

The page features a decorative graphic consisting of three overlapping blue circles of varying sizes, arranged vertically. Two thin blue lines intersect at the top left and extend diagonally across the page, framing the central text and the circles. The circles are composed of concentric layers of different shades of blue, creating a 3D effect.

Diagnóstico por componentes y panalérgenos en España: Profilinas en el tratamiento y diagnóstico de las polinosis

Dr. Pablo Rodríguez del Río
Clínica Subiza
Correspondencia: info@clnicasubiza.com

1.- Introducción

La polisensibilización es uno de los problemas más frecuentes y difíciles que se le plantean al alergólogo en la práctica clínica diaria. Existen diversas posibilidades para explicar esta situación: auténticas sensibilizaciones independientes; fijación inespecífica de la IgE debido a una cantidad total de IgE muy elevada; o un fenómeno de reactividad cruzada ¹, lo que será objeto de estudio en este artículo.

La reactividad cruzada es la situación en la que un alérgeno distinto al que causó la sensibilización es capaz de producir IgE, debido a un alto grado de homología en la secuencia de aminoácidos, por compartir una estructura tridimensional similar o bien por compartir epítomos relevantes ². Los panalérgenos son aquellos antígenos responsables de la reactividad cruzada entre especies relacionadas taxonómicamente o no.

La siguiente cuestión a resolver es si la polisensibilización detectada es clínicamente significativa. Los ensayos de inhibición pueden definir cuál es el alérgeno causante de la sensibilización ³, pero para saber si será capaz de producir síntomas debemos recurrir a una historia clínica detallada y, en el caso de la alergia a alimentos, a las provocaciones orales a doble ciego, gold estándar en este tipo de alergia ⁴. De la misma manera que los panalérgenos causan síntomas con distintas fuentes de alérgenos y por distintas rutas, se plantea la posibilidad de que la inmunoterapia con panalérgenos pudiese ser efectiva en el tratamiento de diversos tipos de alergia ⁵.

Centraremos el artículo en la profilina por tratarse de un panalérgeno muy prevalente en el polen y los vegetales y ser responsable de cuadros de reactividad cruzada con relevancia clínica observada entre ambos ⁶.

2.- Panalérgenos causantes de reactividad cruzada más habituales.

Debido a su prevalencia y repercusión clínica en algunos de los casos, los siguientes panalérgenos compartidos entre polen y/o vegetales son destacables:

Proteínas transportadoras de lípidos, LTP: Son proteínas de 9 kDa de peso, cuya función principal es defensiva y estructural. Presentes en el polen de diversas especies (*Ole e 7*; *Platanus*, *Pla a 3*) y en el látex (*Hev b 12*), juegan un papel principal en la alergia a rosáceas, siendo en el melocotón (*Pru p 3*) el alérgeno mayor, sensibilizando aproximadamente al 60% ⁷ de los alérgicos a dicha fruta en nuestro medio. Se trata de una proteína altamente estable a la digestión ⁸, la temperatura ⁹ y la fermentación ¹⁰, siendo estas características las que le confieren su capacidad de ser sensibilizante primario vía digestiva (alergia alimentaria tipo I) y de producir reacciones sistémicas, incluso anafilaxias, debido a que llega al tracto digestivo intacta.

Proteínas ligadoras de calcio, Polcalcinas: La función principal de estas proteínas de aproximadamente 9 kDa está relacionada con la germinación y el crecimiento. Incluidas en la superfamilia de ligadoras de calcio, las Polcalcinas, con dos "motivos" de unión al calcio, conservan su estructura primaria en aproximadamente el 75% de las especies en las que se expresa. Solo se expresan en el polen de árboles (olivo, Ole e 3), malezas (Chenopodium, Che a 3) y gramíneas (Phleum, Phl p 7). La prevalencia de sensibilización es aproximadamente del 10-30%¹¹.

Homólogos de Bet v 1 (PR- 10): El Bet v 1 es el alérgeno mayor del abedul, sensibilizando a más del 95 % de alérgicos a este polen ¹². Este árbol está presente principalmente en el norte y centro de Europa, aunque también está representado en el norte de España. Es una proteína termoresistente ¹³ con un peso de 17.4 kDa que interviene en las funciones de defensa ante agentes patógenos y el estrés. En alimentos el alérgeno mayor de la manzana (Mal d 1) y la avellana (Cor a 1.04) son los más representativos. Los síntomas que producen con la ingestión son principalmente Síndrome de Alergia Oral (SAO), aunque ocasionalmente también pueden desencadenar síntomas sistémicos ¹⁴.

Determinantes de hidratos de carbono: Son glicoproteínas cuyos residuos de β 1,2-xilosa y/o α 1,3-fucosa constituyen los epítomos con capacidad de producir reactividad cruzada del alérgeno. La prevalencia de esta sensibilización se estima entre el 15-60%¹ en pacientes monosensibilizados a gramíneas o polisensibilizados a polen de árboles, gramíneas y malezas respectivamente. También encontramos estos determinantes entre los alérgenos del veneno de himenópteros.

