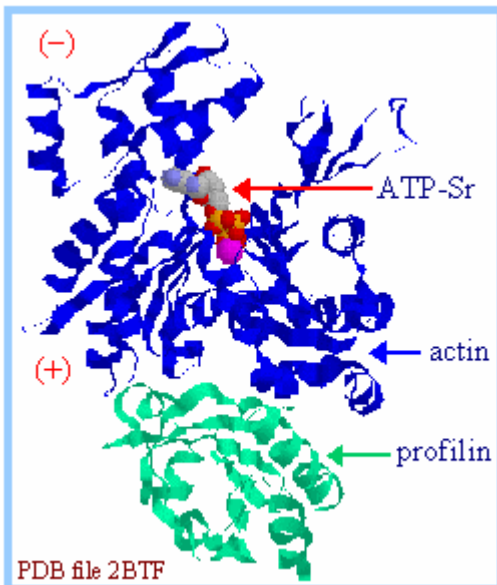


Profiline



La Profilina è una proteina altamente conservata di 12–15 kDa, ed è considerata una delle maggiori cause di crosssensibilizzazione tra pollini e alimenti piante derivati. La Profilina è presente nel citosol di tutte le cellule eucariotiche in cui funziona quale proteina strutturale partecipando alla regolazione della polimerizzazione dei filamenti di actina (18). La presenza di IgE per questi epitopi è stata associata con reattività allergica a diversi tipi di frutta. Le profiline sono molto labili al calore (19) ed alla digestione gastrica (20) quindi le sintomatologie provocate dalla loro ingestione nei soggetti allergici si limitano, nella gran parte dei casi, alla sindrome orale allergica, indotta dagli alimenti crudi; possono, peraltro, essere ingeriti i succhi di frutta del commercio. Una quota consistente delle IgE specifiche di

pazienti allergici al polline di betulla reagisce contro la profilina presente nei grani pollinici e cross-reagisce con molte altre profiline presenti in altri pollini o in alimenti di origine vegetale.

Il 10-20% dei pazienti sensibilizzati ai pollini (graminacee, betulla, olivo, parietaria) hanno IgE vs le profiline (21). La reattività contro la profilina è stata osservata in oltre il 50% dei pazienti sensibilizzati ad almeno 6 pollini, ma in nessuno di quelli con sensibilizzazione a non oltre 5 fonti polliniche. I pazienti reattivi alla profilina sono mediamente più giovani, più frequentemente di sesso maschile, soffrono più spesso di asma bronchiale e di sindrome orale allergica. Esse possono causare, per inalazione, ingestione o contatto, gli stessi sintomi delle proteine Bet v 1-like (allergeni alimentari di classe 2 -22-). Reazioni gravi causate da esposizione alla profilina non sono state riportate finora.

Profiline di rilevanza allergologica sono state trovate, oltre che nella betulla (Bet v 2), nella pera (Pyr c 4), ciliegia (Pru av 4), pesca (Pru p 4), nocciola (Cor a 2), sedano (Api g 4), banana (Mus p 4), melone (Cuc m 2), arachidi (Ara h 5), pomodoro (Lyc e 1), soia (Gly m 3), ananas (Ana c 1), lattice (Hev b 8).

Nei soggetti che reagiscono alle profiline il prick test per inalanti è positivo eccetto che, in genere, per la parietaria. I prick test alimenti del commercio sono generalmente negativi mentre i prick by prick per alimenti freschi sono positivi. Nondimeno storia e skin prick tests positivi per alimenti freschi o commerciali non consentono una diagnosi specifica nella maggior parte dei casi anche se allergie a melone, anguria, limone, banana e/o pomodoro possono essere considerate markers clinici di ipersensibilità alla profilina, una volta che sia stata esclusa un'allergia al latex. IgE specifiche vs Bet v 2 possono essere individuate o tramite skin prick test con estratto di profilina o per dosaggio ematico della rBet v 2 (profilina di betulla).

Al momento sono state descritte 97 profiline come allergeni

Alcuni alimenti contenenti profilina

[Family]	Profilin	[Family]	Profilin
Food allergen		Food allergen	
[Betulaceae]		[Sapindaceae]	
Hazelnut	Cor a 2	Litchi	Lit c 1
[Rosaceae]		[Anacardiaceae]	
Almond	Pru du 4	Mango	Man i 3
Apple	Mal d 4	[Cucurbitaceae]	
Cherry	Pru av 4	Melon	Cuc m 2
Peach	Pru p 4	Watermelon	Cit la profilin
Pear	Pyr c 4	[Rutaceae]	
Plum	Pru d profilin	Citrus fruits	Cit s 2
Strawberry	Fra a 4	[Fabaceae]	
[Asparagaceae]		Garden pea	Pis s profilin
Asparagus	Aspa o profilin	Peanut	Ara h 5
[Musaceae]		Soybean	Gly m 3
Banana	Mus xp 1	[Bromeliaceae]	
[Poaceae (Gramineae)]		Pineapple	Ana c 1
Barley	Hor v 12	[Juglandaceae]	
Rice	Ory s 12	Walnut	Jug r profilin
Wheat	Tri a 12	[Lamiaceae]	
[Solanaceae]		Rape seed	Bra n profilin
Bell pepper	Cap a 2	[Brassicaceae]	
Potato	Sola t profilin	Mustard	Vig r profilin
Tomato	Lyc e 1	[Pedaliaceae]	
[Apiaceae]		Sesame seed	Ses i profilin
Carrot	Dau c 4	[Asteraceae (Compositae)]	
Celery	Api g 4	Sunflower	Hel a 2
Parsley	Pet c 2		

