

Serie Molekulare Allergologie – Teil 7

Fischallergie: Parvalbumine und andere Allergene

ANNETTE KÜHN, CHRISTIAN RADAUER, INES SWOBODA, JÖRG KLEINE-TEBBE

Bezeichnung der Allergene: Allergische Reaktionen auf Fische werden vor allem durch eine bestimmte Proteinfamilie verursacht, die Parvalbumine (www.allergome.org). Andere in Fallberichten beschriebene Fischallergene, wie zum Beispiel Fischgelatine (Thunfisch: Thu a Collagen) oder Aldehydphosphatdehydrogenase (Kabeljau: Gad c APDH), sind von geringerer Bedeutung, da sie von wenigen Patienten erkannt werden beziehungsweise nur bei einzelnen Fisch-Spezies vorkommen können (Beispiel: APDH).

Proteinstruktur der Parvalbumine: Parvalbumine – saure, niedermolekulare Proteine mit einer Masse von ungefähr 12 kDa – sind typische Vertreter der Kalzium-bindenden „EF-Hand-Proteine“ (www.meduniwien.ac.at/allergens/allfam). Charakteristisch für diese Proteine sind Helix-Loop-Helix Segmente (**Abb. 1**), die sowohl Kalzium als auch Magnesium binden (**Abb. 2a**) und dadurch ihre Proteinstruktur stabilisieren.

Funktion von Parvalbuminen: Parvalbumine kommen im Muskelgewebe aller Wirbeltiere vor, wo sie als Kalzium-Pufferproteine an der Muskel-Relaxation beteiligt sind. Schnell kontrahierende Muskeln enthalten große Mengen an Parvalbumin. Die höchsten Konzentrationen findet man in der äußerst rasch kontrahierenden weißen Muskulatur von Fischen. Zusätzlich besitzen Fische ein rotes, langsam kontrahierendes Muskelgewebe mit geringerer Menge an Parvalbumin. Die Verteilung an weißer

und dunkler Muskulatur – und damit auch der Parvalbumingehalt – kann in einzelnen Fischarten stark variieren [2]. Im Thunfisch mit vorwiegend rotem Muskelgewebe ist der Parvalbumingehalt so gering [3], dass Dosenthunfisch bei oralen Provokationen häufig als Placebo verwendet wird.

Bedeutung von Parvalbuminen: Mehr als 95% der Fischallergiker sind auf Parvalbumine sensibilisiert. Das hohe Sensibilisierungspotenzial beruht einerseits auf der außerordentlichen Stabilität der Proteine gegenüber Hitzeeinwirkungen und denaturierenden Agenzien, andererseits auf der hohen Kreuzreaktivität zwischen Parvalbuminen unterschiedlicher Spezies (**Abb. 2b–d**) [7].

Durch Prozesse der Lebensmittelverarbeitung können Parvalbumine modifiziert werden. Es entstehen beispielsweise Oligomere oder Peptidfragmente [4] mit veränderten Parvalbumin-epitopen, die von Patienten unterschiedlich – verstärkt oder vermindert – erkannt werden.

Obwohl der Großteil der Patienten auf mehrere Fischarten mit allergischen Symptomen reagiert, zeigen manche Patienten Mono- oder Oligosensibilisierungen auf einzelne Fischarten. Unterschiede im Parvalbumingehalt sowie Spezies-spezifische IgE-Bindungsepitope liefern mögliche Erklärungen dafür, warum Patienten unterschiedlich auf verschiedene Fischspezies reagieren.

Kreuzreaktivität zwischen Parvalbuminen: IgE-Antikörper gegen das Parvalbumin einer Fisch-Spezies erkennen meist auch Parvalbumine anderer Fischarten (**Abb. 2b–d**) [7]. Basis für diese Kreuzreaktivität ist die hohe Sequenzhomologie (> 70%) und Strukturähnlichkeit zwischen Fisch-Parvalbuminen [5]. Je näher Fisch-Spezies verwandt sind, desto ähnlicher sind sich deren Parvalbumine. Höchste Sequenzhomologie besteht im Bereich der Kalzium-bindenden Domänen, die offenbar Konformationsepitope bilden und IgE-Antikörper binden können [1]. Da in Abwesenheit von Kalzium die IgE-Reaktivität von Parvalbuminen herabgesetzt ist, beeinflusst die Bindung der Kalziumionen wahrscheinlich die Konformation der IgE-Epitope [1].