Son uno de los principales causantes de reactividad cruzada entre polen, plantas y veneno de himenópteros. Se emplean la Bromelina de piña o la Peroxidasa de rábano para la detección de IgE contra estos alérgenos ¹⁵.

Profilinas: Son proteínas de 12-15 kDa, que se encuentran en todas las células eucarióticas. Se fijan a la actina y regulan los procesos de movimiento celular y la transmisión de señales intracelulares. La secuencia de aa de la profilina está altamente conservada, llegando a presentar el 70-85% de secuencias idénticas entre las distintas especies ¹⁶. Los primeros datos que se disponen de la profilina como causante de reactividad cruzada entre pólenes los aporta Valenta y cols¹⁷, cuando describen esta proteína en el polen de árboles, gramíneas y malezas.

Podemos encontrarlas en vegetales, polen, látex y veneno de himenóptero¹ y son reconocidas en el 10-30% de los pacientes con alergia a polen y vegetales¹⁸. Concretamente, 20 % en los sensibilizados a gramíneas, abedul y artemisa y levemente mayor en los sensibilizados a olivo (24-27%), girasol (30%) y ambrosia (36%)¹⁹.

Los pacientes alérgicos a profilina se sensibilizan primariamente por vía inhalatoria al alérgeno (alergia alimentaria tipo II) y posteriormente la ingesta de alimentos con este mismo panalérgeno desencadena síntomas digestivos. Los síntomas que produce se limitan a cavidad oral, produciendo SAO, debido a que resiste las amilasas orales pero es sensible al pH del estómago y las pepsinas digestivas²⁰.

3.- Pólenes más prevalentes en España e identificación de alérgenos mayores.

Según los datos de Alergológica 2005, los pólenes que producen mayor tasa de sensibilización en pacientes con rinitis en España son, por orden de mayor a menor importancia: Gramíneas, Olea, *Chenopodium*, *Cupressus*, *Platanus*, *Plantago*, Salsola, y *Parietaria*²¹. En la tabla I ²² podemos ver como la presencia de la profilina en cada uno de ellos.

Gramíneas: El polen de gramíneas es el más relevante en España. Los alérgenos más importantes son los del grupo I y V, Expansina y Ribonucleasa respectivamente, reconocidos por el 95% y el 80% de los pacientes. Es importante destacar también los grupos II/III y IV con un 60-70% y 75% de reconocimiento²³.

Olivo: Es el polen más importante en España después del de gramíneas, especialmente en el Sur. El alérgeno principal es el Ole e 1, Inhibidora de Tripsina, reconocido por más del 70% de los pacientes. En zonas con alta concentración de polen, existen pacientes que reconocen como alérgeno principal Ole e 6, Ole e 9 y Ole e 10, que son alérgenos minoritarios en el resto de poblaciones ²⁴.

Cupresáceas: En los últimos años la incidencia de alergia a este polen ha aumentado ²⁵. En España, una de las especies más relevantes es la *Cupressus arizonica*, fuera de España cabe destacar el Cedro Japonés (*C. japonica*)²⁶. Sus alérgenos tienen una alta capacidad de reactividad cruzada²⁷. Los alérgenos mayores de este grupo son el Jun a 1, Cup a 1 y Cup s 1, Pectato Liasas, siendo el Cup a 1 reconocido por aproximadamente el 80% de los alérgicos a *Cupressus arizonica*²⁸.

Platanus: El *Platanus acerifolia* es uno de los árboles que más se están extendiendo por las ciudades de España debido a su resistencia a la polución. Sus alérgenos mayores son el Pla a 1, Inhibidora de Tripsina, que reconocen el 92-83% de los sensibilizados a *Platanus* y el Pla a 2, Poligalacturonasa, al que reaccionan el 84% de los sensibilizados²⁹.

Plantago: Posee una gran capacidad de sensibilización, llegando a sensibilizar desde el 25-75% de los polínicos en España, pero la relevancia clínica de este polen es dudosa y difícil de evaluar debido a que poliniza en la

misma época que las gramíneas²³. Su alérgeno mayor es el Pla I 1, Inhibidor de Invertasa, que es reconocido hasta en un 80% de los pacientes³⁰.

Chenopodium y Salsola: Constituyen los miembros más relevantes de la familia de las quenopodiáceas-amarantáceas, presentes en áreas secas o desérticas. Sus alérgenos mayores son el Che a 1, Inhibidor de Tripsina y el Che a 2, Profilina. La Sal k 1, Esterasa de Pectinas, es el alérgeno mayor de la *Salsola*, reconocida en aproximadamente el 67% de la población alérgica a *Salsola*³¹.

