

# Allergia põhjuse kindlakstegemine molekulaarsete meetoditega

Kaja Julge<sup>1,2</sup>

Molekulaarse diagnostika kasutuselevõtt on muutnud allergia põhjuse kindlakstegemise varasema ajaga võrreldes oluliselt täpsemaks ja seega parandanud allergiliste haiguste käsitlust. Allergeeni ekstraktide asemel kasutatakse puhastatud naturaalseid või tööstuslikult saadud rekombinantseid allergeenseid molekule.

Molekulaarne diagnostika võimaldab hinnata süsteemse või lokaalse allergilise reaktsiooni tekke riski; teha kindlaks, kas patsiendil on ülitundlikkus primaarse allergeenikomponendi suhtes või esineb ristreaktiivsus; abistab arsti patsiendi nõustamisel allergeenidest hoidumise suhtes, et vältida põhjendamatuid dieedipiiranguid; võimaldab täpsemalt rakendada spetsiifilist immuunravi (SIR), sest aitab diagnoosida ülitundlikkust juhul, kui allergeeni ekstrakti suhtes on saadud nõrk või negatiivne tulemus.

Ülevaateartikli ülesanne on tutvustada kasutusel olevaid molekulaarse diagnostika võimalusi ja anda ühtlasi praktilisi nõuandeid, millest võiks igapäevases töös lähtuda.

Allergiahaiguste suur levimus, polüallergia sagenemine on kaasa toonud vajaduse võimalikult täpselt kindlaks määrata allergia põhjus. Allergia diagnoosimisel on endiselt äärmiselt tähtis üksikasjaline anamnees ja sellega võib küllaltki sageli saada teada põhjuse ning selle alusel allergeenikontakti vältimisega on võimalik allergia sümptomteid kas ära hoida või need on vähem väljendunud. Nahatorketestid nii toidu- kui ka inhaleeritavate allergeenidega on jäänud allergoloogide põhiliseks uurimismeetodiks vaatamata *in vitro* diagnostika küllaltki laialdasele levikule. Diagnostikumidena kasutatakse looduslikke allergeene ja nende tööstuslikke ekstrakte, mis sisaldavad lisaks allergiat esilekutsuvatele molekulidele ka mitteallergeenseid komponente. Lõpliku hinnangu sellele, kas nahatorketestiga ja/või vereproovist immunoglobuliin E (IgE) antikehade sisalduse määramisega kindlaks tehtud allergeen on ka tegelikult haigussümptomite esilekutsuja, annavad eliminatsiooni-provokatsioonitestid, mis on olnud allergia diagnostikas kuldstandard.

Seni kasutusel olevate testide üheks oluliseks puuduseks on olnud nende võimetus vahet teha esmasel sensibiliseerumisel ja immunoloogilistel ristreaktsioonidel, mille võib olla väga erinev kliiniline tähendus (1, 2). Molekulaarsel meetodil põhinev allergeensete komponentide kindlakstegemine

(CRD, *component resolved diagnostics*) on uusim allergia diagnostika meetod, mille eeliseks ongi võimalus vahet teha tõelisel allergial ja ristallergial ning hinnata võimalike reaktsioonide tekke võimalust ja nende raskust (3, 4).

## ALLERGEENID JA KOMPONENDID

Kõik valgud on potentsiaalsed allergeenid. Mõned allergeenid põhjustavad erineva raskusastmega kliinilisi reaktsioone, teised seevastu võivad põhjustada küll sensibiiliseerumist, s.t nendevastaste IgE antikehade teket, kuid nad ei kutsu esile haigussümptomteid. Allergeenide allikates (nt muna, sarapuupähkel, õietolm, mesilasemürk) on mitmeid allergeenseid komponente, mis sisaldavad erinevaid epitoope ehk kolmemõõtmelisi valgu regioone, kuhu kinnituvad vastavad IgE antikehad. Epitopidel ei ole ühist tunnust, mille alusel saaks öelda, kas nad on allergeense toimega või mitte. Liigispetsiifilised epitoobid on omased vaid konkreetsele allergeeniallikale, näiteks kassile, teised aga on mitmetel liikidel sarnased. Mõned kase õietolmu epitoobid on sarnased maapähklites, sarapuupähklites, puuviljades, aedviljades leiduvate epitopiidega ja see on ristallergia tekke aluseks. Ristallergia võib avalduda sarnaste liikide vahel (nt kõrrelised) või täiesti erinevate liikide vahel, kui need sisaldavad samasse

Eesti Arst 2016; 95(2):89–96

Saabunud toimetusse: 17.08.2015  
Avaldamiseks vastu võetud: 21.09.2015  
Avaldatud internetis: 26.02.2016

<sup>1</sup> TÜ kliinilise meditsiini instituut,  
<sup>2</sup> TÜ Kliinikumi lastekliinik

Kirjavahetajaautor:  
Kaja Julge  
[kaja.julge@kliinikum.ee](mailto:kaja.julge@kliinikum.ee)

Võtmesõnad:  
allergia, allergia  
molekulaarne diagnostika,  
allergeen

valguperekonda kuuluvaid sarnase funktsiooniga molekule (nt tropomüosiin tolmulestas ja krevetis). Sagedasemaks ristallergia väljenduseks näiteks puude õietolmu ja aed- ja puuviljade, pähklite ning seemnete vahel on oraalse allergia sündroomi teke (OAS), millele on iseloomulik huulte, suu limaskestast ja neelu turse ning sügeluse teke.

Erinevalt ristallergiast võib olla ühel ajal esmast sensibiliseerumist erinevate allergeeniallikate, näiteks kase ja timuti suhtes ning seda nimetatakse koossensibiliseerumiseks. Monosensibiliseerumise puhul on ülitundlikkus ühe allergeeni suhtes (nt *Dermatophagoides pteronyssinus*) või samast taksonoomilisest perekonnast või allergeeni grupist pärinevate allergeenide suhtes (nt tolmulestad). Polüsensibiliseerumise ehk multisensibiliseerumise korral on ülitundlikkus mitmest erinevast allergeenset allikast pärinevate allergeenide suhtes (nt tolmulestad, kask ja kõrrelised). Raskemaid reaktsioone on täheldatud ka siis, kui on ülitundlikkus mitme ühest allergeenset allikast pärineva allergeeni suhtes (5, 6).

