



Capítulo 1

Propiedades moleculares de los alérgenos

Molecular properties of allergens

Miguel Alejandro Ramírez-Rodríguez, Benjamín García-Ramírez, Adela Rodríguez-Romero*

RESUMEN

Este capítulo es una amplia revisión de los alérgenos y la alérgenicidad desde el punto de vista bioquímico e inmunológico, destaca su conocimiento con relación a la relevancia clínica. Los autores describen la función biológica, la estructura bioquímica, la correlación bioquímica-clínica y el fundamento de reactividad cruzada de los alérgenos que han demostrado ser los principales causantes de las enfermedades alérgicas de los pacientes a nivel mundial.

INTRODUCCIÓN

Se ha identificado una amplia gama de alérgenos a lo largo de los años, por lo que ha sido necesario clasificarlos. Este proceso se puede realizar considerando la fuente de origen, el tipo de alergia que desencadena su función biológica, y su estructura, entre otros. Independientemente de su origen, la mayoría de los alérgenos se pueden agrupar en cuatro familias prominentes, que son las superfamilias de las prolaminas, las proteínas mano EF, las tropomiosinas y las profilinas. Otros grupos importantes de alérgenos se pueden agrupar en las superfamilias de las cupinas, de las proteínas CAP, expansinas, lipocalinas, taumatinas, proteínas relacionadas con la patogénesis (PRP), enzimas, albúminas séricas, proteínas tipo Ole e 1, entre otras.

Varias de estas familias de alérgenos son exclusivas de un solo reino, como es el caso de las prolaminas, cupinas, profilinas y expansinas que son alérgenos de plantas; y las tropomiosinas, lipocalinas y caseínas que son exclusivas del reino animal. Sin embargo, existen familias con miembros alérgenicós en múltiples reinos como la superfamilia mano EF, enzimas, albúminas séricas, lectinas, proteínas tipo Ole e 1, y defensinas. En esta revisión se describen las familias y grupos más importantes de alérgenos en la naturaleza, independientemente de su origen.

* Autor corresponsal.

GENERALIDADES: PREGUNTAS Y RESPUESTAS ACERCA DE LA ALÉRGENICIDAD

1. ¿Qué es la alérgenicidad desde el punto de vista molecular?

En el contexto de la alergia, la alérgenicidad se define como la propiedad que posee una molécula alérgénica para inducir una respuesta inmunológica tipo 2, con

Citar como: Ramírez-Rodríguez MA, García-Ramírez B, Rodríguez-Romero A. Capítulo 1. Propiedades moleculares de los alérgenos. *Alergia Asma Inmunol Pediatr.* 2022; 31 (s1): s18-s41. <https://dx.doi.org/10.35366/108837>

la concomitante producción de anticuerpos IgE específicos. También se define como la sensibilización de un individuo por una molécula que tiene el potencial de volverse clínicamente relevante. La presencia en suero de IgE específica contra el alérgeno resulta en la inducción de reacciones clínicas en presencia de éste. La **alergenicidad de una molécula proteica está determinada**, en parte, **por su estructura** y por la presencia de carbohidratos.

2. ¿Qué es un determinante de alergenicidad?

Existen diversos determinantes o propiedades que contribuyen al fenómeno de alergenicidad. Los alérgenos más comunes que producen hipersensibilidad de tipo 1 son proteínas y/o glicoproteínas. Por lo tanto, bajo este argumento, **un determinante de alergenicidad es la estructura primaria y terciaria de una proteína** así como sus características bioquímicas. Si se comparan, por ejemplo, las secuencias de aminoácidos entre proteínas alérgicas y no alérgicas, se podría en principio determinar la alergenicidad. Por otra parte, gracias a las técnicas estructurales y a la bioinformática se conocen las estructuras tridimensionales de un número cada vez más grande de alérgenos. **El conocimiento de las estructuras primaria y terciaria permite explicar reactividad cruzada** entre proteínas homólogas de diversas fuentes.¹

También se ha indicado la presencia de motivos estructurales conservados en la superficie de proteínas alérgicas. Por otra parte, la estructura cuaternaria o la oligomerización influye también en la alergenicidad, ya que facilita el entrecruzamiento de los receptores de IgE (FcεRI) con la concomitante desgranulación de las células efectoras (célula cebada y basófilos).²

La actividad biológica, o la función que desempeñan los alérgenos es otro factor que debe ser tomado en cuenta; por ejemplo, algunos presentan actividad de proteasas, otros son inhibidores de enzimas, proteínas de unión a calcio o a actina, transportadores de lípidos, etc. Algunas de **estas actividades biológicas contribuyen a la alergenicidad**, ya sea porque degradan moléculas en la superficie celular, como receptores, y los fragmentos solubles pueden estar involucrados en la regulación de las IgE.³

Por otra parte, **la estabilidad térmica y la resistencia a proteasas son otros factores determinantes de la alergenicidad**, ya que permiten que un alérgeno resista condiciones como calentamiento (preparación de alimentos) o de las proteasas en el tracto digestivo. Por último, también es importante considerar qué factores del individuo alérgico contribuyen a su respuesta a los alérgenos.

3. ¿Qué es un alérgeno y cómo se denomina?

En general, desde un punto de vista amplio, **un alérgeno se define como cualquier molécula que estimula la producción de anticuerpos del tipo IgE**. Los alérgenos pueden ser moléculas proteicas; sin embargo, algunos compuestos de menor peso molecular, como antibióticos y otros compuestos farmacológicos, también pueden causar alergias. Se ha propuesto que estas moléculas se unen covalentemente a proteínas acarreadoras, pero esto no ha sido demostrado en todos los casos de manera convincente.

Es importante mencionar qué proteínas pertenecientes a una familia de alérgenos pueden mostrar diferente reactividad cruzada con IgE. Recientemente Caraballo y colaboradores establecieron que existen **limitaciones en la clasificación de alérgenos como “mayores” y “menores”, que esencialmente considera su frecuencia de unión a IgE**. Estos investigadores se basan en la descripción de una fuerte actividad alérgica en moléculas con baja frecuencia de unión a IgE, que activan

mecanismos inflamatorios no mediados por IgE. Por tanto, sugieren realizar las modificaciones pertinentes y esbozar una forma diferente de interpretar la unión de los alérgenos a las IgE.⁴ Por consiguiente, en este documento se evitará el uso del término alérgeno mayor o menor.

El Subcomité de nomenclatura de alérgenos de la OMS/IUIS estableció un sistema de nomenclatura para los alérgenos que causan alergias mediadas por IgE. Este sistema consiste en designar al alérgeno de acuerdo con el nombre científico de la fuente de donde proviene y se compone de las tres primeras letras del género, un espacio; la primera letra del nombre de la especie, un espacio y un número arábigo. En el caso de que los nombres de dos especies tengan designaciones idénticas, se discriminan entre sí agregando una o más letras (según sea necesario) a la designación de cada especie (www.allergen.org).⁵

4. ¿Cuáles son las fuentes alérgicas de mayor relevancia para la sensibilización del paciente con alergia?

Las fuentes más relevantes de alérgenos son aquellas que son dispersadas por el aire como los granos de polen de árboles, de malezas, de pastos. Otras fuentes relevantes son las heces de los ácaros y cucarachas, las esporas de hongos, la caspa de animales domésticos, como perros y gatos, el látex y el veneno de insectos. También son importantes fuentes de alérgenos los alimentos vegetales, las semillas, alimentos de origen marino, carne, huevo y leche.⁶ Por consiguiente, en este documento *se describirán dichas fuentes alérgicas y el abordaje dependiendo del escenario clínico.*

5. ¿Cuáles son las propiedades funcionales de las proteínas alérgicas?

En general, los estudios estructurales y funcionales han demostrado que los alérgenos proteicos *tienen diversas funciones biológicas e incluyen enzimas, proteínas estructurales, proteínas que unen diferentes ligandos, inhibidores de enzimas y algunos con función desconocida.* Algunas características intrínsecas de los alérgenos, como la resistencia al calor, pH o degradación enzimática, son importantes para provocar respuestas de anticuerpos IgE, especialmente en el caso de los alérgenos alimentarios.⁶

6. ¿Qué es un epítopo y un parátopo?

En las moléculas antigénicas existen *regiones que son reconocidas por los receptores del sistema inmunológico*, ya que activan las cascadas de señalización que terminan por inducir la respuesta inmunológica. Estas regiones antigénicas se les denomina epítomos (o determinantes antigénicos).

Para poder unirse a un antígeno los anticuerpos con gran selectividad requieren de una región que interactúe fuertemente con el epítopo y se una en un mecanismo tipo llave-cerradura; a esta región se le conoce como *parátopo*. El parátopo está formado por las *Complementary Determining Regions* (CDR) de la cadena pesada y ligera en la región variable de los anticuerpos.

7. ¿Qué es un panalérgeno?

Es una *proteína alérgica que está presente en muchas fuentes*, es decir, es ubi- cua y por lo general está altamente conservada, con una secuencia de aminoácidos con alta identidad y una estructura tridimensional similar. Esto implica que son alérgenos que han cambiado poco durante la evolución. Dadas sus características *presentan reactividad cruzada.*⁷

8. ¿Qué es la reactividad cruzada desde el punto de vista molecular?

Reactividad cruzada se refiere a la unión de anticuerpos a diversas moléculas que presenten características estructurales similares. Ésta ocurre cuando las proteínas de una fuente alérgica comparten características estructurales con las de otra fuente o sustancia. Por ejemplo, una persona alérgica a un alimento o polen puede tener pruebas de alergia positivas a otros alimentos con proteínas similares.

Un marcador importante de alergia al polen de árboles es Bet v 1, considerado un marcador para sensibilización primaria al abedul (*Betula verrucosa*), y que a menudo está asociado con alergias a frutos y vegetales crudos. En general, se presenta cuando la identidad de secuencias entre los alérgenos es mayor de 50%, lo que implica que las zonas o parches en la superficie de la proteína puedan ser muy semejantes o idénticos.

FAMILIAS DE ALERGENOS

En este documento se describen las familias de proteínas alérgicas de acuerdo con el número de alérgenos descritos a la fecha y se clasifican según su estructura y actividad.

A. Superfamilia de las prolaminas

Fuente: únicamente reino vegetal.

Características bioquímicas: las prolaminas son proteínas de bajo peso molecular, ricas en hélices α que poseen una estructura terciaria estabilizada por cuatro puentes disulfuro, que les confieren una gran estabilidad.

Relevancia clínica: esta familia se considera la más importante en alergia a alimentos de origen vegetal. Originalmente el nombre abarcaba a las proteínas de almacenamiento más importantes en cereales que son ricas en prolina y glutamina, actualmente esta familia abarca una amplia gama de alérgenos más allá de los cereales como las albúminas 2S, las proteínas no específicas que transfieren lípidos (nsLTPs, del inglés *Non-specific Lipid Transfer Proteins*) y los inhibidores de α -amilasas y proteasas; adicionalmente, está la proteína hidrofóbica de soja, Gly m 1.^{8,9}

A.1. Albúminas 2S

Características bioquímicas: las albúminas 2S son proteínas de almacenamiento que constan usualmente de dos cadenas polipeptídicas de 8-10 y 3-4 kDa. Éstas son ricas en hélices α , forman un heterodímero unido por dos puentes disulfuro; adicionalmente, la subunidad mayor posee dos puentes disulfuro intracatenarios.

Relevancia clínica: estas proteínas son particularmente abundantes en semillas, en especial en nueces, por lo que son de los alérgenos más importantes en este tipo de alimentos, como son Ber e 1 de la nuez de Brasil, Jur r 1 de la nuez de Castilla, Ses i 1 y Ses i 2 del sésamo o ajonjolí, Ara h2, Ara h 6 (Figura 1A), Ara h 7 del cacahuate y Gly m 8 de la soja.

Correlación bioquímica-clínica: debido a su estructura compacta con gran contenido de puentes disulfuro, los miembros de esta familia han demostrado ser estables a altas temperaturas, bajos en pH y resistentes a proteasas, por lo que son alérgenos alimenticios con gran importancia clínica.

