

Molecular Life

DR FOOKE

Для измерения специфических IgE в аллергодиагностике I типа используются экстракты аллергенов, содержащие соответствующие главные и второстепенные аллергены, а также неаллергические компоненты. Эти экстракты подходят для первого скринингового тестирования пациентов и в настоящее время дополняются рекомбинантными или высоко очищенными нативными аллергенами.

Что представляет собой молекулярная аллергодиагностика in-vitro или компонентная диагностика (CRD)?

Молекулярная аллергодиагностика позволяет определить сенсibilизацию к аллергенам у пациента на молекулярном уровне. Таким образом, нативные, высоко очищенные и рекомбинантные аллергены используются вместо цельных экстрактов аллергенов.

Компоненты известны уже давно (молочные компоненты – казеин, лактоглобулин, лактальбумин; яд насекомых – фосфолипаза A2, меллитин).

Аллергодиагностика in-vitro включает в себя измерение специфических IgE антител в крови.



Специфический аллерген означает IgE-антитела, которые направлены против специфического аллергенного компонента;



Молекулярная аллергодиагностика означает использование молекул аллергенов в серологических тестах.

Количественное измерение специфических IgE (sIgE) против специфического аллергенного компонента IgE показывает долю цельного IgE в сыворотке, которая особым образом связана с соответствующим аллергенным компонентом.

sIgE показывают сенсibilизацию к соответствующему аллергенному компоненту.

Является ли данная сенсibilизация клинически релевантной, решается врачом на основе истории развития болезни у пациента.

Молекулярная аллергодиагностика in-vitro может помочь ему в принятии решения.

Что представляют собой молекулы аллергенов, аллергенные компоненты?

Аллергенные компоненты – это вызывающие аллергию составные части экстрактов аллергенов.

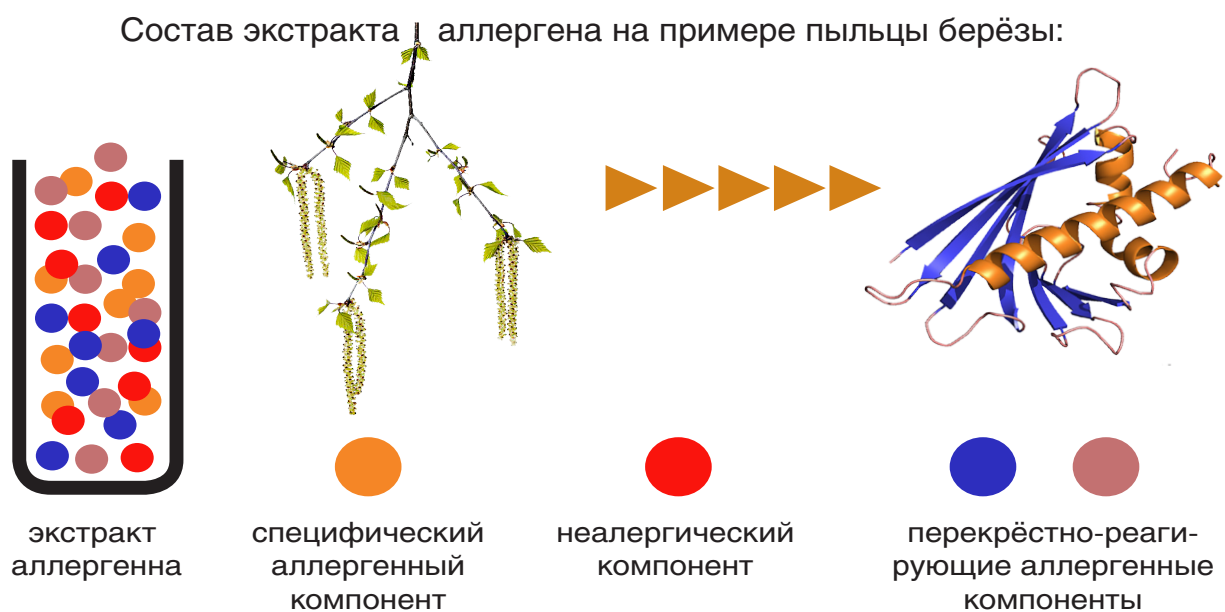
Не зависящие от источника аллергена, аллергенные компоненты объединены в семейства белков, основанные на структурных и биохимических сходствах.