Epitoobid jagatakse põhiliste omaduste alusel termostabiilseteks ja termolabiilseteks ning seedermentide suhtes resistentseteks ja labiilseteks. Mida stabiilsem ja resistentsem on epitooop, seda raskemad reaktsioonid võivad ülitundlikul inimesel allergeeniga kokkupuutel tekkida. Tundlikud valgud kaotavad oma allergeensuse näiteks toidu termilisel töötlemisel ja seedetrakti ensümaatilise lõhustamise tõttu. Tundlike allergeenide põhjustatud reaktsioonid on sageli paiksed (nt oraalse allergia sündroom), stabiilsete allergeenide tekitatud reaktsioonid on sagedamini süsteemsed, kuigi võivad olla ka lokaalsed. Antatsiidide kasutamine võib tekitada või raskendada toidust põhjustatud allergilisi reaktsioone (7). Kui ülitundlikkus on nn tõelise allergeeni, s.o liigispetsiifilise allergeeni ja mitte ristreageeriva allergeeni suhtes, põhjustab ka see raskemaid reaktsioone. Allergeenide nimetused pärinevad ladinakeelsetest nimetustest. Näiteks kassi (*Felis domesticus*) komponendid on Fel d 1, Fel d 2 ning kassi seerumi albumiin.

Molekulaarsel meetodil põhinev allergeensete komponentide kindlakstegemine ehk CRD on uusim allergia diagnostika võimalus. Esimest korda esitles seda võimalust Rudolf Valenta 1999. aastal (8), kuigi juba 1960ndatel oli puhastatud

Norras tursast pärinev allegeen Gad c 1 (9). CRD-testi on kasutatud reaalselt 2007. aastast ja meetodikat on pidevalt täiustatud. Avaldatud on mitmeid ülevaateartikleid, milles on analüüsitud CRD kasutusvõimalusi ning toodud välja tulemuste tõlgendamisel esinevad kitsaskohad (10, 11).

Puhastatud naturaalseid või geenitehnoloogia abil toodetud rekombinantseid allergeene kasutades annab see meetod võimaluse tuvastada spetsiifilisi ja ristreageerivaid allergeenide komponente ning seeläbi eristada primaarset, s.o spetsiifilist ja ristreageerivat ülitundlikkust. Testides kasutatakse materjale, mis sisaldavad kõiki relevantseid allergeenikomponente, ja see tingib vajaduse lisada naturaalsele allergeenidele ka rekombinantseid allergeene.

Uus meetodika (*ImmunoCAP TM ISAC – Immuno Solid Phase Allergen Chip, Phadia/ ThermoFisher Scientific*) annab biokiipide tehnoloogiat kasutades võimaluse lisaks allergeenidevastaste IgE antikehade sisalduse mõõtmisele üheaegselt määrata IgE sisaldust enam kui 100 allergeeni komponendi suhtes ja seda väga väikesest seerumi hulgest (30 µl). Tahke faasi ensüümiga seotud immuuntest annab poolkvantitatiivsed tulemused ISUna (*ISAC standardised units*).

Uurides ülitundlikkust toitude, õietolmude, loomade, tolmulestade suhtes, arvestame sellega, et mida suurem on IgE sisaldus, seda suurem on tõenäosus, et allergeenikontakt põhjustab haigusnähtude tekke. Samas on teada, et näiteks aedviljade, maapähklite, soja, nisu puhul sellist kindlat seost ei ole. Põhjuseks on asjaolu, et nendes toitudes olevad valgud sisaldavad õietolmudes leiduvate allergeenidega sarnaseid komponente ja suure IgE-sisalduse põhjuseks on õietolmudevastaste IgE antikehade hulk, s.t tegemist on seroloogilise ristreaktiivsusega.

## TOIDUALLERGEENID

### Piim (*Bos domesticus*)

Piimaallergiaga lapsed on enamasti ülitundlikud mitme lehmapiima valgu suhtes. Sagedasemad piima allergeenid on kaseiin (Bos d 8), beetalaktoglobuliin (Bos d 5), alfalaktoglobuliin (Bos d 4), kuid on kirjeldatud allergiat ka veise seerumi albumiini (Bos d 6) suhtes. Viimast leidub nii lehmapiimas kui ka veiselihhas ja see on põhjuseks, et piimaallergiaga inimestel võib olla

ülitundlikkust veiseliha suhtes. Kaseiin on kõige sagedasem piimaallergia põhjustaja ja ülitundlikkus selle valgu suhtes tähendab ka piimaallergia pikemat kestmist ning raskemad reaktsioonid tekivad astma kaasnemisel (12). Provokatsioonitestile reageerivad inimesed on enamasti ülitundlikud Bos d 8 suhtes. Et paljudes toiduainetes kasutatakse kaseiini (vorstitooted, supid, hautised jm), on ka need allergia põhjustajad. Kauakestev piimaallergia koos ülitundlikkusega mitmete teiste toiduainete ning inhaleeritavate allergeenide suhtes ei ole Eestis sage, kuid on üksikuid raskeid haigusjuhte ja sel puhul on molekulaarsest diagnostikast dieedi määramisel palju abi (13).