Diagnostik: Die Routinediagnostik wird mit Fischextrakten oder Fischprodukten in vivo durch Hauttests und in vitro durch den Nachweis von Fisch-spezifischen IgE-Antikörpern durchgeführt. Für die Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper sind derzeit 30 Extrakte verschiedener Fischspezies sowie zwei rekombinante Parvalbumine erhältlich (**Tabelle 1**). Minorallergene sind bislang nicht für die In-vitro-Diagnostik verfügbar. Die klinische Reaktivität kann durch orale Provokationstests abgesichert werden, besonders wenn ermittelt werden soll, ob einzelne Fisch-Spezi-

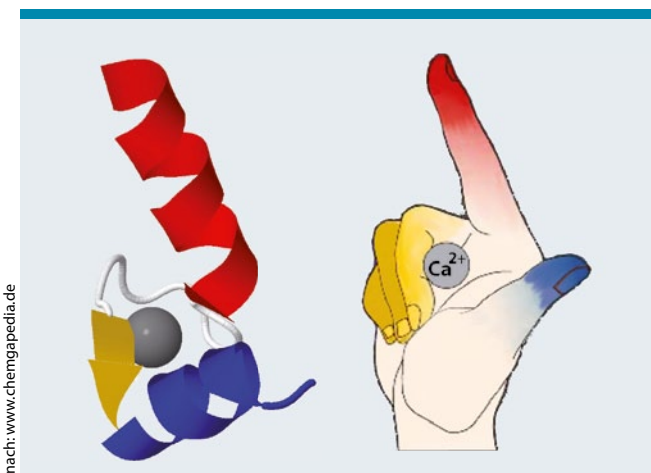
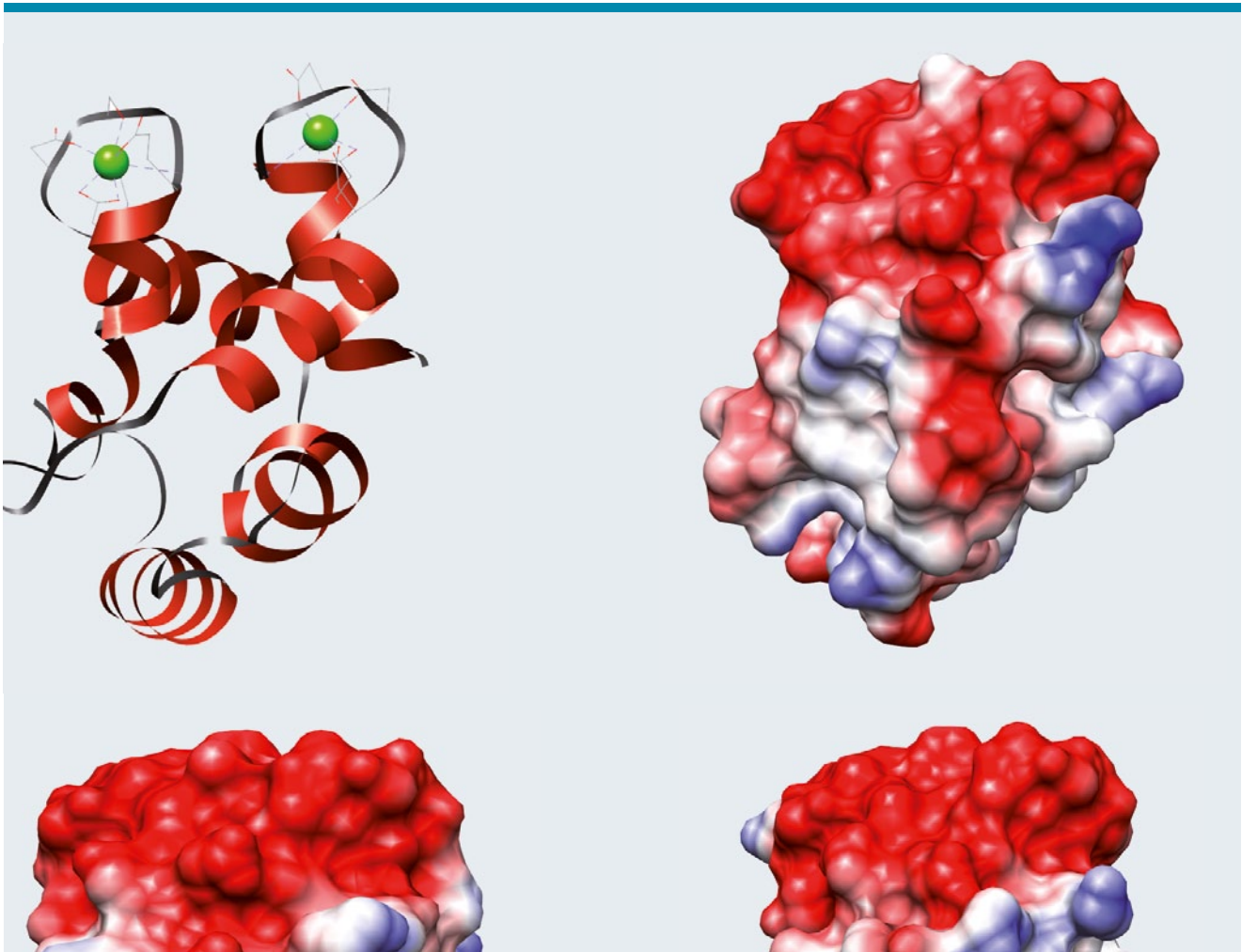