Parietaria: Uno de los pólenes más importantes en el área mediterránea. El alérgeno mayor de este polen es la Par j 2, LTP, reconocida aproximadamente por el 83% de la población mediterránea sensibilizada a *Parietaria* y es altamente específica de sensibilización genuina a esta y no otras malezas³².

4.- Manifestaciones clínicas de la sensibilización a profilina.

Aunque la profilina es el alérgeno mayor de algunos pólenes y produce síntomas respiratorios en los alérgicos a palmera (Pho d 2)³³ y al *Chenopodium* (Che a 2)¹⁹, la relevancia clínica de esta proteína en los pacientes polínicos es bastante limitada considerándose un alérgeno menor en la mayoría de pólenes³⁴.

Al igual que entre los pólenes, en los vegetales la profilina suele comportarse como un alérgeno menor, aunque se han descrito frutas en las que ejerce el papel de alérgeno mayor, como son el melón (Cuc m 2)³⁵, la naranja (Cit s 2)³⁶ y soja (Gly m 3)³⁷. En la tabla II²² se refleja la presencia de profilinas en diversas fuentes de alimentos vegetales.

La profilina se ha descrito como uno de los alérgenos que pueden producir el Síndrome Polen Frutas, en el que la sensibilización a un alérgeno de polen vía inhalada es el origen de alergia alimentaria a diversos vegetales por reactividad cruzada de alguno de sus alérgenos³⁸. Los síntomas que produce son prurito y leve angioedema limitados a cavidad oral (SAO). La prevalencia de Síndrome polen frutas en pacientes polínicos es difícil de precisar, pero se estima aproximadamente en un 30%³⁹.

La relevancia clínica de la sensibilización a profilina en el síndrome Polen Fruta es controvertida, habiéndose observado dos patrones geográficos de sensibilización a profilina bien diferenciados. En el Sur de Europa, los síndromes Polen-Frutas en los que están implicadas las rosáceas suelen deberse a sensibilización por gramíneas y reactividad cruzada por profilina. Existen diversos trabajos que demuestran que la profilina es relevante²⁰ habiéndose descrito la sandía, el melón, el tomate, el plátano, la piña y la naranja como frutas con las que se asocia de manera característica⁴⁰.

En los países del centro y norte de Europa la sensibilización a profilina se asocia a alergia respiratoria a abedul y se produce por sensibilización vía inhalada a Bet v 2, presentando una ausencia de relevancia clínica en estos pacientes⁴¹ debido a que la sensibilización predominante es a Bet v 1. En estos pacientes el Síndrome Polen-Frutas es por reactividad cruzada del Bet v 1 con sus homólogos en las frutas, Mal d 1 (manzana), Cor a 1.04 (avellana) y similares, encontrando en estos pacientes SAO y también síntomas sistémicos⁴² con su ingestión.

Se ha descrito la implicación de la profilina en el Sd. Látex-Frutas. Este síndrome, en el que existe una reactividad cruzada entre el látex y los alimentos resultando en manifestaciones clínicas con ambos, suele estar producido por Quitinasas de clase I⁴³. Las frutas más frecuentemente implicadas son el aguacate, el plátano, el kiwi y la castaña. Sin embargo, existen estudios en los que se ha visto una posible asociación entre la polinosis y /o alergia a frutas y la alergia a látex por sensibilización a la profilina del látex (Hev b 8)⁴⁴.

En la tabla III^{38, 43} podemos observar algunos Síndromes descritos en los que la profilina es el panalérgeno implicado.

5.- Diagnóstico de sensibilización a profilina.

Lo primero que nos orienta hacia la sospecha de sensibilización a profilina es un paciente con pruebas cutáneas positivas a diversos pólenes no relacionados taxonómicamente⁴⁵. Si además asocia SAO con frutas, esta sospecha se reforzará cuando alguna de éstas sean el melón o la sandía, que han sido señaladas como marcadores clínicos de sensibilización a profilina⁴⁶. Las pruebas cutáneas con frutas deben realizarse con las frutas frescas para obtener mayor rentabilidad, ya que los extractos tienen una menor capacidad diagnóstica⁴¹.

El diagnóstico de confirmación de sensibilización a profilina lo obtendremos realizando un diagnóstico por componentes, lo que implica el empleo de alérgenos puros para caracterizar el perfil de reactividades de cada paciente. Podemos emplear alérgenos purificados (denominados con el prefijo "n") mediante procesos bioquímicos a partir de la fuente natural o bien emplear alérgenos recombinantes (denominados con el prefijo "r"), moléculas obtenidas mediante tecnología del DNA recombinante, definidas con una reproducibilidad absoluta y en las cantidades deseadas⁴⁷. La legislación actual española no permite el empleo de recombinantes in vivo.

Existe controversia sobre si los recombinantes presentan la misma alergenicidad que las formas naturales purificadas, encontrando trabajos en la literatura en los que se detecta potencia similar entre ambos^{48,49} y otros en los que no^{41,36}.

