

Компонент берёзы rBet v 1 PR-10



Код: ImmunoCAP t215

Латинское название: *Betula verrucosa*

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

Аллергенный компонент берёзы

Рекомбинантные аллергенные компоненты пыльцы берёзы доступны для тестирования на аллерген-специфические IgE-антитела.

Рекомбинантные аллергены, которые представляют собой белковые молекулы, первоначально выделенные из экстрактов аллергенов и затем синтезированные с использованием биотехнологий, связывают иммуноглобулины класса E (IgE-антитела) аналогично нативным аллергенам и, как правило, демонстрируют превосходную реактивность в диагностических тестах *in vitro* и *in vivo* (1). На сегодняшний день множество различных рекомбинантных аллергенов были клонированы, секвенированы и экспрессированы.

Рекомбинантные аллергены имеют широкий спектр применения: от диагностики пациентов-аллергиков до подбора специфической иммунотерапии, а также стандартизации аллергенных тестов в качестве инструментов молекулярной аллергологии.

Рекомбинантные аллергены особенно полезны для исследования реакций на аллергены, проявляющих широкую перекрёстную реактивность, таких как на пыльца берёзы, которая часто проявляет перекрёстную реактивность с пыльцой деревьев, принадлежащих порядку *Fagales* (например, *Fagaceae*, *Corylaceae* и *Betulaceae*) (2). Пыльца берёзы считается самым сильным аллергеном в этом ряду (3).

Аллергены *Betula verrucosa*, перечисленные в IUIS*

Bet v 1	Bet v 2	Bet v 3
Bet v 4	Bet v 6	Bet v 7

* Международный союз иммунологических сообществ (www.allergen.org) Янв. 2008.

t215 rBet v 1

Рекомбинантный негликозилированный белок, продуцируемый штаммом *E. coli*, несущий клонированную кДНК, кодирующую аллерген берёзы бородавчатой **Bet v 1**

Распространённое название: PR-10-белок

Биологическая функция: рибонуклеаза (23)

Молекулярная масса: 17 кДа

Другие выделенные аллергены: **rBet v 1a** и **rBet v 1d** изоформы. Эти изоформы отличаются своей способностью связывать IgE, но сходны по иммуногенности для Т-клеток (24-25)

Описание аллергена

Мажорным аллергеном пыльцы берёзы является **Bet v 1** (4-22). Рекомбинантная молекула **Bet v 1** была одной из первых аллергенных молекул, выделенных с помощью кДНК. **Bet v 1** продемонстрировала значительную гомологию последовательностей с группой растительных белков, связанных с патогенезом аллергии, и была классифицирована как белок PR-10. Было показано, что рекомбинантная молекула **Bet v 1** связывается с IgE-антителами большинства пациентов с аллергией на пыльцу берёзы (20-22). В одном из исследований точность *in vivo* и *in vitro* диагностики аллергии на пыльцу берёзы с помощью **rBet v 1** составила > 95% (49/51) (22). Тем не менее, были продемонстрированы различия в реактивности IgE-антител к **rBet v 1** и **rBet v 2** среди пациентов-аллергиков из 6 разных стран. Профиль сенсibilизации, как правило, был сложнее у людей из Центральной и Южной Европы, чем у людей из Швеции и Финляндии (26).

Несколько перекрёстно-реактивных **Bet v 1**-гомологов являются мажорными аллергенами пыльцы деревьев порядка *Fagales* (ольха, орешник, граб) и таксономически связанными фруктами, овощами и специями (например, морковь, сельдерей, яблоком, абрикосом, вишней и грушей). Это, по-видимому, обуславливает перекрёстные реакции пыльца/пища, обнаруживаемые при оральном аллергическом синдроме (ОАС) (22, 27). Исследования показали, что **Bet v 1** является первичным сенсibilизирующим аллергеном во многих случаях аллергии на пыльцу *Fagales* и ОАС, связанного с пыльцой берёзы, по крайней мере, в регионах, где берёза широко распространена (например, в Северной Европе) (22,27). Исследования подтверждают, что **Bet v 1** является маркером истинной сенсibilизации к пыльце деревьев порядка *Fagales* и пищевой аллергии, связанной с пыльцой берёзы (22, 27-28).

Bet v 1 распознается IgE-антителами примерно 95% пациентов с аллергией на берёзу, **Bet v 2** и **Bet v 3** - 10%, **Bet v 6** - около 32% (29). Профили сенсibilизации к **Bet v 1** и **Bet v 2** отличаются в разных географических областях. Было показано, что минорный аллерген **Bet v 2** (профилин) также вносит вклад в перекрёстную реактивность с некоторыми продуктами.

Было высказано предположение, что **Bet v 1** может использоваться в качестве диагностического маркера для выявления пациентов с истинной сенсibilизацией к пыльце берёзы (30), тогда как более активно перекрёстно-реагирующие аллергены, такие как **Bet v 2** и **Bet v 4**, могут служить маркерами синдромов, включающих перекрёстные реакции с неродственными растениями и растительными продуктами (3,30). Соответственно, пациенты, которые демонстрируют положительные кожные тесты с экстрактом пыльцы берёзы, но никогда не подвергались воздействию берёзы, могут иметь IgE-антитела к перекрёстно-реактивным аллергенам, таким как профилин (3). Поэтому было рекомендовано использовать **rBet v 1** для выявления пациентов с истинной сенсibilизацией к пыльце берёзы и подтверждения диагноза до начала иммунотерапии экстрактом пыльцы берёзы (3).

