

**DISCURSO DE INGRESO COMO ACADÉMICA CORRESPONDIENTE
DE LA DRA. DÑA. INMACULADA SÁNCHEZ-GUERRERO VILLAJOS
AÑO 2027**

TÍTULO:

**ALERGIA ALIMENTARIA: CÓMO AFRONTRAR EL
RETO QUE PLANTEAN LAS PROTEÍNAS DE
TRANSFERENCIA DE LÍPIDOS.**

*A mi padre y mi abuela,
allí donde estéis.*

La ciencia, a pesar de sus progresos increíbles, no puede ni podrá nunca explicarlo todo. Cada vez ganará nuevas zonas a lo que hoy parece inexplicable. Pero las rayas fronterizas del saber, por muy lejos que se eleven, tendrán siempre delante un infinito.

Gregorio Marañón

ÍNDICE

I. Preámbulo

II. Introducción

III. Breve reseña histórica del desarrollo de la Alergología

IV. Fisiopatología de la reacción alérgica

V. Alergia a alimentos

1. Historia

2. Generalidades de la alergia a alimentos

3. Proteínas que causan alergia alimentaria

VI. Proteínas de transferencia de lípidos (LTP) en plantas.

1. Acumulación extracelular y distribución tisular de las LTP de vegetales

2. Propiedades bioquímicas

3. Estructura y modo de acción

4. Papel biológico propuesto

4.1. Formación de cutina y embriogénesis

4.2. Reacciones de defensa contra patógenos

4.3. Adaptación de las plantas a varias condiciones ambientales

4.4. Actividad alérgica

5. Sensibilización a otras LTP

6. Diferentes perfiles de sensibilización a LTP en Europa

VII. Manifestaciones clínicas de la alergia a las LTP de alimentos

1. Síndrome de alergia oral (SAO)

2. Urticaria de contacto

3. Urticaria aguda y angioedema

4. Anafilaxia

5. Anafilaxia dependiente de alimento inducida por *cofactores*

VIII. Procedimientos diagnósticos de la alergia a LTP.

1. Pruebas de diagnóstico *in vivo*

1.1. Pruebas cutáneas

1.2. Provocación oral con alimentos

2. Pruebas de diagnóstico *in vitro*

2.1. Detección de IgE específica en suero

2.1.1. IgE específica frente a una fuente alérgica completa

2.1.2. Antígenos recombinantes

2.1.3. Ensayos con microarrays

2.2. Ensayos biológicos. Activación de Basófilos

IX. Tratamiento

1. Dieta de exclusión

1.1. Alimentos que contienen LTP.

1.2. Patrones o perfiles de reactividad

1.3. Recomendaciones generales.

2. Tratamiento sintomático

3. Tratamiento psicológico

4. Nuevas terapias. Una esperanza para el futuro

4.1. Inmunoterapia Oral (ITO) en la alergia a alimentos

4.2. Inmunoterapia (ITE) con LTP

4.3. Terapias biológicas

4.3.1. Anticuerpos monoclonales

4.3.1.1. Anticuerpos monoclonales que reconocen IgE

4.3.1.2. Otros anticuerpos monoclonales

4.3.2. Péptidos

X. Epílogo

XI. Bibliografía

XII. Abreviaturas

I. PREÁMBULO

Exmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia,

Ilmos. Sres. Académicos,

Queridos amigos y amigas,

Señoras y Señores,

Comenzaré por mostrar mi agradecimiento al excelentísimo Sr. Presidente D. Manuel Clavel-Sainz Nolla y a todos los miembros de esta Real Academia, por ofrecerme el honor que para mi representa este nombramiento, que me abre las puertas a esta noble y prestigiosa institución.

A mis profesores del colegio e instituto, algunos de los cuales conservo en mi recuerdo, ellos me guiaron a lo largo de mis primeras etapas de estudio, sin las cuales habría sido imposible acceder a la Universidad.

A mis profesores de la Facultad de Medicina de Murcia, muchos de los cuales forman o han formado parte de esta Academia. Ellos hicieron crecer en mí la ilusión de ser médico algún día. Un agradecimiento especial al Profesor D. Aurelio Luna Maldonado, codirector de mi tesis doctoral, junto con la Dra. Rocío Álvarez López, por la ayuda prestada en ese importante momento de la vida y por enviarme a Rocío para que me guiara en mis primeros pasos científicos.

Qué decir de la Dra. Rocío Álvarez López, a la que yo llamo cariñosamente, *la jefa* o *mi mamá científica*. No es la primera vez que lo digo: “no tengo palabras para darte las gracias” y puedo asegurar que es una afirmación sincera. Ella me ha ayudado en todo mi camino hasta aquí y

no solo a nivel científico y profesional, sino también en el campo personal.

También tengo que agradecer a todos mis compañeros alergólogos, de los que los que he aprendido casi todo lo que se en esta parcela de la medicina y parte de cuyos esfuerzos quedará reflejada en este discurso. Gracias al personal no facultativo que me soporta con cariño todos los días, soy consciente del trabajo *extra* que les ocasiono.

Quiero dar las gracias a mis pacientes, que suponen una fuente continua de satisfacción, todos los días me enseñan algo y me estimulan para continuar estudiando y progresando.

Gracias a todos los amigos y familiares, en especial a todos aquellos que me han acompañado en los momentos más difíciles de la vida. Sin ellos el camino habría sido mucho más difícil.

He dejado para el final, el agradecimiento a mi núcleo familiar directo. Los reconocimientos que hoy recibo son fruto de los valores recibidos en su seno. A mi abuela, que con su admiración y cariño sin límites, me ayudó a superarme ante las dificultades. Mi padre, hombre cariñoso y con una gran sensibilidad para captar mis frustraciones, que me transmitió el sentimiento de empatía, que tanto me ayuda en mi quehacer diario. A mi madre que me inculcó el espíritu de trabajo y un estricto sentido de la responsabilidad, que es lo que me ha permitido estar hoy aquí. A mis hijos, Javier e Inmaculada, que me han dado un amor incondicional, como si de padres se tratara y me alegran la vida diariamente, además de estimularme para seguir creciendo profesional y científicamente. A José Antonio, con quien he compartido más de la mitad de mi vida, siempre confió en mi capacidad para conseguir determinados objetivos y, durante mucho tiempo, me ha ayudado a conseguirlos. Eso sin contar con que junto con él, he realizado la principal y mejor obra de mi vida, mis hijos.