Reactividad cruzada: las albúminas 2S poseen una identidad de secuencia limitada entre sus distintos miembros, lo que limita las posibilidades de reactividad cruzada; sólo se ha reportado reactividad cruzada entre los miembros más homólogos de la familia, como ejemplo están Sin a 1 de la mostaza y Bra n 1 de la canola.^{6,10,11}

A.2. Proteínas de transferencia de lípidos no-específicas (nsLTPs)

Función biológica: estas proteínas presentan una cavidad hidrofóbica que actúa como sitio de unión para lípidos y moléculas hidrofóbicas de distinta índole, lo que les permite cumplir con las diversas funciones en las que están implicadas, desde biogénesis de membrana hasta mecanismos inmunes de las plantas, siendo una de las familias de proteínas relacionadas con la patogénesis (PR-14).

Características bioquímicas: las nsLTPs poseen una estructura globular constituida por hélices α , que se estabiliza mediante cuatro puentes disulfuro. Las nsLTPs se clasifican de acuerdo con su masa molecular en dos subgrupos nsLTP1 y nsLTP2, con aproximadamente 9 y 7 kDa respectivamente y han sido descritas como alérgenos, particularmente las nsLTP1.

Relevancia clínica: como ejemplos de esta familia están Pru p 3 (Figura 1B) del durazno y Pru av 3 de la cereza, que son los alérgenos clínicamente más relevantes en alergia a estos frutos. Sin embargo, esta familia de alérgenos se ha encontrado también en nueces, vegetales y látex, como son los Hev b 12 del látex de *Hevea brasiliensis*, Ara h 9 del cacahuete y Zea m 14 del maíz.

Correlación bioquímica-clínica: esta familia de proteínas se caracteriza por su gran estabilidad a bajos valores de pH, altas temperaturas y su resistencia a la degradación por proteasas debido a los cuatro puentes disulfuro que las estabilizan y sus tamaños compactos, por lo que son alérgenos alimenticios importantes. Se ha denominado como "síndrome LTP" al conjunto de signos y síntomas que presentan aquellos pacientes (predominantemente habitantes de la zona del Mediterráneo) tras la ingesta de alimentos vegetales y en quienes se demuestra perfil de sensibilización positivo para nsLTP. Las reacciones pueden ser desde leves hasta muy graves y la estabilidad de los alérgenos limita que sean tolerados a pesar de ser sometidos a procesamiento a altas temperaturas (horneado o cocido). Característicamente se identifican las cáscaras de las frutas rosáceas.

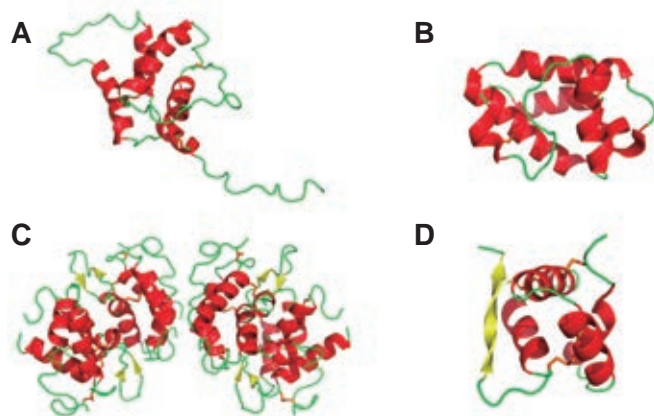


Figura 1: Diagramas de listón que ilustran los elementos de estructura secundaria de alérgenos de la superfamilia de las prolaminas. Estos alérgenos se caracterizan por constar de dos cadenas polipeptídicas y tener varios puentes disulfuro que los hacen estables a la temperatura, bajos pHs y resistencia a proteasas. En rojo se muestran las alfa-hélices características de estos alérgenos, en naranja los puentes disulfuro presentes en todos ellos, en amarillo segmentos de hebras beta, que son menos abundantes en este tipo de alérgenos y en verde los conectores entre elementos de estructura secundaria. Entre paréntesis se indica el código de cuatro letras de la estructura depositada en el banco de datos de proteínas (Protein Data Bank). **A)** Aha h 6 (albúmina 2S del cacahuete) (PDB 1W2Q); **B)** Pru p 3 (proteína de transferencia de lípidos del durazno) (PDB; 2B5S); **C)** Tri a 28 (inhibidor de amilasa del trigo dimérico) (PDB 1HYP); **D)** Gly m 1 (proteína hidrofóbica de la soja, parecida a las proteínas de transferencia de lípidos).

Reactividad cruzada: a pesar de ser consideradas panalérgenos, las nsLTPs de distintas fuentes alérgicas no siempre presentan reactividad cruzada; por ejemplo, se han encontrado nsLTPs en polen de las ambrosias (alérgeno Amb a 6), pero su secuencia posee baja identidad con otras nsLTPs de alimentos, lo que limitaría la reactividad cruzada entre éstos.^{12,13} Debido a que se ha reportado reactividad cruzada entre los distintos miembros de las nsLTPs, se ha planteado el uso de Pru p 3 para fines diagnósticos y terapéuticos, ya que éste ha demostrado su reactividad cruzada con las nsLTPs de alimentos como la manzana, maíz, maní y cebolla. No obstante, Pru p 3 posee reactividad cruzada limitada con nsLTPs de polen, lo que limitaría su aplicación diagnóstica y terapéutica para nsLTPs de estas fuentes.¹⁴

A.3. Inhibidores de α -amilasas y proteasas

Función biológica: también conocidos como inhibidores bifuncionales, son proteínas con la capacidad de inhibir α -amilasas y proteasas tipo tripsina de patógenos que atacan a las plantas, por lo que pertenecen a las proteínas relacionadas con la patogenicidad PRs (*pathogenesis-related*).

Características bioquímicas: estas proteínas poseen entre 120 y 160 residuos de aminoácidos con cuatro puentes disulfuro y son ricas en hélices α , se pueden encontrar en monómeros, dímeros y tetrameros.

Relevancia clínica: estos alérgenos son responsables de alergia alimenticia a cereales como el trigo y la cebada, aunque también pueden ser aeroalérgenos ocupacionales, como ocurre en el asma de panaderos inducida por alergia a la harina de trigo. Como ejemplos de estos alérgenos están Tri a 15, Tri a 28 (*Figura 1C*), Tri a 29, Tri a 30, Tri a 40 del trigo, Hor v 15 en la cebada y Sec c 38 del centeno.

Correlación bioquímica-clínica: debido a su estructura compacta y a la presencia de un gran número de puentes disulfuro, estas proteínas son muy estables a temperaturas altas, pH bajo y a la degradación por proteasas, lo que las vuelve alérgenos alimenticios clínicamente relevantes.^{6,8,15}

A.4. Prolaminas de cereales o proteínas de almacenamiento

Características bioquímicas: las prolaminas son un grupo heterogéneo de proteínas, se localizan exclusivamente en las semillas y constituyen la mayor parte del contenido proteico en especies tales como el trigo, maíz y cebada, siendo particularmente solubles en mezclas alcohol-agua. Las gliadinas poseen una secuencia N-terminal corta, seguida de un dominio rico en prolina y glutamina, de ahí el nombre de estas proteínas, y finalmente un dominio C-terminal rico en cisteínas. Las LMW, subunidades de glutenina, poseen una estructura similar a las gliadinas, pero con una cisteína en la región N-terminal, las HMW subunidades de gliadinas poseen una región extensa repetitiva rica en prolina y glutamina, flaqueada por dominios con cisteínas capaces de formar enlaces disulfuro inter e intracatenarios llevando a la oligomerización.

Relevancia clínica: sólo se han identificado prolaminas alérgicas en el trigo; éstas se pueden clasificar en dos grandes grupos, las gliadinas monoméricas y las gluteninas poliméricas. Éstas a su vez se pueden subdividir en α , δ , ω -gliadinas y LMW (*Low Molecular Weight*) y HMW (*High Molecular Weight*) subunidades de gluteninas, de las cuales se han identificado alérgenos en todos los grupos excepto ω -gliadinas.

Correlación bioquímica-clínica: de esta familia se han identificado los alérgenos Tri a 20 (γ -gliadina), Tri a 21 (α -gliadina), Tri a 26 (HMW subunidad de glutenina), Tri a 36 (LMW subunidad de glutenina) del trigo implicados en dermatitis atópica inducida por trigo y anafilaxia inducida por ejercicio, donde Tri a 36 muestra resistencia térmica, los fragmentos producto de su proteólisis siguen siendo alérgicos y muestran reactividad cruzada con gluteninas de otros cereales.^{6,15,16}

A.5. Proteína hidrofóbica de soya (Gly m 1)

Características bioquímicas: Gly m 1 es una proteína de la soya que presenta dos isoformas de 42 y 39 residuos de aminoácidos respectivamente; posee un manojito de hélices alfa con cuatro puentes disulfuro intracatenarios, parecida a las nsLTPs, y una hebra beta en el C-terminal (*Figura 1D*); es rica en residuos hidrofóbicos, de ahí su nombre, y carece de metionina, triptófano, fenilalanina, lisina e histidina.

Relevancia clínica: su estructura implica que también es una proteína termoestable, resistente a pH bajos y proteasas, volviéndola un alérgeno alimenticio clínicamente relevante, además de ser uno de los alérgenos más relevantes en el asma ocupacional a la soya.

Reactividad cruzada: esta proteína se localiza en la cáscara de la semilla de soya y no ha mostrado reactividad cruzada con otras proteínas, su función y actividad aún son desconocidas.^{17,18}

B. Superfamilia de las cupinas

Características bioquímicas: la superfamilia de las cupinas abarca las glicoproteínas que poseen un dominio con plegamiento tipo barril β y dos motivos conservados que pueden unir metales y toman su nombre del latín *cupa* (barril). Estas proteínas se clasifican en cupinas de dominio único y bicupinas, que como sus nombres indican, poseen uno y dos dominios tipo cupina, respectivamente. Las bicupinas incluyen las proteínas de almacenamiento en plantas conocidas como globulinas, las que a su vez se clasifican, según su coeficiente de sedimentación, en globulinas tipo vicilina 7S o vicilinas y globulinas tipo legumina 11S o leguminas.^{8,15}

Las globulinas 7S y 11S presentan una baja identidad de secuencia (35-45%); sin embargo, muestran una estructura terciaria muy similar.⁹

B.1. Vicilinas

Características bioquímicas: son proteínas de entre 40 y 80 kDa con un arreglo trimétrico con forma triangular estabilizado por interacciones no covalentes, carecen de puentes disulfuro. Poseen dos dominios tipo cupina, uno N-terminal y uno C-terminal, que interactúan entre sí formando el núcleo de la proteína, el cual está rodeado por hélices α y asas flexibles; además, suelen poseer una o dos glicosilaciones en su dominio tipo cupina del extremo C-terminal.

Correlación bioquímica-clínica: este tipo de proteínas se caracterizan por formar agregados tras calentarse, donde se pierde parte de las hélices α , pero el dominio tipo cupina conserva su estructura; además, las glicosilaciones de la proteína sufren cambios como consecuencia de la reacción de Maillard al calentarse, por lo que los pacientes pueden presentar reacciones clínicas graves aun al ser cocinados (asados, rostizados, fritos, horneados).

Relevancia clínica: se han reportado epítomos lineales de reconocimiento de IgE y son resistentes a la acción de proteasas, lo que las vuelve alérgenos alimenticios clínicamente relevantes. El alérgeno más estudiado de esta familia es Ara h 1 (cacahuete), que es responsable de la mayor parte de las reacciones anafilácticas fatales reportadas para alimentos de plantas, donde se encontró que las glicosilaciones en esta proteína eran más alérgicas tras la reacción de Maillard, consecuencia del tostado del cacahuete. Otros alérgenos de esta familia son Gly m 5 de la soya (*Figura 2A*), Jug r 2 de la nuez de Castilla, Ana o 1 de la nuez de la India, Cor a 11 e la avellana y Ses i 3 del ajonjolí.

Reactividad cruzada: debido a su estructura conservada puede esperarse reactividad cruzada entre vicilinas como esta reportado para Ara h 1 con Len c 1 de la lenteja y Pis s 1 de la arveja.^{6,8,15,19}

B.2. Leguminas

Características bioquímicas: son proteínas hexaméricas donde cada subunidad consta de una cadena polipeptídica ácida diferente de entre 30 y 40 kDa, unida mediante un puente disulfuro a una cadena aminoacídica básica de alrededor de 20 kDa. Varias subunidades se asocian formando un hexámero de alrededor de 360 kDa mediante interacciones no covalentes; este grupo de globulinas carece de glicosilaciones. Su estructura consta de un dominio tipo cupina en cada cadena polipeptídica, por lo que la subunidad posee dos dominios tipo cupina que interactúan entre sí, y asas flexibles con hélices α a su alrededor, en un arreglo muy parecido al de la vicilinas, con un puente disulfuro entre una de las asas flexibles de cada cadena aminoacídica.

