



Diagnostyka molekularna alergii na roztocza kurzu domowego

Molecular diagnostics of house dust mite allergy

SUMMARY

House dust mite (HDM) allergy is one of the most frequent all round the world. Individual proteins of HDMs are directly responsible for sensitization, binding IgE and triggering clinical symptoms. The diagnostic methods which utilize whole HDM extracts are subject to some false negative and false positive results. Molecular diagnostic methods which evaluate serum IgE binding to individual allergen components may help in identifying the culprit allergen and to indicate possible cross-reactive molecules.

.....

Alergia na roztocza kurzu domowego (ang. House dust mite - HDM) jest jedną z najczęstszych na całym świecie. Poszczególne białka HDM są bezpośrednio odpowiedzialne za uczulenie, wiązanie IgE i wywoływanie objawów klinicznych. Zastosowanie metod diagnostycznych wykorzystujących ekstrakty całych HDM obciążone są występowaniem wyników fałszywie ujemnych i fałszywie dodatnich. Molekularne metody diagnostyczne, które oceniają wiązanie IgE surowicy z poszczególnymi komponentami alergenowymi, mogą pomóc w identyfikacji właściwego, uczulającego alergenu i wskazać cząsteczki, które mogą reagować krzyżowo.

Kowal K.: Diagnostyka molekularna alergii na roztocza kurzu domowego. *Alergia*, 2019, 4; 23-28

Alergia na roztocza kurzu domowego jest najczęstsza wśród osób chorych na alergiczne choroby dróg oddechowych takich jak nieżyt nosa czy astma [1-3]. Jest ona często spotykana w większości krajów na całym świecie [1-3]. Po raz pierwszy kluczową rolę roztoczy kurzu domowego (ang. House dust mites – HDMs) w alergii na kurz domowy wykazali Spieksma i Voorhorst 50 lat temu [4]. Obecnie wiadomo, iż spośród wielu gatunków roztoczy najważniejszą rolę w uczuleniu i wywołaniu objawów pełnią: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis* i *Euroglyphus maynei* [1-6]. Dwa gatunki *Dermatophagoides* są spotykane na całym świecie, podczas gdy *Blomia tropicalis* i *Euroglyphus maynei* dominują odpowiednio w regionach tropikalnych i górzystych [1-6]. Ekspozycja na HDMs koreluje z objawami oddechowymi u chorych na alergiczny nieżyt nosa i astmę [7]. Wykryto, iż wśród chorych uczulonych na HDMs stężenie w surowicy alergenowo swoitych IgE wobec ekstraktu *D. pteronyssinus* jest niezależnym czynnikiem występowania nadreaktywności oskrzeli [8]. Kompleksowe interwencje środowiskowe, które prowadzą do zmniejszenia ekspozycji na HDMs są związane z jednoczesną redukcją objawów u chorych uczulonych na HDMs [7]. Ponadto wykazano, że zarówno podskórna jak i podjęzykowa immunoterapia alergenowa ze standaryzowanymi ekstraktami *D. pteronyssinus* and *D. farinae* są skuteczne u uczulonych na HDMs chorych na alergiczny nieżyt nosa i astmę [9].

Allergy to house dust is one of the most frequent among patients with respiratory allergic diseases including rhinitis and asthma [1-3]. It is frequently encountered in most countries all round the world [1-3]. The crucial role of house dust mites (HDMs) in allergy to house dust was first demonstrated more than 50 years ago by Spieksma and Voorhorst [4]. It is currently known, that among many mite species those most important in causing sensitization and triggering symptoms include: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis* and *Euroglyphus maynei* [1-6]. Both *Dermatophagoides* species are frequently encountered worldwide, while *Blomia tropicalis* and *Euroglyphus maynei* dominate in tropical areas and high altitude locations, respectively [1-6].

Exposure to HDMs correlates with respiratory symptoms in patients with allergic rhinitis and asthma [7]. Among HMD-allergic patients serum concentration of allergen specific IgE to *D. pteronyssinus* extract has been found to be an independent risk factor for the presence of significant airway hyperresponsiveness [8]. Complex environmental interventions which lead to decreased exposure to HDMs are associated with concomitant reduction of respiratory symptoms in HDM-allergic patients [7]. Moreover, both subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy with standardized extracts from *D. pteronyssinus* and *D. farinae* have been shown to be effective in HDM-allergic rhinitis and asthma patients [9].



Prof. dr hab. n. med.
Krzysztof Kowal

Poradnia Alergologiczna
Uniwersytecki Szpital
Kliniczny i
Zakład Alergologii
i Immunologii
Doświadczalnej UM
Białymstok

Słowa kluczowe:

Roztocza kurzu domowego, alergen, komponent, IgE

Key words:

House dust mite, allergen, component, IgE

Zależne od IgE reakcje alergiczne wywołują białka syntetyzowane przez HDMs, które są obecne w ich ciałach oraz odchodach [10]. Rzeczywiście, w latach 1980tych odkryto, iż klinicznie najważniejszym źródłem alergenów HDMs są odchody tych roztoczy [9].

