

rVes v 1 осы обыкновенной



Код: ImmunoCAP i211

Латинское название: *Vespula vulgaris*

Источник: rVes v 1 – рекомбинантный белок, очищенный от CCD

Биологическая функция: Фосфолипаза

Описание аллергена

Помимо наличия аллергенов, яды *Hymenoptera* являются богатыми источниками биологически активных соединений, которые содержат сложную смесь аминов, небольших пептидов и высокомолекулярных белков, таких как ферменты и токсины. (1) Эти соединения также могут иметь клиническое значение; например, местные реакции могут возникать в результате воздействия биологически активных и поликатионных пептидов, таких как брадикининоподобные пептиды, хемотаксические пептиды и другие компоненты, например, нейротоксичные кинины и мастопараны. (1-4)

Ves v 1, белок с молекулярной массой 37 кДа, представляет собой триглицеридную липазу. Это липолитический фермент, который гидролизует сложноэфирные связи триглицеридов. (5) Липазы широко распространены у животных, растений и прокариот. **Ves v 1**, фосфолипаза A1 (PLA1), охватывает всю группу 1 аллергенов ядов ос и муравьёв и не имеет сходных последовательностей с фосфолипазой A2 пчелиного яда. (6, 7)

Семейство *Vespidae* включает шершней (роды *Vespa* и *Dolichovespula*), ос обыкновенных (род *Vespula*) и бумажных ос (род *Polistes*).

Поскольку большинство пациентов с аллергией на ос проявляют множественные реакции на яд более чем одного вида ос, (8, 9) предполагается частичная антигенная идентичность белковых компонентов (1), то есть пациенты проявляют различную степень перекрестной реактивности к соответствующим паналлергенам, например, антигенам-5. (10)

Пчелы, красные муравьи и осы имеют как уникальные, так и гомологичные аллергены ядов: один из четырех известных аллергенов пчел гомологичен гиалуронидазам осы примерно на 50%

аминокислотной последовательности. Два из четырех известных аллергенов красного муравья гомологичны антигену-5 и фосфолипазам осы.

Перекрестная реактивность между аллергенами шершня и осы обыкновенной выражена сильнее, чем между аллергенами шершня (или осы обыкновенной) и аллергенами осы бумажной. Степень перекрестной реактивности аллергенов: гиалуронидазы > антигены-5 > фосфолипазы. (11)

Аллергия на яд перепончатокрылых обычно является IgE-опосредованной аллергической гиперчувствительностью неатопического происхождения. (12) Наиболее частыми клиническими проявлениями являются: (i) выраженные локальные реакции, превышающие 10 см в диаметре и длящиеся более 24 часов, и (ii) стремительно развивающиеся (обычно в течение 10 минут после укуса) генерализованные реакции гиперчувствительности немедленного типа, такие как зуд, крапивница, ангиоотёк, тошнота, рвота, диарея, риноконъюнктивит, бронхоспазм, гипотония и потеря сознания. (13-16) Сообщалось, что системные реакции встречаются у 0,8-5% общей популяции. (17) Они в основном являются IgE-опосредованными и могут быть тяжелыми и даже жизнеугрожающими, (от 0,09 до 0,45 смертельных случаев на миллион в общей популяции). (18, 19)

Большие дозы яда могут вызывать нетипичные реакции, такие как гемолиз, коагулопатия, рабдомиолиз, острая почечная недостаточность и гепатотоксичность. Также были описаны аортальный тромбоз и церебральный инфаркт после множественных укусов ос. (1, 13, 20, 21)

Очевидно, что знание состава ядов и структуры аллергенов является необходимым условием точной диагностики и лечения аллергии на яд насекомых. (22)

Оценки ежегодной распространенности иммунологических реакций на укусы перепончатокрылых в мировой популяции колеблются от 0,3% до 3,0%, или почти 100 миллионов случаев в год, от местных реакций в виде волдыря и гиперемии до смертельных исходов вследствие анафилактического шока. В Соединенных Штатах ежегодная заболеваемость аллергическими реакциями на укусы перепончатокрылых колеблется от 0,4% до 4,0% включая от 40 до 50 смертельных исходов в год. (23) *Hymenoptera* включают в себя *Apidae* (шмели, медоносные пчелы, древогнезды), *Vespidae* (шершни, осы обыкновенные, осы бумажные) и *Formicidae* (красные муравьи, муравьи-бульдоги, муравьи-пули и т.д.).

