



Profilinas: alergen con relevancia clínica

César Manuel Landa-Pineda,¹ Guillermo Guidos-Fogelbach,¹ Laurence Marchat-Marchau,¹ Marisol López-Hidalgo,² Analilia Arroyo-Becerra,² César Augusto Sandino Reyes-López¹

RESUMEN

Introducción: las profilinas son proteínas ubicuas y pequeñas de entre 12-19 kDa que participan en el dinamismo de la actina. Estas proteínas se han encontrado en todos los organismos eucariotes estudiados hasta la fecha. Las profilinas tienen secuencia de aminoácidos y estructura tridimensional altamente conservada. Los pacientes alérgicos a pólenes frecuentemente tienen síntomas de alergia cuando ingieren alimentos derivados de plantas como frutas, vegetales, semillas, entre otros. Este fenómeno es conocido como alergia látex-polen-fruta y es la principal causa del síndrome de alergia oral (SAO) que es atribuido a la reactividad cruzada. Los alergen que son compartidos entre diferentes fuentes son llamados panalergen, un ejemplo son las profilinas, que representa al menos el 20% de los pacientes alérgicos al polen. Esta reactividad cruzada es el resultado de la alta identidad en la secuencia de aminoácidos de las profilinas de plantas que está entre el 70% y 85%, lo cual puede explicar la exacerbación de los síntomas en pacientes alérgicos a profilinas de plantas.

Objetivo: describir algunas características y la importancia de las profilinas principalmente en la sensibilización a plantas, frutas y pólenes.

Métodos: realizamos la búsqueda de las secuencias de aminoácidos de todas las profilinas alérgicas reportadas hasta la fecha. Reportamos el análisis de las secuencias de las profilinas analizadas.

Conclusiones: las profilinas son alergen importantes que están subestimados en la práctica clínica, y que contribuyen a la reactividad cruzada en individuos sensibilizados por profilinas de otras fuentes.

Palabras clave: alergen, panalergen, reactividad cruzada, síndrome de alergia oral, profilina.

ABSTRACT

Introduction: Profilins are small ubiquitous proteins of 12–19 kDa involved in actin dynamics. These proteins are found in all eukaryotic organisms studied to date. Profilins have amino acid sequences and tridimensional structure highly conserved. Allergic patients to pollen frequently have symptoms of allergy when ingestion of plant-derived foods like fruits, vegetables, seeds, among others. This phenomenon is known as latex-pollen-fruit allergy and it's the main cause of oral allergy syndrome (OAS) which is attributed to the cross-reactivity. Allergens shared between different sources these are called panallergens for example are profilins which representing at least 20% of all pollen allergic patients. This cross-reactivity is results from the high amino acid sequence identity of profilin from plants, which is between 70% and 85%, this may explain the exacerbation symptoms of allergic patients to profilins from plants.

Objectives: We described some characteristics which show us the important participation of the profilins in the sensitization of people allergic, especially to plants, fruits and pollen.

Methods: We looked research amino acid sequences of all allergenic profilins reported to date and these were analyzed.

Conclusions: Profilins are important allergens that are underrated in clinical practice and contribute to cross-reactivity in sensitized individuals by profilins from other sources.

Key words: allergen, panallergen, cross-reactivity, oral allergy syndrome, profilin.

¹ Laboratorio de Investigación Bioquímica-ENMyH-IPN.

² Centro de Investigación en Biotecnología Aplicada. Instituto Politécnico Nacional, México, DF.

Correspondencia: César Augusto Sandino Reyes López. Correo electrónico: careyes@ipn.mx, clandap1000@alumno.ipn.mx.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en relación con esta investigación.

Recibido: 3 de julio 2013.

Aceptado: 20 de agosto, 2013.

Este artículo debe citarse como: Landa-Pineda CM, Guidos-Fogelbach G, Marchat-Marchau L, López-Hidalgo M y col. Profilinas: alergen con relevancia clínica. Revista Alergia 2013;60:129-143.

www.nietoeditores.com.mx

Las profilinas son pequeñas proteínas de entre 12-19 kDa presentes en todos los organismos eucariontes,¹⁻³ incluyendo plantas.⁴

Se ha descrito la participación de la profilina en diversos procesos biológicos⁵ entre los cuales el más estudiado es su intervención en el re-arreglo del citoesqueleto de las células eucariontes,⁶ específicamente, regulando la polimerización-despolimerización de la actina, involucrándose así de forma importante en la estructura y movilidad celular.⁷ Se ha demostrado que esta participación es trascendente en diversos procesos biológicos como son la división celular,⁸ la embriogénesis⁹ y la citocinesis.¹⁰

Alrededor del mundo, diversos grupos de investigación han enfocado sus esfuerzos en describir la contribución de la profilina en algunas enfermedades como el cáncer,¹¹⁻¹⁵ enfermedad de Parkinson¹⁶ y alergias^{4,17,18} entre otras. En las últimas tres décadas los investigadores han mostrado interés en estudiar la participación de la profilina como un alérgeno de importancia clínica presente en diversas fuentes. En esta revisión nos enfocamos principalmente a la descripción de las profilinas alérgicas presentes en plantas, frutos y pólenes.

Estudios realizados alrededor del mundo nos muestran la importante contribución de las profilinas como alérgenos de interés clínico, y una de sus características relevantes es el fenómeno de reactividad cruzada con profilinas de otras fuentes,¹⁹ como en el síndrome de alergia polen-alimentos, al cual se atribuye la reactividad cruzada de inmunoglobulina-E (IgE) a distintos epítopes que comparten algunos alérgenos presentes en el polen y en algunos alimentos, principalmente de origen vegetal.²⁰⁻²¹ Se ha propuesto que estos alérgenos que ocasionan la reactividad cruzada son principalmente proteínas con funciones biológicas de gran importancia, por lo cual su secuencia de aminoácidos y/o estructura tridimensional son relativamente conservadas e inducen anticuerpos IgE que reconocen epítopes similares presentes en las proteínas de diferente fuente. De todos los pacientes que presentan el fenómeno de reactividad cruzada por el síndrome polen-alimento, la profilina contribuye con la sensibilización de al menos 20% de estos pacientes.¹⁸

Recientemente en nuestro grupo de trabajo hemos descrito la importancia de las profilinas del polen de

Amaranthus palmeri en la sensibilización de personas alérgicas. Teniendo como resultado la posible participación de estas profilinas en la reactividad cruzada con proteínas homólogas de otras especies.

El objetivo de este trabajo es presentar una revisión de las profilinas de distintas fuentes como alérgenos con relevancia clínica, que deben considerarse en la atención de pacientes alérgicos, principalmente a alérgenos que contienen profilinas.

Generalidades

La primer profilina descrita hace un poco más de tres décadas, fue una proteína pequeña de 15 kDa que se unía a los monómeros de actina e inhibía su polimerización. Estas proteínas deben su nombre a su propiedad y función descrita en esa fecha, que es la de mantener a la actina en pro-filamentos de actina (**PRO-FILamentous actIN**).^{1,22} A pesar de su descubrimiento en células eucariontes y su función importante, principalmente en el dinamismo de la actina, se han reportado profilinas provenientes de virus, y se propone que su función es similar a la reportada en los vertebrados, sugiriéndose que los virus pueden utilizar esta proteína como ligando del fosfatidil inositol (PIP2) para tener contacto con las células de mamíferos.²³⁻²⁷ Las profilinas juegan un papel crucial en la formación de tejidos de mamíferos y en algunos organismos, como animales y plantas superiores, pueden expresarse de manera tejido-específica.²⁸ Se ha demostrado que al suprimir el gen que codifica para este polipéptido, se pueden tener consecuencias desfavorables, por ejemplo el cigoto de ratón después de ser fecundado muere si no está presente el gen de la profilina, lo cual demuestra su importancia en la división celular y por consecuencia en la embriogénesis.⁹

Familia de genes y expresión de la profilina

El número de genes por organismo que codifican para profilinas correlaciona ampliamente con su complejidad. Los eucariontes inferiores contienen uno o dos genes y ocasionalmente tres,²⁹⁻³⁰ mientras que en eucariontes superiores, como las plantas, el número de genes que codifican para profilinas es amplio, además pueden ser generadas nuevas variantes de RNAm por splicing alternativo.^{3,31-35} Por otra parte, también se han reportado, en

algunos virus, la presencia de genes que codifican para profilinas³⁶ lo cual es todo un paradigma.

En algunos mamíferos, como el humano, se han descrito solo cuatro genes que codifican para profilinas, dándoles el nombre de *Pfn1* al *Pfn4*.³⁷ El gen *Pfn1* codifica para la isoforma I la cual es ubicua. El gen *Pfn2* produce por splicing alternativo dos variantes, la profilina II expresada principalmente en células neuronales y una forma menor, profilina IIb, expresada principalmente en riñón.³² Los genes *Pnf3* y *Pnf4* codifican para variantes que son tejido-específicas localizadas en testículo y riñón.^{38,39} La expresión de estas proteínas específicas de espermatozoides regulan el desarrollo de la célula y del tejido, lo cual se puede correlacionar con la expresión también específica de proteínas relacionadas con la actina (T-actina 1 y T-actina 2) presentes en células germinales masculinas⁴⁰ y de igual manera se ha visto su participación en la reacción acrosomal del espermatozoide de equinodermo.⁴¹

Dentro del reino plantae, se han descrito genes putativos que codifican para profilina de diversas especies. Las plantas monocotiledóneas y dicotiledóneas contienen aproximadamente diez diferentes genes, entre ellos algunos pseudogenes no codificantes, mientras que las secuencias de ADN codificantes permiten la producción de estos polipéptidos y algunas isoformas del mismo.⁴² En la Tabla 1 se muestra el número de genes descrito para diversas especies incluyendo un miembro del reino protista, la alga *Chlamydomonas reinhardtii*. Las secuencias de ADN genómico que codifican para estos polipéptidos generalmente están formadas por tres exones y dos intrones de diversos tamaños 42-43. Figura 1.

