



Allergènes alimentaires croisant avec les allergènes des pollens

Food allergens that cross-react with pollen allergens

G. Pauli ^{a,*}, C. Metz-Favre ^a, J.F. Fontaine ^b

^a Unité d'allergologie, département de pneumologie, hôpitaux universitaires de Strasbourg, BP 426, 67091 Strasbourg cedex, France

^b Service des maladies respiratoires et allergiques, CHU de Reims, 51092 Reims cedex, France

Reçu le 13 janvier 2006 ; accepté le 15 janvier 2006

Résumé

L'éventail des allergies croisées pollens-aliments s'est élargi au cours de la dernière décennie, les tableaux cliniques sont mieux précisés selon les allergènes impliqués, et les bases moléculaires sont déterminées pour certaines. Les outils diagnostiques englobent les tests cutanés, la recherche d'IgE spécifiques et les tests de provocation orale ouverts et en double insu. Les allergies croisées ont d'abord été fondées uniquement sur des techniques immunologiques d'inhibition avec des extraits naturels, elles ont bénéficié de l'apport de la biologie moléculaire. De nombreux allergènes homologues d'allergènes des pollens ont été séquencés, la structure tridimensionnelle est déterminée pour Pru av 1, permettant des études à l'échelle submoléculaire. Les allergènes croisant entre pollens et aliments, dont la pertinence clinique est la mieux établie, concernent les allergènes de la famille de Bet v 1 et Bet v 2. Ces allergènes sont présents dans de nombreux fruits et végétaux comestibles. Les identités de séquence pour Bet v 1 varient de 38 à 67 %, elles sont plus importantes pour les profilines (70 à 80 %). Les sensibilisations croisées liées à Bet v 1 et à la profiline peuvent être muettes sur le plan clinique, ce qui est particulièrement fréquent pour la profiline. Les autres molécules candidates à des réactions croisées entre pollens et allergènes alimentaires sont Bet v 6, allergène mineur du bouleau, les lipotransférases retrouvées dans certains pollens de composées, les 1,3-β-glucanases correspondant à un allergène majeur de l'olivier. La signification de la détection d'IgE spécifiques dirigées contre les déterminants carbohydrates reste discutée. Le problème majeur pour le clinicien est celui de la non-signification clinique des réactions croisées mises en évidence in vitro et in vivo.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The range of pollen-food cross-reactions has increased over the past decade, the clinical pictures are more clear with respect to the allergens concerned, and the molecular basis for some of them have been determined. Diagnostic methods include skin tests, assays for specific IgE, and open and double blind oral provocation tests. Investigation of allergic cross-reactions, first based solely on immunological inhibition techniques using natural allergen extracts, have benefited from molecular biology. Many allergens homologous with pollen allergens have been sequenced and the three dimensional structure of Pru av 1 has been determined, allowing studies on a sub-molecular scale. Allergen cross-reactions between pollen and food, for which the clinical relevance is well established, involve allergens of the Bet v 1 and Bet v 2 families. These allergens are present in numerous edible fruits and vegetables. Identity with the Bet v 1 sequence varies from 38 to 67%, being closest for the profilins (70-80%). Cross sensitization with Bet v 1 and profilins, although particularly frequent, may be silent clinically. Other candidate molecules involved in cross-reactions between pollen and food allergens are Bet v 6, a minor birch allergen, the lipotransferases found in some of the compositae, and the 1,3-β-glucanases corresponding to a major olive allergen. The significance of the detection of specific IgE directed against carbohydrate determinants remains to be investigated. A major problem for the clinician is the absence of clinical significance of cross-reactivity that has been demonstrated in vitro and in vivo.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergènes des pollens Bet v 1, Bet v 2, Bet v 6 ; Allergies croisées pollens-aliments ; Profiline ; Lipotransférase ; β-glucanase

Keywords : Allergens; Cross-reactions; Pollen; Food; Bet v 1; Bet v 2; Bet v 6; Profilin; Lipotransferases; β-glucanase

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Gabrielle.Pauli@chru-strasbourg.fr (G. Pauli).

