

EDUCATIE MEDICALA CONTINUA

Diagnosticul molecular în bolile alergice respiratorii induse de polenuri**Molecular Diagnostics in Allergic Respiratory Diseases Induced by Pollens**

Maria Roxana Buzan (/reviste/search?author=Buzan+Maria+Roxana), Monica Cotarcă (/reviste/search?author=Cotarcă+Monica), Lauriana-Eunice Zbircea (/reviste/search?author=Zbircea+Lauriana-Eunice), Tudor Paul Tamaș (/reviste/search?author=Tamaș+Tudor+Paul), Laura Haidar (/reviste/search?author=Haidar+Laura), Michael-Bogdan Mărgineanu (/reviste/search?author=Mărgineanu+Michael-Bogdan), Kuan-Wei Chen (/reviste/search?author=Chen+Kuan-Wei), Prof. Univ. Dr. Carmen Bunu-Panaftescu (/reviste/search?author=Bunu-Panaftescu+Carmen)

First published: 31 martie 2020

Editorial Group: MEDICHUB MEDIA

DOI: 10.26416/Aler.4.1.2020.2980

Abstract

Allergology undergoes a transition towards molecular-based diagnosis using single molecular allergen components, which becomes integrated in clinical practice globally, complementing or replacing in some cases the diagnosis based on allergen extracts. This article showcases the main seasonal aeroallergens (tree pollen, grass pollen, weeds pollen) and their molecular allergenic components, that can be individually assessed by in vitro methods for molecular diagnosis. In addition, a series of advantages conferred by this approach are discussed, including: increased analytical sensitivity, improved risk assessment of the sensitizing allergen, distinction between primary and cross-reactive sensitization and selection of the appropriate allergen immunotherapy.

Keywords

seasonal allergens, molecular diagnostics, specific IgE, cross-reactivity

Rezumat

Alergologia se află într-o perioadă de tranziție în care diagnosticul bazat pe componente alergice moleculare este integrat tot mai mult în practica clinică la nivel global, completându-l sau înlocuindu-l în unele cazuri pe cel bazat pe extracte din surse alergice. În acest articol sunt prezentate principalele aeroalergene sezoniere (polenul de arbori, de graminee și de buruieni) și componentele moleculare alergice care pot fi evaluate individual prin metode in vitro pentru diagnostic molecular. De asemenea, sunt discutate o serie de avantaje conferite de această abordare, cu referire la: sensibilitatea analitică crescută, evaluarea riscului indus de alergenul sensibilizant, diferențierea dintre sensibilizarea primară și cea prin reacție încrucișată și selectarea imunoterapiei alergice adecvate.

Cuvinte cheie

alergene sezoniere (/reviste/alergologia?tag=alergene+sezoniere)

diagnostic molecular (/reviste/alergologia?tag=diagnostic+molecular)

IgE specific (/reviste/alergologia?tag=IgE+specific)

reactivitate încrucișată (/reviste/alergologia?tag=reactivitate+incrucisat)

Introducere – de ce molecular?

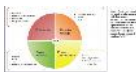
Datorită progreselor în biochimie și în biologia moleculară, în ultimii 30 de ani s-au identificat cele mai importante alergene care induc reacții imunologice mediate prin imunoglobuline E (IgE) specifice. A apărut astfel o dimensiune moleculară a diagnosticului și terapiei în bolile alergice, care completează și/sau înlocuiește metodele anterioare. Alergologia moleculară reprezintă o abordare inovatoare a diagnosticului în alergiile respiratorii, prin care componente alergice moleculare se utilizează pentru detectarea IgE specifice. Aceste componente sunt fie proteine înalt purificate, care au fost izolate din surse alergice naturale, fie produse precum proteine recombinante prin tehnici de inginerie moleculară. Diagnosticul molecular se bazează pe evaluarea răspunsului imun IgE-specific la aceste componente alergice, care pot fi analizate individual (singleplex) sau în diferite combinații (multiplex). Metodele de diagnostic molecular pot identifica precis cauzele alergiilor, facilitând astfel evaluarea riscurilor și deciziile terapeutice.

Utilitatea clinică

Prin diagnosticul molecular se evaluează răspunsul imun mediat IgE al pacientului față de anumite molecule alergice, ceea ce oferă informații suplimentare despre procesul alergic. Diagnosticul molecular indică prezența unui răspuns imun specific față de alergene individuale, oferind o rezoluție mai fină comparativ cu testarea bazată pe extracte din surse alergice. Totodată, diagnosticul molecular permite:

- evaluarea riscului indus de sensibilizare, util în special în alergiile alimentare, dar și în alergiile induse de aeroalergene (eventual ingerate sau absorbite la nivel cutanat);

- evidențierea reactivității încrucișate între surse alergice din diferite specii, aceasta permițând elucidarea unor manifestări clinice aparent neînrudite (de exemplu, sindroame polen-alimente, în care un pacient sensibilizat la un aeroalergen are și manifestări digestive la ingestia unor alimente);
- selectarea imunoterapiei alergice (AIT – *allergen immunotherapy*) adecvate, în mod individualizat, utilă în special în cazul aeroalergenelor cu potențial de reactivitate încrucișată (polenul de arbori, graminee, buruieni).



(/image/10523/0/figura_1_alergene_care_pot_da_reactivitate_incrucisata_c_10523.png)

Figura 1. Alergene care pot da reactivitate încrucișată. CCD: Determinanți carbohidrați cross-reactivi; nsLTP: Proteine de transfer lipidic nonspecific; TLP: Proteină taumatina-like. Prezentare educațională adaptată după Luengo și Cardona (2014)(6)

Reactivitatea încrucișată explicată molecular

Reactivitatea încrucișată (cross-reactivitatea) este definită la nivel molecular ca fiind procesul prin care proteine (sau domenii proteice) din alergenul sensibilizant și proteine omoloage din alte surse de alergene se leagă de anticorpii IgE specifici față de alergenul sensibilizant⁽¹⁾. Pentru a induce reactivitate încrucișată, proteinele omoloage trebuie să aibă un grad înalt de identitate de structură primară (în general, de peste 70%)^(2,3) și terțiară, precum și epitopi comuni recunoscuți de anticorpii IgE⁽¹⁾.

Din punct de vedere clinic, un pacient care a dezvoltat reacție alergică la un anumit alergen nu devine neapărat alergic la toate moleculele cu potențial de reactivitate încrucișată⁽⁴⁾. Sursele alergice conțin mai multe componente proteice care pot să inducă reacții IgE specifice. Fiecare pacient este sensibilizat la un set diferit de componente proteice, iar în multe cazuri nu se cunoaște relevanța clinică a componentelor care determină reactivitatea încrucișată^(1,4).

Prezența IgE specifice pentru un alergen care determină reactivitate încrucișată nu implică întotdeauna simptome clinice. Simptomele clinice sunt induse de mediatorii eliberați de mastocite și bazofile în funcție de valența (numărul de epitopi care determină reacții încrucișate) și afinitatea alergenului față de IgE fixate pe receptorii de mare afinitate (FcεRI)^(4,5).

Fenomenul de cross-reactivitate se datorează unor epitopi de pe alergene diferite, cu înaltă omologie structurală. Deoarece un alergen prezintă mai mulți epitopi față de care un pacient poate dezvolta sau nu răspuns IgE specific, din punct de vedere molecular rezultă mai multe patternuri de sensibilizare. Astfel, pacienți sensibilizați la același alergen pot reacționa la seturi diferite de alergene cross-reactive.