Allergie alimentari associate con sensibilizzazione al polline di artemisia.

L'Art v 1 è l'allergene maggiore presente nel polline dell'Artemisia vulgaris; l'Art v 3, secondo per importanza, è la proteina LTP cui sono riconducibili significativi fenomeni cross reattivi seguenti l'assunzione di frutta, in particolare della Famiglia delle Rosaceae (es. pesca). L'Art v 1 si riscontra, con diversi gradi di omologia, nell'ambito della stessa Famiglia delle Asteraceae (semi di girasole, infuso di camomilla) ed in altre come : Apiaceae (carota, prezzemolo, sedano), Solanaceae (paprika), Piperaceae (pepe), Anacardiaceae (mango), Liliaceae (prezzemolo, cipolla) .

Di questa sindrome esiste una tipologia più estesa, la "Celery-birch-mugwort-spice syndrome", spesso osservabile nei pazienti allergici alla betulla; questa origina per via dell'omologia esistente tra Bet v 1 e Api g 1, allergeni del gruppo PR-10 della betulla e del sedano, e prevede il coinvolgimento dell'Art v 1 e di panallergeni sia della betulla (Bet v 2) sia dell'artemisia stessa (60 kDa). Il riscontro diagnostico positivo dell'Art v 1 permette di comprendere e giustificare l'allergia alimentare nei pazienti sensibilizzati al polline di artemisia (v. fig 7).

Anche se la sintomatologia è identica, l'origine dell'OAS scatenata dall'Art v 1 è diversa da quella conseguente alla sensibilizzazione verso altri allergeni, per esempio all'ambrosia o all'Art v 3. Alla fine dell'estate e per tutto l'autunno, il clinico deve poter distinguere quale erba è responsabile dei sintomi dovendo scegliere tra almeno due artemisiifolie, presenti nello stesso habitat e con periodi di pollinazione sovrapponibili, ma con proteine differenti: l'artemisia e l'ambrosia.

Pur essendo stata dimostrata una cross reattività tra le due specie, i rispettivi allergeni maggiori, Amb a 1 e Art v 1, non contengono strutture omologhe (23).

Ecco allora che, valutando la positività dell'Art v 1, è possibile effettuare una sicura diagnosi differenziale tra le due erbe e selezionare l'allergene più adatto per una eventuale l'immunoterapia specifica.

Alcuni soggetti allergici al polline di *Artemisia* possono accusare allergia alimentare per sedano e altre spezie (la cosiddetta “sindrom artemisia-sedano-spezie”, v. figg 7, 8 e 9), con reazioni anche sistemiche dato che gli allergeni cross reattivi sono stabili al calore e all’azione della pepsina. Gli allergeni identificati da Heiss et al. (24) contengono epitopi con carboidrati crossreattivi. IgE per Api g 5, una glicoproteina allergenica del sedano e per Lyc e 2, un glicoa allergene del pomodoro: essi inducono in vitro un rilascio di istamina dai basofili e hanno il potenziale di elicitare reazioni allergiche in vivo ma in entrambi i casi la concentrazione di allergene richiesta per indurre il rilascio di mediatori è relativamente alta. Altre allergie rilevanti osservate nei soggetti allergici al polline di artemisia includono il miele la camomilla e il seme di girasole.