La survenue d'allergies alimentaires associées à une pollinose a été reconnue depuis plus de 20 ans, et des associations d'allergies au melon et aux pollens d'ambrosie, d'allergies aux pommes et au pollen de bouleau, d'allergies au céleri et aux pollens de composées, ont été successivement décrites [1]. Au cours de la dernière décennie l'éventail des allergies croisées pollens-aliments s'est élargi, les tableaux cliniques ont été mieux précisés, et les bases moléculaires ont été déterminées pour certaines d'entre elles. Cependant, le problème majeur qui persiste pour le clinicien est celui de la non-signification clinique des réactions croisées mises en évidence *in vitro* et *in vivo*.

1. Données concernant la prévalence

Approximativement, 15 à 20 % de la population des pays européens sont allergiques aux pollens [2] et parmi les pollens impliqués, le pollen de bouleau vient en première ou en seconde position. Quatre pour cent des enfants de 10–12 ans sont sensibilisés à cet allergène dans notre région d'après l'enquête ISAAC II. Différents travaux de la littérature ont montré qu'une sensibilisation concomitante aux fruits et légumes est mise en évidence chez 34 à 70 % des sujets allergiques aux pollens de bouleau [1], ce qui permet d'estimer, que dans la population générale, les réactions d'hypersensibilité aux allergènes alimentaires croisant avec les pollens sont nettement supérieures à 1 % [3].

2. Éléments du diagnostic

Par les seules données de l'interrogatoire le diagnostic de l'allergie alimentaire peut être évident en cas de réaction systémique sévère ou suite à la récurrence des symptômes lors de chaque nouvelle ingestion, le prurit buccopharyngé et l'œdème labial étant les maîtres symptômes. Les résultats obtenus avec les tests cutanés sont plus performants avec des extraits natifs, les allergènes incriminés dans la sensibilisation pouvant être labiles ou altérés par les méthodes de stockage et le chauffage. De même, la validité des techniques biologiques permettant la mise en évidence des IgE sériques spécifiques est tributaire de la qualité des extraits qui sont fixés sur les supports utilisés. Les tests de provocation orale en ouvert et en double insu représentent des méthodes objectives de confirmation du diagnostic. Dans une étude comportant des tests de provocation orale en double insu, réalisés avec cinq allergènes végétaux classiquement associés à une sensibilisation aux pollens de bouleau, les faux négatifs variaient de 0 à 13 %, les doses cumulées étant de 20 g pour la noisette, le céleri, la carotte et la pomme, et de 200 g pour le melon [4]. Deux études récentes ont utilisé les tests de provocation orale en double insu contre placebo pour évaluer les sensibilités et spécificités, valeurs prédictives positives et valeurs prédictives négatives des tests cutanés réalisés avec la noisette et le céleri. Pour la noisette (extrait naturel) la valeur prédictive positive était à 0,9, mais la valeur prédictive négative n'était que de 0,15 [5]. Pour le céleri [6], la valeur prédictive positive des tests cutanés et des IgE spécifiques était respectivement de 0,88 et 0,96, alors que la valeur prédictive négative était très médiocre. Ces résultats

soulignent l'intérêt des tests de provocation orale pour affirmer avec certitude la pertinence clinique des tests évaluant la sensibilisation aux allergènes alimentaires associés aux allergènes polliniques.

3. Physiopathologie des associations d'allergies alimentaires et polliniques

Jusqu'à la fin des années 1980 de nombreuses études ont démontré l'existence d'allergies croisées par des techniques immunologiques d'inhibition (RAST, Elisa, immunoempreinte). Cependant, ces techniques ne permettent pas l'identification des allergènes croissants. Celle-ci a été rendue possible par l'utilisation d'allergènes purifiés et d'allergènes recombinants dans les tests d'inhibition et lors de tests diagnostiques (tests cutanés, tests biologiques). Ainsi, chez des sujets allergiques au bouleau et présentant un syndrome oral, Kazemi-Shirazi et al. ont pu montrer une inhibition importante des IgE dirigées contre les allergènes alimentaires en préincubant ces sérums simultanément avec deux allergènes recombinants des pollens de bouleau (rBet v 1 et rBet v 2) [7]. L'inhibition moyenne était supérieure à 60 %, mais elle était variable d'un patient à l'autre ; l'absence d'inhibition dans un petit nombre de cas montre que d'autres allergènes coexistent dans ces végétaux en-dehors de ceux qui croisent avec le pollen de bouleau (Tableau 1).