Correlación bioquímica-clínica: las leguminas forman agregados tras su calentamiento, pero sus dominios cupina se mantienen intactos; además, este tipo de proteínas al tratarse con proteasas conservan su estructura cuaternaria, sufren cortes en la cadena ácida y conservan intacta la cadena básica. Lo anterior conlleva a que los epítomos IgE de la proteína se conserven intactos tras los procesos de cocción y digestión, como consecuencia las leguminas son alérgenos alimenticios clínicamente relevantes. Ejemplos de leguminas alérgicas son Ara h 3 del cacahuate, Gly m 6 de la soya (*Figura 2B*), Act d 12 del kiwi, Ana o 2 de la nuez de la India y Cor a 9 de la avellana.

Reactividad cruzada: se ha reportado reactividad cruzada entre Sin a 2 de la mostaza y Cor a 9, Pis v 2 del pistacho, Jug r 4 de la nuez de Castilla, Pru du 6 de la almendra y Ara h 3.^{6,8,15,19}

C. Familia de las profilinas

Función biológica: las profilinas son proteínas que están involucradas en los procesos de motilidad celular a través de la regulación de la polimerización del microfilamento de actina. Además, estas proteínas tienen la capacidad de unir una amplia variedad de moléculas y se ha reportado que pueden estar presentes en más de 50 vías de señalización.²⁰

Características bioquímicas: el peso molecular de las profilinas es de alrededor de 12 a 15 kDa y entre los organismos del mismo reino presentan un porcentaje de identidad en secuencia de aminoácidos cercano a 75%. Desde el punto de vista estructural, la profilina está compuesta por tres α -hélices y siete hebras β antiparalelas formando una lámina β , estos elementos están conectados con giros beta y asas de tamaños similares (*Figura 3A*).²¹ La termoestabilidad así como la estabilidad ante proteasas de las profilinas

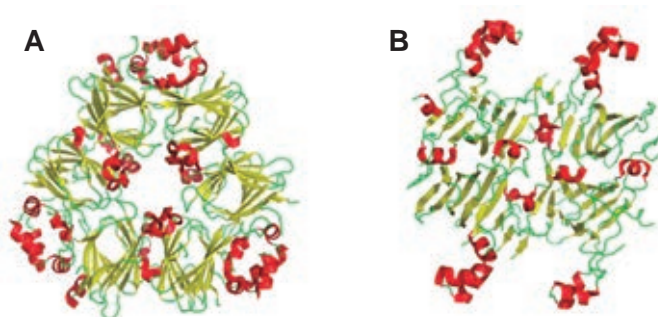


Figura 2: Diagramas de listón que ilustran elementos de estructura secundaria de dos alérgenos de la familia de las cupinas, que son alérgenos clínicamente relevantes. **A)** Gly m 5 (arreglo trimérico de la vicilina de la soya) (PDB 1IPJ); **B)** arreglo hexamérico de la legumina de la soya (PDB 1OD5). Cada subunidad consta de una cadena polipeptídica de más de 30 kDa. Los colores de elementos de estructura secundaria son los mismos descritos en la *Figura 1*.

han sido reportadas como bajas, debido probablemente a la ausencia de puentes disulfuro que las estabilicen. Mares-Mejía y colaboradores generaron una IgE murina (2F5) específica para la profilina de *Hevea brasiliensis* (Hev b 8), a la cual se le determinó un alta constante de asociación ($K_a = 7.7 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$), utilizando interferometría de biocapa. Cuando se probó la IgE 2F5 con la profilina de maíz (*Zea m 12*) no hubo reconocimiento, lo cual se explicó con base en la diferencia en la composición de aminoácidos y en la distribución de cargas en la región de reconocimiento para Hev b 8, que corresponde a las hélices de los extremos amino y carboxilo terminales.²

Correlación bioquímica-clínica: cabe mencionar que esta proteína ha sido asociada al síndrome de alergia oral, el cual se presenta cuando los pacientes sensibilizados al polen se exponen a alérgenos similares en alimentos frescos.²²

Reactividad cruzada: las profilinas se han definido como panalérgenos debido a su extensa distribución en las células eucariotas. Estas proteínas se encuentran en el polen de plantas monocotiledóneas y dicotiledóneas, alimentos vegetales y el látex de hevea.^{9,22-24} Debido a que las profilinas presentan una alta identidad en su estructura primaria y en su plegamiento, pueden generar fenómenos de reactividad cruzada.

D. Proteínas de unión a calcio. Superfamilia mano EF

Función biológica: este grupo heterogéneo de proteínas se caracterizan por poseer un dominio mano EF, con la capacidad de unir Ca^{2+} . Este dominio consiste en dos hélices alfas unidas un asa flexible. Se pueden encontrar varias familias de alérgenos dentro de este grupo como son las polcalcinas en plantas y parvalbúminas en peces y anfibios.⁶ Otras proteínas alérgicas que unen el ion Ca^{2+} se han identificado además en ácaros, cucarachas, ganado, y en alimentos.

D.1. Polcalcinas

Función biológica: la función de estas proteínas aún es desconocida, aunque se ha sugerido que desempeñan un papel importante en la extensión o crecimiento de los tubos de polen y en la regulación de los niveles de calcio intracelular. Se ha podido determinar que individuos con riesgo elevado de asma, pueden presentar una alta sensibilización a polcalcinas, las cuales se han identificado exclusivamente en polen de árboles, pastos y malezas. No se han identificado polcalcinas en otras fuentes.

Características bioquímicas: tienen una masa molecular de 8 a 10 kDa y representan el grupo más grande de proteínas que se unen al calcio. La polcalcinas se pueden encontrar en forma monomérica, como Bet v 4, o dimérica como Phl p 7 del pasto Timothy que causa la "fiebre de heno" o Che a 3 (quenopodio o epazote). Se ha descrito también que Bet v 4 puede formar dímeros reversibles y oligómeros en función de la temperatura.²⁵ Estructuralmente estas proteínas presentan un plegamiento hélice alfa-asa-hélice alfa (motivo mano EF) que cuando coordina calcio sufre un cambio conformacional y la estabiliza, incrementando así sus interacciones con las IgE. Existen dos conformaciones estructurales para estas proteínas, la forma cerrada (apo), que es libre de calcio, y la forma abierta que une calcio (holo). Estas proteínas pueden presentar de dos a cuatro motivos de mano EF. Entre las que presentan dos dominios de unión a Ca^{2+} , se encuentran Aln g 4 (aliso, sauco o álamo), Amb a 9 (*ragweed*, plantas del género ambrosia) y Bet v 4 (abedul). Las polcalcinas que presentan tres dominios son Amb a 10 y Bet v 3 y entre las de cuatro dominios están Jun o 4 de junípero y Ole e 8 del olivo.²⁶

Correlación bioquímica-clínica: al igual que las profilinas, las polcalcinas pueden causar sensibilizaciones múltiples contra fuentes alérgicas no relacionadas en pruebas cutáneas, así como en pruebas de IgE específica con extractos de alérgenos. La estructura dimérica de Phl p 7 (*Figura 3B*) presenta una capacidad incrementada para unirse a las

IgE, probablemente porque exponen el mismo epítipo de manera simultánea y dos moléculas de IgE podrían unirse en su superficie.⁷

Relevancia clínica: su prevalencia es de 5-10% en pacientes alérgicos al polen.⁷ Sin embargo, la sensibilización cambia de acuerdo con la población en estudio. La polcalcina Phl p 7 del heno es el panalergeno más importante y puede usarse como marcador para identificar reactividades cruzadas a polen. En la base de datos Allergome (www.allergome.org) hay reportadas a la fecha 67 polcalcinas, algunas de las cuales son isoformas; esto es, el mismo alergeno con algunos aminoácidos diferentes, por ejemplo, Bet v 4 y Bet v 4.0101.

Reactividad cruzada: debido a su distribución ubicua y sus altos niveles de reactividad cruzada se les considera panalergen. Las polcalcinas son alergen de reactividad cruzada que presentan una prevalencia de 5-10% en pacientes alérgicos al polen; sin embargo, la sensibilización cambia de acuerdo con la población en estudio.⁷

D.2. Parvalbúminas

Función biológica: en general, la parvalbúmina se encuentra en el tejido muscular de todos los vertebrados que la utilizan como regulador de calcio, participan en la relajación muscular. Cuando los músculos se contraen rápidamente contienen grandes cantidades de parvalbúmina. Los peces también tienen tejido muscular rojo de contracción lenta con niveles bajos de parvalbúminas. La distribución de las fibras musculares son blancas y oscuras, y por lo tanto, el contenido de parvalbúmina puede variar mucho entre diferentes especies de peces (*Figura 3C*). Esta proteína se reportó por vez primera en el calamar, pero se encuentra en el tejido muscular de vertebrados y en varias especies de ranas y peces como Sal s 1 del salmón. La proteína tiene una función en la amortiguación del calcio y probablemente participa en la relajación muscular. Una vez que se elimina el calcio unido, la alergenidad de la proteína disminuye; esto es, en ausencia de calcio, los epítopos conformacionales se pierden.²⁷

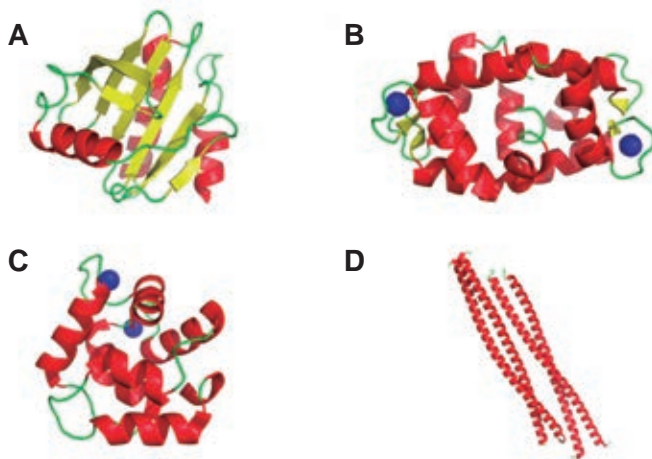


Figura 3: Diagramas de listón que ilustran elementos de estructura secundaria de alergen de la familia de las profilinas, que son proteínas que unen una gran variedad de ligandos, proteínas de unión a calcio de la superfamilia de mano EF y tropomiosina. **A)** Hev b 8 (profilina de árbol del hule) (PDB 5FDS), debido a su plegamiento similar las profilinas están involucradas en fenómenos de reactividad cruzada y se les considera panalergen; **B)** estructura dimérica de Phl p 7 (polcalcina del heno que se usa como marcador para identificar reactividad cruzada a pólenes y une calcio) (PDB 1K9U); **C)** parvalbúmina del pez *Mustelus griseus* (PDB 5ZGM), que es una especie de tiburón pequeño; **D)** tropomiosina constituida por un par de hélices enrolladas. Estas proteínas se caracterizan por contener varios epítopos de reconocimiento a IgE. Los colores de elementos de estructura secundaria son los mismos descritos en la *Figura 1* y los iones de calcio se muestran en azul.

La parvalbúmina del arenque presenta niveles de esta proteína que son aproximadamente el doble que en el bacalao o el salmón. El atún, que tiene tejido muscular predominantemente rojo, presenta niveles muy bajos de esta proteína.²⁸⁻³⁰

Características bioquímicas: la parvalbúmina es un alérgeno principal en el pescado, tiene una masa molecular de 12 kDa y su estructura primaria consiste en 108-109 aminoácidos. Su estructura tridimensional presenta tres motivos de mano EF con dos sitios de unión a iones calcio de alta afinidad.

Correlación bioquímica-clínica: esta proteína se encuentra en el músculo sarcoplasmático de los peces y representa una de las causas más frecuentes de reacciones alérgicas alimentarias graves. Esta proteína está muy conservada en diferentes especies, es muy soluble en agua y es muy resistente a la temperatura, a los agentes desnaturalizantes y a pH extremos.

Relevancia clínica: es especialmente importante en poblaciones en las que el pescado es un componente importante de la alimentación. Se estima que la prevalencia de la alergia al pescado es de 0.1 a 0.3% de la población total en los países industrializados. En varios países se han implementado legislaciones que exigen el etiquetado de los alimentos alérgicos y sus productos cuando se utilizan como ingrediente. Esto incluye todas las especies de pescado en cualquier forma o estado de procesamiento, ya sea hervidos, fritos, secos, salados, fermentados o crudos, y productos como aceites de pescado, gelatina o hidrolizados.

