

Jörg Kleine-Tebbe · Thilo Jakob *Hrsg.*

Molekulare Allergie- diagnostik

 Springer

Molekulare Allergiediagnostik

Jörg Kleine-Tebbe
Thilo Jakob
(Herausgeber)

Molekulare Allergiediagnostik

Herausgeber

PD Dr. Jörg Kleine-Tebbe
Allergie- und Asthma-Zentrum Westend
Praxis Hanf, Ackermann und Kleine-Tebbe
Berlin, Deutschland

Univ.-Prof. Dr. med. Thilo Jakob
Direktor der Klinik für Dermatologie und Allergologie
Universitätsklinikum Gießen u. Marburg, Standort Gießen
Gießen, Deutschland

ISBN 978-3-662-45220-2 ISBN 978-3-662-45221-9 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-662-45221-9

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie;
detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen.

Einbandabbildung: © daniel mathys/istock/Thinkstock
Umschlaggestaltung: deblik Berlin

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer-Verlag GmbH Berlin Heidelberg ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media
(www.springer.com)

Geleitwort

Unter dem Begriff „Molekulare Allergologie“ ist der Einsatz gereinigter Allergenmoleküle oder ihrer Fragmente (z. B. Peptide, Kohlenhydratseitenketten) für die Diagnostik und allergenspezifische Immuntherapie allergischer Erkrankungen sowie für mechanistische Untersuchungen zu verstehen. Der Schwerpunkt dieses Buches liegt dabei auf Labortests zur molekularen Allergiediagnostik und einer verständlichen und praxisorientierten Einführung in diese komplexe Thematik.

Ende der achtziger Jahre des vorigen Jahrhunderts wurden die ersten Allergene aus Hausstaubmilben und Birkenpollen kloniert und standen damit als hochreine rekombinante Proteine für die molekulare allergologische Forschung zur Verfügung. Das enorme Potenzial für die Grundlagenforschung ebenso wie für die Klinik wurde schnell erkannt: Inzwischen konnten mehr als 1000 Allergensequenzen identifiziert werden. Die Verfügbarkeit gereinigter Allergene hat der Allergologie insgesamt enorme Fortschritte beschert und bietet aktuell ein unschätzbares innovatives Potenzial für die Diagnose und Therapie allergischer Erkrankungen. Insbesondere sind hier folgende Anwendungsgebiete zu nennen:

- molekulare Studien zum Pathomechanismus von Typ-I-Allergien (IgE-vermittelte Soforttyp-Reaktionen),
- Analyse der B- und T-Zellepitope von Allergenen zur Optimierung der spezifischen Immuntherapie (SIT),
- Modellstudien zum Wirkmechanismus der SIT,
- Differenzierung zwischen klinisch hoch relevanten und weniger relevanten Allergenen aus einer Allergenquelle bzw. aus vergleichbaren Allergenfamilien unterschiedlicher Allergenquellen,
- Entwicklung von innovativen Immuntherapeutika mit exakt definierter Zusammensetzung und Allergendosis,
- potenzielle Entwicklung personalisierter Mischungen rekombinanter Allergene zur Immuntherapie.

Das am weitesten entwickelte Anwendungsgebiet ist sicherlich die molekulare Diagnostik mit Einzelallergenen, die in vielen Bereichen bereits Eingang in den klinischen Alltag gefunden hat. Sie ist daher besonders für den klinisch tätigen Allergologen von Interesse und steht im Mittelpunkt des hier vorliegenden Werkes.

Für den nicht primär mit Allergenforschung oder molekularer Diagnostik befassten Allergologen können die zahlreichen Publikationen zum Thema verwirrend sein: Welche klinischen Konsequenzen ergeben sich z. B. aus der IgE-Bindung an stark kreuzreaktive Minorallergene versus speziesspezifische Hauptallergene aus Pollen? Welche Handlungsempfehlungen für die SIT leiten sich daraus ab? Sind IgE-Antworten gegen kreuzreaktive Kohlenhydratpitope grundsätzlich als klinisch irrelevant einzustufen? Hat jeder Patient mit IgE gegen das Hauptallergen Ara h 2 aus der Erdnuss ein hohes Risiko für eine anaphylaktische Reaktion? Haben solche Patienten auch ein gleichermaßen hohes Risiko, auf besonders niedrige Erdnussmengen zu reagieren? Und: Wie gut ist die Evidenz, aufgrund derer solche Schlussfolgerungen gezogen und Empfehlungen abgeleitet werden?

Das vorliegende Buch nähert sich diesen Fragen durch eine sorgfältige und gut verständliche Aufarbeitung des molekular-allergologischen Hintergrundes, ohne dabei in eine Überinterpretation der häufig aufregenden wissenschaftlichen Resultate in diesem recht jungen Gebiet zu verfallen. Die Autoren sind renommierte Experten aus dem deutschsprachigen Raum, die die erforderlichen interdisziplinären Grundlagen schlüssig und anschaulich vermitteln.

Auch die Grenzen der serologischen IgE-Diagnostik mit Einzelallergenen werden klar umrissen: Jeder IgE-Test ist grundsätzlich ein Nachweis der Sensibilisierung im Sinne einer erhöhten Allergiebereitschaft und kein Allergietest. Dies ändert sich auch durch die Verwendung von Allergenkomponenten nicht, sodass die Leitlinien und Grundregeln der Allergiediagnostik selbstverständlich weiterhin gültig bleiben.

Den Herausgebern ist es mit dem vorliegenden Buch sehr gut gelungen, das Gebiet der molekularen Allergiediagnostik einer breiteren Leserschaft zu erschließen und damit auch den Weg zu einer verstärkten Anwendung in der klinischen Praxis zu erleichtern.

Stefan Vieths

Langen, im Juli 2015

Vorwort

Molekulare Allergologie – vom Forschungsthema zur innovativen Allergiediagnostik

Die Allergologie – das Erkennen und Behandeln allergischer Erkrankungen – gilt hierzulande als Querschnittsfach. Reaktionsmuster der Soforttypallergie betreffen viele Organe und sämtliche Altersstufen. Ihr prinzipielles Verständnis benötigt fächerübergreifendes Konzept- und Detailwissen: Naturwissenschaftliche Grundlagen, ärztliche Detektivarbeit und klinische Erfahrung reichen sich hier die Hand. Erfolgreich betriebene Allergologie berücksichtigt immer den ganzen Menschen, sucht individuelle Lösungen und erfordert eine sprechende Medizin.

Der rasche Fortschritt der modernen Allergenforschung hat Bewegung in das medizinisch vielfältige Fachgebiet gebracht. Grundlagen- und klinische Forschung haben mit gereinigten und künstlich hergestellten (rekombinanten) Allergenen wichtige Reagenzien erhalten, mit denen interdisziplinär neue Fragestellungen in der Allergologie bearbeitet und alte Probleme überraschend einfach gelöst werden können.

Das vorliegende Buch zur molekularen Allergologie fasst für Sie die wesentlichen Entwicklungen der letzten Jahre zusammen. Im ersten Abschnitt werden Ihnen exemplarisch unterschiedliche pflanzliche Proteinfamilien und verwandte (strukturähnliche) Allergene vorgestellt, wie z. B. die Bet v 1-Homologen/PR-10-Proteine, Profiline, Polcalcine, Lipid-Transfer-Proteine oder Speicherproteine. Dazu werden tierische Allergene aus den Familien der Lipokaline, Albumine und Ca⁺⁺-bindenden Proteine eingeführt. So wird die biologische Definition wichtiger Allergenquellen (z. B. Pollen, Milben, Säugetiere, Schimmelpilze oder Nahrungsmittel) durch eine molekulare Dimension ergänzt: Schließlich kommt es auf die Inhaltsstoffe an, die eigentlichen Allergene!

Der zweite Abschnitt befasst sich mit den Methoden der Immunglobulin-E- (IgE-)Bestimmung zur Allgenerkennung: Einzelbestimmungen im Singleplex- oder Allergenscreening im Multiplex-Verfahren. Welcher Diagnostiktyp sind Sie? Jäger oder Sammler? Einzelallergene verbessern vor allem die Treffsicherheit von IgE-Bestimmungen, deren Testvarianten ausführlich erläutert werden. Grundlegende diagnostische Spielregeln bleiben auch zukünftig bestehen: Positive IgE-Tests sind nur bei korrespondierenden Beschwerden klinisch bedeutsam. So behalten individuelle Anamnese, objektivierbare Provokationstests und ärztliche Interpretation ihre zentrale Bedeutung für die Allergiediagnostik. Letztlich ermittelt der Arzt die klinische Relevanz der Allergiebefunde und nicht der Test.

Der dritte Abschnitt widmet sich der molekularen Allergiediagnostik im klinischen Alltag. Wie werden Symptome schlüssig gedeutet und individuelle Reaktionsmuster richtig erkannt? Wie lässt sich die Treffsicherheit der Allergiediagnostik wirksam steigern? Die molekulare Allergologie zeigt andere Wege auf, sie beginnt schon „im Kopf“ („think molecular“) und nutzt neue Testoptionen. Anhand unterschiedlicher Allergenquellen (z. B. Baum-, Gräser-, Kräuterpollen, Insektengifte, Schalenfrüchte, Erdnuss, Fisch, Hausstaubmilben etc.) werden der Nutzen und die Grenzen einer molekularen Allergiediagnostik erörtert. Der letzte Abschnitt stellt zukünftige Anwendungen der molekularen Allergologie vor, wie die Entwicklung rekombinanter Allergenvakzine oder hypoallergener Nahrungsmittel.

Die molekulare Allergologie ist ein aufregendes und sich rasch entwickelndes Feld, das sich vom kleinteiligen Forschungsschwerpunkt zum unentbehrlichen Wissensgebiet gemausert hat – besonders bei diagnostischen Fragen zur klinischen Allergologie. Wir hoffen, dass es den Autoren mit dem vorliegenden Buch gelingt, Sie für diese junge Disziplin zu begeistern und Ihnen wertvolle Hinweise für die Umsetzung in der klinischen Routine zu liefern. Ein besseres Verständnis und die erfolgreiche Anwendung der molekularen Allergologie können Ihnen wichtige Impulse für den praktischen Alltag geben. Eine gezieltere spezifische Allergiediagnostik wird Ihnen helfen, die Beratung und Versorgung Ihrer allergischen Patienten in Zukunft zu verbessern.