Для диагностики аллергии на яды используются кожные тесты и определение специфических IgE-антител в сыворотке крови. Хотя определение специфических IgE-антител к ядам *Hymenoptera* является важным диагностическим тестом на аллергию на яд, к сожалению, тест не обладает абсолютной чувствительностью и специфичностью. (24) Возможные причины неточности диагностических тестов с ядами *Hymenoptera* (чувствительность которых может увеличиваться или уменьшаться в зависимости от давности укуса) (25, 26) включают различные количества яда, получаемого при одном укусе, особенно в случае с осами. (27, 28)

Менее 5% пациентов с положительным анамнезом показывают отрицательные результаты как кожных тестов, так и специфических IgE при обследовании в течение года после системной реакции на укусы *Hymenoptera*. Кроме того, до 20% лиц, не имеющих истории реакций на укусы *Hymenoptera*, могут иметь положительные результаты при проведении этих тестов. (29) У таких индивидуумов при повторном укусе системные реакции развиваются редко, хотя и чаще, чем у индивидуумов с отрицательными результатами (29-31)

Три аллергена, которые, как полагают, в первую очередь ответственны за IgE-опосредованные аллергические реакции на осу обыкновенную, представляют собой фосфолипазу A1 (**Ves v 1**), гиалуронидазу (**Ves v 2**) и антиген-5 (**Ves v 5**). (32-34) **Ves v 2** и **Ves v 3** представляют собой

гликопротеины, склонные к CCD-реактивности с гомологичными аллергенами яда пчёл. **Ves v 1** и **Ves v 5**, напротив, являются негликозилированными белками и поэтому высокоспецифичны при диагностике аллергии на осу обыкновенную. (35)

Рекомбинантные аллергены могут помочь при диагностике пациентов с отрицательными специфическими IgE-ответами на яд насекомых, несмотря на тяжелые реакции в анамнезе и положительные результаты кожных тестов. Например, при оценке мажорных аллергенов с высоким содержанием (Ari m 1 пчелы медоносной, **Ves v 5** осы обыкновенной) и низким содержанием (Ari m 2, Ari m 3 пчелы медоносной) у пациентов, получающих специфическую иммунотерапию (АСИТ) либо ядом пчёл (n = 20), либо ос (n = 22) было выявлено, что у 8 пациентов с отрицательным результатом теста на специфические IgE с использованием экстракта цельного яда IgE к мажорным аллергенам Ari m 1 и Ari m 2 обнаруживались редко или не обнаруживались вовсе (0/8 и 2/8, соответственно).

В сыворотках пациентов с аллергией на яд осы не было выявлено специфических IgE к основным аллергенам яда **Ves v 1**, **Ves v 2** или **Ves v 5** при проведении анализа методом иммуноблоттинга, при этом у одного пациента были обнаружены сывороточные IgE-антитела к рекомбинантному **rVes v 5** (1/22). Поэтому в связи с относительно низкой концентрацией Ari m 3 в яде пчелы медоносной rAri m 3 является ценным инструментом в диагностике аллергии на яд пчелы. Авторы пришли к выводу, что, вероятно, диагностические ошибки при аллергии на яд осы вызваны реактивностью сывороточных IgE на до сих пор не опознанные аллергены в нативном яде. (36)