### Muna (*Gallus domesticus*)

Munavalge sisaldab 23 erinevat valku ja on muna allergeenseim osa. Testida on võimalik ovomukoidi (Gal d 1), ovalbumiini (Gal d 2), ovotransferriini/konalbumiini (Gal d 3) ja lüsotsüümi (Gal d 4) suhtes. Ovomukoid moodustab vaid 10% munavalgust, kuid on olulisim muna allergeen. Ovomukoid on väga stabiilne, põhjustab tugevaid reaktsioone juba väikeses koguses ja suur ülitundlikkus tema suhtes prognoosib munaallergia pikaajalist kestmist (14). Kui IgE antikehade sisaldus ovomukoidi vastu on suhteliselt väike (< 1 kUA/l), ei tarvitse keedetud muna söömisel reaktsiooni tekkida, küll aga võib allergia tekkida toore muna suhtes. IgE antikehade väärtus üle 11 kUA/l prognoosib reaktsiooni teket juba vähese keedetud muna koguse korral (15). Munakollane põhjustab suhteliselt harva allergiat ja taluvus küpsetatud muna (küpsetistes oleva kõrgel temperatuuril töödeldud munavalge) suhtes tekib kiiremini kui madalamal temperatuuril ja lühemat aega töödeldud (nt keedetud ja praetud) muna suhtes.

### Nisu (*Triticum aestivum*)

Nisuallergia on üle maailma laialt levinud. Nisuallergiat ei ole alati lihtne diagnoosida, sest positiivne IgE-testi tulemus ei tarvitse korreleeruda haigusnähtudega (16). Positiivse testitulemuse põhjuseks võib lastel olla ristreaktsioon kõrreliste õietolmuga ja selle alusel eliminatsioonidieedi soovitamine ei ole põhjendatud. Küll on aga kliiniliselt oluline IgE antikehade olemasolu oomega-5-gliadiini (Tri a 19) suhtes (17). Täiskasvanutel on IgE

antikehade olemasolu Tri a 19 suhtes ohu märgiks, et nisutoodete söömisele järgnev füüsiline koormus võib kaasa tuua süsteemse allergilise reaktsiooni. Komponentdiagnostika võimaldab täpsustada ka nisu- ja rukki-jahu sissehingamisest põhjustatud pagarite astma põhjust ning eristada seda kõrreliste õietolmu allergiaga kaasnevast ristallergiast nisutoodete suhtes (18, 19).

### Kala

Kalaallergia ei ole Eestis sage, kuid toiduallergeenidest on ta lapseeas kõige sagedasem anafülaksia põhjustaja (20). Kala parvalbumiin tursas (*Gadus morhua*) Gad c 1 ja karpkalas (*Cyprinus carpio*) Cyp c 1 on põhilised kala proteiinid ja sensibiliseerumise markerid. Erinev parvalbumiinide sisaldus kalaliikides on erineva allergeensuse põhjuseks. Mageveekalad on üldiselt vähem allergeensed kui merekalad. Olulise ristallergia olemasolu tõttu hinnatakse kalaallergiat Gad c 1 ja Cyp c 1 testide alusel. Parvalbumiinide stabiilsus on põhjuseks, miks võib tekkida kala keeduaaurust astmahoog, termiliselt töödeldud väikese kalakoguse söömisest anafülaksia ja on oht reageerida väga erinevatele kalaliikidele (21).

### Liha

Galaktoos- $\alpha$ -1,3-galaktoos ( $\alpha$ -Gal) on imetajate, kuid samas mitte inimese glükoproteiinide ja glükolipiidide koostises leiduv suhkur ning selle vastu tekkivad IgE antikehad (*anti*- $\alpha$ -Gal-IgE) võivad olla seotud raskete allergiliste reaktsioonidega ja hilist tüüpi anafülaksiaga.  $\alpha$ -Gal-i on kassi IgA-s ning želatiini sisaldavas materjalis. Sensibiliseerumine  $\alpha$ -Gal suhtes võib tekkida puugi hammustusest või teatud parasiitidest ja ülitundlikel võivad tekkida hilist tüüpi reaktsioonid kuni anafülaksiani punase liha (looma-, sea-, kitse-, hirveliha) söömisel (22, 23). Et  $\alpha$ -Gal sisaldub ka vähiravimis tsetuksimaab, võib ülitundlikel tekkida anafülaksia ka selle ravimi kasutamisel (24). Veise seerumi albumiini (Bos d 6) olemasolu nii piimas kui ka loomalihas on ristallergia kujunemise põhjuseks erinevate imetajate loomaliha suhtes (25).

### Soja (*Glycine max*)

Imikueas võib tekkida lehmapiimaallergiaga lastel sojaallergia sojal põhinevate piimasegude kasutamise tõttu. Esmane sensibiliseerumine toimub soja kõige olulisemate

valkude Gly m 5 ja Gly m 6 suhtes. Teine oluline soja suhtes ülitundlikkuse teke on seotud põhiliselt täiskasvanueas primaarselt kase suhtes sensibiliseerunud inimestel, kui tekib ristreaktiivsus kase allergeeni Bet v 1 ja tema homoloogse sojavalgu Gly m 4 suhtes (26). Kirjeldatud on lisaks paiksele oraalse allergia sündroomile ka kaseallergiaga lastel esinenud rasket allergilist reaktsiooni, kui nad on kaskede tolmlemise hooajal joonud sojapiima (27). Ristallergia tõttu maapähkli valgu Ara h 8 suhtes on Euroopas kahel kolmandikul soja suhtes sensibiliseerunud ülitundlikkust ka maapähkli suhtes. Gly m 4 test on soja ja maapähkli ristallergia uurimisel informatiivsem kui sojavalkude segu (ekstrakti) test, milles põhjusallergeeni sisaldus on suhteliselt väike ja vastus võib jääda valenegatiivseks.

### Maapähkel (*Arachis hypogaea*)

Maapähkliallergia on kõige sagedasemaks fataalsete allergiajuhtude põhjuseks läänemaalmas ja piirkonniti on levimus kuni 2%. Maapähkliallergia sageneb ka Aasia riikides.

