

Кладоспориум (*Cladosporium herbarum*)



Код: m2

Латинское название: *Cladosporium herbarum*
(устаревшее название *Hormodendrum*)

Плесень

Плесневый грибок, который может привести к симптомам аллергии у сенсibilизированных индивидуумов. Кладоспориум является наиболее часто встречающейся плесенью в воздухе (1).

Распространённость аллергена

Споры *Cladosporium spp.* встречаются в мире чаще, чем споры любого другого плесневого грибка, и являются доминирующими летучими спорами на многих территориях, особенно в умеренном климате. (1, 2, 3, 4). В то время как *C. cladosporioides* - наиболее распространенный вид плесени с летучими спорами, *C. herbarum* доминирует как в помещениях, так и на открытом воздухе и является основным источником ингаляционных аллергенов грибкового происхождения. (3, 5)

Существует около 500 видов кладоспориума. Многие из них - сапрофиты растений.

C. herbarum широко распространен в окружающей среде и является основным источником ингаляционных аллергенов грибкового происхождения. (4) *C. herbarum* является одним из наиболее распространенных грибов, который обнаруживается повсеместно. Он встречается в изобилии на увядающих или уже увядших листьях травянистых и древесных растений, как вторичный захватчик на некротических пятнах листьев. *C. herbarum* часто обнаруживается в воздухе, продуктах питания, красках, текстиле и множестве других субстратов. Известно также, что *C. herbarum* встречается на старых карпофорах грибов, а также на грибах в качестве распространённого эндофита, особенно в регионах с умеренным климатом. В благоприятных климатических условиях *C. herbarum* также обитает как эпифит на поверхности зеленых, здоровых листьев растений. (6)

В то время как *Alternaria alternata* является основным грибковым аллергеном в домах, а также на открытом воздухе во влажном климате (например, в южной части Соединенных Штатов), кладоспориум является главным аллергеном в более холодном климате (например, в Скандинавии). (7) Наиболее распространён в умеренном и арктическом климате *C. herbarum*, на долю которого приходится наибольшее количество спор, восстановленных из отобранных проб на открытом воздухе. (8)

Из-за природы этого аллергена его можно встретить в достаточно неожиданных местах.

Нитеобразная форма плесени - это дефект, периодически возникающий при созревании сыра Чеддер и вызван ростом грибов в складках пластиковой пленки, в которую сыр упакован. В исследовании 110 сырных голов Чеддера, имеющих этот дефект, были обнаружены следующие разновидности плесневых грибов: *C. cladosporioides*, *Penicillium commune*, *C. herbarum*, *P. glabrum* и несколько видов рода *Phoma*. Также были выделены дрожжи, большинство из которых принадлежало к роду *Candida*. Данные виды были обнаружены на сыродельном оборудовании и в воздухе сыродельных заводов, что предположительно является фактором риска развития профессиональной аллергии. (9)

Аллергены

Было идентифицировано около 60 антигенов *C. herbarum*, из которых по меньшей мере 36 взаимодействовали с IgE-антителами из сывороток крови пациентов. (10)

Грибковые аллергены можно разделить на несколько групп: протеазы; гликозидазы; компоненты белкового синтеза; белки реакции окислительного стресса; и ферменты, вовлеченные в глюконеогенез, или

пентозофосфатный шунт. Протеазы и гликозидазы представляют собой секретируемые ферменты, которые оказывают прямое воздействие на хозяина. Последние три группы связаны с метаболизмом спор, прорастающих во враждебной среде. (11)

На сегодняшний день описаны следующие аллергенные молекулы:

- **Cla h 1**, 13 кДа. (3, 7, 12, 13)
- **Cla h 2**, 23 кДа. (3, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20)
- **Cla h 3**, альдегид дегидрогеназа (21)
- **Cla h 4**, в настоящее время известен как **Cla h 5**.
- **Cla h 5**, 11 кДа, рибосомальная РНК Р2. (7, 14, 22, 23)
- **Cla h 6**, 48 кДа, энолаза. (7, 24, 25, 26)
- **Cla h 7**, YCP4-белок. (1, 7, 14)
- **Cla h 8**, маннитол дегидрогеназа (14, 27, 28)
- **Cla h 9**, вакуольная сериновая протеаза (14, 29, 30)
- **Cla h 10**, альдегид дегидрогеназа (3, 7, 14, 21)
- **Cla h 12**, рибосомальная РНК Р1 (14, 21, 31)
- **Cla h 42kD**, 42 кДа (7)
- **Cla h abH**, альфа/бета гидролаза (32)
- **Cla h 8 CSP**, белок холодового шока (CSP). (7, 33)
- **Cla h GST**, глутатион-S-трансфераза (34)
- **Cla h HCh1**, гидрофобин. (35)
- **Cla h HSP70**, белок теплового шока 70 (21, 36, 37)
- **Cla h NTF2**, ядерный транспортный фактор 2 (21, 24)
- **Cla h TCTP**, трансляционно-контролируемый опухолевый белок, также известный как фактор высвобождения гистамина, HRF, TCTP (38, 39)

Cla h 5, рибосомальный Р2-белок, ранее известный как **Cla h 4**, имеет 60% гомологии аминокислотной последовательности с другими рибосомальными белками Р2. (23)

Доминирующий мажорный аллерген кладоспориума был неизвестен до идентификации NADP-зависимой маннитол дегидрогеназы (**Cla h 8**), которая была определена как мажорный аллерген, распознаваемый IgE-антителами 57% пациентов, сенсibilизированных к кладоспориуму. (48)

Потенциальная перекрёстная реактивность

Можно ожидать обширной перекрестной реактивности между различными видами рода. (1)

Перекрестная реактивность наблюдается между альтернативой и кладоспориумом в силу наличия гомологичных аллергенов (Alt a 10 и **Cla h 3**), альдегид дегидрогеназы (Alt a 6 и **Cla h 4**), рибосомальной РНК Р2 (Alt a 7 и **Cla h 5**), белка *Saccharomyces cerevisiae* (YCP4); Alt a 11 и **Cla h 6** (энолаза, мажорный аллерген). (7, 16, 40)

Было показано, что 50% пациентов, сенсibilизированных к кладоспориуму и альтернативе, реагируют на рекомбинантную энолазу (**rCla h 6**). Исследования ингибирования показывают значимое сходство между Alt a 11 и **Cla h 6**. (16) Энолаза **Cla h 6** распознается приблизительно 22% сывороток пациентов с аллергией на альтернативу. Показано, что энолаза из *Saccharomyces cerevisiae* (пекарские дрожжи) обладает высокой перекрестной реактивностью по отношению к другим грибковым энолазам, включая *Cladosporium herbarum*, *Aternaria alternata*, *Candida albicans* и *Aspergillus fumigatus*. (26) Энолаза из Hev b 9, присутствующая в латексе, обладает перекрестной реактивностью с энолазами *C. herbarum* и *Alternaria alternata*. (25)

Энолаза является распространенным аллергеном, обнаруженным во многих видах плесени, и, как было показано, обладает высокой перекрестной реактивностью с энолазами грибов. В частности, энолаза *Alternaria alternata* и *Cladosporium herbarum* является мажорным аллергеном, и около 50% сывороток пациентов реагировали на кладоспориум и альтернативу. (16) Перекрестная реактивность также существует между энолазами *A. fumigatus*, *P. citrinum* и *A. alternata*. (16) Сообщается об обширной перекрестной реактивности между энолазами *C. herbarum*, *A. alternata*, *S. cerevisiae*, *C. albicans* и *A. fumigatus*. (16) Энолаза