Среди пациентов с аллергией на укусы насекомых двойной положительный результат при проведении тестов на IgE-антитела, специфичные к ядам медоносной пчелы и осы (*Vespula*), является частой диагностической проблемой и, в частности, делает выбор яда для иммунотерапии проблематичным. До 50% пациентов с аллергическими реакциями на укусы пчелы или осы имеют двойной положительный результат, то есть имеют специфические IgE и к тому, и к другому яду. (22, 37). Это можно объяснить либо истинной двойной сенсibilизацией, например в случае, если пациент был ужален как пчелой, так и осой, либо перекрёстной реактивностью между аллергенами этих ядов, например, гиалуронидазами и/или дипептидилпептидазами, либо перекрёстной реакцией на углеводные эпитопы (перекрёстно-реагирующие карбогидратные детерминанты (CCD)), которые в ядах содержатся. (37-40)

Актуальность реакции на CCD в перекрёстной реактивности между белками спорна; тогда как при аллергии на яды *Hymenoptera* реакция считается клинически не значимой, но диагностически проблематичной. (35, 41, 42)

Например, в исследовании изучалась частота сенсibilизации к CCD и её роль в двойном положительном результате при участии группы из 100 пациентов, страдающих аллергией на укусы пчелы медоносной или осы обыкновенной, а также с положительными результатами кожной пробы с соответствующим ядом. Оценивались сывороточные IgE к яду пчелы и яду осы, а также к перекрёстно-реагирующим карбогидратным детерминантам (CCD) и видоспецифическим рекомбинантным мажорным аллергенам Ari m1 (медоносная пчела) и **Ves v 5** (*Vespula*). Двойной положительный результат наблюдался у 59% пациентов. IgE к Ari m1 были обнаружены в сыворотке 97% пациентов с аллергией на медоносных пчел и 17% пациентов с аллергией на осу обыкновенных. IgE к **Ves v 5** была обнаружена у 87% пациентов с аллергией на осу и у 17% пациентов с аллергией на пчёл. IgE к CCD присутствовал в сыворотке у 37% всех пациентов с аллергией и у 56% пациентов с двойным положительным результатом, при этом чаще встречался у пациентов с аллергией на пчёл, чем у пациентов, страдающих аллергией на *Vespula*.

Авторы пришли к выводу, что двойной положительный результат часто вызван перекрёстными реакциями, в частности, на CCD, и что наличие в сыворотке IgE как к Api m 1, так и к **Ves v 5** свидетельствует об истинной двойной сенсibilизации и указывает на то, что потребуются иммунотерапия обоими ядами. (37) Другие исследователи также сообщили о подобных результатах. (43)

Фосфолипаза A2 и гиалуронидаза пчелы медоносной отличаются от ферментов *Vesputa*, поэтому перекрёстная реактивность незначительна. (44)

Поскольку двойная положительная IgE-реактивность на яды пчёл и ос часто вызвана перекрёстными реакциями, особенно на CCD, использование специфического маркерного аллергена может быть полезным. (37)

Двойной положительный результат вызывает значительные проблемы, в том числе при выборе ядов для иммунотерапии: если имеется истинная сенсibilизация к обоим ядам, это указывает на вероятность системных аллергических реакций на укусы обоих видов насекомых, а значит, и на необходимость проведения иммунотерапии обоими ядами. Видоспецифические рекомбинантные мажорные аллергены могут снизить потребность в дорогостоящих тестах на ингибирование, необходимых для демонстрации этого, и, таким образом, помочь правильно выбрать яды для иммунотерапии. (37)

В этом случае рекомбинантный **Ves v 1 (rVes v 1)** может играть важную диагностическую роль. В исследовании из 20 дважды-положительных сывороток пациентов, 15 показали реактивность с **rVes v 1**, в 10 из них также были обнаружены специфические IgE к **rVes v 5**. В 1 из 20 сывороток был повышен исключительно уровень IgE к **rVes v 5**, в то время как для 2 сывороток также была выявлена реактивность с Api m 1. Общая диагностическая чувствительность 80% могла быть достигнута при использовании двух аллергенов яда осы, по сравнению с чувствительностью 50% при использовании только **rVes v 5**.