Jörg Kleine-Tebbe und Thilo Jakob

Berlin und Freiburg/Gießen, im August 2015

Danksagung

Zuallererst danken wir aufrichtig sämtlichen Autoren, ausnahmslos forschungsaktive Naturwissenschaftler und Ärzte aus dem deutschen Sprachraum und allesamt echte Experten der Molekularen Allergologie. Ihr detailliertes Wissen, ihr Enthusiasmus und ihre Publikationserfahrung waren essenziell für dieses Teamprojekt. Das Ziel, dem weltweit ersten Fachbuch zur Molekularen Allergologie zur Premiere zu verhelfen, konnte nur durch die langjährige Erfahrung sämtlicher Autoren auf ihren Spezialgebieten erreicht werden – die professionell geschriebenen Kapitel spiegeln das eindrucksvoll wider.

Offen gesagt haben viele Inhalte eine mehrjährige Entwicklung durchlaufen: Die meisten Kapitel wurden bereits in einem früheren Stadium im *Allergo Journal (International)* veröffentlicht und nun für das vorliegende Buch überarbeitet, aktualisiert und erweitert. Hier gebühren Marion Weber, Sebastian Lux und Markus Seidl vom Urban & Vogel Verlag bei Springer Medizin ganz besonderer Dank für ihre uneingeschränkte Unterstützung und liebevolle Gestaltung der seit 2010 gestarteten Artikelserie „Im Fokus: Molekulare Allergologie“, späterer Kristallisationspunkt für das vorliegende Buch.

In Zeiten des globalen Datenaustausches bekommen internationale Wissensnetzwerke einen herausragenden Stellenwert: Nur durch den langjährigen Kontakt zu visionären Allergologen und europäischen Wissenschaftlern von Weltrang wie Rudolf Valenta, Begründer der molekularen Allergologie, Adriano Mari, Initiator der weltweit größten Allergen-Datenbank Allergome, Jonas Lidholm als hochproduktivem Molekularbiologen in Forschung und Entwicklung für die Industrie, Ronald van Ree mit seinen multinationalen, zukunftsweisenden Forschungsprojekten, und vielen anderen waren Herausgeber und Autoren in der Lage, das rasante Tempo dieser jungen Disziplin aufzunehmen und die aktuelle Entwicklung mitzugestalten. Allen Pionieren und Enthusiasten der modernen Molekularen Allergologie sei hiermit aufrichtig gedankt, auch im Namen sämtlicher Autoren.

Wir, die Herausgeber, wollen nicht versäumen, unseren langjährigen Mentoren und Kollegen im In- und Ausland zu danken, die durch ihre fachliche Kompetenz und persönliche Integrität unsere berufliche Leidenschaft für die klinische und speziell die Molekulare Allergologie maßgeblich unterstützt haben. Besonders bedanken möchten wir uns bei unseren Kolleg(inn)en und Mitarbeiter(inne)n der Klinik für Dermatologie und der Forschergruppe Allergologie am Universitätsklinikum Freiburg und im Allergie- und Asthma-Zentrum Westend in Berlin. Durch den regelmäßigen fachlichen und kollegialen Austausch mit ihnen haben viele wichtige Aspekte zum theoretischen Verständnis und praktischen Umgang mit der Molekularen Allergologie Eingang in unser Buch gefunden.

Jedes Buchprojekt hat seinen Preis – die Zeit für und Konzentration auf fachliche Inhalte fehlt manchmal an anderen Enden. Unseren Familien, insbesondere unseren Ehefrauen, Uta Bella Zielke, Berlin, und Virginia Jakob, Freiburg, sind wir daher außerordentlich dankbar für ihre Geduld und Unterstützung. Unser Dank gilt ebenso den Mitarbeiter(inne)n des Springer-Verlags, insbesondere Herrn Dr. Klaus Richter, Herrn Willi Bischoff und Frau Eva Schoeler, sowie Frau Anne Strohbach von le-tex publishing services, für die Umsetzung

des ambitionierten Konzeptes. Schließlich gebührt unser besonderer Dank Frau Heidrun Schoeler für das professionelle Lektorat und Frau Stephanie Hofmaier für die akribische Korrektur der Druckfahnen. Beide haben durch ihre Begeisterungsfähigkeit und Einsatzfreude wesentlich dazu beigetragen, dass dieses Buch in Rekordzeit veröffentlicht werden konnte.

Jörg Kleine-Tebbe und Thilo Jakob

Inhaltsverzeichnis

	Autorenverzeichnis	XIV
1	Einführung in die molekulare Allergologie: Proteinfamilien, Datenbanken und potenzieller Nutzen	1
	<i>J. Kleine-Tebbe, M. Ollert, C. Radauer, T. Jakob</i>	
A	Abschnitt A: Proteinfamilien und Verwandtschaften	
2	Bet v 1 und Homologe: Verursacher der Baumpollenallergie und Birkenpollen-assoziiierter Kreuzreaktionen	15
	<i>J. Kleine-Tebbe, B. Ballmer-Weber, H. Breiteneder, S. Vieths</i>	
3	Das Konzept der Pollen-Panallergene: Profilin und Polcalcine	33
	<i>M. Wallner, F. Ferreira, H. Hofer, M. Hauser, V. Mahler, J. Kleine-Tebbe</i>	
4	Stabile pflanzliche Nahrungsmittelallergene I: Lipid-Transfer-Proteine	45
	<i>A. Petersen, J. Kleine-Tebbe, S. Scheurer</i>	
5	Stabile pflanzliche Nahrungsmittelallergene II: Speicherproteine	61
	<i>C. Radauer, J. Kleine-Tebbe, K. Beyer</i>	
6	Kreuzreaktive Kohlenhydratepitope – diagnostische und klinische Bedeutung	73
	<i>U. Jappe, M. Raulf</i>	
B	Abschnitt B: Testsysteme, Singleplex-Analyse, Multiplex-Analyse	
7	Molekulare Allergiediagnostik mit IgE-Einzelbestimmungen (Singleplex): Methodische und praktische Aspekte	91
	<i>J. Kleine-Tebbe, T. Jakob</i>	
8	„Spiking“ mit rekombinanten Einzelallergenen zur Verbesserung von Allergenextrakten	139
	<i>J. Huss-Marp, M. Raulf, T. Jakob</i>	
9	Molekulare Allergiediagnostik im Multiplex-Verfahren	149
	<i>T. Jakob, P. Forstenlechner, P. Matricardi, J. Kleine-Tebbe</i>	

C Abschnitt C: Molekulare Allergiediagnostik im klinischen Alltag

10	Markerallergene und Panallergene bei Baum- und Gräserpollenallergie177	<i>K. Gangl, V. Niederberger, R. Valenta, A. Nandy</i>
11	Markerallergene von Kräuterpollen: diagnostischer Nutzen im klinischen Alltag193	<i>G. Gadermaier, T. Stemeseder, W. Hemmer, T. Hawranek</i>
12	Molekulare Diagnostik bei Erdnussallergie205	<i>L. Lange, K. Beyer, J. Kleine-Tebbe</i>
13	Molekulare Diagnostik bei Allergie gegen Schalenfrüchte217	<i>L. Lange, K. Beyer, J. Kleine-Tebbe</i>
14	Molekulare Diagnostik der Gemüse- und Fruchallergie229	<i>B. K. Ballmer-Weber, K. Hoffmann-Sommergruber</i>
15	Molekulare Diagnostik bei nahrungsmittelabhängiger anstrengungsinduzierter Anaphylaxie245	<i>S. C. Hofmann, T. Jakob</i>
16	Optimierte Diagnostik der Insektengiftallergie durch rekombinante Allergene257	<i>T. Jakob, S. Blank, E. Spillner</i>
17	Molekulare Diagnostik bei Allergie gegen Säugetiere277	<i>C. Hilger, J. Kleine-Tebbe</i>
18	Extrakt-basierte und molekulare Diagnostik bei Fischallergie291	<i>A. Kühn, C. Radauer, I. Swoboda, J. Kleine-Tebbe</i>
19	Allergene der Hausstaubmilbe und Diagnostik der Hausstaubmilbenallergie303	<i>S. Vrtala, S. Kull, J. Kleine-Tebbe</i>
20	Allergien auf Schaben, Zecken, Vorratsmilben und andere Gliederfüßer: molekulare Aspekte315	<i>C. Hilger, A. Kuehn, M. Raulf, T. Jakob</i>
21	Schimmelpilzallergene und ihr Stellenwert in der molekularen Allergiediagnostik329	<i>S. Kespohl, M. Raulf</i>
22	Latexallergene: Sensibilisierungsquellen und Einzelallergene339	<i>M. Raulf, H.-P. Rihs</i>

D	Abschnitt D: Designer-Allergene, Hypoallergene, Fusionsallergene	
23	Rekombinante Allergene in der spezifischen Immuntherapie	349
	<i>A. Nandy, D. Häfner, S. Klysner</i>	
24	Definition und Design hypoallergener Nahrungsmittel	361
	<i>V. Mahler</i>	
	Serviceteil	379
	Stichwortverzeichnis	380

Autorenverzeichnis

Prof. Dr. med. Barbara Ballmer-Weber

Universitätsspital Zürich
Abteilung für Dermatologie
Gloriastrasse 31
8091 Zurich
Schweiz
barbara.ballmer@usz.ch

Prof. Dr. med. Jens Malte Baron

Uniklinik RWTH Aachen
Klinik für Dermatologie und Allergologie -
Hautklinik
Pauwelsstraße 30
52074 Aachen
jbaron@ukaachen.de

Prof. Dr. med. Kirsten Beyer

Klinik für Pädiatrie, m.S. Pneumologie und
Immunologie
Virchow-Klinikum, Charité - Universitätsmedizin
Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
kirsten.beyer@charite.de

Dr. rer. nat. Simon Blank

Zentrum für Allergie und Umwelt (ZAUM)
Technische Universität und Helmholtz Zentrum
München
Ingolstädter Landstraße 1
85764 München
simon.blank@tum.de