Les progrès des techniques de biologie moléculaire (détermination des séquences en acides aminés automatisée, cristallographie par diffraction des rayons X et résonance magnétique nucléaire, techniques de modélisation) ont permis l'identification à l'échelle moléculaire et submoléculaire (épitopique) des allergènes croissants. L'identification de molécules allergéniques ayant de fortes homologies séquentielles et/ou structurales a permis de comprendre les sensibilisations concomitantes à des pollens proches sur le plan taxonomique, mais aussi à des pollens provenant de familles botaniques éloignées et à des végétaux comestibles correspondant à des allergènes alimentaires. Ainsi, les protéines homologues de Bet v 1 ont été identifiées dans de nombreux fruits tels que la pomme, la cerise, la noisette, la pêche, la carotte, le céleri, le soja [3]. Spangford et al. [8] ont montré que les épitopes B de l'allergène Bet v 1 sont conformationnels et dépendants de la structure tridimensionnelle de l'allergène. Parmi les allergènes alimentaires des fruits ayant des réactions croisées avec Bet v 1, celui de la cerise a été produit sous forme recombinante, et sa structure tridimensionnelle a pu être établie. Deux régions moléculaires distinctes correspondant à des sites de liaison des IgE ont été identifiés sur Pru av 1 en

Tableau 1
Pourcentage d'inhibition des IgE spécifiques aux allergènes végétaux alimentaires par rBet v 1 + rBet v 2 [7]

Sources des allergènes alimentaires	Nombre de sérums	Inhibition par Bet v 1 + Bet v 2	
		Moyenne (%)	Minimum–maximum (%)
Pomme	52	91,7	4,7–100
Pêche	4	60	17,9–100
Carotte	14	63,8	0–100
Céleri	9	78,9	2–100
Noisette	26	82,7	3,6–100

utilisant les techniques de mutation dirigée, ce qui rend plausible l'interaction allergène-IgE spécifiques, l'activation des récepteurs mastocytaires et le déclenchement de la réaction allergique [9,10]. De telles études, effectuées à l'échelle submoléculaire, sont pour l'instant exceptionnelles. Elles permettront peut-être de mieux comprendre dans le futur les discordances observées entre des réactions croisées mises en évidence *in vitro* et l'absence de symptomatologie clinique pertinente.

4. Principaux allergènes croisant entre pollens et aliments

4.1. Allergènes de la famille de Bet v 1 (Bet v 1-like proteins)

D'après Vieth et al. [3], 59 à 96 % des patients ayant une allergie alimentaire au céleri, à la carotte, à la poire, à la cerise, aux noisettes, sont sensibilisés à Bet v 1. Pour la pomme, premier allergène alimentaire reconnu comme étant associé à une pollinose au bouleau, la sensibilisation à Bet v 1 est quasiment un marqueur de cette allergie dans les pays du nord de l'Europe [11–13]. Plus récemment, Kleine-Tebbe et al. [14] ont montré que 11 patients sur 15 présentant une allergie au soja étaient sensibilisés à Bet v 1, et les expériences d'inhibition ont montré l'homologie entre Bet v 1 et Sam 22, l'allergène du soja. Enfin, dans un sous-groupe de patients allergiques à l'arachide, la sensibilisation peut être liée à Ara h 8, protéine homologue de Bet v 1 [15]. L'allergie au fruit du jaquier est un nouvel exemple de sensibilisation à une molécule Bet v 1-like démontrée cependant sur un nombre limité de patients [16].