Из оставшихся 4 пациентов 2 имели IgE к Api m 1, а один реагировал только на CCD-маркер MUXF-BSA. Поэтому у 16 из 20 пациентов (80%) было возможно точно выявить конкретный причинно-значимый яд, тогда как у 2 пациентов была подтверждена истинная двойная сенсibilизация. Только 1 пациент не проявлял никакой реактивности ни к **Ves v 1**, ни к **Ves v 5**. Этот пациент также не проявлял реактивности к другим белкам осы, таким как гиалуронидазы **Ves v 2a** и **b** или дипептидилпептидаза **Ves v 3**.

В группе пациентов, моносенсibilизированных к яду осы, 11 из 14 сывороток (79%) реагировали с **rVes v 1**, в 7 из них также были обнаружены IgE к **rVes v 5**. Два других пациента показали IgE-реактивность сыворотки исключительно на **rVes v 5**. Таким образом, у 13 из 14 (93%) были обнаружены сывороточные IgE либо к **rVes v 1**, либо к **rVes v 5**, либо к обоим белкам, тогда как один пациент с низким уровнем sIgE к экстракту яда осы на рекомбинантные белки не реагировал. (35)

Эти данные демонстрируют, что тест с рекомбинантным **Ves v 1** необходим для оценки сенсibilизации индивидуумов к яду осы обыкновенной, и, будучи дополненным тестами с **Ves v 5** и Api m 1, позволяет четко определять паттерны сенсibilизации. (35)

Компонент-основанная диагностика (CRD) с использованием рекомбинантных аллергенов может быть полезна и в других случаях. Только 30-50% пациентов с положительными IgE-тестами будут реагировать на последующее укусы тем же насекомым. (45) Провокационные тесты при иммунотерапии ядом показали, что примерно 95% пациентов, страдающих аллергией на укусы ос и 80-90% пациентов, страдающих аллергией на укусы пчёл, полностью защищены от развития

генерализованных аллергических симптомов. (28, 45) CRD может помочь выявить таких пациентов.

Кроме того, системные аллергические побочные эффекты иммунотерапии могут возникать у 20-40% пациентов, получающих иммунотерапию ядом пчелы медоносной и у 5-10% пациентов, получающих иммунотерапию ядом осы обыкновенной. (28) Благодаря доступным сегодня и находящимся на стадии разработки рекомбинантным аллергенам ядов существует значительный потенциал для улучшения как диагностики, так и иммунотерапии аллергии на яды перепончатокрылых. (46)

Такие диагностические методы, как кожные пробы и определение специфических IgE в сыворотке, могут проводиться с натуральными экстрактами яда осы. Такие экстракты содержат как аллергенные, так и неаллергенные белки, при этом могут содержать основные аллергены в недостаточной концентрации, а также быть контаминированы нежелательными компонентами, на которые пациенты не имеют аллергических реакций. Кроме того, важные аллергены могут быть разрушены во время экстракции из-за (помимо прочего) активности протеаз, очищаемых вместе с аллергенами, или протеазной природы некоторых аллергенов. (47)

Существует ряд трудностей в процессе стандартизации, поскольку состав экстрактов зависит от происхождения исходного материала и особенностей процедур экстракции, очистки и хранения, чем обусловлена высокая изменчивость их состава. (48) Рекомбинантные аллергены обеспечивают стандартизованный состав биохимически охарактеризованных реагентов и, следовательно, сопоставимые результаты. Кроме того, рекомбинантные аллергены, продуцируемые культурой *E. coli*, не имеют углеводных детерминант (CCD), а значит, отсутствует риск ложноположительных результатов. (49)