Para terminar, quiero dar las gracias a todos los que me acompañáis hoy en este momento tan especial.

II. INTRODUCCIÓN

Llego ilusionada por ser la primera alergóloga que acude a esta casa, dispuesta a afrontar el gran reto que supone acercar a todos a una disciplina que aún *estando de moda*, es a veces una gran desconocida, incluso para compañeros, ajenos a todos los campos que estudia la Alergia.

Hace poco, un amigo abogado me decía: “la suerte que tienes es que te dedicas a una especialidad sin riesgo, por lo que estás exenta de denuncias”. Seguramente, como gran parte de la población, pensaba que el alergólogo se dedica a diagnosticar y tratar a personas con estornudos y como mucho, alguno vislumbre que estudiamos incluso a pacientes con asma. Yo le pregunté: “¿Tú sabes que estudiamos a pacientes con sospecha de alergia a alimentos y medicamentos, entre otros, que a veces presentan reacciones graves, potencialmente fatales, y para cuyo diagnóstico y a veces, tratamiento, tenemos que someter a un *paciente sano* a procedimientos que pueden producirle reacciones graves e incluso la muerte?”. A lo que me respondió: “La verdad es que no lo había pensado. Tienes razón”. Esto ocurre también entre profesionales sanitarios, afortunadamente cada vez menos, puesto que en los últimos años solucionamos cada vez más problemas a compañeros que requieren de nuestra experiencia, la cual muchas veces y, como ocurre en toda ciencia, es más un arte que precisa de una pericia especial. Alguno, tras realizar una desensibilización con éxito al paciente, remediando el problema de administración de un fármaco, nos pregunta: “¿Es que el alergólogo soluciona esto?”, como si de magia se tratara.

Pues bien, uno de esos desconocidos problemas a los que los alergólogos murcianos nos enfrentamos en el momento actual, es la alergia a una proteína que contienen muchos alimentos vegetales y que produce muchas y graves reacciones, la todavía enigmática LTP. Aunque se han

realizado grandes avances en los últimos años, sigue siendo una fuente de incertidumbre para nosotros, pues es poco lo que sabemos y es como un monstruo que crece y crece y frente al cual no disponemos aún de suficientes armas para vencer.

El objetivo básico de mi discurso es *Presentar en Sociedad* a estas proteínas y difundir los últimos avances en el conocimiento de sus propiedades, implicaciones clínicas, métodos diagnósticos y tratamiento, con el fin de sensibilizarles (nunca mejor dicho) acerca de los problemas de salud que estas sustancias pueden ocasionar.

III. BREVE RESEÑA HISTÓRICA DEL DESARROLLO DE LA ALERGOLOGÍA

La incidencia de las enfermedades alérgicas ha aumentado en cuatro veces durante las últimas dos décadas, figurando hoy entre las seis patologías más frecuentes, además de ser la enfermedad crónica más común en la infancia. Según la OMS: "Si las pandemias del siglo XIX y XX fueron las enfermedades bacterianas y víricas, las de este siglo son las inflamatorias no transmisibles, dentro de las cuales se incluyen las enfermedades alérgicas".

Son muchos los que piensan que los procesos alérgicos eran desconocidos en el pasado, considerándolos propios de sociedades industrializadas y favorecidos en gran parte, con independencia de la predisposición hereditaria, por factores ambientales y los cambios del estilo de vida. Aunque no les falta razón, estos procesos ya eran conocidos en épocas anteriores¹⁻⁵.

El primer registro conocido de un caso de anafilaxia fue el del faraón Menes de Menfis, quién supuestamente falleció a consecuencia de una picadura de avispa, en el año 2.640 antes de Cristo. El segundo caso se registró durante la dinastía Julio-Claudia (siglo I a.C.) en el impero

romano, el propio emperador Augusto presentaba en la primavera “catarro” con dificultad para respirar y lesiones constantes con intenso prurito en la piel.

Durante la época greco-romana, Hipócrates de Cos, (460-377 a.C.), constató por primera vez la existencia de lesiones urticantes producidas por ortigas y mosquitos. Con posterioridad, el erudito romano de la primera mitad del siglo I d.C., Aulus Cornelius Celsus, comparó la erupción cutánea originada tras el contacto accidental de la piel con las ortigas, con la de los individuos con urticaria.

Ya en el mundo árabe, el médico de origen persa Rhazes (s. IX), considerado el más eminente galeno musulmán medieval, publicó “Una disertación sobre la causa de la coriza que ocurre en la primavera, cuando las rosas liberan su perfume”⁶. Esta fue probablemente la primera descripción de la rinitis alérgica estacional en la Historia de la Medicina.

Durante los siglos siguientes, se hicieron varias referencias a síntomas nasales, que continuaron atribuyendo al *perfume que emanaban las rosas*. Pero quién acuñó el término *fiebre del heno* fue el médico homeópata y catedrático de las Universidades de Liverpool y Londres, John Bostock. En este caso, como en numerosas ocasiones en la Historia de la Medicina, los conocimientos sobre una determinada enfermedad han progresado gracias al interés de médicos que la han padecido. Así, en 1819, comunicó las manifestaciones alérgicas que padecía desde su infancia en una reunión de la Sociedad Médico-Quirúrgica de Londres⁷ y en 1828, publicó un trabajo con observaciones sobre casos similares al suyo, en el que empleó por vez primera el término *fiebre del heno*, aunque rechazaba su idea inicial de que hubiera relación con el pasto seco, por considerarla errónea⁸. El término hizo fortuna y se sigue usando actualmente aun sabiendo que la causa de la rinoconjuntivitis alérgica primaveral es el polen y que éste no causa fiebre.