Informațiile privind reactivitatea încrucișată sunt utile în diagnosticul alergologic de precizie, în evaluarea siguranței și eficacității imunoterapiei alergice și în evaluarea riscurilor față de alimentele introduse în dietă⁽³⁾.

Spre deosebire de reactivitatea încrucișată, **cosensibilizarea** se definește prin prezența IgE specifice față de epitopi proveniți din surse alergice diferite și care nu este obligatoriu să prezinte similaritate de structură⁽²⁾.

În acest articol sunt prezentate principalele aeroalergene sezoniere (polenul de arbori, de graminee și de buruieni) și componentele moleculare alergice majore caracteristice lor (cu o prevalență ridicată de sensibilizare de peste 50%). De asemenea, sunt evidențiate componente moleculare alergice implicate în procesul de reactivitate încrucișată, care pot fi evaluate individual prin tehnici de diagnostic molecular. Am ales această abordare deoarece în cazul polenurilor este important de subliniat că de multe ori sezonul polinic al unui tip de plante anemofile se suprapune cu cel al altor tipuri de plante, astfel încât este dificil de stabilit clinic care este aeroalergenul sensibilizant, iar în aceste cazuri diagnosticul molecular are o utilitate deosebită.

1. Alergia la polenul de arbori

Spre deosebire de plantele ierboase, arborii aparțin unui număr considerabil de familii botanice și adesea unor ordine diferite, astfel că alergenele din polenul arborilor prezintă o reactivitate încrucișată mai scăzută. Arborii/arbuștii producători de polen cu potențial alergic aparțin ordinilor *Fagales* (arin, fag, mesteacăn, alun, stejar), *Lamiales* (frasin, lemn-câinesc, măsline, liliac), *Pinales* (chiparos, cedru japonez, ienupăr) și *Proteales* (platan, paltinul de munte). Distribuția geografică a speciilor de plante alergice conturează profilurile de sensibilizare ale pacienților ca o consecință a expunerii diferite, în funcție de regiune, la tipurile de polen local⁽⁷⁻¹⁴⁾.

Structural, polenul arborilor conține majoritar polcalcine, profiline și molecule CCD. Aceste proteine pot genera la un moment dat reacție încrucișată la extractele din polenuri.

Polenul de mesteacăn european (*Betula verrucosa*)

Mesteacănul argintiu european (*Betula verrucosa*, sin. *Betula pendula*) este una dintre speciile cele mai importante din familia *Betulaceae* a ordinului *Fagales* și reprezintă una dintre principalele cauze ale alergiei la polenul de arbori. Alte specii de arbori/arbuști din familia *Betulaceae* cu potențial alergic reprezentativ în Europa sunt mesteacănul pufos (*Betula pubescens*, sin. *Betula alba*), arinul sau aninul negru (*Alnus glutinosa*) și alunul (*Corylus avellana*). Perioada de înflorire a mesteacănului începe la sfârșitul lunii martie în Europa de Vest, la începutul lunii aprilie în Europa Centrală și de Est și la sfârșitul lunii aprilie până la sfârșitul lunii mai în nordul Europei. După un interval de 1-3 săptămâni de la debutul sezonului polinic, cantități mari de polen sunt eliberate în atmosferă. Durata sezonului de polenizare la mesteacăn depinde de condițiile meteorologice și variază între 2 și 8 săptămâni⁽¹⁵⁾.



(/image/10533/0/figura_2_reactivitate_incrucisata_ige_intre_alergenul_major_bet_v_1_la_ora_12_a_diagramei_si_aler_10533.png)

Figura 2. Reactivitate încrucișată IgE între alergenul major Bet v 1 (la ora 12 a diagramei) și alergenele înrudite din polenul arborilor ordinului *Fagales* și cu fructele cărnase și uscate, nuci și legume. Reactivitatea încrucișată bidirecțională este reprezentată prin săgeți roșii duble și cea unidirecțională, prin săgeți verzi. Prezentare educațională adaptată după Matricardi et al. (2016)(21)

Componentele moleculare alergice din polenul de mesteacăn sunt⁽¹⁶⁾:

Bet v 1 (din familia PR-10) este alergenul major, care induce reacție IgE-mediată la peste 90% dintre pacienții alergici la acest polen. Reacția pozitivă la Bet v 1 indică faptul că sensibilizarea primară este la polenul de mesteacăn. Totodată, pacienții cu reacție pozitivă la Bet v 1 sunt buni candidați pentru AIT. Mai mult, ei pot prezenta sindromul de alergie orală indus de ingestia de diverse fructe, nuci și legume care conțin alergene din familia PR-10, din cauza reacției încrucișate între componentele alergene înrudite. Cele mai cunoscute alergene alimentare din familia PR-10 înrudite cu Bet v 1 sunt cele din măr (Mal d 1), pișică (Pru p 1), caisă (Pru ar 1), cireșe (Pru av 1), căpșune (Fra a 1) și pere (Pyr c 1), precum și din alune (Cor a 1), țelină (Api g 1), morcov (Dau c 1), soia (Gly m 4), arahide (Ara h 8) și kiwi (Act d 8) (figura 2). Aceste molecule reacționează încrucișat cu Bet v 1 din cauza gradului ridicat de similitudine între secvențele lor de aminoacizi, având o structură terțiară extrem de similară⁽¹⁷⁾. Sindromul de alergie orală apare la peste 50% dintre pacienții cu alergie la polen de mesteacăn, cel mai frecvent fiind indus de consumul de mere⁽¹⁸⁾. Alimentele menționate sunt deseori tolerate când sunt găsite, deoarece alergenele din familia PR-10 sunt labile termic^(8,9,12,19).

Bet v 2 (profilină), **Bet v 4** (polcalcină) și **Bet v 6** (izoflavon-reductază like) sunt alergene minore și cu o mare capacitate de inducere a reacției încrucișate. Pot să nu fie disponibile în cantitate suficientă în extractele de polen pentru AIT. Pacienții cu reacție pozitivă la Bet v 2 și Bet v 6 pot prezenta sindromul de alergie orală. Pacienții cu reacție pozitivă doar la Bet v 2 și Bet v 4 nu sunt buni candidați pentru AIT. În lipsa reacției la Bet v 1, trebuie identificat alergenul care a provocat sensibilizarea primară.

Majoritatea pacienților alergici la polenul de mesteacăn sunt sensibilizați și reacționează la mai multe tipuri de polen, fie din cauza sensibilizării primare multiple, fie din cauza reactivității încrucișate între diferite alergene (figura 2). Mesteacănul este strâns înrudit cu multe specii de arbori (arinul, alunul, fagul și stejarul)^(18,20). Ca urmare a acestei relații, pacienții sensibilizați la Bet v 1 pot reacționa și la polenuri din speciile înrudite (arin, alun, fag și stejar).

Relevanța clinică a identificării IgE specifice pentru moleculele alergene din polenul de mesteacăn constă în:

- Certificarea sensibilizării primare la mesteacăn (Bet v 1).
- Diferențierea dintre sensibilizarea primară (Bet v 1) și reactivitatea încrucișată (Bet v 2, Bet v 4, Bet v 6).
- Explicarea sindromului de alergie orală la pacienții alergici la polenul de mesteacăn prin corelarea cu alimentele care conțin componente alergene înrudite cu alergenele Bet v 1, Bet v 2 sau Bet v 6.
- Recomandarea corectă a AIT, candidații cei mai potriviți fiind pacienții sensibilizați la Bet v 1, cei care vor beneficia cel mai probabil în urma imunoterapiei alergice, prin ameliorarea simptomelor. La pacienții sensibilizați la alergenele minore din polenul de mesteacăn, eficiența AIT va fi mai redusă^(18,22).