Komponenty alergenowe

Ostatnio kilka grup badaczy zastosowało nowoczesne techniki badawcze takie jak genomika czy proteomika w celu zidentyfikowania potencjalnych alergenów HDMs [11-13]. Studując transkryptomikę i proteomikę zidentyfikowano 33 różne grupy alergenów obu gatunków *Dermatophagoides* [11]. W innym ostatnio opublikowanym badaniu zastosowano analizę w oparciu o proteomikę i alergomikę aby zidentyfikować 12530 potencjalnych białek i zweryfikowano ekspresję 4002 białek w europejskim roztoczu kurzu domowego *Dermatophagoides pteronyssinus* [12]. Ocena homologii pomiędzy przewidywanymi białkami a alergenami z innych gatunków wykazała, iż aż 2.6% białek *D. pteronyssinus* może wiązać IgE i powodować reakcję alergiczną [12]. Ponadto zastosowanie transkryptomiki i genomiki do oceny genów *D. pteronyssinus* dało wyniki spójne z wynikami badań uzyskanych przy pomocy proteomiki i wskazuje, że dużo więcej białek, które potencjalnie mogą wiązać IgE może być syntetyzowane przez te roztocza [13]. Alergeny *D. pteronyssinus* i *D. farinae* należące do tych samych rodzin charakteryzują się wysoką identycznością sekwencji aminokwasowych i podobieństwem struktur powodując reakcje krzyżowe IgE wytworzonego w odpowiedzi na białko jednego z tych gatunków [14]. Jednakże, porównanie białek *Dermatophagoides sp.* z białkami należącymi do tych samych rodzin z *B. tropicalis* i *E. maynei* wykazało obecność alergenów zarówno reagujących krzyżowo jak i gatunkowo-swoistych [15-20]. U chorych uczulonych na HDMs większość badań ogniskowała się na odpowiedzi IgE wobec dwóch alergenów należących do grupy 1 (np. Der p 1 z *D. pteronyssinus*) i grupy 2 (np. Der f 2 z *D. farinae*).

Grupa 1 - proteazy cysteinylowe

Przez wiele lat te alergeny uważane były za jedyne alergeny główne. Grupa 1 alergenów roztoczu zawiera proteazy cysteinylowe posiadające aktywność enzymatyczną, które

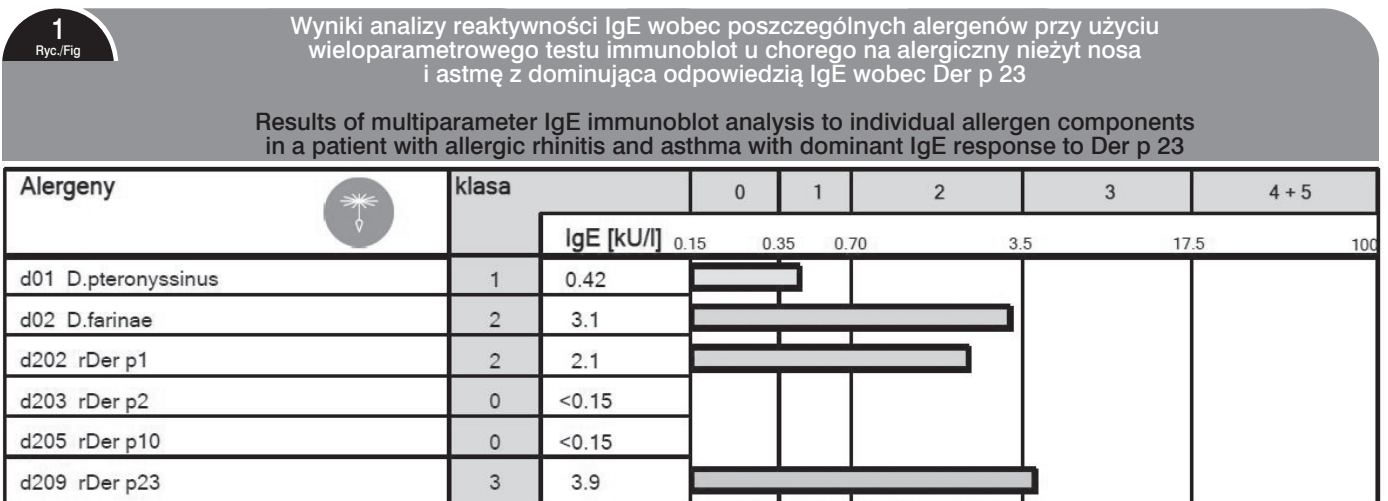
Immunoglobulin E-dependent allergic reactions are triggered by proteins which are synthesized by HDMs and are present in their bodies and excretions [10]. In fact, it was demonstrated in 1980s that clinically mite feces are the most important source of HDM allergens [9].

Allergen components

Recently several groups have applied modern techniques including genomics and proteomics for identifying possible HDM allergens [11-13]. Using combined transcriptome and proteome approaches, 33 distinct allergen groups have been identified for both *Dermatophagoides species* [11]. Another recent study applied proteomic and allergomic analysis to identify 12530 predicted proteins and validate the expression of 4002 proteins in European house dust mite *Dermatophagoides pteronyssinus* [12]. Examination of homology between predicted proteins and allergens from other species revealed that as much as 2.6% of the *D. pteronyssinus* proteins may bind IgE and cause an allergic response [12]. Moreover, application of transcriptomic and genomic analyses for evaluation of *D. pteronyssinus* genes is consistent with studies which used proteomics and indicate that potentially many more proteins that potentially can bind IgE can be synthesized by those mites [13]. *Dermatophagoides pteronyssinus* and *D. farinae* allergens belonging to the same protein families share high amino acid sequence identities and structure similarities leading to cross-reactivity of IgE antibodies raised by proteins from one of the species [14]. However, comparison of *Dermatophagoides sp.* proteins belonging to the same protein families with those of *B. tropicalis* and *E. maynei* demonstrated the presence of both cross-reactive and species-specific allergens [15-20]. In HDM-allergic patients most studies focused on IgE response to two major allergens belonging to group 1 (e.g. Der p 1 of *D. pteronyssinus*) and group 2 (e.g. Der p 2 of *D. farinae*).