R. mucilaginosa имеет высокую идентичность аминокислотной последовательности с энлазами *Candida albicans* (85%), *Saccharomyces cerevisiae* (76%), *Penicillium citrinum* (76%), *Aspergillus fumigatus* (76%), *Cladosporium herbarum* (76,5%) и *Alternaria alternata* (74%). Хотя энлазы различных видов плесневых грибов имеют высокую степень сходства, большинство пациентов с аллергией, участвовавших в этом исследовании, демонстрировали различную IgE-реактивность к 5 различным грибковым энлазам. (16) Аллерген латекса Hev b 9 является энлазой и, как было показано, имеет перекрёстную реактивность с энлазами из *Cladosporium herbarum* и *Alternaria alternata*. (16, 41)

Аминокислотная последовательность ядерного транспортного фактора 2 (NTF2), аллергена из *A. alternata*, высокоомологична последовательностям аллергенов из *Cladosporium herbarum* и *Aspergillus fumigatus*. (16)

Сообщалось, что аллерген Epi p 1 из *Epicoccum purpurascens* проявляет дозозависимое ингибирование связывания IgE с экстрактами *Aspergillus fumigatus*, *Alternaria alternata*, *Curvularia lunata*, *Cladosporium herbarum* и *Fusarium solani*, подтверждающее перекрёстную реактивность этого аллергена. Другие лабораторные методы подтвердили, что Epi p 1 имеет общие эпитопы с данными видами плесени (42)

Белок с молекулярной массой 45 кДа, выделенный из *Fusarium solani*, продемонстрировал перекрёстную реактивность с *Epicoccum nigrum*, *Curvularia lunata*, *Cladosporium herbarum* и *Alternaria alternata*, но не показал гомологии с энлазой или другими известными грибковыми белками. (43) Также отмечена перекрёстная реактивность между *Epicoccum nigrum* и *A. alternata*, и в меньшей степени - *C. lunata*, *C. herbarum* и *P. citrinum*. (44)

Клинический опыт

IgE-опосредованные реакции

В популяции пациентов с аллергией сенсibilизация к плесневым грибкам может варьироваться от 5 до 30%. (45, 46). Широкий спектр аллергенных белков *C. herbarum* может приводить к сенсibilизации и последующей экспрессии ряда иммунных заболеваний. Сенсibilизация к кладоспориуму ассоциирована с тяжелой жизнеугрожающей астмой. При воздействии кладоспориума также могут возникнуть респираторные симптомы верхних дыхательных путей, но симптомы астмы встречаются чаще. Воздействие кладоспориума может также приводить к аллергическому бронхолегочному кладоспориозу, описанному даже у ребенка. (8) Другие виды рода также ассоциированы с рядом заболеваний, например. *C. carrioni* вызывает хромобластомикоз - бородавчатый дерматит ног, встречающийся в тропиках. *C. herbarum* является источником микотоксина - эпикладоспориновой кислоты, которая вызывает токсическую лейкопению после употребления в пищу контаминированного зерна. (8)

Плесень может нанести вред дыхательным путям посредством выделяемых токсинов, протеаз и ферментов, а также летучих органических соединений (ЛОС). Плесень активно выделяет широкий спектр аллергенных белков. (11) Следовательно, за счёт производства токсинов и обильного роста плесень может вызывать заболевания не только у людей с ослабленным иммунитетом. ЛОС можно обнаружить, например, в куче компоста или в спальне. Эффекты от воздействия ЛОС до конца неясны, возможно, они могут оказывать раздражающее действие на слизистую оболочку дыхательных путей. (11)

C. herbarum - наиболее распространенный вид грибов, который вызывает аллергические заболевания почти во всех климатических зонах, причем сенсibilизацию к плесени демонстрируют от 5 до 30% популяции аллергиков. Сенсibilизация к кладоспориуму часто ассоциирована с тяжелой или жизнеугрожающей астмой, реже - с хронической крапивницей и атопической экземой. (8, 11, 47, 48, 56) При воздействии кладоспориума также могут возникнуть респираторные симптомы верхних дыхательных путей, но симптомы астмы встречаются чаще. (49, 50)