Arabidopsis thaliana es la especie más estudiada dentro del reino viridiplantae. En esta especie se han descrito cinco genes que codifican para diferentes profilinas. Estos genes se han logrado clasificar en dos grupos, el primer grupo está constituido por los genes PRF1, PRF2 y PRF3 expresados en todos los órganos de la planta. Este patrón de expresión es atribuido al primer intrón de los genes PRF1 y PRF2. El grupo dos está formado por los genes (PRF4 y PRF5) y se expresan principalmente en tejidos florales u órganos reproductivos como el polen.^{42,44-45}

El gen PRF1 (AT2G19760.1), es el primer miembro de la familia de multigenes de *Arabidopsis thaliana*

y codifica para la profilina 1. Este gen se encuentra localizado en el cromosoma 2 en el locus AT2G19760. Este gen es expresado en todos los órganos de la planta, durante diferentes etapas de crecimiento y desarrollo como etapa de cotiledón expandido, etapa de dos, cuatro, seis, ocho, diez y doce hojas visibles, en estadio de polen germinado, la diferenciación de pétalos y la etapa de expansión así como en la etapa de plántulas en desarrollo solo por mencionar algunas. Además, se han descrito en diferentes componentes celulares como, citoesqueleto, pared celular, citoplasma, citosol, nucléolo, núcleo, membrana plasmática y plasmodesma.^{42-43,46-49}

El gen PRF2 (AT4G29350.1), codifica para la profilina 2, se localiza en el cromosoma 4 en el locus AT4G29350. Este gen al igual que el PRF1 se encuentra expresado en casi todos los componentes celulares y participa en las mismas etapas de desarrollo y crecimiento. Se ha descrito en componentes celulares como citoesqueleto, cloroplastos, citoplasma y membrana plasmática.⁴⁹⁻⁵² Y a diferencia del gen PRF1 no se ha detectado en el citosol.⁵³

El gen PRF3 está localizado en el cromosoma 5 en el locus AT5G56600 y posee dos variantes generadas por splicing (AT5G56600.1 y AT5G56600.2) generando así dos isoformas de diferente tamaño un mismo gen. La isoforma generada por AT5G56600.1 está formada por 168 residuos de aminoácidos mientras que la isoforma codificada por AT5G56600.2 es de 145 aminoácidos. Su expresión y localización es similar a las dos anteriores encontrándose en componentes celulares como citoesqueleto, citoplasma y núcleo. Hasta el momento no se ha descrito alguna diferencia de expresión o ubicación tejido específica para cada isoforma producto de este gen.^{42-43,54}

Al igual que el gen PRF2, el PRF4 (AT4G29340.1) está localizado en el cromosoma 4 y se alberga en el locus AT4G29340 y codifica para la profilina 4. El producto de este gen se considera específico de polen, sin embargo se ha detectado principalmente en estructuras relacionadas con la reproducción como flores, células del tubo polínico y estambre además en otros tejidos como carpelo, pedicelo, pétalo, raíz y sépalo. Su expresión se observa en etapas de desarrollo y crecimiento como antesis, fase L del polen maduro, etapa M del polen germinado, diferenciación de pétalos y en la etapa de

Tabla 1. Genes putativos reportados en Phytozome que codifican para profilina

Especie	Genes	Especie	Genes
<i>Eucalyptus grandis</i>	8	<i>Vitis vinifera</i>	4
<i>Glycine max</i>	8	<i>Citrus clementeina</i>	3
<i>Zea mays</i>	8	<i>Citrus sinensis</i>	3
<i>Manihot esculenta</i>	7	<i>Medicago truncatula</i>	3
<i>Arabidopsis lyrata</i>	5	<i>Oryza sativa</i>	3
<i>Arabidopsis thaliana</i>	5	<i>Sorghum bicolor</i>	3
<i>Mimulus guttatus</i>	5	<i>Aquilegia coerulea</i>	2
<i>Brachypodium distachyon</i>	4	<i>Carica papaya</i>	2
<i>Physcomitrella patens subs patens</i>	4	<i>Cucumis sativus</i>	2
<i>Populus trichocarpa</i>	4	<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	1
<i>Prunus persica</i>	4	<i>Selaginella moellendorffii</i>	1
<i>Ricinus communis</i>	4	<i>Volvox carteri</i>	1
<i>Setaria italic</i>	4		

Se muestra la especie y el número de genes putativos reportados para la especie. Estos datos son obtenidos del servidor de Phytozome al cual realiza búsquedas en los 25 genomas de plantas verdes secuenciados hasta la fecha. (<http://www.phytozome.net/results.php?method=0&search=1&sbut=Submit+keyword+search&searchText=peptidename:AT2G19760.1>)

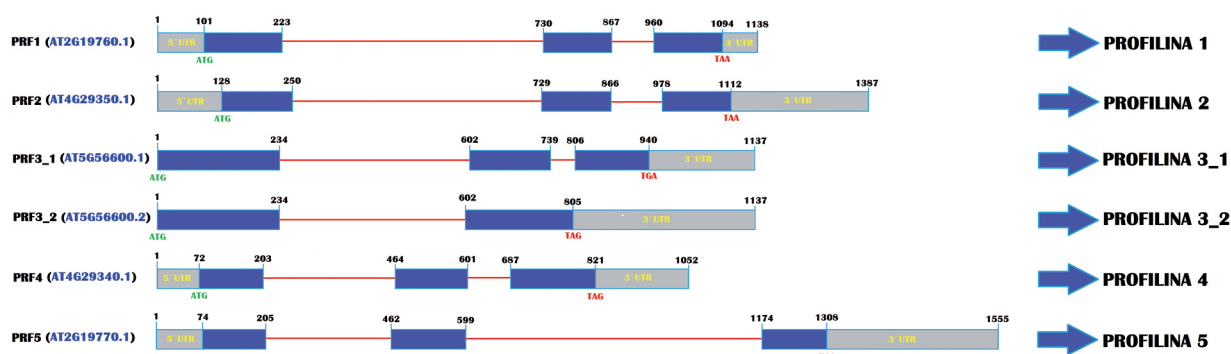


Figura 1. Genes de *Arabidopsis thaliana* que codifican para profilina. En esta figura se representan los modelos de los genes que codifican para las profilinas de *Arabidopsis thaliana* que están estructurados principalmente por tres exones (cajas azul y gris) y uno o dos intrones (líneas rojas). La variante PRF3_2 del gen PRF3, se genera por splicing, dando origen a dos exones y un intrón. En color azul se resalta la región codificante de cada gen.

expansión. Se ha detectado en organelos como el núcleo y al igual que PRF1, PRF2 y PRF3 la profilina 4 es abundante en citoplasma.^{43,52,55-58}

El gen PRF5 (AT2G19770.1) se localiza en el cromosoma 2 en el locus AT2G19770 y codifica para la profilina 5. Esta isoforma también se considera específica de polen y se ha localizado en procesos como

maduración de polen, crecimiento de tubos polínicos, anthesis, diferenciación de pétalos y en la etapa de expansión al igual que PRF4.^{48,56-57,59-61} Se ha propuesto que las profilinas presentes en el polen de *Alnus glutinosa*, *Corylus avellana*, *Phleum pratense*, *Secale cereale* y *Artemisia vulgaris* participan en el proceso de fertilización de las plantas.⁶²

Características estructurales y moleculares

Las profilinas son proteínas pequeñas globulares, cuya estructura y composición de aminoácidos está altamente conservada. Tienen una masa molecular entre 12 y 19 kDa, su estructura primaria está formada por alrededor de 124 a 174 residuos de aminoácidos en cuatro hélices alfa y siete hebras beta antiparalelas, dependiendo del organismo del cual proviene.^{3,63-65} La estructura secundaria y terciaria de la profilinas que se han podido definir tridimensionalmente nos muestra su alta similitud. La conformación estructural de las profilinas provenientes del género *Acanthamoeba*, algunos mamíferos y de *Betula verrucosa* muestran un centro compacto formado por siete hebras beta rodeadas de cuatro hélices alfa. Las regiones amino y carboxilo terminal inician en parte las hélices alfa y son adyacentes una de la otra.^{66,67} Sin embargo pueden presentar entre tres a cuatro hélices alfa⁶⁸ (PDB: 1G5U) (Figura 2).

Función y distribución

Las profilinas se pueden clasificar en dos grupos basados en su secuencia y propiedades bioquímicas. En el grupo I se encuentran las profilinas ubicuas que se expresan constitutivamente en todos los tejidos, por

ejemplo, las profilinas expresadas a partir de los genes PRF1, PRF2, PRF3_1 y PRF3_2 de *Arabidopsis thaliana*. En el grupo II se encuentran las profilinas tejido específicas, un ejemplo son las profilinas 4 y 5 del polen de *Arabidopsis thaliana* producto de los genes PRF4 y PRF5 para la misma especie,⁴⁴ así como las expresadas en células germinales de plantas y animales, estando presentes exclusivamente durante el desarrollo celular y embrionario.⁴²

La función de las profilinas está dada por la interacción que tiene con diferentes ligandos, con diferente función según sea el ligando y la isoforma de profilina que intervengan.⁶⁹⁻⁷³

De estos sitios de interacción que se han caracterizado, se conocen al detalle los motivos estructurales involucrados, se destaca que las secuencias de aminoácidos que forman estos motivos estructurales son relativamente conservadas en los diferentes organismos.⁴² En general, su conformación les permite interactuar adecuadamente con diversos ligandos, ya que dichos motivos estructurales están espacialmente separados y expuestos al solvente.⁷⁴

En la actualidad existen diversas herramientas que nos permiten simplificar las búsquedas de interaccio-

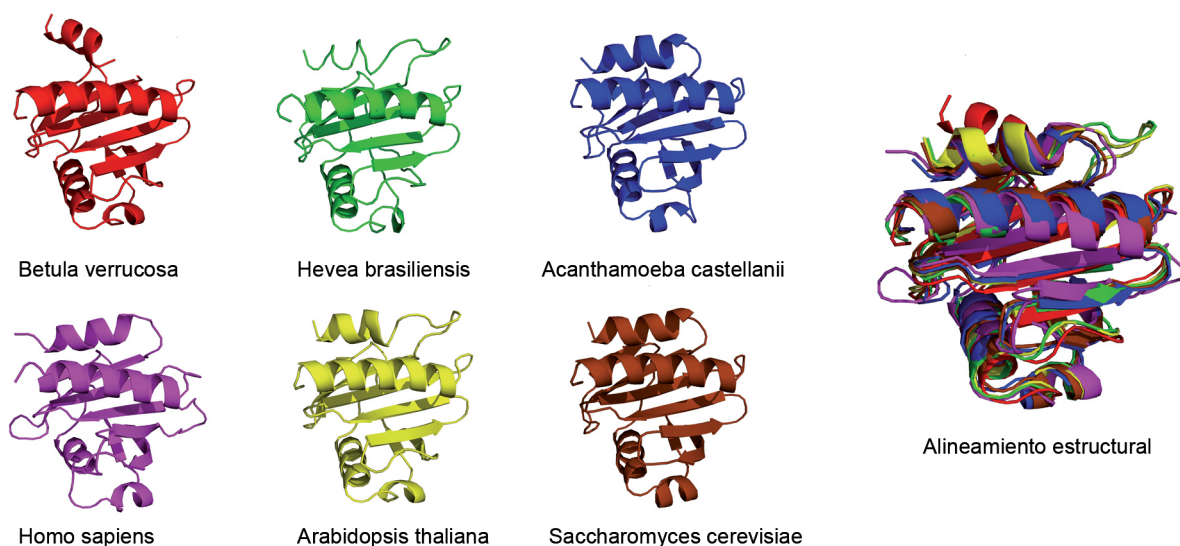


Figura 2. Estructura tridimensional y alineamiento estructural. Se muestra la alta homología estructural entre las profilinas de *Betula pendula* (PDB: 1CQA)¹²², *Hevea brasiliensis* (PDB: 1G5U) (no publicado), *Acanthamoeba castellanii* (1PRQ)¹²³, *Homo sapiens* (PDB: 1D1J)¹²⁴, *Arabidopsis thaliana* (PDB: 1A0K)¹²⁵ y *Saccharomyces cerevisiae* (PDB: 1YPR)¹²⁶. Así mismo, el alineamiento estructural muestra los ligeros cambios presentes entre estas mismas estructuras.

