Die Entdeckung eines neuen Allergens: die Galactose-1,3-alpha-Galactose

Andreas J. Bircher, Kathrin Scherer Hofmeier, Sandra Michel Allergologische Poliklinik, Dermatologische Klinik, Universitätsspital Basel

Die Entdeckung des Karbohydrats Galactose-1,3-alpha-Galactose (kurz Alpha-Gal) als neues (Nahrungsmittel-) Allergen ist ein spannendes Lehrstück, wie sorgfältige klinische Beobachtungen, epidemiologische Daten und angewandte Immunologie zur Entdeckung eines neuen relevanten Allergens führten. Alpha-Gal ist ein Oligosaccharid (2 Galactosemoleküle), das in Zellen von den meisten Säugern exprimiert wird. Das Enzym Beta-galactosyl-alpha-1,3-galactosyltransferase, das für die Bildung von Alpha-Gal verantwortlich ist, ist allerdings bei Mensch und Altweltaffen inaktiviert, so dass das Oligosaccharid nicht synthetisiert werden kann.

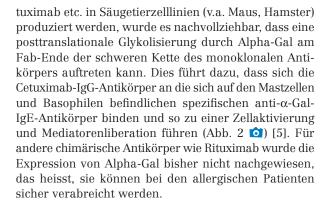
Zecken, Fleisch und Onkologen

Der Plot dieses Kriminalstücks mit schweren anaphylaktischen Reaktionen als Leitproblem umfasst mehrere Mitwirkende: Patienten mit unerwarteten und unerklärten Anaphylaxien, einen monoklonalen chimärischen Antikörper, sorgfältig beobachtende Onkologen, Säugetierfleisch, umfassend analysierende Allergologen und schliesslich Zecken und Parasiten [1].

schliesslich Zecken und Parasiten [1]. Im Jahr 2005 berichtete eine Gruppe von Onkologen aus North Carolina über gehäufte anaphylaktische Reaktionen bei Patienten, die wegen diverser Karzinome behandelt wurden (Abb. 1). Diese Reaktionen traten schon bei der erstmaligen Gabe des monoklonalen Antikörpers Cetuximab (Erbitux®) auf, der den Epidermal-Growth-Factor-Rezeptor antagonisiert [2]. Bei den betroffenen Patienten, aber auch bei Kontrollpersonen aus denselben Gebieten, wurden erhöhte Anti-Cetuximab-IgE-Antikörper gemessen. Diese IgE-Antikörper waren schon vor der Gabe von Cetuximab vorhanden, was eine Sensibilisierung durch eine andere Quelle implizierte. Als eigentliches Antigen wurde die Alpha-Gal identifiziert. Dieses Karbohydrat fand sich am Fab-Ende des

Als eigentliches Antigen wurde die Alpha-Gal identifiziert. Dieses Karbohydrat fand sich am Fab-Ende des Cetuximab. Die Prävalenz der Sensibilisierung gegenüber Alpha-Gal betrug bis zu 20%, vor allem in den Staaten Tennessee, North Carolina, Arkansas, Missouri und Virginia, während in Kalifornien und Massachusetts die Rate unter 1% lag [3]. Dies implizierte einen exogenen Faktor, der in Form von Stichereignissen durch die Zecke Amblyomma americanum vermutet wurde. Besonders bei Patienten, die eine starke inflammatorische Reaktion nach Zeckenstichen entwickelten, konnte die Produktion von IgE gegenüber Alpha-Gal nachgewiesen werden [4].

Wie wirkt sich die Präsenz von Alpha-Gal auf dem monoklonalen chimärischen Maus-Mensch-Antikörper Cetuximab aus? Da diese chimärischen Antikörper wie Ce-



Säugetiere, nicht aber Vögel und Fische

Von der Arbeitsgruppe um Thomas Platts-Mills wurde dann festgestellt, dass bei Patienten, die seit Jahren an unerklärten anaphylaktischen Reaktionen gelitten hatten (Abb. 1), ebenfalls IgE gegenüber Alpha-Gal vorlagen [6]. Vorgängige Abklärungen waren bei solchen Patienten bezüglich einer Nahrungsmittelallergie durchwegs negativ ausgefallen. Die meisten erlitten anaphylaktische Reaktionen auf Säugetierfleisch, nicht aber auf Geflügel und Fische.

Der verdächtige Täter wurde in allen Situationen als Alpha-Gal identifiziert. Der Ablauf war folgendermassen [5]: Individuen wurden vermutlich durch einen Zeckenstich, insbesondere bei einer starken entzündlichen Reaktion, auf Alpha-Gal sensibilisiert, das wahrscheinlich auch im Zeckenspeichel vorkommt [4]. Bei intravenöser Gabe von Cetuximab führte dies zu primären schweren Anaphylaxien, ohne dass die Patienten je zuvor diesem Medikament ausgesetzt worden wären.