Componentele alergene ale polenurilor din cele două familii principale, *Betulaceae* și *Fagaceae*, sunt prezentate în tabelul 1.

Polenul de măsline (*Olea europaea*) și frasin european (*Fraxinus excelsior*)

Măslinul și frasinul sunt specii strâns înrudite botanic, din familia *Oleaceae*, care prezintă un grad înalt de reactivitate încrucișată. Polenul de măsline este un factor declanșator important al alergiei sezoniere din arealul mediteranean.

Componentele moleculare alergene din polenul de măsline sunt:

Ole e 1 – alergenul major, care induce reacția la peste 70% dintre pacienții alergici la acest polen. Reacția pozitivă la Ole e 1 indică faptul că sensibilizarea primară este la polenul de măsline. Pacienții alergici la polenul de măsline cu reacție pozitivă la Ole e 1 sunt buni candidați pentru AIT.

Ole e 7 (LTP) și **Ole e 9** (1,3-beta glucanaza) sunt alergenele minore.

Frasinul european (*Fraxinus excelsior*) este o specie comună în majoritatea Europei, cu toate acestea polenul frasinului este rar considerat o cauză a polinozei, pentru că înfloarește concomitent cu mesteacănul. **Fra e 1** este alergenul major din polenul de frasin și prezintă reactivitate încrucișată cu Ole e 1, astfel că Ole e 1 poate fi utilizat ca marker indirect al sensibilizării la polenul de frasin⁽¹⁷⁾.

Componentele alergene din familiile *Oleaceae* și ordinul *Fagales* sunt prezentate în tabelul 2.

Polenul de platan (*Platanus acerifolia*)

Platanul hibrid comun (*Platanus acerifolia*, sin. *Platanus vulgaris*) aparține familiei Platanaceae.

Componentele moleculare alergene din polenul de platan sunt:

Pla a 1 (inhibitor de invertază) – alergenul major, care induce sensibilizare la 90% dintre pacienții alergici la acest polen. Pla a 1 este un marker specific pentru diferențierea între sensibilizarea primară la polenul platanului și o reactivitate încrucișată. Reacția pozitivă la Pla a 1 indică faptul că sensibilizarea primară este la platan. Pacienții alergici la polenul de platan cu reacție pozitivă la Pla a 1 sunt buni candidați pentru AIT.

Pla a 3 (nsLTP) prezintă reacții încrucișate cu alte alergene din familia LTP din fructe. Pla a 3 are o similaritate de 50% a secvenței peptidice cu alergenul Pru p 3 din pișică⁽⁹⁾.

Componentele alergene ale polenurilor plantelor din familia *Platanaceae* sunt prezentate în tabelul 3.

Polenul de chiparos (familia *Cupressaceae*)

Chiparoșii sunt arbori ornamentali comuni răspândiți în sudul Europei, chiparosul mediteranean (*Cupressus sempervirens*), și în America de Nord, chiparosul de Arizona (*Cupressus arizonica*). Cedrii sunt, de asemenea, membri ai familiei *Cupressaceae* și prezintă reactivitate încrucișată IgE-mediată. În Japonia este răspândit cedrul japonez (*Cryptomeria japonica*). Chiparoșii înfloresc iarna și pot cauza alergia polinică în acest anotimp. Alergia la chiparos pe timpul iernii este adesea trecută cu vederea și este similară simptomatic cu alergia perenă la praful de casă. Cea mai importantă manifestare clinică este cea de rinită, iar conjunctivita poate avea forme severe.

Componentele moleculare alergene din polenul de chiparos sunt:

Cup a 1 (pectat-liaza) – alergen major, este un marker specific pentru sensibilizarea primară la polenul de *Cupressaceae*. Cup a 1 prezintă o similaritate foarte apropiată cu alergenul major al chiparosului mediteranean (Cup s 1), cedrului de munte (Jun a 1), chiparosului japonez (Cha o 1) și cedrului japonez (Cry j 1), de aceea există un înalt grad de reactivitate încrucișată între speciile menționate^(23,24).

Cup a 2 (poligalacturonaza), **Cup a 3** (taumatina) și **Cup a 4** (polcalcina) sunt alergene majore reprezentative pentru *Cupressus arizonica*.

Componentele alergice ale polenurilor din familia Cupressaceae sunt prezentate în tabelul 4.

Reactivitatea încrucișată în afara genealogiei familiilor botanice datorată panalergenelor poate conduce la o eroare de diagnostic privind sensibilitatea primară. Alergologia moleculară oferă acum oportunitatea de a stabili dacă sensibilizarea la un alergen este autentică sau este datorată unei reactivități încrucișate. Pentru cele mai importante familii genealogice, au fost identificate alergenele markeri primari (figura 3). Dacă testarea la acestea este negativă, doar panalergenele fiind responsabile de reactivitatea IgE, atunci relevanța clinică a sensibilizării este incertă, iar AIT nu este justificată⁽²⁵⁾.

2. Alergia la polenul de graminee

Alergia la polenul de graminee (familia *Poaceae*) este frecvent întâlnită la nivel mondial, în unele regiuni până la 40% dintre pacienții atopici prezentând sensibilizare la polenul acestor plante^(11,27,28). În zonele cu climat temperat, plantele erbacee ale subfamiliei *Pooideae*, din care fac parte și timoftica (*Phleum pratense*), golomățul (*Dactylis glomerata*), iarba de gazon sau zăzania (*Lolium perenne*), vițelarul (*Anthoxanthum odoratum*) și firuța (*Poa pratensis*), sunt cele mai comune surse de polen. Există un grad ridicat de reactivitate încrucișată între polenurile gramineelor din această subfamilie. Sezonul de polenizare al gramineelor se suprapune parțial cu cel al buruienilor *Asteraceae* (pelinariță, iarba pârlăgelor) în majoritatea Europei și cu polenul arborilor (măslin, platan) în sudul Europei⁽²⁹⁾. În zonele temperate calde/subtropicale este important și polenul de graminee din subfamiliile *Chloridoideae* – pir gros (*Cynodon dactylon*) – și *Panicoideae* – costrei (*Sorghum halepense*).

Alergenele din polenurile de graminee sunt grupate pe baza structurii lor proteice și a funcțiilor lor în 11 grupuri. Grupurile 1 și 5 conțin alergene majore cu alergenicitate ridicată și un procent de sensibilizare de peste 90%, respectiv 65-85%⁽³⁰⁾ (figura 4). În timp ce grupul 5 de alergene este specific subfamiliei *Pooideae*, grupul 1 este reprezentat în polenul tuturor plantelor din familia *Poaceae*. Panalergenele care fac parte din grupul 12 (profiline) și grupul 7 (polcalcinele) prezintă reactivitate încrucișată cu alte profiline, respectiv polcalcine, din polenul de arbori și buruieni (tabelul 5).