En el siglo XIX, un médico inglés, Henry Hyde Salter, que padecía asma desde su infancia, publicó un tratado muy completo, donde apuntaba la posibilidad de que algunos factores exógenos pudieran ser la causa de los ataques en individuos susceptibles y de la aparición de reacciones urticariales⁹.

¿Cuándo y por qué se acuñó el término **alergia**?

Los médicos griegos ya intuyeron la existencia de un modo especial de respuesta en el organismo de algunas personas y establecieron el término **idiosincrasia**, que deriva de *idios* (propio), *sun* (son) y *krasis* (temperamento), para referirse al propio comportamiento en virtud del cual uno se distingue de los demás. Pero hubo que esperar al s. XX, para que el médico austriaco Clemens Peter von Pirquet introdujera el vocablo **alergia**, en 1906: “Para expresar este concepto de un cambio en el modo de reaccionar, yo sugiero el término **alergia** del griego *allos* que significa *otro* y *ergon*, *desviación del estado original*”¹⁰.

No obstante, el término anafilaxia se habría acuñado unos años antes, en 1902, para describir un tipo de reacción alérgica grave que puede poner en peligro la vida en personas predispuestas, haciendo notar que “muchos venenos poseen la notable propiedad de aumentar en lugar de disminuir la sensibilidad del organismo frente a su acción en algunos individuos”¹¹. Todo había comenzado un año antes cuando Richet y Portier fueron invitados por el príncipe Alberto I de Mónaco a un crucero por el Mediterráneo a bordo de su yate, dotado de laboratorios para investigaciones marinas. Como el príncipe había visto dificultados sus baños por las dolorosas picaduras de medusas, encargó a estos científicos que investigasen el asunto. Ambos comprobaron experimentalmente que las medusas se valen de su veneno para lograr paralizar a sus presas, antes de ingerirlas. De regreso a París, continuaron su estudio para obtener un suero protector que contrarrestara los efectos nocivos del veneno. Para ello,

se valieron de un organismo similar, la anémona de mar, cuyos tentáculos también albergan veneno. Inesperadamente, constataron que la muerte de los perros que habían recibido una dosis letal de veneno no ocurría hasta pasados algunos días, mientras que los que habían recibido una dosis no letal sobrevivían, pero quedaban muy sensibilizados, ya que un nuevo contacto, con dosis muy reducidas del veneno les producían la muerte en minutos. Por estos descubrimientos, Richet recibió el Premio Nobel de Medicina en 1913, manifestando al respecto: “El descubrimiento de la anafilaxia no es de ninguna manera el resultado de una profunda reflexión sino de una simple observación, casi accidental, por lo tanto, no tengo otro mérito que el de no haber rehusado ver los hechos que se mostraban ante mí, completamente evidentes”.

Sin embargo, no fue posible conocer el mecanismo íntimo de las reacciones alérgicas hasta que en 1967 se descubrió una inmunoglobulina a la que se denominó IgE, gracias a dos grupos de investigadores que trabajaban por separado, uno en Baltimore (el matrimonio japonés Ishizaka) y otro integrado por tres científicos suecos de la Universidad de Uppsala (los doctores Wide, Bennich y Johansson)¹²⁻¹³.

IV. FISIOPATOLOGÍA DE LA REACCIÓN ALÉRGICA

El sistema inmunitario que tiene la capacidad de distinguir lo propio de lo no propio debe, además, discriminar los antígenos dañinos de los inocuos, generalmente asociados a los alimentos que transitan por el intestino.

Actualmente, el intestino es considerado el mayor órgano inmunológico del cuerpo, expuesto continuamente a la afluencia de grandes cantidades de material antigénico, pues se ingieren más de 100 g de proteínas extrañas al día. Sin embargo, habitualmente no se producen reacciones alérgicas debido en gran medida a que el intestino está protegido

por una comunidad de microbios comensales, la *microbiota*, cuya densidad aumenta a lo largo del tracto gastrointestinal, llegando a alcanzar hasta 10^{12} microorganismos por gramo de contenido intestinal en el colon. No obstante, las barreras de las mucosas son delgadas y muy vulnerables a infecciones por patógenos, lo que significa que el sistema inmunitario intestinal tiene que decidir continuamente entre la generación de inmunidad protectora contra antígenos dañinos y la tolerancia frente a los no perjudiciales. Por lo tanto, la entrada de alimentos en el tracto intestinal puede ocasionar al menos tres tipos de respuestas inmunitarias¹⁴⁻¹⁶:

1. Una tolerancia sistémica natural mediada por inmunidad celular y humoral.
2. Una respuesta inmunitaria local con producción de IgA.
3. Una respuesta inmunitaria sistémica que puede involucrar tanto elementos de la respuesta humoral como de la celular.

La mayoría de las proteínas absorbidas por el intestino delgado, tras sufrir modificaciones en la luz intestinal, pueden ser presentadas a los linfocitos T en el contexto de las moléculas MHC de clase II y si tiene lugar en ausencia de señales coestimuladoras, el linfocito T se anergiza. Como consecuencia, la respuesta frente a la proteína ingerida puede ser tolerante. La ruptura de los mecanismos de tolerancia oral puede resultar en una respuesta de hipersensibilidad, en la que el sistema inmunitario reacciona de forma exagerada frente a antígenos de la ingesta, dando lugar entonces a patologías de tipo alérgico o inflamatorio.

Las enfermedades alérgicas presentan una predisposición genética acusada, con una mayor incidencia de pacientes alérgicos en el caso de padres atópicos. No obstante, se trata de una herencia multifactorial y heterogénea, con un grado de penetración muy variable. Así, toda enfermedad alérgica presenta dos etapas bien diferenciadas¹⁷⁻³³: una *etapa de sensibilización*, dependiente de la predisposición genética y una *etapa*

inflamatoria, en la que, al interactuar el huésped con el medio ambiente, aparecen los síntomas. En la primera etapa o de sensibilización, las denominadas *células presentadoras de antígeno* (esencialmente células dendríticas, macrófagos y linfocitos B), tras el contacto con el alérgeno, lo capturan y lo procesan, transformándolo en pequeños péptidos que son presentados a los linfocitos T CD4⁺ colaboradores en el contexto de las moléculas MHC de clase II.