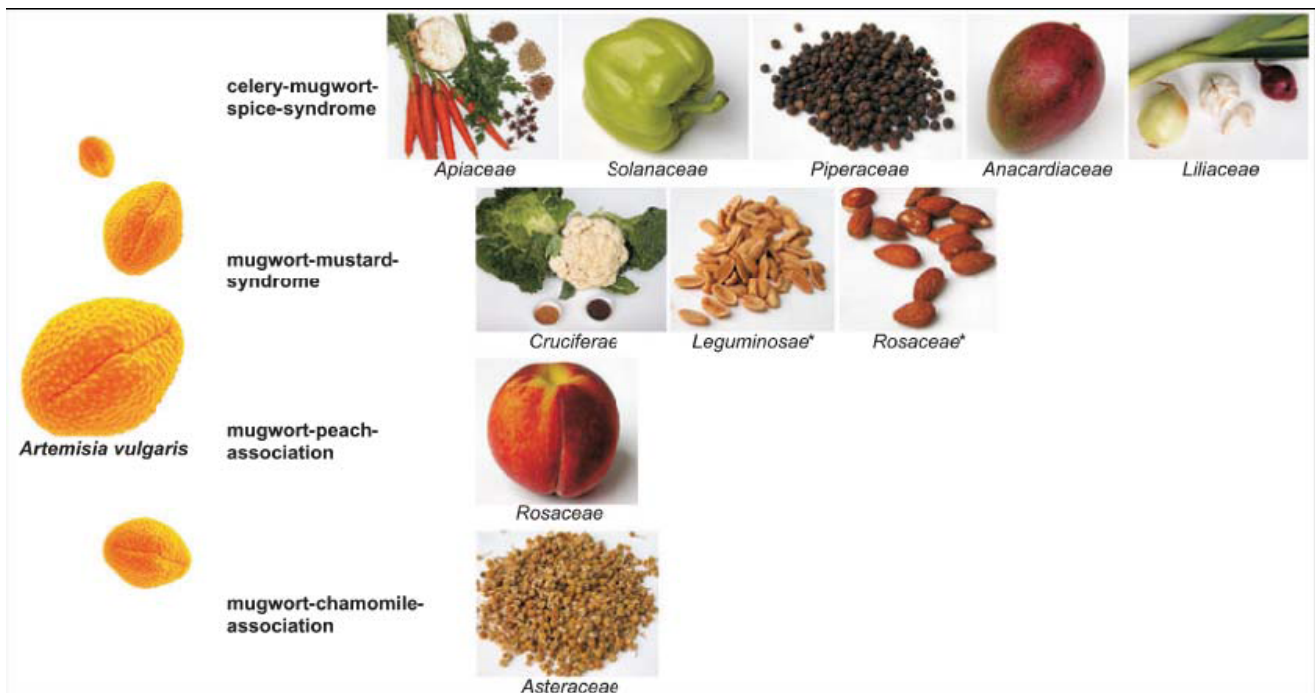


Fig 7. M. Egger et al *Allergy* 2006: 61: 461–476

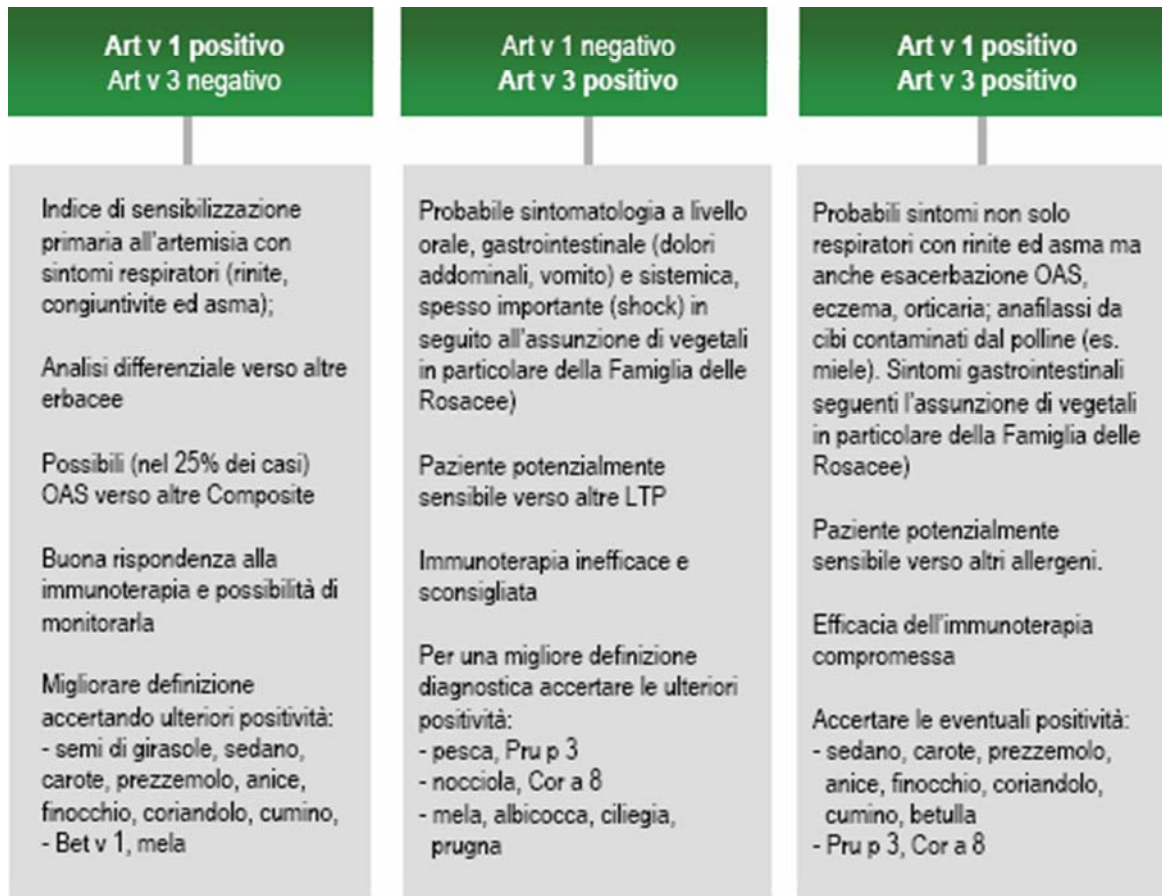


Fig 8. Algoritmo diagnostico in caso di allergia all'artemisia (da www.phadia.it)

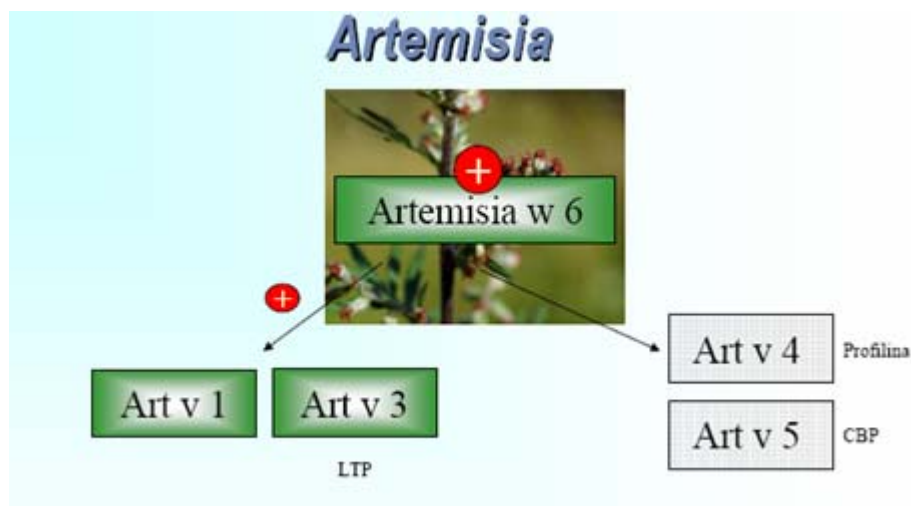
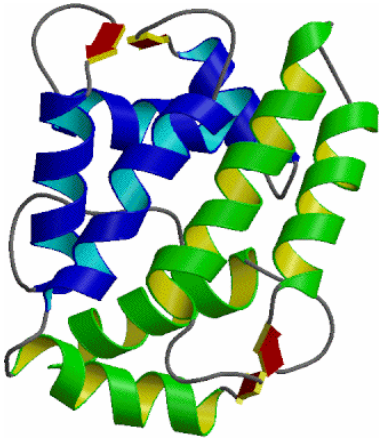


Fig 9. da www.phadia.it

Calcium Binding Protein (polcalcine)



Le polcalcine sono un gruppo di allergeni appartenenti alla famiglia delle calcium-binding proteins (CBP) che condividono domini chiamati EF-hands (helix-loop-helix motif). Quella delle EF-hand è una superfamiglia di proteine che include un pannello di proteine allergeniche simili alle parvalbumine del pesce e degli anfibi, così come all'allergene dello scarafaggio Bla g 6, dell'acaro Der f 17, del bestiame Bos d 3, e dell'uomo Hom s 4.

Ci sono almeno tre tipi di polcalcine descritte nei pollini: es. tipo quelle che condividono 2 domains calcio leganti (come quelle contenute nell'alnus -Aln g 4-, Ambrosia -Amb a 9- Artemisia -Art v 5-, betulla (Bet v 4), chenopodiacee -Che a 3- Cynodon -Cyn d 7- Frassino -Fra e 3- olivo Ole e 3- Philum pratense -Phl p 7- e , *Syringa vulgaris* (Syr v 3), tre come ambrosia e betulla (Amb a 10 e Bet v 3), e 4 come cipresso (Jun o 4 e Ole e 8).

Esse sono cross-reattive solo con allergeni presenti nei pollini.

Non esiste una significativa crossreattività fra le parvalbumine dei pesci e le calcium binding proteins (25).

Le Polcalcine non sono presenti nella parte edibile delle piante. Phl p 7 e Bet v 4 sono considerate i markers di questo gruppo. La loro funzione biologica non è chiara, tuttavia la loro specifica localizzazione pollinica e la loro capacità di legare calcio fanno pensare che esse si attivino nel controllo dei livelli cellulari di calcio durante la germinazione dei pollini. Da notare che le proprietà leganti calcio delle polcalcine influenzano sia la reattività IgE che la termostabilità.