nes reportadas y/o predecir estas mismas interacciones proteína-ligando. Utilizando la herramienta STRING del servidor de ExPASy se puede obtener información sobre otros ligandos con los cuales se unen la profilina en este caso específicamente la profilina 5 de *Arabidopsis thaliana* (PRF5). La mayoría de estos ligandos son enzimas que participan en la embriogénesis y en diversos procesos del polen resaltando así la importancia de la profilina desde el inicio de la vida. Figura 3.

Por otra parte, las interacciones más estudiadas son con, G-actina,⁷⁵⁻⁷⁷ fosfatidil inositol (PIP2),⁷⁸ la subunidad α de la cinasa p85 (p85 α)⁷⁸ y además unión a proteínas ricas en secuencias repetidas de L-prolina (pLp),^{37,80} como son la dinamina I,⁸¹ clatrina,⁸² sinapsina⁸³ entre otras.^{70, 84} Figura 4.

Se ha evidenciado que las mutaciones en algunos aminoácidos modifica la interacción con ciertos ligando por ejemplo en *S. pombe* al realizar la mutante Y5A esta disminuye considerablemente su afinidad a los ligandos ricos en poli-L- prolina⁸⁵ así como la mutación Y6F en

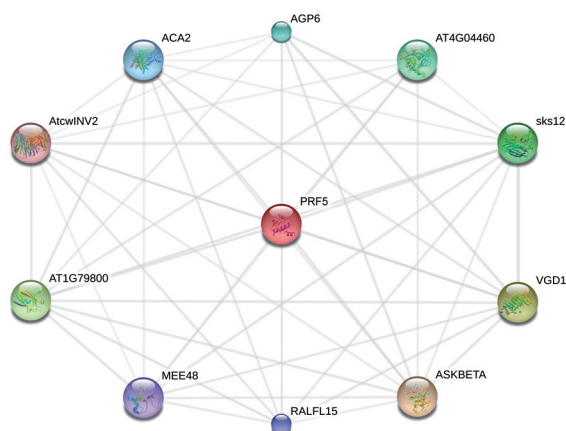


Figura 3. Ligandos que se unen a la profilina 5 de *Arabidopsis thaliana* (PRF5). Esta proteína presente en polen de dicha especie se une a ligando como: Calcium ATPase 2 (ACA2), Arabino-galactan proteins 6 (AGP6), shaggy-related protein kinase beta (ASKBETA), aspartyl protease family protein (AT4G04460), Arabidopsis thaliana cell wall invertase 2 (AtcwINV2), plastocyanin-like domain-containing protein (AT1G79800), Maternal Effect Embryo arrest 48 (MEE48), RALF-LIKE 15 (Rapid Alkalinization Factor (RALF15)), SKU5 Similar 12 (sks12), VANGUARD1 (enzymic inhibitor/ pectinesterase VGD1).

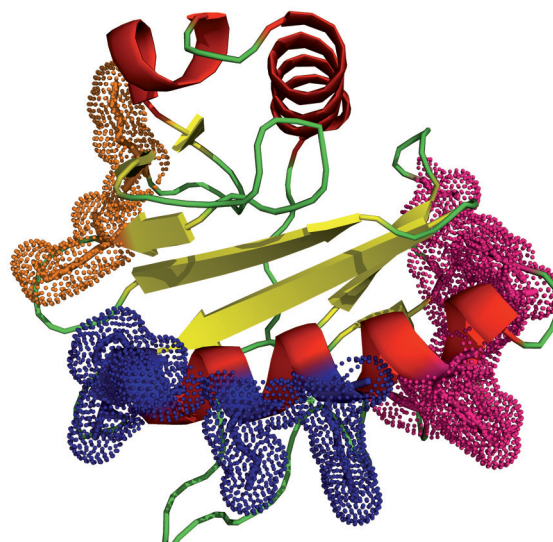


Figura 4. Sitios de interacción de profilina de *Hevea brasiliensis* (PDB: 1G5U). En esta imagen se representan en puntos de diversos colores los sitios de interacción de la profilina con diferentes ligandos. En puntos de color naranja se representa el sitio de interacción putativo con PIP2, de color azul se muestra el sitio de interacción con actina y de color rosa se muestra el sitio de interacción a polímeros de poli-L-prolina. Como se puede observar los sitios están espacialmente separados.

una profilina de humano disminuye la afinidad al mismo ligando;⁸⁷ sin embargo al realizar esta misma mutante Y6F en la profilina 4 de maíz (ZmPRO4) se ve el efecto contrario, se aumenta la afinidad a poli-L-prolina sin afectar la afinidad a la actina.⁸⁷

En ratones ocurre un caso muy particular, en donde el ARNm que codifica para esta proteína sufre una forma de splicing dando como resultado una profilina que no puede unirse a la G-actina.³² Otro caso reportado es la profilina del virus Vaccinia la cual no se une a polímeros de L-prolina (pLp).³⁶ Como podemos ver, las profilinas son proteínas de gran importancia en muchos procesos celulares. Lo cual puede explicar un poco la alta conservación de estas proteínas y además la presencia de más de una isoforma en diversas especies. Además también se les han atribuido propiedades alérgicas.

Profilina como alérgeno

Las enfermedades alérgicas son un problema de salud pública a nivel mundial, afectando alrededor del 15% de la población principalmente en países industrializados.

Los alérgenos pueden provenir de diversas fuentes como son ácaros, caspa y pelo de animales, medicamentos, alimentos y de plantas principalmente de su polen, entre otros.

Las profilinas provenientes de plantas son consideradas como potentes alérgenos en pacientes con alergia al polen y/o alimentos, con un alto porcentaje de unión de anticuerpos IgE del suero de pacientes a profilinas de distintas fuentes.^{4,21,62,63,68}

Durante las últimas tres décadas, los investigadores se han dado a la tarea de secuenciar el marco de lectura abierto que codifica para las profilinas, así como la secuencia de aminoácidos en organismos unicelulares y animales. Actualmente muchos grupos de investigación enfocan sus estudios en las profilinas de plantas debido a su importante participación como alérgeno. La primera identificación de la profilina como alérgeno, fue en el polen del árbol del abedul, *Betula verrucosa*,^{4,17} posteriormente algunos investigadores han centrado sus estudios en la búsqueda de profilinas alérgicas presentes en otros pólenes con importancia etiológica notable, como: *Phleum pratense*,^{18,88} *Lolium perenne*,⁸⁹

Artemisia vulgaris,^{90,91} *Zea mays*,⁹² *Triticum aestivum*, *Ambrosia elatior*, *Olea europaea*, *Corylus avellana*, *Alnus glutinosa*, *Castanea sativa*. Y con menor capacidad sensibilizante, o de más reciente descripción, tenemos: *Mercurialis annua*, *Crocus sativus*, *Zygophyllum fabago*, *Ricinus communis*, *Brassica napus*, entre otros.^{17,18,62,88,93-98} Identificándose hasta ahora profilinas en una gran variedad de alimentos de origen vegetal incluyendo las frutas rosáceas, siendo reportadas hasta el momento más de 800 secuencias de profilina y sus isoformas de diferentes organismos (<http://www.uniprot.org/>) de las cuales 73 están reportadas como alérgenos en la página de <http://www.allergome.org/> debido a que se tienen experimentos que demuestran la alergenidad de estas proteínas presentes en 43 especies diferentes (Tabla 2). Además se han resuelto tridimensionalmente más de 40 profilinas de las 800 reportadas (<http://www.pdb.org>).

Las profilinas de abedul, gramíneas y Artemisa presentan alta identidad en su secuencia de aminoácidos, cercana al 80%, y tienen una antigenicidad y alergenidad similares.⁹⁹⁻¹⁰¹

Tabla 2. Profilinas de distintas fuentes reportadas como alérgicas, de acuerdo a la base de datos de Allergome.org. (<http://www.allergome.org>) (Continúa en la siguiente página)

Nomenclatura	Nombre común de la fuente	Código allergome
Act d 9.0101	<i>Actinidia deliciosa</i> , <i>Actinidiaceae</i> , Chinese Gooseberry, Green Kiwi, Plants, Yangtao	5741
Ama r 2.0101	<i>Amaranthaceae</i> , <i>Amaranthus retroflexus</i> , Careless Weed, Plants, Redroot Amaranth, Redroot Pigweed, Spiny Amaranth	8184
Ama v 2.0101	<i>Amaranthaceae</i> , <i>Amaranthus viridis</i> , Plants, Slender Amaranth	9449
Ama v 2.0201	<i>Amaranthaceae</i> , <i>Amaranthus viridis</i> , Plants, Slender Amaranth	9450
Amb a 8.0101	<i>Ambrosia artemisiifolia</i> , <i>Ambrosia elatior</i> , <i>Asteraceae</i> , Mugwort/Ragweed-related Species, Plants, Short Ragweed	2536
Amb a 8.0102	<i>Ambrosia artemisiifolia</i> , <i>Ambrosia elatior</i> , <i>Asteraceae</i> , Mugwort/Ragweed-related Species, Plants, Short Ragweed	2537
Ana c 1.0101	<i>Ananas comosus</i> , <i>Bromeliaceae</i> , Pineapple, Plants	3075
Api g 4.0101	<i>Apiaceae</i> , <i>Apium graveolens</i> , Celeriac, Celery, Plants	5996
Ara h 5.0101	<i>Arachis hypogaea</i> , <i>Fabaceae</i> , Groundnut, Legumes, Peanut, Plants	3097
Art v 4.0101	<i>Artemisia vulgaris</i> , <i>Asteraceae</i> , English Mugwort, Mugwort/Ragweed-related Species, Plants	1652
Art v 4.0201	<i>Artemisia vulgaris</i> , <i>Asteraceae</i> , English Mugwort, Mugwort/Ragweed-related Species, Plants	1653
Bet v 2.0101	<i>Betula pendula</i> , <i>Betula verrucosa</i> , <i>Betulaceae</i> , Birch, Birch/Hazel/Oak-related Species, <i>Fagales</i> , Plants, Silver Birch	3136
Beta v 2.0101	<i>Amaranthaceae</i> , Beetroot, <i>Beta vulgaris</i> , Common Beet, Plants	5815
Cap a 2.0101	Bellpepper, <i>Capsicum annuum</i> , Paprika, Plants, <i>Solanaceae</i>	3177
Che a 2.0101	<i>Amaranthaceae</i> , <i>Chenopodium album</i> , Goosefoot, Lamb's-quarters, Plants	3189