В исследовании с участием 1 132 взрослых пациентов с астмой обнаружено, что сенсibilизация к *Alternaria alternata* и *C. herbarum* является значимым фактором риска тяжелого течения астмы в ряде европейских стран, а также в Австралии, Новой Зеландии и Портленде, США. (48) Исследования, проведенные в Калифорнии и Пенсильвании, сообщили, что симптомы астмы усугубляются в те дни, когда количество спор увеличивается. (51, 52)

В шести регионах, изученных в ходе Исследования респираторного здоровья Европейского сообщества (ECRHS), была зафиксирована широкая распространенность сенсibilизации *C. herbarum* (см. Таблицу 1).

Таблица 1: Пропорции (%) участников с астмой с сенсibilизацией к аллергенам, исследованным в шести регионах в ходе Исследования респираторного здоровья Европейского сообщества (ECRHS). (48)

Аллерген	Все (n=1132)	Соединенное королевство и Республика Ирландия (n=205)	Северная Европа (n=264)	Центральная Европа (n=139)	Южная Европа (n=150)	Австралия/ Новая Зеландия (n=335)	Портланд (США) (n=39)
<i>Alternaria alternata</i>	11.9	17.6	10.2	13.7	4.7	10.5	28.2
<i>Cladosporium herbarum</i>	5.8	6.8	9.9	4.3	0.7	4.5	10.3

В Великобритании и у финских школьников с астмой сенсibilизация к распространенным плесневым грибкам, вызывающим аллергию (*A. fumigatus*, *Penicillium spp.*, *Alternaria spp.* и *Cladosporium spp.*) выявлялась относительно редко (53) по сравнению с Аризоной (54) и Австралией, где до 31% детей-астматиков и до 23% пациентов контрольной группы, не страдающих астмой, были сенсibilизированы по меньшей мере к одному грибковому аллергену. (50, 55, 56, цитируется в (11))

Взрослые, на которых воздействие кладоспориума удвоилось в течение 2 лет, за предыдущие 12 месяцев на 52% чаще сообщали о приступах астмы. (57)

Сообщалось также, что сенсibilизация к *C. herbarum* встречается как в жарком и влажном (58), так и в пустынном климате, например, в Саудовской Аравии и Кувейте. (59, 60, 61). Сезонные пики его концентрации в помещениях могут возникать в конце лета и осенью. (15) Аллергологическое исследование, проводившееся в течение 12 месяцев в трех регионах Саудовской Аравии, изучало распространённость сенсibilизации к кладоспориуму и включало проведение кожных прик-тестов с коммерческими экстрактами *C. herbarum* 605 аллергикам. В целом было показано, что 19,67% этой группы сенсibilизированы, причем у большинства отмечались слабopоложительные реакции. Кладоспориум оказался наиболее распространенным грибковым аллергеном во внешней среде, его споры составляли до 25% всех грибковых спор в сухих регионах и 37,1 и 41,2% в двух прибрежных городах. Было зарегистрировано несколько видов рода *Cladosporium*. (59)

Кладоспориум был обнаружен в посевах из полостей носа у 135 субъектов в возрасте 18-35 лет, проживающих в центре Барселоны, Испания. Данные грибки были обнаружены у 41,5% здоровых людей и 14,8% пациентов с аллергией. В 50,4% образцов встречались 4 рода плесневых грибов - *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus* и *Alternaria*, считающиеся наиболее аллергенными. Наиболее распространенными видами рода *Cladosporium* были *C. herbarum* и *C. cladosporioides*. (62)

Другие реакции

Сообщается о случае аллергического бронхолёгочного кладоспориоза у ребенка. (63)

Были описаны два случая экзогенного аллергического альвеолита, которые развивались при нахождении в офисе и в доме в Японии: у 47-летней женщины с острым экзогенным аллергическим альвеолитом и 72-летней женщины с хроническим экзогенным аллергическим альвеолитом. Были выделены *Cladosporium cladosporioides* и *Cladosporium herbarum*, соответственно. (64)

Составлено доктором Харрисом Стейнманом.