Tras el primer contacto con el alérgeno, el linfocito T *virgen* se activa e inicia un proceso que comienza con la proliferación y diferenciación hacia células efectoras de la subclase de linfocitos CD4⁺ denominados Th2, caracterizados por una elevada síntesis de ciertas citoquinas, como IL-4, imprescindible para sintetizar IgE, e IL-5 que participa en la activación y multiplicación de los eosinófilos. En presencia de IL-4, los linfocitos Th2, expresan el ligando de la molécula CD40, presente en los linfocitos B, propiciando la interacción ligando-receptor que contribuye a la síntesis de anticuerpos y al cambio de isotipo hasta IgE, cuya producción es masiva cuando el linfocito B se transforma en célula plasmática. La IgE puede unirse a los receptores de alta afinidad presentes en mastocitos y basófilos a través de su fragmento Fc.

Durante este proceso, que puede durar varios días, meses o años, el paciente no experimenta ningún síntoma.

Una vez sensibilizado, se considera que el paciente se ha hecho alérgico. Hecho realmente importante porque aunque se nazca con predisposición genética, no se desarrollará alergia si no se ha estado un cierto tiempo en contacto con el alérgeno responsable. Esto determina la regla de oro de la enfermedad alérgica, según la cual se considera imposible la aparición de síntomas en una primera exposición o contacto.

Sin embargo, en la segunda etapa o *inflamatoria*, toda exposición posterior a un alérgeno ya reconocible por anticuerpos IgE específicos

ligados a la superficie de mastocitos y basófilos, produce la degranulación de éstos con la consiguiente liberación de mediadores químicos y citoquinas, que desencadenan el proceso inflamatorio y las manifestaciones alérgicas.

V. ALERGIA A ALIMENTOS

1. Historia

El propósito final de este discurso es tratar sobre la alergia a alimentos, debido al auge que está alcanzando en los últimos tiempos, pero debo recordar que la alergia alimentaria ha acompañado al hombre desde épocas remotas. Ya Hipócrates (s IV a.C.), en referencia al queso, dijo: “Algunos lo pueden comer a la saciedad sin que les ocasione ningún mal, pero otros no lo soportan bien”. Posteriormente, el poeta romano Tito Caro Lucrecio (s I a.C.), en su poema *De Rerum Natura*, escribió: “Lo que es alimento para algunos, puede ser para otros un veneno violento”. Un poco más tarde, el médico y naturalista griego Pedáneo Dioscórides y el escritor latino Cayo Plinio Segundo el Viejo (siglo I d.C.) describieron la acción dañina de los plátanos para la salud de algunas personas, atribuyéndola erróneamente a los pelos que crecen en sus hojas.

En el Renacimiento, en 1480, antes de la coronación del rey Ricardo II de Inglaterra, los lores desearon agradar al monarca sirviéndole una abundante taza de fresas, que comió en su presencia. Horas más tarde convocó al Consejo de Estado, se abrió la camisa y mostró el tórax, cubierto de zonas enrojecidas y prominentes que le causaban una gran desazón. Con ello, trató de hacer ver a los allí presentes que se trataba de un intento de envenenamiento por parte de uno de sus colaboradores más allegados, el cual lógicamente fue condenado a muerte.

A partir de este momento, empezaron a multiplicarse las descripciones de cuadros sugestivos de reacciones alérgicas a distintos

alimentos.

2. Generalidades de la alergia a alimentos

Retornando al presente, hay que considerar que solo en España, se consumen cada día unos 50 millones de kilos de comida y se estima que a lo largo de toda la vida pasan por el tubo digestivo de un individuo unas 100 toneladas de alimentos, todos ellos productos extraños al organismo por lo que no es difícil entender que, tarde o temprano, acaben creando algún síntoma desagradable.

La cantidad de afectados no es nada despreciable, pues unos 800.000 (un 2%) españoles sufren alergia alimentaria. A día de hoy, la alergia a los alimentos ocupa el quinto lugar entre los trastornos de tipo alérgico, por detrás de la rinitis, el asma, la alergia a medicamentos y la urticaria, lo que supone un importante problema de salud pública en países industrializados³⁴.

El aumento de prevalencia observado en los últimos años³⁵ no se puede explicar solo por las variaciones genéticas en tan corto periodo de tiempo, motivo que ha llevado a pensar en la importancia de las interacciones epigenéticas³⁶⁻³⁹. Entre los factores ambientales que pueden contribuir al aumento de prevalencia cabe destacar la disminución de las infecciones intestinales debido al alto grado de esterilización actual y las mejoras sanitarias, esto junto a las dietas ricas en grasas, el uso indiscriminado de antibióticos, los nacimientos por cesárea y las fórmulas de alimentación infantil producen una alteración de la microbiota y de sus funciones esenciales⁴⁰⁻⁴². Estas alteraciones se supone que interfieren con la maduración del sistema inmunitario, condicionando una discapacidad para la producción de IgA, una reducción de las células T reguladoras y un cambio hacia el fenotipo Th2, que conduce a respuestas aberrantes frente a antígenos alimentarios considerados inocuos⁴³⁻⁴⁷.

Los alimentos que más reacciones alérgicas provocan son lógicamente los que más se consumen en cada país. La susceptibilidad a uno u otro alimento varía también según la edad, así en el primer año de vida, las mayores amenazas suelen centrarse en la leche y el huevo y a partir del tercer año de edad, entran en liza los frutos secos, las frutas y el pescado. La duración de estos cuadros también es variable a lo largo de la vida. De modo que la alergia a la leche y el huevo suele ser transitoria, al contrario de lo que ocurre con la hipersensibilidad a los frutos secos y pescados que es duradera. Afortunadamente, en la mayoría de casos, la alergia a los alimentos es relativamente inofensiva, aunque en un pequeño porcentaje de individuos estas reacciones pueden poner en peligro la vida del paciente.