Haigusümptomid võivad piirduda oraalse allergia sündroomiga, kuid võivad tekkida hingamishäired ja ka süsteemne allergiline reaktsioon kuni anafülaktilise šokini. Nahatorketestid ja vereseerumist IgE antikehade määramine, kui kasutatakse soja ekstrakti, ei ole reaktsiooni tekke ennustajana kuigi arvestatavad, sest paljud positiivsete tulemustega inimesed tegelikult taluvad maapähkli (28). Positiivsete testitulemuste põhjuseks on ristallergia olemasolu õietolmudes olevate valkude (*pathogenesis-related class 10*, PR-10) ja nende maapähklis leiduvate homoloogsete profiiliinide ja ristreageerivate süsivesikute determinantide (*cross-reactive carbohydrate determinants*) vahel.

Praeguseks teadaolevatest maapähkli 13 allergeenist on kliinilise tähendusega viis ning säilitusvalgud Ara h 1, Ara h 2 ja Ara h 3 on seotud primaarse sensibiliseerumisega. Rasked reaktsioonid on kõige enam põhjustatud sensibiliseerumisest Ara h 2 suhtes ja sellest, kui esineb ühel ajal ülitundlikkust mitmete allergeenide suhtes (29). Ara h 8 on PR-10 valk, mis on homoloogne kase õietolmu Bet v 1-ga ning näitab primaarset sensibiliseerumist kase allergeeni suhtes. PR-10 valgud on termolabiilsed, kergesti lagunevad ja põhjustavad enamasti vaid oraalset allergia sündroomi kui süüa kuumtöötlemata puu- ja aedvilja.

PR-10 valgud on olulise regionaalse tähtsusega Põhja-Euroopas kase kasvupiirkonnas ja ka Eestis kõige sagedasem ristallergia põhjustaja kaseliste sugukonda kuuluvate puude (kask, lepp, sarapu) õietolmu suhtes ülitundlikel inimestel. Ara h 9 on LTP (lipiidi transportiv valk) ja on analoogne virsiku jt LPT sisaldavate puuviljadega (aprikoos, õun, ploom, pirn, kirss), sarapuupähklitega ja veel mitmete toiduainetega (greip, sidrun, tomat, kapsas, kaalikas, nisu, riis, mais).

Mittespetsiifiline lipiidi transportiv valk (nsLTP) paikneb põhiliselt puu- ja juurviljade kooses, on termostabiilne ja resistentne seedetrakti proteaaside suhtes ning lisaks OASile võib põhjustada süsteemseid reaktsioone (urtikaaria, angioödeem, astma, anafülaksia). Ülitundlikkus tema suhtes on regionaalse tähendusega allergeeni komponent Lõuna-Euroopas virsiku kasvupiirkonnas ja eespool nimetatud toitude kuumtöötlemine ei aita allergilist reaktsiooni vältida (30, 31). Molekulaarsel tasemel uuringud Ara h 2 suhtes on näidustatud ka tugeva maapähkliallergiaga patsientidel. Kokkupuude võib olla maapähkli allergeeniga isegi seda otseselt söömata, sest seda võib leiduda nii söögikohas kui ka voodis, kui seal on neid söödud (32).

### Sarapuupähkel (*Corulus avellana*)

Sarapuupähkli komponent Cor a 1 on kase allergeeni Bet v 1 homoloog ja Cor a 8 lipiidi transportiv valk, ning uurides allergiat sarapuupähkli suhtes, peaks uurima ka sensibiliseerumist kase õietolmu vastu. Cor a 8 ja Bet v 1 vastaste IgE antikehade suurenenud sisaldus on enamasti põhjustatud ristreaktiivsusest ja kliiniliselt avaldub pähkliallergia sel puhul oraalset allergia sündroomina (33, 34). Ülitundlikkus Cor a 9 ja Cor a 14 suhtes on aga informatiivsem raskemate reaktsioonide prognoosimisel (4, 35).

### Roosõieliste puude viljad

Õun, virsik ja teised luuviljalised kuuluvad roosõieliste perekonda. Patsiendid, kes on nende vastu ülitundlikud, on enamasti sensibiliseerunud PR-10 valkude (Mal d 1, Pru p 1) või profiiliinide (Pru p 4) suhtes. Reaktsioonid tekivad põhiliselt lokaalselt, s.o OASina ja puuviljade kuumtöötlus kaotab nende allergeensuse. Samas võib Vahe-mere maades enam levinud ülitundlikkus virsiku allergeeni (Pru p 3) suhtes anda väga erineva raskusega allergilisi reakt-

sioone, ka anafülaksiaat ja selle tekke ohtu suurendavad füüsiline koormus, alkohol, narkootikumid (36, 37).

## SISSEHINGATAVAD ALLERGEENID

### Epidermaalsed allergeenid

Ristallergiat on erinevate koduloomade allergeenide vahel ja seetõttu on ühel ajal ülitundlikkust mitme loomaliigi suhtes. Allpool on loetletud loomad, kellega kokkupuude võib põhjustada allergilist reaktsiooni. Samuti on toodud ära taimed, mille õietolm võib osutada allergeenseks, ning veel mõned allergeenseks osutada võivad tegurid.

### Kass (*Felis domesticus*)

Allergeensed komponendid on Fel d 1, seerumi albumiin Fel d 2. Kassiallergiaga inimestest 60–90%-l on IgE antikehad Fel d 1 vastu ja 15–40%-l Fel d 2 vastu (38). Seerumi albumiin Fel d 2 on ristallergia põhjuseks teiste karvloomadega ja võib olla ka nn kassi-sealiha sündroomi põhjuseks, sest esineb sarnasus sea seerumi albumiiniga (39).

### Koer (*Canis familiaris*)

Komponendid on Can f 1, Can f 2, Can f 3, Can f 4, Can f 5, seerumi albumiin. Allergeensed komponendid Can f 1, Can f 2, Can f 4, Can f 5 on spetsiifilised komponendid ja näitavad esmast sensibiliseerumist (40). Enamusel, s.o 50–90%-l koeraallergiaga patsientidest on IgE antikehad Can f 1 vastu, 20–33%-l Can f 2 ja 70%-l Can f 3 vastu.