Abb. 1: Kalzium-bindende EF-Hand-Domäne („Helix-Loop-Helix“): Durch die zwei flankierenden Helices (Daumen und Zeigefinger) gleicht die Struktur der Form einer greifenden Hand.



© Christian Radauer / Medizinische Universität Wien

Abb. 2: Struktur der Parvalbumine: Die große Ähnlichkeit der Strukturen bedingt die hohe Kreuzreaktivität, die auch zwischen Parvalbuminen aus entfernt verwandten Spezies besteht. **a:** Bändermodell der Struktur vom Parvalbumin des Karpfens. Die gebundenen Kalziumionen (grün) tragen zur ungewöhnlich hohen Stabilität des Moleküls bei. **b-d:** Oberflächenladung (rot: positiv, blau: negativ) der Parvalbumine verschiedener Fische. **b:** Karpfen, Ordnung Karpfenartige; **c:** Seehecht, Ordnung Dorschartige und **d:** Hecht, Ordnung Hechtartige.

es von Patienten toleriert werden. Die Risiken und der Aufwand solcher Provokationstests erlauben diese Untersuchung nur in Einzelfällen.

Therapie und Empfehlung: Derzeit gibt es keine spezifische Immuntherapie zur Behandlung von Fischallergien. Den Betroffenen wird empfohlen, Fisch konsequent zu vermeiden, obwohl einige Patienten durchaus manche Fisch-Spezies tolerieren würden. In EU-Ländern sind Hersteller verpflichtet, Fisch als Zutat in verpackter Ware zu kennzeichnen (Allergen-Kennzeichnungsverordnung; Richtlinie 2007/68/EG). Vorsicht ist dennoch bei loser Ware oder bei Produkten wie Surimi, Paella, Worcestersauce oder köstlichen Produkten (Fischgelatine) geboten.

Perspektiven:

1. Der Einsatz rekombinanter DNS-Technologie ermöglichte die Herstellung einer hypoallergen Variante des Karpfen Parvalbumins [6]. Dieses Protein wird zurzeit in klinischen

Studien evaluiert und könnte in Zukunft zur Immuntherapie von Fischallergien dienen.

2. Untersuchungen zur klinischen Relevanz von Minor-Fischallergenen können zukünftig potenziell die In-vitro-Diagnostik von Fischallergien verbessern.

Fazit: Derzeit verfügbare Fischextrakte und rekombinante Allergene ermöglichen eine zuverlässige serologische Diagnose von Fischallergien.

Da 95% der Fischallergiker mit Parvalbumin reagieren, ist es meist möglich, die Sensibilisierung gegen Fische mit Hilfe der für die Routinediagnose zur Verfügung stehenden rekombinanten Parvalbumine (Gad c 1 vom Kabeljau oder Cyp c 1 vom Karpfen) zu erfassen.

Da manche Patienten auf Minorallergene im Fisch sensibilisiert sind, können rekombinante Parvalbumine Fischextrakte bisher nicht vollkommen ersetzen.