Se ha aislado la profilina de diversas fuentes, la profilina recombinante de Abedul (r Bet v 2) ha demostrado ser un buen marcador de sensibilización a profilina⁵⁰ y es una de las más empleadas para la realización de determinaciones in vitro, aunque se han propuesto otras fuentes de profilina como marcadores de polisensibilización, como son la profilina del olivo (Ole e 2)⁵¹ y la del *Chenopodium* (Che a 2)⁵². Para la realización de pruebas in vivo se emplea habitualmente la profilina de palmera (nPho d 2).

Otras técnicas menos empleadas en la práctica clínica habitual, como puede ser el microarray, representan interesantes posibilidades para definir el perfil inmunológico de los pacientes debido a su gran reproducibilidad, precisa cuantificación y mínimas cantidades de suero y alérgeno requeridas^{53, 54}.

Las pruebas cutáneas y serológicas solo demuestran la presencia de IgE específica, pero no establecen la relevancia clínica⁵⁵. En este sentido, los ensayos de inhibición pueden resultar útiles para tratar de determinar el alérgeno responsable del perfil de sensibilizaciones del paciente, bajo la presunción de que aquello que inhiba la fijación de la IgE será el culpable⁵⁶.

6-. Tratamiento

El único tratamiento del que se dispone para prevenir la progresión de la enfermedad con capacidad de mantener sus efectos a largo plazo es la inmunoterapia específica^{57, 58}. En los pacientes cuya sintomatología se debe principalmente a profilina, lo ideal desde un punto de vista teórico, sería poder realizar inmunoterapia con profilina, lo que sería beneficioso para las manifestaciones respiratorias y las alimentarias causadas por este alérgeno.

Debido a la falta de trabajos sobre el efecto de la inmunoterapia para pólenes sobre el SAO por profilina, nos hemos fijado en el modelo similar que constituye el polen de abedul y el SAO por frutas asociado, sobre el que existe más bibliografía. En estos estudios se evalúa el efecto de tratar al paciente con inmunoterapia de abedul, con alta concentración de Bet v 1, sobre la alergia alimentaria asociada a manzana y avellanas por homología con el Mal d 1 y Cor a 1.04. Algunos niegan beneficio^{59, 60} de la inmunoterapia para abedul sobre el SAO a frutas, encontrando otros que sí reportan efecto beneficioso^{61, 62}, pero aparentemente estando limitado a escasos años tras el fin de la inmunoterapia. Asero⁶³ comprueba que tras 30 meses del cese de inmunoterapia para abedul en un grupo de pacientes con RC por abedul y SAO por manzana en los que los síntomas digestivos desaparecieron tras la inmunoterapia, la prevalencia de SAO vuelve a igualarse a un grupo control que nunca estuvo sometido a inmunoterapia específica.

Volviendo al modelo de la profilina, hay que tener en cuenta que las vacunas actuales contienen una escasa cantidad de profilina debido a que en el proceso de estandarización se incluyen los alérgenos principales en mayor cantidad y por lo tanto, su capacidad para inducir IgG contra profilina es muy

limitada⁶⁴, así como su efecto terapéutico sobre las consecuencias de la sensibilización a este alérgeno. Ver tabla IV⁶⁵.

El futuro a medio plazo es el tratamiento con recombinantes. Las vacunas actuales están constituidas por una mezcla de compuestos alérgicamente activos y otros inactivos, difíciles de estandarizar y que no pueden ser aplicados al perfil de sensibilizaciones que muestra cada paciente⁶⁶. El empleo de recombinantes permite el desarrollo de vacunas hipoalérgicas, que presentan una reducida o nula capacidad de ligar IgE pero conservan la capacidad de interactuar con las células T. Se han realizado ensayos de inmunoterapia con rBet v 1⁶⁷ y recombinantes de gramíneas⁶⁸ con buena respuesta clínica e inmunológica, lo que hace suponer buenos resultados con otros alérgenos ⁴⁹.

En esta línea, Westritschnig y cols. han desarrollado un recombinante hipoalérgico de Phl p 12 susceptible de ser empleado en inmunoterapia que ha demostrado inducir anticuerpos IgG contra IgE de Phl p 12 natural capaces de inhibir la unión de la IgE de pacientes alérgicos a profilina de polen y vegetales. Además produce menor liberación de histamina en basófilos de pacientes sensibilizados a profilina, lo que indica que produciría menor tasa de efectos secundarios en su aplicación como inmunoterapia⁶⁹.

7-. Conclusiones:

La sensibilización a profilina es un problema frecuente en España, causante de manifestaciones clínicas que requieren nuestra atención en la práctica diaria, siendo necesario el desarrollo de técnicas diagnósticas que nos ayuden a determinar la relevancia de las sensibilizaciones detectadas.