Обзор литературы

1. Vijay HM, Kurup VP. Fungal allergens. Clin Allergy Immunol 2004;18:223-49.
2. Helbling A, Reimers A. Immunotherapy in fungal allergy. Curr Allergy Asthma Rep 2003;3(5):447-53.
3. Vijay HM, Kurup VP. Fungal allergens. Clin Allergy Immunol 2008;21:141-60.

4. Solomon WR, Matthews KP. Aerobiology and inhalant allergens. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, et al, eds. *Allergy: Principles and Practice*. 3rd ed. St. Louis: The CV Mosby Co., 1989:312-72.
5. Wickman M, Gravesen S, Nordvall SL, Pershagen G, Sundell J. Indoor viable dust-bound microfungi in relation to residential characteristics, living habits, and symptoms in atopic and control children. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89(3):752-9.
6. Schubert K, Groenewald JZ, Braun U, Dijksterhuis J, Starink M, Hill CF, Zalar P, de Hoog GS, Crous PW. Biodiversity in the *Cladosporium herbarum* complex (Davidiellaceae, Capnodiales), with standardisation of methods for *Cladosporium* taxonomy and diagnostics. *Stud Mycol* 2007;58:105-56.
7. Achatz G, Oberkofler H, Lechenauer E, Simon B, Unger A, Kandler D, Ebner C, Prillinger H, Kraft D, Breitenbach M. Molecular cloning of major and minor allergens of *Alternaria alternata* and *Cladosporium herbarum*. *Mol Immunol* 1995;32(3):213-27.
8. Weber RW. Species of *Cladosporium*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(6):A-6.
9. Hocking AD, Faedo M. Fungi causing thread mould spoilage of vacuum packaged Cheddar cheese during maturation. *Int J Food Microbiol* 1992;16(2):123-30.
10. Aukrust L. Crossed radioimmuno-electrophoretic studies of distinct allergens in two extracts of *Cladosporium herbarum*. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1979;58(4):375-90.
11. Denning DW, O'Driscoll BR, Hogaboam CM, Bowyer P, Niven RM. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. *Eur Respir J* 2006;27(3):615-26.
12. Sward-Nordmo M, Paulsen BS, Wold JK. The glycoprotein allergen Ag-54 (Cla h II) from *Cladosporium herbarum*. Structural studies of the carbohydrate moiety. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1988;85:288-94.
13. Aukrust L, Borch SM. Partial purification and characterization of two *Cladosporium herbarum* allergens. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1979;60:68-79.
14. International Union of Immunological Societies Allergen Nomenclature: IUIS official list <http://www.allergen.org/> 2010.
15. Breitenbach M, Simon-Nobbe B. The allergens of *Cladosporium herbarum* and *Alternaria alternata*. *Chem Immunol* 2002;81:48-72.
16. Breitenbach M, Simon B, Probst G, Oberkofler H, Ferreira F, Briza P, Achatz G, Unger A, Ebner C, Kraft D, Hirschwehr R. Enolases are highly conserved fungal allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;113(1-3):114-7.
17. Swärd-Nordmo M, Paulsen BS, Wold JK, Wehler T, Jansson PE. Further structural studies of the carbohydrate moiety of the allergen Ag-54 (Cla h II) from the mould *Cladosporium herbarum*. *Carbohydr Res* 1991;214(2):267-79.
18. Swärd-Nordmo M, Smestad Paulsen B, Wold JK. Immunological studies of the glycoprotein allergen Ag-54 (Cla h II) in *Cladosporium herbarum* with special attention to the carbohydrate and protein moieties. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1989;90(2):155-61.
19. Swärd-Nordmo M, Paulsen BS, Wold JK. The glycoprotein allergen Ag-54 (Cla h II) from *Cladosporium herbarum*. Further biochemical characterization. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1988;85(3):295-301.
20. Swärd-Nordmo M, Almeland TL, Aukrust L. Variability in different strains of *Cladosporium herbarum* with special attention to carbohydrates and contents of two important allergens (Ag-32 and Ag-54). *Allergy* 1984;39(5):387-94.
21. Bowyer P, Denning DW. Genomic analysis of allergen genes in *Aspergillus* spp: the relevance of genomics to everyday research. *Med Mycol* 2007;45(1):17-26.
22. Mayer C, Appenzeller U, Seelbach H, Achatz G, Oberkofler H, Breitenbach M, Blaser K, Cramer R. Humoral and cell-mediated autoimmune reactions to human acidic ribosomal P2 protein in individuals sensitized to *Aspergillus fumigatus* P2 protein. *J Exp Med* 1999;189(9):1507-12.
23. Zhang L, Muradia G, Curran IH, Rode H, Vijay HM. A cDNA clone coding for a novel allergen, Cla h III, of *Cladosporium herbarum* identified as a ribosomal P2 protein. *J Immunol* 1995;154(2):710-7.