(/image/10531/0/tabelul_1_componentele_alergenice_din_cele_doua_familii_principale_betulaceae_si_fagaceae_ordinul_10531.png)

Tabelul 1. Componentele alergice din cele două familii principale Betulaceae și Fagaceae, ordinul Fagales. Prezentare educațională adaptată după Matricardi et al. (2016)⁽²¹⁾

Componentele moleculare alergice din polenul de graminee sunt:

Phl p 1 (beta-expansine) sau alte alergene din polenul de graminee care aparțin grupului 1, precum Cyn d 1 din *Cynodon dactylon* și Lol p 1 din *Lolium perenne*, reprezintă pentru majoritatea pacienților un marker al sensibilizării primare. Chiar și în cazul puținilor pacienți care au fost sensibilizați inițial la alte alergene din polenul de graminee, se vor produce rapid și IgE specifice pentru Phl p 1. De aceea, IgE specifice pentru Phl p 1 reprezintă un marker esențial în determinarea sensibilizării reale, prezența acestui tip de IgE confirmând că un pacient cu un răspuns cutanat pozitiv la extractul de polen de graminee este cu siguranță sensibilizat la acesta. Absența IgE specifice pentru Phl p 1 nu exclude sensibilizarea reală la polenul de graminee, deoarece aceasta poate fi determinată de alte alergene majore (de exemplu, Phl p 5). În concluzie, la pacienții cu răspuns cutanat pozitiv la extractul de polen de graminee, dar fără IgE specifice pentru Phl p 1, trebuie determinate și IgE specifice pentru alte alergene precum Phl p 5, 7 și 12.

Tabelul 2. Componentele alergice din familia Oleaceae. Prezentare educațională adaptată după Matricardi et al. (2016)⁽²¹⁾

(/image/10519/0/tabel_2_componentele_alergenice_din_familia_oleaceae_prezentare_educationala_adaptata_dupa_matrica_10519.p)

Componentele alergice din familia Platanaceae. Prezentare educațională adaptată după Matricardi et al. (2016)⁽²¹⁾

(/image/10520/0/tabel_3_componentele_alergenice_din_familia_platanaceae_prezentare_educationala_adaptata_dupa_matr_10520.

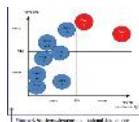
Tabelul 4. Componentele alergice din familia Cupressaceae. Prezentare educațională adaptată după Matricardi et al. (2016)⁽²¹⁾

(/image/10526/0/tabel_4_componentele_alergenice_din_familia_cupressaceae_prezentare_educationala_adaptata_dupa_mat_10526

(/image/10532/0/figura_3_reactivitate_incrucisata_intre_alergenele_majore_sagetele_drepte_reprezinta_reactivitatea_10532.png)

Figura 3. Reactivitate încrucișată între alergenele majore. Săgețile drepte reprezintă reactivitatea încrucișată. Săgeata circulară indică faptul că profilinele și CCD-urile sunt panalergene prezente în toate tipurile de polen. Prezentare educațională adaptată după Akdis și Agache (2014)(26)

Phl p 5 (ribonuclează) este un alergen care rareori induce singur sensibilizarea la polenul de graminee. Prezența IgE specifice pentru Phl p 5, observată la aproximativ 50% dintre pacienții europeni alergici la acest polen, confirmă că o reacție cutanată pozitivă este expresia unei sensibilizări reale. Cu toate că, în procesul de sensibilizare, IgE specifice pentru Phl p 5 apar mai tardiv decât cele pentru Phl p 1, concentrația lor serică crește foarte mult. Determinarea IgE pentru Phl p 5 s-a dovedit utilă pentru a distinge între alergii la graminee și cea la polenul de măsline în zonele din sudul Europei⁽²⁹⁾. De asemenea, prezența IgE specifice pentru Phl p 5 poate avea valoare prognostică, indicând severitatea alergiei și evoluția de la rinită alergică la astm⁽²⁹⁾. Peste 90% dintre pacienții sensibilizați la polenul de graminee au anticorpi IgE specifici pentru Phl p 1 și/sau Phl p 5^(27,31-33).



(/image/10524/0/figura_4_asocierea_alergenelor_din_polenul_de_graminee_cu_gradul_de_sensibilizare_ige_al_pacientilo_10524.png)

Figura 4. Asocierea alergenelor din polenul de graminee cu gradul de sensibilizare IgE al pacienților. Prezentare educațională adaptată după Harabina et al. (2008)(30)



(/image/10525/0/figura_5_diagrama_cu_alergene_din_diferite_surse_similare_structural_cu_alergenele_din_polenul_gra_10525.png)

Figura 5. Diagramă cu alergene din diferite surse, similare structural cu alergenele din polenul gramineelor din zonele temperate și/sau subtropicale. Alergenele majore sunt reprezentate cu scris îngroșat. Alergenele din aceeași familie sunt incluse în căsuțe de aceeași culoare. Panalergenele – profiline (căsuțe maro) și polcalcine (căsuțe roz) – sunt reprezentate cu un scris de dimensiuni mai mici. Prezentare educațională adaptată după Matricardi et al. (2016)(29)

Phl p 12 (profilină) este un alergen cu o mare capacitate de a induce reacții încrucișate. Sensibilizarea la această profilină apare tardiv, iar titrul anticorpilor IgE specifici este moderat. Acești anticorpi sunt prezenți doar la un procent redus dintre pacienții alergici la polenul de graminee și sunt un indicator al unui status atopic sever și/sau al unei alergii de lungă durată. La pacienții cu răspuns cutanat pozitiv la extractul de polen de graminee, dar fără răspuns pozitiv pentru alergenele majore Phl p 1 și Phl p 5, trebuie determinat răspunsul pentru Phl p 12. Reacția pozitivă doar pentru Phl p 12 dovedește că reacția cutanată la extractul de polen a fost fals pozitivă, fiind cauzată de reacția încrucișată dintre diversele profiline prezente în alte polenuri. Dacă un pacient prezintă IgE specifice pentru Phl p 12, trebuie întrebat dacă a manifestat sindrom de alergie orală, declanșat de ingestia unor fructe și legume care conțin profiline, cum ar fi tomata (Lyc e 1), cartoful (Sola t 8) sau portocala (Cit s 2).

Phl p 7 (polcalcină) este un alergen cu o mare capacitate de a induce reacții încrucișate. Phl p 7 determină un titru ridicat de anticorpi IgE specifici după mulți ani de la debutul alergiei. Prezența IgE specifice pentru Phl p 7 poate avea valoare prognostică, indicând severitatea alergiei și evoluția de la rinită alergică la astm, precum și o prevalență mai ridicată a comorbidităților alergice.

Phl p 4 este un alergen major din polenul de graminee. În forma sa nativă, folosită în majoritatea testelor diagnostice, această proteină conține CCD. Astfel se explică de ce în multe studii epidemiologice procentul pacienților alergici la polen de graminee cu IgE specifice pentru Phl p 4 depășește 90%. În cazul în care este folosit alergenul recombinat, procentul scade sub 50%, dovedind că un număr mare de reacții sunt fals pozitive, induse de CCD.

Phl p 2 și **Phl p 11** sunt două alergene care rareori induc singure sensibilizare la polenul de graminee, iar **Phl p 6** prezintă un grad ridicat de reactivitate încrucișată cu Phl p 5 și nu oferă informații suplimentare pentru diagnostic.

Sensibilizarea concomitentă la alergenele majore și minore din polenul de graminee (figura 5) reprezintă un profil alergen complex care se asociază clinic cu forme mai severe de boală și cu o perioadă mai îndelungată de manifestare a simptomelor⁽³³⁾.