Group 1 - papaine-like cysteine

For many years those allergens have been considered the only major allergens. Mite allergen group 1 consists of papaine-like cysteine proteases with proteo-





posiadają trochę podobieństw sekwencji i struktury [21]. Szczegółowa analiza poszczególnych białek ujawniła, iż alergeny grupy 1 pochodzące z odległych rodzin roztoczy takie jak Der p 1 z *D. pteronyssinus* i Blo t 1 z *B. tropicalis* cechują się jednak niską homologią struktury [14,22]. Te białka posiadają szereg gatunkowo swoistych epitopów, ale niektóre epitopy IgE są wspólne dla Der p 1 i Blo t 1 [22]. Skutkuje to ograniczoną reaktywnością krzyżową ocenianą w testach wiązania IgE, ale kliniczne znaczenie tej krzyżowej reaktywności powodującej IgE-zależną aktywację komórek tucznych i bazofilów jest słabo udokumentowane [22,23]. Jednakże, istniejące podobieństwo może być odpowiedzialne za fałszywie dodatnie wyniki testów diagnostycznych [23].

Grupa 2 - białka wiążące lipidy

Alergeny roztoczy grupy 2 należą do białek wiążących lipidy, które są homologiczne z białkiem MD-2 biorącym udział w wiązaniu bakteryjnego lipopolisacharydu [24-26]. Podobnie jak w grupie 1, główne alergeny grupy 2 pochodzące z filogenetycznie odległych organizmów zwykle nie reagują krzyżowo lub charakteryzują się ograniczoną krzyżową reaktywnością [14,27]. Wykazano, że brak reakcji krzyżowych pomiędzy Der p 2 czy Der f 2 z alergenami głównymi grupy 2 roztoczy spichrzeniowych *Lepidoglyphus destructor* (Lep d 2) i *Tyrophagus putrescentiae* (Tyr p 2) jest wynikiem wielu substytucji aminokwasowych na powierzchni tych białek [14,27]. Przeciwnie, główne alergeny *D. pteronyssinus*, *D. farinae* i *E. maynei* należące do tych samych grup takie jak Der p 1, Der f 1 i Eur m 1 lub Der p 2, Der f 2 i Eur m 2 charakteryzują się wysokim podobieństwem strukturalnym i wysoką reaktywnością krzyżową [14]. Niemniej jednak, zidentyfikowano pewne swoiste gatunkowo epitopy Der p 1 vs Der f 1, które są odpowiedzialne za swoistą gatunkowo odpowiedź IgE [28,29]. Co ciekawe, roztocza *Psoroptes ovis*, które są odpowiedzialne za świerzby u różnych zwierząt także syntetyzują białka Pso o 1 i Pso o 2 będące homologami odpowiednio Der p 1 i Der p 2 [14,30,31]. Chociaż Pso o 1 i Der p 1 wykazują trochę strukturalnego podobieństwa, które jest odpowiedzialne za krzyżową reaktywność, to krzyżowa reaktywność Pso o 2 z Der p 2-swoistym IgE jest dużo mniej prawdopodobna [14,30-32]. Zrozumiałym staje się dlaczego diagnostyka alergicz-

lytic activity which share some sequence and structure similarities [21]. Detailed analysis of individual proteins revealed that corresponding group 1 major allergens from distant mite families such as Der p 1 from *D. pteronyssinus* and Blo t 1 from *B. tropicalis* are characterized by low structural homology [14,22]. Those proteins contain a number of species specific epitopes, but some IgE epitopes are shared by Der p 1 and Blo t 1 [22]. This results in limited cross-reactivity as evaluated with IgE-binding assays but clinical significance of this cross-reactivity due to IgE-dependent activation of mast cells and basophils is poorly documented [22, 23]. Yet the existing similarity may be responsible for false-positive results of diagnostic tests [23].

Group 2 - lipid-binding proteins

Mite allergens of group 2 belong to lipid-binding proteins which are homologous to human MD-2 protein which participates in binding bacterial lipopolysaccharide [24-26]. Similarly, like group 1, group 2 major allergens derived from phylogenetically distant organisms usually do not cross-react or are characterized by a limited cross-reactivity [14,27]. It was demonstrated that the lack of cross-reactivity of Der p 2 or Der f 2 with group 2 major allergens of storage mites *Lepidoglyphus destructor* (Lep d 2) and *Tyrophagus putrescentiae* (Tyr p 2) is a result of the multiple amino acid substitutions across the protein surface [14,27]. In contrast, major allergens from allergens from *D. pteronyssinus*, *D. farinae* and *E. maynei* belonging to the same groups such as Der p 1, Der f 1 and Eur m 1 or Der p 2, Der f 2 and Eur m 2 are characterized by high structural similarity and strong cross-reactivity [14]. Nonetheless, some species specific epitopes of Der p 1 vs Der f 1 have been characterized which are responsible for species specific IgE response [28,29]. Interestingly, mites *Psoroptes ovis* which are responsible for causing psoroptic mange in various animals, also synthesize proteins Pso o 1 and Pso o 2, which are homologous to Der p 1 and Der p 2, respectively [14,30,31]. Although Pso o 1 and Der p 1 share some structure similarities leading to cross-reactivity, Pso o 2 is much less likely to cross-react with Der p 2-specific

2 Wyniki analizy reaktywności IgE wobec poszczególnych alergenów przy użyciu wieloparametrowego testu immunoblot u chorego na alergiczny nieżyt nosa, astmę oraz alergię na owoce morza z powodu uczulenia na Der p 10
Ryc./Fig