El diagnóstico por componentes es la herramienta básica para poder hacer un diagnóstico certero en los enfermos polisensibilizados y aplicar una inmunoterapia adecuada en ellos. Los recombinantes y el empleo de la profilina en inmunoterapia abren las puertas a una inmunoterapia de futuro con alérgenos aislados que sea efectiva para distintas manifestaciones, alergia respiratoria y alergia alimentaria, produciendo extractos de inmunoterapia "a medida" para cada paciente.

TABLA I. Profilina en los pólenes más habituales

PÓLENES			
FUENTE	PROFILINA	DENOMINACIÓN	DISPONIBILIDAD EXTRACTO[¥]
<i>Cynodon</i>	Cyn d 12	<i>Cynodon dactylon</i>	Si
<i>Lolium</i>	Lol p 12	<i>Lolium perenne</i>	No
<i>Phleum</i>	Phl p 12	<i>Phleum pratense</i>	Si
<i>Platanus</i>	Pla a 8	<i>Platanus acerifolia</i>	No
<i>Cupresus</i>	Cup s 8	<i>Cupressus sempervirens</i>	No
Olivo	Ole e 2	<i>Olea europaea</i>	Si
Artemisia	Art v 4	<i>Artemisia vulgaris</i>	No
<i>Chenopodium</i>	Che a 2	<i>Chenopodium album</i>	No
Abedul	Bet v 2	<i>Betula verrucosa</i>	Si
<i>Salsola</i>	Sal k 8	<i>Salsola kali</i>	No
Palmera	Pho d 2	<i>Phoenix dactylifera</i>	Si
Ambrosia	Amb a 8	<i>Ambrosia artemisiifolia</i>	No
Látex	Hev b 8	<i>Hevea brasiliensis</i>	Si
Parietaria	Par j 3	<i>Parietaria judaica</i>	Si

¥: Disponibilidad Extracto: Disponibilidad comercial del extracto para realizar pruebas.

TABLA II. Profilina en los alimentos más habituales

VEGETALES			
FUENTE	PROFILINA	DENOMINACIÓN	DISPONIBILIDAD EXTRACTO[¥]
Melocotón	Pru p 4	<i>Prunus persica</i>	Si
Ciruela	Pru d 4	<i>Prunus domestica</i>	No
Plátano	Mus xp 1	<i>Musa x paradisiaca</i>	No
Lychi	Lit c 1	<i>Litchi chinensis</i>	No
Naranja	Cit s 2	<i>Citrus sinensis</i>	No
Sandía	Cit la 2	<i>Citrullus lanatus</i>	No
Manzana	Mal d 4	<i>Malus domestica</i>	No
Melón	Cuc m 2	<i>Cucumis melo</i>	No
Pepino	Cuc s 2	<i>Cucumis sativus</i>	No
Apio	Api g 4	<i>Apium graveolens</i>	No
Cacahuete	Ara h 5	<i>Arachis hypogaea</i>	No
Soja	Gly m 3	<i>Glycine max</i>	No
Tomate	Lyc e 1	<i>Lycopersicon esculentum</i>	No
Zanahoria	Dau c 4	<i>Daucus carota</i>	No

¥: Disponibilidad Extracto: Disponibilidad comercial del extracto para realizar pruebas.

TABLA III. Asociaciones Polen-Vegetal por profilina más frecuentes en España

PÓLENES	VEGETALES	OTROS ALERGENOS IMPLICADOS
Gramíneas	Rosáceas	CCDs
<i>Platanus</i>	Avellana, cacahuete, plátano, manzana, lechuga, garbanzo	LTP
<i>Plantago</i> Gramíneas	Cucurbitáceas	-
Artemisa*	Apio, zanahoria y especias	-
Abedul	Rosáceas	Homólogos de Bet v 1
Artemisa	Mostaza	-
Chenopodium	Ajo, melón y plátano	-

* Síndrome Apio-Artemisa-Especias

Tabla IV. Indicación de inmunoterapia con gramíneas según perfil de recombinantes.

POSIBLE CONVENIENCIA DE INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA		
ALTA	MEDIA	BAJA
rPhl p 1, 5: +	rPhl p 1, 5: +	rPhl p 1, 5: -
rPhl p 7, 12: -	rPhl p 7, 12: +	rPhl p 7, 12: +