Tabla 2. Perfilinas de distintas fuentes reportadas como alergénicas, de acuerdo a la base de datos de Allergome.org. (<http://www.allergome.org>) (Continúa en la siguiente página)

Nomenclatura	Nombre común de la fuente	Código allergome
Cit s 2.0101	<i>Citrus sinensis</i> , Plants, <i>Rutaceae</i> , Sweet Orange	3200
Cor a 2.0101	Birch/Hazel/Oak-related Species, <i>Corylaceae</i> , <i>Corylus avellana</i> , <i>Fagaceae</i> , <i>Fagales</i> , Hazelnut, Plants	3217
Cor a 2.0102	Birch/Hazel/Oak-related Species, <i>Corylaceae</i> , <i>Corylus avellana</i> , <i>Fagaceae</i> , <i>Fagales</i> , Hazelnut, Plants	3218
Cro s 2.0101	<i>Crocus sativus</i> , <i>Iridaceae</i> , Plants, Saffron, Saffron Crocus	3222
Cuc m 2.0101	Cantaloupe, <i>Cucumis melo</i> , <i>Cucurbitaceae</i> , Muskmelon, Plants	3230
Cyn d 12.0101	Bermuda grass, <i>Cynodon dactylon</i> , Grasses, <i>Panicum dactylon</i> , Plants, <i>Poaceae</i>	3233
Dau c 4.0101	<i>Apiaceae</i> , Carrot, Carrots, <i>Daucus carota</i> , Plants	3245
Fra a 4.0101	<i>Fragaria ananassa</i> , Plants, <i>Rosaceae</i> , Strawberry	3287
Gly m 3.0101	<i>Fabaceae</i> , <i>Glycine hispida</i> , <i>Glycine max</i> , Legumes, Plants, Soy, Soyabean	373
Gly m 3.0102	<i>Fabaceae</i> , <i>Glycine hispida</i> , <i>Glycine max</i> , Legumes, Plants, Soy, Soyabean	374
Hel a 2.0101	<i>Asteraceae</i> , <i>Helianthus annuus</i> , Mugwort/Ragweed-related Species, Plants, Sunflower	3307
Hev b 8.0101	<i>Euphorbiaceae</i> , <i>Hevea brasiliensis</i> , Latex, Plants, Rubber Tree, <i>Siphonia brasiliensis</i>	398
Hev b 8.0102	<i>Euphorbiaceae</i> , <i>Hevea brasiliensis</i> , Latex, Plants, Rubber Tree, <i>Siphonia brasiliensis</i>	399
Hev b 8.0201	<i>Euphorbiaceae</i> , <i>Hevea brasiliensis</i> , Latex, Plants, Rubber Tree, <i>Siphonia brasiliensis</i>	400
Hev b 8.0202	<i>Euphorbiaceae</i> , <i>Hevea brasiliensis</i> , Latex, Plants, Rubber Tree, <i>Siphonia brasiliensis</i>	401
Hev b 8.0203	<i>Euphorbiaceae</i> , <i>Hevea brasiliensis</i> , Latex, Plants, Rubber Tree, <i>Siphonia brasiliensis</i>	402
Hev b 8.0204	<i>Euphorbiaceae</i> , <i>Hevea brasiliensis</i> , Latex, Plants, Rubber Tree, <i>Siphonia brasiliensis</i>	403
Hor v 12.0101	Barley, Grasses, <i>Hordeum sativum</i> , <i>Hordeum vulgare</i> , Plants, <i>Poaceae</i>	3327
Hum j 2	<i>Cannabaceae</i> , <i>Humulus japonicus</i> , <i>Humulus scandens</i> , Japanese Hop, Plants	1693
Lit c 1.0101	Lichee, Litchi, <i>Litchi chinensis</i> , Lychee, <i>Nephelium litchi</i> , Plants, <i>Sapindaceae</i>	3353
Mal d 4.0101	Apple, <i>Malus domestica</i> , Plants, <i>Rosaceae</i>	2414
Mal d 4.0102	Apple, <i>Malus domestica</i> , Plants, <i>Rosaceae</i>	2415
Mal d 4.0201	Apple, <i>Malus domestica</i> , Plants, <i>Rosaceae</i>	2416
Mal d 4.0202	Apple, <i>Malus domestica</i> , Plants, <i>Rosaceae</i>	2417
Mal d 4.0301	Apple, <i>Malus domestica</i> , Plants, <i>Rosaceae</i>	2418
Mal d 4.0302	Apple, <i>Malus domestica</i> , Plants, <i>Rosaceae</i>	2419
Man i 3.01	<i>Anacardiaceae</i> , <i>Mangifera indica</i> , Mango, Plants	3782
Man i 3.02	<i>Anacardiaceae</i> , <i>Mangifera indica</i> , Mango, Plants	3783
Mer a 1.0101	Annual Mercury, <i>Euphorbiaceae</i> , <i>Mercurialis annua</i> , Plants	3375
Mus a 1.0101	Banana, <i>Musa acuminata</i> , <i>Musa cavendishii</i> , <i>Musaceae</i> , Plants, Wild Banana	7633
Ole e 2.0101	<i>Olea europaea</i> , <i>Oleaceae</i> , Olive Tree, Olive-related Species, Plants	3383
Ory s 12.0101	Grasses, <i>Oryza sativa</i> , Plants, <i>Poaceae</i> , Rice	3395
Par j 3.0101	Parietaria, <i>Parietaria diffusa</i> , <i>Parietaria judaica</i> , Pellitory, Plants, <i>Urticaceae</i>	511
Par j 3.0102	Parietaria, <i>Parietaria diffusa</i> , <i>Parietaria judaica</i> , Pellitory, Plants, <i>Urticaceae</i>	512
Phl p 12.0101	Grasses, <i>Phleum pratense</i> , Plants, <i>Poaceae</i> , Timothy Grass	3416
Phl p 12.0102	Grasses, <i>Phleum pratense</i> , Plants, <i>Poaceae</i> , Timothy Grass	3490
Phl p 12.0103	Grasses, <i>Phleum pratense</i> , Plants, <i>Poaceae</i> , Timothy Grass	3417
Pho d 2.0101	<i>Arecaceae</i> , Date Palm, <i>Phoenix dactylifera</i> , Plants	3423
Pru av 4.0101	Cherry, Plants, <i>Prunus avium</i> , <i>Rosaceae</i> , Sweet Cherry	3450
Pru du 4.0101	Almond, Almond Tree, <i>Amygdalus communis</i> , Plants, <i>Prunus amygdalus</i> , <i>Prunus dulcis</i> , <i>Rosaceae</i>	3452
Pru du 4.0102	Almond, Almond Tree, <i>Amygdalus communis</i> , Plants, <i>Prunus amygdalus</i> , <i>Prunus dulcis</i> , <i>Rosaceae</i>	3453

Tabla 2. Profilinas de distintas fuentes reportadas como alérgicas, de acuerdo a la base de datos de Allergome.org. (<http://www.allergome.org>) (Continuación)

Nomenclatura	Nombre común de la fuente	Código allergome
Pru p 4.0101	<i>Amygdalus persica</i> , Nectarine, Peach, <i>Persica vulgaris</i> , Plants, <i>Prunus persica</i> , <i>Rosaceae</i>	737
Pru p 4.0201	<i>Amygdalus persica</i> , Nectarine, Peach, <i>Persica vulgaris</i> , Plants, <i>Prunus persica</i> , <i>Rosaceae</i>	738
Pyr c 4.0101	Pear, Plants, <i>Pyrus communis</i> , <i>Rosaceae</i>	3459
Sal k 4.0101	<i>Amaranthaceae</i> , Plants, Russian-thistle, <i>Salsola kali</i> , <i>Salsola pestifer</i>	8171
Sal k 4.0201	<i>Amaranthaceae</i> , Plants, Russian-thistle, <i>Salsola kali</i> , <i>Salsola pestifer</i>	8201
Sal k 4.0301	<i>Amaranthaceae</i> , Plants, Russian-thistle, <i>Salsola kali</i> , <i>Salsola pestifer</i>	10365
Sin a 4.0101	Bird Rape, <i>Brassica alba</i> , <i>Brassicaceae</i> , Plants, <i>Sinapis alba</i> , Turnip, White Mustard	7637
Sola l 1.0101	<i>Lycopersicon esculentum</i> , <i>Lycopersicon lycopersicum</i> , <i>Lycopersicum esculentum</i> , Plants, <i>Solanaceae</i> , <i>Solanum lycopersicon</i> , <i>Solanum lycopersicum</i> , <i>Solanum lycopersicum</i> var. <i>lycopersicum</i> , Tomato	3358
Tri a 12.0101	Grasses, Plants, <i>Poaceae</i> , <i>Triticum aestivum</i> , Wheat	3498
Tri a 12.0102	Grasses, Plants, <i>Poaceae</i> , <i>Triticum aestivum</i> , Wheat	3499
Tri a 12.0103	Grasses, Plants, <i>Poaceae</i> , <i>Triticum aestivum</i> , Wheat	3500
Tri a 12.0104	Grasses, Plants, <i>Poaceae</i> , <i>Triticum aestivum</i> , Wheat	5901
Zea m 12.0101	Corn, Grasses, Maize, Plants, <i>Poaceae</i> , <i>Zea mays</i>	3530
Zea m 12.0102	Corn, Grasses, Maize, Plants, <i>Poaceae</i> , <i>Zea mays</i>	3531
Zea m 12.0103	Corn, Grasses, Maize, Plants, <i>Poaceae</i> , <i>Zea mays</i>	3532
Zea m 12.0104	Corn, Grasses, Maize, Plants, <i>Poaceae</i> , <i>Zea mays</i>	3538
Zea m 12.0105	Corn, Grasses, Maize, Plants, <i>Poaceae</i> , <i>Zea mays</i>	3533

Las profilinas alérgicas de plantas tienen secuencias de aminoácidos altamente conservadas. Mientras que las profilinas no alérgicas provenientes de otros eucariontes presentan una menor identidad, cercana al 30%.¹⁰²⁻¹⁰³ Un dato interesante es que la secuencia de los extremos amino y carboxilo terminal de las profilinas de animales inferiores, plantas y hongos están altamente conservadas, mientras que entre los vertebrados son altamente divergentes.⁴² Se puede observar el alto grado de conservación de estas secuencias. Esta característica es la responsable de la actividad cruzada que se presenta en esta familia de panalérgenos. Figura 5

En el norte y el centro de Europa se ha reportado que las profilinas están dentro de los cuatro principales alérgenos en importancia, debido a que los pacientes alérgicos a rosáceas presentan reacción cruzada por polinosis de abedul y/o gramíneas, con reconocimiento de anticuerpos IgE a la profilina en menos de 20% de los casos.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ Esta reactividad cruzada, se debe en gran parte a la alta conservación de la secuencia de aminoácidos y a su amplia homología de estructura terciaria.

