

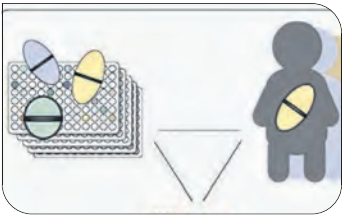
Grundlagenforschung
in Österreich:
Beispiele für FWF-
geförderte Spitzen-
forschung

Wirksame Behandlung der Apfelallergie



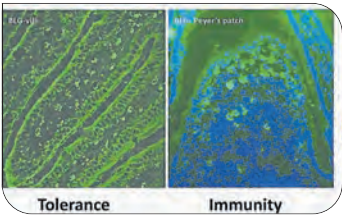
70 Prozent aller Menschen mit einer Birkenpollenallergie leiden auch unter einer Apfelallergie. Eine Forschergruppe um Barbara Böhle konnte nun nachweisen, dass das Apfel-Allergen „Mal d 1“ die Symptome vermindert und damit eine Behandlungsoption darstellt.

Autoimmunität in T-Zellen blockieren



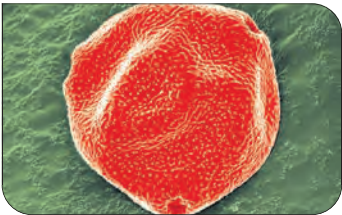
Um Autoimmunität in T-Zellen zu minimieren und zu verstehen, untersucht Birgit Höger neue Wirkstoffe und Interventionspunkte um den regulatorischen Rezeptor CTLA-4.

Allergische Eigenschaften von Nahrungsproteinen



Die Schrödinger-Stipendiatin Franziska Roth-Walter erforscht immun-regulatorischen Mechanismen der Schleimhaut und neue Behandlungsmethoden gegen Nahrungsmittelallergien.

Pollenallergie



Fatima Ferreira und ihr Team untersuchen Substanzen in Pollen, die gemeinsam mit Allergenen Atemwegsallergien auslösen. Auf dem Bild: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines Pollenkorns aus einer Birke.

Unsere Gene bestimmen, wer eine Allergie bekommt



Im Rahmen des Doktoratskollegs „Molecular, Cellular and Clinical Allergology“ untersuchten ImmunologInnen der Medizinischen Universität Wien die Rolle von genetischen Faktoren bei Allergien.



Birkenpollen können bei vielen Menschen das Immunsystem verrückt spielen lassen: Sie zählen zu den häufigsten Auslösern von Allergien. [Beate Türk / ChromOrange / picturedesk.com]

Wenn der Körper überempfindlich ist

Allergieforschung. Durch die Identifizierung von allergenen Molekülen und deren Synthese wird eine punktgenaue Diagnose und Therapie von Allergien möglich.

Wenn Rudolf Valenta von mehr als 25 Jahren Allergieforschung erzählt, ist sein Begeisterung unübersehbar: Sowohl in der Diagnose als auch in der Behandlung von Allergien sei die österreichische Wissenschaft an der Weltspitze, sagt er mit einem Leuchten in den Augen. „Die molekularen Tests wurden in Wien erfunden. Und auch bei molekularen Allergie-Impfungen sind wir die ersten.“ Und die Reise geht noch weiter. Das ist auch dringend notwendig, denn Allergien breiten sich in immer weitere Bevölkerungsschichten aus: Derzeit sind schon mehr als 30 Prozent der europäischen Bevölkerung von Allergien betroffen - vor 20 Jahren waren es noch unter 20 Prozent.

Körperfremde Substanzen

Bei einer Allergie handelt es sich um eine überschießende Immunreaktion, bei der ein harmlose „Eindringling“ bekämpft wird. Die Unterscheidung zwischen körpereigenen und -fremden Molekülen ist die zentrale Aufgabe des Immunsystems: Das Eigene wird toleriert (außer bei Autoimmunerkrankungen), das Fremde bekämpft. Allerdings lernt der Körper auch zu unterscheiden, welche fremden Substanzen wirklich gefährlich sind (zum Beispiel krankmachende Bakterien) und welche ungefährlich sind - letztere lernt ein gesunder Körper zu tolerieren. Bei einer Allergie ist dieser Mechanismus gestört und der Körper bildet als Abwehrstoff Antikörper des Typs Immunglobulin E (IgE).