Can f 5 on isase koera eesnäärmetest pärinev allergeen ja Rootsisis korraldatud uuringu põhjal on allergia põhjustaja 38%-l koera suhtes allergilistest inimestest (41). Seda allergeenset komponenti ei tarvitse olla või seda on liiga väikeses kontsentratsioonis nahatestide tegemiseks kasutatavas ekstraktis, mida tehakse põhiliselt koerakarvadest, ja seetõttu võivad nahatestid jääda valenegatiivseks.

Lõplikult ei ole selge, missugune roll on erinevatel komponentidel selles, et mõned koeratõud on mõnele inimesele allergeensamad kui teised ja mõnda tõugu talutakse paremini. Can f 3 on ristallergia põhjustaja kassi ja hobuse allergeeniga (42).

### Hobune (*Equus caballus*)

Komponendid Equ c 1, Equ c 3. Primaarseks allergeeniks on Equ c 1. Kassi allergeeni komponent Fel d 4 omab ristallergiat Equ

c 1-ga ja ekslikult võidakse selle antikeha sisalduse põhjal kahtlustada ülitundlikkust hobuse suhtes. Praegu ei ole võimalik lõplikku vastust selle kohta anda.

## Õietolmud

### Timuti õietolm (*Phleum pratense*)

Komponendid: Phl p 1, Phl p 5, Mix Phl pa/Phl p 5, Phl p 4, Phl p 7, profiliin Phl p 12.

Spetsiifilise sensibiliseerumise markerid Phl p 1 ja Phl p 5. Phl p 7 (kaltsiumit siduv valk) ja Phl p 12 (profiliin) on ristreaktiivsuse tunnuseks ning IgE suurenemine vaid nende markerite puhul näitab esmast sensibiliseerumist teiste õietolmude suhtes (18). Spetsiifiline immuunteraapia ei ole alati timuti suhtes allergilistel inimestel tõhus ja uuringute sihiks on parandada komponentdiagnostikaga patsientide valikut, kellele immuunravi oleks mõjus. Tõenäoselt on need patsiendid, kes on ülitundlikud spetsiifiliste markerite, s.o Phl p 1 ja Phl p 2 vastu.

### Kase õietolm (*Betula verrucosa*)

Komponendid Bet v 1, PR-10 valk, Bet v 2, kaltsiumit siduv proteiin Bet v 4.

Bet v 1 ja PR-10 on kase õietolmu põhilised allergeenid ja umbes 95%-l kase õietolmu suhtes allergilistest inimestest on olemas antikehad Bet v 1 vastu (47). Kõige efektiivsem peaks olema immuunravi nendele, kes on oluliste sümptomitega kase õitsemise ajal ja kellel on Bet v 1 vastaste IgE antikehade sisaldus suurenenud. Samas komplitseerib olukorda asjaolu, et Bet v 1 vastu on IgE antikehad ka nendel, kellel on ülitundlikkus lepa Aln g 1, sarapuu Cor a 1, sarapuupähkli, õuna, maapähkli (Ara h 8), kiivi, selleri suhtes. IgE antikehad profiliini Bet v 2 ja/või Bet v 4 vastu on ainult ristallergia väljenduseks, ja kui ei ole IgE antikehasid Bet v 1 vastu, on esmaseks sensibiliseerijaks mitte kase, vaid muu õietolm. Bet v 2 (profiliin) vastu tekkinud IgE antikehad on paljude õietolmude ja aedviljade ristallergia marker ja Bet v 4 (polkaltsiin ehk kaltsiumit siduv valk) on puude allergeenide ristallergia marker (48).

### Puju (*Artemisia vulgaris*)

Komponendid Art v 1, Art v 3. IgE antikehad nende vastu on spetsiifilise sensibiliseerumise tunnus ja spetsiifiline immuunravi peaks sümptomaatilistel patsientidel olema kliiniliselt efektiivne.

## Tolmulestad (sagedasemad *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*)

Komponendid: Der p 1, Der p 2, Der p 10, tsüsteiini proteaas, NPC2 perekond, tropomüosiin. Der p 1 ja Der p 2 on kõige olulisemad sensibiliseerumise markerid tolmu- lestaallergia korral ja 80–90%-l on olemas IgE antikehad nende komponentide vastu (43). Umbes 10%-l on antikehad tropomüo-

siini Der p 10 vastu ja need tolmu- lesta- allergiaga inimesed reageerivad ka prus- sakate ja koorikloomade allergeenile (44).

## Hallitused (sagedasem *Aspergillus fumigatus*)

IgE antikehade olemasolu Asp f 2, 4 ja 6 vastu on enam iseloomulik aspergilloosile (45), kuid Asp f 1 ja/või Asp f 3 vastu viitab rohkem astmale (46).