3. Proteínas que causan alergia alimentaria

Solo las moléculas de carácter proteico y particularmente ciertos epítopos de las mismas, se comportan como alérgenos clínicamente relevantes. Un epítipo es una pequeña porción de la proteína constitutiva del alérgeno específicamente reconocida por la IgE y estructuralmente puede ser:

- *lineal o secuencial*, determinado por la estructura primaria de la proteína; o
- *discontinuo o conformacional*, determinado por uniones entre aminoácidos no consecutivos resultantes del plegamiento proteico.

Para que una proteína alimentaria se convierta en alergénica en una exposición por vía digestiva, es necesario que los alérgenos se unan al menos a dos moléculas de IgE en la superficie de los mastocitos. Además, la proteína tiene que ser abundante en el alimento, estable al tratamiento térmico, al pH ácido, a la acción de las enzimas proteolíticas del tubo digestivo y a detergentes, como las sales biliares. Sin embargo, cabe señalar que la mayoría de las proteínas ingeridas sufren degradación y destrucción

de sus epítomos conformacionales por acción del jugo gástrico. Por otra parte, el peristaltismo intestinal y la capa protectora mucosa evitan en gran medida que las proteínas contacten directamente con el epitelio.

Habitualmente, las proteínas alergénicas son glucoproteínas, con una o más moléculas de azúcares y aunque tienen una escasa representación en el alimento, poseen una gran potencia alergénica, por lo que pequeñas cantidades son suficientes para desencadenar síntomas importantes.

Las proteínas de las plantas se pueden clasificar en tres grandes grupos:

1. *Proteínas de reserva*, que se acumulan sobre todo en las semillas.
2. *Proteínas estructurales, catalíticas o reguladoras*, constitutivas o sintetizadas en respuesta a factores ambientales.
3. *Proteínas de defensa*, implicadas en los sistemas de protección frente a la invasión de fitopatógenos. Este grupo incluye a las denominadas *Proteínas Relacionadas con la Patogénesis* o *proteínas-PR*, que presentan gran diversidad pero que comparten propiedades químicas, tales como bajo peso molecular (entre 7 y 35 kDa), estabilidad a bajo pH y resistencia a las proteasas. Al menos 20 familias de estas proteínas-PR han mostrado ser alergénicas⁴⁸, entre ellas figuran las de la familia PR-14, a la cual pertenecen las proteínas de transferencia de lípidos (LTP), en las que a partir de este momento pondré especial atención.

VI. PROTEÍNAS DE TRANSFERENCIA DE LÍPIDOS (LTP) EN PLANTAS.

Las primeras LTP, llamadas así por su capacidad de facilitar la transferencia de fosfolípidos entre membranas *in vitro*, se descubrieron hace 30 años⁴⁹. Desde entonces, se ha descrito una gran familia, que comprende más de 100 miembros de hasta 50 especies diferentes⁵⁰⁻⁵¹. Están

presentes en elevadas cantidades en las plantas superiores, donde llegan a constituir hasta un 4% del total de proteínas solubles.

1. Acumulación extracelular y distribución tisular de las LTP de vegetales

Las LTP son proteínas extracelulares, localizadas en capas celulares periféricas, asociadas con la pared celular y la cutícula de los tejidos epidérmicos de semillas, vainas, hojas, tallos, pieles de frutas, flores y, más raramente, raíces⁵⁰⁻⁵⁷.

2. Propiedades bioquímicas

Las LTP de plantas son muy estables y conservan su actividad tras meses de almacenamiento a 4°C, incubación a 90°C durante 5 min y tras la acción proteolítica de las enzimas digestivas de los jugos gástricos.

3. Estructura y modo de acción

Se han descrito dos tipos principales de LTP de bajo peso molecular en plantas: las LTP1 de 9 kDa, ampliamente distribuidas en el reino vegetal y las LTP2 de 7 kDa⁶⁵⁻⁶⁶. La secuencia completa de aminoácidos de LTP purificadas de diferentes plantas⁶⁰⁻⁶⁴ muestra una fuerte homología estructural^{57,58}. Además, también se ha identificado un elevado número de proteínas similares a LTP (proteínas LTP-like)³⁵.

Son polipéptidos básicos (pI 8.5-10), con un número total de aminoácidos que varía de 91 a 95 residuos, sin triptófano y con 8 residuos cisteína localizados en posiciones conservadas, formando una red de 4 puentes disulfuro, que condicionan su estructura terciaria compuesta por un único dominio compacto formado por 4 hélices y un largo dominio C-terminal⁶⁷⁻⁶⁹. La principal consecuencia del plegamiento de las LTP es la presencia de una gran cavidad interna tipo túnel que sigue el eje longitudinal de la molécula, donde se pueden acomodar diferentes tipos de lípidos, unidos a sus residuos hidrofóbicos⁷⁰. Un extremo del túnel tiene una amplia boca flexible cerca de la región polar, que le permitiría jugar un

papel en la unión y liberación subsecuente de lípidos. El otro extremo del túnel tiene una apertura más estrecha y residuos apolares. Se ha propuesto un mecanismo de lanzadera que sugiere la formación de un complejo fosfolípido-LTP que interactúa con la membrana y cambia su fosfolípido ligado con otro de la membrana⁷¹.

4. Papel biológico propuesto

Por su capacidad de transferencia de lípidos *in vitro*, se pensó que las LTP podrían estar implicadas en muchos aspectos de función celular en las que el movimiento de lípidos intracelulares es importante⁷²⁻⁷⁵, pero su localización externa sugiere que estas funciones intracelulares sean improbables. Entre las funciones que si se consideran probables, figuran:

4.1. Formación de cutina y embriogénesis

En sintonía con su acumulación extracelular en tejidos externos, se ha sugerido que las LTP estarían implicadas en la secreción o depósito de material lipofílico extracelular, transportando monómeros de cutina durante la formación de la cutícula⁷⁵⁻⁷⁹. También tienen un papel potencial en el crecimiento y desarrollo de las plantas, incluida la germinación y la embriogénesis, formando una capa protectora alrededor del joven embrión⁷⁹⁻⁸⁰.