Каждый источник аллергена может содержать специфические и перекрёстно-реагирующие аллергенные компоненты.

Сенсибилизация к специфическим компонентам может указывать на первичную сенсибилизацию и иметь большее значение, поскольку выявляется видоспецифичный IgE.

Принадлежность аллергенов к определенному семейству белков и их характеристики вызывают развитие аллергических симптомов.

Структуры имеют общие IgE-связывающие эпитопы, которые являются основой для перекрёстной реактивности.



Какие компоненты входят в состав экстракта?

- Bet v 1, Главный аллерген (мажорный), специфический
- Bet v 2, Второстепенный аллерген (минорный), перекрёстно-реагирующий
- Bet v 4, Второстепенный аллерген (минорный), перекрёстно-реагирующий
- Другие, неаллергические вещества

Рекомбинантные аллергены получены генетическим путём. Экстракт аллергенов добывается из натурального сырья с последующим хроматографическим обогащением (продолжительным, с большими потерями и затратами).

Когда аллергенный компонент становится главным аллергеном? Когда более 50% пострадавших пациентов реагируют на данный аллерген.

Реакции на специфические аллергенные компоненты указывают на первичную сенсibilизацию: видоспецифичные IgE-антитела:

Тимофеевка луговая



Phl p 1 / Phl p 5

Пчела



Api m 1

Арахис



Ara h 2

Реакции на перекрёстно-реагирующие аллергенные компоненты могут указывать на различные источники. Пример:



Структуры имеют общие IgE-связывающие эпитопы, которые являются основой для перекрёстной реактивности.

Почему аллергенные компоненты необходимо тестировать? Какие последствия будут для пациентов?

1 Определить первичную сенсibilизацию и дать рекомендации по лечению

Результаты тестов полных экстрактов аллергенов пациентов с поливалентной сенсibilизацией могут привести к дальнейшим вопросам и другим тестам. Первичная сенсibilизация может быть определена путём выявления стимулирующего фактора аллергенов, и может быть осуществлен выбор подходящих пациентов для специфической иммунотерапии. Это важно для оптимального и экономически выгодного лечения пациента.






Экстракт аллергена
t3 Берёза:
Положительный

Какой аллерген является релевантным?

Каковы последствия для пациента?

Компоненты в экстракте аллергена берёзы:

-  Bet v 1 — специфический главный аллерген, входящий в состав белка семейства PR-10 (Bet v 1-гомологи), специфический маркер аллергена
-  Bet v 2 — второстепенный аллерген, входящий в состав семейства профилинов
-  Bet v 4 — второстепенный аллерген, входящий в состав семейства полкальцинов, перекрёстная реактивность с аллергенами трав

Возможный Результат 1

Bet v 1, специфический главный аллерген:

положительно: возможна аллергия на пыльцу

Берёзы, рекомендована иммунотерапия

Bet v 2 — второстепенный аллерген, перекрёстно-реагирующий: отрицательно

Bet v 4 — второстепенный аллерген, перекрёстно-реагирующий: отрицательно

Возможный Результат 2

Bet v 1, специфический главный аллерген:

положительно: аллергия на пыльцу Берёзы?

Bet v 2 — второстепенный аллерген, перекрёстно-реагирующий: положительно: первичная сенсibilизация к другим перекрёстно-реагирующим аллергенам семейства PR-10? Наблюдаемые риски. Иммунотерапия?