Les principales caractéristiques de cette famille moléculaire sont indiquées ci-dessous :

- nombre de résidus acides aminés : 153–160 ;
- poids moléculaire : 16,6 à 17,5 kDa ;
- point isoélectrique : 4,4 (Sam 22) à 6,1 (Cor a 1) ;
- identité de séquence avec Bet v 1 : variable, de 38 % (Dau c 1) à 67 % (Cor a 1).

Les protéines Bet v 1-like appartiennent aux protéines de défense végétale PR-10 qui sont exprimées lors des agressions des plantes (protéines de stress) [17]. Elles jouent également un rôle dans le transport des stéroïdes.

Enfin, il faut signaler qu'un nombre important de patients allergiques à Bet v 1 peuvent avoir des IgE spécifiques vis-à-vis de protéines homologues d'origine alimentaire, mais sans pertinence clinique. Cela a été démontré par des tests de provocation orale effectués avec la cerise chez les patients sensibilisés à rBet v 1 et rPru av 1 [18].

4.2. Profilines

Les sensibilisations à la profiline sont observées chez environ 20 % des patients présentant une allergie aux pollens. Dans deux études distantes de neuf années, nous avons retrouvé le même pourcentage de sensibilisations chez des sujets allergiques au pollen de bouleau (19,6 % [11] et 19,5 % [13]). Ce pourcentage est cependant plus élevé chez des patients méditerranéens ayant une pollinose et une allergie alimentaire associée [19,20]. Chez

des patients présentant une allergie à la banane, à l'ananas, à la tomate, la sensibilisation à la profiline est retrouvée dans la moitié des cas [3]. Elle a également été décrite dans des allergies au céleri, aux courgettes et au paprika. La prévalence de la sensibilisation à Bet v 2 est moindre dans les allergies aux rosacées (pomme, cerise, poire) et se rapproche de la prévalence de sensibilisation à Bet v 2 chez les patients présentant une pollinose au bouleau. C'est dans l'allergie aux fruits ne contenant pas de protéine Bet v 1-like qu'elle est la plus élevée (banane, melon, litchi) [3,21–23]. Un travail récent montre que la profiline de chénopode rChe a 2 a de fortes homologues avec les profilines des autres pollens, ainsi qu'avec les végétaux comestibles ; elle pourrait ainsi être un bon marqueur d'une sensibilisation à ce panallergène [24]. Les profilines constituent une famille de protéines hautement conservées du cytosquelette (protéines de liaison à l'actine), et ont une répartition très ubiquitaire [25,26]. Leur poids moléculaire est de 12 à 15 kDa, leur séquence d'acides aminés varie de 124 à 153 acides aminés. La structure tertiaire de la profiline de bouleau a été déterminée [27] et les épitopes sont conformationnels [28]. Le pourcentage d'identité entre les différentes profilines d'origine végétale est de 70 à 80 %. En revanche, le pourcentage d'identité avec les profilines d'origine animale est faible. Les profilines entrent en contact avec le système immunitaire à la fois par voie respiratoire et par ingestion (consommation des profilines végétales par l'ingestion de fruits et légumes crus non dénaturés par la chaleur). Cependant, il existe un contraste important entre les réactions croisées nombreuses liées aux sensibilisations à la profiline et le nombre de cas relativement rares d'allergies alimentaires décrites [29]. Si le syndrome oral est la manifestation la plus courante, des accidents allergiques systémiques graves ont cependant été décrits dans la littérature [30]. Ainsi, une allergie alimentaire aux profilines peut être évoquée en cas d'association à une sensibilisation aux pollens de graminées, d'armoise, elle peut être le support du syndrome céleri-armoise-épices, elle est exceptionnelle en cas de sensibilisation au bouleau.

4.3. Autres molécules candidates à des réactions croisées entre pollens et allergènes alimentaires

4.3.1. Bet v 6

Un allergène de 35 kDa du pollen de bouleau Bet v 6 a été cloné et séquencé [31] et présente de fortes homologues de séquence (près de 80 %) avec des isoflavones réductases. Cet allergène présente une homologie de structure avec Pyr c 5, un allergène de la poire, et les IgE anti-Bet v 6 reconnaissent également différentes protéines ayant le même poids moléculaire dans des extraits de pomme, d'orange, de mangue et de litchi [32]. Cependant, la pertinence clinique de la sensibilisation à Bet v 6 n'a pas été réellement démontrée jusque-là.