**Tabel 1.** Allergeenide molekulaarsete komponentide üldiseloomustus

| Molekulaarsed komponendid  | Tundlikkus kuumutamise ja seedetrakti proteaaside suhtes  | Allergeeni allikad   | Kliiniline väljendus   |
|--|---|--|--|
| Profiiliinid – aktiiviga seonduvad proteiinid<br>Bet v 2, Phl p 12   | Tundlikud.<br>Allergeensus kaob keetmisega  | Heintaimed, umbrohud jpt taimed, tsitrusviljad, melon, banaan, virsik, tomat   | Harva põhjustavad sümptomeid, peamiselt OAS. Mõnikord ka raskete reaktsioonide teke (tsitrusviljad, melon, banaan, tomat). Ristreaktiivsus paljude erinevate liikide vahel   |
| PR-10 proteiinid – patogeneesiga seotud proteiinid   | Tundlikud, kergesti lagunevad.<br>Bet v 1 ja Bet v 1-ga homoloogsed Cor a 1, Gly m 4, Ara h 8.<br>Keetmisega ja töödelduna sageli talutavad | Kaselite sugukond: sarapuupähkel. Roosõielised: õun, kirss, virsik, aprikoos, maasikas, vaarikas. Sarikalised: porgand, seller, petersell, apteegitill. Oalaadsed: maapähkel, sojaoad, mungoad   | Peamiselt OASI teke. Raskemad reaktsioonid võimalikud sarapuupähkli, maapähkli, selleri, soja suhtes, mille PR-10 proteiinid vähem tundlikud kuumtöötamise suhtes. Olulise piirkondliku tähendusega Põhja-Euroopas kase kasvupiirkonnas          |
| CCD – ristreaktiivne süsivesiku determinant  | Stabiilsed proteiinid, MUXF3, CCD, bromeliin  | Laialdaselt levinud taimedel ja selgrootutel loomadel  | Sümptomeid põhjustavad harva, kuid ristreaktsioonide teke sage. Võimalikud rasked reaktsioonid, nt selleri, tomati, suvikõrvitsa suhtes  |
| Mittespetsiifiline lipiidi transportiv valk (nsLTP) puu- ja juurviljade kooses   | Stabiilsed ja resistentsed Cor a 8.<br>Toidu töötlemine ei väldi allergilise reaktsiooni teket  | Kaselite sugukond: sarapuupähkel. Roosõielised: õun, kirss, ploom, pirn, mandel, virsik, aprikoos, maasikas, vaarikas. Muud: maapähkel, nisu, oder, riis, tomat, kapsas, kaalikas, sidrun, greip | Nii OAS kui ka raskemad süsteemsed reaktsioonid (urtikaaria, angioneurootiline turse, astma, anafülaksia). Sagedasem sensibiliseerija Lõuna-Euroopas virsiku kasvupiirkonnas. Tekivad ägedad reaktsioonid, esineb seedetrakti sensibiliseerumine |
| Säilitusvalgud pähkletes, seemnetes, luuviljaliste seemnetes.<br>2S globuliinid: Ara h 2.<br>7S globuliinid: Ara h 1, Gly m5.<br>11S globuliinid: Ara h 3, Gly m 6 | Stabiilsed ja resistentsed proteiinid. Toidu töötlemine ei väldi allergilise reaktsiooni teket  | Maapähkel, sojauba, sarapuupähkel, päevalliliseemned, seesamiseemned   | OASile lisaks ka raskemad allergilised reaktsioonid. Sagedased ristreaktsioonid pähklete ja seemnete erinevate liikide vahel. Ristreaktsioonide teke sageneb koos vanusega   |
| Kaltsiumit siduvad valgud<br>Bet v 4, Phl p 7  |   | Suure ristreaktiivsusega proteiinid enamikus öietolmudes, kuid puuduvad taimses toidus   | Olulise kliinilise tähendusega   |
| Seerumi albumiinid<br>Fel d 2, Can f 3, Bos d 6, Sus PSA, Equ c 3  | Kuumtöötlus vähendab allergeensusust  | Erinevates bioloogilistes vedelikes; loomsetes toiduainetes nt lehmapiimas, loomalihas, munas, kanalihhas leiduvad valgud  | Ülitundlikkuse olemasolu võib põhjustada reaktsioone piima, liha, imetajate suhtes   |
| Paralbumiinid<br>Cyp c 1, Gad c 1  | Stabiilsed ja resistentsed. Kuumtöötlus ei kaota allergeensusust  | Põhilised kala allergeenid. Erinevate kalade ristreaktiivsuse markeriks  | Raskete reaktsioonide tekke oht  |
| Tropomüosiin<br>Pen a 1, Der p 10, Ani s 3   | Stabiilsed, resistentsed  | Lihaskiududes olevad aktiini siduvad valgud. Ristallergia võimalus koorikloomade, tolmu- lesta- de, aidalestade, prussakate, ümarusside ( <i>anisakis</i> ) vahel                                |  |
| Lipokaliinid<br>Fel d 1, Fel d 4, Can f 1, Can f 2, Equ c 1, Mus m 1   | Stabiilsed  | Loomade olulised allergeenid. Vähesel määral erinevate loomaliikide – kass, koer, hobune, hiir – vahelise ristallergia põhjustaja  |  |

OAS – oraalne allergia sündroom  
CCD – ristreageeriv süsivesiku determinant

## PUTUKAMÜRGI ALLERGIA

### Mesilane (*Apis mellifera*) ja herilane (*Vespa vulgaris*)

Komponendid Api m 1, Ves v 5, Ves v 1, Pol d 5 (*paper wasp*).

Mesilase ja herilase mürgis on identifitseeritud mitmed glükoproteiinid. Mesilase mürgi põhiline spetsiifiline komponent on Api m 1 (fosfolipaas A2) ning herilasemürgil Ves v 1 (fosfolipaas A1) ja Ves v 5 (antigeen 5) (49). Põhilised komponendid on sarnased ja fosfolipaasi struktuur on erinevatel mesilaselikiidel ka üsna ühesugune. Positiivsed IgE-testid nii mesilase kui ka herilase allergeeni suhtes on sageli põhjustatud ristreaktiivsusest, mille põhjuseks on CCD. Kui ei ole teada, kas allergiline reaktsioon on tekkinud mesilase või herilase allergeeni vastu, toob selguse Api m 1 ja Ves v 5 vastaste IgE antikehade määramine. Kui on suurenenud IgE antikehade sisaldus mõlema suhtes, on tegemist tõelise sensibiliseerumisega nii mesilase kui ka herilase allergeeni vastu ja näidustatud on immuunravi nii mesilase kui ka herilase allergeeni ekstraktiga (49, 50).

Ülevaateartiklile lisatud tabelites on toodud allergeenide molekulaarsete komponentide üldiseloomustus (vt tabel 1) ning suure ja väikse riskiga allergeensed molekulid toitudes, mis võivad põhjustada anafülaksiat (vt tabel 2).