Bet v 4 — второстепенный аллерген, перекрёстно-реагирующий: отрицательно

Возможный Результат 3

Bet v 1, специфический главный аллерген:

положительно: аллергия на пыльцу Берёзы

Bet v 2 — второстепенный аллерген, перекрёстно-реагирующий: отрицательно

Bet v 4 — второстепенный аллерген, перекрёстно-реагирующий: положительно: другие возможные перекрёстные реактивности с аллергенами трав

2 Определить показатели риска

В отдельных случаях возможна дифференциация рисков тяжелых реакций от рисков лёгких локальных реакций, вызванных пищевыми аллергенами.

Риск анафилактического шока → Защита пациента.

Аллергенные компоненты для определения показателей риска.

Пример 1:



Аллерген Арахиса

Тест: **f13** (экстракт)

отрицательно

Низкий риск

систематических реакций

положительный

положительный

Высокий риск
систематических реакций

Тест:

Ara h 2

Ara h 1

Ara h 3

Ara h 5

Ara h 6

Ara h 8

Ara h 9

положительный

Различные риски

систематических реакций

Компоненты аллергена Арахиса:

Ara h 1 — 7S-Глобулин;

Ara h 2 — 2S-Альбумин;

Ara h 3 — 11S-Глобулин;

Ara h 5 — Профилин (связанный с пылью);

Ara h 6 — 2S-Альбумин;

Ara h 8 и **Bet v 1** — Гомологи;

Ara h 9 — nsLTP (неспецифический белок-переносчик липидов)

Пример 2:



Аллерген Пчела

Тест: **i1** результат экстракта

положительный

Вопрос:

Двойная сенсibilизация?

Какой аллерген является
релевантным?

Или перекрёстно-
реагирующие углеводные
детерминанты?



Аллерген Оса

Тест: **i3** результат экстракта

положительный

Компоненты аллергена Пчелы:

Ap i m 1, главный аллерген, специфический

Ap i m 2, главный аллерген

Компонент аллергена Осы:

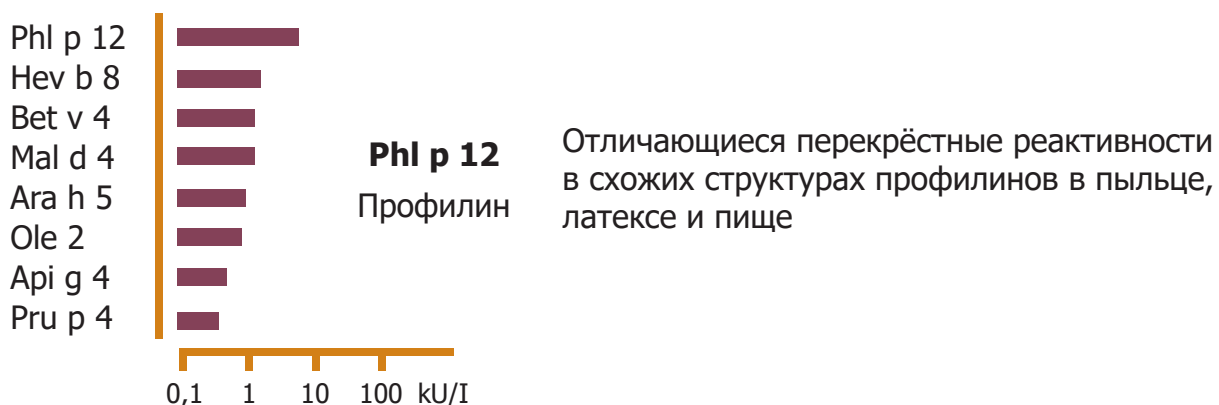
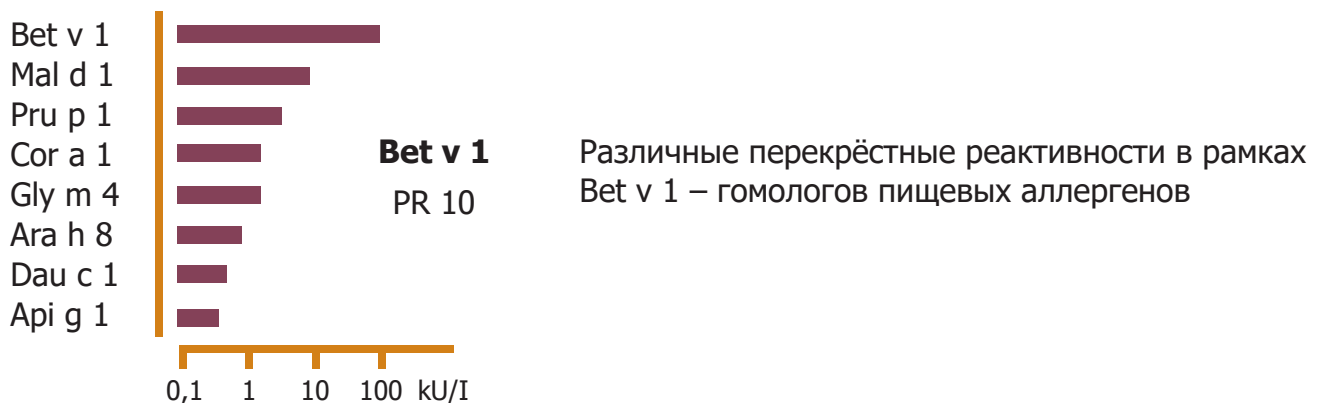
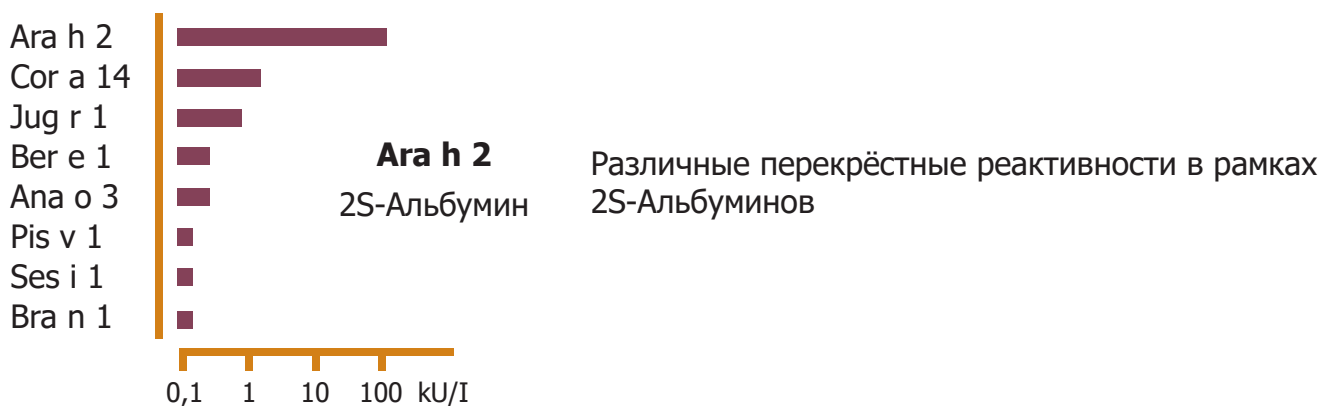
Ves v 5, главный аллерген, специфический

3

Выделить различия между сенсбилизациями

С помощью компонентов аллергенов можно дифференцировать подлинную сенсбилизацию от сенсбилизации вследствие перекрёстной реактивности в случае с пациентами, страдающими поливалентной сенсбилизацией. Таким образом, может быть усовершенствовано знание о стимулирующем факторе аллергенов и о том, какие источники аллергенов принимать во внимание.