Circa il 10% dei pazienti con pollinosi reagisce alle polcalcine di vari alberi, di graminacee, di erbacee. La rilevanza clinica della sensibilizzazione alle polcalcine è legata a fattori geografici e ai livelli di esposizione ad altre differenti sorgenti allergeniche. Infatti in pazienti allergici ai pollini delle erbe, la reattività alle polcalcine di Art v 5, Amb a 9, e Amb a 10 da artemisia e da ambrosia è molto più alta negli italiani (dal 21 al 28%) vs gli austriaci il che sta ad indicare che la presenza di IgE reattive non riflette solo la cross reattività, ma indica pure la sensibilizzazione a artemisia e ambrosia in queste popolazioni. È importante, quindi, eseguire un attento monitoraggio delle polcalcine nei soggetti sensibilizzati ai pollini perché essi sono soggetti a sviluppare sensibilizzazioni multiple (26).

Il lungo periodo di dispersione allergenica causato dal rilascio di polcalcina da parte di differenti specie polliniche può causare persistenti sintomi allergici non correlati alla fioritura di una singola sorgente allergenica.

Gravi sintomi asmatici sono stati riportati per questo gruppo di molecole. Al momento sono state descritte 39 polcalcine come allergeni (25). I pazienti positivi a Bet v 4 presentano spesso delle sensibilità multiple nei confronti di più fonti polliniche e quindi sono poco responsivi ad una immunoterapia specifica che basa il suo successo sul trattamento di allergopatie ad etiologia non complesse. In quest'ultimo caso l'ITS potrebbe addirittura essere sconsigliata potendo sollecitare nuove sensibilizzazioni verso componenti proteici sino ad allora non ancora immunologicamente riconosciuti.

Lipid Transfer proteins (nsLTP)



Sono veri panallergeni con variabile grado di cross reattività. Essi fanno parte del sottogruppo delle proteine PR-14, proteine di difesa delle piante contro l'attacco di batteri, funghi, virus e sono ubiquitariamente espressi in tutto il regno vegetale. I più alti livelli di espressione sono stati rilevati nelle cellule periferiche associate con la parete cellulare e con la cuticola dei tessuti epidermici (26). Contrariamente alla famiglia delle PR-10, gli LTP da pollini e frutta hanno una ridotta frequenza di omologia, perciò essi sono di rado implicati nella sindrome frutta-pollini infatti una cross reattività fra nsLTP fra pollini e piante alimentari è stata dimostrata solo per l' Art v 3 dell'artemisia e il Pru p 3 della pesca (27).

Altra importante caratteristica comune agli LTP è una struttura con 8 residui di cisteina che formano 4 ponti disolfuro: per la stabilità di questi ponti gli allergeni sono termostabili e non degradati dalla digestione gastrica per cui la reattività IgE è conservata dopo il trattamento della frutta. Le proteine LTP sono localizzate primariamente nella buccia di pesche, mele, ciliegie per cui la frutta sbucciata di alcuni frutti con LTP può essere tollerata dagli allergici ad essi. Questo fenomeno, però, non vale in generale perché ad esempio l'LTP è stato riportato essere ugualmente distribuito tra polpa e buccia nelle prugne e nell'albicocca .

Allergie legate agli nsLTP sono state descritte essenzialmente in Spagna, Italia e Grecia, e solo eccezionalmente riscontrate fuori dall'area del Mediterraneo . La frutta più di frequente correlata agli LTP è quella delle Rosacee con al primo posto la pesca seguita dalla mela. In un recente studio condotto in Spagna su circa 400 pazienti la sensibilizzazione agli nsLTP (Pru p 3) è stata rilevata nel 54% dei soggetti (nel 39% in forma isolata e nel 15% in forma combinata con profilina). Gli alimenti più significativamente associati con la sensibilizzazione a Pru p 3 sono pesca, mela, noce e nocciola.

La pesca è l'alimento maggiormente coinvolto nelle reazioni allergiche in pazienti reattivi all'LTP ed è probabilmente un sensibilizzante primario. E' eccezionale trovare pazienti allergici alla frutta delle Rosacee senza allergia alla pesca ed infatti anche nei pazienti con allergia alle noci o ai vegetali dipendente da sensibilizzazione agli nsLTP l'allergia alla pesca si trova nella maggior parte dei casi. Gli LTP di Rosacee e di non Rosacee condividono comuni epitopi IgE con il Pru p 3 ma mancano gli altri principali che sono presenti nel allergene pesca.

La sensibilizzazione a pollini di artemisia e platano è stata anch'essa associata con allergia vs nsLTP, una relazione casuale non è stata stabilita anche se è stata dimostrata una cross-reattività fra gli nsLTP di queste sorgenti polliniche, Pla a 3 e Art v 3, e Pru p 3.