Como se ha descrito las profilinas son importantes alérgenos, provenientes del polen de árboles, malezas, hierbas y algunos alimentos. Otros estudios han descrito que la profilina proveniente del árbol del hule (*Hevea brasiliensis*), también conocida como Hev b 8, es reconocida por anticuerpos IgE en 100% de pacientes con espina bífida y en 95% en personas alérgicas al látex que trabajan para el sector salud.^{107,108} En niños con espina bífida y adultos alérgicos al látex la profilina es un alérgeno relevante desde el punto de vista de frecuencia de reconocimiento *in vivo* para ambos grupos, pero es escasa la presencia en extractos de látex natural y posee baja afinidad de fijación de IgE.¹⁰⁹⁻¹¹⁰

Se han determinado anticuerpos IgE específicos de profilinas de *Amaranthus* en pacientes alérgicos. En la India, se realizó un estudio en donde determinaron el reconocimiento de IgE de sueros de pacientes alérgicos al polen del *Amaranthus spinosus* observando la presencia de IgE que reconocían una proteína de aproximadamente 14 kDa de masa molecular¹¹¹ la cual se puede proponer que sea una profilina. Estudios similares realizados por

diferentes grupos de investigación han observado la importante alergenicidad de la profilina de otras especies de *Amaranthus* como son *Amaranthus viridis*¹¹² y *Amaranthus retroflexus*¹¹³ teniendo como resultado la completa identificación de las profilinas como alérgenos y la secuenciación de tres profilinas, dos de *Amaranthus viridis* y una de *Amaranthus retroflexus* así como su clonación.

Recientemente demostramos la participación importante de profilinas del polen de *Amaranthus palmeri* en la sensibilización de personas alérgicas. Encontramos cuatro isoformas de profilina en el polen de esta fuente. Además, proponemos que dos de estas isoformas de profilina comparten epítopes de reconocimiento por IgE con otras profilinas, como la profilina de látex (Hev

b8). En base a esto proponemos que existen epítopes compartidos responsable de la alergenicidad y el reconocimiento cruzado que se observa en el estudio de pacientes alérgicos.

Impacto socioeconómico de las enfermedades alérgicas

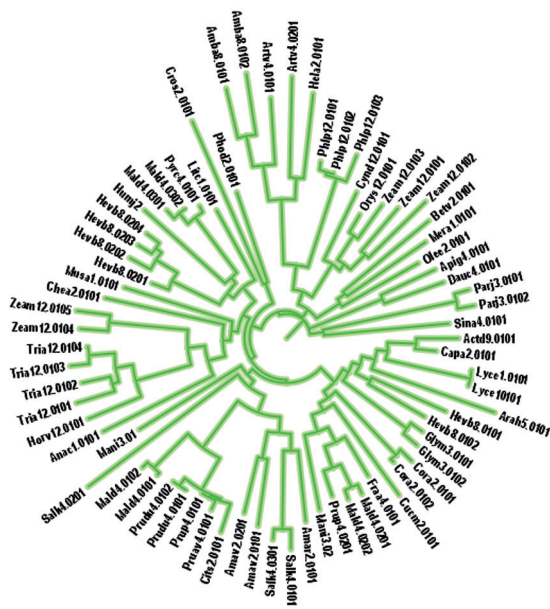
En las últimas décadas se ha observado un incremento global en la prevalencia de enfermedades alérgicas, principalmente en los países desarrollados. Esto representa un gasto importante en los cuidados de salud. Por ejemplo, en EEUU el costo anual para tratar el asma alérgica es cercano a 6 billones de dólares.^{114,115} Se estima que entre el 15 y 30% de la población mundial es afectada por enfermedades alérgicas, siendo el asma, la rinitis y la dermatitis atópica las más frecuentes. Se ha reportado que 21.6% de los adultos españoles tienen síntomas de alergia, principalmente de rinoconjuntivitis; las tres principales fuentes alérgicas fueron, en primer lugar pólenes (31.5%), en segundo lugar medicamentos (29.4%) y en tercer lugar los ácaros de polvo doméstico (25.3%), con los aeroalérgenos como la primera y tercera causa alérgica.¹¹⁶

Aunque los alérgenos ambientales y alimentarios están ampliamente distribuidos, se ha observado que menos de un tercio de la población, desarrolla enfermedad alérgica por el mecanismo de hipersensibilidad de tipo I.¹¹⁷ En Venezuela, trabajos recientes reportan que el asma, la rinitis y la dermatitis atópica afectan a casi dos tercios de la población de riesgo.¹¹⁸

En México hay pocos estudios de la prevalencia de las enfermedades alérgicas en la población abierta. En la Ciudad de México un estudio de 2009 reportó que 42.6% de la población presenta algún tipo de alergia, predominantemente rinitis alérgica en la infancia, como ocurre en los países de habla inglesa y algunos de América Latina. Ahí también se comunica que hay ausentismo escolar y laboral en 3.37 y 6.2 días/año, que causa un gasto de 10 a 20% del ingreso mensual familiar, sin considerar la falta de ingresos derivada del ausentismo.¹¹⁹⁻¹²¹

CONCLUSIONES

Las profilinas son alérgenos importantes, presentes en muchas especies de diferente reino, principalmente el reino



Plantae. Las profilinas participan frecuentemente en la actividad cruzada en pacientes sensibilizados con alérgenos de diferentes fuentes, lo cual aumenta el interés para el estudio clínico y básico de estas proteínas. Nuestro trabajo experimental, acerca de la identificación de profilinas en pólenes y su vínculo clínico en pacientes alérgicos, es pionero en México. Nuestras figuras muestran una alta homología en la secuencia de aminoácidos y en la estructura tridimensional de las profilinas, que sugiere similitud de epitopes con importancia clínica. La homología antigénica de las profilinas favorece la oportunidad de sintetizar proteínas recombinantes, que pueden utilizarse como una modalidad de inmunoterapia óptima a futuro.

Agradecimientos

Este proyecto fue apoyado por el programa de becas de maestría del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) con número de convenio 54626, por COFAA-IPN y SIP-IPN proyecto registrado como SIP-20080691 y por el Instituto de Ciencia y Tecnología del Distrito Federal (ICyT-DF).

De la misma manera se le agradece a CONACyT y al Programa Institucional de Formación de Investigadores (PIFI) del Instituto Politécnico Nacional por las becas de manutención otorgadas al M. en C. César Manuel Landa Pineda.

REFERENCIAS

- Carlsson L, Nyström LE, Sundkvist I, Markey F, Lindberg U. Actin polymerizability is influenced by profilin, a low molecular weight protein in non-muscle cells. *J Mol Biol.* 1977 Sep 25; 115(3):465-83. PMID: 563468.
- Reichstein E, Korn ED. Acanthamoeba profilin. A protein of low molecular weight from Acanthamoeba castellanii that inhibits actin nucleation. *J Biol Chem.* 1979 Jul 10; 254(13):6174-9. PMID: 447705.
- Jockusch BM, Murk K, Rothkegel M. The profile of profilins. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 2007; 159:131-49. Review. PMID: 17682948.
- Valenta R, Duchêne M, Breitenbach M, Pettenburger K, Koller L, Rumpold H, Scheiner O, Kraft D. A low molecular weight allergen of white birch (*Betula verrucosa*) is highly homologous to human profilin. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1991; 94(1-4):368-70. PMID: 1937902.
- Witke W. The role of profilin complexes in cell motility and other cellular processes. *Trends Cell Biol.* 2004 Aug;14(8):461-9. Review. PMID: 15308213.
- Paavilainen VO, Bertling E, Falck S, Lappalainen P. Regulation of cytoskeletal dynamics by actin-monomer-binding proteins. *Trends Cell Biol.* 2004 Jul;14(7):386-94. Review. PMID: 15246432.
- Haarer BK, Brown SS. Structure and function of profilin. *Cell Motil Cytoskeleton.* 1990; 17(2):71-4. PMID: 2257632.
- Valster AH, Vidali L, Hepler PK. Nuclear localization of profilin during the cell cycle in *Tradescantia virginiana* stamen hair cells. *Protoplasma.* 2003 Sep;222(1-2):85-95. PMID: 14513314.
- Witke W, Sutherland JD, Sharpe A, Arai M, Kwiatkowski DJ. Profilin I is essential for cell survival and cell division in early mouse development. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Mar 27;98(7):3832-6. Epub 2001 Mar 13. PMID: 11274401.
- Haugwitz M, Noegel AA, Karakesisoglou J, Schleicher M. Dictyostelium amoebae that lack G-actin-sequestering profilins show defects in F-actin content, cytokinesis, and development. *Cell.* 1994 Oct 21;79(2):303-14. PMID: 7954798.
- Janke J, Schlüter K, Jandrig B, Theile M, Köble K, Arnold W, Grinstein E, Schwartz A, Estévez-Schwarz L, Schlag PM, Jockusch BM, Scherneck S. Suppression of tumorigenicity in breast cancer cells by the microfilament protein profilin 1. *J Exp Med.* 2000 May 15;191(10):1675-86. PMID: 10811861.
- Roy P, Jacobson K. Overexpression of profilin reduces the migration of invasive breast cancer cells. *Cell Motil Cytoskeleton.* 2004 Feb;57(2):84-95. PMID: 14691948.
- Zou L, Jaramillo M, Whaley D, Wells A, Panchapakesa V, Das T, Roy P. Profilin-1 is a negative regulator of mammary carcinoma aggressiveness. *Br J Cancer.* 2007 Nov 19;97(10):1361-71. Epub 2007 Oct 16. PMID: 17940506.
- Zou L, Hazan R, Roy P. Profilin-1 overexpression restores adherens junctions in MDA-MB-231 breast cancer cells in R-cadherin-dependent manner. *Cell Motil Cytoskeleton.* 2009 Dec;66(12):1048-56. doi: 10.1002/cm.20407. PMID: 19593789.
- Wittenmayer N, Jandrig B, Rothkegel M, Schlüter K, Arnold W, Haensch W, Scherneck S, Jockusch BM. Tumor suppressor activity of profilin requires a functional actin binding site. *Mol Biol Cell.* 2004 Apr;15(4):1600-8. Epub 2004 Feb 6. PMID: 14767055.
- Kondo T, Shirasawa T, Itoyama Y, Mori H. Embryonic genes expressed in Alzheimer's disease brains. *Neurosci Lett.* 1996 May 17;209(3):157-60. PMID: 8736634.
- Valenta R, Duchêne M, Pettenburger K, Sillaber C, Valent P, Bettelheim P, Breitenbach M, Rumpold H, Kraft D, Scheiner O. Identification of profilin as a novel pollen allergen; IgE autoreactivity in sensitized individuals. *Science.* 1991 Aug 2;253(5019):557-60. PMID: 1857985.
- Valenta R, Duchene M, Ebner C, Valent P, Sillaber C, Deviller P, Ferreira F, Tejkl M, Edelmann H, Kraft D, et al. Profilins constitute a novel family of functional plant pan-allergens. *J Exp Med.* 1992 Feb 1;175(2):377-85. PMID: 1370681.
- Scheurer S, Wangorsch A, Nerkamp J, Skov PS, Ballmer-Weber B, Wüthrich B, Haustein D, Vieths S. Cross-reactivity within the profilin panallergen family investigated by comparison of recombinant profilins from pear (*Pyr c 4*), cherry (*Pru av 4*) and celery (*Api g 4*) with birch pollen profilin *Bet v 2*. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 2001 May 25;756(1-2):315-25. PMID: 11419723.