Перекрёстная реактивность с семействами аллергенов:



Важные семейства белков:

Семейство белков	Местонахождение	Сенсибилизация к нагреванию и протеазам	Клинические симптомы
PR-10 (Патогенез, соответствующий номер семейства белков 10); Bet v 1-гомолог	Широко распространённый растительный белок содержится в пыльце деревьев, фруктах, овощах и орехах	Главным образом, неустойчивый (исключения: фундук, сельдерей, соя)	Главным образом, синдром пищевой аллергии, часто переносимость термически обработанных продуктов; перекрёстная реактивность варьируется между видами этого семейства
Профилин	Широко распространённый белок отличающимися перекрёстными реактивностями, второстепенный аллерген в пыльце и растительной пище	Неустойчивый	Редкие проявления клинических симптомов; синдром пищевой аллергии на цитрусовые, дыню, банан и томат; может вызвать реакции у небольшой части пациентов
Запасной белок	2S Альбумин, 7S/11S-Глобулин; содержится в зернах и орехах; основной материал для роста нового растения	Устойчивый	Кроме синдрома пищевой аллергии часто вызывает тяжёлые и системные реакции, в том числе, на термически обработанные продукты; низкая перекрёстная реактивность между видами этого семейства
nsLTP (неспецифические белки-переносчики липидов)	Содержатся во фруктах, овощах, орехах и пыльце; представитель Pru p 3 в качестве пан-аллергена	Устойчивый	Часто, кроме синдрома пищевой аллергии, вызывает тяжёлые и системные реакции; также реакции на термически обработанные продукты; перекрёстная реактивность варьируется между видами этого семейства

Семейство белков	Местонахождение	Сенсибилизация к нагреванию и протеазам	Клинические симптомы
Парвальбумин	Главный аллерген в рыбе; маркер перекрёстной реактивности между различными видами рыб	Устойчивый	Тяжёлые и системные реакции; также возможны реакции на термически обработанные продукты
Тропомиозин	Актин-связывающий белок; маркер перекрёстной реактивности между ракообразными, клещами и тараканами	Устойчивый	Кроме синдрома пищевой аллергии, часто вызывает тяжёлые и системные реакции; также возможны реакции на термически обработанные продукты
Полкальцин	Кальций-связывающий белок; перекрёстная реактивность между различными видами пыльцы; не содержится в растительной пище	Устойчивый	Слабая клиническая релевантность
Липокаин	Аллергены в шерсти животных	Устойчивый	Перекрёстная реактивность варьируется между различными видами животных
Сывороточный альбумин	Животные аллергены; содержатся в различных биологических тканях и жидкостях	Неустойчивый	Перекрёстная реактивность между различными млекопитающими; например, кошкой и собакой, кошкой и свиньей

CCD – Перекрёстно-реагирующие карбогидратные:

Гликопротеин, который содержится в растениях, растительной пище и беспозвоночных (например, в насекомых) является высоко иммуногенным и может привести к появлению антитела, например, IgE

Если много положительных результатов обнаружены в одном тесте, очень важно провести исследование CCD

Редкие клинические симптомы; важность CCD вне обсуждения. Отрицательная кожная инъекционная проба и положительный результат специфического IgE могут указывать на CCD IgE-антител

Интерпретация, касающаяся вопроса клинической релевантности:

Отрицательные результаты теста с молекулами аллергена исключают сенсibilизацию;

Положительные результаты теста указывают на сенсibilизацию или предрасположенность к аллергии;

Первичная сенсibilизация может быть определена путём использования видов специфических аллергенов;

Перекрёстная реактивность может быть определена путём использования маркера аллергенов;

На основе клинических симптомов врач принимает решение относительно клинической релевантности.

Краткие выводы?

Тестирование с полными экстрактами аллергенов лучше всего подходит для первого скрининга

Тестирование аллергенных компонентов помогает:

- Проверить первичную сенсibilизацию
- Определить перекрёстную реактивность к дальнейшим сенсibilизирующим аллергенам
- Оценить риски, защитить пациентов
- Принять решение за или против иммунотерапии

Замещение сложных экстрактов аллергенов

Доступные рекомбинантные (R) и высоко очищенные нативные (N) аллергены:

