

Apfelallergie: Aktueller Wissensstand und Ausblick

Der Apfel ist sowohl in der Anbaufläche als auch in der Höhe des Verzehrs die bedeutendste obstbauliche Frucht in Europa. Der Genuss von Äpfeln provoziert jedoch bei etwa einer Million EU-Bürgern allergische Reaktionen. Aus diesem Grund wurden verschiedene Aspekte der Apfelallergie seit den 1990er Jahren in zahlreichen wissenschaftlichen Untersuchungen beleuchtet. Die Apfelallergie zählt deshalb heute zu den am umfassendsten untersuchten Fruchtagergien.

Entscheidenden Anteil am Erkenntnisgewinn hat zweifellos die in den Jahren 2001 bis 2003 durchgeführte EU-finanzierte Studie SAFE. Mit dem Apfel als Modellobjekt arbeiteten medizinische, lebensmittelchemische, pflanzenbiologische und -genetische Forschungseinrichtungen, Erzeuger sowie Vertreter von Patientenorganisationen aus sieben europäischen Ländern gemeinsam an der Entwicklung von Strategien zur Eindämmung von Fruchtagergien. Die Arbeiten finden derzeit Fortsetzung im Verbundprojekt EuroPrevall, das verschiedene mit Nahrungsmittelallergien befasste Netzwerke einschließt.

Unterschiedliche allergische Reaktion

Die Symptome der Apfelallergie sind vielfältig und ungleichmäßig über Europa verteilt. Während vorwiegend leichtere Krank-

heitsbilder in Nord- und Mitteleuropa beobachtet werden, treten bei Apfelallergikern in Südeuropa (Italien, Spanien) oftmals schwere Reaktionen auf. Die Ursache hierfür ist in der Wirkung unterschiedlicher Allergene zu suchen.

– Nord- und Mitteleuropa: Mal d 1

Apfelallergiker in Nord- und Mitteleuropa leiden hauptsächlich an lokalen Reizerscheinungen im Mund- und Rachenbereich (orales Allergiesyndrom) während bzw. unmittelbar nach dem Verzehr von frischen Äpfeln. Die Reaktionen sind die Antwort des Körpers auf die Anwesenheit des apfeleigenen Proteins Mal d 1. Mal d 1 gehört zur Familie der PR 10-Proteine, die in Stresssituationen, beispielsweise bei der Abwehr von Pathogenen, sowie während der Reife gebildet werden. Diese Proteine sind auch in einer Reihe verschiedener anderer Pflanzenarten nachgewiesen worden. Im Pollen der Birke spielt beispielsweise das Allergen Bet v 1 eine Hauptrolle bei der Auslösung der Birkenpollenallergie. Mal d 1 und Bet v 1 besitzen große Ähnlichkeiten im Molekülaufbau, so dass beide Allergene von den gleichen Antikörpern erkannt werden und so genannte Kreuzreaktionen hervorrufen. Eine gegen Mal d 1 gerichtete Apfelallergie entsteht also in den meisten Fällen auf dem Boden einer bereits bestehenden Sensibilisierung

gegenüber Birkenpollen. Sie gehört daher zu den pollenassoziierten Nahrungsmittelallergien. Es wird geschätzt, dass 50–75 % aller Birkenpollenallergiker in Nord- und Mitteleuropa auch von einer Apfelallergie betroffen sind.

Die leichteren Krankheitsbilder sind zurückzuführen auf die Instabilität des Mal d 1-Proteins gegenüber den Bedingungen, die im Verdauungstrakt vorzufinden sind. Es entstehen Veränderungen in der Proteinstruktur, die zur Verminderung der allergenen Wirkung führen. Darüber hinaus ist Mal d 1 empfindlich gegenüber Verarbeitung, insbesondere Erhitzung, so dass verarbeitete Apfelprodukte von vielen Apfelallergikern vertragen werden.