Algoritmo basado en el diagnóstico por componentes para determinar la posible conveniencia del tratamiento con Inmunoterapia específica en alérgicos a gramíneas con extractos comerciales actuales.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Ebo DG, Hagendorens MM, Bridts CH, y cols. Sensitization to cross-reactive carbohydrate determinants and the ubiquitous protein profilin: mimickers of allergy. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 137-44.
2. Bonds RS, Midoro-Horiuti T, Goldblum R. A structural basis for food allergy: the role of cross-reactivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008; 8:82-6.
3. Aalberse RC, Akkerdaas JH, Van Ree R. Cross-reactivity of IgE antibodies to allergens. *Allergy* 2001; 56:478-90.
4. Lidholm J, Ballmer-Weber BK, Mari A, Vieths S. Component-resolved diagnostics in food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006; 6:234-40.
5. Van Ree R. Clinical importance of cross-reactivity in food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 235-40.
6. Radauer C, Breiteneder H. Pollen allergens are restricted to few protein families and show distinct patterns of species distribution. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 141-7.
7. Fernández-Rivas M, González-Mancebo E, Rodríguez-Pérez R, Benito C, Sánchez-Monge R, Salcedo G y cols. Clinically relevant peach allergy is related to peach lipid transfer protein, Pru p 3, in the Spanish population. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 789-95.
8. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, de Vries SC, Gautier MF, Ciurana CL, y cols. Lipid transfer protein: a pan-allergen in plant-derived foods that is highly resistant to pepsin digestion. *Int Arch Allergy Immunol*. 2000 May;122(1):20-32.
9. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Amato S, Falagiani P. Analysis of the heat stability of lipid transfer protein from Apple. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Nov;112(5):1009-11
10. Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, y cols. Identification of grape and wine allergens as an endochitinase 4, a lipid-transfer protein, and a thaumatin. *J Allergy Clin Immunol* 2003. 111: 350-9.
11. Pomés A, Villalba M. Alérgenos. En: Peláez Hernández A, Dávila González IJ, editores. *Tratado de Alergología*. Madrid: Ergon. 2007. p: 1-26.
12. Niederberger V, Pauli G, Grönlund H, Fröschl R, Rumpold H, Kraft D, y cols. Recombinant birch pollen allergens (rBet v 1 and rBet v 2) contain most of the IgE epitopes present in birch, alder, hornbeam, hazel, and oak pollen: a quantitative IgE inhibition study with sera from different populations. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102:579-91.

13. Mills ENC, Mackie AR. The impact of processing on allergenicity of food. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8:249-53.
14. Bohle B, Zwölfer B, Heratizadeh A, Jahn-Schmid B, Antonia YD, Alter M y cols. Cooking birch pollen-related food: divergent consequences for IgE- and T cell-mediated reactivity in vitro and in vivo. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 ;118(1):242-9.
15. Paschinger K, Fabini G, Schuster D, Rendic D, Wilson IBH. Definition of immunogenic carbohydrate epitopes. *Acta Biochim Pol*. 2005;52(3):629-32.
16. Breiteneder H, Radauer C. A classification of plant food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 821-30.
17. Valenta R, Duchene M, Ebner C, Valent P, Sillaber C, Deviller P, y cols. Profilins constitute a novel family of functional plant Pan-allergens. *J Exp Med* 1992: 175: 377-85.
18. López-Torrejón G, Díaz-Perales A, Rodríguez J, Sánchez-Monge R, Crespo JF, Salcedo G y cols. An experimental and modeling-based approach to locate IgE epitopes of plant profilin allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Jun; 119(6):1481-8.
19. Barderas R, Villalba M, Pascual CY, Batanero E, Rodriguez R. Profilin (Che a 2) and polcalcin (Che a 3) are relevant allergens of *Chenopodium álbum* pollen: Isolation, aminoacid sequences, and immunologic properties. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 1192-8.
20. Rodriguez-Perez R, F. Crespo J, Rodríguez J, Salcedo G. Profilin is a relevant melon allergen susceptible to pepsin digestion in patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 634-9.
21. Navarro Pulido AM, Rinitis. En: *Alergológica 2005 Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005*. Primera edición. Madrid: Luzán 5. P109-31.
22. www.allergome.org
23. Subiza Garrido-Lestache. Recuento de pólenes. En: Peláez Hernández A, Dávila González IJ, editores. *Tratado de Alergología*. Madrid: Ergon. 2007. p: 415-47.
24. Quiralte J, Palacios L, Rodríguez R, Cárdbaba B, Arias de Saavedra JM, Villalba M y cols. Modelling Diseases: The allergens of *Olea europea* Pollen. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17, S(1): 76-82.
25. D'Amato G, Cecchi L, Bonini S, Nunes C, Annesi-Maesano I, Behrendt H, y cols. Allergenic pollen and pollen allergy in Europe. *Allergy*. 2007; 62(9):976-90.