Кат.номер	Аллерген	Источник аллергена	Значение	Дополнительные характеристики
Клещи				
ND 11	Der p 1	Клещ домашней пыли вида птерониссинус	Мажорный аллерген	Цистеинпротеаза; перекрёстно-реагирующий с Der f 1

Кат.номер	Аллерген	Источник аллергена	Значение	Дополнительные характеристики
Клещи				
ND 12	Der p 2	Клещ домашней пыли вида птерониссинус	Мажорный аллерген	Семейство NPC 2; перекрёстно-реагирующий с Der f 2
ND 21	Der f 1	Клещ домашней пыли вида farina	Мажорный аллерген	Цистеинпротеаза; перекрёстно-реагирующий с Der p 1
ND 22	Der f 2	Клещ домашней пыли вида farina	Мажорный аллерген	Семейство NPC 2; перекрёстно-реагирующий с Der p 2
Животные аллергены				
RE 11	Fel d 1	Кошка	Мажорный аллерген	Утероглобин; основной аллергизирующий компонент
Пищевые продукты				
RF 180	Сур с 1	Карп	Мажорный аллерген	Парвальбумин, перекрёстно-реагирующий с различными видами рыб
NF 24	Тропомиозин	Креветка	Мажорный аллерген	Тропомиозин; перекрёстно-реагирующий с тропомиозином ракообразных/клещей/насекомых
NFGal	α-Gal	Тиреоглобулин	Мажорный аллерген	Новый маркер аллергии на красное мясо
RF 311	Dau с 1	Морковь	Мажорный аллерген	PR-10 протеин; Bet v 1-гомолог, перекрёстно-реагирующий с различными Bet v 1-гомологами
RF 491	Mal d 1	Яблоко	Мажорный аллерген	PR-10 протеин; Bet v 1-гомолог, перекрёстно-реагирующий с различными Bet v 1-гомологами
RF 493	Mal d 2	Яблоко	Минорный аллерген	nsLTP (неспецифический белок-переносчик липидов); перекрёстно-реагирующий с различными белками-переносчиками липидов (LTP), такими, как Pru p 3
RF 441	Fra a 1	Клубника	Мажорный аллерген	PR-10 протеин; Bet v 1-гомолог, перекрёстно-реагирующий с различными Bet v 1-гомологами
RF 443	Fra a 3	Клубника	Минорный аллерген	nsLTP (неспецифический белок-переносчик липидов); перекрёстно-реагирующий с различными белками-переносчиками липидов (LTP), такими, как Pru p 3
RF 531	Pru p 1	Персик	Мажорный аллерген	PR-10 протеин; Bet v 1-гомолог, перекрёстно-реагирующий с различными Bet v 1-гомологами
RF 533	Pru p 3	Персик	Пан-аллерген	nsLTP (неспецифический белок-переносчик липидов); риск системных реакций, потенциальный маркер сенсibilизации к LTP (белку-переносчику липидов) во фруктах