4.2. Reacciones de defensa contra patógenos

Las LTP de diferentes especies vegetales muestran capacidad para inhibir *in vitro* el crecimiento de fitopatógenos fúngicos y bacterianos⁸¹⁻⁸⁷, acción que viene apoyada por su localización extracelular.

4.3. Adaptación de las plantas a varias condiciones ambientales

Las plantas tienen capacidad de modificar su metabolismo y desarrollo en respuesta a los cambios en el ambiente, incluyendo cambios de temperatura, sequía y estrés salino. En respuesta a estos factores de estrés, las plantas reaccionan mediante la estabilización de membranas, el depósito de cutícula y los cambios en la organización de la pared celular,

todas ellas funciones de las LTP⁸⁸.

4.4. Actividad alérgica

En 1999, se descubrió de forma independiente por grupos españoles e italianos el papel de las LTP de frutas rosáceas en las reacciones alérgicas⁸⁹⁻⁹⁰ y se observó que el componente reactivo se acumulaba preferentemente en la piel de las frutas. De ellos, se aislaron alérgenos mayores de 9 kDa en cada especie, que se designaron como *Pru p 3* (melocotón, *Prunus persica*) y *Mal d 3* (manzana, *Malus domestica*), de acuerdo con la guía de la International Union of Immunological Societies (IUIS) Allergen Nomenclature Sub-Committee. Desde entonces, el trabajo de varios grupos investigadores ha confirmado y extendido su papel en las reacciones alérgicas a alimentos vegetales e incluso a pólenes, definiendo a las LTP como una familia relevante de *panalérgenos* vegetales⁹¹⁻⁹³.

5. Sensibilización a otras LTP

Los pacientes sensibilizados frente a LTP de melocotón con frecuencia se sensibilizan a otras LTP. Se ha descrito reactividad cruzada entre LTP alérgicas de alimentos, incluso de especies no relacionadas botánicamente, y de pólenes⁹⁴⁻⁹⁶. Entendiendo por reactividad cruzada al reconocimiento de distintos antígenos por un mismo anticuerpo IgE. Se sabe que una de las características principales de los anticuerpos es la gran especificidad con la que reconocen los antígenos. Sin embargo, como el anticuerpo reconoce tan solo a un número limitado de aminoácidos del antígeno, el epítipo, basta con que dos proteínas muestren homología parcial en su secuencia de aminoácidos del epítipo para que pueda existir reactividad cruzada entre ellas.

Las LTP son proteínas con secuencia muy conservada en la evolución filogenética, porque desempeñan una función importante en las distintas especies vegetales. Efectivamente, la identidad en la secuencia de aminoácidos entre *Pru p 3* y otras LTP vegetales oscila entre el 43% y el

95%, indicando su relación estructural. De hecho, muchos pacientes alérgicos a LTP padecen rinoconjuntivitis y asma bronquial y están sensibilizados a LTP de pólenes (*Art v 3* y *Pla a 3*), moléculas claramente implicadas en la cosensibilización a alimentos y pólenes⁹⁷⁻⁹⁹.

6. Diferentes perfiles de sensibilización a LTP en Europa

La sensibilización a LTP muestra un curioso patrón en Europa, con una prevalencia elevada en el área mediterránea y baja en los países del norte y centro de Europa. Además, los perfiles de sensibilización y clínico son diferentes, con síntomas generalmente más graves en los pacientes españoles e italianos¹⁰⁰⁻¹⁰¹.

Se desconoce el origen de estas diferencias, aunque se ha pensado que podrían deberse a factores genéticos, distintos hábitos alimentarios, al clima y al nivel o composición del polen al que el individuo está expuesto¹⁰². Precisamente, en este sentido, en Murcia, hay muchos pacientes con síntomas respiratorios, sensibilizados primariamente a la LTP del polen de *Artemisia* (*Art v 3*), polen poco prevalente en el norte de Europa, que posteriormente presentan síntomas con LTP de alimentos.

VII. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ALERGIA A LAS LTP DE ALIMENTOS

Los síntomas de la alergia alimentaria pueden aparecer tras los primeros contactos aparentes o ir precedidos de tolerancia previa durante días, semanas o años. La sintomatología es variable oscilando desde leve, como el prurito cutáneo que aparece al contacto con piel de melocotón, hasta shock anafiláctico tras ingestión del alimento. La estabilidad al tratamiento con calor y la resistencia proteolítica explican la presencia de formas alergénicas activas de LTP en productos vegetales procesados como cerveza¹⁰³, vino¹⁰⁴, zumos, mermeladas¹⁰⁵⁻¹⁰⁶ y palomitas¹⁰⁷. Dicha estabilidad también explica la asociación entre sensibilización a LTP y

reacciones sistémicas severas^{14,18}, contrariamente a lo que ocurre con la sensibilización a PR-10 y profilinas que, debido a que son alérgenos lábiles rápidamente hidrolizados por proteasas digestivas, se asocia comúnmente con síntomas moderados y locales^{101,102,108}.

Los cuadros clínicos que se pueden observar en pacientes alérgicos a LTP son los siguientes:

1. Síndrome de alergia oral (SAO)

Consiste en la aparición de prurito orofaríngeo inmediato tras la ingestión de un alimento, con o sin lesiones peribucales y/o ligero edema de labios. Puede añadirse prurito en paladar, con rascado de la lengua contra el velo palatino y carraspera o sonidos de chasquido en la garganta. Constituye una sintomatología alérgica muy frecuente que puede aparecer como síntoma leve aislado que desaparece espontáneamente con rapidez^{108,109} o progresar a un cuadro de mayor gravedad.

2. Urticaria de contacto

Como su nombre indica, conlleva la aparición de lesiones habonosas pruriginosas de forma casi inmediata al roce o contacto directo o indirecto por las manos, utensilios, contacto interpersonal, etc. con un alimento al que el individuo se ha sensibilizado previamente y se resuelve en minutos u horas tras cesar la exposición^{110,111}.