Преимущества рекомбинантных аллергенов включают их неограниченную доступность в идентичной форме, что позволяет обеспечить оптимальную стандартизацию, и отсутствие контаминации следами других аллергенов, которые могут исказить истинную актуальность конкретного аллергена для соответствующего аллергического заболевания. (47) Учитывая также, что аллергенный потенциал нативных аллергенов варьируется, (50) использование рекомбинантных аллергенов может позволить более точно измерять и оценивать IgE-ответы для точной постановки диагнозов, исследования перекрёстной реактивности и назначения иммунотерапии. (51)

Важно отметить, что пациенты не всегда могут точно идентифицировать насекомое, ответственное за тяжелый анафилактический эпизод, что необходимо для назначения иммунотерапии, и одиночные рекомбинантные аллергены могут принести пользу в таких случаях.

Таким образом, поскольку яд осы обыкновенной содержит два негликозилированных мажорных аллергена **Ves v 1** и **Ves v 5**, не имеющих значимых перекрёстно-реактивных гомологов у других видов, (78) использование рекомбинантных **Ves v 1** и **Ves v 5** значительно улучшает идентификацию причинно-значимого яда, которая необходима для выбора соответствующей стратегии иммунотерапии. Кроме того, применение рекомбинантного **Ves v 1** для рутинной диагностики позволяет улучшить оценку истинной распространенности сенсibilизации и её клинической значимости.

Составлено доктором Харрисом Стейнманом

Обзор литературы

1. Monteiro MC, Romão PR, Soares AM. Pharmacological perspectives of wasp venom. *Protein Pept Lett* 2009;16(8):944-52.
2. Habermann, E. Bee and wasp venoms. *Science* 1972;177:314-22.
3. Nakajima T. Biochemistry of vespid venoms. In: Tu AT (Ed). *Handbook of Natural Toxins*. Marcel Dekker, New York. 1984;(2):109-33.
4. Piek T. Pharmacology of hymenoptera venom. In: Tu AT (Ed). *Handbook of Natural Toxins*. Marcel Dekker, New York. 1984;(2):135-85.
5. AllFam Database of allergen families. AF037: Lipase.
http://www.meduniwien.ac.at/allergens/allfam/factsheet.php?allfam_id=AF037. Accessed 15 April 2011.
6. Nair BC, Nair C, Denne S, Wypych J, Arbesman CE, Elliott WB. Immunologic comparison of phospholipases A present in Hymenoptera insect venoms. *J Allergy Clin Immunol* 1976;58(1 PT 1):101-9.
7. King TP, Spangfort MD. Structure and biology of stinging insect venom allergens. *Int Arch Allergy Immunol*. 2000;123(2):99-106.
8. Lichtenstein LM, Valentine MD, Sobotka AK. Insect allergy: the state of the art. *J Allergy Clin Immunol* 1979;64(1):5-12.
9. King TP, Joslyn A, Kochoumian L. Antigenic cross-reactivity of venom proteins from hornets, wasps, and yellow jackets. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75(5):621-8.
10. Henriksen A, King TP, Mirza O, Monsalve RI, Meno K, Ipsen H, Larsen JN, Gajhede M, Spangfort MD. Major venom allergen of yellow jackets, Ves v 5: structural characterization of a pathogenesis-related protein superfamily. *Proteins* 2001;45(4):438-48.
11. King TP, Lu G, Gonzalez M, Qian N, Soldatova L. Yellow jacket venom allergens, hyaluronidase and phospholipase: sequence similarity and antigenic cross-reactivity with their hornet and wasp homologs and possible implications for clinical allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98(3):588-600.
12. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAAC1 position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813-24.
13. Müller UR. *Insect sting allergy clinical picture, diagnosis, and treatment*. Oustav Fischer Verlag, Ed.; Stuttgart-New York, 1990.
14. Vachvanichsanong P, Dissaneewate P, Mitarnun W. Non-fatal acute renal failure due to wasp stings in children. *Pediatr Nephrol* 1997;11(6):734-6.
15. Daher Ede F, da Silva Júnior GB, Bezerra GP, Pontes LB, Martins AM, Guimarães JA. Acute renal failure after massive honeybee stings. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2003;45(1):45-50.
16. Ebo DG, Hagendorens MM, Stevens WJ. Hymenoptera venom allergy. *Expert Rev Clin Immunol* 2005;1:169-75.
17. Charpin D, Birnbaum J, Lanteaume A, Vervloet D. Prevalence of allergy to hymenoptera stings in different samples of the general population. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90(3 Pt 1):331-4.
18. Mosbech H. Deaths resulting from bee and wasp stings in Denmark 1960-1980. [Danish] *Ugeskr Laeger* 1983;145(23):1757-60.
19. Müller U. Epidemiology of insect sting allergy. In: Burr ML (Ed). *Epidemiology of clinical allergy*. Monogr Allergy 1993;31:131-46.