Das äußert sich in charakteristischen Symptomen - von roten Augen über Heuschnupfen bis hin zu Hauterkrankungen und Atemnot. Wenn Allergien nicht rechtzeitig diagnostiziert und behandelt werden, kann es zu einer sukzessiven Verschlimmerung der Symptome bis hin zu chronischen Erkrankungen wie Asthma oder sogar zum potenziell tödlich verlaufenden anaphylaktischen Schock kommen. Auslöser von Allergien sind Pollen von Pflanzen (etwa Birken, Gräser, Kräuter), Teile von Tieren (z. B. Katzenhaare oder Hausstaubmilben) oder auch Lebensmittel wie Milch, Eier, Nüsse oder Äpfel. Die eigentlichen Auslöser von Allergien sind bestimmte Moleküle, die sogenannten „Allergene“. Diese sind häufig ähnlich aufgebaut,

sodass es Kreuzreaktionen gibt - viele Birkenpollenallergiker reagieren auch auf Hasel oder Apfel.

In jüngster Zeit sind in der Allergieforschung große Fortschritte gelungen - auch und gerade in Österreich. Die Forschungs-Hot-Spots sind insbesondere die Medizin-Universität Wien, wo Valenta am Instituts für Pathophysiologie und Allergieforschung arbeitet, sowie die Universität Salzburg, wo Fatima Ferreira-Briza im Fachbereich Molekulare Biologie eine schlagkräftige Gruppe aufgebaut hat. Die Arbeit wird koordiniert im Spezialforschungsbereich (SFB) „Strategien zur Prävention und Therapie von Allergien“, in den auch weitere Institutionen eingebunden sind - etwa eine Gruppe um den Grazer Strukturbologen Walter Keller. Wichtig ist überdies das an der Medizinischen Universität Wien beheimatete Doktoratsprogramm „Molekulare, zelluläre und klinische Allergologie“ (MCCA), das unter der Leitung von Winfried Pickl eine neue Generation von AllergieforscherInnen ausbildet.

Revolution in der Diagnose

In einer Reihe von FWF- und EU-Projekten sowie einigen Christian-Doppler-Labors wurde die Basis für exakte molekulare Tests und Impfungen geschaffen. Diese beruhen darauf, dass die Allergene in einem ersten Schritt identifiziert, gereinigt und charakterisiert werden, um sie in einem zweiten Schritt in reiner Form herstellen zu können.

Durch diese Innovation ist es möglich, wie Valenta erläutert, zahlreiche Probleme in der Diagnostik zu lösen. Erstmals kann nun exakt ermittelt werden, gegen welche Substanzen ein Mensch wirklich sensibilisiert ist. Das war bisher bei Allergen-Extrakten nicht so eindeutig, weil diese eine Mischung vieler verschiedener Moleküle enthalten. Überdies konnten früher nicht allzu viele Substanzen gleichzeitig getestet werden.

Bei modernen molekularen Allergietests ist das anders: Diese werden auf „Chips“ durchgeführt, auf denen in einem Arbeitsschritt 120 bis 180 verschiedene Allergen-Moleküle gleichzeitig getestet wer-

den. Dazu reicht ein einziger Blut-tropfen, nach drei Stunden hat man ein Ergebnis. „Jeder Mensch hat ein anderes Allergen-Reaktions-Profil“, so Valenta. Darauf aufbauend können individuelle Therapieansätze erarbeitet werden - die von Vermeidung bestimmter Lebensmittel über die Entfernung von Teppichen aus der Wohnung bis hin zu spezifischen Immuntherapien reichen können. Überdies ist es durch Allergie-Chips heute möglich, Kreuzreaktionen genau zu entschlüsseln. Auch dieses Wissen kann für die Wirksamkeit einer Therapie entscheidend sein.

Die künstlich hergestellten Allergene sind auch die Basis für neue

**Molekulare
Tests zeigen,
dass jeder
Mensch ein
anderes Allergen-
Reaktions-Profil
hat.**

Formen der Therapie: Die sogenannte „Allergen-spezifische Immuntherapie“ ist derzeit die einzige Behandlungsform, die den Krankheitsverlauf wirklich beeinflussen kann. Sie beruht darauf, dass man im Körper durch die Impfung mit den Allergenen eine schützende Immunantwort aufbaut. Das wurde bisher mit Allergen-Extrakten gemacht, was mehrere Nachteile hat: Sie sind nicht rein und können zu schweren Nebenwirkungen führen. Mit künstlich hergestellten Impfstoffen kann man viele der Probleme umgehen: So ist es z. B. möglich, nur jene Teile des Allergens zu verwenden, die tatsächlich für die überschießende Immunreaktion verantwortlich sind. Oder man kann sie mit anderen Molekülen kombinieren, die die Immunreaktion modulieren.