3. Urticaria aguda y angioedema

La piel es el órgano que con más frecuencia se afecta en las respuestas alérgicas a alimentos. La urticaria no supone, en sí misma, un cuadro grave, pero sí suele ser muy alarmante para los pacientes y familiares en función de la extensión y duración de las lesiones.

4. Anafilaxia

La anafilaxia es una reacción aguda y muy grave, a veces mortal. Se trata de una urgencia vital. Se produce como resultado de la súbita y masiva liberación de mediadores inmunológicos por los mastocitos y

basófilos. Los síntomas suelen comenzar entre 5 y 30 minutos después de la ingesta, aunque algunas reacciones pueden demorarse incluso horas. La rapidez de aparición se relaciona de forma directamente proporcional con la gravedad y el pronóstico vital de la reacción anafiláctica.

El prurito y la urticaria generalizada con o sin angioedema, son los síntomas más frecuentes, presentes hasta en el 90% de los casos. Se puede acompañar de síntomas respiratorios, cardiovasculares, gastrointestinales y neurológicos. La obstrucción de la vía respiratoria y los problemas cardiovasculares son las principales causas de muerte por anafilaxia¹¹²⁻¹¹³.

5. Anafilaxia dependiente de alimento inducida por *cofactores*

Cada vez se ven más pacientes sensibilizados a una proteína alimentaria que solo presentan síntomas sistémicos, cuando además de comer el alimento en cuestión, concurre una circunstancia potenciadora asociada. La reacción se produce cuando el paciente realiza ejercicio físico o toma un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) inmediatamente antes o de 2 a 4 horas después de la ingesta del alimento, mientras que en ausencia de cofactores, el paciente tolera el alimento sin ninguna reacción aparente, a pesar de tener anticuerpos IgE frente a él¹¹³. Se desconoce el mecanismo de esta potenciación, pero se piensa que podría deberse a una aceleración de la absorción y el consiguiente paso de la proteína a la sangre. Sin embargo, aunque este fenómeno se asocia a LTP, no es exclusivo de este antígeno alimentario.

VIII. PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS DE LA ALERGIA A LTP.

El diagnóstico de alergia alimentaria, como en otras patologías, se basa en la realización de una historia clínica detallada, teniendo en cuenta tanto los alimentos implicados como los alimentos tolerados con posterioridad. Además, es necesario demostrar la presencia de IgE

específica y establecer una relación causal entre la sospecha clínica y los resultados del estudio alergológico.

1. Pruebas de diagnóstico *in vivo*

Se puede demostrar la existencia de IgE específica *in vivo* mediante la realización de pruebas cutáneas y, en último caso, establecer un diagnóstico definitivo causa-efecto, realizando una provocación oral controlada.

1.1. Pruebas cutáneas

A finales del siglo XIX, el doctor Charles Harrison Blackley, médico homeópata y alérgico al polen, descubrió las pruebas cutáneas⁴. Un día, tras añadir un poco de agua a un florero con un ramo de grama, observó que se desprendía polen cerca de su cara y que comenzaba de inmediato a parpadear y estornudar, reproduciéndose así los síntomas de su proceso alérgico. Decidió experimentar y, tras arañarse la piel, la frotó con una gramínea humedecida, observando que aparecía un enrojecimiento y se formaba una pequeña elevación o habón. Desde entonces, las pruebas cutáneas se han continuado utilizando sin grandes modificaciones, hasta nuestros días.

Actualmente, se emplea la prueba intraepidérmica o Prick-test, en la que se aplica una gota del extracto en la cara anterior del antebrazo y se punciona con una lanceta. La lectura se efectúa a los 15 minutos, valorando la existencia de una pápula y eritema¹⁴. Esta prueba demuestra la liberación de mediadores por los mastocitos cutáneos como consecuencia de una reacción de hipersensibilidad de tipo I, mediada por IgE. Son pruebas sencillas, seguras, sensibles, bastante reproducibles y con buena correlación con la historia clínica, cuando se realizan por personal bien entrenado. Con el tiempo, se han ido produciendo y mejorando diferentes extractos alérgicos que deben contener todas las proteínas alérgicas de la especie, estar estandarizados y seguir unas condiciones de

almacenamiento. En España existe extracto comercial de LTP de melocotón.

Cuando no se dispone de extractos comerciales estandarizados, se pueden utilizar los alimentos naturales directamente, mediante la realización del Prick-Prick, que consiste en pinchar en primer lugar el alimento con la lanceta y posteriormente la piel del paciente.

Las pruebas cutáneas, junto con la historia clínica, constituyen la principal herramienta diagnóstica, ofreciendo resultados rápidos (15 minutos). Sin embargo, hay que tener en cuenta que una prueba positiva no significa necesariamente que el alimento tenga que producir síntomas alérgicos, pues se pueden obtener resultados positivos por reactividad cruzada.

1.2. Provocación oral con alimentos

La prueba diagnóstica definitiva de la alergia alimentaria es la provocación oral a doble ciego controlada con placebo¹¹⁵⁻¹¹⁷. Consiste en exponer al paciente al alimento sospechoso de ser el causante de su alergia bajo circunstancias controladas. Esta prueba pretende demostrar la tolerancia o reproducir los síntomas que el paciente presentaría tras la ingesta de un alimento concreto, al que sospecha que puede ser alérgico. Se realizan siempre de forma controlada y por personal sanitario especializado, cuando no se ha llegado a un diagnóstico de certeza con otras pruebas alérgicas y es necesario demostrar o descartar la implicación de una sustancia en una determinada reacción alérgica. Sin embargo, ésta no se emplea como un procedimiento de rutina en la consulta por las dificultades técnicas que conlleva y por la duda de si es aceptable éticamente el uso de provocaciones en pacientes con reacciones potencialmente fatales.

El placebo no sería necesario si lo que se intenta valorar son reacciones objetivas como la aparición de urticaria, angioedema, asma,

hipotensión, etc., en un paciente previamente sano. Además, la utilización de placebo supone el uso de un método de enmascaramiento que no está estandarizado ni validado.