Кат.номер	Аллерген	Источник аллергена	Значение	Дополнительные характеристики
Пищевые продукты				
RF 534	Pru p 4	Персик	Минорный аллерген	Профилин, перекрёстно-реагирующий с травами/злаковыми/деревьями/некоторыми фруктами
NF 131	Ara h 1	Арахис	Мажорный аллерген	Запасной белок (7S глобулин); риск системных реакций
NF 132	Ara h 2	Арахис	Мажорный аллерген	Запасной белок (конглутин); риск тяжёлых системных реакций
NF 136	Ara h 3	Арахис	Мажорный аллерген	Запасной белок (11S глобулин); риск системных реакций
NF 136	Ara h 6	Арахис	Мажорный аллерген	Запасной белок (2S альбумин); риск системных реакций
RF 139	Ara h 9	Арахис	Минорный аллерген	nsLTP (неспецифический белок-переносчик липидов); перекрёстно-реагирующий с другими белками-переносчиками протеинов
RF 171	Cor a 1	Фундук	Мажорный аллерген	PR-10 протеин; Bet v 1-гомолог, перекрёстно-реагирующий с различными Bet v 1-гомологами
RF 178	Cor a 8	Фундук	Пан-аллерген	nsLTP (неспецифический белок-переносчик липидов); риск системных реакций, потенциальный маркер сенсibilизации к LTP
RF 179	Cor a 9	Фундук	Мажорный аллерген	Запасной белок (11S глобулин); риск системных реакций
F 67	Gal d 2	Куриное яйцо	Мажорный аллерген	Овальбумин; перекрёстно-реагирующий с овальбуминами яиц других птиц
F 68	Gal d 1	Куриное яйцо	Мажорный аллерген	Овомукоид; показатель реакции на яйца при всех способах приготовления (сырые и приготовленные)
NF 103	Gal d 3	Куриное яйцо	Мажорный аллерген	Кональбумин/овотрансферрин; показатель реакции на сырое или слабо сваренное яйцо, неустойчивый к нагреванию
F 76	Bos d 4	Коровье молоко	Мажорный аллерген	Альфа-лактальбумин; устойчивый к нагреванию
F 77	Bos d 5	Коровье молоко	Мажорный аллерген	Бета-лактоглобулин; устойчивый к нагреванию
F 78	Bos d 8	Коровье молоко	Мажорный аллерген	Казеин; показатель реакции на коровье молоко при всех способах приготовления (сырое, приготовленное и во всех продуктах, изготовленных из него, например, сыр), перекрёстно-реагирующий с казеинами молока овец/буйволов/коз

Кат.номер	Аллерген	Источник аллергена	Значение	Дополнительные характеристики
Яды насекомых				
RI 101	Api m 1	Яд пчелы медоносной	Мажорный аллерген	Фосфолипаза A2; поддержка принятия решений по иммунотерапии; перекрёстная реактивность с компонентами аллергенов осы и шмеля
RI 102	Api m 2	Яд пчелы медоносной	Мажорный аллерген	Гиалуронидаза; перекрёстная реактивность с ядами различных насекомых (осы/шершня)
RI 305	Ves v 5	Яд осы обыкновенной	Мажорный аллерген	Антиген 5; поддержка принятия решений по иммунотерапии; перекрёстная с ядами различных насекомых (осы/шершня)
Профессиональные аллергены				
RK 825	Hev b 5	Латекс	Мажорный аллерген	Кислый протеин; специфический аллергенный компонент
RK 826	Hev b 6	Латекс	Мажорный аллерген	Хитин-связывающий белок; специфический аллергенный компонент; перекрёстная реактивность с растительной пищей (фруктами/овощами)
RK 827	Hev b 7	Латекс	Мажорный аллерген	Перекрёстно-реагирующий; латекс-фруктовый синдром
RK 828	Hev b 8	Латекс	Пан-аллерген	Профилин; перекрёстная реактивность с различными видами пыльцы (злаковых/трав/деревьев/латекса/фруктовых)
Деревья				
RT 301	Bet v 1	Берёза	Мажорный аллерген	R-10 протеин; поддержка принятия решений по иммунотерапии; перекрёстная реактивность с Bet v 1 гомологами (во фруктах и т.д.)
RT 302	Bet v 2	Берёза	Минорный аллерген	Профилин; пан-аллерген, перекрёстная реактивность со злаковыми/деревьями/травами/различными фруктами (например, бананом, яблоком)
RT 304	Bet v 4	Берёза	Минорный аллерген	Полкальцин; перекрёстная реактивность с различными видами пыльцы (трав/злаковых/деревьев)
RT 401	Cor a 1	Орешник	Мажорный аллерген	R-10 протеин; Bet v 1-гомолог, перекрёстно-реагирующий с различными Bet v 1-гомологами