Reactividad cruzada: aunque los alérgenos de la carne no han sido estudiados con detalle, la α -parvalbúmina de músculo fue la primera proteína identificada como alérgeno relevante en la carne de pollo. No obstante, se demostró que las IgE del paciente contra la parvalbúmina de pollo también unían α -parvalbúminas de pavo, vaca, caballo y rana.

E. Albúminas de suero

Función biológica: la palabra albúmina proviene del latín *albūmen* que significa “clara de huevo”. La albúmina es una proteína sérica transportadora de diversas moléculas en organismos vertebrados, y es la proteína más abundante en el plasma.

Características bioquímicas: las albúminas están conformadas por múltiples alfa-hélices y contienen alrededor de 17 puentes de disulfuro intracatenarios que le brindan estabilidad a la estructura. La albumina es una proteína soluble en agua y tiene la capacidad de unir varias moléculas como ácidos grasos, hormonas, metabolitos, cationes como Ca^{2+} , Na^+ y K^+ y fármacos. Las albuminas séricas de mamíferos presentan altas identidades de secuencia, alrededor de 72 a 82% y algunas albúminas llegan a tener de 83 a 88% de identidad con la albumina sérica humana.

Relevancia clínica: las albúminas séricas provienen de la carne y el huevo; sin embargo, también están presentes en la caspa de los animales y es muy probable que el contacto con esta caspa sea la principal causa de alergias. Como ejemplos de albúminas alérgicas relevantes en alimentos están Bos d 6 de la leche de vaca, Sus s 1 del cerdo y Gal d 5 del pollo que está implicado en el síndrome ave-huevo; también se han reportado albúminas alérgicas respiratorias como Fel d 2 del gato y Can f 3 del perro.^{6,31-35} Por otra parte, la albúmina tiene numerosas aplicaciones médicas, en la industria farmacéutica, biología molecular e investigación. Entre las que destacan su empleo como marcador molecular de peso en laboratorios de investigación científica así como estabilizador de vacunas, por lo que se estima que muchas reacciones alérgicas a vacunas son consecuencia de estas proteínas.³²

F. Tropomiosinas

Función biológica: las tropomiosinas son una familia de proteínas presentes en todas las células eucariontes, particularmente en células musculares como parte de los filamentos delgados. Estas proteínas participan en la regulación de la contractibilidad,

y también se encuentran en células no musculares en los microfilamentos, que están involucrados en la morfología celular y la motilidad.

Características bioquímicas: su estructura consiste en un par de hélices α que forman un arreglo helicoidal enrollado (*Figura 3D*), existen múltiples isoformas dependiendo del tejido en el que se encuentre, aunque conservan su estructura típica. Los alérgenos de esta familia de proteínas se caracterizan por poseer cinco epítomos de reconocimiento para IgE, que comprenden los residuos 43-57, 85-105, 133-153, 187-206 y 247-284, respectivamente.

Correlación bioquímica-clínica: debido a su estructura, estas proteínas son termoestables; además al ser sometidas a proteólisis, los fragmentos resultantes conservan los epítomos de reconocimiento IgE, por lo que son alérgenos alimenticios clínicamente relevantes.³⁶⁻⁴⁰

Relevancia clínica: las tropomiosinas se han identificado como alérgenos alimenticios importantes en camarón (Pen i 1 y Pen m 1), langosta (Pan s 1), calamar (Tod p 1) y otros moluscos, aunque también son alérgenos respiratorios relevantes de los ácaros (Der p 10 y Der f 10) y cucarachas (Per a 7 y Bla g 7); incluso se ha identificado el alérgeno Aed a 10 que es una tropomiosina del mosquito de la fiebre amarilla, una de las responsables de la alergia a la picadura de este insecto.

Reactividad cruzada: las tropomiosinas al ser alérgenos con secuencias aminoácidas con gran identidad entre distintas especies, además de ser ubicuas, se les considera una familia de panalérgenos, siendo importantes en la reactividad cruzada en la alergia alimentaria a moluscos.⁴¹⁻⁴³

G. Lipocalinas

Función biológica: esta familia de proteínas posee una gran variedad de funciones que van desde el transporte de moléculas hidrofóbicas hasta la biosíntesis de prostaglandinas. Los distintos miembros de esta familia de alérgenos poseen una homología de secuencia bastante limitada entre ellos, llegando incluso a valores inferiores a 20% de identidad en algunos casos; sin embargo, todas ellas muestran una estructura tridimensional común.

Características bioquímicas: consisten en proteínas extracelulares pequeñas, con menos de 200 aminoácidos, que tienen la capacidad de unirse a moléculas hidrofóbicas pequeñas y receptores de membrana específicos, además de formar complejos con macromoléculas solubles. Su estructura consiste en un barril β constituido por ocho hebras antiparalelas, dejando una cavidad hidrofóbica para la unión de sus respectivos ligandos; poseen gran estabilidad a pH bajos, volviéndolas alérgenos relevantes.

Relevancia clínica: las lipocalinas corresponden al grupo más importante de alérgenos respiratorios de mamíferos. Entre los ejemplos más relevantes de alérgenos de esta familia se encuentran Can f 1, Can f 2, Can f 4 y Can f 6 del perro (*Figura 4A*), Fel d 4 del gato, Equ c 1 del caballo, Mus m 1 del ratón, Bla g 4 de la cucaracha y Bos d 5 que es la β -lactoglobulina en la leche de vaca.

Reactividad cruzada: Equ c 1, Fel d 4 y Mus m 1 muestran reactividad cruzada con Can f 6.^{6,44,45}

H. Superfamilia CAP (proteínas secretoras ricas en cisteínas, antígeno 5 y proteínas relacionadas a la patogenicidad 1)

Función biológica: los alérgenos pertenecientes a la familia de proteínas relacionadas con la patogenicidad (PR) son proteínas producidas por las plantas cuando los patógenos ingresan al hospedero mediante la activación de los genes que las producen. Estas proteínas se inducen como parte de una resistencia sistémica adquirida y sugieren una adaptación a condiciones causadas por estrés biótico.⁴⁶ La superfamilia CAP engloba proteínas ricas en cisteínas, el antígeno 5 y proteínas relacionadas a patogenicidad 1 (PR-1), siendo su nombre las siglas de estas familias de proteínas en inglés. Estas proteínas suelen ser

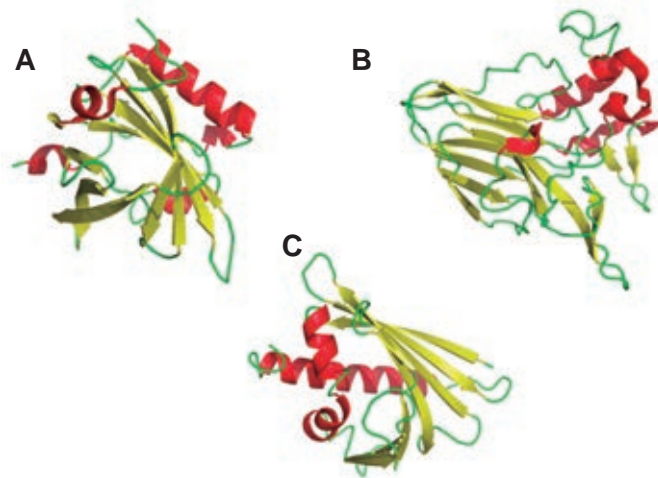


Figura 4: Diagramas de listón que ilustran elementos de estructura secundaria de alérgenos de las familias de las lipocalinas, de las proteínas tipo taumatina (PR5) y de las proteínas PR10. **A)** Can f 6 (lipocalina de perro) (PDB 6NRE), que muestra la clásica forma de caliz que une diversos ligandos; **B)** Pru av 2 (alérgeno importante de la cereza tipo taumatina) (PDB 2ANH); **C)** Bet v 1 (alérgeno importante de *Betula verrucosa*) presenta un núcleo hidrofóbico en forma de V que le permite unir varios ligandos. Los colores de elementos de estructura secundaria son los mismos descritos en la *Figura 1*.

secretadas y poseen funciones tan diversas que van desde transducción de señales hasta acción citotóxica en venenos de reptiles e insectos y función antimicrobiana en plantas.

Características bioquímicas: su estructura consta de un plegamiento α - β - α tipo sándwich con una hoja β central de cuatro hebras β antiparalelas con tres hélices α en la parte superior y una hélice α en la cara inferior, la hoja β está estabilizada por puentes disulfuro, que confieren estabilidad térmica, resistencia a pH extremos y a la proteólisis, por lo que son alérgenos relevantes.

Relevancia clínica: muchos alérgenos del veneno de insectos y reptiles pertenecen a la superfamilia CAP, como son Dol a 5 y Dol m 5, Pol a 5, Pol d 5, Pol e 5, Pol f 5, Pol g 5, Pol m 5, Poly p 5, Poly s 5, Ves p 5, Ves g 5, Ves m 5, Ves p 5, Ves s 5, Ves v 5, Ves vi 5, Vesp c 5 y Vesp m 5 de las avispas. Alérgenos alimenticios y respiratorios de esta familia son las proteínas PR-1 de plantas como son Cuc m 3 del melón, Cyn d 24 de la grama y Art v 2 de la artemisa^{6,47} (*Cap 5, Figura 1C*).

I. Proteínas PR5 (proteínas relacionadas con la patogenicidad 5) o tipo taumatina

Función biológica: las proteínas tipo taumatina (TLPs) son proteínas de alrededor de 23 kDa homólogas a la taumatina, una proteína edulcorante de la baya de *Thaumatococcus daniellii*. Éstas se pueden subdividir en tres grupos, TLPs expresadas en respuesta a patógenos, TLPs expresadas bajo estrés osmótico, también conocidas como osmotinas, y las TLPs con actividad antifúngica, las cuales se propone que se insertan en la membrana plasmática del hongo y forman poros que inducen la muerte celular. Por estos motivos, las TLPs son proteínas relacionadas con la patogénesis, y constituyen la familia PR-5.

Características bioquímicas: las TLPs poseen tres dominios, uno central que consta de un sándwich β formado por dos hojas β , un dominio con hélices α pequeñas y asas flexibles y un dominio con una horquilla β con dos hebras β pequeñas conectadas por un asa larga; esta estructura es estabilizada por ocho puentes disulfuro.

Relevancia clínica: se ha reportado un gran número de TLPs alérgicas en frutas como son Mus a 4 de la banana, Mal d 2 de la manzana, Act d 2 del kiwi y Pru av 2 (*Figura 4B*) que es un alérgeno importante de la cereza; también se han identificado

TLPs alérgicas en polen como son Cup c 3 del ciprés común, Cup a 3 del ciprés de Arizona, Jun a 3 de *Juniperus ashei*, donde se ha reportado reactividad cruzada entre este último y Cry j 1 del cedro japonés.

Correlación bioquímica-clínica: estas características estructurales le confieren a las TLPs termoestabilidad y resistencia a pH extremos; además se ha reportado que estas proteínas son resistentes a la acción de proteasas, por lo que son alérgenos relevantes.^{48,49}

J. Superfamilia de las proteínas relacionadas con la patogenicidad PR-10 (tipo Bet v 1)

Función biológica: al igual que otros alérgenos, las proteínas PR-10 tienen varias funciones.