### KOKKUVÕTE

Molekulaarse meetodi kasutamine allergia diagnostikas täiendab klassikalisi allergia põhjuste kindlakstegemise võimalusi ning on suurepäraseks abivahendiks allergoloogi tööriistade arsenalis. Rutiinselt kasutusel olevad IgE-testid teevad kindlaks sensibiliseerumise olemasolu ja põhjusallergeeni allika, kuid alati ei võimalda hinnata kliiniliselt olulist ülitundlikkust. Allergia komponentdiagnostika aitab tuvastada patsiendid, kellel on raske allergilise reaktsiooni oht ja kauapüsivad allergiasümpтомid, ning hinnata ristreaktsioonide olemasolu ja seeläbi vältida põhjendamatu välistamisdiete. Täpsem allergeenikomponentidel põhinev diagnostikameetod vähendab provokatsioonitestide vajadust ning loob eeldused tõhusamaks allergia immuunraviks.

**Tabel 2.** Suure ja väikse riskiga allergeensed molekulid toitudes, mis võivad põhjustada anafülaksiat

| Allergeeni allikas        | Suure riskiga      | Väikse riskiga                   |
|---------------------------|--------------------|----------------------------------|
| Maapähkel                 | Ara h 1, 2, 3, 9   | Ara h 8, profiilin, CCD          |
| Sarapuupähkel             | Cor a 8, 9, 14     | Profiilin, CCD                   |
| Kreeka pähkel             | Jug r 1, 2, 3      | Profiilin, CCD                   |
| Soja                      | Gly m 5, 6, (4)    | Profiilin, CCD                   |
| Roosõieliste puude viljad | Pru p 3, Mal d 3   | Pru p 1, Mal d 1, profiilin, CCD |
| Nisu                      | Tri a 14, Tri a 19 | Profiilin, CCD                   |

CCD – ristreegeeriv süsivesiku determinant

## SUMMARY

### Establishment of the cause of allergy using molecular methods

#### Kaja Julge<sup>1</sup>

Availability of allergenic molecules has ushered in a new phase of diagnostics, termed molecular-based allergy diagnostics, which allows to improve the management of allergic diseases. Instead of allergen extracts, purified natural or recombinant allergenic molecules are used.

Molecular diagnostics allows to resolve genuine *versus* cross-reactive sensitization in polysensitized patients; to estimate the risk of severe, systemic *versus* mild, local reactions in food allergy, thereby reducing unnecessary reductions in the diet; to identify patients and triggering allergens for specific immunotherapy (SIT) in case the reaction to an allergen extract has been weak or negative.

The aim of this overview was to introduce the possibilities of molecular diagnostics in allergology and to provide some practical guide for clinical practice.

#### KIRJANDUS/REFERENCES

- Sastre J. Molecular diagnosis in allergy. *Clin Exp Allergy* 2010;40:1442–60.
- Lucas JM. Microarrays: molecular allergology and nanotechnology for personalised medicine (I). *Allergol Immunopathol*. 2010;38:153–61.
- Masthoff LJ, Mattsson L, Zuidmeer-Jongejan L, et al. Sensitization to Cor a 9 and Cor a 14 is highly specific for a hazelnut allergy with objective symptoms in Dutch children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:393–9.
- Beyer K, Grabenheinrich L, Härti M, et al. Predictive values of component-specific IgE for the outcome of peanut and hazelnut food challenges in children. *Allergy* 2015;70:90–8.
- Nicolau N, Custovic A. Molecular diagnosis of peanut and legume allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:222–8.
- Glaumann S, Nopp A, Johansson SG, Rudengren M, Borres MP, Nilsson C. Basophil allergen threshold sensitivity, CDsens, IgE-sensitization and DBPCFC in peanut-sensitized children. *Allergy* 2012;67:242–7.
- Pali-Scholl I, Jensen-Jarolim E. Anti-acid medication as a risk factor for food allergy. *Allergy* 2011;66:469–77.

<sup>1</sup>Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine University of Tartu, Tartu, Estonia, Children's Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to: Kaja Julge [kaja.julge@kliinikum.ee](mailto:kaja.julge@kliinikum.ee)

Keywords: allergy, molecular diagnostics of allergy, allergen, component resolved diagnostics