Prof. Dr. rer. nat. Heimo Breiteneder

Institut für Pathophysiologie und
Allergieforschung
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien
Österreich
heimo.breiteneder@meduniwien.ac.at

Univ. Prof. Dr. rer. nat. Fatima Ferreira-Briza

Fachbereich Molekulare Biologie
Universität Salzburg
Hellbrunnerstraße 34
5020 Salzburg
Österreich
fatima.ferreira@sbg.ac.at

Mag. Peter Forstenlechner

Phadia Austria GmbH
Donau-City-Straße 1
1220 Wien
Österreich
peter.forstenlechner@thermofisher.com

Dr. rer. nat. Gabriele Gadermaier

Fachbereich Molekulare Biologie, CD Labor für
Biosimilar Charakterisierung
Universität Salzburg
Hellbrunnerstraße 34
5020 Salzburg
Österreich
Gabriele.Gadermaier@sbg.ac.at

DDr. med. Katharina Gangl

Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und
Ohrenkrankheiten
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien
Österreich
katharina.gangl@meduniwien.ac.at

PD Dr. med. Dietrich Häfner

Allergopharma GmbH & Co. KG
Hermann-Körner-Straße 52
21465 Reinbek
dietrich.haefner@allergopharma.com

Dr. rer. nat. Michael Hauser

Fachbereich Molekulare Biologie
 Universität Salzburg
 Hellbrunnerstraße 34
 5020 Salzburg
 Österreich
michael.hauser@mynet.at

OA Dr. med. Thomas Hawranek

Universitätsklinik für Dermatologie
 Paracelsus Medizinische Universität Salzburg
 Müllner Hauptstraße 48
 5020 Salzburg
 Österreich
t.hawranek@salk.at

Univ. Doz. Dr. phil. Wolfgang Hemmer

FAZ, Floridsdorfer Allergiezentrum
 Frank Jonas Platz 8/6
 1210 Wien
 Österreich
hemmer@faz.at

Dr. rer. nat. Christiane Hilger

Department of Infection & Immunity
 Luxembourg Institute of Health
 Rue Henri Koch 29
 4354 Esch-sur-Alzette
 Luxemburg
christiane.hilger@lih.lu

Heidi Hofer

Fachbereich Molekulare Biologie
 Universität Salzburg
 Hellbrunnerstraße 34
 5020 Salzburg
 Österreich
heidi.hofer@stud.sbg.ac.at

Univ.-Doz.Dr. rer. nat. Karin Hoffmann-Sommergruber

Institut für Pathophysiologie und
 Allergieforschung
 Medizinische Universität Wien
 Währinger Gürtel 18-20
 1090 Wien
 Österreich
karin.hoffmann@meduniwien.ac.at

PD Dr. med. Silke C. Hofmann

Zentrum für Dermatologie, Allergologie und
 Dermatochirurgie
 HELIOS Klinikum Wuppertal, Universität Witten/
 Herdecke
 Heusnerstraße 40
 42283 Wuppertal
silke.hofmann@helios-kliniken.de

Prof. Dr. med. Johannes Huss-Marp

Therapeutic Area Dermatology
 AbbVie Deutschland GmbH & Co KG
 Mainzer Straße 81
 65189 Wiesbaden
johannes.huss-marp@abbvie.com

Univ.-Prof. Dr. med. Thilo Jakob

Klinik für Dermatologie und Allergologie
 Universitätsklinikum Gießen und Marburg
 Standort Gießen
 Gaffkystraße 14
 35385 Gießen
thilo.jakob@uk-gm.de

Prof. Dr. med. Uta Jappe

Forschungszentrum Borstel
 Klinik für Dermatologie, Allergologie und
 Venerologie der Universität zu Lübeck
 Parkallee 22a
 23845 Borstel
ujappe@fz-borstel.de

Dr. rer. nat. Sabine Kespohl

Ruhr-Universität Bochum
 Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der
 Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IPA)
 Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
 44789 Bochum
kespohl@ipa-dguv.de

PD Dr. med. Jörg Kleine-Tebbe

Allergie- und Asthma-Zentrum Westend
 Praxis Hanf, Ackermann u. Kleine-Tebbe
 Spandauer Damm 130, Haus 9
 14050 Berlin
kleine-tebbe@allergie-experten.de

Dr. rer. nat. Steen Klynsner, Ph. D.

Allergopharma GmbH & Co. KG
Hermann-Körner-Straße 52
21465 Reinbek
steen.klynsner@allergopharma.com

Dr. rer. nat. Annette Kühn

Department of Infection & Immunity
Luxembourg Institute of Health
Rue Henri Koch 29
4354 Esch-sur-Alzette
Luxemburg
annette.kuehn@lih.lu

Dr. med. Skadi Kull

Forschungsgruppe Klinische und Molekulare
Allergologie
Forschungszentrum Borstel
Parkallee 22a
23845 Borstel
skull@fz-borstel.de

Dr. med. Lars Lange

Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin
St. Marien-Hospital
Robert-Koch-Straße 1
53115 Bonn
lars.lange@marien-hospital-bonn.de

Prof. Dr. med. Vera Mahler

Allergieabteilung der Hautklinik
Universitätsklinikum Erlangen
Ulmenweg 18
91054 Erlangen
Vera.Mahler@uk-erlangen.de

PD Dr. med. Paolo Matricardi

Klinik für Pädiatrie, m.S. Pneumologie
und Immunologie
Virchow-Klinikum, Charité -
Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
paolo.matricardi@charite.de

Dr. rer. nat. Andreas Nandy

Allergopharma GmbH & Co. KG
Hermann-Körner-Straße 52
21465 Reinbek
andreas.nandy@allergopharma.com

Univ.-Prof. Dr. Verena Niederberger

Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und
Ohrenkrankheiten
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien
Österreich
verena.niederberger@meduniwien.ac.at

Prof. Dr. med. Markus Ollert

Department of Infection & Immunity, Laboratory
of Immunogenetics and Allergology
Luxembourg Institute of Health
Val Fleuri 84
1526 Luxembourg
Luxemburg
markus.ollert@lih.lu

Prof. Dr. rer. nat. Arnd Petersen

Forschungszentrum Borstel
Parkallee 26
23845 Borstel
apetersen@fz-borstel.de

Dr. rer. nat. Christian Radauer

Institut für Pathophysiologie und
Allergieforschung
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien
Österreich
christian.radauer@meduniwien.ac.at

Prof. Dr. rer. nat. Monika Raulf

Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der
Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IPA)
Ruhr-Universität Bochum
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
44789 Bochum
raulf@ipa-dguv.de

Dr. rer. nat. Hans-Peter Rihs

Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der
Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IPA)
Ruhr-Universität Bochum
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
44789 Bochum
Rihs@ipa-dguv.de

Dr. rer. nat. Stephan Scheurer

Paul-Ehrlich-Institut
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische
Arzneimittel, Molekulare Allergologie
Paul-Ehrlich-Str. 51-56
63225 Langen
Stephan.Scheurer@pei.de

Prof. Dr. rer. nat. Edzard Spillner

Immunological Engineering
Department of Engineering, Aarhus University
Gustav Wieds Vej 10
8000 Aarhus C
Dänemark
e.spillner@eng.au.dk

Teresa Stemeseder, MSc

Fachbereich Molekulare Biologie
Universität Salzburg
Hellbrunnerstraße 34
5020 Salzburg
Österreich
teresa.stemeseder@sbg.ac.at

Univ.Doz. Dr. rer. nat. Ines Swoboda

FH Campus Wien
Fachbereich Biotechnologie
Helmut-Qualtinger-Gasse 2
1030 Wien
Österreich
ines.swoboda@fh-campuswien.ac.at

Univ.-Prof. Dr. med. Rudolf Valenta

Institut für Pathophysiologie und
Allergieforschung
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien
Österreich
rudolf.valenta@meduniwien.ac.at

Prof. Dr. rer. nat. Stefan Vieths

Paul-Ehrlich-Institut
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische
Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Straße 51-59
63225 Langen
Stefan.Vieths@pei.de

Prof. Dr. rer. nat. Susanne Vrtala

Institut für Pathophysiologie und
Allergieforschung
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien
Österreich
susanne.vrtala@meduniwien.ac.at

Dr. rer. nat. Michael Wallner

Fachbereich Molekulare Biologie
Universität Salzburg
Hellbrunnerstraße 34
5020 Salzburg
Österreich
michael.wallner@sbg.ac.at

Einführung in die molekulare Allergologie: Proteinfamilien, Datenbanken und potenzieller Nutzen

J. Kleine-Tebbe, M. Ollert, C. Radauer, T. Jakob

- 1.1 Zeitalter der molekularen Allergologie – 2
- 1.2 Soforttypallergene und ihre Namen – 3
- 1.3 Von der Sequenz zur Struktur – vom T-Zell- zum Antikörperepitop – 3
- 1.4 Proteinfamilien und Verwandtschaft der Typ-I-Allergene – 5
- 1.5 Datenbanken für Klinik und Forschung – 5
- 1.6 Potenzieller Einsatz von Einzelallergenen – 8
 - 1.6.1 Quantifizierung von Allergenen in Extrakten – 8
 - 1.6.2 Molekulare Epidemiologie – 9
 - 1.6.3 Diagnostik mit Einzelallergenen – 9
- 1.7 Möglichkeiten und Grenzen der Interpretation – 10
- 1.8 Immuntherapie und Einzelallergene – 11
- 1.9 Innovationsschub durch molekulare Allergologie – 11
- Literatur – 12

Der Beitrag basiert auf einer Publikation, die 2010 im *Allergo Journal* erschienen ist (Kleine-Tebbe J, Ollert M, Jakob T: Molekulare Allergologie: Nomenklatur, Proteinfamilien, Datenbanken und potenzieller Nutzen. *Allergo J* 2010; 19: 390–394) und nun als Buchkapitel aktualisiert und erweitert wurde.