Relevanța clinică a identificării IgE specifice pentru moleculele alergice din polenul de graminee

La pacienții alergici la polen de graminee, testele IgE specifice ar trebui să dea răspunsul la următoarele întrebări:

Q1a: Este pacientul sensibilizat cu adevărat la alergenele majore din polenul de graminee? (Se va testa IgE specific pentru Phl p 1, iar dacă este negativ, se va testa IgE specific pentru Phl p 5 și alte alergene – Phl p 2, Phl p 11.)

Q1b: Este pacientul sensibilizat la alergene cu o mare capacitate de a induce reacții încrucișate? (Se va testa IgE specific pentru Phl p 7 și Phl p 12.)

Q2: În cazul în care pacientul nu are IgE specific pentru Phl p 1 sau alte alergene specifice speciei, dar are IgE specific pentru Phl p 7 și/sau Phl p 12, care polen induce o falsă sensibilizare la extractul de polen de graminee?

După ce va răspunde la aceste întrebări (Q1a, Q1b, Q2), medicul alergolog va evalua dacă simptomele sunt cauzate de sensibilizare IgE la polenul de graminee și va decide prescrierea AIT cu extract de polen de graminee^(25,35,36) (figura 6).

(/image/10521/0/tabelul_5_grupurile_de_alergene_ale_polenului_10521.png)

Tabelul 5. Grupurile de alergene ale polenului de graminee. Datorită relațiilor taxonomice și biochimice, multe specii de graminee au alergene similare și sunt grupate conform secvențelor de aminoacizi pe care le au în comun. Prezentare educațională adaptată după García-Mozo et al. (2017) și Hrabina et al. (2008)(30,34)

Exemplu de selectare a AIT pe baza criteriilor de diagnostic molecular

Pentru stabilirea profilului de sensibilizare al pacientului față de alergenele din polenul de arbori și graminee, se efectuează testare moleculară la alergene marker Phl p 1/Phl p 5 (pentru polenul de graminee); Bet v 1 (pentru fag, mesteacăn și alte specii lemnoase din ordinul *Fagales*); Ole e 1 (pentru măsline și alte specii lemnoase din familia *Oleaceae*, inclusiv frasin); Pla a 1 (pentru platan) și Cup a 1/Cry j 1 (pentru chiparos) și panalergene Phl p 7/Phl p 12 (pentru reactivitate încrucișată polcalcine/profiline). În funcție de rezultatele obținute, sunt posibile mai multe decizii terapeutice, prezentate în figura 7.



(/image/10528/0/figura_6_algoritm_de_diagnostic_in_vederea_prescrierii_ait_la_pacientii_alergici_la_polen_de_gramin_10528.png)

Figura 6. Algoritm de diagnostic în vederea prescrierii AIT la pacienții alergici la polen de graminee, Prezentare educațională adaptată după Matricardi et al. (2016)(29)

3. Alergia la polenul de buruieni

Termenul de buruieni nu constituie o familie din punct de vedere botanic, ci se referă la plante erbacee dicotiledonate segetale invazive și adaptative ecologic, dar și diverse plante utilizate uneori ca ierburi culinare sau medicinale (pelinul, pătlagina, paracherița, trepădătoarea, cicoarea, păpădia, urzica, spanacul sălbatic, știrul). Alergiile respiratorii mediate de IgE la polenuri de buruieni sunt induse în Europa în special de polenul de buruieni din familia *Asteraceae* (*Compositae*) – pelinariță (*Artemisia vulgaris*) și iarba pârlăoagelor (*Ambrosia artemisiifolia*) – și de polenul de buruieni din familia *Urticaceae* – paracheriță (*Parietaria officinalis*). În regiunile mai aride este important și polenul de buruieni din familia *Amaranthaceae* – ciulin rusesc (*Salsola kali*) –, iar pentru sudul Europei, și pătlagina îngustă, *Plantago lanceolata* din familia *Plantaginaceae*.

Polenul de buruieni este considerat sursă importantă de alergii respiratorii. Sezonul de înflorire a acestor buruieni variază în funcție de specie (aprilie-septembrie). Cele mai relevante alergene prezente în polenul de buruieni aparțin familiilor de peptidaze (Amb a 1, Art v 6), defensine (Art v 1, Amb a 4, Hel a 1), nsLTP (Amb a 6, Art v 3, Par j 1, Par j 2) și proteinelor omoloage Ole e 1 (Pla l 1, Che a 1, Sal k 5)⁽²⁹⁾. Multe proteine sunt considerate alergene minore și fac parte din familia profilinelor (Amb a 8, Art v 4, Hel a 2, Par j 3, Mer a 1, Che a 2, Sal k 4, Ama r 2) și a polcalcinelor (Amb a 9, Amb a 10, Art v 5, Par j 4, Che a 3), cunoscute ca panalergene⁽³⁸⁾. Modelele tridimensionale ale unor familii de proteine sunt prezentate în figura 8⁽²⁹⁾.

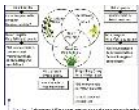
Reacții încrucișate pot avea loc între alergeni provenind de la specii de buruieni înrudite. În afară de profiline și CCD, ambrosia și pelinarița conțin și alte alergene care pot induce reacții încrucișate. Anticorpii IgE specifici acestora pot determina reacții alergice clinic semnificative^(39,40). Un grad mare de reactivitate încrucișată a fost observat între diferite specii de ambrosia și pelinariță, dar și la alte plante din familia *Asteraceae*.

Polenul de iarba pârlăoagelor sau ambrosia (*Ambrosia artemisiifolia*)

Genul *Ambrosia* cuprinde în jur de 50 de specii native în partea centrală și de nord a Americii, care au invadat zone din Europa încă din secolul trecut și care s-au răspândit în ultimele decenii la nivel european, dat fiind caracterul transfrontalier al polenului aeropurtat⁽²⁹⁾. *Ambrosia artemisiifolia* var. *elatio* (ambrosia comună, denumită iarba pârlăoagelor sau floarea pusteii) este o buruienă anuală, invazivă, cu un potențial înalt de a induce reacții de hipersensibilitate de tip I în ultima parte a verii și toamna. În România, ambrosia reprezintă una dintre cele mai importante surse alergice, cu impact sever asupra sănătății. În prezent, sunt identificate 12 alergene din polenul de ambrosie, dintre care cele mai importante sunt⁽³⁸⁾:

Amb a 1 (peptidaza) este alergenul major, care induce reacția la peste 90% dintre pacienții alergici la acest polen. Până în prezent au fost identificate și caracterizate imunologic 5 izoforme Amb a 1. Un grad moderat de reactivitate încrucișată a fost observat frecvent între Amb a 1 și alergenul din pelinariță, Art v 6 (familia peptidazelor), acestea având o omologie a secvențelor de 58%. De asemenea, Amb a 1 prezintă o omologie de 44-45% cu alergeni din familia *Cupressaceae*, cum ar fi Cry j 1 (cedrul japonez), Jun a 1 (cedru de munte) și Cup a 1 (chiparos de Arizona), care aparțin familiei de peptidaze, dar între care nu s-a demonstrat o reactivitate încrucișată semnificativă. Alergenul cu care este cel mai similar din punct de vedere al secvenței este peptidaza din *Helianthus annuus* (floarea-soarelui), cu care prezintă o omologie de 67,8%⁽³⁸⁾.