Solche Patienten können auch allergische Reaktionen auf Säugetierfleisch erleiden, wobei hier die Latenz der Reaktion wegen des notwendigen Verdauungsprozesses für die Freisetzung des Alpha-Gal bis zu mehreren Stunden betragen kann. Als klinische Besonderheit tritt die anaphylaktische Reaktion deshalb je nach Fleischsorte nicht regelmässig auf, und wenn, dann erst oft mit mehreren Stunden Verzögerung. Auch das hat unter anderem zur Verkennung der Diagnose des auslösenden Allergens geführt. Alpha-Gal wurde auch als hauptverantwortliches Allergen für die Anaphylaxie auf Schweinenieren identifiziert. In diesem Fall wird das Epitop relativ rasch freigesetzt, und die Reaktionen treten frühzeitiger auf.

Alle Säugetiere, ausser dem Menschen und den Altweltaffen, exprimieren Alpha-Gal [1]. Das alpha-Gal-Epitop



Andreas Bircher

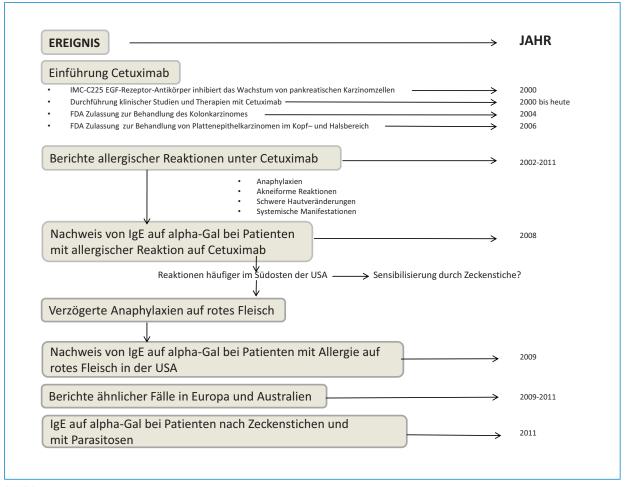


Abbildung 1

Ablauf der Entdeckung des Alpha-Gal-Epitops als verantwortlichen Allergens für Cetuximab- und Fleisch-assoziierte Anaphylaxien [5].

ist bei Vögeln, Reptilien und Fischen nicht vorhanden. Interessanterweise haben der Mensch und Altweltaffen physiologischerweise hohe IgG-Antikörper-Titer gegenüber Alpha-Gal, der Anteil beträgt bis zu 1% der gesamten IgG-Antikörpermenge. Diese hohe Menge an IgG gegenüber Alpha-Gal ist auch eine der höchsten Hürden der Xenotransplantation, zum Beispiel von Schweinenieren. Heute wird versucht, diese Hürde durch die Züchtung von Schweinen, die dieses Alpha-Gal-Epitop nicht exprimieren, zu umgehen. Eine Hypothese vermutet, dass vor über 30 Millionen Jahren nach der Trennung der Kontinente Afrika und Südamerika Überlebensvorteile gegenüber infektiösen Erregern, die in der Alten Welt endemisch waren, durch die Entwicklung von anti-α-Gal-IgG vorhanden waren. Diese Alpha-Gal-Strukturen finden sich vor allem auf gastrointestinalen Bakterien, Salmonellen, Klebsiellen und Escherichia coli [7].

Parasiten und Katzenhaare

In einer kürzlich erschienenen Arbeit wurde gezeigt, dass afrikanische Patienten, die starken Parasitenbefall hatten, ebenfalls IgE-Titer gegenüber Alpha-Gal aufwiesen, eine Nahrungsmittelallergie war allerdings nicht bekannt [8]. Bei ihnen bestand auch eine hohe

Sensibilisierungsrate im Hauttest auf Katzenhaarallergene. Allerdings beruhte diese Sensibilisierung nicht auf dem Hauptallergen Fel d 1, sondern auf einem Nebenallergen, dem Fel d 5, das eine hohe Kreuzreaktivität mit Alpha-Gal aufweist. So können bei stark parasitierten Patienten Hauttests mit Katzenhaarextrakt aufgrund der Kreuzreaktivität von Fel d 5 falsch positiv ausfallen. In einer weiteren Studie konnte für Alpha-Gal bisher eine Assoziation mit Anaphylaxien, nicht aber mit allergischem Asthma identifiziert werden.

Aufgrund der besseren Präsentation von Alpha-Gal war der Hauttest mit Cetuximab (eigene Beobachtung) bei einigen Patienten mit einer anamnestischen Fleischallergie deutlich positiv, dies im Gegensatz zu Pricktests mit kommerziellen Fleischextrakten und nativem Fleisch. Sensitiv ist auch der In-vitro-Nachweis spezifischer IgE gegen Alpha-Gal und der experimentelle Basophilenaktivierungstest mit Cetuximab. Wegen der komplexen Situation und dem möglichen Vorliegen anderer Nahrungsallergene empfiehlt sich bei solchen Patienten eine umfassende allergologische Abklärung. Offen ist allerdings noch, wieso gewisse Patienten IgE gegen Alpha-Gal entwickeln und durch welches Allergen die Sensibilisierung erfolgt. Die Sensibilisierung durch Zecken- und Parasitenantigene ist diesbezüglich eine interessante Hypothese.