Zum Einstieg

Die Fortschritte der modernen Allergenforschung haben unser aktuelles Allergieverständnis verändert. Dies betrifft besonders Reaktionen und Erkrankungen, die durch Immunglobulin E (IgE) vermittelt werden. Die bisherige, vorwiegend biologische Zuordnung der Allergenquellen – Pollen, Milben, Tierepithelien, Schimmelpilzsporen, Nahrungsmittel oder Insektengifte – wird zunehmend durch eine molekulare Betrachtung der einzelnen Allergene, ihrer molekularen Strukturen und ihrer Zugehörigkeit zu Proteinfamilien ergänzt. Die molekulare Allergologie ermöglicht eine empfindlichere und präzisere allergologische Diagnostik und erfasst individuelle Sensibilisierungsmuster. Dadurch können Kreuzsensibilisierungen, Markersensibilisierungen und prognostisch wichtige Sensibilisierungen gegen Risikoallergene im Detail betrachtet werden.

In diesem Kapitel werden zunächst die Nomenklatur der Soforttypallergene und die Systematik der molekularen Allergologie vorgestellt. Die Prinzipien der Proteinverwandtschaft und der Nutzen verfügbarer Allergendatenbanken werden erörtert, der Einsatz dieser Methoden in der molekularen Epidemiologie und der Allergiediagnostik skizziert und schließlich der Mehrwert und die Interpretationsgrenzen der molekularen Allergologie betrachtet. Die molekulare Allergologie hat dem gesamten Fach bereits wichtige Impulse geben und wird auch in Zukunft die Diagnostik allergischer, IgE-vermittelter Reaktionen und Erkrankungen nachhaltig beeinflussen.

1.1 Zeitalter der molekularen Allergologie

Dank proteinbiochemischer und molekularbiologischer Fortschritte wurden in den vergangenen 30 Jahren die wichtigsten Allergene identifiziert, die IgE-vermittelte Soforttypreaktionen und atopische Erkrankungen auslösen. Die Allergenkunde, bisher überwiegend ausgerichtet an der biologischen Verwandtschaft der Allergenquellen (z. B. Pflanzen-, Milben-, Säugetierspezies), erhielt so eine molekulare Dimension und neue Begriffe (► Minilexikon). Die moderne Allergenforschung schafft damit Grundlagen für eine verbesserte Allergiediagnostik und -therapie, die unsere bisherigen allergologischen Instrumente erfolgreich ergänzen und erneuern.

Minilexikon der molekularen Allergologie

Allergen (auch Einzelallergen oder Allergenkomponente) – Molekül (Protein, z. B. Majorallergen Bet v 1 der Birkenpollen, selten Kohlenhydratanteil), das eine allergische Immunreaktion auslösen kann

Allergenextrakt – Mischung allergener und nichtallergener Komponenten, die aus der Allergenquelle (z. B. Birkenpollen) extrahiert wurden

Allergennomenklatur – internationale Vereinbarung zur Bezeichnung (Namen) der Allergene

Allergenquelle – biologische Spezies, die (Einzel-)Allergene produziert und in die Umwelt abgibt

CRD – Component-Resolved Diagnostic (Allergiediagnostik mit Einzelallergenen)

Epitop – Bindungsstelle (für Antikörper)

Isoallergen – Allergenvariante mit ähnlicher Aminosäuresequenz (>67 % Identität)

Lineares Epitop – Peptidabschnitt, der von einem Antikörper oder einem T-Zell-Rezeptor gebunden werden kann

Konformationsepitop – diskontinuierliche, strukturabhängige Bindungsstelle für Antikörper

Kreuzreaktion – ähnlichkeitsbedingte, immunologische Reaktion mit Molekülstrukturen, die nicht für die ursprüngliche Sensibilisierung verantwortlich waren

Majorallergen – Allergen, das bei $\geq 50\%$ der betreffenden Allergiker IgE bindet

Minorallergen – Allergen, das bei $< 50\%$ der betreffenden Allergiker IgE bindet

Multiplex-Test – Test der In-vitro-Diagnostik mit paralleler Bestimmung von Antikörpern (z. B. IgE) gegen zahlreiche (Einzel-)Allergene

Panallergen – ubiquitär oder in vielen Allergenquellen vorkommendes, meist stark konserviertes (evolutionär wenig verändertes) Allergen

Proteinfamilie – auf ähnlicher Sequenz und Struktur beruhende Verwandtschaft von Proteinen

Rekombinant – mit Hilfe von gentechnisch veränderten (Mikro-)Organismen hergestellt

Rekombinantes Allergen – häufig in *Escherichia coli* hergestelltes, allergenes Protein ohne die bei nativen Allergenen vorkommenden Modifikationen (z. B. Kohlehydratseitenketten)

Sequenzepitop – auf einer kontinuierlichen Peptidsequenz beruhende Bindungsstelle

Singleplex-Test – Test der In-vitro-Diagnostik (z. B. Antikörpertest) gegen ein Allergen

Spezies-spezifisch – Allergen oder anderes Merkmal, das nur in einer biologischen Art (Spezies) vorkommt

■ **Tab. 1.1** Allergennomenklatur: Bezeichnung der Allergene am Beispiel von rBet v 1.0102, einem Majorallergen der Birke (*Betula verrucosa*)

Abkürzung	Voller Begriff	Erläuterung
n	natürlich	Aus der Allergenquelle gewonnen (= aufgereinigt)
r	rekombinant	In Mikroorganismen, z. B. Bakterien hergestellt
Bet	<i>Betula</i>	Die ersten 3–4 Buchstaben der Gattung (Genus)
v	<i>verrucosa</i>	Die ersten 1–2 Buchstaben der Art (Spezies)
1	Allergennummerierung	Reihenfolge der Erstbeschreibung des Allergens
.01	Isoallergennummerierung	Verschiedene Sequenzen eines Allergens mit > 67 % Sequenzidentität werden als Isoallergene bezeichnet
02	Variantennummerierung	Verschiedene Sequenzen mit > 90 % Sequenzidentität werden als Varianten bezeichnet

1.2 Soforttypallergene und ihre Namen

Bereits in den 1980er Jahren wurde für die ersten aufgereinigten Proteinallergene eine systematische Namensgebung vorgeschlagen und eine Allergennomenklatur entwickelt (Marsh et al. 1986); verantwortlich ist das „Allergen Nomenclature Sub-committee“ (► www.allergen.org) unter der Schirmherrschaft der „International Union of Immunological Societies“ (IUIS, ► www.iuisonline.org) und der „World Health Organisation“ (WHO, ► www.who.int).

Die offizielle Nomenklatur (Chapman 2004, 2008; King et al. 1995, Radauer et al. 2014) orientiert sich an der Allergenquelle, verwendet Abkürzungen der lateinischen Spezies und eine Nummerierung anhand der Reihenfolge ihrer Entdeckung (■ Tab. 1.1); z. B. Bet v 1 als Majorallergen der Warzenbirke (*Betula verrucosa*). Die Nomenklatur berücksichtigt auch Isoallergene und Allergenvarianten, Allergen-kodierende Gene, mRNA und cDNA sowie allergene Peptide rekombinanten oder synthetischen Ursprungs, sowohl in ursprünglicher als auch in modifizierter Form. Daten zu neuen Allergenen oder zugehörigen Molekülen werden sorgfältig geprüft, bevor sie ihren Namen erhalten und in die offizielle Liste der Allergene aufgenommen werden (► www.allergen.org).

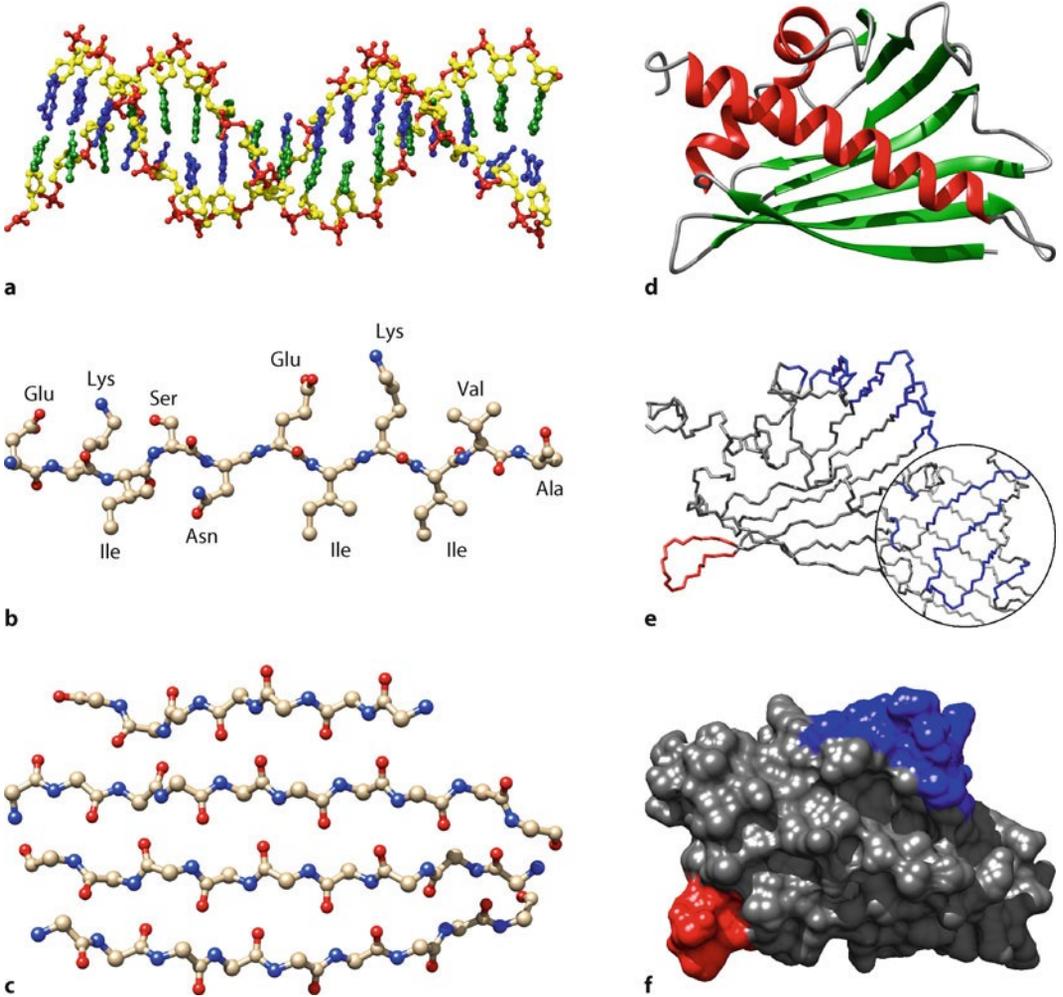
1.3 Von der Sequenz zur Struktur – vom T-Zell- zum Antikörperepitop

Wie andere Proteine wird jedes Allergen mit seinen natürlichen Varianten durch zugehörige Gene kodiert.