Amb a 11 (cistein-proteaza) este un alergen major recent identificat, cu o rată de sensibilizare de până la 66%. Amb a 11 prezintă o structură moleculară comună cu alți alergeni majori care aparțin aceleiași familii de proteaze, cum ar fi Act d 1 din kiwi (36,9%), Ana c 2 din ananas (34,1%) și Der f/Der p 1 din acarieni (27,3/23,5%). Studii recente au relevat că există pacienți sensibilizați doar la Amb a 11 (15%), ceea ce impune includerea Amb a 11 în kitul de diagnostic și în preparatele de AIT⁽³⁸⁾.



(/image/10527/0/figura_7_selectarea_ait_pe_baza_criteriilor_de_diagnostic_molecular_phl_p_1_phl_p_5_phl_p_7_phl_10527.png)

Figura 7. Selectarea AIT pe baza criteriilor de diagnostic molecular (Phl p 1, Phl p 5, Phl p 7, Phl p 12, Ole e 1, Fra e 1 și Bet v 1). Prezentare educațională adaptată după Kleine et al. (2017)(37) *dacă există în arealul în care se află și Olea europaea

(/image/10530/0/figura_8_modelele_tridimensionale_ale_unor_familii_de_proteine_generate_prin_folosirea_platformelor_10530.png)

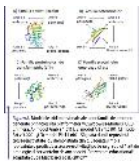


Figura 8. Modelele tridimensionale ale unor familii de proteine generate prin folosirea platformelor in silico Swiss-Model și UCSF Chimera. A) model Amb a 1.0101, B) model Art v 1.0101, C) model Art v 3.0201 și D) model Pla I 1.0101. Săgeata dublă reprezintă cross-reactivitate IgE demonstrată clinic. Săgeata simplă reprezintă o predicție a cross-reactivității pe baza gradului înalt de omologie al secvențelor de aminoacizi. Prezentare educațională adaptată după Matricardi et al. (2016)(29)

Amb a 4 (defensină) prezintă o reacție pozitivă la 20-39% dintre pacienții sensibilizați la polenul de ambrozia. Pacienții sensibilizați la acest alergen minor reacționează frecvent cu molecule alergice majore din clasa defensinelor prezente în alte polenuri. Spre exemplu, Art v 1 (*Artemisia vulgaris*), alergenul major din pelinariță, față de care nu este clar dacă răspunsul se datorează reactivității încrucișate sau cosensibilizării. Amb a 4 prezintă o omologie de peste 60% cu alergenii majori Par h 1 (*Parthenium hysterophorus*) și Hel a 1 (*Heliantus annuus*)⁽³⁸⁾.

Amb a 6 (nsLTP) prezintă o rată de sensibilizare între 20% și 35% în rândul populației alergice la polenul de ambrozie. Deși face parte din nsLTP, o familie de panalergene întâlnite în fructe și nuci, omologia dintre Amb a 6 și alte nsLTP este limitată la sub 40%. Nu a fost observată o reactivitate încrucișată între proteine de transfer lipidic din polenuri, iar reactivitatea încrucișată între nsLTP dintre alimente și polenuri este limitată⁽³⁸⁾.

Amb a 8 (profilină) este un panalergen și prezintă o rată de sensibilizare între 20% și 35% în rândul populației alergice la polenul de ambrozie. Amb a 8 prezintă secvențe structurale comune cu o omologie de peste 65% cu profiline din alimente și polenuri, cum ar fi Cor a 2 (alun), Mal d 4 (măr), Dau c 4 (morcov), Mus a 1 (banană), Pru p 4 (piersică), Hel a 2 (floarea-soarelui), Phl p 12 (timofitică), Bet v 2 (mesteacăn), Ole e 2 (măslin), Cyn d 12 (iarbă Bermuda) și altele. În plus, Amb a 8 prezintă o omologie de 89,5% a secvenței de aminoacizi cu Art v 4, rezultând o reactivitate încrucișată comparabilă în cadrul aceleiași familii, datorată asemănării structurale a celor două proteine. Amb a 8 și Hel a 2 prezintă cea mai ridicată omologie structurală (94%)⁽³⁸⁾.

Amb a 9 și **Amb a 10** aparțin familiei de polcalcine (proteine care leagă calciul cu două, respectiv trei domenii EF-hand) și prezintă o reacție pozitivă la 10-15% dintre pacienții sensibilizați la polen de ambrozie. Amb a 9 prezintă similarități structurale cu alte alergene din aceeași familie de proteine, cum ar fi Art v 5, Syr v 3, Bet v 4 și Ole e 3, iar Amb a 10 prezintă similarități structurale cu proteinele Ole e 8, Cyn d 7 și Phl p 12⁽³⁸⁾.

Sindromul ambrozie-pepene-banană este un sindrom de alergie orală datorat reacției încrucișate între alergenele din *Ambrosia* și alimente. Posibili candidați implicați în acest sindrom sunt componentele alergice care determină o reacție încrucișată din familia profilinelor (Amb a 8, Cit la 2, Cuc m 2, Cuc p 2, Cuc s 2, Mus xp 1) și LTP-urilor (Amb a 6, Cuc m LTP). În acest caz, pacienții cu simptome de rinită indusă de polenul de ambrozie pot dezvolta simptome orale când consumă diverși membri ai familiei *Cucurbitaceae*: pepene verde (*Citrullus lanatus* subsp. *vulgaris*), pepene galben (*Cucumis melo* var. *inodorus*), dovlecel (*Cucurbita pepo*), castravete (*Cucumis sativus*), și ai familiei *Musaceae*: banane (*Musa x paradisiaca*). Ca urmare a posibilei reactivități încrucișate între polenul de ambrozia și alte plante din familia *Asteraceae*, se recomandă să nu se administreze suplimente alimentare cu *Echinacea* la pacienții alergici la ambrozie⁽⁴¹⁾. Alimentele care prezintă reactivitate încrucișată cu polenul de ambrozie sunt prezentate în figura 9.

Polenul de pelinariță (*Artemisia vulgaris*)

Genul *Artemisia* cuprinde în jur de 350 de specii răspândite în emisfera nordică și Australia⁽²⁹⁾. *Artemisia vulgaris* (pelinarița sau pelinul negru) este o plantă perenă importantă, nativă în zonele temperate din Europa, Asia, nordul Africii, Alaska și America de Nord și este larg utilizată în medicina tradițională⁽⁴²⁾. Există o suprapunere a sezonului polinic la ambrozia și pelinariță, ambele având perioada de înflorire în iulie-septembrie⁽²⁹⁾.

Componentele moleculare alergice din polenul de pelinariță sunt:

Art v 1 (defensina) este alergenul major din pelinariță, iar rata de sensibilizare este de 95% în rândul populației alergice la polenul de pelinariță. Prezintă o omologie de peste 60% cu reprezentanți din aceeași familie de proteine, cum ar fi alergenele majore, Par h 1 și Hel a 1, dar și cu alergenul minor Amb a 4⁽²⁹⁾.



Figura 9. Alimente care pot prezenta reactivitate încrucișată cu polenul de ambrozie. Prezentare educațională adaptată după Matricardi et al. (2016)(29)

(/image/10529/0/figura_9_alimente_care_pot_prezenta_reactivitate_incrucisata_cu_polenul_de_ambrozie_prezentare_edu_10529.pn

Art v 3 (LTP) prezintă o rată de sensibilizare de 22-70% în rândul populației alergice la polenul de pelinariță. S-a demonstrat frecvent o reactivitate încrucișată între proteina de transfer lipidic nonspecifică Art v 3 din pelinariță și molecule omoloage din alimente, cum ar fi Pru p 3. Sensibilizarea la Art v 3 în absența unei polinoze poate indica o sensibilizare primară la LTP în cazul alergiei alimentare⁽²⁹⁾.