20. Fernández Rivas M. [Cross-reactivity between fruit and vegetables]. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2003 May-Jun;31(3):141-6. Review. Spanish. PMID: 12783764.
21. Sirvent S, Tordesillas L, Villalba M, Díaz-Perales A, Cuesta-Herranz J, Salcedo G, Rodríguez R. Pollen and plant food profilin allergens show equivalent IgE reactivity. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011 May;106(5):429-35. doi: 10.1016/j.anai.2011.01.001. Epub 2011 Feb 10. PMID: 21530876.
22. Carlsson L, Nyström L, Sundkvist I, Markey F, Lindberg U. Profilin, a low-molecular weight protein controlling actin polymerisability. In: Perry SV, Marzella A, Adelstein RS (eds) *Contractile systems in non muscle tissues*. North Holland Publishing, Amsterdam, 1976; pp 39–49
23. Blasco R, Cole NB, Moss B. Sequence analysis, expression, and deletion of a vaccinia virus gene encoding a homolog of profilin, a eukaryotic actin-binding protein. *J Virol*. 1991 Sep; 65(9):4598-608. PMID: 1870190.
24. Bitko V, Oldenburg A, Garmon NE, Barik S. Profilin is required for viral morphogenesis, syncytium formation, and cell-specific stress fiber induction by respiratory syncytial virus. *BMC Microbiol*. 2003 May 9; 3:9. PMID: 12740026.
25. Burke E, Mahoney NM, Almo SC, Barik S. Profilin is required for optimal actin-dependent transcription of respiratory syncytial virus genome RNA. *J Virol*. 2000 Jan; 74(2):669-75. PMID: 10623728.
26. Zeile WL, Condit RC, Lewis JI, Purich DL, Southwick FS. Vaccinia locomotion in host cells: evidence for the universal involvement of actin-based motility sequences ABM-1 and ABM-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Nov 10; 95(23):13917-22. PMID: 9811901.
27. Polet D, Lambrechts A, Vandepoele K, Vandekerckhove J, Ampe C. On the origin and evolution of vertebrate and viral profilins. *FEBS Lett*. 2007 Jan 23;581(2):211-7. Epub 2006 Dec 14. PMID: 17187785.
28. Braun A, Aszodi A, Hellebrand H, Berna A, Fässler R, Brandau O. Genomic organization of profilin-III and evidence for a transcript expressed exclusively in testis. *Gene*. 2002 Jan 23; 283(1-2):219-25. PMID: 11867228.
29. Arasada R, Gloss A, Tunggal B, Joseph JM, Rieger D, Mondal S, Faix J, Schleicher M, Noegel AA. Profilin isoforms in *Dictyostelium discoideum*. *Biochim Biophys Acta*. 2007 May; 1773(5):631-41. Epub 2007 Mar 24. PMID: 17467078.
30. Polet D, Lambrechts A, Ono K, Mah A, Peelman F, Vandekerckhove J, Baillie DL, Ampe C, Ono S. *Caenorhabditis elegans* expresses three functional profilins in a tissue-specific manner. *Cell Motil Cytoskeleton*. 2006 Jan; 63(1):14-28. PMID: 16317718.
31. Lambrechts A, Braun A, Jonckheere V, Aszodi A, Lanier LM, Robbens J, Van Colen I, Vandekerckhove J, Fässler R, Ampe C. Profilin II is alternatively spliced, resulting in profilin isoforms that are differentially expressed and have distinct biochemical properties. *Mol Cell Biol*. 2000 Nov; 20(21):8209-19. PMID: 11027290.
32. Di Nardo A, Gareus R, Kwiatkowski D, Witke W. Alternative splicing of the mouse profilin II gene generates functionally different profilin isoforms. *J Cell Sci*. 2000 Nov; 113 Pt 21:3795-803. PMID: 11034907.
33. Cooley L, Verheyen E, Ayers K. Chickadee encodes a profilin required for intercellular cytoplasm transport during *Drosophila* oogenesis. *Cell*. 1992 Apr 3; 69(1):173-84. PMID: 1339308.
34. Honoré B, Madsen P, Andersen AH, Leffers H. Cloning and expression of a novel human profilin variant, profilin II. *FEBS Lett*. 1993 Sep 13; 330(2):151-5. PMID: 8365484.
35. Somboonwivat K, Supungul P, Rimphanitchayakit V, Aoki T, Hirono I, Tassanakajon A. Differentially expressed genes in hemocytes of *Vibrio harveyi*-challenged shrimp *Penaeus monodon*. *J Biochem Mol Biol*. 2006 Jan 31; 39(1):26-36. PMID: 16466635.
36. Machesky LM, Cole NB, Moss B, Pollard TD. Vaccinia virus expresses a novel profilin with a higher affinity for polyphosphoinositides than actin. *Biochemistry*. 1994 Sep 6; 33(35):10815-24. PMID: 8075084.
37. Schlüter K, Jockusch BM, Rothkegel M. Profilins as regulators of actin dynamics. *Biochim Biophys Acta*. 1997 Nov 27; 1359(2):97-109. Review. PMID: 9409807.
38. Hu E, Chen Z, Fredrickson T, Zhu Y. Molecular cloning and characterization of profilin-3: a novel cytoskeleton-associated gene expressed in rat kidney and testes. *Exp Nephrol*. 2001; 9(4):265-74. PMID: 11423726.
39. Obermann H, Raabe I, Balvers M, Brunswig B, Schulze W, Kirchhoff C. Novel testis-expressed profilin IV associated with acrosome biogenesis and spermatid elongation. *Mol Hum Reprod*. 2005 Jan; 11(1):53-64. Epub 2004 Dec 10. PMID: 15591451.
40. Tanaka H, Iguchi N, Egydio de Carvalho C, Tadokoro Y, Yomogida K, Nishimune Y. Novel actin-like proteins T-ACTIN 1 and T-ACTIN 2 are differentially expressed in the cytoplasm and nucleus of mouse haploid germ cells. *Biol Reprod*. 2003 Aug; 69(2):475-82. Epub 2003 Apr 2. PMID: 12672658.
41. Tilney LG, Bonder EM, Coluccio LM, Mooseker MS. Actin from *Thyone* sperm assembles on only one end of an actin filament: a behavior regulated by profilin. *J Cell Biol*. 1983 Jul; 97(1):112-24. PMID: 6863386.
42. Huang S, McDowell JM, Weise MJ, Meagher RB. The Arabidopsis profilin gene family. Evidence for an ancient split between constitutive and pollen-specific profilin genes. *Plant Physiol*. 1996 May; 111(1):115-26. PMID: 8685262.
43. Kandasamy MK, McKinney EC, Meagher RB. Plant profilin isovariants are distinctly regulated in vegetative and reproductive tissues. *Cell Motil Cytoskeleton*. 2002 May; 52(1):22-32. PMID: 11977080.
44. Jeong YM, Mun JH, Lee I, Woo JC, Hong CB, Kim SG. Distinct roles of the first introns on the expression of Arabidopsis profilin gene family members. *Plant Physiol*. 2006 Jan;140(1):196-209. Epub 2005 Dec 16. PMID: 16361517.
45. Christensen HE, Ramachandran S, Tan CT, Surana U, Dong CH, Chua NH. Arabidopsis profilins are functionally similar to yeast profilins: identification of a vascular bundle-specific profilin and a pollen-specific profilin. *Plant J*. 1996 Aug;10(2):269-79. PMID: 8771785.
46. McKinney EC, Kandasamy MK, Meagher RB. Small changes in the regulation of one Arabidopsis profilin isovariant, PRF1, alter seedling development. *Plant Cell*. 2001 May;13(5):1179-91. PMID: 11340190.