24. Weichel M, Schmid-Grendelmeier P, Fluckiger S, Breitenbach M, Blaser K, Cramer R. Nuclear transport factor 2 represents a novel cross-reactive fungal allergen. *Allergy* 2003;58(3):198-206.
25. Wagner S, Breiteneder H, Simon-Nobbe B, Susani M, Krebitz M, Niggemann B, et al. Hev b 9, an enolase and a new cross-reactive allergen from hevea latex and molds. Purification, characterization, cloning and expression. *Eur J Biochem* 2000;267(24):7006-14.
26. Simon-Nobbe B, Probst G, Kajava AV, Oberkofler H, Susani M, Cramer R, et al. IgE-binding epitopes of enolases, a class of highly conserved fungal allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(5):887-95.
27. Simon-Nobbe B, Denk U, Schneider PB, Radauer C, Teige M, Cramer R, Hawranek T, Lang R, Richter K, Schmid-Grendelmeier P, Nobbe S, Hartl A, Breitenbach M. NADP-dependent mannitol dehydrogenase, a major allergen of *Cladosporium herbarum*. *J Biol Chem* 2006;281(24):16354-60.
28. Schneider PB, Denk U, Breitenbach M, Richter K, Schmid-Grendelmeier P, Nobbe S, Himly M, Mari A, Ebner C, Simon-Nobbe B. *Alternaria alternata* NADP-dependent mannitol dehydrogenase is an important fungal allergen. *Clin Exp Allergy* 2006;36(12):1513-24.
29. Pöll V, Denk U, Shen HD, Panzani RC, Dissertori O, Lackner P, Hemmer W, Mari A, Cramer R, Lottspeich F, Rid R, Richter K, Breitenbach M, Simon-Nobbe B. The vacuolar serine protease, a cross-reactive allergen from *Cladosporium herbarum*. *Mol Immunol* 2009;46(7):1360-73.
30. Bowyer P, Fraczek M, Denning DW. Comparative genomics of fungal allergens and epitopes shows widespread distribution of closely related allergen and epitope orthologues. *BMC Genomics* 2006;7:251.
31. Cramer R, Zeller S, Glaser AG, Vilhelmsson M, Rhyner C. Cross-reactivity among fungal allergens: a clinically relevant phenomenon? *Mycoses* 2009;52(2):99-106.
32. Rid R, Onder K, Hawranek T, Laimer M, Bauer JW, Holler C, Simon-Nobbe B, Breitenbach M. Isolation and immunological characterization of a novel *Cladosporium herbarum* allergen structurally homologous to the alpha/beta hydrolase fold superfamily. *Mol Immunol* 2010;47(6):1366-77.
33. Falsone SF, Weichel M, Cramer R, Breitenbach M, Kungl AJ. Unfolding and double-stranded DNA binding of the cold shock protein homologue Cla h 8 from *Cladosporium herbarum*. *J Biol Chem* 2002;277(19):16512-6.
34. Shankar J, Gupta PD, Sridhara S, Singh BP, Gaur SN, Arora N. Immunobiochemical analysis of cross-reactive glutathione-S-transferase allergen from different fungal sources. *Immunol Invest* 2005;34(1):37-51.
35. Weichel M, Schmid-Grendelmeier P, Rhyner C, Achatz G, Blaser K, Cramer R. Immunoglobulin E-binding and skin test reactivity to hydrophobin HCh-1 from *Cladosporium herbarum*, the first allergenic cell wall component of fungi. *Clin Exp Allergy* 2003;33(1):72-7.
36. De Vouge MW, Thaker AJ, Zhang L, Muradia G, Rode H, Vijay HM. Molecular cloning of IgE-binding fragments of *Alternaria alternata* allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;116(4):261-8.
37. Zhang L, Muradia G, De Vouge MW, Rode H, Vijay HM. An allergenic polypeptide representing a variable region of hsp 70 cloned from a cDNA library of *Cladosporium herbarum*. *Clin Exp Allergy* 1996;26(1):88-95.
38. Rid R, Onder K, MacDonald S, Lang R, Hawranek T, Ebner C, Hemmer W, Richter K, Simon-Nobbe B, Breitenbach M. *Alternaria alternata* TCTP, a novel cross-reactive ascomycete allergen. *Mol Immunol* 2009;46(16):3476-87.
39. Rid R, Simon-Nobbe B, Langdon J, Holler C, Wally V, Pöll V, Ebner C, Hemmer W, Hawranek T, Lang R, Richter K, MacDonald S, Rinnerthaler M, Laun P, Mari A, Breitenbach M. *Cladosporium herbarum* translationally controlled tumor protein (TCTP) is an IgE-binding antigen and is associated with disease severity. *Mol Immunol* 2008;45(2):406-18.
40. Weber RW. Cross-reactivity of plant and animal allergens. *Clin Rev Allergy Immunol* 2001;21(2-3):153-202.
41. Breiteneder H, Scheiner O. Molecular and immunological characteristics of latex allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;116(2):83-92.
42. Bisht V, Arora N, Singh BP, Gaur SN, Sridhara S. Purification and Characterization of a Major Cross-Reactive Allergen from *Epicoccum purpurascens*. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;133(3):217-24.