4.3.2. Les lipotransférases (LTP)

Cette famille d'allergènes appartient également aux protéines de défense (PR-14) à l'origine d'allergies alimentaires dans les pays méditerranéens, avec une incidence élevée d'accidents systémiques sévères de 20 à 30 % [33]. La résistance à la digestion et au traitement thermique explique la possibilité de

sensibilisations par voie digestive. Les LTP les plus étudiés sont celles contenues dans la pêche (Pru p 3) et la pomme (Mal d 3). Certains patients sont sensibilisés concomitamment au pollen d'armoise [34]. Il a été suggéré que la sensibilisation à Pru p 3 pouvait être induite par inhalation d'un allergène d'armoise Art v 3, les patients sensibilisés à Art v 3 présentant également quelquefois une sensibilisation à la pêche. Cependant, d'après Pastorello [35], la sensibilisation à l'armoise ne s'accompagnerait pas de symptomatologie clinique. Par j 2, allergène de la pariétaire, est également une LTP mais ne jouerait pas de rôle dans les allergies croisées pollens-aliments [33]

4.3.3. Les 1,3- β -glucanases

Ole e 9, un allergène majeur du pollen d'olivier a une prévalence de sensibilisation de 65 % [36] et appartient à la famille des protéines de défense PR-2. Les 1,3- β -glucanases sont présentes dans de nombreuses plantes, et une β -glucanase est un allergène du latex (Heb v 2). Palomares et al. [37] ont produit une molécule recombinante correspondant à la partie C-terminale de Ole e 9, siège de l'activité enzymatique. Les sérums de patients allergiques aux pollens d'olivier, et en particulier à Ole e 9, ont été préincubés avec des extraits d'allergènes alimentaires (tomate, pomme de terre, banane), ce qui a entraîné une inhibition de 80 à 100 % de la détection des IgE anti-Ole e 9. Ces réactions croisées détectées in vitro ne permettent aucune conclusion définitive en l'absence de confirmation par des faits cliniques.

4.3.4. Les déterminants carbohydrates (CCD : cross-reactive carbohydrate determinants)

Les chaînes glucidiques greffées sur les séquences polypeptidiques des allergènes peuvent susciter la production d'IgE spécifiques dont la signification clinique a fait l'objet de nombreuses controverses [38]. Vingt pour cent des patients allergiques aux pollens d'arbres ou de graminées ont des IgE spécifiques contre des protéines d'un poids moléculaire supérieur à 30 kDa, pouvant correspondre aux carbohydrates. Chez les patients ayant des allergies alimentaires confirmées (vis-à-vis de la poire, de la tomate, de la carotte, du céleri), des IgE spécifiques anticarbohydrates ont pu être détectées avec une fréquence variant de 16 à 55 % [3]. L'activité biologique d'IgE spécifiques anti-CDD a été confirmée dans un tiers des cas, par histaminolibération chez des patients ayant une allergie à la tomate, qui avaient des IgE contre nLyc e 2, une β -fructofuranosidase, correspondant à un allergène de la tomate [39]. De même, Cup a 1, allergène glycopeptidique du pollen de cyprès, est capable d'induire une histaminolibération des basophiles sous sa forme naturelle et non sous sa forme recombinante [40]. La présence d'IgE anti-CCD peut être détectée en utilisant la bromélaïne extraite de l'ananas, qui ne comporte qu'une chaîne carbohydrate. Cet examen paraît utile pour détecter les IgE anti-CCD responsables de réactions croisées in vitro mais n'ayant pas d'activité biologique.

Le Tableau 2 met en parallèle les principaux végétaux comestibles, leurs allergènes et les protéines des pollens avec lesquelles ils ont des homologies.