47. Wang Z, Guo CQ, Ren HY, Zhi Wu Sheng Li Yu Fen Zi Sheng Wu Xue Bao. [Profilins in plant cells]. . 2006 Jun;32(3):261-70. Review. Chinese. PMID: 16775392.
48. Van Damme D, Bouget FY, Van Poucke K, Inzé D, Geelen D. Molecular dissection of plant cytokinesis and phragmoplast structure: a survey of GFP-tagged proteins. *Plant J*. 2004 Nov;40(3):386-98. PMID: 15469496.
49. Marmagne A, Ferro M, Meinel T, Bruley C, Kuhn L, Garin J, Barbier-Brygoo H, Ephritikhine G. A high content in lipid-modified peripheral proteins and integral receptor kinases features in the arabidopsis plasma membrane proteome. *Mol Cell Proteomics*. 2007 Nov;6(11):1980-96. Epub 2007 Jul 20. PMID: 17644812.
50. Zybailov B, Rutschow H, Friso G, Rudella A, Emanuelsson O, Sun Q, van Wijk KJ. Sorting signals, N-terminal modifications and abundance of the chloroplast proteome. *PLoS One*. 2008 Apr 23;3(4):e1994. doi: 10.1371/journal.pone.0001994. PMID: 18431481.
51. Davis AJ, Im YJ, Dubin JS, Tomer KB, Boss WF. Arabidopsis phosphatidylinositol phosphate kinase 1 binds F-actin and recruits phosphatidylinositol 4-kinase beta1 to the actin cytoskeleton. *J Biol Chem*. 2007 May 11;282(19):14121-31. Epub 2007 Mar 21. PMID: 17379598.
52. Deeks MJ, Cvrcková F, Machesky LM, Mikitová V, Ketelaar T, Zársky V, Davies B, Hussey PJ. Arabidopsis group Ie formins localize to specific cell membrane domains, interact with actin-binding proteins and cause defects in cell expansion upon aberrant expression. *New Phytol*. 2005 Dec;168(3):529-40. PMID: 16313636.
53. Ito J, Bath TS, Petzold CJ, Redding-Johanson AM, Mukhopadhyay A, Verboom R, Meyer EH, Millar AH, Heazlewood JL. Analysis of the Arabidopsis cytosolic proteome highlights subcellular partitioning of central plant metabolism. *J Proteome Res*. 2011 Apr 1;10(4):1571-82. doi: 10.1021/pr1009433. Epub 2011 Feb 28. PMID: 21166475.
54. Sottosanto JB, Gelli A, Blumwald E. DNA array analyses of Arabidopsis thaliana lacking a vacuolar Na⁺/H⁺ antiporter: impact of AtNHX1 on gene expression. *Plant J*. 2004 Dec;40(5):752-71. PMID: 15546358.
55. Kandasamy MK, Burgos-Rivera B, McKinney EC, Ruzicka DR, Meagher RB. Class-specific interaction of profilin and ADF isoforms with actin in the regulation of plant development. *Plant Cell*. 2007 Oct;19(10):3111-26. Epub 2007 Oct 12. PMID: 17933902.
56. Holmes-Davis R, Tanaka CK, Vensel WH, Hurkman WJ, McCormick S. Proteome mapping of mature pollen of Arabidopsis thaliana. *Proteomics*. 2005 Dec;5(18):4864-84. PMID: 16247729.
57. Wang Y, Zhang WZ, Song LF, Zou JJ, Su Z, Wu WH. Transcriptome analyses show changes in gene expression to accompany pollen germination and tube growth in Arabidopsis. *Plant Physiol*. 2008 Nov;148(3):1201-11. doi: 10.1104/pp.108.126375. Epub 2008 Sep 5. PMID: 18775970.
58. Noir S, Bräutigam A, Colby T, Schmidt J, Panstruga R. A reference map of the Arabidopsis thaliana mature pollen proteome. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005 Dec 2;337(4):1257-66. Epub 2005 Oct 7. PMID: 16242667.
59. Becker JD, Boavida LC, Carneiro J, Haury M, Feijó JA. Transcriptional profiling of Arabidopsis tissues reveals the unique characteristics of the pollen transcriptome. *Plant Physiol*. 2003 Oct;133(2):713-25. Epub 2003 Sep 18. PMID: 14500793.
60. Wellmer F, Riechmann JL, Alves-Ferreira M, Meyerowitz EM. Genome-wide analysis of spatial gene expression in Arabidopsis flowers. *Plant Cell*. 2004 May;16(5):1314-26. Epub 2004 Apr 20. PMID: 15100403.
61. Schmid M, Davison TS, Henz SR, Pape UJ, Demar M, Vingron M, Schölkopf B, Weigel D, Lohmann JU. A gene expression map of Arabidopsis thaliana development. *Nat Genet*. 2005 May;37(5):501-6. Epub 2005 Apr 3. PMID: 15806101.
62. Valenta R, Vrtala S, Ebner C, Kraft D, Scheiner O. Diagnosis of grass pollen allergy with recombinant timothy grass (*Phleum pratense*) pollen allergens. *Int Arch Allergy Immunol*. 1992;97(4):287-94. PMID: 1597349.
63. Vieths S, Scheurer S, Ballmer-Weber B. Current understanding of cross-reactivity of food allergens and pollen. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 May; 964:47-68. Review. PMID: 12023194.
64. Wiedemann P, Giehl K, Almo SC, Fedorov AA, Girvin M, Steinberger P, Rüdiger M, Ortner M, Sippl M, Dolecek C, Kraft D, Jockusch B, Valenta R. Molecular and structural analysis of a continuous birch profilin epitope defined by a monoclonal antibody. *J Biol Chem*. 1996 Nov 22; 271(47):29915-21. PMID: 8939935.
65. Kursula I, Kursula P, Ganter M, Panjikar S, Matuschewski K, Schüler H. Structural basis for parasite-specific functions of the divergent profilin of Plasmodium falciparum. *Structure*. 2008 Nov 12;16(11):1638-48. doi: 10.1016/j.str.2008.09.008. PMID: 19000816.
66. Domke T, Federau T, Schlüter K, Giehl K, Valenta R, Schomburg D, Jockusch BM. Birch pollen profilin: structural organization and interaction with poly-(L-proline) peptides as revealed by NMR. *FEBS Lett*. 1997 Jul 14; 411(2-3):291-5. PMID: 9271223.
67. Metzler WJ, Farmer BT 2nd, Constantine KL, Friedrichs MS, Lavoie T, Mueller L. Refined solution structure of human profilin I. *Protein Sci*. 1995 Mar;4(3):450-9. PMID: 7795529.
68. Verdino P, Barderas R, Villalba M, Westritschnig K, Valenta R, Rodriguez 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 Feb 15;180(4):2313-21. PMID: 18250440.
69. Gertler FB, Niebuhr K, Reinhard M, Wehland J, Soriano P. Mena, a relative of VASP and Drosophila Enabled, is implicated in the control of microfilament dynamics. *Cell*. 1996 Oct 18; 87(2):227-39. PMID: 8861907.
70. Reinhard M, Giehl K, Abel K, Haffner C, Jarchau T, Hoppe V, Jockusch BM, Walter U. The proline-rich focal adhesion and microfilament protein VASP is a ligand for profilins. *EMBO J*. 1995 Apr 18; 14(8):1583-9. PMID: 7737110.
71. Witke W, Podtelejnikov AV, Di Nardo A, Sutherland JD, Gurniak CB, Dotti C, Mann M. In mouse brain profilin I and profilin II associate with regulators of the endocytic pathway and actin assembly. *EMBO J*. 1998 Feb 16; 17(4):967-76. PMID: 9463375.