– Südeuropa: Mal d 3

Im südeuropäischen Raum hingegen spielen Sensibilisierungen gegenüber Baumpollen für die Entstehung einer Apfelallergie keine Rolle. Die allergischen Reaktionen werden hier größtenteils hervorgerufen durch das hauptsächlich in der Fruchtschale lokalisierte Allergen Mal d 3. Mal d 3 ist in den Transport von Fettsäuren und Zellwandbestandteilen eingebunden. Dieser Proteintyp ist im Pflanzenreich weit verbreitet und fungiert hier in der Abwehr bakterieller und pilzlicher Infektionen. Proteine dieses Typs sind unempfindlich gegenüber enzymatischen Prozessen, niedrigen pH-Werten und Hitzeeinwirkungen. Aus diesem Grund kann es bei Allergikern nach dem Verzehr von frischen als auch von verarbeiteten Äpfeln Symptome wie Hautausschlag, Magen-Darm-Störungen, Kreislaufbeschwerden bis hin zum lebensbedrohlichen anaphylaktischen Schock auszulösen. Kreuzreaktionen zu ähnlichen Proteinen anderer, zur Familie der Rosengewächse (Rosaceae) gehörender Früchte sind möglich. Am häufigsten wird über eine gleichzeitig bestehende Allergie gegenüber Pfirsich berichtet.

– Mal d 2 und Mal d 4

Außerdem wurden im Apfel die allergenen Proteine Mal d 2 und Mal d 4 identifiziert und charakterisiert. Sie besitzen eine geringere Bedeutung als Mal d 1 und Mal d 3.

Mal d 2 ist ein wichtiger Bestandteil von reifen Äpfeln und spielt ebenfalls eine Rolle in der Pathogenabwehr.

Mal d 4 ist in vielen Früchten enthalten. Allen untersuchten allergischen Reaktionen gegenüber diesem Proteintyp in Früchten



'Golden Delicious' gehört zu den Sorten mit hohem allergenem Potenzial. (Fotos: Höfer)

Tab. 1: Genomische Organisation der Apfelallergene

Allergen	Anzahl identifizierter Gene	Lokalisation im Genom
Mal d 1	18	Kopplungsgruppen (KG) 6, 13 und 16
Mal d 2	2	KG 9, vermutlich weitere Gene auf KG 17
Mal d 3	2	KG 4 und 12
Mal d 4	4	KG 2, 8 und 9, vermutlich weitere Gene auf KG 7, 15 und 17

Tab. 2: Mal d 1-bezogene Allergenität einiger Apfelsorten (Angaben basieren auf verschiedenen Studien)

Sorte	Allergenität	Testverfahren
Golden Delicious	hoch	Proteinbiochemische Tests, immunochemische Tests mit Allergikerseren, wiederholte Hauttestungen und orale Provokationen
Fuji	hoch bis mittel	m-RNA-Analyse, Hauttest, immunochemischer Test mit monoklonalem Antikörper
Granny Smith	hoch bis mittel	Proteinbiochemische Tests, immunochemische Tests mit Allergikerseren, Hauttest, orale Provokation
Alkmene	mittel	Proteinbiochemische Tests, immunochemische Tests mit Allergikerseren, orale Provokation
Gloster	mittel bis niedrig	Proteinbiochemische Tests, immunochemische Tests mit Allergikerseren, Hauttest, orale Provokation
Altländer Pfannkuchenapfel	niedrig	Proteinbiochemischer Test, orale Provokation
Jamba	niedrig	Proteinbiochemische Tests, immunochemische Tests mit Allergikerseren, Hauttest, orale Provokation
Santana	niedrig	wiederholte Hauttestungen und orale Provokationen

gingen stets eine Sensibilisierung gegenüber Pollen-Proteinen dieses Typs voraus. Allerdings spielen durch Mal d 4 hervorgerufene Unverträglichkeiten gegenüber Apfel im Vergleich zu Mal d 1 eine untergeordnete Rolle.

Molekulargenetischer Hintergrund der Proteine

Abgesehen von den Arbeiten zur Identifizierung, Charakterisierung, Isolierung und Sequenzierung der Allergene auf Proteinebene wurden in den letzten Jahren zunehmend Studien zur Aufklärung ihres molekulargenetischen Hintergrundes durchgeführt. Für die beschriebenen Allergene sind nunmehr eine Reihe kodierender Gene teils mit verschiedenen Allelen bekannt und im Apfel-Genom lokalisiert (s. Tab. 1). Es wird jedoch vermutet, dass nicht alle Mitglieder der vier Genfamilien für das Allergieschehen verantwortlich sind. Als Voraussetzung für eine potenzielle allergene Wirkung müssen die Proteine in den Apfelfrüchten selbst exprimiert werden. Hinsichtlich Mal d 1 konnte bislang nur eine begrenzte Anzahl von Proteinen bzw. mRNAs in den Früchten gefunden werden.