Die resultierende Aminosäuresequenz (Primärstruktur) bedingt durch ihre physikochemischen Eigenschaften eine Faltung und räumliche Anordnung der Polypeptidkette (■ Abb. 1.1): z. B. α -Helix, β -Faltblatt, β -Schleife (Sekundärstruktur). Hierdurch wird die dreidimensionale Proteinstruktur festgelegt (Tertiärstruktur). Zusätzlich können sich mehrere einzelne Proteine zu größeren Komplexen zusammenlagern (Quartärstruktur). Allergenmoleküle oder -fragmente entsprechen in ihrem Aufbau der generellen Strukturhierarchie von Proteinen.

Hierarchie der Proteinstruktur: vom Peptid zum Proteinkomplex

- **Primärstruktur:** Aminosäuresequenz, lineares Peptid
- **Sekundärstruktur:** Faltung der Polypeptidkette in regelmäßige Teilstrukturen (z. B. α -Helix, β -Faltblatt)
- **Tertiärstruktur:** dreidimensionale Struktur einer Polypeptidkette



▣ **Abb. 1.1a–f** Vom Gen zum Epitop. **a** Struktur der DNA-Doppelhelix (*rot*: Phosphat, *gelb*: Deoxyribose, *grün* und *blau*: Basen), **b** Primärstruktur einer Polypeptidkette, **c** regelmäßige Faltung der Polypeptidkette in eine Sekundärstruktur am Beispiel des β -Faltblatts von Bet v 1. Die Moleküle in **b** und **c** sind nach Atomtyp eingefärbt (*grau*: Kohlenstoff, *rot*: Sauerstoff, *blau*: Stickstoff). **d–f** Tertiärstruktur von Bet v 1: **d** Bändermodell zur Verdeutlichung der Sekundärstrukturelemente (*rot*: α -Helix, *grün*: β -Faltblatt), **e** Polypeptidkette (ohne Seitenketten) mit 2 möglichen Epitopen (*rot*: lineares Epitop, *blau*: Konformationsepitop mit Draufsicht in Kreis), **f** Oberfläche von Bet v 1 mit Hervorhebung derselben Epitope wie in **e**

▣ **Quartärstruktur:** komplexe Struktur aus mehreren (identischen oder unterschiedlichen) Polypeptidketten (= Untereinheiten), z.B. Ara h 1-Trimer

Während T-Zellen ausschließlich kurze lineare Peptide (lineare Peptidepitope) nach ihrer Prozessierung durch Antigen-präsentierende Zellen

erkennen, binden Antikörper vorwiegend **Konformationsepitope**. Diese werden von mehreren einzelnen Aminosäuren oder kurzen Peptiden gebildet, die in der Aminosäuresequenz an nicht-benachbarten Stellen liegen und nur bei korrekter Faltung des Proteins in zueinander benachbarte Positionen auf der Oberfläche des Proteins gelangen (daher auch als **diskontinuierliche Epitope** bezeichnet; ▣ Abb. 1.1e, f).

1.4 Proteinfamilien und Verwandtschaft der Typ-I-Allergene

Anhand ihrer Aminosäuresequenz werden ähnliche Proteine gemeinsamen Familien zugeordnet. Evolutionär verwandte Proteinfamilien, deren Mitglieder ähnliche dreidimensionale Strukturen aufweisen, werden zu Superfamilien zusammengefasst (■ Abb. 1.2). Während man von einer evolutionären Verwandtschaft zweier Proteine bereits ab einer Sequenzidentität von > 25 % ausgehen kann, zeigte sich, dass für eine Kreuzreaktivität meist eine Sequenzidentität von > 50 % notwendig ist. Proteine mit diesem Grad an Ähnlichkeit haben an ihrer Oberfläche viele identische Stellen, die als potenzielle Epitope für kreuzreaktive Antikörper fungieren können.

Offenbar beherbergt nur ein Bruchteil der bekannten Proteinfamilien potenzielle Soforttypallergene (Breiteneder 2009, Breiteneder u. Radauer 2004, Radauer et al. 2008). Außerdem ist hervorzuheben, dass auch innerhalb der Proteinfamilien, in denen sich Allergene finden, die meisten Proteine nicht allergen sind. Die Grundlagen für diese selektive Eignung zum Allergen sind vielfältig (Poulsen 2009) und bisher nur für bestimmte Proteine bekannt; Faktoren sind hier z. B.:

- Vorkommen, Kontaktmöglichkeiten,
- physikochemische Eigenschaften wie Wasserlöslichkeit und Extrahierbarkeit (v. a. bei inhalativen Allergenen) oder Stabilität (v. a. bei Nahrungsmittelallergenen),
- Anteil am Gesamtprotein,
- proteolytische Aktivität und dadurch leichtere Penetration durch Epithelien (Gruppe-1-Allergene der Hausstaubmilbe, z. B. Der p 1, Der f 1) (Kauffman et al. 2006),
- Bindung an Rezeptoren dendritischer Zellen (Gruppe-2-Allergene der Hausstaubmilbe, z. B. Der p 2, Der f 2; Erdnussallergen Ara h 1) und strukturelle Mimikry mit anderen Gefahrensignalen (Karp 2010).

Letztlich gibt es keine einheitliche Begründung, warum ein Protein zum Allergen wird. Diese Frage ist für jedes Allergen getrennt zu klären und wird unser Verständnis zur Interaktion von Fremdproteinen

und dem menschlichen Organismus als Ursache einer potenziellen Überempfindlichkeit erweitern helfen.

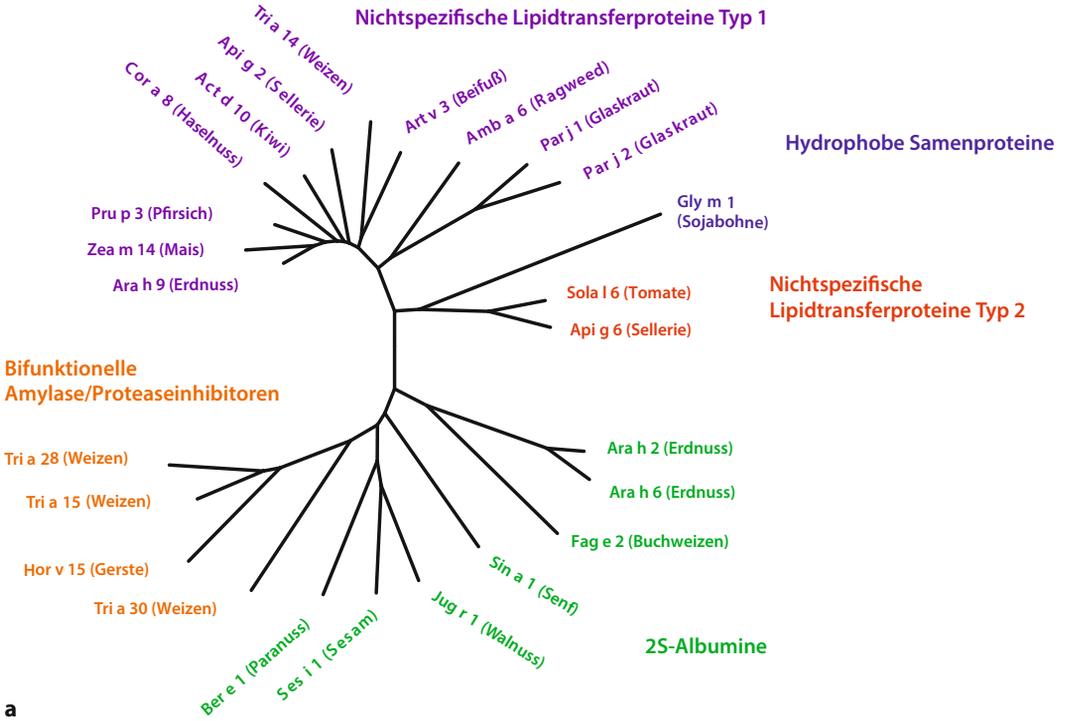
Der evolutionäre Verwandtschaftsgrad – angegeben als Sequenzidentität/-ähnlichkeit – entscheidet bei Proteinen, die auch im Menschen vorkommen, wahrscheinlich über Toleranz (bei enger Verwandtschaft) oder die Möglichkeit zur Typ-I-Allergie (bei entfernter Verwandtschaft). Kreuzreaktionen durch Allergene, die nicht im Menschen vorkommen, können ebenfalls aufgrund ihrer evolutionären Verwandtschaft (% der Sequenzidentität) und resultierenden Strukturähnlichkeit vorhergesagt werden (Jenkins et al. 2007).

1.5 Datenbanken für Klinik und Forschung

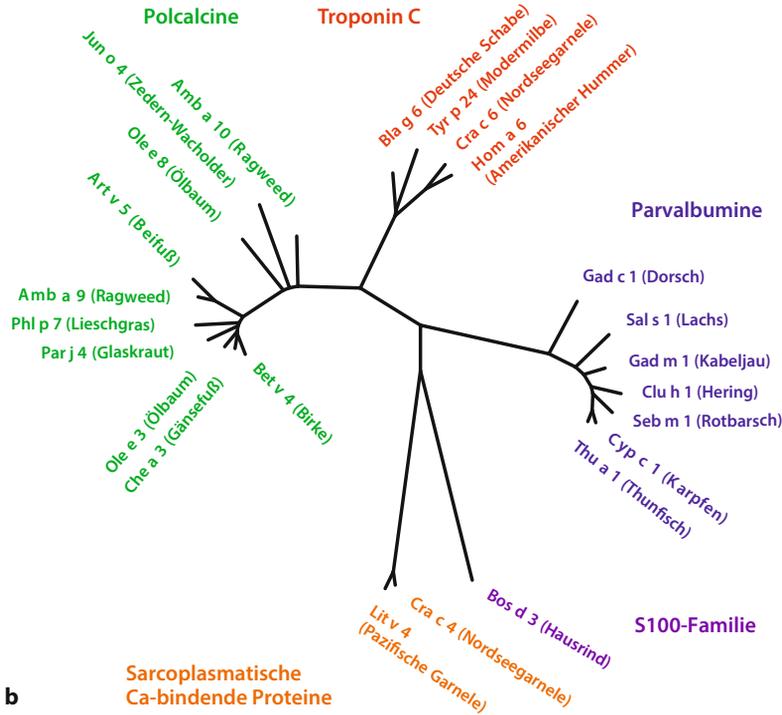
Mittlerweile existieren umfangreiche Datenbanken zu den Allergenen und ihren Proteinfamilien (■ Tab. 1.2) (Sircar et al. 2014).