Art v 4 (profilina) prezintă o reacție pozitivă la 35% din populația alergică la polenul de pelinariță⁽²⁹⁾. Art v 4 prezintă o omologie ridicată cu alergenul Amb a 8 din ambrozie și cu alte proteine din aceeași familie, cum ar fi: Pru p 4 (piersică), Api g 5 (țelină), Bet v 2 (mesteacăn), Phl p 12 (timofitică)⁽⁴¹⁾.

Art v 5 (polcalcină cu două domenii EF-hand) prezintă o reacție pozitivă la 10-28% din populația alergică la polenul de pelinariță⁽²⁹⁾. Prezintă o omologie structurală comună cu polcalcine din ambrozie (Amb a 9 și Amb a 10) și alte polcalcine din mestecăan (Bet v 4) sau timofitică (Phl p 7)⁽²⁹⁾.

Art v 6 (pectat-liaza) prezintă o reacție pozitivă la 26% din populația alergică la polenul de pelinariță⁽²⁹⁾. Proteina determină reacție încrucișată cu alergenul major din ambrozie, Amb a 1, care face parte din aceeași familie de proteine⁽²⁹⁾.

Sunt descrise o serie de sindroame de alergie orală datorate reacției încrucișate între alergenii din pelinăriță și diferite alimente, dintre care: sindromul țelină-pelinăriță-condimente, având ca posibili candidați Art v 4 și Art v 60 kDa omolog cu Api g 5; sindromul pelinăriță-piersică, având ca posibili candidați Art v 4, Art v 3 (LTP); sindromul pelinăriță-mușetel – având ca posibil candidat Art v 1 (defensină); sindromul pelinăriță-muștar, având ca posibili candidați Art v 3 (LTP) și Art v 4 (profilină)⁽⁴¹⁾.

Mai mult, polenul de pelinăriță, de ambrozie și de timoftică prezintă epitopi IgE comuni cu o glicoproteină alergenica din latex, prezența acestor epitopi explicând în parte simptomele clinice prezentate de persoanele alergice la polen la contactul cu latexul⁽⁴³⁾.

Diagnosticul alergiei la buruieni poate fi dificil de stabilit din cauza polisensibilizărilor frecvente și a anamnezei neconcludente datorată suprapunerii sezonului de înflorire a plantelor cu alte polenuri, cum ar fi cele de mestecăn și graminee^(29,44). Astfel, diagnosticul molecular al alergiilor este avantajos și datorită faptului că limitează rezultatele nespecifice generate de polisensibilizare⁽²⁹⁾. Un exemplu privind diagnosticul diferențial la buruieni este prezentat în figura 10.

Componentele alergice din polenul de buruieni sunt redată în tabelul 6.

Concluzii

Componentele alergice moleculare prezentate în acest articol pot fi folosite pentru diagnosticarea la nivel molecular a sensibilizării alergice la aeroalergene sezoniere, cu o precizie și o sensibilitate analitică mai mari decât testarea bazată pe extracte din surse alergice. Noțiunile de taxonomie sunt necesare pentru definirea corectă a alergenelor, dar și pentru acuratețea datelor botanice⁽⁴⁵⁾.

Diagnosticarea la nivel molecular bazată pe componente alergice izolate și purificate din surse alergice naturale sau produse recombinante prezintă și câteva limitări: disponibilitatea alergenului (depinde de procese biotehnologice complexe, iar în prezent nu sunt disponibile comercial toate componentele alergice moleculare de interes) și costul mai ridicat al testării.

Tabelul 6. Componentele alergice din polenul de buruieni^(38,44). Prezentare educațională adaptată după Matricardi et al. (2016)⁽²⁹⁾

(/image/10522/0/tabelul_6_10522.png)

În abordarea clinică se recomandă folosirea complementară a metodelor de diagnostic bazate pe componente alergice moleculare și a celor bazate pe extracte din surse alergice.



(/image/10518/0/figura_10_model_de_diagnostic_diferential_pentru_alergia_la_polen_de_ambrozia_si_pelinarita_prezen_10518.png)

Figura 10. Model de diagnostic diferențial pentru alergia la polen de ambrozie și pelinăriță. Prezentare educațională adaptată după Matricardi et al. (2016)⁽²⁹⁾

În cazul mono- sau oligo-sensibilizării la alergeni, al cazurilor cu risc clinic scăzut și al alergenelor foarte stabile cu abundență ridicată în sursele alergice, extractele din surse alergice pot fi folosite pentru diagnosticare, cu mențiunea că ele pot conține antigene fără relevanță clinică, ce pot produce rezultate fals pozitive.

Diagnosticarea bazată pe componente alergice moleculare este recomandată cu precădere în cazul pacienților polisensibilizați, al pacienților cu risc clinic ridicat (caz în care specificitatea analitică oferită de acest tip de diagnosticare conferă o mai bună evaluare a riscului clinic și a severității manifestărilor clinice) și când componentele alergice care se doresc a fi testate se regăsesc într-o cantitate foarte mică sau sunt instabile biochimic în extractele din surse alergice.

Acest articol a fost elaborat în cadrul proiectului INSPIRED (Strategii inovative pentru prevenția, diagnosticul și terapia afecțiunilor respiratorii induse de polenul de ambrozie) cod SMIS 103662.

Bibliografie

1. Alberse RC, Akkerdaas J, van Ree R. Cross-reactivity of IgE antibodies to allergens. *Allergy* 56, 478–490 (2001).
2. Ferreira F, Hawranek T, Gruber P, Wopfner N, Mari A. Allergic cross-reactivity: from gene to the clinic. *Allergy* 59, 243–267 (2004).
3. Bublin M, Breiteneder H. Cross-reactivities of non-homologous allergens. *Allergy* (2019).
4. Sánchez-Monge R., Salcedo G. Can cross-reactivity studies enable generic allergy prevention? in *Allergy Matters* (2007). doi:10.1007/1-4020-3897-6_6
5. Pierson Mullany LK, Jackola DR, Blumenthal MN, Rosenberg A. Evidence of an affinity threshold for IgE-allergen binding in the percutaneous skin test reaction. *Clin. Exp. Allergy* (2002). doi:10.1046/j.0022-0477.2001.01244.x
6. Luengo O, Cardona V. Component resolved diagnosis: when should it be used? *Clin. Transl. Allergy* 4, 28 (2014).
7. Matricardi PM et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr. Allergy Immunol.* 27, 1–250 (2016).
8. Jakob T, Hamilton RG, Vieths S. Molecular Allergy Diagnostics. *Molecular Allergy Diagnostics* (2017). doi:10.1007/978-3-319-42499-6
9. Canonica GW et al. A WAO – ARIA – GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ. J.* 6, 17 (2013).
10. Asam C, Hofer H, Wolf M, Aglas L, Wallner M. Tree pollen allergens-an update from a molecular perspective. *Allergy* 70, 1201–1211 (2015).
11. Barber D et al. Understanding patient sensitization profiles in complex pollen areas: a molecular epidemiological study. *Allergy* 63, 1550–1558 (2008).
12. Hauser M et al. Bet v 1-like pollen allergens of multiple Fagales species can sensitize atopic individuals. *Clin. Exp. Allergy* 41, 1804–1814 (2011).
13. Rodríguez R et al. Olive pollen recombinant allergens: value in diagnosis and immunotherapy. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 17 Suppl 1, 4–10 (2007).
14. Charpin D et al. Cypress Pollinosis: from Tree to Clinic. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 56, 174–195 (2019).
15. [https://www.pollenwarndienst.at/allergy/profiles/birch/SiegfriedJäger/Medizinische Universität Wien](https://www.pollenwarndienst.at/allergy/profiles/birch/SiegfriedJäger/Medizinische%20Universit%C3%A4t%20Wien).
16. Bradshaw N. Part2. The allergen components. in *Go molecular! A clinical reference guide to molecular allergy* (ThermoFisherScientific, 2018).
17. Castro AJ, Alche JD, Calabozo B, Rodríguez-García MI, Polo F. Pla 1 and Ole e 1 pollen allergens share common epitopes and similar ultrastructural localization. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 17, 41–47 (2007).
18. Vieths S, Scheurer S., Ballmer-Weber B. Current understanding of cross-reactivity of food allergens and pollen. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 964, 47–68 (2002).
19. Schmid-Grendelmeier P. Rekombinante Allergene: Routinediagnostik oder Wissenschaft? *Hautarzt* 61, 946–953 (2010).
20. Schmid-Grendelmeier P. Rekombinante Allergene. *Der Hautarzt* 61, 946–953 (2010).
21. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Molecular Allergy User's Guide EAACI* (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). (2016).