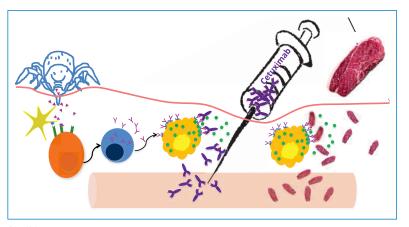


Abbildung 2

Der postulierte Mechanismus der durch Cetuximab und Säugerfleisch ausgelösten Anaphylaxie. Eine primäre Sensibilisierung scheint durch Parasiten und Zeckenstiche erfolgen zu können. Die allergische Reaktion ist mit IgE gegen Alpha-Gal-Epitope assoziiert. Diese sind in Cetuximab durch die Produktion in Mauszellen posttranslational, in Säugerfleisch konstitutionell exprimiert [5].

Neue Erkenntnisse

Die Entdeckung dieses neuen Allergens hat einige neue generelle Erkenntnisse zu IgE-vermittelten anaphylaktischen Reaktionen gebracht:

- Die Produktion von chimärischen Antikörpern in Mauszelllinien kann zur posttranslationalen Expression von Karbohydraten wie Alpha-Gal führen. Das zeigt zudem, dass nicht nur Peptide, sondern auch Karbohydratstrukturen durchaus zur Induktion von IgE mit klinischen Konsequenzen führen können.
- 2. Die Sensibilisierung wird primär wahrscheinlich durch eine starke inflammatorische Reaktion durch Zeckenstiche der Spezies Amblyomma americanum induziert, die in den Staaten des Mittleren Westens der USA vorkommt. Neuerdings wurde aber auch aus Australien die Bildung von IgE gegen Alpha-Gal nach Stichen der Zecke Ixodes holocyclus beschrieben. Für europäische Zecken fehlt bislang ein entsprechender Nachweis; der potentielle Vektor der IgE-Induktion in Europa ist bisher nicht identifiziert. Andere Parasiten scheinen ebenfalls IgE gegen Alpha-Gal induzieren zu können.
- 3. Die Latenz einer anaphylaktischen Reaktion kann bei Ingestion von Fleisch bis zu mehreren Stunden betragen, da Alpha-Gal zuerst durch den Verdauungsprozess freigesetzt werden muss. Den Patienten muss

- empfohlen werden, auf Konsum von Säugetierfleisch zu verzichten, hingegen sind Geflügel und Fisch problemlos verträglich.
- 4. Die Anaphylaxie auf Cetuximab tritt deutlich rascher auf, da das Biologikum einerseits intravenös verabreicht wird und andererseits das Epitop ohne Verdauungsprozesse direkt an die zellgebundenen IgE binden kann.
- 5. Die physiologische Bedeutung der hohen IgG-Titer gegen Alpha-Gal beim Menschen und weshalb einige Individuen auch IgE gegen Alpha-Gal ausbilden, ist nicht vollständig geklärt, scheint aber mit der Abwehr bakterieller Antigene zusammenzuhängen.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Andreas Bircher Allergologische Poliklinik Dermatologische Klinik Universitätsspital Basel Petersgraben 4 CH-4031 Basel andreas.bircher[at]unibas.ch

Literatur

- 1 Wolver S, Sun D, Commins S, Schwartz L. A Peculiar Cause of Anaphylaxis: No More steak?: The Journey to Discovery of a Newly Recognized Allergy to Galactose-alpha-1,3-galactose Found in Mammalian Meat. Journal of General Internal Medicine. 2012; Epub ahead of print:1-4.
- 2 O>Neil B, Allen R, Spigel D, Stinchcombe T, Moore D, Berlin J, et al. High incidence of cetuximab-related infusion reactions in Tennessee and North Carolina and the association with atopic history. Journal of Clinical Oncology. 2007;25(24):3644–8.
- 3 Chung CH, Mirakhur B, Chan E, Le Q-T, Berlin J, Morse M, et al. Cetuximab-Induced Anaphylaxis and IgE Specific for Galactose-alpha-1,3-Galactose. New Engl J Med. 2008;358(11):1109–17.
- 4 Commins SP, James HR, Kelly LA, Pochan SL, Workman LJ, Perzanowski MS, et al. The relevance of tick bites to the production of IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose- α -1,3–galactose. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2011;127(5):1286–93.e6.
- 5 Saleh H, Embry S, Nauli A, Atyia S, Krishnaswamy G. Anaphylactic reactions to oligosaccharides in red meat: a syndrome in evolution. Clinical and Molecular Allergy. 2012;10(1):5.
- 6 Commins S, Satinover S, Hosen J, Mozena J, Borish L, Lewis B, et al. Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2009; 123(2):426–33.
- 7 Galili U, Clark MR, Shohet SB, Buehler J, Macher BA. Evolutionary relationship between the natural anti-Gal antibody and the Gal alpha 1-3Gal epitope in primates. Proc Nat Acad Sci USA. 1987;84(5):1369–73.
- 8 Arkestål K, Sibanda E, Thors C, Troye-Blomberg M, Mduluza T, Valenta R, et al. Impaired allergy diagnostics among parasite-infected patients caused by IgE antibodies to the carbohydrate epitope galactose-α1,3–galactose. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2011;127(4):1024–8.