Пример диагностического применения рекомбинантных аллергенов берёзы описан в исследовании аллерген-специфических IgE-антител с использованием рекомбинантных аллергенов **Bet v 1**, **Bet v 2** и **Bet v 4** у пациентов с аллергией на берёзу из провинции Кунео в северо-западной Италии. Сообщалось, что из 372 пациентов у 215 (58%) в сыворотке были

обнаружены IgE-антитела к **Bet v 1**, у 166 (45%) к **Bet v 2** и у 35 (9%) к **Bet v 4**. Моноенсибилизация к **Bet v 1** выявлена у 146 (39%) пациентов, к **Bet v 2** - у 96 (26%) и к **Bet v 4** - только у 4 (1%). Тридцать девять сывороток (11%) не содержали аллерген-специфических IgE-антител ни к одному из трех перечисленных аллергенов. Все 372 сыворотки (100%) содержали IgE-антитела к нативному экстракту пыльцы берёзы; 162 (44%) содержали IgE-антитела, реагирующие с экстрактом яблока (75% **Bet v 1**-положительной группы). В исследовании было установлено, что с помощью трёх рекомбинантных аллергенов пыльцы берёзы возможно идентифицировать 90% сенсibilизированных к пыльце берёзы пациентов (7).

Составлено доктором Харрисом Стейнманом

Обзор литературы

1. Niederberger V, Stubner P, Spitzauer S, Kraft D, Valenta R, Ehrenberger K, Horak F. Skin test results but not serology reflect immediate type respiratory sensitivity: a study performed with recombinant allergen molecules. *J Invest Dermatol* 2001 Oct;117(4):848-51
2. Valenta R, Breiteneder H, Petternburger K, Breitenbach M, Rumpold H et al. Homology of the major birch-pollen allergen, Bet v I, with the major pollen allergens of alder, hazel, and hornbeam at the nucleic acid level as determined by cross-hybridization. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87(3):677-82
3. Mothes N, Valenta R. Biology of tree pollen allergens. *Curr Allergy Asthma Rep* 2004;4(5):384-90
4. Mahler V, Vrtala S, Kuss O, Diepgen TL, Suck R, Cromwell O, Fiebig H, Hartl A, Thalhamer J, Schuler G, Kraft D, Valenta R. Vaccines for birch pollen allergy based on genetically engineered hypoallergenic derivatives of the major birch pollen allergen, Bet v 1. *Clin Exp Allergy* 2004 Jan;34(1):115-22
5. De Amici M, Mosca M, Vignini M, Quaglini S, Moratti R. Recombinant birch allergens (Bet v 1 and Bet v 2) and the oral allergy syndrome in patients allergic to birch pollen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003 Nov;91(5):490-2
6. Tresch S, Holzmann D, Baumann S, Blaser K, Wuthrich B, Crameri R, Schmid-Grendelmeier P. In vitro and in vivo allergenicity of recombinant Bet v 1 compared to the reactivity of natural birch pollen extract. *Clin Exp Allergy* 2003;33(8):1153-8
7. Rossi RE, Monasterolo G, Monasterolo S. Detection of specific IgE antibodies in the sera of patients allergic to birch pollen using recombinant allergens Bet v 1, Bet v 2, Bet v 4: evaluation of different IgE reactivity profiles. *Allergy* 2003 ;58(9):929-32
8. Kaul S, Scheurer S, Danz N, Schicktanz S, Vieths S, Hoffmann A. Monoclonal IgE antibodies against birch pollen allergens: novel tools for biological characterization and standardization of allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2003 Jun;111(6):1262-8
9. Vrtala S, Hirtenlehner K, Susani M, Akdis M, Kussebi F, Akdis CA, Blaser K, Hufnagl P, Binder BR, Politou A, Pastore A, Vangelista L et al. Genetic engineering of a hypoallergenic trimer of the major birch pollen allergen Bet v 1. *FASEB J* 2001;15(11):2045-7
10. Pauli G, Purohit A, Oster JP, de Blay F, Vrtala S, Niederberger V, Kraft D, Valenta R. Skin testing with wild-type recombinant birch pollen allergens and hypoallergenic modified molecules. *Arb Paul Ehrlich Inst Bundesamt Sera Impfstoffe Frankf A M.* 1999;(93):203-10