Results of multiparameter IgE immunoblot analysis to individual allergen components in a patient with allergic rhinitis, asthma and seafood allergy due to sensitization to Der p 10

Alergeny	klasa	IgE [kU/l]					
		0	1	2	3	4 + 5	
		0.15	0.35	0.70	3.5	17.5	100
d01 <i>D. pteronyssinus</i>	5	57	[Bar chart showing high reactivity]				
d02 <i>D. farinae</i>	3	15	[Bar chart showing moderate reactivity]				
d202 rDer p1	4	36	[Bar chart showing high reactivity]				
d203 rDer p2	6	>100	[Bar chart showing very high reactivity]				
d205 rDer p10	2	1.3	[Bar chart showing low reactivity]				
d209 rDer p23	5	91	[Bar chart showing high reactivity]				

nego nieżyty nosa i astmy w oparciu o ekstrakty alergenowe jest obarczona znaczną liczbą fałszywych wyników. Jest to tym bardziej prawdziwe gdyż ekstrakty stosowane do diagnostyki i leczenia chorych uczulonych na roztocza kurzu domowego charakteryzują się wysoką heterogennością składu alergenowego [33]. Taka heterogenność ekstraktów alergenowych prowadzi do braku znamiennej zależności pomiędzy uczuleniem ocenianym przy użyciu metod opartych na ekstraktach alergenowych a objawami klinicznymi chorób układu oddechowego [33].

Coraz więcej danych wskazuje, iż w odróżnieniu od diagnostyki opartej na ekstraktach alergenowych analiza uczulenia wobec poszczególnych komponentów alergenowych może pozwolić na dokładniejszą charakterystykę chorych uczulonych na HDMs.

W jednym z badań wykazano powiązanie pomiędzy uczuleniem na Der p 1 i Der f 1 z astmą oraz Der p 2 i Der f 2 z cięższymi objawami alergicznego nieżyty nosa [34]. Drugie badanie potwierdziło te wyniki wskazując również, iż poziomy w surowicy IgE wobec Der p 1 i Der p 2 były mocno skorelowane z objawami klinicznymi u chorych na alergiczny nieżyt nosa uczulonych na HDMs [35]. Jednakże, ani stężenie w surowicy IgE wobec Der p 1, ani wobec Der p 2 nie było w stanie odróżnić bezobjawowego uczulenia od klinicznie istotnej alergii [35]. Jest to sprzeczne z poprzednio opublikowaną meta-analizą, która wykazała, że pomiary w surowicy stężenia IgE wobec głównych alergenów D. pteronyssinus Der p 1 i Der p 2 były użyteczne w ocenie osób z chorobami alergicznymi układu oddechowego [36].

Ta meta-analiza wykazała, iż ocena stężenia w surowicy IgE wobec głównych alergenów Der p 1 i Der p 2 pozwalała na wykrycie alergii na HDMs z bardzo dużą precyzją [36]. Stężenie w surowicy IgE wobec Der p 2 wykazywało lepszą wartość diagnostyczną niż wobec Der p 1 [36].

Do wyjaśnienia pozostaje fakt, czy te różnice odzwierciedlają różnorodność badanych populacji czy też innych czynników. Kolejne badanie wykazało rolę oceny w surowicy stężenia IgE wobec Der p 1 i Der p 2 u chorych uczulonych na HDM, którzy mieli wykonaną dooskrzelową próbę prowokacyjną z ekstraktem D. pteronyssinus [37]. Analiza uczulenia na poszczególne komponenty D. pteronyssinus była pomocna w przewidywaniu pojawienia się wczesnej reakcji astmatycznej [37].

Powyższe badania oceniały jedynie odpowiedź IgE wobec bardzo ograniczonej liczby alergenów HDM tj. Der p 1, Der f 1, Der p 2 i Der f 2. Co ciekawe, analiza, która zawierała połączoną ocenę reaktywności IgE wobec obu alergenów D. pteronyssinus wykazała, że wśród uczulonych na HDMs, które reagowały zarówno na Der p 1 i Der p 2 było więcej chorych na astmę niż, wśród tych, które reagowały na jeden lub nie reagowały na żaden z tych alergenów [38].

Coraz więcej danych wskazuje na to, iż analiza odpowiedzi IgE wobec szerszego spektrum alergenów HDMs

IgE [14,30-32]. It is therefore understandable that extract-based diagnosis of HDM-allergic rhinitis and/or asthma is flawed by a substantial number of false results. This is particularly true because the extracts used for diagnosis and therapy of house dust mite allergy are characterized by high heterogeneity regarding their composition [33]. Such heterogeneity of allergen extracts leads to a lack of significant relationship between sensitization evaluated by extract-based methods and clinical manifestations of the respiratory diseases [33].

Increasing body of evidence indicates that in contrast to extract-based diagnostics analysis of sensitization pattern to individual components may allow for more precise clinical characterization of HDM-allergic patients.

In one study an association of sensitization to Der p 1 and Der f 1 with asthma, and to Der p 2 and Der f 2 with more severe symptoms of allergic rhinitis was demonstrated [34]. Another study confirmed those results indicating that serum levels of IgE to Der p 1 and Der p 2 were highly correlated with clinical symptoms in HDM-allergic rhinitis patients [35]. However, neither the serum level of IgE to Der p 1 nor to Der p 2 was sufficient to distinguish between silent sensitization and clinically relevant allergy [35]. This is in contrast to a previously published meta-analysis which demonstrated that measuring serum IgE concentration to major D. pteronyssinus allergens Der p 1 and Der p 2 was useful in evaluation of patients with respiratory allergies [36].