26. Kaneko Y, Motohashi Y, Nakamura H, Endo T, Eboshida A. Increasing Prevalence of Japanese Cedar Pollinosis: A Meta-Regression Analysis. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 136: 365-71.
27. Di Felice G, Barletta B, Tinghino R, Pini C. Cupressaceae Pollinosis: Identification, Purification and Cloning of Relevant Allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 125: 280-9.
28. Arilla MC, Ibarrola I, García R, de la Hoz B, Martínez A, Asturias JA. Quantification of the major allergen from cypress (*Cupressus arizonica*) pollen, Cup a 1, by monoclonal antibody-based ELISA. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004 May;134(1):10-6.
29. Asturias JA, Ibarrola I, Amat P, Tella R, Malet A, Cisteró-Bahíma A y cols. Purified allergens vs. Complete extract in the diagnosis of plane tree pollen allergy. *Clin Exp Allergy*. 2006; 36(12): 1505-12.
30. Calabozo B, Duffort O, Carpizo JA, Barber D, Polo F. Monoclonal antibodies against the major allergen of *Plantago lanceolata* pollen, Pla I 1: affinity chromatography purification of the allergen and development of an ELISA method for Pla I 1 measurement. *Allergy*. 2001; 56(5):429-35.
31. Carnes J, Fernández-Caldas E, Marina A, Alonso C, Lahoz C, Colas C y cols. Immunochemical characterization of Russian thistle (*Salsola kali*) pollen extracts. Purification of the allergen Sal k 1. *Allergy* 2003; 58(11): 1152-6.
32. Stumvoll S, Westritschnig K, Lidholm J, Spitzauer S, Colombo P, Duro G, y cols. Identification of cross-reactive and genuine *Parietaria judaica* pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:974-9.
33. Asturias JA, Ibarrola I, Fernández J, Arilla MC, González-Rioja R, Martínez A. Phod 2, a major allergen from date palm pollen, is a profilin: cloning, sequencing, and immunoglobulin E cross-reactivity with other profilins. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 374-81.
34. Wopfner N, Gruber P, Wallner M, Briza P, Ebner C, Mari A, y cols. Molecular and immunological characterization of novel weed pollen pan-allergens. *Allergy* 2008; 63: 872-81.
35. López-Torrejón G, Crespo JF, Sánchez-Monge, Sánchez-Jiménez M, Alvarez J, Rodríguez J y cols. Allergenic reactivity of the melon profilin Cuc m 2 and its identification as major allergen. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:1065-72.
36. López-Torrejón G, Ibáñez MD, Ahrazem O, Sánchez-Monge R, Sastre J, Lombardero M y cols. Isolation, cloning and allergenic reactivity of natural profilin Cit s 2, a major orange allergen. *Allergy* 2005; 60:1424-9.

37. Rihs HP, Chen Z, Rueff F, Petersen A, Rozynek P, Heimann H y cols. IgE binding of the recombinant allergen soybean profilin (rGly m 3) is mediated by conformational epitopes. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 52:335-7.
38. Egger M, Mutschlechner S, Wopfner N, Gadermaier G, Briza P, Ferreira F. Pollen-food syndromes associated with weed pollinosis: an update from the molecular point of view. *Allergy*. 2006; 61 (4):461-76.
39. Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG, Høst A, Bindslev-Jensen C. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005; 16(7):567-73.
40. Asero R, Monslave R, Barber D. Profilin sensitization detected in the office by skin prick test: a study of prevalence and clinical relevance of profilin as a plant food allergen. *Clin Exp Allergy* 2008; 38:1033-7.
41. Wensing M, Akkerdaas JH, van Leeuwen WA, Stapel SO, Bruijnzeel-Koomen CA, Aalberse RC, y cols. IgE to Bet v 1 and profilin: cross-reactivity patterns and clinical relevance. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 110(3):435-42.
42. Ghunaim N, Gronlund H, Kronqvist M, Gronneberg R, Soderstrom L, Ahlstedt S y cols. Antibody profiles and self-reported symptoms to pollen-related food allergens in grass pollen-allergic patients from Northern Europe. *Allergy* 2005; 60: 185-191.
43. Blanco Guerra C, Almeida Quintana L, Castillo Sainz R, Sánchez-Monge Laguna de Rins R, Fernández-Rivas M. Síndromes de reactividad cruzada en la alergia a los alimentos. En: Peláez Hernández A, Dávila González IJ, editores. *Tratado de Alergología*. Madrid: Ergon. 2007. p: 915-38.
44. Ganglberger E, Radauer C, Wagner S, Ó Ríordáin G, Beezhold DH, Brehler R y cols. Hev b 8, the *Hevea brasiliensis* latex profilin, is a cross-reactive allergen of latex, plant foods and pollen. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 125:216-27.
45. Mari A. Skin test with a timothy grass (*Phleum pratense*) pollen extract vs. IgE to a timothy extract vs. IgE to rPhl p 1, rPhl p 2, nPhl p 4, rPhl p 5, rPhl p 6, rPhl p 7, rPhl p 11 and rPhl p 12: epidemiological and diagnostic data. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:43-51.
46. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Amato S, Zanoni D, Barocci F, y cols. Detection of clinical markers of sensitization to profilin in patients allergic to plant-derived foods. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 112(2):427-32.
47. Valenta R, Twaroch T, Swoboda I. Component-resolved diagnosis to optimize allergen-specific immunotherapy in the Mediterranean area. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17 Suppl 1:36-40
48. Radauer C, Willeroider M, Fuchs H, Hoffmann-Sommergruber K, Thalhamer J, Ferreira F y cols. Cross-reactive and species-specific immunoglobulin E

epitopes of plant profilins: an experimental and structure-based analysis. *Clin Exp Allergy* 2006; 36:920-9.