Tabelle 1

Identifizierte Fischallergene			
Ordnung	Spezies	Parvalbumin	Andere Allergene
Aalartige	Aal	Ang a 1	
Barschartige	Bastardmakrele	Tra j 1	Gelatine
	Makrele	Sco s 1, Sco j 1	
	Schnapper	Xip g 1*	
	Schwertfisch	Thu a 1*	Kollagen (Gelatine)
	Schwarzbarsch	Ore ni 1	
Dorschartige	Thunfisch	Gad m 1*, Gad c 1*	Aldehydphosphatdehydrogenase, Gelatine
	Tilapia	Mer mr 1	
		Pol vi 1	
Drachenkopfartige	Kabeljau	Seb in 1, Seb m 1*	
Heringsartige	Seehecht	Clu h 1*	
	Seelachs	Sar p 1, Sar sa 1*	
Karpfenartige	Rotbarsch	Cyp c 1	
Lachsartige	Karpfen	Eng e 1	Kollagen, Aldolase, Serumalbumin, Triosephosphatase, Gelatine
	Sardelle	Sal f 1, Onc m 1*	
	Forelle	Sal s 1*	
Plattfische	Lachs	Lep w 1*	Triosephosphat-isomerase
	Flügelbutt	Hip h 1	
	Heilbutt	Sol so 1	
Welsartige	Seezunge	Ict p 1	
	Amerikanischer Wels		

* Offizieller IUIS Allergenname (www.allergen.org)

Fische eingeteilt nach Familien (alphabetisch geordnet) bzw. Spezies (zweite Spalte): Aufgelistet ist eine Auswahl von Spezies, deren Extrakte für die In-vitro-Diagnostik zur Verfügung stehen. Für die meisten Fische wurde Parvalbumin als Allergen beschrieben (3. Spalte), für einige Fische sind weitere Allergene bekannt (4. Spalte).

Kursiv gedruckt: potenziell sinnvoll für die In-vitro-Diagnostik als Repräsentanten einer Fischfamilie (2. Spalte), spezies-spezifische Komponenten (3. und 4. Spalte).

Fett gedruckt: rekombinante Parvalbumine, verfügbar zur In-vitro-Diagnostik (ImmunoCAP®, ISAC; Phadia, Freiburg)

Um nicht sämtliche Fischallergenextrakte testen zu müssen, sollten zur genaueren Diagnose repräsentative Extrakte einzelner Fischfamilien ausgewählt werden (Tabelle 1).

Einziger empfohlener Umgang mit Fischallergien ist derzeit die konsequente Vermeidung des Allergie-auslösenden Lebensmittels.

Dr. Annette Kuehn, PhD

Laboratory of Immunogenetics and Allergy
CRP-Santé
84, Val Fleuri, 1526 Luxembourg
E-Mail: annette.kuehn@crp-sante.lu

Dr. Christian Radauer

Institut für Pathophysiologie und Allergieforschung
Medizinische Universität Wien

Dr. Ines Swoboda

Institut für Pathophysiologie und Allergieforschung
Medizinische Universität Wien
Department Applied Life Sciences, FH Campus Wien

Dr. Jörg Kleine-Tebbe

Allergie- und Asthmazentrum Westend, Berlin-Charlottenburg

Literatur

- Bugajska-Schretter A, Grote M, Vangelista L, Valent P, Sperr WR, Rumpold H, Pastore A, Reichelt R, Valenta R, Spitzauer S. Purification, biochemical, and immunological characterisation of a major food allergen: different immunoglobulin E recognition of the apo- and calcium-bound forms of carp parvalbumin. *Gut* 2000; 46: 661–9
- Kobayashi A, Tanaka H, Hamada Y, Ishizaki S, Nagashima Y, Shiomi K. Comparison of allergenicity and allergens between fish white and dark muscles. *Allergy* 2006; 61: 357–63
- Kühn A, Scheuermann T, Hilger C, Hentges F. Important variations in parvalbumin content in common fish species: a factor possibly contributing to variable allergenicity. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 153: 359–66
- Sletten G, Van Do T, Lindvik H, Egaas E, Florvaag E. Effects of industrial processing on the immunogenicity of commonly ingested fish species. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 151: 223–36
- Swoboda I, Bugajska-Schretter A, Valenta R, Spitzauer S. Recombinant fish parvalbumins: candidates for diagnosis and treatment of fish allergy. *Allergy* 2002; 57 (Suppl 72): 94–6
- Swoboda I, Bugajska-Schretter A, Linhart B, Verdino P, Keller W, Schulmeister U, Sperr WR, Valent P, Peltre G, Quirce S, Douladiris N, Papadopoulos NG, Valenta R, Spitzauer S. A recombinant hypoallergenic parvalbumin mutant for immunotherapy of IgE-mediated fish allergy. *J Immunol* 2007; 178: 6.290–6
- Van Do T, Elsayed S, Florvaag E, Hordvik I, Endresen C. Allergy to fish parvalbumins: studies on the cross-reactivity of allergens from 9 commonly consumed fish. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 1314–20