8. Valenta R, Lidholm J, Niederberger V, et al. The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (RRT and CRIT). *Clin Exp Allergy* 1999;29:896–904.
9. Aas K, Elsayed SM. Characterization of a major allergen (cod). Effect of enzymic hydrolysis on the allergenic activity. *J Allergy* 1969;44:333–43.
10. Borres MP, Ebisawa M, Eigenmann PA. Use of allergen components begins a new era in pediatric allergology. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:454–61.
11. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, et al. A WAO –ARIA-GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organization Journal* 2013;6:17.
12. Boyano-Martinez T, Garcia-Ara C, Pedrosa M, et al. Accidental allergic reactions in children allergic to cow's milk proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:883–8.
13. Julge K, Rebane T. New diagnostic methods for the patients with severe allergic problems. Abstract of 2nd Baltic Paediatric Congress in Pärnu, 30 May – 1 June, 2013.
14. Benhamou AH, Caubet JC, Eigenmann PA, et al. State of the art and new horizons in the diagnosis and management of egg allergy. *Allergy* 2010;65:283–9.
15. Ando H, Moverare R, Kondo Y, et al. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:583–8.
16. Komata T, Söderström L, Borres MP, Tachimoto H, Ebisawa M. Usefulness of wheat and soybean specific IgE antibody titres for the diagnosis of food allergy. *Allergol Int* 2009;58:599–603.
17. Ebisawa M, Shibata R, Sato S, et al. Clinical utility of IgE antibodies to omega-5 gliadin in the diagnosis of wheat allergy: a pediatric multicenter challenge study. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;158:71–6.
18. Constantin C, Quirce S, Poorafshar M, et al. Micro-arrayed wheat seed and grass pollen allergens for component-resolved diagnosis. *Allergy* 2009;64:1030–7.
19. Sander I, Rihs H-P, Doekes G, et al. Component-resolved diagnosis of baker's allergy based on specific IgE to recombinant wheat flour proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1529–37.
20. Larionova A, Vasar M, Julge K, et al. Pediatric anaphylaxis cases between 2009–2013 in Estonia: a single-centre experience. Abstract of EAACI Congress in Copenhagen, on 7–11. June, 2014.
21. Fiocchi A, Nowak-Wegrzyn A. The fascinating world of molecular diagnosis in the management of food allergy: nondum matura est. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:200–3.
22. Commins SP, Satinover SM, Hosen J, et al. Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose- $\alpha$ -1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:426–33.
23. Hamsten C, Tran TA, Starkhammar M, et al. Red meat allergy in Sweden: Association with tick sensitization and B-negative blood groups. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1431–34.
24. Chung CH, Mirakhur B, Chan E, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- $\alpha$ -1,3-galactose. *N Engl J Med* 2008;358:1109–17.
25. Vicente-Serrano J, Caballero ML, Rodrigues-Perez R, et al. Sensitization to serum albumins in children allergic to cow's milk and epithelia. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:503–7.
26. Mittag D, Vieths S, Vogel L, et al. Soybean allergy in patients allergic to birch pollen: clinical investigation and molecular characterization of allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:148–54.
27. Kosma P, Sjölander S, Landgren E, Borres MP, Hedlin G. Severe reactions after intake of soy drink in birch pollen allergic children sensitized to Gly m 4. *Acta Paediatr* 2011;100:305–6.
28. Nicolaou N, Poorafshar M, Murray C, et al. Allergy or tolerance in children sensitized to peanut: prevalence and differentiation using component-resolved diagnostics. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:191–7.
29. Astier C, Morisset M, Roitel O, et al. Predictive value of skin prick tests using recombinant allergens for diagnosis of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:250–6.
30. Lauer I, Dueringer N, Pokoj S, et al. The non-specific lipid transfer protein, Ara h 9, is an important allergen in peanut. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1427–37.
31. Vereda A, Van Hage M, Ahlstedt S, et al. Peanut allergy: clinical and immunologic differences among patients from 3 different geographic regions. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:603–7.
32. Trendelenburg V, Ahrens B, Wehrmann AK, Kalb B, Niggemann B, Beyer K. Peanut allergen in house dust of eating area and bed – a risk factor for peanut sensitization. *Allergy* 2013;68:1460–2.
33. Pastorello EA, Vieths S, Pravettoni V. Identification of hazelnut major allergens in sensitive patients with positive double-blind, placebo-controlled food challenge results. *J Allergy Clin Immunology* 2002;109:563–70.
34. Hansen KS, Ballmer-Weber BK, Sastre J, et al. Component-resolved in vitro diagnosis of hazelnut allergy in Europe. *J Allergy Clin Immunology* 2009;123:1134–e3.
35. Masthoff LJN, Mattsson L, Zuidmeer-Jongejan J, et al. Sensitization to Cor a 9 and Cor a 14 is highly specific for a hazelnut allergy with objective symptoms in Dutch children and adults. *J Allergy Clin Immunology* 2013;132:393–9.
36. Pascal M, Munoz-Cano R, Reina Z, et al. Lipid transfer protein syndrome: clinical pattern, cofactor effect and profile of molecular sensitization to plant-foods and pollens. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1529–39.
37. Romano A, Scala E, Rumi G, et al. Lipid transfer proteins: the most frequent sensitizer in Italian subjects with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin-Exp Allergy* 2012;42:1643–53.
38. Grönlund H, Saarne T, Gafvelin G, van Hage M. The major cat allergen, fel d 1, in diagnosis and therapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;151:265–74.
39. Hilger C, Kohlen M, Grigioni F, Lehnert C, Hentges F. Allergic cross-reactions between cat and pig serum albumin. Study at the protein and DNA levels. *Allergy* 1997;52:179–87.
40. Saarelainen S, Taivainen A, Rytönen-Nissinen M, et al. Assessment of recombinant dog allergens Can f 1 and Can f 2 for diagnosis of dog allergy. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1576–82.
41. Mattsson L, Lundgren T, Everberg H, et al. Prostatic kallikrein: a new major dog allergen. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:362–8.
42. Cabanas R, Lopez-Serrano MC, Carreira J, et al. Importance of albumin in cross-reactivity among cat, dog and horse allergens. *J Invest Allergy Clin Immunol* 2000;10:71–7.
43. Pittner G, Vrtala S, Thomas WR, et al. Component-resolved diagnosis of house-dust mite allergy with purified natural and recombinant mite allergens. *Clin Exp Allergy* 2004;34:597–603.
44. Fernandes J, Reshef A, Patton L, Ayuso R, Reese G, Lehrer SB. Immunoglobulin E antibody reactivity to the major shrimp allergen, tropomyosin, in unexposed Orthodox Jews. *Clin Exp Allergy* 2003;33:956–61.
45. Kurup VP, Banerjee B, Hemmann S, Greenberger PA, Blaser K, Cramer R. Selected recombinant *Aspergillus fumigatus* allergens bind specifically to IgE in ABPA. *Clin Exp Allergy* 2000;30:988–93.
46. Casaulta C, Fluckiger S, Cramer R, Blaser K, Schoeni MH. Time course of antibody response to recombinant *Aspergillus fumigatus* antigens in cystic fibrosis with and without ABPA. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:217–25.
47. Swoboda I, Twaroch T, Valenta R, et al. Tree pollen allergens. *Clin Exp Allergy* 2008;21:87–105.
48. Valenta R, Hayek B, Seiberler S, et al. Calcium-binding allergens: from plants to man. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;117:160–6.
49. De Graaf DC, Aerts M, Danneels M, Devreese B. Bee, wasp and ant venomics pave the way for a component-resolved diagnosis of sting allergy. *J Proteomics* 2009;72:145–54.
50. Bilo BM, Rueff F, Mosbeck H, et al. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005;60:1339–49.