49. Vrtala S. From allergen genes to new forms of allergy diagnosis and treatment. *Allergy*. 2008; 63(3):299-309.

50. Rodríguez-Perez R, Fernández-Rivas M, González-Mancebo E, Sánchez-Monge R, Díaz-Perales A, Salcedo G. Peach profilin: cloning, heterologous expression and cross-reactivity with Bet v 2. *Allergy* 2003; 58:635-40.

51. Rodríguez R, Villalba M, Batanero E, Palomares O, Quiralte J, Salamanca G, y cols. Olive pollen recombinant allergens: value in diagnosis and immunotherapy. *J Investig Allergol Immunol* 2007; 17(S1): 56-62.

52. Barderas R, Villalba M, Rodríguez R. Recombinant expression, purification and cross-reactivity of chenopod profilin: rChe a 2 as a good marker for profilin sensitization. *Biol Chem*. 2004; 385: 731-7.

53. Beyer K. Characterization of allergenic food proteins for improved diagnostic methods. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 189-97.

54. Schweitzer B, Kingsmore SF. Measuring proteins on microarrays. *Curr Opin Biotechnol* 2002; 13: 14-19.

55. Bohle B, Vieths S. Improving diagnostic tests for food allergy with recombinant allergens. *Methods* 2004; 32:292-9

56. Kazemi-Shirazi L, Pauli G, Purohit A, Spitzauer S, Fröschl R, Hoffmann-Sommergruber K y cols. Quantitative IgE inhibition experiments with purified recombinant allergens indicate pollen-derived allergens as the sensitizing agents responsible for many forms of plant food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 ; 105: 116-25.

57. Larche M, Akdis CA, Valenta R. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2006; 6: 761-71

58. Till SJ, Francis JN, Nouri-Aria K, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113: 1025-34.

59. Hansen KS, Khinchi MS, Skov PS, Bindslev-Jensen C, Poulsen LK, Malling HJ. Food allergy to apple and specific immunotherapy with birch pollen. *Mol Nutr Food Res*. 2004; 48(6):441-8.

60. Kinaciyan T, Jahn-Schmid B, Radakovics A, Zwölfer B, Schreiber C, Francis JN, y cols. Successful sublingual immunotherapy with birch pollen has limited effects on concomitant food allergy to apple and the immune response to the Bet v 1 homolog Mal d 1. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119(4):937-43.

61. Bolhaar ST, Tiemessen MM, Zuidmeer L, van Leeuwen A, Hoffmann-Sommergruber K, Bruijnzeel-Koomen CA, y cols. Efficacy of birch-pollen immunotherapy on cross-reactive food allergy confirmed by skin tests and double-blind food challenges. *Clin Exp Allergy*. 2004 May;34(5):761-9.
62. Bucher X, Pichler WJ, Dahinden CA, Helbling A. Effect of tree pollen specific, subcutaneous immunotherapy on the oral allergy syndrome to apple and hazelnut. *Allergy*. 2004 Dec;59(12):1272-6.
63. Asero R. How long does the effect of birch pollen injection SIT on apple allergy last?. *Allergy*. 2003;58(5):435-8.
64. Rossi RE, Monasterolo G. Evaluation of Recombinant and Native Timothy Pollen (rPhl p 1, 2, 5, 6, 7, 11, 12 and nPhl p 4)- Specific IgG4 Antibodies Induced by Subcutaneous Immunotherapy with Timothy Pollen Extract in Allergic Patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 135: 44-53.
65. Valenta R. Diagnostic test based on recombinat allergens: Assistants for the selection of allergy therapeis. *New Horizons Allergy, Special Edition EAACi 2002 Vol 1*.
66. Valenta R, Niederberger V. Recombinant allergens for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119: 826-30
67. Niederberger V, Horak F, Vrtala S, Spitzauer S, Krauth MT, Valent P y cols. Vaccination with genetically engineered allergens prevents progression of allergic disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101 S(2): 14677-82.
68. Jutel M, Jaeger L, Suck R, Meyer H, Math D, Fiebig H, y cols. Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:608-13.
69. Westritschnig K, Linhart B, Focke-Tejkl M, Pavkov T, Keller W, Ball T, y cols. A hypoallergenic vaccine obtained by tail-to-head restructuring of timothy grass pollen profilin, Phl p 12, for the treatment of cross-sensitization to profilin. *J Immunol*. 2007; 179(11):7624-34.