Sortenabhängigkeit

Aufgrund der Aussagen von Apfelallergikern ist seit langem bekannt, dass die Ernsthaftigkeit der Reaktionen nicht allein von der individuellen Empfindlichkeit des Einzelnen, sondern auch zum großen Teil von der verzehrten Apfelsorte abhängt. Diese Beobachtungen konnten bereits in den 1990er Jahren mittels biochemischer und immunologischer Testverfahren wissenschaftlich bestätigt werden. So zeigte beispielsweise das Mal d 1-Protein von 'Golden Delicious' in vitro eine höhere Reaktivität gegenüber IgE-Antikörpern als das Mal d 1-Protein von 'Gloster'. Hauttests und orale Provokationen (= der Allergiker verspeist hier einen Apfel) wurden mit verschiedenen Sorten durchgeführt. Sie riefen bei den Patienten ein breites Spektrum an allergenen Reaktionen von sehr niedrig bis sehr hoch hervor.

So konnte die Sorte 'Santana' in den Niederlanden mittels patientengestützten Studien als niedrig allergene Sorte identifiziert werden (s. Tab. 2).

Als mögliche Ursache dieser sortenspezifischen Unterschiede in der Allergenität wurde zunächst der absolute Gehalt eines Allergens diskutiert. Allerdings ist ein li-

nearer Zusammenhang zwischen absolutem Allergengehalt und Allergenität in den wenigen bislang untersuchten Sorten nicht hinreichend nachgewiesen worden.

Einige Autoren führen als weiteren Einflussfaktor den Gehalt an polyphenolischen Inhaltsstoffen an: Bei der Zerkleinerung der Früchte wird die Zellstruktur zerstört. Dies führt zu einer enzymatischen Umwandlung der Polyphenole. Die entstehenden Reaktionsprodukte (Chinone) sind in der Lage, mit Proteinen bzw. Allergenen zu polymeren Strukturen zu verschmelzen, deren Bindungsfähigkeit herabgesetzt ist.

Jedoch auch innerhalb der Sorten treten Unterschiede in der Allergenität auf. Im Mittelpunkt der Untersuchungen standen vorrangig das Reifestadium und die Lagerungsart bzw. -dauer. Demnach muss mit voranschreitender Fruchtreife und bei CA-Lagerung für Mal d 1 mit einer Zunahme der allergenen Wirkung gerechnet werden. Im Gegensatz dazu konnte durch CA-Lagerung die Expression von Mal d 3 gesenkt werden. Die höchsten Werte bei diesem Allergen wurden direkt zur Ernte sowie in überreifen Früchten gefunden.

Verschiedene zur Verfügung stehende Testverfahren ermöglichen heute den eindeutigen Nachweis einer klinisch relevanten Apfelallergie einschließlich der Bestimmung des auslösenden Allergens. Auf dieser Grundlage kann mit dem Wissen um die Eigenschaften der Allergene eine sinnvolle, adäquate Diätberatung erfolgen.

Molekulare Untersuchungen geben Aufschluss

Der genetische Hintergrund der Mal d-Proteine ist mittlerweile recht gut erforscht. Dadurch ist es möglich, die einzelnen Sorten darauf hin zu untersuchen, ob es Unterschiede im Aufbau der Gene gibt und ob es darauf resultierend Unterschiede in der Bildung dieser Proteine gibt. Diese Ergebnisse werden dann mit patientenbezogenen Allergenitätsdaten verglichen.

So konnten kürzlich für Mal d 1 zwei Gene auf Kopplungsgruppe 16 identifiziert werden, die Ursache sind für Variationen im Protein. Es bestand ein deutlicher Bezug zwischen diesen Variationen und den mittels Hauttest erhaltenen Unterschieden in der allergischen Reaktion. Darüber hinaus



Eine alte Sorte mit niedrigem allergenem Potenzial ist der 'Altländer Pfannkuchenapfel'

standen bei einem der Gene Alleldosiseffekte in engem Zusammenhang mit dem Grad der Allergenität.

Bezüglich der übrigen drei Apfelallergene werden ähnliche Forschungsergebnisse sicherlich in Kürze zu erwarten sein. Die Kenntnis der allergenitätsrelevanten Gene und Allele kann zu einer effektiven Untersuchung einer Vielzahl von Sorten beitragen. Dies kann die bisher angewendete, aber mitunter unvollkommene quantitative Bestimmung des Allergengehalts ergänzen. Auf dieser Basis ist es möglich, bereits vorhandene niedrig allergene Sorten

sicher zu selektieren sowie neue Sorten mit niedriger Allergenität zu entwickeln. Außerdem können auf Basis dieser Erkenntnisse umfangreichere Informationen über die Verträglichkeit der einzelnen Sorten für Apfelallergiker bereitgestellt werden.