Éstas desempeñan un papel importante en el desarrollo de las plantas y los mecanismos de defensa. Los alérgenos de la familia PR-10 tienen secuencias altamente conservadas y se encuentran en plantas monocotiledóneas y dicotiledóneas. Estas proteínas son principalmente citosólicas y se expresan constitutivamente en varios tejidos vegetales, incluidas raíces, tallos, compartimentos florales, frutos y granos de polen de ciertas especies de plantas. Su expresión se regula al alza en condiciones de estrés abiótico y biótico como virus patógenos invasores, bacterias y hongos, frío, salinidad, sequía, estrés oxidativo, radiación ultravioleta y heridas físicas.⁵⁰⁻⁵³

Características bioquímicas: las proteínas PR-10 constan de 154 a 163 aminoácidos y un peso molecular aproximado de 17 kDa. Su estructura tridimensional consiste en láminas β antiparalelas de siete hebras que se envuelven alrededor de una hélice α anfipática C-terminal ($\alpha 3$) abrazada por dos hélices α cortas ($\alpha 1$, $\alpha 2$), tienen una forma de V. La principal característica estructural de las PR-10 es la cavidad hidrofóbica de gran tamaño que abarca casi toda la proteína. Este núcleo hidrofóbico en las PR-10 sirve como sitio de unión para una amplia variedad de ligandos, que explica el comportamiento de unión promiscuo por parte de las PR-10.⁵⁴⁻⁵⁶

J.1. Bet v 1 del abedul (*Betula verrucosa*)

Correlación bioquímica-clínica: uno de los alérgenos más notables de la familia PR-10 es Bet v 1, del cual se han reportado 27 isoformas (Figura 4C). Gracias a la alta similitud de secuencia entre isoformas, Ferreira y colaboradores en 1996 evaluaron la capacidad de algunas isoformas de Bet v 1 para unirse a la IgE. De éstas, algunas mostraron una alta actividad de unión, mientras que otras presentaron una reactividad extremadamente baja, tales diferencias en la actividad de unión a IgE son una característica común dentro de la familia PR-10.⁵⁷

Relevancia clínica y reactividad cruzada: por otra parte, se sabe que en muchos países Bet v 1 es un alérgeno relevante; aunque en México este árbol no sea particularmente abundante, se tienen otros árboles como el roble (*Quercus alba*) o el aliso (*Alnus acuminata*) que presentan alérgenos tipo Bet v 1 con identidades de secuencia altas, tales como Que a 1, o Fra e 1, entre otros; algunas de estas proteínas estructuralmente relacionadas son alérgenos potentes. En frutos se tiene a Mal d 1 (manzana). Además, se ha reportado que su estabilidad es moderada y son lábiles al calor y a las enzimas digestivas.^{58,59} Se ha estudiado ampliamente la reactividad cruzada entre homólogos de Bet v 1 y destaca su relevancia clínica para síndrome de alergia oral (Cap 8 Figura 9A y B).

K. Enzimas

Función biológica: las enzimas son proteínas con actividad catalítica, es decir, que aceleran reacciones químicas, siendo éstas una extensa familia que suele clasificarse según la *Enzyme Commission* en cinco grupos fundamentales: oxidorreductasas, transfe-

rasas, hidrolasas, liasas, isomerasas, ligasas y translocasas. Entre los primeros cinco grupos antes mencionados se incluye un gran número de alérgenos de gran relevancia clínica.^{6,60}

K.1. Oxidorreductasas

Función biológica: las oxidorreductasas son enzimas catalizadoras de reacciones de óxido-reducción, existe una gran cantidad de familias de enzimas que caen en esta categoría; sin embargo, encontramos alérgenos principalmente en las familias de tiorredoxinas y superóxido dismutasas.⁶

K1.1. Oxidorreductasas: tiorredoxinas

Función biológica: las tiorredoxinas son pequeñas oxidorreductasas ubicuas, presentes en todas las especies, con un gran número de funciones, siendo la más conocida e importante su participación en la síntesis de ADN al trabajar en conjunto con la ribonucleótido reductasa.

Características bioquímicas: las tiorredoxinas poseen una masa molecular de alrededor de 12 kDa y tienen un plegamiento conservado que consta de una hoja β central formada por tres hebras β antiparalelas y una paralela, esta hoja está rodeada por cuatro hélices α , su sitio catalítico consta de dos cisteínas en un motivo conservado Cys-X-X-Cys, las cuales pueden formar un puente disulfuro entre ellas en reacciones de óxido-reducción.

Relevancia clínica y reactividad cruzada: se han identificado alérgenos respiratorios ocupacionales de esta familia como son Tri a 25 del trigo y Zea m 25 del maíz, los cuales se ha demostrado poseen reactividad cruzada; además existen tiorredoxinas alérgicas respiratorias de hongos como son Alt a 4 del *Alternaria alternata*, Asp f 28 y Asp f 29 de *Aspergillus fumigatus*, estas últimas se ha demostrado poseen reactividad cruzada con Mala s 13 de *Malassezia sympodialis*.^{6,61-63}

K1.2. Oxidorreductasas: superóxido dismutasas

Función biológica: las superóxido dismutasas (SODs) son una superfamilia de metaloenzimas implicadas en respuestas asociadas con el estrés oxidativo, siendo la primera línea de defensa contra radicales libres de oxígeno.

Características bioquímicas: la estructura cuaternaria de las superóxido dismutasas de manganeso consta de un arreglo dimérico o tetramérico, donde cada subunidad posee una hoja β constituida por tres hebras β antiparalelas rodeadas por ocho hélices α , en su sitio catalítico posee un ión Mn coordinando con tres histidinas, un aspártico y un agua.

Relevancia clínica: se han identificado SODs alérgicas en hongos y plantas como son Asp f 6 de *Aspergillus fumigatus*, Alt a 14 de *Alternaria alternata*, Hev b 10 del látex de *Hevea brasiliensis* y Pis v 4 del pistacho.^{6,64,65}

K.2. Transferasas

Función biológica: las transferasas son enzimas implicadas en la transferencia de grupos funcionales entre moléculas, los alérgenos más relevantes de este grupo de enzimas los encontramos en la familia de las Glutación S-Transferasas (GSTs).⁶

Las GSTs son enzimas ubicuas implicadas en la unión del glutati6n a una gran variedad moléculas orgánicas para procesos de desintoxicaci6n, metabolismo, entre otras funciones.

Características bioquímicas: estas proteínas poseen un arreglo dimérico con dos dominios, uno constituido por ocho hélices α y uno con una pequeña hoja β constituida por cuatro hebras β antiparalelas y una pequeña hélice α .

Relevancia clínica: se han reportado alérgenos de esta familia de enzimas como son Bla g 5 de la cucaracha, Blo t 8, Der f 8 y Der p 8 del ácaro y Alt a 13 de *Alternaria alternata*.^{6,66,67}

K.3. Hidrolasas

Función biológica: las hidrolasas son enzimas con la capacidad de romper enlaces químicos mediante hidrólisis, es decir, emplean agua; alérgenos de esta clase de enzimas se han encontrado en varias familias como son las proteasas, glicohidrolasas, esterases y lipasas.⁶

K.3.1. Hidrolasas: proteasas

Función biológica: las proteasas son un conjunto de hidrolasas que pueden cortar péptidos y proteínas, siendo proteínas fundamentales en multitud de procesos que van desde la digestión hasta la transducción de señales. Se ha identificado un gran número de proteasas alérgicas de diversas fuentes como son las proteasas serínicas tipo subtilisina, las proteasas serínicas tipo tripsina y las proteasas cisteínicas tipo papaína.⁶

Características bioquímicas: las proteasas serínicas tipo subtilisina son un grupo de proteasas con un plegamiento tipo α/β , con una hoja β constituida por siete hebras β paralelas rodeadas por ocho hélices α y dos horquillas β , que poseen una tríada catalítica Ser-His-Asp/Glu en su sitio activo, y suelen poseer enlaces disulfuro que las estabilizan.

Relevancia clínica: estas proteínas son alérgenos respiratorios importantes de hongos como son Alt a 15 Asp f 13, Asp f 18, Asp o 13, Asp v 13, Cla c 9, Cla h 9, Tri r 2, un alérgeno alimenticio de esta familia es Cuc m 1 del melón.^{6,68}

Características bioquímicas: las proteasas serínicas tipo tripsina son un grupo de proteasas con un plegamiento tipo β/β , poseen dos barriles β con ocho asas flexibles que rodean el sitio catalítico de la enzima, el cual consta de una tríada catalítica Ser-His-Asp; están implicadas en el proceso digestivo de muchos animales, aunque se han identificado proteasas de esta familia involucradas en cascadas de señalización y procesos como la coagulación sanguínea.

Relevancia clínica: proteasas de esta familia se han identificado como alérgenos importantes de origen animal como los Der p 6, Der p 9, Der f 3 y Der f 6 del ácaro y Per a 10 de la cucaracha, que son alérgenos respiratorios relevantes de estos insectos. Además, se han identificado proteasas alérgicas de esta familia en venenos de la picadura de insectos como Api m 7, Bom p 4 y Bom t 4 de la abeja y Pol d 4 y Pol e 4 de la avispa.^{6,69}

Características bioquímicas: las proteasas cisteínicas tipo papaína poseen una estructura que consta de dos dominios, entre los cuales se encuentra la tríada catalítica Cys-His-Asn. Uno de los dominios consta de un pequeño haz de hélices α y el otro dominio posee una hoja β antiparalela con una hélice α corta, con puentes disulfuro que los estabiliza.

Relevancia clínica: se han encontrado alérgenos de esta familia tanto en animales como en plantas; por ejemplo, Der f 1 (Figura 5A), Der p 1, Der m 1 y Eur m 1 del ácaro son alérgenos respiratorios relevantes de esta familia y Act d 1 del kiwi y Ana c 2 de la piña son alérgenos alimenticios relevantes de esta familia de proteasas.^{6,70}

K.3.2. Hidrolasas: glicohidrolasas

Función biológica: las glicohidrolasas son enzimas con la capacidad de hidrolizar enlaces glicosídicos en polisacáridos, son un grupo heterogéneo de proteína entre las que se han reportado alérgenos que pertenecen a las familias de las α -amilasas, β -1,3-glucanasas y quitinasas.^{6,71}

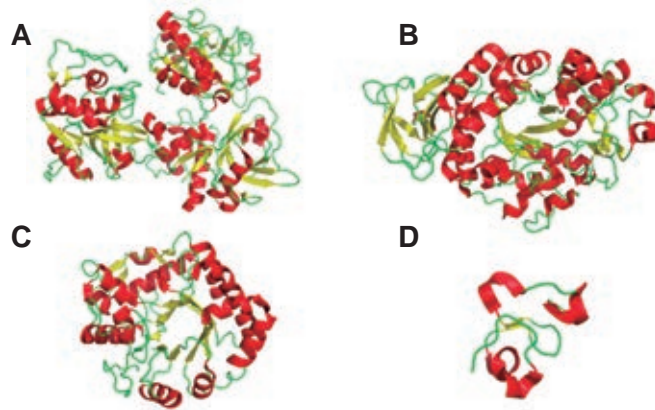


Figura 5: Diagramas de listón que ilustran elementos de estructura secundaria de alérgenos de la familia de las enzimas. **A)** Der f 1 (proteasa cisteínica tipo papaína) es un alérgeno respiratorio relevante del ácaro del polvo; **B)** Asp o 21 (amilasa del hongo *Aspergillus oryzae*, alérgeno ocupacional respiratorio en panaderos) (PDB 6X5V); **C)** Hev b 2 (β -1,3 glucanasa de *Hevea brasiliensis*); **D)** Hev b 6.02 (dominio tipo heveína de *Hevea brasiliensis*) (PDB 1Q9B). Este dominio estructural, muy termoestable, se encuentra presente en varias quitinasas de plantas (PDB 2DKV). Los colores de elementos de estructura secundaria son los mismos descritos en la *Figura 1*.

Función biológica: Las α -amilasas son un grupo de enzimas capaces de hidrolizar el enlace 1,4- α -D-glicosídico removiendo unidades de α -maltosa.

Características bioquímicas: son proteínas multidominio con un dominio catalítico con plegamiento barril α/β , un barril β central rodeado por hélices α , un dominio tipo β irregular con capacidad de unir Ca^{2+} entre la tercera hebra β y la tercera hélice α del barril, y un dominio C-terminal tipo sándwich β con ocho hebras β antiparalelas.

Correlación bioquímica-clínica: también son proteínas ricas en puentes disulfuro, lo que las estabiliza y vuelve en muchos casos termoestables.

Relevancia clínica: entre los alérgenos más relevantes de esta familia se encuentran Der p 4 y Der f 4 del acaro y Bla g 11 y Per a 11 de la cucaracha que son alérgenos respiratorios. También se encuentra Aed a 4 del mosquito de la fiebre amarilla, que es un alérgeno relevante en la picadura de este insecto y Asp o 21 de *Aspergillus oryzae* (*Figura 5B*), que es un alérgeno respiratorio ocupacional en panaderos.^{6,72-74}

K.3.3. Hidrolasas: glucanasas

Función biológica: las β -1,3-glucanasas son enzimas que catalizan la hidrólisis del glucano en la pared celular, están implicadas en procesos de defensa, por lo que se les ha clasificado dentro de la familia PR-2.

Características bioquímicas: estas proteínas poseen una estructura que consta de un barril α/β ; su sitio catalítico consta de dos residuos de ácido glutámico, donde uno actúa como donador y el otro como receptor de H^+ .

