

## **FORSCHUNGSBERICHTSBLATT**

**Projektnummer/**

**Förderkennzeichen: PUG P 95004**

**Vorhaben: Herstellung rekombinanten alpha-S<sub>1</sub>-Kaseins als Basis verbesserter diagnostischer und therapeutischer Verfahren bei Kuhmilch-Allergie**

**Projektleiter: Dr. K. Deichmann, Prof. Dr. J. Forster**

**Institution: Kinderklinik der Universität Freiburg/Breisgau**

**Förderzeitraum: 1.10.1995 - 31.10.1996**

**Förderbetrag: 84.097 DM**

### **Was war Anlaß und Ziel für die Förderung?**

Im Säugling – und frühen Kindesalter manifestiert sich eine Nahrungsmittel-Allergie am häufigsten als Kuhmilch-Allergie. Wichtiges Ziel ist, die diagnostischen Möglichkeiten zu optimieren, da die Konsequenzen, wie die mittelfristige Einführung einer Eliminationsdiät, einen erheblichen Eingriff darstellen. Für die in vitro – und in vivo –Testung wurde angestrebt als Alternative zum natürlichen alpha S<sub>1</sub> Kasein ein rekombinantes (molekularbiologisch hergestelltes) zu erarbeiten, das in der Herstellung wie in der Anwendung Vorteile bezüglich Aussagefähigkeit, Kosten wie Arbeitsaufwand bieten soll. Dieses Kasein ist ein Proteinanteil der Kuhmilch (ein Drittel), der als Majorallergen eine wichtige Rolle als Allergieauslöser hat. Die Wertigkeit des rekombinanten Proteins wird im Vergleich zu natürlichem aufgereinigtem Kasein an der Reaktivität mit Patientenserumproben (Kuhmilchallergiker, Patienten mit atopischer Dermatitis, gesunde Kontrollen) überprüft.

In einem weiteren Schritt soll ein in vitro –Testsystem, das sogenannte Phagemid-Display System, so weiterentwickelt werden, dass damit das Kuhmilchprotein alpha S<sub>1</sub> Kasein in geringsten Mengen in Nahrungsmitteln detektiert werden kann, ein preiswertes Untersuchungsverfahren um Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter bei der Klärung von nahrungsmittel-bezogenen Auslösern ihrer Krankheitsschübe Unterstützung bieten zu können.

### **Kurzbeschreibung der Forschungsergebnisse**

Das als hitzestabiles Majorallergen der Kuhmilch (KM) bekannte alpha S<sub>1</sub> Kasein konnte rekombinant hergestellt werden und zeigte signifikante Ergebnisse der spezifischen Reaktivität mit Blutproben von KM-Allergikern in entsprechenden aussagefähigen immunologischen in vitro-Testen. Damit steht neben natürlichem aufzureinigendem Kuhmilchprotein ein molekularbiologisch zu gewinnendes erstmals reines alpha S<sub>1</sub> Kasein für diagnostische in vitro- und in vivo-Tests zur Verfügung.

Neben diesem möglichen Einsatz in der klinischen Diagnostik ist ein Nutzen in grundlegenden Untersuchungen zur Rolle seiner Bindung an unterschiedliche Abwehrzellen oder einer Bindung von Bruchstücken dieses Proteins für die KM-Allergieentstehung, Toleranzentwicklung zu sehen.

Der spezifische „Phagemid“-Test konnte bis zum Abschluss des Projektförderzeitraums nicht zur Anwendungsreife gebracht werden. Die ersten Erfolge sind für die Arbeitsgruppe jedoch so ermutigend gewesen, dass die Fortführung der Arbeiten geplant ist (mündliche Auskunft

der Arbeitsgruppe). Zwei Anträge auf Fortsetzung der Förderung sind vom Projektrat des PUG unter Einbeziehung externer Gutachten abschlägig beschieden worden.

### **Wissenschaftliche bzw. technologische Fortschritte durch das Vorhaben**

Die Herstellung rekombinanten alpha S<sub>1</sub> Kaseins der Kuhmilch eröffnet die Möglichkeit, das diagnostische in vitro- und in vivo Test-Spektrum zu erweitern über die Verwendung des bisher bekannten natürlichen Proteins hinaus. Für die Etablierung entsprechender Tests ist die Förderzeit wie auch das Fördervolumen sicher zu knapp gewesen. Darüberhinaus wurde deren Nutzen im Rahmen des Projektrats und der Gutachter kontrovers diskutiert.

### **Bewertung**

s.o.

### **Empfehlung für die Umsetzung/Praxis**

s.o. Der Ergebnisstand macht eine Umsetzung in die Praxis noch nicht möglich.

### **Ist das Ergebnis für eine Veröffentlichung vorgesehen/geeignet?**

Nicht vorgesehen. Die Autoren weisen in einem Schreiben vom 21.10.97 auf zwei geplante Veröffentlichungen in wissenschaftlichen Fachzeitschriften hin. Eine der Projektleitung vorliegende zusätzliche Veröffentlichung: „Allergenicity of alpha caseins from cow, sheep and goat“ Allergy 1997, 52, 293-298, befasst sich mit der Allergenität natürlichen alpha-Kaseins aus Kuh- Schaf- und Ziegenmilch, dessen Bedeutung für die Diagnostik von Kuhmilch-Allergien und mit möglichen Kreuzallergenitäten.

### **Weitere vorgesehene Schritte**

keine