Quando la sensibilizzazione all' Art v 3 si associa a quella per Pru p 3, i pazienti reagiscono ad un più ampio pannello di alimenti da piante a partenza di differenti famiglie botaniche il che dipende per la presenza su Art v3 di epitopi non presenti su Pru p 3. Ancora, in un sottogruppo di pazienti dell'area mediterranea (costa spagnola) affetti da allergia combinata a pesca e artemisia, l' Art v 3 sembra il sensibilizzante primario. Per la loro resistenza alla digestione peptica e al calore gli LTP sono considerati allergeni alimentari che possono causare gravi reazioni (allergeni alimentari di classe 1). Dopo ingestione, ma di rado anche inalazione o contatto, possono manifestarsi: sindrome allergica orale, asma, sintomi gastrointestinali caratterizzati da violenti crampi intestinali fino all'orticaria angioedema e all'anafilassi. Sono coinvolti alimenti crudi/cotti, freschi/conservati (compresi i succhi di frutta del commercio).

Una crossreattività degli LTP allergenici presenti negli alimenti è stata descritta anche fra specie botanicamente non correlate.

Non esistono studi longitudinali volti a dimostrare che se i soggetti possono essere monosensibilizzati per tutta la vita o se svilupperanno sensibilizzazioni multiple entro questo gruppo di panallergeni. La sensibilizzazione (rilievo di IgE specifiche) non implica allergia clinica (es sintomi da esposizione) infatti frutta o vegetali contenenti LTP dovranno essere evitati solo se compaiono sintomi importanti dopo esposizione. La concentrazione di LTP nella frutta varia in rapporto alla localizzazione della molecola. Sono stati riportati casi di pazienti che mangiano pesca sbucciata senza accusare sintomi. Inoltre la quantità di LTP varia anche in rapporto al tipo di frutta, se essa è lavata o no o se è frutta di coltivazione biologica (più concentrazione di LTP) o no.

Al momento sono stati descritti 36 LTP che agiscono quali allergeni una volta ingeriti

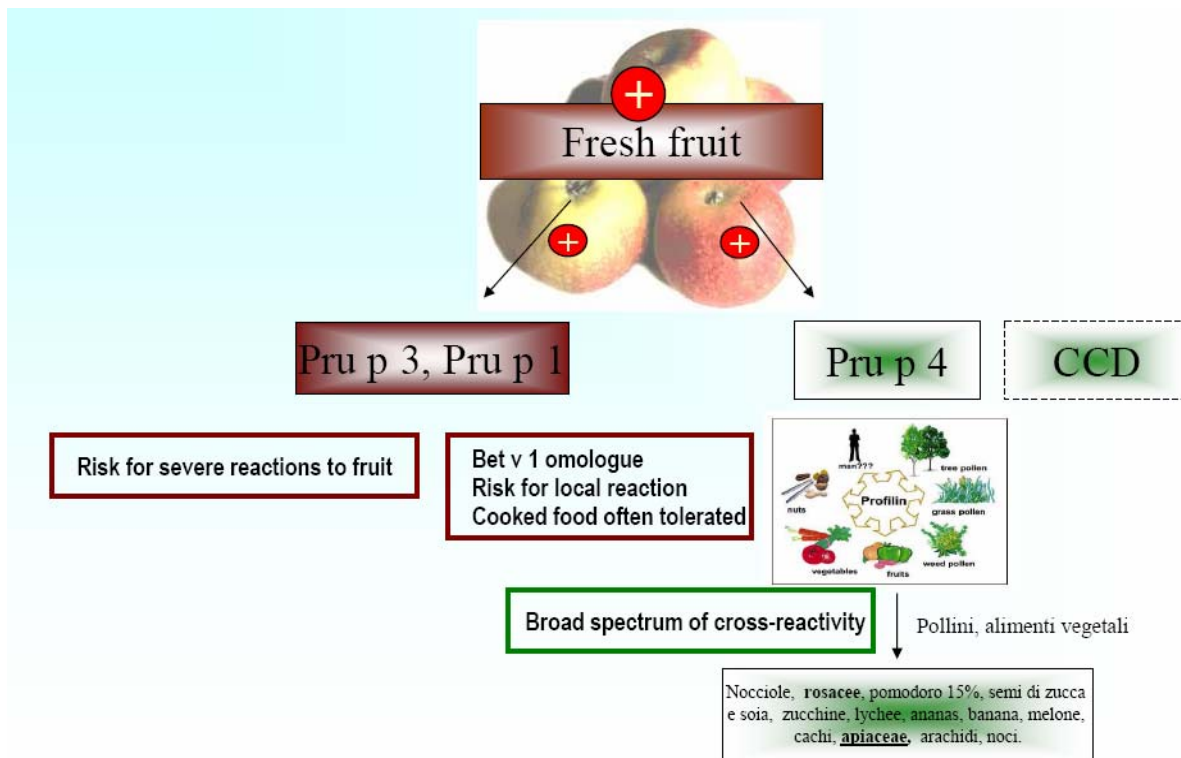
È importante, quindi, conoscere l'allergene coinvolto specie nei soggetti che accusano OAS dopo ingestione di frutta fresca (o di altri alimenti pianta derivati) perché se essi sono sensibilizzati agli nsLTP sono a rischio di sperimentare reazioni sistemiche mentre i pazienti sensibilizzati alla profilina o agli omologhi del Bet v 1 no.