11. Pauli G, Purohit A, Oster JP, De Blay F, Vrtala S, Niederberger V, Kraft D, Valenta R. Comparison of genetically engineered hypoallergenic rBet v 1 derivatives with rBet v 1 wild-type by skin prick and intradermal testing: results obtained in a French population. *Clin Exp Allergy* 2000;30(8):1076-84
12. Diez-Gomez ML, Quirce S, Cuevas M, Sanchez-Fernandez C et al. Fruit-pollen-latex cross-reactivity: implication of profilin (Bet v 2). *Allergy* 1999;54(9):951-61
13. Pauli G, Purohit A, Oster JP, de Blay F, Vrtala S, Niederberger V, Kraft D, Valenta R. Clinical evaluation of genetically engineered hypoallergenic rBet v 1 derivatives. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;118(2-4):216-7
14. Niederberger V, Pauli G, Gronlund H, Froschl R, Rumpold H et al. Recombinant birch pollen allergens (rBet v 1 and rBet v 2) contain most of the IgE epitopes present in birch, alder, hornbeam, hazel, and oak pollen: a quantitative IgE inhibition study with sera from different populations. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(4 Pt 1):579-91
15. Godnic-Cvar J, Susani M, Breiteneder H, Berger A, Havelec L, Waldhor T, Hirschwehr R, Valenta R, Scheiner O, Rudiger H, Kraft D, Ebner C. Recombinant Bet v 1, the major birch pollen allergen, induces hypersensitivity reactions equal to those induced by natural Bet v 1 in the airways of patients allergic to tree pollen. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(3):354-9
16. Hoffmann-Sommergruber K, Susani M, Ferreira F, Jertschin P, Ahorn H, Steiner R, Kraft D, Scheiner O, Breiteneder H. High-level expression and purification of the major birch pollen allergen, Bet v 1. *Protein Expr Purif* 1997;9(1):33-9
17. Menz G, Dolecek C, Schonheit-Kenn U, Ferreira F, Moser M, Schneider T, Suter M, Boltz-Nitulescu G, Ebner C, Kraft D, Valenta R. Serologic and skin test diagnosis of birch pollen allergy with recombinant Bet v 1, the chief allergen of birch. [German] *Pneumologie* 1996;50(9):632-40
18. Ferreira FD, Hoffmann-Sommergruber K, Breiteneder H et al. Purification and characterization of recombinant Bet v I, the major birch pollen allergen. Immunological equivalence to natural Bet v I. *J Biol Chem* 1993;268(26):19574-80
19. Larsen JN, Casals AB, From NB, Stroman P, Ipsen H. Characterization of recombinant bet vI, the major pollen allergen of *Betula verrucosa* (white birch), produced by fed-batch fermentation. *Int Arch Allergy Immunol* 1993;102(3):249-58
20. Vrtala S, Hirtenlehner K, Susani M, Hufnagl P, Binder BR, Vangelista L, Pastore A, Sperr WR, Valent P, Ebner C, Kraft D, Valenta R. Genetic engineering of recombinant hypoallergenic oligomers of the major birch pollen allergen, Bet v 1: candidates for specific immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;118(2-4):218-9
21. Valenta R, Duchene M, Vrtala S, Birkner T, Ebner C, Hirschwehr R, Breitenbach M et al. Recombinant allergens for immunoblot diagnosis of tree-pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88(6):889-94
22. Menz G, Dolecek C, Schonheit-Kenn U, Ferreira F, Moser M, Schneider T, Suter M, Boltz-Nitulescu G, Ebner C, Kraft D, Valenta R. Serological and skin-test diagnosis of birch pollen allergy with recombinant Bet v I, the major birch pollen allergen. *Clin Exp Allergy* 1996;26(1):50-60
23. www.allergome.org
24. Arquint O, Helbling A, Cramer R, Ferreira F, Breitenbach M, Pichler WJ. Reduced in vivo allergenicity of Bet v 1d isoform, a natural component of birch pollen. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(6):1239-43

25. Spangfort MD, Ipsen H, Sparholt SH, Aasmul-Olsen S, Osmark P, Poulsen FM, Larsen M, Mortz E, Roepstorff P, Larsen JN. Characterisation of recombinant isoforms of birch pollen allergen Bet v 1. *Adv Exp Med Biol* 1996;409:251-4
26. Elfman L, Svensson M, Lidholm J, Pauli G, Valenta R. Different profiles in specific IgE to rBet v 1 and rBet v 2 in patients allergic to birch pollen from six countries. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;113(1-3):249-51
27. Kazemi-Shirazi L, Pauli G, Purohit A, Spitzauer S, Froschl R, Hoffmann-Sommergruber K, Breiteneder H, Scheiner O, Kraft D, Valenta R. Quantitative IgE inhibition experiments with purified recombinant allergens indicate pollen-derived allergens as the sensitizing agents responsible for many forms of plant food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(1 Pt 1):116-25
28. Moverare R, Westritschnig K, Svensson M, Hayek B, Bende M, Pauli G, Sorva R, Haahtela T, Valenta R, Elfman L. Different IgE Reactivity Profiles in Birch Pollen-Sensitive Patients from Six European Populations Revealed by Recombinant Allergens: An Imprint of Local Sensitization. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;128(4):325-35
29. Karamloo F, Schmitz N, Scheurer S et al. Molecular cloning and characterization of a birch pollen minor allergen, Bet v 5, belonging to a family of isoflavone reductase-related proteins. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:991-9
30. 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