Sensibilisierung als Kleinkind

So weit die Forschung mittlerweile auch schon ist: Im Detail sind noch zahlreiche Fragen bei der Entstehung und Entwicklung von Allergien offen. Bei deren Erforschung ist die molekulare Diagnose per Chip eine große Hilfe. So klärt sich derzeit etwa das Bild, wie eine Allergie entsteht: Schon lange, bevor man eine manifeste Allergie ausgebildet, wurde der Körper gegen das Allergen sensibilisiert. „Mit jedem Allergenkontakt wird die IgE-Antwort verstärkt - und irgendwann kommt es zum Symptom“, so Valenta. Man schätzt, dass in Europa 50 bis 60 Prozent der Menschen ge-

gen irgendein Allergen sensibilisiert sind, aber „nur“ 30 Prozent zeigen Symptome. Das bedeutet, dass 20 bis 30 Prozent der Menschen nicht wissen, dass sie eine Sensibilisierung haben. „Je früher man mit einer Therapie beginnt, umso eher kann man den Verlauf stoppen“, betont Valenta.

Sensibilisierung in Kindheit

Und noch mehr: „Der Test erlaubt es, die Sensibilisierung von Menschen zu rekonstruieren“, erläutert Valenta. Bei großen Untersuchungsreihen zeigte sich, dass die Sensibilisierung meist schon in der Kindheit stattfindet, aber noch still bleibt. „Die Sensibilisierung geschieht in einem Zeitfenster, das wahrscheinlich sehr knapp nach der Geburt liegt. Wenn man einmal über die ersten zwei bis drei Jahre drüber ist, dann ist die Wahrscheinlichkeit geringer“, so der Forscher. „Was wir definitiv wissen, ist, dass mit etwa zwölf Jahren keine Neusensibilisierung mehr eintritt.“ Das bedeutet gleichzeitig, dass für das Allergiegesehen jene Umgebung entscheidend ist, in der man geboren wurde. So sind Menschen aus Nordeuropa typischerweise gegen Birke sensibilisiert, Menschen aus Südeuropa hingegen eher gegen Olivenpollen.

Ob ein Mensch anfällig für eine Allergie ist, wird auch von den Genen mitbestimmt. Bei Studien zeigte sich beispielsweise, dass es erbliche Anlagen für eine überschießende Bildung von IgE-Antikörpern sowie für die Aktivität von regulatorischen Immunzellen gibt. Allerdings gibt kein einzelnes „Allergiegen“, es sind viele verschiedene Mechanismen beteiligt, von denen aber erst einige geklärt sind.

Mit diesem neuen Wissen wird es zunehmend möglich, für individuelle Menschen Prognosen zu erstellen, ob sie irgendwann eine Allergie bekommen werden. „Die genetische Vorhersage ist derzeit noch im Forschungsstadium“, erklärt Valenta. Etwas weiter ist man schon bei Vorhersagen, ob ein sensibilisiertes Kind Allergie-Symptome bekommen wird. So wurde z. B. ein Algorithmus gefunden, mit dem man anhand des Antikörperspiegels und von Kreuzreaktionen mit 90-prozentiger Wahrscheinlichkeit vorhersagen kann, ob ein Birkenpollen-sensibilisiertes Kind später ein Allergiker wird.

Sichere und wirkungsvolle Impfung gesucht

Therapie. Die Behandlung von Allergien kann eine sehr knifflige Angelegenheit sein. In einigen Jahren soll nun ein Impfstoff gegen Gräserpollenallergie auf den Markt kommen, der die Behandlung revolutionieren könnte.

Für die Behandlung von Allergien gibt es grundsätzlich mehrere Möglichkeiten, die sich in jüngster Zeit zwar verbessert haben, die aber allesamt nicht wirklich befriedigend sind. Bei manchen Allergien, vor allem gegen Lebensmittel, ist eine Vermeidung möglich; bei Allergien gegen Hausstaubmilben oder Schimmel hilft die Sanierung der Wohnung; und die Symptome von Heuschnupfen z. B. wegen Birkenpollen oder Hautausschlägen kann man mit bestimmten Medikamenten (etwa Antihistaminika oder Kortison) dämpfen.