Pertanto l'identificazione degli allergeni coinvolti (component resolved diagnosis, CRD) fornirà informazioni critiche per il trattamento di questi pazienti. La CRD può essere eseguita di routine nella pratica clinica anche di primo livello, infatti la reattività alla buccia della frutta di rosacee è stata usata come marker clinico di sensibilizzazione all'LTP. L'ALK-Abelló (Madrid, Spagna) ha sviluppato per il prick test due estratti di mela (Mal d 1 e Mal d 3) e 1 di pesca (Pru p 3) e un estratto di profilina (da polline di palma) che permettono al medico di eseguire una CRD con skin prick test. La BIAL-Aristegui (Bilbao, Spagna) ha inoltre di recente commercializzato preparazioni per test cutanei a base di Pru p 3 purificato e profilina di palma. La Phadia (Uppsala, Sweden) ha sviluppato immunoCaps con singoli allergeni della pesca come Pru p 1, omologo del Bet v 1, Pru p 3 e Pru p 4, la profilina della pesca per l'esecuzione in vitro della CRD, e un ImmunoCAP per Art v 3. Il Pru p 3 è di base considerato come marker allergenico di sensibilizzazione agli nsLTP ma l'aggiunta di Art v 3 sembra opportuna per allargare il repertorio di epitopi testati, specie in quelle aeree in cui esiste una pollinosi da Artemisia. Sono richiesti, peraltro, larghi studi di popolazione per stabilire il pannello giusto per testare gli nsLTP (27, 28). Per algoritmo diagnostico allergia alla pesca e alla nocciola, v. figg 10 e 11).

Il rischio di sintomi clinici correla, in genere, con la concentrazione di IgE vs ns LTP.

Alcuni alimenti che contengono LTP

[Family]	nsLTP	[Family]	nsLTP
[Betulaceae]		[Lamiaceae]	
Food allergen		Food allergen	
[Betulaceae]		[Lamiaceae]	
Hazelnut	Cor a 8	Rape seed	Bra n LTP
[Rosaceae]		[Vitaceae]	
Almond	Pru du LTP	Grape	Vit v 1
Apple	Mal d 3	[Asteraceae (Compositae)]	
Apricot	Pru ar 3	Lettuce	Lac s 1
Cherry	Pru av 3	Sunflower	Hel a 3
Peach	Pru p 3	[Poaceae (Gramineae)]	
Pear	Pyr c 3	Barley	Hor v LTP
Plum	Pru d 3	Maize	Zea m 14
Raspberry	Rub i 3	Rice	Ory s LTP
Strawberry	Fra a 3	Spelt	Tri s LTP
[Asparagaceae]		Wheat	Tri a 14
Asparagus	Aspa o 1	[Rutaceae]	
[Brassicaceae]		Citrus fruits	Cit s 3;Cit l 3;Cit r 3
Cabbage	Bra o 3	[Fabaceae]	
Turnip	Bra r LTP	Peanut	Ara h 9
[Apiaceae]		[Solianaceae]	
Carrot	Da u c LTP	Tomato	Lyc e 3
Parsley	Pet c LTP	[Juglandaceae]	
[Euphorbiaceae]		Walnut	Jug r 3
Castor bean	Ric c LTP		



© AB - Research & Development

References: Asero R et al. J Allergy Clin Immunol 2003;112:427-32, Asero R, Int Arch Allergy Immunol 2005; 138:1-11, Sicherer S, J Allergy Clin Immunol 2001; 106:881-90