That published meta-analysis demonstrated that assessment of serum IgE concentration to major allergens Der p 1 and Der p 2 allowed for detection of HDM allergy with a very high diagnostic performance [36].

The serum IgE concentration to Der p 2 was characterized by better diagnostic performance than that to Der p 1 [36]. Whether those differences reflect variability of the populations studied or other factors remains to be determined. Next study demonstrated the role of assessment of serum IgE concentration to Der p 1 and Der p 2 in HDM-allergic patients who underwent intrabronchial challenge with D. pteronyssinus extract [37]. Analysis of sensitization to individual D. pteronyssinus components was helpful in predicting appearance of early asthmatic response after bronchial challenge [37].

The above mentioned studies evaluated only IgE response to a very restricted panel of HDM allergens i.e. Der p 1, Der f 1, Der p 2 and Der f 2. Interestingly, analysis which included joint evaluation of IgE reactivity to both D. pteronyssinus major allergens showed that the proportion of asthmatics was higher among HDM-allergic individuals who reacted to both Der p 1 and Der p 2 than among those who reacted to only one or neither of those allergens [38].



może pomóc w ocenie klinicznej chorych na alergiczny nieżyt nosa i astmę ponieważ chorzy objawowi wykazują bardziej rozbudowaną odpowiedź IgE na białka HDMs.

To zagadnienie zostało poruszone w ostatnio opublikowanym badaniu, które porównało stężenia w surowicy IgE wobec 12 komponentom alergenowym *D. pteronyssinus* u 17 chorych z objawami klinicznymi i 19 bezobjawowych osób [39]. Liczba rozpoznawanych alergenów HDMs przez IgE surowicy było większe w pierwszej niż w drugiej grupie [39]. Ponadto, obecność w surowicy IgE rozpoznającego rDer p 7 i rDer p 23 rozróżniało osoby chore od bezobjawowego uczulenia na HDMs lepiej niż wyniki testów skórnych czy ocena swoistych IgE wobec całego ekstraktu roztocza [39]. Powinno się również mieć na uwadze, iż spektrum odpowiedzi IgE rozwija się wraz z wiekiem [39]. Podłużne analizy wzorów odpowiedzi IgE wobec poszczególnych alergenów *D. pteronyssinus* wykazały, iż liczba komponentów alergenowych rozpoznawana przez IgE surowicy chorych uczulonych na HDM zwiększa się od urodzenia do wczesnego wieku dorosłego [40]. W tym badaniu uczulenie na Der p 1 lub Der p 23 wykryte u dzieci pięcioletnich lub młodszych było czynnikiem predykcyjnym rozwoju astmy w wieku szkolnym [40].

D. pteronyssinus Der p 23

Sześć lat temu zidentyfikowano nowy alergen *D. pteronyssinus* Der p 23 będący białkiem o masie 14 kDa [41]. Od tego momentu wykazano, iż wiąże się on z IgE u ponad 50% chorych przynajmniej w niektórych populacjach osób uczulonych na HDMs [41-44]. To białko jest głównie wykrywane w kulkach kałowych roztoczy i ze względu na jego właściwości fizyko-chemiczne jest trudne do izolacji przy użyciu rutynowych metod stosowanych do produkcji ekstraktów HDMs [44]. Dlatego też w komercyjnie dostępnych ekstraktach Der p 23 jest niedostatecznie reprezentowany. Problemy z detekcją Der p 23 przy użyciu metod opartych o ekstrakty alergenowe mogą być pokonane przy zastosowaniu testów *in vitro* zawierających rekombinowany (r)Der p 23 [41-44].

Wśród uczulonych na HDMs częstość występowania IgE wobec Der p 23 była większa u chorych na astmę w porównaniu z chorymi na alergiczny nieżyt nosa [40, 42].

Wydaje się dlatego, iż ocena w surowicy stężenia IgE wobec rDer p 23 może być użyteczna w ocenie chorych uczulonych na HDM, szczególnie tych kwalifikowanych do immunoterapii alergenowej. Chociaż w większości przypadków uczulenie na Der p 23 towarzyszy uczuleniowi na Der p 1 i Der p 2, w niektórych przypadkach opisano uczulenie na Der p 23 bez uczulenia na Der p 1 czy Der p 2 [41-44]. U niektórych chorych uczulenie na Der p 23 może być dominujące (Ryc 1). U chorych z dominującą odpowiedzią skierowaną wobec Der p 23 uczulenie nie może być adekwatnie ocenione stosując metody oparte na ekstraktach takie jak testy skórne [44].

Ostatnie badania wskazują, iż IgE skierowane wobec innych alergenów może być także w niektórych populacjach spotykane na tyle często, iż stają się one alergenami głów-

Increasing body of evidence indicates that analysis of IgE response to a broader spectrum of HDM allergens may help in clinical evaluation of allergic rhinitis and asthma patients as symptomatic patients develop a more robust IgE response to more HDM proteins.

This issue was addressed in a recent study which compared serum IgE concentration to twelve recombinant allergen components of *D. pteronyssinus* in 17 symptomatic and 19 asymptomatic subjects [39]. The number of recognized HDM allergens by serum IgE was greater in the former than in the latter [39]. Moreover, the presence of serum IgE recognizing rDer p 7 and rDer p 23 distinguished symptomatic from asymptomatic HDM sensitization better than skin prick test results or evaluation of allergen extract-specific IgE level [39]. It also should be kept in mind that the spectrum of IgE response develops with age [39]. Longitudinal analysis of the pattern of IgE response to individual *D. pteronyssinus* allergens demonstrated that the number of allergen components recognized by serum IgE of HDM-allergic patients increases from birth to early adulthood [40]. In that study, sensitization to Der p 1 or Der p 23 detected at age 5 years or less was a predicting factor for development of asthma at school age [40].