Und dann gibt es auch noch die Allergen-spezifische Immuntherapie, auch Hyposensibilisierung genannt. Dabei werden dem Körper über einen längeren Zeitraum kleine, aber steigende Mengen jener Substanzen zugeführt, gegen das man eigentlich allergisch ist. Dadurch wird im Körper eine schützende Immunantwort aufgebaut, die die Allergene neutralisiert. Dabei bildet der Körper zusätzlich zu den am Allergiegeschehen beteiligten IgE-Antikörpern auch IgG-Antikörper gegen das Allergen. Das hat zwei Effekte: Erstens wird dadurch weniger IgE, gebildet, und zweitens fangen die IgG-Moleküle die eingedrungenen Allergene frühzeitig ab, bevor sie an die IgE-Antikörper gebunden werden und dadurch Symptome auslösen würden.

Impfen gegen Gräserpollen

Dieser Grundgedanke, der erstmals 1911 publiziert wurde, funktioniert an sich - aber in der Praxis nicht immer allzu gut. Die verwendeten Allergen-Extrakte sind nicht rein und enthalten viele verschiedene Allergie-auslösende Moleküle, daher ist die Wirkung in vielen Fällen enden wollend; überdies gibt es gar nicht selten ernste Nebenwirkungen, die bis hin zu einem anaphylaktischen Schock führen können.

Das hat die Forschung dazu bewogen, nach Alternativen zu suchen. Eine bessere Lösung, die auf



All diese Lebensmittel können bei sensibilisierten Personen schwere allergische Reaktionen auslösen.

[iStockphoto]

den Ideen von Rudolf Valenta beruht, steht nun in den Startlöchern: Wenn alles klappt, will das Wiener Biotech-Unternehmen Biomay im Jahr 2022 einen Impfstoff gegen Gräserpollenallergie (BM32) auf den Markt bringen, der gut wirksam ist und kaum Nebenwirkungen hat. In einer kürzlich abgeschlossenen Phase-II-Studie zeigte sich eine Verbesserung der Symptome um im Mittelwert rund 25 Prozent. „Je stärker der oder die AllergikerIn von den Gräserpollen betroffen war, desto stärker war

auch der positive Effekt nach der Impfung“, resümiert die Erstautorin der Studie, Verena Niederberger-Leppin von der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten der Medizin-Universität Wien. 2019 soll die abschließende Phase-III-Studie beginnen.

Ragweed, Birke, Katzenhaar

Die Forschung ist damit freilich noch lange nicht zu Ende. So werden zum einen nach und nach Impfstoffe für weitere Allergien entwickelt - bei Biomay in der

Pipeline befinden sich Vakzine gegen Allergien wie Hausstaubmilben, Ragweed, Birke und Katzenhaar. Und in den Forschungslabors ist man noch um ein paar Schritte weiter. Fatima Ferreira-Britz (Universität Salzburg) ist beispielsweise Substanzen auf der Spur, die die Immunreaktion modulieren und die Reaktion von bestimmten Immunzellen optimieren. Getestet werden weitere Möglichkeiten, die Impfstoffe nicht in die Haut spritzen zu müssen - die Behandlung also auch schmerzfrei zu machen.

Erforscht werden zudem Möglichkeiten, dass nicht Proteine als Impfstoffe eingesetzt werden, sondern die entsprechenden Gene (DNA).

Parallel dazu denkt Valenta schon einen Schritt weiter in die Zukunft: Er arbeitet auch an einem prophylaktischer Impfstoff, mit dem in Zukunft schwangere Frauen geimpft werden könnten, die die schützenden Antikörper dann auf das Kind übertragen könnten und diese vor einer allergischen Sensibilisierung bewahren.

Äpfel, Nüsse & Co: Rebellion des Körpers gegen Lebensmittel

Lebensmittelallergien. Viele Nahrungsmittel enthalten Moleküle, die sehr stark Allergiesymptome auslösen können. Vor allem bei Erdnuss-Allergien kommt es immer wieder zu tödlichen anaphylaktischen Schocks.