Relevancia clínica: alérgenos de este grupo son las β -1,3-glucanasas del látex Hev b 2 (*Figura 5C*), Ole e 4, Ole e 9 y Ole e 10 del olivo.^{46,75}

K.3.4. Hidrolasas: quitinasas

Función biológica: las quitinasas son enzimas capaces de hidrolizar el enlace β -1,4-N-acetil-D-glucosamina en la quitina, muchas de las cuales están implicadas en mecanismos de defensa en plantas, por lo que son proteínas relacionadas con la patogénesis (PRs). Al ser un grupo bastante heterogéneo de proteínas se han agrupado en cinco clases.

Características bioquímicas: las quitinasas de clase I (PR-3 y PR-4) tienen una masa de alrededor de 30 kDa, de 315 a 322 residuos de aminoácidos, con un dominio N-terminal de unión a quitina de 41-42 residuos estabilizados por cuatro puentes disulfuro, y un dominio catalítico. El dominio de unión a quitina es homólogo a la proteína alérgica más relevante del látex, la heveína (Hev b 6), por lo que también se le denomina dominio tipo heveína (*Figura 5D*), el cual es termoestable y resistente a la acción de proteasas, lo que explica su relevancia alérgica. El dominio catalítico es rico en hélices α y asas flexibles con algunos puentes disulfuro.

Correlación bioquímica-clínica: la mayor parte de la alérgenicidad de estas proteínas se atribuye a los dominios tipo heveína, los cuales debido a su alta identidad de secuencia son responsables de la reactividad cruzada entre esta familia de quitinasas.

Relevancia clínica: como ejemplos de quitinasas de clase I alérgicas están Mus a 6 de la banana, Pers a 1 del aguacate, Tri a 18 del trigo, Hev b 11 del látex, Cas s 5 de la castaña. Adicionalmente, existe la aglutinina del trigo (Tri a 18), que no es una quitinasa, pero es una proteína de unión a quitina alérgica tipo heveína.^{6,46,76-78}

Características bioquímicas: las quitinasas de clase III, familia PR-8, están entre los 25 y 30 kDa y carecen de un dominio de unión a quitina. Su dominio catalítico posee un plegamiento de barril α/β tipo TIM formado por 10 hebras β y 8 hélices α con algunos puentes disulfuro que estabilizan la estructura; posee una cavidad hidrofílica donde se localizan dos residuos de glutamato catalíticos.

Relevancia clínica: alérgenos de esta familia son Hev b 14 del látex, Der f 15 y Der p 15 del ácaro, Per a 12 de la cucaracha, Cof a 1 del café y Pun g 14 de la granada.^{46,76-78}

Características bioquímicas: las quitinasas de clase IV, parte de la familia PR-3, se parecen a las de clase I, pero su dominio de unión a quitina es más corto, de 35-36 residuos de aminoácidos con un menor número de puentes disulfuro. Su dominio catalítico posee un plegamiento similar al de las quitinasas de clase I, con dos residuos de glutamato catalíticos.

Correlación bioquímica-clínica: se piensa que alérgenos de esta clase de quitinasas poseen epítomos de reconocimiento IgE en ambos dominios, como ejemplo está Zea m 8 del maíz.^{46,76-78}

K.3.5. Hidrolasas: esterasas y lipasas

Función biológica: las esterasas y lipasas son enzimas con la capacidad de degradar ésteres de cadena corta o cadena larga en sus ácidos carboxílicos y alcoholes respectivos, son un grupo bastante heterogéneo de proteínas, de los las cuales se han identificado alérgenos en las familias de fosfolipasas A1 y A2, hidrolasas GDSL y pectinmetilesterasas.⁶

Características bioquímicas: las fosfolipasas son un grupo particular de lipasas capaces de degradar fosfolípidos, y suelen tener un plegamiento α/β tipo hidrolasa con una hoja β abierta rodeada por hélices α con una cavidad en la que se encuentra una tríada catalítica Ser-His-Asp/Glu.

Relevancia clínica: las fosfolipasas alérgicas más importantes se encuentran en venenos de insectos, donde tienen actividad citotóxica; por ejemplo, están las fosfolipasas A1 del veneno en la picadura de insectos como Pol a 1, Pol d 1, Pol e 1, Pol g 1 de la avispa, Sol i 1 de la hormiga roja de fuego y Ves m 1, Ves s 1, Ves v 1, Vesp c 1 y Vesp m 1 de la avispa. De igual manera, en el grupo de las fosfolipasas A2 se han identificado alérgenos de veneno de insectos como Api c 1, Api d 1, Api m 1, Bom p 1 y Bom t 1. Adicionalmente, se han identificado fosfolipasas A2 alérgicas en plantas, las cuales pertenecen a la familia de las patatinas, entre las que se encuentran Sola t 1 de la papa, una proteína de almacenamiento, y Hev b 7 del látex, que se caracterizan por poseer un sitio catalítico constituido por dos residuos (Ser-Asp), en lugar de la clásica tríada catalítica.^{6,79-81}

Características bioquímicas: las pectinmetilesterasas son una familia particular de esterasas con un plegamiento muy particular tipo hélice β con tres hojas β paralelas orientadas entre sí con un arreglo helicoidal; su función fundamental es desmetilar la pectina de la pared celular de plantas en procesos de rearrreglo de la misma.

Relevancia clínica: de esta familia de proteínas, se han identificado alérgenos como Act d 7 del kiwi, que es un alérgeno alimenticio, y Ole e 11 del olivo y Sal k 1 de la planta amarantácea salsola, que son alérgenos respiratorios.^{6,82}

L. Proteínas tipo Ole e 1

Función biológica: las proteínas tipo Ole e 1 son glicoproteínas ácidas de alrededor de 20 kDa del polen de distintos árboles, estas proteínas presentan una gran identidad de secuencia con Ole e 1, el alérgeno más relevante del polen de olivo; sin embargo, su función aún es desconocida.

Características bioquímicas: su estructura es tipo barril β estabilizada por tres puentes disulfuro, poseen una cavidad hidrofóbica en el interior del barril (Figura 6A).

Correlación bioquímica-clínica: son alérgenos estables a la temperatura y a la digestión por proteasas, se vuelven relevantes en reacciones alérgicas respiratorias.

Reactividad cruzada: su gran identidad de secuencia lleva a que tengan reactividad cruzada entre los distintos miembros y su estabilidad los vuelve alérgenos relevantes en alergia respiratoria al polen. Como ejemplos de esta familia de alérgenos están Fra e 1 del fresno y Lig v 1 del trueno.^{83,84}

M. Expansinas

Función biológica: las expansinas son glicoproteínas implicadas en la extensión de la pared celular en plantas mediante un mecanismo aún desconocido, suelen dividirse en α -expansinas y β -expansinas.

Características bioquímicas: poseen una masa de 31 a 35 kDa y debido a la gran identidad de secuencia entre sus miembros han demostrado la capacidad de inducir reactividad cruzada. Su estructura consta de un dominio N-terminal con plegamiento de barril β y un dominio C-terminal con estructura de sándwich β tipo inmunoglobulina con asas flexibles y pequeñas hélices α que los rodean, tres puentes disulfuro estabilizan la estructura. Adicionalmente, existen proteínas tipo expansina que son alérgicas, como son algunos alérgenos del pasto con masas de 10 a 12 kDa. Éstas son proteínas con un solo dominio homólogo al dominio C-terminal de las expansinas y carecen de glicosilaciones.

Correlación bioquímica – clínica: las β -expansinas alérgicas poseen una gran resistencia a pH bajos y a la temperatura, por lo que son alérgenos clínicamente relevantes, como ejemplos de alérgenos de esta familia están Phl p 1 del pasto Timothy, Cyn d 1 de la grama, Lol p1 del césped inglés, Dac g 1 del pasto ovillo, Zea m 1 del maíz y Ory s 1 del arroz.

Relevancia clínica: las β -expansinas se encuentran en el polen de todos los pastos y son éstas las proteínas alérgicas que constituyen el grupo I de alérgenos de pasto y sus homólogos en otras plantas.

Reactividad cruzada: estos alérgenos han demostrado reactividad cruzada con las expansinas alérgicas en pacientes alérgicos al pasto. Como ejemplo están Phl p 2 y Phl p 3 del pasto Timothy, Lol p 2 del césped inglés y Dag c 2 del pasto ovillo.^{6,85,86}

N. Determinante de carbohidratos de reactividad cruzada (Cross-reactive carbohydrate determinant) (CCD)

Los determinantes reacción cruzada de los carbohidratos CCD (por sus siglas en inglés) son estructuras de oligosacáridos unidas covalentemente a proteínas que pueden inducir la

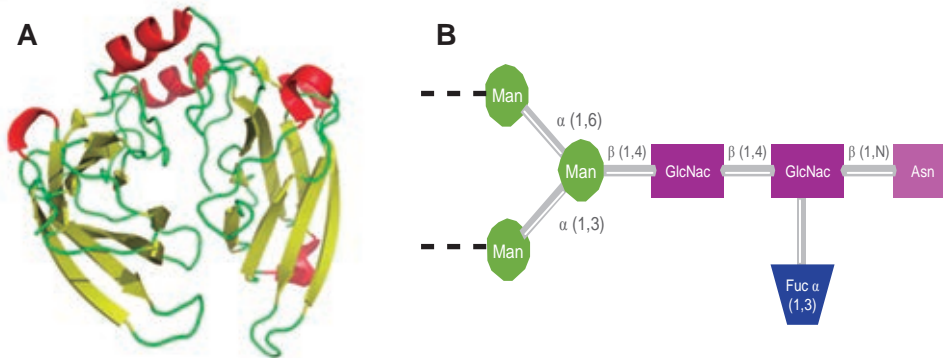


Figura 6: Diagrama de listón que ilustra elementos de estructura secundaria de una proteína tipo Ole e 1 y esquema de un oligosacárido (CCD). **A)** Lig v 1 (PDB 6YOA) (glicoproteína alérgica del polen del árbol del trueno). **B)** Esquema de un oligosacárido (CCD) ramificado unido covalentemente a proteínas alérgicas, en este caso a Hev b 2. En morado, N-acetil-glucosaminas, la primera unida a la proteína a través de una asparagina (en rosa). En verde, tres moléculas de manosa unidas a la segunda N-acetil glucosamina y además, en posición alfa 1,3 está unida una molécula de fucosa mediante un enlace alfa 1,3.

producción de IgE. La glicosilación de proteínas es un proceso enzimático postraduccional llevado a cabo por glicosiltransferasas en el retículo endoplásmico y en el aparato de Golgi. Las reacciones de glicosilación más comunes son las de tipo N y O. Los N-glicanos corresponden a una cadena de oligosacáridos unida en forma covalente en el extremo amino terminal de un residuo de asparagina (Asn) de una cadena polipeptídica dentro de una secuencia consenso: AsnX-Ser/Thr, generalmente vía N-acetilglucosamina (GlcNac). Los O-glicanos son una cadena de oligosacáridos unida covalentemente al extremo hidroxilo terminal de un residuo de serina o treonina (Ser/Thr-O) generalmente vía una N-acetilgalactosamina (GalNac).

Función biológica: se han descrito diversas funciones a las estructuras glicosídicas en proteínas, desde contribuciones estructurales, conformacionales y de solubilidad de las proteínas, de la cual forman parte, así como de protección en presencia de proteasas. También se les ha implicado en procesos de control celular, unión con otras proteínas e interacciones celulares.

Características bioquímicas: algunas de las estructuras de CCD más prevalentes en alérgenos son las que se han reportado en alérgenos de polen. El número de monosacáridos que forman al oligosacárido unido a la proteína puede variar, siendo generalmente de 10 a 12 monosacáridos.