20. De Bandt M, Atassi-Dumont M, Kahn MF, Herman D. Serum sickness after wasp venom immunotherapy: clinical and biological study. *J Rheumatol* 1997;24(6):1195-7.
21. Boz C, Velioglu S, Ozmenoglu M. Acute disseminated encephalomyelitis after bee sting. *Neurol Sci* 2003;23(6):313-5.
22. Bilo BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005;60(11):1339-49.
23. Diaz JH. Recognition, management, and prevention of hymenopteran stings and allergic reactions in travelers. *J Travel Med* 2009;16(5):357-64.
24. Guerti K, Bridts CH, Stevens WJ, Ebo DG. Wasp venom-specific IgE: towards a new decision threshold? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(4):321-3.
25. Müller U, Fricker M, Wymann D, Blaser K, Cramer R. Increased specificity of diagnostic tests with recombinant major bee venom allergen phospholipase A2. *Clin Exp Allergy* 1997;27(8):915-20.
26. Müller U. Insect sting allergy: Clinical picture, diagnosis and treatment. Stuttgart, New York: Gustav Fischer Verlag, 1990.
27. Hoffman DR, Jacobson RS. Allergens in hymenoptera venom XII: how much protein is in a sting? *Ann Allergy* 1984;52(4):276-8.
28. Müller U, Helbling A, Berchtold E. Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89(2):529-35.
29. Müller U. Diagnosis and management of hymenoptera venom allergy. In: Bousquet J, Michel FB (Eds). *Advances in Allergology and Clinical Immunology*, Paris 1992, The Parthenon Publishing Group:611-22.
30. Blaauw PJ, Smithuis LO. The evaluation of the common diagnostic methods of hypersensitivity for bee and yellow jacket venom by means of an in-hospital insect sting. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75(5):556-62.
31. Van der Linden PW, Hack CE, Struyvenberg A, Van der Zwan JK. Insect-sting challenge in 324 subjects with a previous anaphylactic reaction: current criteria for insect-venom hypersensitivity do not predict the occurrence and the severity of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94(2 Pt 1):151-9.
32. King TP, Alagon AC, Kuan J, Sobotka AK, Lichtenstein LM. Immunochemical studies of yellowjacket venom proteins. *Mol Immunol* 1983;20(3):297-308.
33. Seismann H, Blank S, Braren I, Greunke K, Cifuentes L, Grunwald T, Bredehorst R, Ollert M, Spillner E. Dissecting cross-reactivity in hymenoptera venom allergy by circumvention of alpha-1,3-core fucosylation. *Mol Immunol* 2010;47(4):799-808.
34. Blank S, Seismann H, Bockisch B, Braren I, Cifuentes L, McIntyre M, Rühl D, Ring J, Bredehorst R, Ollert MW, Grunwald T, Spillner E. Identification, recombinant expression, and characterization of the 100 kDa high molecular weight Hymenoptera venom allergens Api m 5 and Ves v 3. *J Immunol* 2010;184(9):5403-13.
35. Seismann H, Blank S, Cifuentes L, Braren I, Bredehorst R, Grunwald T, Ollert M, Spillner E. Recombinant phospholipase A1 (Ves v 1) from yellow jacket venom for improved diagnosis of hymenoptera venom hypersensitivity. *Clin Mol Allergy* 2010;8(1):7.
36. Cifuentes LB, Blank S, Vosseler S, Grunwald T, Mempel M, Darsow U, Ring J, Bredehorst R, Spillner E, Ollert M. Insect venom allergy with negative venom-specific IgE: the use of recombinant allergens provides an improved diagnostic solution. (Poster) 2nd Int Symp Molecular Allergol, Rome, Italy 2007;April 22-24.
37. Muller UR, Johansen N, Petersen AB, Fromberg-Nielsen J, Haeberli G. Hymenoptera venom allergy: analysis of double positivity to honey bee and *Vespula* venom by estimation of IgE antibodies to species-specific major allergens Api m1 and Ves v5. *Allergy* 2009;64(4):543-8.