Tableau 2

Principaux végétaux comestibles, leurs allergènes et les protéines homologues des pollens

<i>Bet v 1</i>	Pomme	<i>Mal d 1</i>
Fagales	Cerise	<i>Pru av 1</i>
Bétulacées	Céleri	<i>Api g 1</i>
	Carotte	<i>Dau c 1</i>
Fagacées	Poire	<i>Pyr c 1</i>
Corylacées	Soja	<i>Sa m 22</i>
	Noisette	<i>Cor a 1</i>
	Fruit du jaquier	
	Arachide	<i>Ara h 8</i>
	Abricot	<i>Pru ar 1</i>
	Persil	
	Pomme de terre	
<i>Bet v 2</i>	Noisette	<i>Cor a</i>
Pollens d'arbres, graminées (rPhl p 12), armoise	Litchi	<i>Lit c 1</i>
	Tomate	<i>Lyc e 1</i>
	Arachide	<i>Ara h 5</i>
	Soja	<i>Gly n 3</i>
	Céleri	<i>Api g 4</i>
	Poire	<i>Pyr c 4</i>
	Cerise	<i>Pru av 4</i>
	Banane	<i>Mus</i>
	Ananas	<i>Ana c 1</i>
	Pêche	<i>Pru p 4</i>
	Piment	<i>Cap a 2</i>
	Pomme	<i>Mal d 4</i>
	Carotte	
<i>Bet v 6</i>	Poire	<i>Pyr c 5</i>
Pollens de bouleau	Pomme	
	Orange	
	Litchi	
	Mangue	
<i>LTP</i>		
Pollen d'armoise Art v 3	Pêche	<i>Pru p 3</i>
Pollen de pariétaire Par j 1, Par j 2		
Pollen d'olivier Ole e 7		
1,3- β -glucanase	Tomate	
Pollen d'olivier Ole 9	Pomme de terre	
	Banane	

Nos connaissances concernant les allergènes alimentaires associées aux allergènes des pollens se sont considérablement étendues au cours de la dernière décennie. Certains allergènes des pollens sont plus spécifiques d'une famille botanique telle que Bet v 1, Bet v 6, d'autres sont de véritables panallergènes tels que les profilines et les dérivés carbohydrates. Ces derniers peuvent entraîner des polysensibilisations aux pollens et à de nombreux végétaux comestibles, mais la concordance avec des manifestations allergiques est seule capable de confirmer qu'il s'agit d'allergies croisées pertinentes. Les nombreux travaux de biologie moléculaire et d'immunochimie, réalisés au cours de la dernière décennie, offrent de nouvelles pistes diagnostiques au clinicien. Celui-ci confrontera les données immunologiques les plus récentes aux caractéristiques anamnestiques, environnementales et biologiques de son patient, et pourra ainsi en assurer une meilleure prise en charge.

Références

- [1] Pauli G, Bessot JC, de Blay F, Dietemann A. Associations d'allergies alimentaires et d'allergies polliniques. Rev Fr Allergol 1993;33:43-8.