En general, la estructura de estos CCD consiste en dos moléculas de N-acetil glucosaminas (NacGlu) unidas al nitrógeno del aminoácido asparagina o al oxígeno de serinas o treoninas, en la proteína alérgica a través de la primer NacGlu. Esta molécula a su vez se ramifica mediante la unión covalente con moléculas de fucosa o xilosa en uniones de tipo alfa 1-3 y alfa 1-6.⁷⁴ La segunda molécula de NacGlu está unida covalentemente a una molécula de manosa o varias, la cual puede estar ramificada (Figura 6B). Como puede apreciarse, existe una diversidad restringida de sus estructuras que consiste en un núcleo pentasacárido (ManAlfa1-6(ManAlfa1-3)ManBeta1-4NacGlcBeta1-4NacGlc, lo que favorece la reactividad cruzada.⁸⁷

En general, se conocen a la fecha las estructuras primarias y terciarias de un número importante de alérgenos. No obstante, se conoce poco sobre el componente glicosídico. Algunos ejemplos son Art v 2, Cry j 1, Ole e 1 y Hev b 2. En todos estos casos se ha reportado la unión del oligosacárido a través del enlace glicosídico con una asparagina. Resulta interesante que en Hev b 2 se describe una fucosa en posición alfa 1-6 de la primera N-acetil glucosamina. Además, se ha determinado que no existe una sola especie de oligosacárido unido a la proteína alérgica, pueden existir varias.⁷⁵

Correlación bioquímica-clínica: cabe mencionar que la presencia de CCD en la estructura del alérgeno no indica en sí la presencia de alérgenicidad. Sólo en algunos alérgenos se ha demostrado que efectivamente están implicados en la alérgenicidad de la proteína. Tal es el caso Ole 1 e 1 y de algunos inhibidores de amilasa de polen de cebada y trigo y Hev b 2, entre otros.^{75,88,89}

Relevancia clínica: los principales componentes son la xilosa y la fucosa, dichos epítomos presentes en diversas fuentes alérgicas: plantas (polen, alimentos de origen vegetal) y únicamente la fucosa e invertebrados. **En las células de mamíferos no ocurre este proceso, lo que explica claramente que el hospedero atópico pueda sensibilizarse a dichos CCD.**

Reactividad cruzada: se han descrito como responsables de fenómenos de reactividad cruzada para un número importante de alérgenos de plantas e insectos. Estas moléculas son importantes en el diagnóstico de alergias en sueros de pacientes; sin embargo, **la IgE anti-CCD parece no provocar síntomas clínicos, por lo que algunos resultados obtenidos por la presencia de CCD se consideran falsos positivos.**

PERSPECTIVAS A FUTURO

Los objetivos de la investigación sobre alérgenos proteicos son mejorar su comprensión biológica y molecular, así como cuantificar alérgenos en diversos productos biológicos para mejorar su calidad como herramientas de diagnóstico o para fines terapéuticos.

REFERENCIAS

1. Traidl-Hoffmann C, Jakob T, Behrendt H. Determinants of allergenicity. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(3):558-566. doi: 10.1016/j.jaci.2008.12.003
2. Mares-Mejía I, Martínez-Caballero S, Garay-Canales C, Cano-Sánchez P, Torres-Larios A, Lara-González S, et al. Structural insights into the IgE mediated responses induced by the allergens Hev b 8 and Zea m 12 in their dimeric forms. *Sci Rep*. 2016;6:32552. doi: 10.1038/srep32552.
3. Hewitt CR, Brown AP, Hart BJ, Pritchard DI. A major house dust mite allergen disrupts the immunoglobulin E network by selectively cleaving CD23: innate protection by antiproteases. *J Exp Med*. 1995;182(5):1537-1544. doi: 10.1084/jem.182.5.1537.
4. Caraballo L, Valenta R, Acevedo N, Zakzuk J. Are the terms major and minor allergens useful for precision allergology? *Front Immunol*. 2021;12:651500. doi: 10.3389/fimmu.2021.651500.
5. King TP, Hoffman D, Lowenstein H, Marsh DG, Platts-Mills TA, Thomas W. Allergen nomenclature. WHO/IUIS Allergen Nomenclature Subcommittee. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;105(3):224-233. doi: 10.1159/000236761.
6. Open database: Who's Certified Internet. Medical University of Vienna: AllFam-Database of Allergen Families. [Cited 2021 Aug 8]. Available in: <http://www.meduniwien.ac.at/allfam/>
7. Hauser M, Roulias A, Ferreira F, Egger M. Panallergens and their impact on the allergic patient. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6:1.
8. Breiteneder H, Radauer C. A classification of plant food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(5):821-830. doi: 10.1016/j.jaci.2004.01.779.
9. Radauer C, Breiteneder H. Evolutionary biology of plant food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:518-525. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.07.024>
10. Moreno FJ, Clemente A. 2S Albumin storage proteins: what makes them food allergens. *Open Biochem J*. 2008;2:16-28. doi: 10.2174/1874091X00802010016.
11. Lehmann K, Schweimer K, Reese G, Randow S, Suhr M, Becker WM, et al. Structure and stability of 2S albumin-type peanut allergens: implications for the severity of peanut allergic reactions. *Biochem J* 2006;395:463-472. doi: 10.1042/BJ20051728.
12. Breiteneder H, Mills C. Nonspecific lipid-transfer proteins in plant foods and pollens: an important allergen class. *Curr Opin Allergy*. 2005;5:275-279. doi: 10.1097/01.all.0000168794.35571.a5.
13. Morales M, López-Matas A, Moya R, Carnés J. Cross-reactivity among non-specific lipid-transfer proteins from food and pollen allergenic sources. *Food Chemistry*. 2014;165:397-402. doi: 10.1016/j.foodchem.2014.05.101.
14. Scheurer S, Schulke S. Interaction of non-specific lipid-transfer proteins with plant-derived lipids and its impact on allergic sensitization. *Front Immunol* 2018;9:1389. doi: 10.3389/fimmu.2018.01389.
15. Mills EN, Jenkins JA, Alcocer MJ, Shewry PR. Structural, biological, and evolutionary relationships of plant food allergens sensitizing via the gastrointestinal tract. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2004;44(5):379-407. doi: 10.1080/10408690490489224.

16. Baar A, Pahr S, Constantin C, Scheibelhofer S, Thalhamer J, Giavi S, et al. Molecular and immunological characterization of Tri a 36, a low molecular weight glutenin, as a novel major wheat food allergen. *J Immunol*. 2012;189(6):3018-3025. doi: 10.4049/jimmunol.1200438.
17. Gonzalez R, Varela J, Carreira J, Polo F. Soybean hydrophobic protein and soybean hull allergy. *Lancet* 1995;346:48-49. doi: 10.1016/S0140-6736(95)92676-3.
18. Baud F, Pebay-Peyroula E, Cohen-Addad C, Odani S, Lehmann MS. Crystal structure of hydrophobic protein from soybean; a member of a new cysteine-rich family. *J Mol Biol* 1993;231(3):877-887. doi: 10.1006/jmbi.1993.1334.
19. Mills EN, Jenkins J, Marigheto N, Belton PS, Gunning AP, Morris VJ. Allergens of the cupin superfamily. *Biochem Soc Trans*. 2002;30(6):925-929. doi: 10.1042/bst0300925.
20. Valenta R, Duchene M, Ebner C, Valent P, Sillaber C, Deviller P, et al. Profilins constitute a novel family of functional plant pan-allergens. *J Exp Med*. 1992;175:377-385. doi: 10.1084/jem.175.2.377.
21. Hauser M, Egger M, Wallner M, Wopfner N, Schmidt G, Ferreira F. Molecular properties of plant food allergens: a current classification into protein families. *The Open Immunology Journal*. 2008;1:1-12.
22. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Amato S, Zanoni D, Barocci F, et al. Detection of clinical markers of sensitization to profilin in patients allergic to plant-derived foods. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(2):427-432. doi: 10.1067/mai.2003.1611.
23. Ebner C, Hirschwehr R, Bauer L, Breiteneder H, Valenta R, Ebner H, et al. Identification of allergens in fruits and vegetables: IgE cross-reactivities with the important birch pollen allergens Bet v 1 and Bet v 2 (birch profilin). *J Allergy Clin Immunol*. 1995;95:962-969. doi: 10.1016/s0091-6749(95)70096-x.
24. Sirvent S, Palomares O, Cuesta-Herranz J, Villalba M, Rodríguez R. Analysis of the structural and immunological stability of 2S albumin, nonspecific lipid transfer protein, and profilin allergens from mustard seeds. *J Agric Food Chem*. 2012;60(23):6011-6018. doi: 10.1021/jf300555h.
25. Verdino P, Barderas R, Villalba M, Westritschnig K, Valenta R, Rodríguez R, Keller W. Three-dimensional structure of the cross-reactive pollen allergen Che a 3: visualizing cross-reactivity on the molecular surfaces of weed, grass, and tree pollen allergens. *J Immunol*. 2008;180(4):2313-2321. doi: 10.4049/jimmunol.180.4.2313.
26. Kuehn A, Radauer C, Swoboda I, Kleine-Tebbe J. Fischallergie: parvalbumine und andere allergene. *Allergo Journal*. 2012;21(1):16-18. doi: 10.1007/s15007-012-0013-z.
27. Van Do T, Elsayed S, Florvaag E, Hordvik I, Endresen C. Allergy to fish parvalbumins: studies on the cross-reactivity of allergens from 9 commonly consumed fish. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(6):1314-1320. doi: 10.1016/j.jaci.2005.07.033.
28. Kuehn A, Lehnert C, Hilger C, Hentges F. Food allergy to chicken meat with IgE reactivity to muscle alpha-parvalbumin. *Allergy*. 2009;64(10):1557-1558. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02094.x.
29. Arif SH. A Ca(2+)-binding protein with numerous roles and uses: parvalbumin in molecular biology and physiology. *Bioessays*. 2009;31(4):410-421. doi: 10.1002/bies.200800170.
30. Kobayashi A, Tanaka H, Hamada Y, Ishizaki S, Nagashima Y, Shiomi K. Comparison of allergenicity and allergens between fish white and dark muscles. *Allergy*. 2006;61(3):357-363. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.00966.x.
31. Moman RN, Gupta N, Varacallo M. Physiology, albumin. Updated 2020 Sep 22. In: StatPearls Internet. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459198/>
32. De Silva R, Dasanayake W, Wickramasinha GD, Karunatilake C, Weerasinghe N, Gunasekera P, et al. Sensitization to bovine serum albumin as a possible cause of allergic reactions to vaccines. *Vaccine*. 2017;35(11):1494-1500. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.02.009.
33. Bujacz A, Talaj JA, Zielinski K, Pietrzyk-Brzezinska AJ, Neumann P. Crystal structures of serum albumins from domesticated ruminants and their complexes with 3,5-diiodosalicylic acid. *Acta crystallographica. Section D, Structural Biology*. 2017;73(11):896-909. doi: 10.1107/S205979831701470X.
34. Chruszcz M, Mikolajczak K, Mank N, Majorek KA, Porebski PJ, Minor W. Serum albumins-unusual allergens. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830(12):5375-5381. doi: 10.1016/j.bbagen.2013.06.016.
35. Quirce S, Marañón F, Umpiérrez A, de las Heras M, Fernández-Caldas E, Sastre J. Chicken serum albumin (Gal d 5*) is a partially heat-labile inhalant and food allergen implicated in the bird-egg syndrome. *Allergy*. 2001;56(8):754-762. doi: 10.1034/j.1398-9995.2001.056008754.x.
36. Gunning PW, Schevzov G, Kee AJ, Hardeman EC. Tropomyosin isoforms: divining rods for actin cytoskeleton function. *Trends Cell Biol*. 2005;15(6):333-341. doi: 10.1016/j.tcb.2005.04.007.
37. Gunning PW, Hardeman EC, Lappalainen P, Mulvihill DP. Tropomyosin-master regulator of actin filament function in the cytoskeleton. *J Cell Sci*. 2015;128:2965-2974. doi: 10.1242/jcs.172502.
38. Reese G, Ayuso R, Lehrer S B. Tropomyosin: an invertebrate pan-allergen. *Int Arch Allergy Immunol*. 1999;119:247-258. doi: 10.1159/000024201.
39. James JK, Pike DH, Khan IJ, Nanda V. Structural and dynamic properties of allergen and non-allergen forms of tropomyosin. *Structure*. 2018;26(7):997-1006. doi: 10.1016/j.str.2018.05.002.
40. Huang YY, Liu GM, Cai QF, Weng WY, Maleki SJ, Su WJ, et al. Stability of major allergen tropomyosin and other food proteins of mud crab (*Scylla serrata*) by in vitro gastrointestinal digestion. *Food Chem Toxicol*. 2010;48(5):1196-1201. doi: 10.1016/j.fct.2010.02.010.
41. Jeong KY, Hong CS, Yong TS. Allergenic tropomyosins and their cross-reactivities. *Protein Pept Lett*. 2006;13:835-845. doi: 10.2174/092986606777841244.