Die offizielle Quelle für Allergenbezeichnungen ist die vom WHO/IUIS-Allergennomenklatur-Subkomitee betriebene Datenbank (► www.allergen.org). Wissenschaftler, die neue Allergene beschreiben, müssen vor deren Publikation die wesentlichen Daten beim Nomenklaturkomitee einreichen und erhalten dann einen offiziellen Allergennamen, der danach möglichst einheitlich in der Literatur verwendet werden soll. Neben Allergennamen und Allergenquellen enthält die Datenbank auch die bei der Einreichung bekanntgegebenen Daten zur Allergenität, die Literaturstelle der Erstbeschreibung sowie Links zu anderen Datenbanken (DNA-Sequenz, Proteinsequenz, Proteinstruktur).

Die derzeit größte Datenbank für Proteinallergene wurde von Adriano Mari, einem klinischen Allergologen und Wissenschaftler aus Rom, aufgebaut (► www.allergome.org) (Mari u. Scala 2006). Durch öffentlichen Zugang können dort kostenfrei sämtliche bisher identifizierten Allergene und Daten recherchiert werden. Molekülinformationen, potenzielle Varianten und Modifikationen, Verlinkung zu Sequenz-, Struktur- und taxonomischen Datenbanken, Allergenquellen mit Abbildungen und epidemiologische Zahlen sind nur einige der Inhalte.



a



b

Abb. 1.2a,b Evolutionäre Verwandtschaft innerhalb von Allergen-Superfamilien am Beispiel der Prolamin- (a) und der EF-Hand-Superfamilie (b). Durch Sequenzähnlichkeit definierte Proteinfamilien (farblich hervorgehoben) können aufgrund ähnlicher Strukturen zu Superfamilien zusammengefasst werden

■ Tab. 1.2 Wichtige Allergendatenbanken und deren Anwendungsgebiete

Name	Adresse	Enthaltene Daten	Suchwerkzeuge	Zielgruppen	Bemerkungen
IUIS Allergenomenklaturdatenbank	► www.allergen.org	Allergennamen, biochemische Bezeichnungen, Allergenquelle, Isoallergene, Literatur (Erstbeschreibung), Links zu externen Datenbanken (Sequenz, Struktur)	Suche nach Allergennamen und -quelle	Kliniker, Wissenschaftler, Industrie	Offizielle Referenz für Allergennamen und zugehörige Sequenzen
Allergome	► www.allergome.org	Allergennamen, biochemische Funktionen, Isoallergene, Allergenquelle, Art der Exposition, diagnostische Reagenzien, Links zu Sequenzen und Strukturen, Sequenzhomologien, kreuzreaktive Allergene, allergene Eigenschaften und Epidemiologie, umfassendes Literaturverzeichnis gruppiert nach Themenbereichen	Textsuche in allen Datenbankfeldern, Sequenzvergleich, ausgefeilte Literatursuche	Kliniker, Wissenschaftler, Industrie	Umfassende Sammlung von Allergendaten, extrahiert aus anderen Datenbanken und der Literatur. Es werden alle publizierten Allergene berücksichtigt, ohne Filterung nach Relevanz
Allergen-Online	► www.allergenonline.org	Allergennamen, -typ (inhalativ, Nahrungsmittel etc.) und -quelle, Sequenz, ausgewählte Literatur	Textsuche, verschiedene Sequenzvergleichsmethoden	Wissenschaftler, Industrie	Allergenliste durch Expertengremium begutachtet, Bereitstellung einer zuverlässigen Datenbank mit relevanten Allergensequenzen
Structural Database of Allergenic Proteins (SDAP)	► https://fermi.utmb.edu/SDAP	Allergennamen und -quelle, Proteinfamilie, ausgewählte Literatur, Links zu Sequenzen und Strukturen	Sequenzvergleich, Peptidvergleich, Verknüpfungen mit externen Servern (z. B. BLAST)	Wissenschaftler, Industrie	Allergensequenzdatenbank mit Sammlung von Bioinformatik-Tools mit Schwerpunkt Allergenstrukturen und Epitope
AllFam	► www.med-uniwien.ac.at/allergens/allfam/	Allergennamen mit Links zu IUIS-Datenbank und Allergome, Art der Exposition, Abstracts zu Proteinfamilien mit ausgewählter Literatur	Auflistung der Mitglieder von Allergenfamilien (gefiltert nach Quelle und Exposition), Textsuche nach Proteinfamilien	Kliniker, Wissenschaftler, Industrie	Klassifizierung von Allergenen nach Proteinfamilie. Derzeit keine Updates, Relaunch im Jahr 2015 geplant

Die zugehörige Literatur ist auf ► <http://www.Allergome.org> verlinkt und nach Themenkreisen geordnet:

- Biochemie/Struktur/Funktion,
- Molekularbiologie,
- Immunchemie und Allergenität,
- Immunmechanismus und Genetik,
- Messmethoden,
- Epidemiologie,
- Diagnostik,
- Immuntherapie,
- experimentelle Modelle,
- Übersichten (Links zu Reviews).

Zusätzliche Instrumente, deren Nutzung z. T. auf aktive Kooperationspartner beschränkt ist, und die umfassende Pflege steigern den Wert dieser Datenbank kontinuierlich. Da das Ziel von Allergome eine möglichst umfassende Auswertung der allergologischen Literatur ist, berücksichtigt die Datenbank auch Allergene ohne offizielle Allergenbezeichnung.

Die Datenbank AllergenOnline (► www.allergenonline.org) wird vom „Food Allergy Research and Resource Program“ der University of Nebraska-Lincoln betrieben. Sie stellt eine Liste von Allergensequenzen zur Verfügung, die mit verschiedenen Bioinformatik-Werkzeugen durchsucht werden kann. Man kann eine Proteinsequenz mit der Datenbank vergleichen, um nach ähnlichen Allergensequenzen zu suchen. Die Liste der Allergene, die für AllergenOnline berücksichtigt werden, wird von einem internationalen Expertengremium überprüft und einmal jährlich aktualisiert. Eine Anwendung ist die Risikoabschätzung von gentechnisch veränderten Nahrungsmitteln. Dabei ist es wichtig, dass die Sequenzen der neu eingebrachten Gene keine Ähnlichkeiten mit bekannten Allergenen zeigen, um das Risiko allergischer Reaktionen zu minimieren.

Die Structural Database of Allergenic Proteins (SDAP) wird vom „Department of Biochemistry and Molecular Biology“ der University of Texas betrieben (► <https://fermi.utmb.edu/SDAP>). Sie sammelt Daten zu Allergensequenzen, Allergenstrukturen, Epitopen und Proteinfamilien von der IUIS-Allergendatenbank und aus der Literatur. Eine Stärke der SDAP ist das umfangreiche Repertoire an Bioinformatik-Werkzeugen, mit denen eigene Sequenzen mit der Datenbank verglichen

werden können (z. B. Sequenzvergleich, Strukturvergleich, Epitopsuche).

Für Proteinfamilien, die strukturverwandte Allergene beherbergen, wurde in Wien eine nützliche Website etabliert (► www.meduniwien.ac.at/allergens/allfam/). Sie beruht auf vorhandenen Datenbanken zu Allergenen (► www.allergome.org; ► www.allergen.org) und Proteinfamilien (► <http://pfam.xfam.org>), informiert zu den Eigenschaften der jeweiligen Allergenfamilie oder der übergeordneten Superfamilie und listet die zugehörigen Allergene mit zugehörigen Links (geplantes Relaunch 2015).

1.6 Potenzieller Einsatz von Einzelallergenen

1.6.1 Quantifizierung von Allergenen in Extrakten

Rekombinant hergestellte Allergene und zugehörige (monoklonale) Antikörper sind potenziell geeignet, mit Hilfe von Immuno-Assays den Allergengehalt in Allergenextrakten zu ermitteln. Die notwendigen Reagenzien für Assays zur Bestimmung von Majorallergenen, z. B. des Birkenpollen-Majorallergens Bet v 1 bzw. des Gräserpollen-Majorallergens Phl p 5a, wurden in einem EU-geförderten Forschungsprojekt (CREATE) bereits identifiziert (van Ree et al. 2008). Anschließend wurden sie vom „Biological Standardisation Programme (BSP090) of the European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM)“ einzeln und im Ringversuch auf ihre Tauglichkeit geprüft (Vieths et al. 2012). Die rekombinanten Majorallergene Bet v 1 (► <http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/View=Y0001565>) und Phl p 5a (► <http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/View=Y0001566>) dienen seit 2012 dem europäischen Arzneibuch, der European Pharmacopoeia (Ph. Eur.), als biologische Referenzpräparate (BRP). Nachdem auch die zugehörigen Antikörperpaare vom EDQM offiziell akzeptiert worden sind, werden erstmalig robuste Testmethoden zur Verfügung stehen, die eine zuverlässige und vergleichbare Bestimmung von Majorallergenen in komplexen Allergenextrakten gestatten – ein langgehegter Wunsch vieler Allergologen.