D. pteronyssinus Der p 23

Six years ago a new *D. pteronyssinus* allergen, a 14 kDa protein Der p 23 was identified [41]. Since then, it has been shown to bind IgE in more than 50% of patients at least in some populations of HDM-allergic patients [41-44]. The protein is mainly found in *D. pteronyssinus* faecal pellets and due to its physico-chemical properties is difficult to be isolated by routine methods used for production of HDM-extracts [44]. Therefore in commercially available allergen extracts Der p 23 is underrepresented. The problem with detection of Der p 23 by extract-based methods can be overcome by application of recombinant (r)Der p 23 in *in vitro* assays [41-44].

The frequency of IgE specific to Der p 23 was found more frequently in asthmatics in comparison to rhinitis HDM-allergic patients [40, 42].

It seems therefore, that assessment of serum concentration to rDer p 23 may be useful in evaluation of HDM-allergic patients, in particular those qualified to allergen immunotherapy. Although, in majority of cases sensitization to Der p 23 accompanies that to Der p 1 and Der p 2, in some cases sensitization to Der p 23 with no serum IgE to Der p 1 and Der p 2 were described [41-44]. In some cases sensitization to Der p 23 may be serodominant (Fig 1). In patients with the dominant IgE response directed to Der p 23 sensitization cannot be appropriately evaluated using extract-based methods such as skin testing [44].

Recent studies indicate that IgE to other allergens may be also frequently encountered in some populations

nymi. Do tych alergenów zaliczamy: Der f 22, Der p 24, Der f 35 [45-47].

Niektóre komponenty alergenowe takie jak Der p 10 (tropomiozyna) reprezentują wysoce krzyżowo reagujące białka nie tylko z białkami innych roztoczy, ale również skorpiaaków czy mięczaków [48]. Chorzy uczuleni na Der p 10 są również uczuleni na owoce morza (Ryc 2).

Podsumowanie

Podsumowując, możliwa jest obecnie ocena stężenia w surowicy IgE wobec poszczególnych komponentów alergenowych głównego roztocza *D. pteronyssinus*. Ocena odpowiedzi IgE wobec szerokiego spektrum komponentów alergenowych HDMs jest użyteczna w wykazaniu zasadniczego alergenu uczulającego oraz możliwych krzyżowo-reagujących alergenów. Takie podejście jest wysoce polecane, szczególnie u chorych kwalifikowanych do immunoterapii alergenowej, którzy klinicznie prezentują złożone zespoły alergiczne. ■

making them major allergens. Those proteins include: Der f 22, Der p 24, Der f 35 [45-47].

Some allergen components such as Der p 10 (tropomyosin) represent highly cross-reactive proteins not only with other dust mites but also with crustaceans, molluscs [48]. Patients sensitized to Der p 10 are allergic to seafood (Fig 2).

Summary

In summary, assessment of concentration of serum IgE to individual allergen components of a main HDM *D. pteronyssinus* is now available. Evaluation of the IgE response to a broad spectrum of HDM allergen components is useful in determination the culprit allergens and possible cross-reacting allergens. Such an approach is highly advocated in particular in patients qualified to allergen immunotherapy who clinically present with complicated allergic syndromes. ■

Prace nadesłano
10.10.2019
Zaakceptowano do
druku 02.11.2019

Konflikt interesów nie występuje.
Treści przedstawione w artykule
są zgodne z zasadami Deklaracji
Helsińskiej, dyrektywami EU oraz
ujednoliconymi wymaganiami dla
czasopism biomedycznych.