22. Sekerková A, Poláčková M. Detection of Bet v1, Bet v2 and Bet v4 specific IgE antibodies in the sera of children and adult patients allergic to birch pollen: evaluation of different IgE reactivity profiles depending on age and local sensitization. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 154, 278–285 (2011).

23. Arilla MC et al. Quantification of the major allergen from cypress (*Cupressus arizonica*) pollen, Cup a 1, by monoclonal antibody-based ELISA. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 134, 10–16 (2004).

24. Di Felice G, Barletta B, Tinghino R, Pini C. Cupressaceae pollinosis: identification, purification and cloning of relevant allergens. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 125, 280–289 (2001).

25. Valenta R, Twaroch T, Swoboda I. Component-resolved diagnosis to optimize allergen-specific immunotherapy in the Mediterranean area. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 17, 36–40 (2007).

26. Akdis CA, Agache I. Global atlas of allergy. (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2014).

27. Andersson K, Lidholm J. Characteristics and Immunobiology of Grass Pollen Allergens. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 130, 87–107 (2003).

28. Hatzler L et al. Molecular spreading and predictive value of preclinical IgE response to *Phleum pratense* in children with hay fever. *J. Allergy Clin. Immunol.* 130, 894-901.e5 (2012).

29. Matricardi PM et al. EAACI molecular allergology user's guide. *Pediatr. Allergy Immunol.* 27, 1–250 (2016).

30. Hrabina M, Peltre G, Van Ree R., Moingeon P. Grass pollen allergens. *Clin. Exp. Allergy Rev.* 8, 7–11 (2008).

31. Sekerkova A, Polackova M, Striz I. Detection of Phl p 1, Phl p 5, Phl p 7 and Phl p 12 Specific IgE Antibodies in the Sera of Children and Adult Patients Allergic to *Phleum Pollen*. *Allergol. Int.* 61, 339–346 (2012).

32. Tripodi S et al. Molecular profiles of IgE to *Phleum pratense* in children with grass pollen allergy: Implications for specific immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 129, 834-839.e8 (2012).

33. Cipriani F et al. Diagnostic relevance of IgE sensitization profiles to eight recombinant *Phleum pratense* molecules. *Allergy* 73, 673–682 (2018).

34. García-Mozo H. Poaceae pollen as the leading aeroallergen worldwide: A review. *Allergy* 72, 1849–1858 (2017).

35. Cappella A, Durham SR. Allergen immunotherapy for allergic respiratory diseases. *Hum. Vaccin. Immunother.* 8, 1499–1512 (2012).

36. Asero R. Component-resolved diagnosis-assisted prescription of allergen-specific immunotherapy: a practical guide. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 44, 183–187 (2012).

37. Kleine-Tebbe J, Jakob T. Molecular allergy diagnostics: Innovation for a better patient management. (2017). doi:10.1007/978-3-319-42499-6

38. Chen KW, Marusciac L, Tamas PT, Valenta R, Panaitescu C. Ragweed Pollen Allergy: Burden, Characteristics, and Management of an Imported Allergen Source in Europe. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 176, 163–180 (2018).

39. Hirschwehr R. et al. Identification of common allergenic structures in mugwort and ragweed pollen. *J. Allergy Clin. Immunol.* 101, 196–206 (1998).

40. Asero R et al. Concomitant sensitization to ragweed and mugwort pollen: who is who in clinical allergy? *Ann. Allergy, Asthma Immunol.* 113, 307–313 (2014).

41. Popescu FD. Cross-reactivity between aeroallergens and food allergens. *World J Methodol* 2015; 5: 31-50.

42. Sundararajan B, Kumari BDR. Novel synthesis of gold nanoparticles using *Artemisia vulgaris* L. leaf extract and their efficacy of larvicidal activity against dengue fever vector *Aedes aegypti* L. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 43, 187–196 (2017).

43. Fuchs T et al. Natural latex, grass pollen, and weed pollen share IgE epitopes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 100, 356–364 (1997).

44. Gadermaier G, Hauser M, Ferreira F. Allergens of weed pollen: an overview on recombinant and natural molecules. *Methods* 66, 55–66 (2014).

45. Popescu FD. European standards and North American practice parameters for skin prick testing panels in allergic rhinitis and asthma. *Rom. J. Rhinol.* (2015). doi:10.1515/rjr-2015-0002

Articole din edițiile anterioare

(/reviste/alergologia/reactie-de-hipersensibilitate-la-hidroclorid-de-hidrocortizon-hemisuccinat-cu-toleranta-la-alti-corticosteroizi-id-2571-cmsid-99)

PREZENTĂRI DE CAZ | Ediția 3 / 2019

Reacție de hipersensibilitate la hidroclorid de hidrocortizon hemisuccinat, cu toleranță la alți corticosteroizi (/reviste/alergologia/reactie-de-hipersensibilitate-la-hidroclorid-de-hidrocortizon-hemisuccinat-cu-toleranta-la-alti-corticosteroizi-id-2571-cmsid-99)

Elena Cristina Bălă, Larisa Ștefănescu, Roxana Silvia Bumbăcea, Selda Ali

Corticosteroizii reprezintă o categorie de medicamente intens utilizate în tratamentul unor afecțiuni variate, datorită efectului puternic antiinf...

24 OCTOMBRIE 2019

(/reviste/alergologia/sindromul-latex-alimente-prezentare-de-caz-id-1923-cmsid-99)

PREZENTĂRI DE CAZ | Ediția 3 / 2018

Sindromul latex-alimente – prezentare de caz (/reviste/alergologia/sindromul-latex-alimente-prezentare-de-caz-id-1923-cmsid-99)

Carina Petricău, Irena Nedelea, Diana Deleanu

Alergia la latex reprezintă o problemă de sănătate publică la nivel mondial, având o prevalență de 1-20% și un impact nefast asupra calității vieții...

21 SEPTEMBRIE 2018

(/reviste/alergologia/reactii-de-hipersensibilitate-induse-de-sulfonamide-nonantibiotice-prezentare-de-caz-clinic-id-2572-cmsid-99)