Nutzen der molekularen Allergologie im klinischen Alltag

- Vorteile bei Verwendung von Einzelallergenen zur Extraktstandardisierung
 - Erleichtertes Qualitätsmanagement bei der Produktion von Allergenextrakten
 - Bessere Vergleichbarkeit von Allergenextrakten zur Diagnostik und Immuntherapie
 - Höhere Sicherheit durch verbesserte Chargenkonformität von Allergenprodukten
- Differenziertere Diagnostik bei Verwendung von Molekülen, dadurch:
 - Höhere analytische und ggfs. diagnostische Empfindlichkeit der (In-vitro-)Tests
 - Verbesserte analytische Spezifität (Selektivität) zur Identifikation von Allergenen mit Risikoassoziation
 - Identifikation von speziesspezifischen Allergenen (Nachweis genuiner Sensibilisierung versus Kreuzsensibilisierung)
 - Identifikation von (Pan-)Allergenen als Ursache von Kreuzreaktionen
- Vorteile von Multiplex-Methoden zur Allergiediagnostik (z. B. Mikrochip):
 - Weitgehender Ausschluss von IgE-vermittelten Sensibilisierungen bei negativem Resultat
 - Effektive Erfassung komplexer Sensibilisierungsmuster bei polyvalenter Allergie
 - Potentes Screening bei unklaren IgE-vermittelten anaphylaktischen Reaktionen
- Potenzieller Einsatz von rekombinanten Einzelallergenen zur spezifischen Immuntherapie

1.6.2 Molekulare Epidemiologie

Bisherige Zahlen zur Häufigkeit allergischer Sensibilisierungen beruhen überwiegend auf der IgE-Diagnostik mit Allergenextrakten (Haftenberger et al. 2013). Ihre komplexe Zusammensetzung, eine Mischung aus speziesspezifischen (Major-)Allergenen und kreuzreaktiven Pan- und Minorallergenen, erschwert eine klare Zuordnung der Prävalenz zu den verantwortlichen Allergenquellen (Schmitz et al. 2013). Systematische Untersuchungen der re-

gionalen Sensibilisierungsprofile mit Hilfe von Einzelallergenen (Barber et al. 2008) bergen daher ein enormes Potenzial für eine zukünftige Kartierung der regionalen (Inhalations-)Allergenbelastungen, Lebensstilfaktoren und Ernährungsgewohnheiten und ihren Auswirkungen auf atopische Individuen.

Longitudinaluntersuchungen sind geeignet, anhand der Sequenz neuer Sensibilisierungen die Bedeutung der Einzelallergene für die allergische Immunantwort bei entsprechender Exposition zu klären. Bei Kindern der MAS-Geburtskohorte bildete z. B. das spezifische IgE gegen Phl p 1, – Majorallergen des Lieschgrases und Vertreter der Gruppe-1-Allergene der Süßgräser – lange vor Einsetzen klinischer Symptome den Auftakt für eine Gräserpollensensibilisierung (Hatzler et al. 2012).

1.6.3 Diagnostik mit Einzelallergenen

Die wachsende Zahl bekannter und kommerziell verfügbarer Allergenmoleküle eröffnet neue diagnostische Möglichkeiten, die zunehmend für die Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper angeboten und genutzt werden:

- www.phadia.com/en/Products/Allergy-testing-products/ImmunoCAP-Molecular-Allergyology/
- www.healthcare.siemens.com/clinical-specialties/allergy/laboratorian-information/
- www.fooke-labs.com/produktbereiche/in-vitro-allergie-diagnostik/index.html

Gereinigte und rekombinante Allergene lassen sich

1. alleine (Singleplex-Verfahren, ► Kap. 7),
2. in Kombination mit der Komponenten-basierenden Diagnostik („Component Resolved Diagnostics“) z. B. im Mikroarray (Multiplex-Verfahren, ► Kap. 9) (Scala et al. 2010),
3. zugesetzt („spiked“) zu Extrakten (► Kap. 8) oder
4. kombiniert als Extraktersatz (bisher aufgrund der Kosten nicht verfügbar)

einsetzen.

Die ersten beiden Möglichkeiten gestatten eine molekülspezifische Diagnose, während die letzten beiden Varianten Testempfindlichkeit und -zuverlässigkeit steigern.

Grundsätzlich verbessern die Einzelallergene zur IgE-Diagnostik in erster Linie die Testeigenschaften und weniger die klinische Interpretation (► Abschn. 1.7):

- Die Testempfindlichkeit wird durch Einzelallergene gesteigert (= niedrigere Quantifizierungsgrenze, „Limit of Quantitation“, LoQ), besonders wenn letztere im Allergenextrakt nicht ausreichend vorhanden sind oder gar fehlen.
- Die analytische Spezifität (Selektivität) wird gesteigert, d. h. die Fähigkeit, nur einen Teil des allgenspezifischen IgE-Repertoires zu erfassen. Das ist dann sinnvoll, wenn eine IgE-Sensibilisierung gegen das betreffende Einzelallergen mit bestimmten klinischen Beobachtungen assoziiert ist (z. B. hohes oder geringes Risiko für Reaktion auf Nahrungsmittel, Schweregrad einer Reaktion oder Erkrankung).
- Bestimmte Einzelallergene dienen als Indikator für serologische, IgE-vermittelte Kreuzreaktionen zwischen ähnlichen Allergenen.
- Im Gegensatz dazu gelten einige Einzelallergene als serologische, speziesspezifische Marker für eine primäre, genuine IgE-Sensibilisierung auf eine bestimmte Allergenquelle.

Bis auf den 2. Punkt bewegen sich die Vorteile ausschließlich auf der Testebene, d. h. der Sensibilisierungsnachweis wird verbessert – auch ohne Kenntnis der klinischen Symptome des Patienten. So erlaubt die molekulare Allergiediagnostik potenziell eine Differenzierung von (multiplen) Sensibilisierungen durch Identifikation speziesspezifischer Reaktionen, das Aufdecken von Kreuzallergien und von bisher unentdeckten Sensibilisierungen gegen unterrepräsentierte oder risikobehaftete Einzelallergene, z. B. in Nahrungsmitteln. Die dadurch gesteigerte Testempfindlichkeit erhöht die Anzahl positiver spezifischer IgE-Befunde, deren klinische Relevanz wie bisher bei der Extrakt diagnostik nur bei korrespondierenden Symptomen gegeben ist und individuell geprüft werden muss.

Klinische Studienprogramme werden zusätzlich die diagnostische Rolle der Einzelallergene für die Toleranzentwicklung und Prognose frühkindlicher Nahrungsmittelallergien, den Verlauf von Inhalationsallergien und den Übergang von Mono- zu Polysensibilisierungen definieren helfen.

1.7 Möglichkeiten und Grenzen der Interpretation

Für die Interpretation gelten dieselben Regeln wie für die Extrakt diagnostik:

- Ein positives spezifisches IgE entspricht einer Sensibilisierung (= erhöhte Allergiebereitschaft), die nur bei korrespondierenden Symptomen klinisch relevant ist.
- Ein fehlender Nachweis von spezifischem IgE im Serum schließt eine Sensibilisierung und damit die Möglichkeit einer Allergie recht zuverlässig aus, allerdings nur,
 - wenn das Gesamt-IgE der Serumprobe hoch genug ist (z. B. $> 20 \text{ kU/l}$),
 - wenn das Allergen gut geeignet, repräsentativ und zur vollständigen IgE-Bindung fähig ist und
 - wenn die Testempfindlichkeit der IgE-Bestimmungsmethode optimiert ist (z. B. Detektionsschwelle für spez. IgE: $0,1 \text{ kU}_A/\text{l}$).

Schließlich ermittelt der Arzt, der die Vorgeschichte und Symptome des Patienten kennt, die klinische Relevanz – und nicht der Test.

Ein häufiges Missverständnis beruht auf der Hoffnung, mit Hilfe der IgE-Ergebnisse die klinischen Symptome besser vorhersagen zu können. Das ist per se nicht möglich, da es sich bei der spezifischen IgE-Bestimmung wie beim Prickhauttest oder beim Basophilenaktivierungstest (BAT) primär um einen Sensibilisierungsnachweis handelt. Daher sind die Bemühungen um eine verbesserte klinische Aussagekraft mit alleiniger Hilfe von Einzelallergenen (ohne klinische Angaben) häufig frustant: Obwohl immer wieder gefordert, können diagnostische Sensitivität und Spezifität durch die molekulare Allergologie nicht ohne Weiteres verbessert werden. Zuverlässigere klinische Vorhersagen, seien es positive (PPV) und negative (NPV) Vorhersagewerte, klinische Kreuzreaktionen oder gar definierte IgE-Schwellenwerte für klinische Reaktionen lassen sich nicht umstandslos realisieren und sind als Zielparаметer aus der Sicht der Autoren wenig geeignet, um die Vorteile der molekulare Allergologie zu begründen.

1.8 Immuntherapie und Einzelallergene

Rekombinante Allergene sind bei Produktion unter den Bedingungen der „Good Manufacturing Practice“ (GMP) aussichtsreiche Kandidaten für die allergenspezifische Immuntherapie (Ferreira et al. 2014, Jutel et al. 2012, Makatsori et al. 2013) (► Kap. 22). Da die Birkenpollenallergie in unseren Breiten maßgeblich auf der IgE-Bindung an das Majorallergen Bet v 1 beruht, wurde Bet v 1 zwischenzeitlich statt der bisher üblichen Pollenextrakte für die Hyposensibilisierung entwickelt und erprobt. Zwei Kandidaten, ein rekombinantes, nichtmodifiziertes Bet v 1 zur sublingualen Immuntherapie (Stallergenes, Antony Cedex, Frankreich; ► www.stallergenes.com) und ein weiteres rekombinantes Bet v 1 als hypoallergene Faltungsvariante für die subkutane Immuntherapie (Allergopharma, Reinbek; ► www.allergopharma.com) befanden sich bereits in der klinischen Entwicklung (Meyer et al. 2013), die aber aktuell nicht weiter verfolgt wird (► Kap. 23).

Komplexere Allergenextrakte, z. B. aus Gräserpollen oder Hausstaubmilben, erfordern eine größere Anzahl rekombinanter Einzelallergene, um die individuell variablen IgE-Repertoires abzubilden und für die spezifische Immuntherapie in Frage zu kommen. Ein entsprechender „Cocktail“ essenzieller Majorallergene des Wiesenlieschgrases wurde bereits erfolgreich zur subkutanen Immuntherapie der Gräserpollenallergie eingesetzt (Jutel et al. 2005), aber ebenfalls nicht weiterentwickelt.