43. Verma J, Singh BP, Sridhara S, Gaur SN, Arora N. Purification and characterization of a cross-reactive 45-kD major allergen of *Fusarium solani*. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;130(3):193-9.
44. Bisht V, Singh BP, Arora N, Gaur SN, Sridhara S. Antigenic and allergenic cross-reactivity of *Epicoccum nigrum* with other fungi. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(3):285-91.
45. Lodrup Carlsen KC, Carlsen KH, Buchmann MS, Wikstrom J, Mehl R; GAIN. Cockroach sensitivity in Norway: a previously unidentified problem? *Allergy* 2002;57(6):529-33.
46. Horner WE, Helbling A, Salvaggio JE, Lehrer SB. Fungal allergens. *Clin Microbiol Rev* 1995;8(2):161-79
47. Hasnain SM, Wilson JD, Newhook FJ. Fungal allergy and respiratory disease. *N Z Med J* 1985;98:342-6.
48. Zureik M, Neukirch C, Leynaert B, Liard R, Bousquet J, Neukirch F; European Community Respiratory Health Survey. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey. *BMJ* 2002;325(7361):411-4.
49. D'Amato G, Chatzigeorgiou G, Corsico R, Gioulekas D, Jäger L, Jäger S, Kontou-Fili K, Kouridakis S, Liccardi G, Meriggi A, Palma-Carlos A, Palma-Carlos ML, Pagan Aleman A, Parmiani S, Puccinelli P, Russo M, Spiekma FT, Torricelli R, Wüthrich B. Evaluation of the prevalence of skin prick test positivity to *Alternaria* and *Cladosporium* in patients with suspected respiratory allergy. A European multicenter study promoted by the Subcommittee on Aerobiology and Environmental Aspects of Inhalant Allergens of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. 1997;52(7):711-6.
50. Garrett MH, Rayment PR, Hooper MA, Abramson MJ, Hooper BM. Indoor airborne fungal spores, house dampness and associations with environmental factors and respiratory health in children. *Clin Exp Allergy* 1998;28(4):459-67.
51. Delfino RJ, Zeiger RS, Seltzer JM, Street DH, Matteucci RM, Anderson PR, Koutrakis P. The effect of outdoor fungal spore concentrations on daily asthma severity. *Environ Health Perspect* 1997;105(6):622-35.
52. Neas LM, Dockery DW, Burge H, Koutrakis P, Speizer FE. Fungus spores, air pollutants, and other determinants of peak expiratory flow rate in children. *Am J Epidemiol* 1996;143(8):797-807.
53. Taskinen T, Hyvärinen A, Meklin T, Husman T, Nevalainen A, Korppi M. Asthma and respiratory infections in school children with special reference to moisture and mold problems in the school. *Acta Paediatr* 1999;88(12):1373-9.