- [2] Wüthrich B, Schindler S, Leuenberger P, Ackermann-Liebrich U. Prevalence of atopy and pollinosis in the adult population of Switzerland (SAPALDIA study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;106:149–56.
- [3] Vieths S, Scheurer S, Ballmer-Weber B. Current understanding of cross-reactivity of food allergens and pollen. *Ann N Y Acad Sci* 2002;964:47–68.
- [4] Crespo JF, Rodriguez J. Food allergy in adulthood. *Allergy* 2003;58:98–113.
- [5] Ortolani C, Ballmer-Weber BK, Hansen KS, et al. Hazelnut allergy: a double-blind, placebo-controlled food challenge multicenter study. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:577–81.
- [6] Ballmer-Weber BK, Vieths S, Luttkopf D, Heuschmann P, Wüthrich B. Celery allergy confirmed by double-blind, placebo-controlled food challenge: a clinical study in 32 subjects with a history of adverse reactions to celery root. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:373–8.
- [7] Kamezi-Shirazi L, Pauli G, Purohit A, et al. Quantitative IgE inhibition experiments with purified recombinant allergens indicate pollen-derived allergens as the sensitizing agents responsible for many forms of plant food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:116–25.
- [8] Spangfort MD, Mirza O, Ipsen H, Van Neerven RJ, Cajhede M, Larsen JN. Dominating IgE binding epitope of Bet v 1, the major allergen of birch pollen characterized by X-ray crystallography and site-directed mutagenesis. *J Immunol* 2003;171:3084–90.
- [9] Neudecker P, Schweiper K, Nerkamp J, Scheurer S, Vieths S, Sticht H, et al. Allergic cross-reactivity made visible: solution structure of the major cherry allergen Pru av 1. *J Biol Chem* 2001;276:22756–63.
- [10] Wiche R, Gubesch M, König H, Foetisch K, Hoffmann A, Wangorsch A, et al. Molecular basis of pollen-related food allergy: identification of a second cross-reactive IgE epitope on Pru av 1, the major cherry (*Prunus avium*) allergen. *Biochem J* 2005;385:319–27.
- [11] Pauli G, Oster JP, Deviller P, Heiss S, Bessot JC, Susani M, et al. Skin testing with recombinant allergens rBet v 1 and birch profilin, rBet v 2: diagnostic value for birch pollen and associated allergies. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1100–9.
- [12] Anhoj C, Backer V, Nolte H. Diagnostic evaluation of grass-and birch-allergic patients with oral allergy syndrome. *Allergy* 2001;56:548–52.
- [13] Metz-Favre C, Birba E, Métié AC, de Blay F, Pauli G. Intérêt du dosage des IgE vis-à-vis de l'allergène recombinant rBet v 1 dans la prise en charge de la pollinose printanière. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2005;45:584–9.
- [14] Kleine-Tebbe J, Vogel L, Crowell DN, Hausteiner UF, Vieths S. Severe oral allergy syndrome and anaphylactic reactions caused by a Bet v 1-related PR-10 protein in soybean, Sam 22. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:797–804.
- [15] Mittag D, Akkerdaas J, Ballmer-Weber BK, Vogel L, Wensing M, Becker WM, et al. Ara h 8, a Bet v 1-homologous allergen from peanut, is a major allergen in patients with combined birch pollen and peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1410–7.
- [16] Bolhaar ST, Ree R, Bruijnzeel-Koomen CA, Knulst AC, Zuidmeer L. Allergy to jackfruit: a novel example of Bet v 1-related food allergy. *Allergy* 2004;59:1187–92.
- [17] Malandain H, Lavaud F. Allergénicité des protéines de défense végétale. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2004;44:469–75.
- [18] Ballmer-Weber BK, Fritsche P, Enrique E, Cistero-Bahima A, Haase T, Wüthrich B. Component resolved diagnosis with recombinant allergens in patients with cherry allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:167–73.
- [19] Mari A, Wallner M, Ferreira F. Fagales pollen sensitization in a birch-free area: a respiratory cohort survey using Fagales pollen extracts and birch recombinant allergens (rBet v 1, rBet v 2, rBet v 4). *Clin Exp Allergy* 2003;33:1419–28.
- [20] Rossi RE, Monasterolo G, Monasterolo S. Detection of specific IgE antibodies in the sera of patients allergic to birch pollen using recombinant allergens Bet v 1, Bet v 2, Bet v 4: evaluation of different IgE reactivity profiles. *Allergy* 2003;58:929–32.