Aufgrund erhöhter Anforderungen der European Medicines Agency (EMA) sind in den kommenden Jahren vermutlich keine verfügbaren Produkte aus rekombinanten Allergenen zur spezifischen Immuntherapie zu erwarten.

1.9 Innovationsschub durch molekulare Allergologie

Nach ihrer Identifikation und offiziellen Namensgebung wurden viele gereinigte und rekombinante Proteinallergene – Auslöser IgE-vermittelter Reaktionen und Erkrankungen – näher erforscht. Dies betraf ihre Struktur, die Verwandtschaft zu anderen Allergenen und die Zugehörigkeit zu gemeinsamen

Proteinfamilien, ihre physikochemischen Eigenschaften und biologische Funktion, ihr Vorkommen in bestimmten Allergenquellen der natürlichen Umwelt und ihre Verbreitung abhängig von regionalen Gegebenheiten. Grundlagen- und klinische Forschung haben dadurch wertvolle Impulse erhalten.

Im ersten Abschnitt dieses Buches werden wichtige Proteinfamilien und verwandte (strukturähnliche) Allergene eingeführt: Bet v 1-Homologe/PR-10-Proteine, Profilin, Polcalcine, Lipid-Transfer-Proteine und Speicherproteine. Ihre Beschreibung berücksichtigt sowohl molekulare Eigenschaften als auch ihre klinische Bedeutung für die Allergologie, die derzeit schrittweise aufgeklärt wird.

Die Methoden zur Bestimmung allergenspezifischer IgE-Antikörper werden im zweiten Abschnitt des Buches beschrieben. Sowohl IgE-Einzelbestimmungen (Singleplex) als auch IgE-Screening (Multiplex) auf Allergenmoleküle gehören bereits zur Routine-Labordiagnostik, ersetzen teilweise die bisher verwendeten Extrakte und werden derzeit Schritt für Schritt weiterentwickelt. Die verfügbaren Testvarianten und unterschiedlichen Assay-Designs wirken sich direkt auf die Ergebnisqualität aus. Die molekulare IgE-Diagnostik mit Einzelallergenen verbessert primär die analytischen Testeigenschaften und unter bestimmten Bedingungen darüber hinaus die klinische Interpretation der Ergebnisse.

Der dritte Abschnitt widmet sich der molekularen Allergiediagnostik im klinischen Alltag. Zu diesem Zweck werden die klinischen Fragestellungen anhand der häufigen Allergenquellen wie Baum-, Gräser-, Kräuterpollen, Insektengift, Schalenfrüchte, Erdnuss, Fisch, Hausstaubmilben aufgefächert. Nutzen und Grenzen einer molekularen Allergiediagnostik mit charakteristischen Einzelallergenen lassen sich schon jetzt kritisch würdigen.

Schließlich ergeben sich zukünftige potenzielle Anwendungen der molekularen Allergologie bei der Entwicklung rekombinanter Allergenvakzine oder hypoallergener Nahrungsmittel. Der molekulare Ansatz mit Einzelallergenen verschafft somit der modernen Allergologie wertvolle Impulse, das betrifft nicht nur die wissenschaftliche Basis der Allergenkunde, sondern auch die klinische Versorgung von betroffenen Allergikern. Von diesen Innovationen werden sowohl die Grundlagen- als auch die klinische Allergieforschung nachhaltig profitieren.

Literatur

- 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
- Breiteneder H (2009) Protein families: implications for allergen nomenclature, standardisation and specific immunotherapy. *Arb Paul Ehrlich Inst Bundesinstitut Impfstoffe Biomed Arzneimittel Langen Hess* 96:249–254 (discussion 254–246)
- Breiteneder H, Radauer C (2004) A classification of plant food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 113:821–830 (quiz 831)
- Chapman MD (2004) Allergen nomenclature. *Clin Allergy Immunol* 18:51–64
- Chapman MD (2008) Allergen nomenclature. *Clin Allergy Immunol* 21:47–58
- Ferreira F, Wolf M, Wallner M (2014) Molecular approach to allergy diagnosis and therapy. *Yonsei Med J* 55:839–852
- Haftenberger M, Laussmann D, Ellert U, Kalcklosch M, Langen U, Schlaud M, Schmitz R, Thamm M (2013) Prevalence of sensitisation to aeroallergens and food allergens: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56:687–697
- 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
- Jenkins JA, Breiteneder H, Mills EN (2007) Evolutionary distance from human homologs reflects allergenicity of animal food proteins. *J Allergy Clin Immunol* 120:1399–1405
- Jutel M, Jaeger L, Suck R, Meyer H, Fiebig H, Cromwell O (2005) Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol* 116:608–613
- Jutel M, Solarewicz-Madejek K, Smolinska S (2012) Recombinant allergens: the present and the future. *Hum Vaccin Immunother* 8:1534–1543
- Karp CL (2010) Guilt by intimate association: what makes an allergen an allergen? *J Allergy Clin Immunol* 125:955–960 (quiz 961–952)
- Kauffman HF, Tamm M, Timmerman JA, Borger P (2006) House dust mite major allergens Der p 1 and Der p 5 activate human airway-derived epithelial cells by protease-dependent and protease-independent mechanisms. *Clin Mol Allergy* 4:5
- King TP, Hoffman D, Lowenstein H, Marsh DG, Platts-Mills TA, Thomas W (1995) Allergen nomenclature. *Allergy* 50:765–774
- Kleine-Tebbe J, Ollert M, Jakob T (2010) Molekulare Allergologie: Nomenklatur, Proteinfamilien, Datenbanken und potenzieller Nutzen. *Allergo J* 19:390–394
- Makatsori M, Pfaar O, Leonart R, Calderon MA (2013) Recombinant allergen immunotherapy: clinical evidence of efficacy – a review. *Curr Allergy Asthma Rep* 13:371–380
- Mari A, Scala E (2006) Allergome: a unifying platform. *Arb Paul Ehrlich Inst Bundesamt Sera Impfstoffe, Frankf A M, S* 29–39 (discussion 39–40)
- Marsh DG, Goodfriend L, King TP, Lowenstein H, Platts-Mills TA (1986) Allergen nomenclature. *Bull World Health Organ* 64:767–764
- Meyer W, Narkus A, Salapatek AM, Hafner D (2013) Double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of new recombinant hypoallergenic Bet v 1 in an environmental exposure chamber. *Allergy* 68:724–731
- Poulsen LK (2009) What makes an allergen more than an allergen? *Clin Exp Allergy* 39:623–625
- Radauer C, Bublin M, Wagner S, Mari A, Breiteneder H (2008) Allergens are distributed into few protein families and possess a restricted number of biochemical functions. *J Allergy Clin Immunol* 121:847–852 (e847)
- Radauer C, Nandy A, Ferreira F, Goodman RE, Larsen JN, Lidholm J, Pomes A, Raulf-Heimsoth M, Rozynek P, Thomas WR, Breiteneder H (2014) Update of the WHO/IUIS Allergen Nomenclature Database based on analysis of allergen sequences. *Allergy* 69:413–419
- van Ree R, Chapman MD, Ferreira F, Vieths S, Bryan D, Cromwell O, Villalba M, Durham SR, Becker WM, Aalbers M, Andre C, Barber D, Cistero Bahima A, Custovic A, Didierlaurent A, Dolman C, Dorpema JW, Di Felice G, Eberhardt F, Fernandez Caldas E et al (2008) The CREATE project: development of certified reference materials for allergenic products and validation of methods for their quantification. *Allergy* 63:310–326
- Scala E, Alessandri C, Bernardi ML, Ferrara R, Palazzo P, Pomponi D, Quarantino D, Rasi C, Zaffiro A, Zennaro D, Mari A (2010) Cross-sectional survey on immunoglobulin E reactivity in 23,077 subjects using an allergenic molecule-based microarray detection system. *Clin Exp Allergy* 40:911–921
- Schmitz R, Ellert U, Kalcklosch M, Dahm S, Thamm M (2013) Patterns of sensitization to inhalant and food allergens – findings from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents. *Int Arch Allergy Immunol* 162:263–270
- Sircar G, Sarkar D, Bhattacharya SG, Saha S (2014) Allergen databases. *Methods Mol Biol* 1184:165–181
- Tripodi S, Frediani T, Lucarelli S, Macri F, Pingitore G, Di Rienzo Businco A, Dondi A, Pansa P, Ragusa G, Asero R, Faggian D, Plebani M, Matricardi PM (2012) Molecular profiles of IgE to Phleum pratense in children with grass pollen allergy: implications for specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 129:834–839 (e838)
- Vieths S, Barber D, Chapman M, Costanzo A, Daas A, Fiebig H, Hanschmann KM, Hrabina M, Kaul S, Ledesma A, Moingeon P, Reese G, Schorner C, van Ree R, Weber B, Buchheit KH (2012) Establishment of recombinant major allergens Bet v 1 and Phl p 5a as Ph. Eur. reference standards and validation of ELISA methods for their measurement. Results from feasibility studies. *Pharmeur Bio Sci Notes* 2012:118–134

Abschnitt A: Proteinfamilien und Verwandtschaften

- Kapitel 2** **Bet v 1 und Homologe: Verursacher der Baumpollenallergie und Birkenpollen-assoziiierter Kreuzreaktionen – 15**
J. Kleine-Tebbe, B. Ballmer-Weber, H. Breiteneder, S. Vieths
- Kapitel 3** **Das Konzept der Pollen-Panallergene: Profilin und Polcalcine – 33**
M. Wallner, F. Ferreira, H. Hofer, M. Hauser, V. Mahler, J. Kleine-Tebbe
- Kapitel 4** **Stabile pflanzliche Nahrungsmittelallergene I: Lipid-Transfer-Proteine – 45**
A. Petersen, J. Kleine-Tebbe, S. Scheurer
- Kapitel 5** **Stabile pflanzliche Nahrungsmittelallergene II: Speicherproteine – 61**
C. Radauer, J. Kleine-Tebbe, K. Beyer
- Kapitel 6** **Kreuzreaktive Kohlenhydratepitope – diagnostische und klinische Bedeutung – 73**
U. Jappe, M. Raulf