38. De Graaf DC, Aerts M, Danneels E, Devreese B. Bee, wasp and ant venomics pave the way for a component-resolved diagnosis of sting allergy. *J Proteomics* 2009;72(2):145-54.
39. Hemmer W, Focke M, Kolarich D, Wilson IB, Altmann F, Wöhrl S, Götz M, Jarisch R. Antibody binding to venom carbohydrates is a frequent cause for double positivity to honeybee and yellow jacket venom in patients with stinging-insect allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(6):1045-52.
40. Hemmer W. Cross-reactivity to honeybee and wasp venom. [German] *Hautarzt* 2008;59(3):194-9.
41. Kochuyt AM, Van Hoeyveld EM, Stevens EA. Prevalence and clinical relevance of specific immunoglobulin E to pollen caused by sting-induced specific immunoglobulin E to cross-reacting carbohydrate determinants in Hymenoptera venoms. *Clin Exp Allergy* 2005;35(4):441-7.
42. Mari A. IgE to cross-reactive carbohydrate determinants: analysis of the distribution and appraisal of the in vivo and in vitro reactivity. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;129(4):286-95.
43. Erzen R, Korosec P, Silar M, Music E, Kosnik M. Carbohydrate epitopes as a cause of cross-reactivity in patients allergic to Hymenopter. [German] *Wien Klin Wochenschr* 2009;121(9-10):349-52.
44. Weber RW. On the cover: Honeybees. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95(1):1-6.
45. Ruëff F, Przybilla B, Müller U, Mosbech H. The sting challenge test in Hymenoptera venom allergy. Position paper of the Subcommittee on Insect Venom Allergy of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1996;51(4):216-25.
46. Müller UR. Recombinant Hymenoptera venom allergens. *Allergy* 2002;57(7):570-6.
47. Scheiner O, Kraft D. Basic and practical aspects of recombinant allergens. *Allergy* 1995;50(5):384-91.
48. Hefle SL, Helm RM, Burks AW, Bush RK. Comparison of commercial peanut skin test extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95(4):837-42.
49. Van Ree R. Carbohydrate epitopes and their relevance for the diagnosis and treatment of allergic diseases. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;129(3):189-97.
50. Peeters KA, Koppelman SJ, Van Hoffen E, Van der Tas CW, Den Hartog Jager CF, Penninks AH, Hefle SL, Bruijnzeel-Koomen CA, Knol EF, Knulst AC. Does skin prick test reactivity to purified allergens correlate with clinical severity of peanut allergy? *Clin Exp Allergy* 2007;37(1):108-15.
51. Kazemi-Shirazi L, Niederberger V, Linhart B, Lidholm J, Kraft D, Valenta R. Recombinant marker allergens: diagnostic gatekeepers for the treatment of allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;127(4):259-68.