- [21] Scheurer S, Wangorsch A, Nerkamp J, et al. 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* 2001;756:315–25.
- [22] Willeroide M, Fuchs H, Ballmer-Weber BK, Focke M, Susani M, Thahamer J, et al. Cloning and molecular and immunological characterisation of two new food allergens, Cap a 2 and Lyc e 1, profilins from bell pepper (*Capsicum annuum*) and Tomato (*Lycopersicon esculentum*). *Int Arch Allergy Immunol* 2003;131:245–55.
- [23] Rodriguez-Perez R, Fernandez-Rivas M, Gonzalez-Mancebo E, Sanchez-Monge R, Diaz-Perales A, Salcedo G. Peach profilin: cloning, heterologous expression and cross-reactivity with Bet v 2. *Allergy* 2003;58:635–40.
- [24] Barderas R, Villalba M, Rodriguez R. Recombinant expression, purification and cross-reactivity of chenopod profilin: rChe a 2 as a good marker for profilin sensitization. *Biol Chem* 2004;385:731–7.
- [25] Valenta R, Duchene M, Ebner C, Valent P, Sillaber C, Deviller P, et al. Profilins constitute a novel family of functional plant pan-allergens. *J Exp Med* 1992;175:377–85.
- [26] 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.
- [27] Federov AA, Ball T, Mahoney NM, et al. The molecular basis for allergen cross-reactivity: crystal structure and IgE-epitope mapping of birch pollen profilin. *Structure* 1997;5:33–45.
- [28] Rihs HP, Chen Z, Rueff F, et al. IgE binding of the recombinant allergen soybean profilin (rGly m 3) is mediated by conformational epitopes. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1293–301.
- [29] Wensing M, Akkerdaas JH, van Leeuwen WA, Stapel SO, Bruijnzeel-Koomen CA, Aalberse RC, et al. IgE to Bet v 1 and profilin: cross-reactivity patterns and clinical relevance. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:435–42.
- [30] Fah J, Wüthrich B, Vieths S. Anaphylactic reaction to lychee fruit: evidence for sensitization to profilin. *Clin Exp Allergy* 1995;25:18–1023.
- [31] Karamloo F, Wangorsch A, Kasahara H, Davin LB, Hausteiner D, Lewis NG, et al. Lignan and isoflavonoid reductases are a new class of cross-reactive allergens in birch pollen, fruits and vegetables. *Eur J Biochem* 2001;268:5310–20.
- [32] Vieths S, Frank E, Scheurer S, Meyer HE, Hrazdina G, Hausteiner D. Characterisation of a new IgE-binding 35-Kda protein from birch pollen with cross-reacting homologues in various plant foods. *Scand J Immunol* 1998;47:263–72.
- [33] Salcedo G, Sanchez-Monge R, Diaz-Perales A, Garcia-Casado G, Barber D. Plant non-specific lipid transfer proteins as food and pollen allergens. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1336–41.
- [34] Garcia-Selles FJ, Diaz-Perales A, Sanchez-Monge R, et al. Patterns of reactivity to lipid transfer proteins of plant foods and *Artemisia* pollen: an in vivo study. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;128:115–22.
- [35] Pastorello EA, Pravettoni V, Farioli L, Rivolta F, Conti A, Spano M, et al. Hypersensitivity to mugwort (*Artemisia vulgaris*) in patients with peach allergy is due to a common lipid transfer protein allergen and is without clinical expression. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:310–7.
- [36] Huecas S, Villalba M, Rodriguez R. Ole e 9, a major olive pollen allergen is a 1,3- β -glucanase. *J Biol Chem* 2001;276:27959–66.
- [37] Palomares O, Villalba M, Quiralte J, Polo F, Rodriguez R. 1,3- β -glucanases as candidates in latex-pollen-vegetable food cross-reactivity. *Clin Exp Allergy* 2005;35:345–51.
- [38] Van der Veen MJ, van Ree R, Aalberse RC, Akkerdaas J, Kopelman SJ, Jansen HM, et al. Poor biologic activity of cross-reactive IgE directed to carbohydrate determinants of glycoproteins. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:327–34.
- [39] Foetisch K, Westphal S, Lauer I, Retzek M, Altmann F, Kolarich D, et al. Biological activity of IgE specific for cross-reactive carbohydrate determinants. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:889–96.
- [40] Pini C, Iacovacci P, Butteroni C, Afferni C, Puggioni EMR, Tinghino R, et al. Role of carbohydrates in the histamine release from basophils: comparison between the glycosylated native and recombinant Cup a 1 allergen. *Allergy* 2002;57(Suppl.73):12.