Alternative Gentechnik?

Als Alternative zur Selektion und gezielter Züchtung von niedrig allergenen Sorten auf konventionellem Weg besteht zudem die Möglichkeit, molekularbiologi-

sche Methoden zur Unterdrückung der Allergensynthese zu nutzen. Das Prinzip wurde erfolgreich in transformierten Apfelpflanzen in vitro erprobt, in denen die Mal d 1-Expression mit Hilfe der so genannten RNA-Interferenztechnik gesenkt werden konnte.

Das Wissen um die Abhängigkeit der Allergenität von der Anwesenheit und dem Gehalt bestimmter Proteinvarianten ist hoch relevant für diagnostische Tests sowie die Immunotherapie, indem die strukturellen Kenntnisse für die Entwicklung sicherer niedrig allergener Mutanten von Allergenextrakten genutzt werden können. Es ermöglicht weiterhin die Durchführung von Studien bei einer größeren Anzahl von Allergikern mit unterschiedlichem Schweregrad der Symptome, um die genetische Variabilität des Menschen bezüglich der Sensitivität gegenüber verschiedenen Allergenvarianten zu untersuchen und Erkenntnisse über menschliche Gene zu gewinnen, die am Allergiegesehen beteiligt sind. ●

 **Dr. Christine Grafe,**
JKI-Institut für Züchtungs-
forschung an gartenbaulichen Kultu-
ren und Obst,
Pillnitzer Platz 3a,
01326 Dresden,
Tel. 0351 2616225,
Fax: 0351 2616213,
E-Mail: christine.grafe@jki.bund.de

Termin

Fruchtwelt Bodensee und 34. Bodensee-Obstbautage

Termin: 19. bis 21. Februar 2010

Veranstaltungsort: Messe Friedrichshafen

Vom 19. bis 21. Februar 2010 ergänzen die 34. Bodensee-Obstbautage erneut das Angebot der Obstbaummesse „Fruchtwelt Bodensee“ mit abwechslungsreichen Vorträgen. Nach der erfolgreichen Premiere im Jahr 2008, findet die Messe „agrarwelt“ auch 2010 wieder als Parallelveranstaltung statt.

Die Internationale Fachmesse für Kernobst, Steinobst, Beeren, Hopfen und Destillation „Fruchtwelt Bodensee“ findet im zweijährigen Turnus statt und informiert über die neuesten Entwicklungen und Produkte aus den Bereichen Obstanbau, Brennereiwesen, Erntemaschinen, Pflanzenschutz, Baumschulen und zeigt Angebote für Haus- und Hobbybrauer. Auf der Fachmesse „agrarwelt“ stehen Themen wie Bio-Energie, regionale Kulturlandschaft und Agrartechnik im Mittelpunkt.

„Die Fruchtwelt Bodensee ist einer der wichtigsten Treffpunkte der europäischen Obstbranche und findet immer größeren Zuspruch. Im Vergleich zum gleichen Zeitpunkt im Jahr 2007 haben

bereits 50 % mehr Aussteller einen Stand fest gebucht,“ stellt Projektleiterin Petra Rathgeber fest. „Bedingt durch die thematischen Überschneidungen bietet die ‚agrarwelt‘ dazu die gute Ergänzung.“ So startet das Vortragsprogramm am Eröffnungstag mit einem Thema, das alle Fachbesucher ansprechen soll: „Pflanzenschutz im Wandel der Zeit“. Referent Professor Dr. Georg Backhaus, Präsident des Bundesforschungsinstituts für Kulturpflanzen, ist ein Experte im Bereich des Pflanzenschutzes und positioniert den konventionellen Pflanzenbau vor dem Hintergrund der globalen Ernährungssicherung. Im Folgevortrag „Organisierte Vermarktung in der Agrarwelt“ legt Professor Reiner Doluschitz, Leiter der Forschungsstelle für Genossenschaftswesen und des Institutes für landwirtschaftliche Betriebswirtschaftslehre der Universität Hohenheim, dar, wie wichtig der Zusammenschluss von Landwirten für die wirtschaftliche Leistungsfähigkeit ist.

Weitere Informationen

Im Internet unter www.fruchtwelt-bodensee.de