- Piśmiennictwo/References:** 1. Salo PM, Arbes SJ, Jaramillo R et al. Prevalence of allergic sensitization in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134:350-9. 2. Li J, B. Sun, Y. Huang, X. Lin, D. Zhao, G. Tan, J et al. A multicentre study assessing the prevalence of sensitizations in patients with asthma and/or rhinitis in China. *Allergy* 2009;64:1083-1092. 3. Zock JP, Heinrich J, Jarvis D, Verlatto G, Norbäck D, Plana E, et al. Indoor Working Group of the European Community Respiratory Health Survey II. Distribution and determinants of dust mite allergens in Europe: the European Community Respiratory Health Survey II. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:682-90. 4. Spiessma FT, Voorhorst R. Comparison of skin reactions to extracts of house dust, mites, and human skin scales. *Acta Allergol* 1969;24:124-46. 5. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Torres J, Ansoategui-Zubeldia IJ, Castillo A, Dhersy A, Monzón J. Diagnosis of allergic sensitization in patients with allergic rhinitis and asthma in a tropical environment. *Rev Alerg Mex*. 2019;66:44-54. 6. Sensitization to 10 mites in a tropic area. Sánchez J, Calvo V, Sánchez A, Díez S, Cardona R. Der p and Der f are important risk factor for sensitization to other mites from Pyroglyphidae, Acaridae, Chortoglyphidae, and Glyciphagidae families. *Rev Alerg Mex* 2017;64:153-162. 7. Wilson JM, Platts-Mills TAE. Home Environmental Interventions for House Dust Mite. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1-7. 8. Pampuch A, Milewska R, Rogowska A, Kowal K. Predictors of airway hyperreactivity in house dust mite allergic patients. *Adv Respir Med* 2019;87:152-158. 9. Nelson HS. Immunotherapy for house-dust mite allergy. *Allergy Asthma Proc*. 2018;39:264-272. 10. Tovey ER, Chapman MD, Platts-Mills TA. Mite faeces are a major source of house dust allergens. *Nature* 1981;289:592-3. 11. Bordes-Le Floch Y, Le Mignon M, Bussières L, Jain K, Martelet A, Baron-Bodo V, Nony E, Mascarell L, Moingeon P. A combined transcriptome and proteome analysis extends the allergome of house dust mite *Dermatophagoides pteronyssinus* species. *PLoS One* 2017;12:e0185830. 12. Waldron R, McGowan J, Gordon N, McCarthy C, Mitchell EB, Fitzpatrick DA. Proteome and allergenome of the European house dust mite *Dermatophagoides pteronyssinus*. *PLoS One* 2019;14:e0216171. 13. Liu XY, Yang KY, Wang MQ, Kwok JS, Zeng X, Yang Z, Xiao XJ, Lau CP, Li Y, Huang XM, Ba JG, Yim AK, Ouyang CY, Ngai SM, Chan TF, Leung EL, Liu L, Liu ZG, Tsui SK. High-quality assembly of *Dermatophagoides pteronyssinus* genome and transcriptome reveals a wide range of novel allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:2268-2271. 14. Chruszcz M, Kapingidza AB, Dolamore C, Kowal K. A robust method for the estimation and visualization of IgE cross-reactivity likelihood between allergens belonging to the same protein family. *PLoS One* 2018;13:e0208276. 15. Rider SD Jr, Morgan MS, Arlian LG. Allergen homologs in the *Euroglyphus maynei* draft genome. *PLoS One* 2017;12:e0183535. 16. Kim CR, Jeong KY, Yi MH, Kim HP, Shin HJ, Yong TS. Cross-reactivity between group-5 and -21 mite allergens from *Dermatophagoides farinae*, *Tyrophagus putrescentiae* and *Blomia tropicalis*. *Mol Med Rep* 2015;12:5467-74. 17. García Robaina JC, Sánchez Machin I, Fernández-Caldas E, Iraola Calvo V, Vázquez Moncholi C, Bonnet Moreno C, de la Torre Morín F. Skin tests and conjunctival and bronchial challenges with extracts of *Blomia tropicalis* and *Dermatophagoides pteronyssinus* in patients with allergic asthma and/or rhinoconjunctivitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;131:182-8. 18. Kemp SF, Lockey RF, Fernández-Caldas E, Arlian LG. Skin test and cross-reactivity studies with *Euroglyphus maynei* and *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Clin Exp Allergy*. 1997;27: 893-897. 19. Hill MR, Newton MR, Hart BJ. Comparative IgE responses to extracts of five species of house dust mite, using western blotting. *Clin Exp Allergy*. 1993;23: 110-116. 20. García-Robaina JC, Eraso E, De la Torre F, Guisantes J, Martínez A, Palacios R, et al. Extracts from various mite species contain cross-reactive and noncross-reactive IgE epitopes. A RAST inhibition study. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 1998;8: 285-289. 21. Shafique RH, Klimov PB, Inam M, Chaudhary FR, O'Connor BM. Group 1 Allergen Genes in Two Species of House Dust Mites, *Dermatophagoides farinae* and *D. pteronyssinus* (Acar: Pyroglyphidae): Direct Sequencing, Characterization and Polymorphism. *PLoS One* 2014;9:e114636. 22. Meno KH, Kastrup JS, Kuo IC, Chua KY, Gajhede M. The structure of the mite allergen Blo t 1 explains the limited antibody cross-reactivity to Der p 1. *Allergy* 2017;72:665-670. 23. Cheong N, Soon SC, Ramos JD, Kuo IC, Kolatkar PR, Lee BW, Chua KY. Lack of human IgE cross-reactivity between mite allergens Blo t 1 and Der p 1. *Allergy* 2003;58:912-20. 24. Reginald K, Peng SL, Chew FT. Group 2 allergen from the dust mite *Blomia tropicalis* Sci Rep 2019; 9:12239. 25. Reginald K, Chew FT. The major allergen Der p 2 is a cholesterol binding protein. *Sci Rep*. 2019;9:1556. 26. Trompette A, Divanovic S, Vrsinic A, Blanchard C, Hegde RS, Madan R, Thorne PS, Wills-Karp M, Giannini TL, Weiss JF, Karp CL. Allergenicity resulting from functional mimicry of a Toll-like receptor complex protein. *Nature* 2009;457:585-8. 