante Reaktionen, z.B. nach Genuss profilinhaltiger Nahrungsmittel wie Melone, Tomate, Orange oder exotischen Früchten.

Mit Hilfe einer molekülbasierten Diagnostik und spezifischer IgE-Bestimmung gegen Polleneinzelallergene können Sensibilisierungen gegen wichtige Major- und Markerallergene gezielt ermittelt werden. Die resultierenden Sensibilisierungsmuster, deren klinische Relevanz sich an korrespondierenden Symptomen orientiert und im Zweifelsfall durch einen Provokationstest bestätigt werden sollte, erleichtern die Auswahl geeigneter Extrakte zur SIT bei Pollenallergikern.

Literatur

- Alvarado MI, Jimeno L, De La Torre F, Boissy P, Rivas B, Lazaro M, Barber D (2014) Profilin as a severe food allergen in allergic patients overexposed to grass pollen. *Allergy* 69:1610–1616
- Assarehzadegan MA, Amini A, Sankian M, Tehrani M, Jabbari F, Varasteh A (2010) Sal k 4, a new allergen of *Salsola kali*, is profilin: a predictive value of conserved conformational regions in cross-reactivity with other plant-derived profilins. *Biosci Biotechnol Biochem* 74:1441–1446
- Asturias JA, Ibarrola I, Fernandez J, Arilla MC, Gonzalez-Rioja R, Martinez A (2005) Pho d 2, a major allergen from date palm pollen, is a profilin: cloning, sequencing, and immunoglobulin E cross-reactivity with other profilins. *Clin Exp Allergy* 35:374–381
- Balla T (2013) Phosphoinositides: tiny lipids with giant impact on cell regulation. *Physiol Rev* 93:1019–1137
- Ballmer-Weber BK, Hoffmann A, Wutrich B, Luttkopf D, Pompei C, Wangorsch A, Kastner M, Vieths S (2002) Influence of food processing on the allergenicity of celery: DBPCFC with celery spice and cooked celery in patients with celery allergy. *Allergy* 57:228–235
- Barber D, de la Torre F, Feo F, Florido F, Guardia P, Moreno C, Quiralte J, Lombardero M, Villalba M, Salcedo G, Rodriguez R (2008) Understanding patient sensitization profiles in complex pollen areas: a molecular epidemiological study. *Allergy* 63:1550–1558
- Barderas R, Villalba M, Pascual CY, Batanero E, Rodriguez R (2004) Profilin (Che a 2) and polcalcin (Che a 3) are relevant allergens of *Chenopodium album* pollen: isolation, amino acid sequences, and immunologic properties. *J Allergy Clin Immunol* 113:1192–1198
- Casquete-Roman E, Rosado-Gil T, Postigo I, Guisantes JA, Fernandez M, Torres HE, Martinez-Quesada J (2012) Profilin cross-reactive panallergen causes latex sensitization in the pediatric population allergic to pollen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 109:215–219
- Focke M, Marth K, Valenta R (2009) Molecular composition and biological activity of commercial birch pollen allergen extracts. *Eur J Clin Invest* 39:429–436
- Hatzler L, Panetta V, Lau S, Wagner P, Bergmann RL, Illi S, Bergmann KE, Keil T, Hofmaier S, Rohrbach A, Bauer CP, Hoffman U, Forster J, Zepp F, Schuster A, Wahn U, Matricardi PM (2012) Molecular spreading and predictive value of preclinical IgE response to *Phleum pratense* in children with hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 130:894–901 (e5)
- Hauser M, Roulias A, Ferreira F, Egger M (2010) Panallergens and their impact on the allergic patient. *Allergy Asthma Clin Immunol* 6:1
- Hauser M, Wallner M, Ferreira F, Mahler V, Kleine-Tebbe J (2012) Das Konzept der Pollen-Panallergene: Profilin und Polcalcin. *Allergo J* 21:291–293
- Kleine-Tebbe J, Balmer-Weber B, Breiteneder H, Vieths S (2010) Bet v 1 und Homologe – Verursacher der Baumpollenallergie und birkenpollenassoziierter Kreuzreaktionen. *Allergo J* 19:462–464
- Kühn A, Radauer C, Swoboda I, Kleine-Tebbe J (2012) Molekulare Diagnostik der Fischallergie: Parvalbumine und andere Allergene. *Allergo J* 21:16–18
- Le LQ, Mahler V, Lorenz Y, Scheurer S, Biemelt S, Vieths S, Sonnewald U (2006) Reduced allergenicity of tomato fruits harvested from *Lyc e 1*-silenced transgenic tomato plants. *J Allergy Clin Immunol* 1180:1176–1183
- Ma Y, Zuidmeer L, Bohlé B, Bolhaar ST, Gadermaier G, Gonzalez-Mancebo E, Fernandez-Rivas M, Knulst AC, Himly M, Asero R, Ebner C, van Ree R, Ferreira F, Breiteneder H, Hoffmann-Sommergruber K (2006) Characterization of recombinant Mal d 4 and its application for component-resolved diagnosis of apple allergy. *Clin Exp Allergy* 36:1087–1096
- Magler I, Nuss D, Hauser M, Ferreira F, Brandstetter H (2010) Molecular metamorphosis in polcalcin allergens by EF-hand rearrangements and domain swapping. *FEBS J* 277:2598–2610
- Mirza O, Henriksen A, Ipsen H, Larsen JN, Wissenbach M, Spangfort MD, Gajhede M (2000) Dominant epitopes and allergic cross-reactivity: complex formation between a Fab fragment of a monoclonal murine IgG antibody and the major allergen from birch pollen Bet v 1. *J Immunol* 165:331–338
- Nouri HR, Sankian M, Vahedi F, Afsharzadeh D, Rouzbeh L, Moghadam M, Varasteh A (2012) Diagnosis of *Chenopodium album* allergy with a cocktail of recombinant allergens as a tool for component-resolved diagnosis. *Mol Biol Rep* 39:3169–3178
- Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P, Friedrichs F, Fuchs T, Hamelmann E, Hartwig-Bade D, Hering T, Huttegger I, Jung K, Klimek L, Kopp MV, Merk H, Rabe U, Saloga J, Schmid-Grendelmeier P, Schuster A, Schwerk N, Sitter H, Umpfenbach U, Wedi B, Wöhrl S, Worm M, Kleine-Tebbe J (2014) Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases – S2k Guideline of the German Society for Allergy and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGhNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society

Molekulare Allergiediagnostik

Kleine-Tebbe, J.; Jakob, T. (Hrsg.)

2015, XVII, 392 S. 692 Abb., 390 Abb. in Farbe.,

Hardcover

ISBN: 978-3-662-45220-2