Allergien gegen Lebensmittel sind zwar vergleichsweise seltener als gegen Pollen- oder Hausstaubmilben. Sie können aber sehr dramatische Konsequenzen haben. So haben etwa Erdnüsse ein sehr hohes allergisches Potenzial, bereits geringste Spuren führen bei Betroffenen zu heftigen Reaktionen; diese sind eine der hauptsächlichen Ursachen für allergiebedingte Todesfälle. Überdies treten allergische Reaktionen auf Nahrungsmittel häufig als Kreuzreaktion z. B. bei Birkenpollen-Allergikern auf.

Lebensmittel, gegen die man allergisch ist, kann man zwar grundsätzlich bewusst meiden - dabei helfen auch die seit kurzem verpflichtenden Angaben zu verschiedenen Allergenen auf Speisekarten und Lebensmittelverpackungen. Doch gegen Verunreinigungen bei der Herstellung kann man sich nur schwer wehren. Umso wichtiger sind exakte Tests, damit die Auszeichnung eines Lebensmittels als „Allergen-frei“ auch wirklich hält, was sie verspricht.

An solchen Tests wird auch in Österreich gearbeitet: So wurde am

Department für Agrarbiotechnologie der Universität für Bodenkultur ein Christian-Doppler-Labor für Analytik allergener Lebensmittelkontamination eingerichtet, in dem gemeinsam mit dem Unternehmen Romer Labs ein Schnelltest entwickelt wurde, der direkt in der Lebensmittelproduktion eingesetzt werden kann.

Fleisch und Milch

Sehr wenig weiß man indes noch über einige bedeutsame tierische allergene Lebensmittel - etwa über Milch: Schätzungen zufolge ist rund ein Prozent der Bevölkerung gegen

Milchproteine allergisch (nicht zu verwechseln mit einer Laktose-Intoleranz, die keine Allergie ist). An der Medizin-Uni Wien wurden in den vergangenen Jahren exakte Tests entwickelt, die insbesondere bei Kindern vorhersagen können, ob sie in späteren Jahren eine Kuhmilch-Allergie entwickeln werden.

Das ist deswegen wichtig, weil Schätzungen zufolge zwei bis fünf Prozent aller Säuglinge an dieser Art von Allergie leiden; bei den meisten „wächst“ sich dieses Problem allerdings mit der Zeit aus. Diese Menschen sind danach aber häufig anfälliger für andere Aller-

gien. Entwickelt wurden zudem speziell behandelte Babynahrungsmittel, die die Ausbildung der Milchallergie verhindern bzw. Symptome vermindern sollen.

Einer weiteren gar nicht so seltenen Allergie ist Ines Swoboda an der Fachhochschule Campus Wien auf der Spur: Sie versucht, Allergene von verschiedenen Fleischarten - etwa Geflügel, Rind, Schwein oder Lamm - zu identifizieren und im Labor nachzubauen. Durch diese Forschungsarbeiten soll vor allem die Diagnose deutlich verbessert werden, denn die derzeit für Haut-Tests verfügbaren Fleischextrakte

sind oft von geringer Qualität. Daher werden häufig - wie auch bei anderen Lebensmittel-Allergien - sogenannte „Provokations-Tests“ durchgeführt: Dabei werden unter ärztlicher Aufsicht Lebensmittel verabreicht, dann wird gewartet und die Reaktion des Körpers dokumentiert. Gerade bei Lebensmitteln kann das wegen der oft heftigen Reaktion des Immunsystems aber ziemlich gefährlich werden - vor allem bei Tests auf Erdnuss-Allergie kommt es dabei immer wieder zu tragischen Todesfällen durch einen anaphylaktischen Schock.



Rudolf Valenta

Pavillon kuratiert von Pavilion curated by

Rudolf Valenta

Rudolf Valenta ist Professor für Allergologie und Leiter der Abteilung für Immunopathologie an der Medizinischen Universität Wien. 1998 wurde er vom Wissenschaftsfonds (FWF) mit dem START-Preis ausgezeichnet.

Valenta arbeitet an der Entwicklung von Impfstoffen gegen Allergien und leitet den FWF-finanzierten Spezialforschungsbereich (SFB) „Strategien zur Prävention und Therapie von Allergien“ an der Medizinischen Universität Wien

Mit Beiträgen von

Ines Swoboda



Christian Lupinek
Irene Mittermann
Yulia Dorofeeva
Renata Kiss
Verena Niederberger
Pia Gattlinger