27. Smith AM, Benjamin DC, Hozic N, Derewenda U, Smith WA, Thomas WR, Galvelin G, van Hage-Hamsten M, Chapman MD. The molecular basis of antigenic cross-reactivity between the group 2 mite allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:977-84. 28. Glesner J, Vailes LD, Schlachter C, Mank N, Minor W, Osinski T, Chruszcz M, Chapman MD, Pomés A. Antigenic determinants of Der p 1: Specificity and cross-reactivity associated with IgE antibody recognition. *J Immunol* 2017;198:1334-1344. 29. Osinski T, Pomés A, Majorek KA, Glesner J, Offermann LR, Vailes LD, Chapman MD, Minor W, Chruszcz M. Structural analysis of Der p 1-antibody complexes and comparison with complexes of proteins or peptides with monoclonal antibodies. *J Immunol* 2015;195:307-16. 30. Lee AJ, Machell J, Van Den Broek AH, Nisbet AJ, Miller HR, Isaac RE, Huntley JF. Identification of an antigen from the sheep scab mite, *Psoroptes ovis*, homologous with house dust mite group 1 allergens. *Parasite Immunol* 2002;24:413-22. 31. Temeyer KB, Soileau LC, Pruett JH. Cloning and sequence analysis of a cDNA encoding Pso o II, a mite group II allergen of the sheep scab mite (Acar: Psoroptidae). *J Med Entomol* 2002;39:384-91. 32. Nisbet AJ, MacKellar A, McLean K, Brennan GP, Huntley JF. Eukaryotic expression of recombinant Pso o 1, an allergen from *Psoroptes ovis*, and its localization in the mite. *Parasitology* 2007;134:83-9. 33. Carnés J, Iraola V, Cho SH, Esch RE. Mite allergen extracts and clinical practice. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118:249-256. 34. Til-Pérez C, Carnevale C, Sarria-Echegaray PL, Arancibia-Tagle D, Chugo-Gordillo S, Tomás-Barberán MD. Sensitization profile in patients with respiratory allergic diseases: differences between conventional and molecular diagnosis (a cross-sectional study). *Clin Mol Allergy* 2019;17:8. 35. Gelrich D, Högerle C, Becker S, Gröger M. Is Quantitative sIgE serology suitable for distinguishing between silent sensitization and allergic rhinitis to *Dermatophagoides pteronyssinus*? *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2019;29:124-131. 36. Tian M, Zhou Y, Zhang W, Cui Y. Der p 1 and Der p 2 specific immunoglobulin E measurement for diagnosis of *Dermatophagoides pteronyssinus* allergy: A systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Proc* 2017;38:333-342. 37. Schulze J, Leberkuehne L, Salzmann-Manrique E, Schubert R, Zielen S, Rosewich M. Comparison of two different assays and the predictive value of allergen components in house dust mite allergy. *Immunotherapy* 2017;9:1253-1262. 38. Vidal C, Lojo S, Juangorena M, Gonzalez-Quintela A. Association Between Asthma and Sensitization to Allergens of *Dermatophagoides pteronyssinus*. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2016;26:304-309. 39. Zidarn M, Robić M, Krivec A, Šilar M, Resch-Marat Y, Vrtala S, Kopač P, Bajrović N, Valent R, Korošec P. Clinical and immunological differences between asymptomatic HDM-sensitized and HDM-allergic rhinitis patients. *Clin Exp Allergy*. 2019;49:808-818. 40. Posa D, Perna S, Resch Y, Lupinek C, Panetta V, Hofmaier S, Rohrbach A, Hatzler L, Grabenhenrich L, Tsiolichristou O, Chen KW, Bauer CP, Hoffman U, Forster J, Zepp F, Schuster A, Wahn U, Keil T, Lau S, Vrtala S, Valent R, Matricardi PM. Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:541-549. 41. Weghofer M, Grote M, Resch Y, Cassat A, Kneidinger M, Kopec J, Thomas WR, Fernández-Caldas E, Kabisch M, Ferrara R, Mari A, Purohit A, Pauli G, Horak F, Keller W, Valent P, Valent R, Vrtala S. Identification of Der p 23, a peritropin-like protein, as a new major *Dermatophagoides pteronyssinus* allergen associated with the peritrophic matrix of mite fecal pellets. *J Immunol* 2013;190:3059-67. 42. Mueller GA, Randall TA, Glesner J, Pedersen LC, Perera L, Edwards LL, DeRose EF, Chapman MD, London RE, Pomés A. Serological, genomic and structural analyses of the major mite allergen Der p 23. *Clin Exp Allergy* 2016;46:365-76. 43. Bataat R, Baron-Bodo V, Martelet A, Le Mignon M, Lemoine P, Jain K, Mariano S, Horiot S, Chabre H, Harwanegg C, Marquette CA, Corgier BP, Soh WT, Saitisuskanoa P, Jaquet A, Chew FT, Nony E, Moingeon P. Patterns of IgE sensitization in house dust mite-allergic patients: implications for allergen immunotherapy. *Allergy* 2016;71:220-9. 44. Soh WT, Le Mignon M, Suratannon N, Saitisuskanoa P, Chatchatee P, Wongpiyabornon J, Vangveravong M, Rerkpattanapit T, Sangasapavilaya A, Nony E, Piboonpocanun S, Ruxrungtham K, Jaquet A. Mite Allergy Research Cohort (MARC) Study Team. The House Dust Mite Major Allergen Der p 23 Displays O-Glycan-Independent IgE Reactivities but No Chitin-Binding Activity. *Int Arch Allergy Immunol* 2015;168:150-60. 45. Reginald K, Tan CL, Chen S, Yuen L, Goh SY, Chew FT. Characterization of Der f 22 - a paralogue of the major allergen Der f 2. *Sci Rep* 2018;8:11743. 46. Cai ZL, Chen JJ, Zhang Z, Hou YB, He YS, Sun JL, Ji K. Identification of immunodominant IgE binding epitopes of Der p 24, a major allergen of *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Clin Transl Allergy* 2019;9:28. 47. Fujimura T, Aki T, Isobe T, Matsuoka A, Hayashi T, Ono K, Kawamoto S. Der f 35: An MD-2-like house dust mite allergen that cross-reacts with Der f 2 and Pso o 2. *Allergy* 2017;72:1728-1736. 48. Farioli L, Losappio LM, Giuffrida MG, Pravattoni V, Micarelli G, Nichelatti M, Scibilia J, Mironi C, Cavallarin L, Lamberti C, Balossi LG, Pastorello EA. Mite-Induced Asthma and IgE Levels to Shrimp, Mite, Tropomyosin, Arginine Kinase, and Der p 10 Are the Most Relevant Risk Factors for Challenge-Proven Shrimp Allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2017;174:133-143.