42. Lehrer SB, Ayuso R, Reese G. Seafood allergy and allergens: a review. *Mar Biotechnol* (NY). 2003;5(4):339-348. doi: 10.1007/s10126-002-0082-1.
43. Cantillo JF, Puerta L, Puchalska P, Lafosse-Marin S, Subiza JL, Fernández-Caldas E. Allergenome characterization of the mosquito *Aedes aegypti*. *Allergy*. 2017;72(10):1499-1509. doi: 10.1111/all.13150.
44. Flower DR. The lipocalin protein family: structure and function. *The Biochem J*. 1996;318(1):1-14. doi: 10.1042/bj3180001.
45. Mantylarvi R, Rautiainen J, Virtanen T. Lipocalins as allergens. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure and Molecular Enzymology*. 2000;1482(1-2):308-317. doi: 10.1016/S0167-4838(00)00139-4.
46. Van Loon LC, Van Strien EA. The families of pathogenesis-related proteins, their activities, and comparative analysis of PR-1 type proteins. *Physiological and Molecular Plant Pathology*. 1999;55(2):85-97. doi: 10.1006/pmpp.1999.0213.
47. Gibbs GM, Roelants K, O'Bryan M K. The CAP superfamily: cysteine-rich secretory proteins, antigen 5, and pathogenesis-related 1 proteins-roles in reproduction, cancer, and immune defense. *Endocr Rev*. 2008;29(7):865-897. doi: 10.1210/er.2008-0032.
48. Sinha M, Singh RP, Kushwaha GS, Iqbal N, Singh A, Kaushik S, et al. Current overview of allergens of plant pathogenesis related protein families. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:543195. doi: 10.1155/2014/543195.
49. Breiteneder H. Thaumatin-like proteins - a new family of pollen and fruit allergens. *Allergy*. 2004;59(5):479-481. doi: 10.1046/j.1398-9995.2003.00421.x.
50. Soh WT, Aglas L, Mueller GA, Gilles S, Weiss R, Scheiblhofer S, et al. Multiple roles of Bet v 1 ligands in allergen stabilization and modulation of endosomal protease activity. *Allergy*. 2019;74(12):2382-2393. doi: 10.1111/all.13948.
51. Flores T, Alape-Giron A, Flores-Diaz M, Flores HE. Ocatin. A novel tuber storage protein from the andean tuber crop oca with antibacterial and antifungal activities. *Plant Physiol*. 2002;128(4):1291-1302. doi: 10.1104/pp.010541.
52. Ukaji N, Kuwabara C, Takezawa D, Arakawa K, Fujikawa S. Accumulation of pathogenesis-related (PR) 10/Bet v 1 protein homologues in mulberry (*Morus bombycis* Koidz.) tree during winter. *Plant Cell Environ*. 2004;27(9):1112-1121. doi: 10.1111/j.1365-3040.2004.01216.x.
53. Fernandes H, Michalska K, Sikorski M, Jaskolski M. Structural and functional aspects of PR-10 proteins. *FEBS J*. 2013;280(5):1169-1199. doi: 10.1111/febs.12114.
54. Seutter von Loetzen C, Hoffmann T, Hartl MJ, Schweimer K, Schwab W, Rosch P, et al. Secret of the major birch pollen allergen Bet v 1: identification of the physiological ligand. *Biochem J*. 2014;457(3):379-390. doi: 10.1042/bj20130413.
55. Radauer C, Bublin M, Wagner S, Mari A, Breiteneder H. Allergens are distributed into few protein families and possess a restricted number of biochemical functions. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(4):847-852. doi: 10.1016/j.jaci.2008.01.025.
56. Gajhede M, Osmark P, Poulsen FM, Ipsen H, Larsen JN, et al. X-ray and NMR structure of Bet v 1, the origin of birch pollen allergy. *Nat Struct Biol*. 1996;3(12):1040-1045. doi: 10.1038/nsb1296-1040.
57. Ferreira F, Hirtenlehner K, Jilek A, Godnik-Cvar J, Breiteneder H, Grimm R, et al. Dissection of immunoglobulin E and T lymphocyte reactivity of isoforms of the major birch pollen allergen Bet v 1: potential use of hypoallergenic isoforms for immunotherapy. *J Exp Med*. 1996;183(2):599-609. doi: 10.1084/jem.183.2.599.
58. Pedrosa M, Guerrero-Sanchez VM, Canales-Bueno N, Loli-Ausejo D, Castillejo MA, Quirce S, et al. *Quercus ilex* pollen allergen, Que i 1, responsible for pollen food allergy syndrome caused by fruits in Spanish allergic patients. *Clin Exp Allergy* 2020;50(7):815-823. doi: 10.1111/cea.13679.
59. Stemeseder T, Klinglmayr E, Moser S, Lueftenegger L, Lang R, Himly M, et al.. Cross-sectional study on allergic sensitization of Austrian adolescents using molecule-based IgE profiling. *Allergy*. 2017;72(5):754-763. doi: 10.1111/all.13071.
60. Open database: Who's Certified Internet. ExPASy: ENZYME: Enzyme nomenclature database cited 2021. Available in: <https://enzyme.expasy.org/>
61. Holmgren A. Thioredoxin structure and mechanism: conformational changes on oxidation of the active-site sulfhydryls to a disulfide. *Structure*. 1995;15;3(3):239-243. doi: 10.1016/s0969-2126(01)00153-8.
62. Weichel M, Glaser AG, Ballmer-Weber BK, Schmid-Grendelmeier P, Cramer R. Wheat and maize thioredoxins: a novel cross-reactive cereal allergen family related to baker's asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(3):676-681. doi: 10.1016/j.jaci.2005.11.040.
63. Limacher A, Glaser AG, Meier C, Schmid-Grendelmeier P, Zeller S, Scapozza L, Cramer R. Cross-reactivity and 1.4-A crystal structure of *Malassezia sympodialis* thioredoxin (Mala s 13), a member of a new pan-allergen family. *J Immunol* 2007;178(1):389-396. doi: 10.4049/jimmunol.178.1.389.
64. Fluckiger S, Scapozza L, Mayer C, Blaser K, Folkers G, Cramer R. Immunological and structural analysis of IgE-mediated cross-reactivity between manganese superoxide dismutases. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;128(4):292-303. doi: 10.1159/000063862.
65. Borgstahl GE, Parge HE, Hickey MJ, Beyer WF Jr, Hallewell RA, Tainer JA. The structure of human mitochondrial manganese superoxide dismutase reveals a novel tetrameric interface of two 4-helix bundles. *Cell*. 1992;71(1):107-118. doi: 10.1016/0092-8674(92)90270-m.

66. Strange RC, Jones PW, Fryer AA. Glutathione S-transferase: genetics and role in toxicology. *Toxicol Lett.* 2000;112-113:357-363. doi: 10.1016/s0378-4274(99)00230-1.
67. Reinemer P, Prade L, Hof P, Neufeind T, Huber R, Zettl R, et al. Three-dimensional structure of glutathione S-transferase from *Arabidopsis thaliana* at 2.2 Å resolution: structural characterization of herbicide-conjugating plant glutathione S-transferases and a novel active site architecture. *J Mol Biol.* 1996;255(2):289-309. doi: 10.1006/jmbi.1996.0024.
68. Siezen RJ, Leunissen JA. Subtilases: the superfamily of subtilisin-like serine proteases. *Protein Sci.* 1997;6(3):501-523. doi: 10.1002/pro.5560060301.
69. Goettig P, Brandstetter H, Magdolen V. Surface loops of trypsin-like serine proteases as determinants of function. *Biochimie.* 2019;166:52-76. doi: 10.1016/j.biochi.2019.09.004.
70. Turk D, Guncar G, Podobnik M, Turk B. Revised definition of substrate binding sites of papain-like cysteine proteases. *Biol Chem.* 1998;379(2):137-147. doi: 10.1515/bchm.1998.379.2.137.
71. Henrissat B, Davies GJ. Glycoside hydrolases and glycosyltransferases. Families, modules, and implications for genomics. *Plant Physiol.* 2000;124(4):1515-1519. doi: 10.1104/pp.124.4.1515.
72. Nielsen JE, Beier L, Otzen D, Borchert TV, Frantzen HB, Andersen KV, et al. Electrostatics in the active site of an alpha-amylase. *Eur J Biochem.* 1999;264(3):816-24. doi: 10.1046/j.1432-1327.1999.00664.x.
73. Van der Maarel MJ, van der Veen B, Uitdehaag JC, Leemhuis H, Dijkhuizen L. Properties and applications of starch-converting enzymes of the alpha-amylase family. *J Biotechnol.* 2002;94(2):137-155. doi: 10.1016/s0168-1656(01)00407-2.
74. Swift HJ, Brady L, Derewenda ZS, Dodson EJ, Dodson GG, Turkenburg JP, et al. Structure and molecular model refinement of *Aspergillus oryzae* (TAKA) alpha-amylase: an application of the simulated-annealing method. *Acta Crystallogr B.* 1991;47(4):535-544. doi: 10.1107/s0108768191001970.
75. Rodríguez-Romero A, Hernández-Santoyo A, Fuentes-Silva D, Palomares LA, Muñoz-Cruz S, Yépez-Mulia L, et al. Structural analysis of the endogenous glycoallergen Hev b 2 (endo-β-1,3-glucanase) from *Hevea brasiliensis* and its recognition by human basophils. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.* 2014;70(2):329-341. doi: 10.1107/S1399004713027673.
76. Volpicella M, Leoni C, Fanizza I, Placido A, Pastorello EA, Ceci LR. Overview of plant chitinases identified as food allergens. *J Agric Food Chem.* 2014;62(25):5734-5742. doi: 10.1021/jf5007962.
77. Robertus JD, Monzingo AF. The structure and action of chitinases. *EXS* 1999;87:125-135. doi: 10.1007/978-3-0348-8757-1_9.
78. Leoni C, Volpicella M, Dileo M, Gattulli BAR, Ceci LR. Chitinases as food allergens. *Molecules.* 2019;24(11):2087. doi: 10.3390/molecules24112087.
79. Seppala U, Alenius H, Turjanmaa K, Reunala T, Palosuo T, Kalkkinen N. Identification of patatin as a novel allergen for children with positive skin prick test responses to raw potato. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103(1 Pt 1):165-171. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70541-5.
80. Richmond G S, Smith T K. Phospholipases A₂. *Int J Mol Sci.* 2011;12(1):588-612. doi: 10.3390/ijms12010588.
81. Hoffman DR. Hymenoptera venom allergens. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2006;30(2):109-128. doi: 10.1385/craia:30:2:109.
82. Jolie RP, Duvetter T, Van Loey AM, Hendrickx ME. Pectin methylesterase and its proteinaceous inhibitor: a review. *Carbohydr Res.* 2010;345(18):2583-2595. doi: 10.1016/j.carres.2010.10.002.
83. Lombardero M, Obispo T, Calabozo B, Lezaún A, Polo F, Barber D. Cross-reactivity between olive and other species. Role of Ole e 1-related proteins. *Allergy.* 2002;57(Suppl 71):29-34. doi: 10.1034/j.1398-9995.2002.057s71029.x.
84. Robledo Retana T, Bradley-Clarke J, Croll T, Rose R, Hoti I, Stagg AJ, Villalba M, Pickersgill RW. Lig v 1 structure and the inflammatory response to the Ole e 1 protein family. *Allergy.* 2020;75(9):2395-2398. doi: 10.1111/all.14351.
85. Andersson K, Lidholm J. Characteristics and immunobiology of grass pollen allergens. *Int Arch Allergy Immunol.* 2003;130(2):87-107. doi: 10.1159/000069013.
86. Sampedro J, Cosgrove D J. The expansin superfamily. *Genome Biol.* 2005;6(12):242. doi: 10.1186/gb-2005-6-12-242.
87. Rodríguez R, Villalba M. Reacciones cruzadas entre alérgenos: implicaciones de los carbohidratos. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin.* 1997;12(5):269-281.
88. Batanero E, Villalba M, Monsalve R I, Rodríguez R. Cross-reactivity between the major allergen from olive pollen and unrelated glycoproteins: evidence of an epitope in the glycan moiety of the allergen. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97(6):1264-1271. doi: 10.1016/s0091-6749(96)70194-x.
89. Garcia-Casado G, Sanchez-Monge R, Chrispeels MJ, Armentia A, Salcedo G, Gomez L. Role of complex asparagine-linked glycans in the allergenicity of plant glycoproteins. *Glycobiology.* 1996;6(4):471-477. doi: 10.1093/glycob/6.4.471.