Fig 10 - Algoritmo diagnostico in caso di allergia alla pesca da www.phadia.it

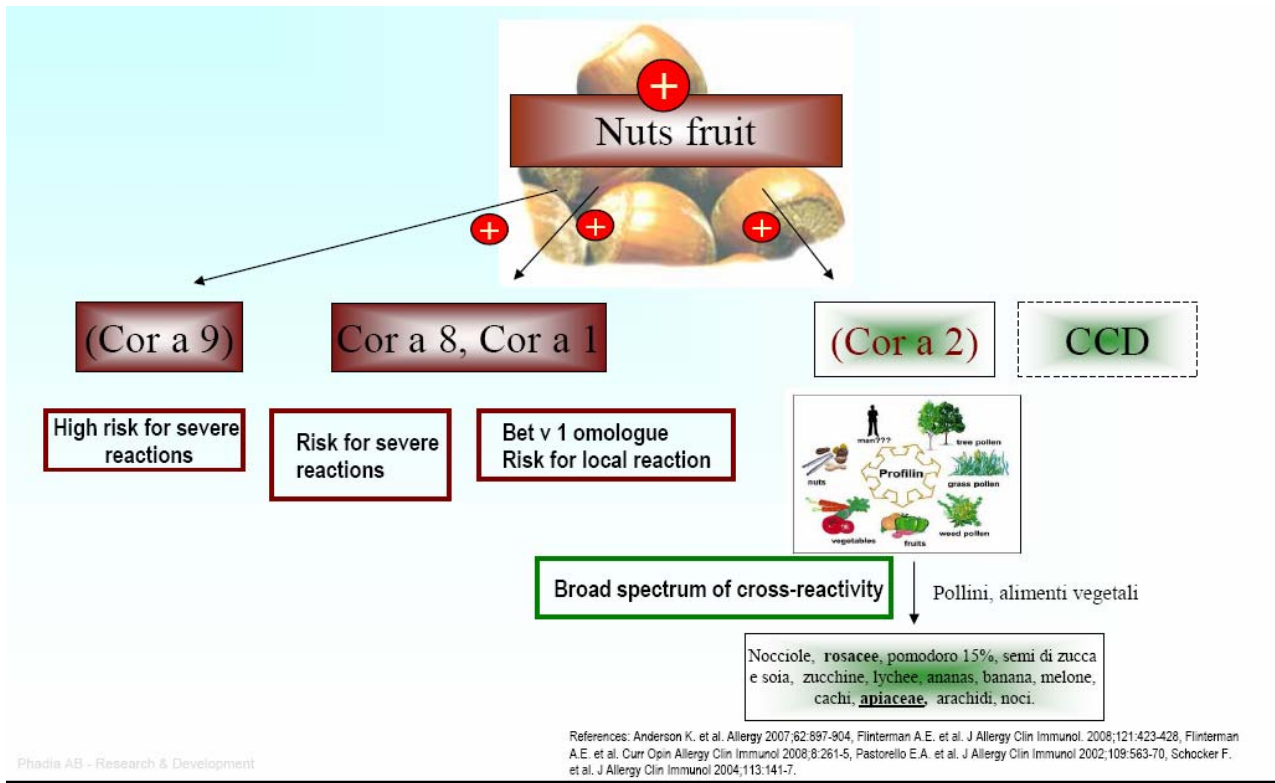


Fig 11 - Algoritmo diagnostico in caso di allergia alla nocciola da www.phadia.it

Bibliografia

18. Witke W The role of profilin complexes in cell motility and other cellular processes. *Trends Cell Biol.* 2004 Aug;14(8):461-9.
19. Jankiewicz A, Baltes W, Bögl KW, Dehne LI, Jamin A, Hoffmann A, et al. Influence of food processing on the immunochemical stability of celery allergens. *J Sci Food Agric* 1997;75:359-70.24
20. Jankiewicz A, Baltes W, Bögl KW, Dehne LI, Jamin A, Hoffmann A, et al. In vitro study of the gastrointestinal stability of celery allergens. *Food Agric Immunol* 1997;9:203-17.
21. Mari A. Multiple pollen sensitization: a molecular approach to the diagnosis *Int Arch Allergy Immunol.* 2001;125:57–65
22. Mari A Ballmer-Weber BK, Vieths S The oral allergy syndrome: improved diagnostic and treatment methods. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005;5:267–73
23. Egger M, Mutschlechner S, Wopfner N, et al Pollen-food syndromes associated with weed pollinosis: an update from the molecular point of view. *Allergy* 2006; 61: 461–476
24. Heiss S, Fischer S, Müller WD, Weber B, Hirschwehr R, Spitzauer S, Kraft D, Valenta R. Identification of a 60 kd cross-reactive allergen in pollen and plant-derived food. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98(5 Pt 1):938-47
25. Wopfner N, Dissertori O, Ferreira F et al Calcium-binding proteins and their role in allergic diseases *Immunol Allergy Clin North Am.* 2007;27:29
26. Lombardero M, Garcia-Selles FJ, Polo F et al Prevalence of sensitization to Artemisia allergens Art v 1, Art v 3 and Art v 60 kDa. Cross-reactivity among Art v 3 and other relevant lipid-transfer protein allergens *Clin Exp Allergy* 2004; 34:1415–142114
27. Radauer C, Bublin M, Wagner S, et al Allergens are distributed into few protein families and possess a restricted number of biochemical functions. *J Allergy Clin Immunol JACI* 2008;121:847–52
28. Fernández-Rivas M The place of lipid transfer proteins (LTP) in the cross-reactivity of plant foods *Revue française d'allergologie* 2009;49 : 433–436.