72. Mammoto A, Sasaki T, Asakura T, Hotta I, Imamura H, Takahashi K, Matsuura Y, Shirao T, Takai Y. Interactions of drebrin and gephyrin with profilin. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998 Feb 4; 243(1):86-9. PMID: 9473484
73. Giesemann T, Rathke-Hartlieb S, Rothkegel M, Bartsch JW, Buchmeier S, Jockusch BM, Jockusch H. A role for polyproline motifs in the spinal muscular atrophy protein SMN. Profilins bind to and colocalize with SMN in nuclear gems. *J Biol Chem*. 1999 Dec 31; 274(53):37908-14. PMID: 10608857.
74. Skare P, Karlsson R. Evidence for two interaction regions for phosphatidylinositol(4,5)-bisphosphate on mammalian profilin I. *FEBS Lett*. 2002 Jul 3;522(1-3):119-24. PMID: 12095630.
75. Chik JK, Lindberg U, Schutt CE. The structure of an open state of beta-actin at 2.65 Å resolution. *J Mol Biol*. 1996 Nov 8; 263(4):607-23. PMID: 8918942.
76. Schutt CE, Myslik JC, Rozycki. The structure of crystalline profilin-beta-actin. *Nature*. 1993 Oct 28; 365(6449):810-6. PMID: 8413665.
77. Schutt CE, Rozycki MD, Chik JK, Lindberg U. Structural studies on the ribbon-to-helix transition in profilin: actin crystals. *Biophys J*. 1995 Apr; 68(4 Suppl):12S-17S; discussion 17S-18S. Review. PMID: 7787053.
78. Lassing I, Lindberg U. Specific interaction between phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate and profilactin. *Nature*. 1985 Apr 4-10; 314(6010):472-4. PMID: 2984579.
79. Bhargavi V, Chari VB, Singh SS. Phosphatidylinositol 3-kinase binds to profilin through the p85 alpha subunit and regulates cytoskeletal assembly. *Biochem Mol Biol Int*. 1998 Oct;46(2):241-8. PMID: 9801792.
80. Mahoney NM, Rozwarski DA, Fedorov E, Fedorov AA, Almo SC. Profilin binds proline-rich ligands in two distinct amide backbone orientations. *Nat Struct Biol*. 1999 Jul;6(7):666-71. PMID: 10404225.
81. Gareus R, Di Nardo A, Rybin V, Witke W. Mouse profilin 2 regulates endocytosis and competes with SH3 ligand binding to dynamin 1. *J Biol Chem*. 2006 Feb 3;281(5):2803-11. Epub 2005 Nov 29. PMID: 16319076.
82. Mondin M, Carta M, Normand E, Mülle C, Coussen F. Profilin II regulates the exocytosis of kainate glutamate receptors. *J Biol Chem*. 2010 Dec 17;285(51):40060-71. doi: 10.1074/jbc.M110.140442. Epub 2010 Oct 11. PMID: 20937818.
83. McCaffery CA, DeGennaro LJ. Determination and analysis of the primary structure of the nerve terminal specific phosphoprotein, synapsin I. *EMBO J*. 1986 Dec 1;5(12):3167-73. PMID: 3028773.
84. Wear MA, Schafer DA, Cooper JA. Actin dynamics: assembly and disassembly of actin networks. *Curr Biol*. 2000 Dec 14-28;10(24):R891-5. Review. PMID: 11137023.
85. Lu J, Pollard TD. Profilin binding to poly-L-proline and actin monomers along with ability to catalyze actin nucleotide exchange is required for viability of fission yeast. *Mol Biol Cell*. 2001 Apr;12(4):1161-75. PMID: 11294914.
86. Sohn RH, Chen J, Koblan KS, Bray PF, Goldschmidt-Clermont PJ. Localization of a binding site for phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate on human profilin. *J Biol Chem*. 1995 Sep 8;270(36):21114-20. PMID: 7673143.
87. Gibbon BC, Zonia LE, Kovar DR, Hussey PJ, Staiger CJ. Pollen profilin function depends on interaction with proline-rich motifs. *Plant Cell*. 1998 Jun;10(6):981-93. Erratum in: *Plant Cell* 1999 Aug;11(8):1603. PMID: 9634586.
88. Laffer S, Vrtala S, Duchêne M, van Ree R, Kraft D, Scheiner O, Valenta R. IgE-binding capacity of recombinant timothy grass (*Phleum pratense*) pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 1994 Jul;94(1):88-94. PMID: 8027502.
89. De Canio M, D'Aguanno S, Sacchetti C, Petrucci F, Cavagni G, Nuccetelli M, Federici G, Urbani A, Bernardini S. Novel IgE recognized components of *Lolium perenne* pollen extract: comparative proteomics evaluation of allergic patients sensitization profiles. *J Proteome Res*. 2009 Sep;8(9):4383-91. PMID: 19585971
90. Hirschwehr R, Heppner C, Spitzauer S, Sperr WR, Valent P, Berger U, Horak F, Jäger S, Kraft D, Valenta R. Identification of common allergenic structures in mugwort and ragweed pollen. *J Allergy Clin Immunol*. 1998 Feb;101(2 Pt 1):196-206. PMID: 9500752.
91. Wopfner N, Gadermaier G, Egger M, Asero R, Ebner C, Jahn-Schmid B, Ferreira F. The spectrum of allergens in ragweed and mugwort pollen. *Int Arch Allergy Immunol*. 2005 Dec; 138(4):337-46. Epub 2005 Oct 24. Review. PMID: 16254437.
92. Weichel M, Vergoossen NJ, Bonomi S, Scibilia J, Ortolani C, Ballmer-Weber BK, Pastorello EA, Cramer R. Screening the allergenic repertoires of wheat and maize with sera from double-blind, placebo-controlled food challenge positive patients. *Allergy*. 2006 Jan; 61(1):128-35. PMID: 16364168.
93. Vallverdú A, Asturias JA, Arilla MC, Gómez-Bayón N, Martínez A, Martínez J, Palacios R. Characterization of recombinant *Mercurialis annua* major allergen Mer a 1 (profilin). *J Allergy Clin Immunol*. 1998 Mar;101(3):363-70. PMID: 9525453.
94. Vallverdú A, García-Ortega P, Martínez J, Martínez A, Esteban MI, de Molina M, Fernández-Távora L, Fernandez J, Bartolomé B, Palacios R. *Mercurialis annua*: characterization of main allergens and cross-reactivity with other species. *Int Arch Allergy Immunol*. 1997 Apr; 112(4):356-64. PMID: 9104791.
95. Asturias JA, Arilla MC, Gómez-Bayón N, Aguirre M, Martínez A, Palacios R, Martínez J. Cloning and immunological characterization of the allergen Hel a 2 (profilin) from sunflower pollen. *Mol Immunol*. 1998 Jun; 35(8):469-78. PMID: 9798651.
96. Asturias JA, Arilla MC, Gomez-Bayon N, Martinez J, Martinez A, Palacios R. Cloning and high level expression of *Cynodon dactylon* (Bermuda grass) pollen profilin (Cyn d 12) in *Escherichia coli*: purification and characterization of the allergen. *Clin Exp Allergy*. 1997 Nov; 27(11):1307-13. PMID: 9420135.
97. Asturias JA, Arilla MC, Gómez-Bayón N, Martínez J, Martínez A, Palacios R. Cloning and expression of the panallergen profilin and the major allergen (Ole e 1) from olive tree pollen. *J Allergy Clin Immunol*. 1997 Sep; 100(3):365-72. PMID: 9314349.
98. Berrens L. What is a 'major' allergen? *Clin Exp Allergy*. 1994 Jul; 24(7):606-9; discussion 610-1. Review. PMID: 7953941.
99. Ebner C, Hirschwehr R, Bauer L, 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 (bich profilin). *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:962-9. PMID: 7751517.
100. Fritsch R, Ebner C, Kraft D. Allergenic crossreactivities: Pollens and vegetable foods. *Clin Rev Allergy Immunol* 1997; 15: 397-404. PMID: 9484577.
101. Van Ree R, Voitenko V, van Leeuwen WA, Aalberse RC. Profilin is a cross-reactive allergen in pollen and vegetable foods. *Int Arch Allergy Immunol* 1992; 98: 97-104. PMID: 1643445.
102. Radauer C, Willeroider M, Fuchs H, Hoffmann-Sommergruber K, Thalhamer J, Ferreira F, Scheiner O, Breiteneder H. Cross-reactive and species-specific immunoglobulin E epitopes of plant profilins: an experimental and structure-based analysis. *Clin Exp Allergy*. 2006 Jul;36(7):920-9. PMID: 16839408.
103. Radauer C, Breiteneder H. Pollen allergens are restricted to few protein families and show distinct patterns of species distribution. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Jan;117(1):141-7. Epub 2005 Nov 28. PMID: 16387597.
104. Fernández Rivas M, Cuevas M. Peels of Rosaceae fruits have a higher allergenicity than pulps. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1239-47. PMID: 10469033.
105. Fernández Rivas M, Van Ree R, Cuevas M. Allergy to Rosaceae fruits without related pollinosis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 728-33. PMID: 9438478.
106. Díaz-Perales A, Lombardero M, Sánchez-Monge R, García-Selles FJ, Pernas M, Fernández-Rivas M, Barber D, Salcedo G. Lipid-transfer proteins as potential plant panallergens: cross-reactivity among proteins of Artemisia pollen, Castanea nut and Rosaceae fruits, with different IgE-binding capacities. *Clin Exp Allergy*. 2000 Oct; 30(10):1403-10. PMID: 10998016.
107. Breiteneder H, Scheiner O. Molecular and immunological characteristics of latex allergens. *Int Arch Allergy Immunol*. 1998 Jun; 116(2):83-92. PMID: 9652300.
108. Reyes L. C. A. S, Rodríguez R. A, Características bioquímicas y moleculares de alérgenos de látex de Hevea brasiliensis. *Alerg Asma Inmunol Pediatr* 2002; 11 (3): 92-100.
109. Mazón A, Nieto A, Linana JJ, Montoro J, Estornell F, García-Ibarra F. Latex sensitization in children with spina bifida: follow-up comparative study after two years. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000 Feb; 84(2):207-10. PMID: 10719778.
110. Nieto A., Mazón A., Pamies R. et al. Espina bífida y alergia al látex. En: Blanco Cervera C, Quirce Gancedo S (ed). *Alergia al látex 2002*. Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica. Barcelona: MRA Editions, 2002.
111. Singh AB, Dahiya P. Antigenic and allergenic properties of Amaranthus Spinosus pollen--a commonly growing weed in India. *Ann Agric Environ Med*. 2002; 9(2):147-51. PMID: 12498581
112. Song JJ, Zhang HY and Liu ZG. Cloning of panallergen profilin from pollen and leaves of Amaranthus viridis L. Unpublished. Submitted (28-SEP-2007) College of Life Science, Institute of Allergy and Immunology, 3688 Nanhai Road, Shenzhen, Guangdong 518060, China.
113. Tehrani M, Sankian M, Assarehzadegan MA, Jabbari F and Varasteh A. Cloning, Expression and Purification of Amaranthus retroflexus Pollen Allergen, Ama r 2. Unpublished. Submitted (07-APR-2009) Immunobiochemistry, Avicenna Research Institute, Immunology Research Center, Bu-Ali Sq, Ferdosi Sq, Mashhad, Khurasan Razavi 9196773117, Iran
114. Kay AB. Allergy and allergic diseases. First of two parts. *N Engl J Med*. 2001 Jan 4; 344(1):30-7. PMID: 11136958.
115. Kay AB. Allergy and allergic diseases. Second of two parts. *N Engl J Med*. 2001 Jan 11; 344(2):109-13. PMID: 11150362.
116. Gaig P, et. al, Prevalencia de alergia en la población adulta española. *Alergología e inmunología clínica*. Vol. 19, Nº. 2, 2004, Págs. 68-74.
117. Ponce P D. Historia clínica como factor de discriminación de sensibilización alérgica. Tesis doctoral UCV 2003.
118. Aldrey O. El estudio ISAAC en Venezuela. Aceptado para publicación. *Rev Soc Ven Asma Alergia e Inmunol* Tesis doctoral UCV 2003.
119. López PG, Morfín MBM, Huerta. LJ, Mejía CF y col. Prevalencia de las enfermedades alérgicas en la Ciudad de México. *Rev Alerg Mex* 2009;56(3):72-79.
120. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, Robertson C; and the ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2007 Sep; 62(9):758-66. Epub 2007 May 15. PMID: 17504817
121. ISAAC. Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J*. 1998 Aug; 12(2):315-35. PMID: 9727780.
122. Fedorov AA, Ball T, Mahoney NM, Valenta R, Almo SC. The molecular basis for allergen cross-reactivity: crystal structure and IgE-epitope mapping of birch pollen profilin. *Structure*. 1997 Jan 15;5(1):33-45. PMID: 901671.
123. Liu S, Fedorov AA, Pollard TD, Lattman EE, Almo SC, Magnus KA. Crystal packing induces a conformational change in profilin-I from Acanthamoeba castellanii. *J Struct Biol*. 1998 Sep;123(1):22-9. PMID: 9774541.
124. Nodelman IM, Bowman GD, Lindberg U, Schutt CE. X-ray structure determination of human profilin II: A comparative structural analysis of human profilins. *J Mol Biol*. 1999 Dec 17;294(5):1271-85. PMID: 10600384.
125. Thorn KS, Christensen HE, Shigeta R, Huddler D, Shalaby L, Lindberg U, Chua NH, Schutt CE. The crystal structure of a major allergen from plants. *Structure*. 1997 Jan 15;5(1):19-32. PMID: 9016723.
126. Eads JC, Mahoney NM, Vorobiev S, Bresnick AR, Wen KK, Rubenstein PA, Haarer BK, Almo SC. Structure determination and characterization of Saccharomyces cerevisiae profilin. *Biochemistry*. 1998 Aug 11;37(32):11171-81. PMID: 9698363.