Кат.номер	Аллерген	Источник аллергена	Значение	Дополнительные характеристики
Деревья				
RT 901	Ole e 1	Олива	Мажорный аллерген	Общая оливковая группа 1; специфический аллергенный компонент; также маркер сенсibilизации к ясеню, сирени и бирючине; поддержка принятия решений по иммунотерапии
Травы и злаковые				
RG 601	Phl p 1	Тимофеевка луговая	Мажорный аллерген	Группа трав 1; поддержка принятия решений по иммунотерапии; перекрёстная реактивность с другими травами
RG 605	Phl p 5	Тимофеевка луговая	Мажорный аллерген	Группа трав 5; поддержка принятия решений по иммунотерапии; перекрёстная реактивность с другими травами
RG 607	Phl p 7	Тимофеевка луговая	Минорный аллерген	Полкальцин; перекрёстная реактивность с различными видами пыльцы (злаковых/трав/деревьев)
RG 612	Phl p 12	Тимофеевка луговая	Минорный аллерген	Профилин; пан-аллерген, перекрёстная реактивность с различными видами пыльцы (злаковых/трав/деревьев/латекса/фруктовых)
RG 620	Phl p 1 / Phl p 5	Микст аллергенов Тимофеевки луговой	Мажорные аллергены	Микст главных аллергенов, поддержка принятия решений по иммунотерапии
RG 6210	Phl p 7 / Phl p 12	Микст аллергенов Тимофеевки луговой	Минорные аллергены	Микст второстепенных аллергенов, поддержка принятия решений по иммунотерапии
Сорные травы и цветы				
NW 101	Amb a 1	Амброзия	Мажорный аллерген	Пектатлиаза; специфический аллергенный компонент
RW 601	Art v 1	Полынь	Мажорный аллерген	Дефенсин; специфический аллергенный компонент
CCD (Перекрёстно-реактивные карбогидратные детерминанты)				
NF 253	CCD	Хрен обыкновенный	Маркер	Перекрёстная реактивность, основанная на CCD; (CCD) редко связаны с аллергическими реакциями, но могут приводить к положительному результату in-vitro анализа к CCD-содержащим аллергенам пыльцы, продуктов растительного происхождения, насекомых и их ядам

Выводы?

Парвальбумины являются главными аллергенами в рыбе и маркерами перекрёстной реакции большого числа разных видов рыб.

В различных тканях животных содержится большое количество белка, например в крови, молоке, мясе (например, говядина) и яйцах. Известны перекрёстные реакции между альбуминами различных видов животных, например, между кошкой и собакой, или кошкой и свининой.

Белок, связывающий актин - группа белков, способных взаимодействовать с актином. Они очень многочисленны и разнообразны, содержатся в мышечных волокнах и является маркером перекрёстной реактивности между ракообразными, клещами и тараканами.

Белки-переносчики липидов (nsL TP) – сенсibilизация к которым часто связана с аллергическими реакциями на фрукты и овощи в регионах, где выращивают персики и близкородственные им продукты, и часто проявляются системными и более тяжёлыми реакциями в добавок к ОАС (оральный аллергический синдром). Реакция на приготовленные продукты обусловлены тем, что белки-переносчики липидов стабильны к нагреванию и ферментативному воздействию во время пищеварения.

Пыльца берёзы или родственных Букоцветных деревьев часто является первичным сенсibilизатором к белкам группы PR-10 в регионах с высокой экспозицией пыльцы этих деревьев. Присутствие белков PR-10 в различных растительных продуктах может быть причиной аллергических реакций на фрукты, орехи и овощи, вызванных перекрёстными реакциями и часто связанных с местными симптомами, такими как оральный аллергический синдром (ОАС). Многие из этих белков неустойчивы к нагреванию и приготовленная пища зачастую безопасна.

Профилины показывают большое сродство и перекрёстную реактивность даже между отдалённо связанными видами растений. Редко связаны с клиническими симптомами, но могут быть причиной доказуемых или даже тяжёлых реакций у некоторых пациентов с аллергией например, на цитрусовые, дыню, бананы, личи и помидоры.

Dr. Fooke Laboratorien GmbH
Доктор Фооке

T 7 (495) 799-1165

E sale@fooke.ru

W www.fooke.ru

DR FOOKE