54. Halonen M, Stern DA, Wright AL, Taussig LM, Martinez FD. *Alternaria* as a major allergen for asthma in children raised in a desert environment. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(4):1356-61.
55. Peat JK, Tovey E, Mellis CM, Leeder SR, Woolcock AJ. Importance of house dust mite and *Alternaria* allergens in childhood asthma: an epidemiological study in two climatic regions of Australia. *Clin Exp Allergy* 1993;23(10):812-20.
56. Black PN, Udy AA, Brodie SM. Sensitivity to fungal allergens is a risk factor for life-threatening asthma. *Allergy* 2000;55(5):501-4.
57. Matheson MC, Abramson MJ, Dharmage SC, Forbes AB, Raven JM, Thien FC, Walters EH. Changes in indoor allergen and fungal levels predict changes in asthma activity among young adults. *Clin Exp Allergy* 2005 Jul;35(7):907-13.
58. Heinzerling L, Frew AJ, Bindslev-Jensen C, Bonini S, Bousquet J, Bresciani M, Carlsen KH, van Cauwenberge P, Darsow U, Fokkens WJ, Haahtela T, van Hoescke H, Jessberger B, Kowalski ML, Kopp T, Lahoz CN, Lodrup Carlsen KC, et al. Standard skin prick testing and sensitization to inhalant allergens across Europe--a survey from the GALEN network. *Allergy* 2005;60(10):1287-300.
59. Hasnain SM, Al-Frayh AS, Al-Suwaine A, Gad-El-Rab MO, Fatima K, Al-Sedairy S. *Cladosporium* and respiratory allergy: diagnostic implications in Saudi Arabia. *Mycopathologia* 2004;157(2):171-9.
60. Al-Mousawi MS, Lovel H, Behbehani N, Arifhodzic N, Woodcock A, Custovic A. Asthma and sensitization in a community with low indoor allergen levels and low pet-keeping frequency. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(6):1389-94.
61. A-Suwaini AS, Bahkali AH, Hasnain SM. Airborne viable fungi in Riyadh and allergenic response of their extracts. *Mycoses* 2001;44(9-10):401-6.

62. Sellart-Altisent M, Torres-Rodríguez JM, Gómez de Ana S, Alvarado-Ramírez E. Nasal fungal microbiota in allergic and healthy subjects. [Spanish] *Rev Iberoam Micol* 2007;24(2):125-30.
63. Moreno-Ancillo A, Díaz-Pena JM, Ferrer A, Martín-Muñoz F, Martín-Barroso JA, Martín-Esteban M, Ojeda JA. Allergic bronchopulmonary cladosporiosis in a child. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97(2):714-5.
64. Chiba S, Okada S, Suzuki Y, Watanuki Z, Mitsuishi Y, Igusa R, Sekii T, Uchiyama B. Cladosporium species-related hypersensitivity pneumonitis in household environments. *Intern Med* 2009;48(5):363-7.