2. Pruebas de diagnóstico *in vitro*

Las pruebas cutáneas no siempre permiten averiguar el origen de la sensibilización de un paciente. Afortunadamente, desde la segunda mitad del siglo pasado, han aparecido una serie de métodos para la detección *in vitro* de antígenos y anticuerpos, cada vez con mayor sensibilidad y especificidad, entre los que se encuentran el radioinmunoanálisis, la inmunofluorescencia y el inmunoanálisis por quimoluminiscencia, que han ido colonizando el campo del inmunodiagnóstico aplicado a enfermedades alérgicas, pero también a enfermedades infecciosas, oncológicas, autoinmunes y endocrinológicas.

2.1. Detección de IgE específica en suero

La determinación de IgE específica *in vitro* frente a alérgenos se ha convertido en una herramienta esencial en los algoritmos diagnósticos equivalente a las pruebas *in vivo*, con la ventaja de que no supone riesgo para el paciente¹¹⁴. La presencia de una IgE específica frente a un alérgeno indica que un paciente está sensibilizado a él e indica probabilidad de presentar una reacción alérgica tras una nueva exposición al alérgeno.

2.1.1. IgE específica frente a una fuente alérgica completa

Durante décadas se ha utilizado la detección de IgE frente al alimento completo. Actualmente, se sigue usando y así, existe un inmunoensayo comercial (Immuno-CAP. Phadia, Uppsala, Sweden) que ofrece más de 650 alérgenos distintos para la detección de anticuerpos IgE específicos.

2.1.2. Antígenos recombinantes

El impresionante auge que ha experimentado la biología molecular en las últimas décadas, principalmente a través de la genómica y de la

proteómica, ha influido de forma decisiva en la biomedicina, incluyendo la alergia¹¹⁸⁻¹¹⁹. El uso de las nuevas metodologías aumenta la disponibilidad de nuevas y eficaces herramientas que permiten avanzar en el conocimiento de los alérgenos.

El diagnóstico molecular se emplea como complemento de los procedimientos tradicionales de diagnóstico para confirmar qué proteína exacta y qué parte de ella produce síntomas en el paciente. Cada fuente de alérgenos contiene tanto componentes alergénicos específicos como componentes de reactividad cruzada. Los componentes alergénicos específicos son más o menos exclusivos de su fuente y solo se encuentran en un número limitado de especies muy cercanas. La detección de respuesta frente a alguno de ellos indica una sensibilización genuina, lo cual significa que la fuente de alérgenos correspondiente es la causa principal de los síntomas clínicos. Por el contrario, los componentes alergénicos con reactividad cruzada presentan una distribución más amplia y pueden ser compartidos por una gran variedad de fuentes alergénicas, con alto grado de similitud estructural.

Los pacientes polisensibilizados son los principales beneficiados ya que este tipo de diagnóstico permite determinar exactamente el origen de su reacción.

2.1.3. Ensayos con microarrays

La tecnología *microarray* ha demostrado ser muy útil en alergia¹²⁰⁻¹²¹. Con este método se puede detectar la presencia de IgE específica frente a unas 200 especificidades alergénicas en una reacción de paso único y, con tan solo una pequeña cantidad de suero del paciente. El microarray proteico ISAC (VBC Genomics-Phadia) incluye en sus paneles LTP de melocotón (*rPru p 3*), frutos secos (*rAra h 9* de cacahuete, *rCor a 8* de avellana, *nJug r 3* de nuez) y pólenes (*nArt v 3* de Artemisa, *rPla a 3* de plátano de sombra, *nOle e 7* de olivo, *rPar j 2* de Parietaria, *rTri a 14* de trigo).

2.2. Ensayos biológicos. Activación de Basófilos

Últimamente, se ha demostrado su utilidad en el diagnóstico de alergia a alimentos¹²². Resulta especialmente provechoso en caso de reacción grave, evitando el riesgo de la provocación oral en un porcentaje de pacientes. La técnica presenta sensibilidad moderada y especificidad elevada, pero necesita un personal entrenado y material especializado, lo que restringe su uso a laboratorios especializados.

En suma, para obtener un diagnóstico seguro, sin apenas riesgo, utilizamos las pruebas cutáneas y los métodos *in vitro* preferentemente. No obstante, cuando los resultados obtenidos con dichas técnicas no son concluyentes, se puede recurrir a la realización de la prueba diagnóstica definitiva, la provocación oral, siempre que no exista contraindicación.

IX. TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con alergia alimentaria en general, y a LTP en particular, incluye fundamentalmente la evitación de los alimentos implicados y la utilización de medicación de rescate para tratar los síntomas de una posible reacción en el caso de ingestión del alimento. Esta actitud afecta negativamente la calidad de vida de muchos pacientes, produciendo ansiedad ante el miedo de la ingestión accidental, que ocurre hasta un 40-75% de pacientes.

1. Dieta de exclusión

La evitación del alimento implicado en la dieta es la parte principal del tratamiento para impedir futuras reacciones.

1.1. Alimentos que contienen LTP.

Un gran número de alimentos contienen LTP y pueden desencadenar reacciones alérgicas en pacientes sensibilizados. Se encuentran esencialmente en las frutas de la familia de las Rosáceas (melocotón, albaricoque, manzana, pera, ciruela, almendra, cereza y fresa), aunque

también las contienen otros alimentos como: frutos secos (nuez, avellana, castaña y semilla de girasol), cereales (trigo, arroz, maíz y cebada), legumbres (cacahuete, lentejas y habas), vegetales (lechuga, tomate, espárragos, apio, cebolla, perejil, nabo, zanahoria y brócoli), frutas (kiwi, cítricos, futas rojas, uva y plátano) e incluso especias (mostaza, azafrán e hinojo).

1.2. Patrones o perfiles de reactividad

No todos los pacientes presentan síntomas con todos los alimentos de la lista precedente sino que existen diferentes patrones de reactividad a las LTP: la mayoría de pacientes responden solo frente a las frutas Rosáceas, otros, sin embargo, pueden reaccionar frente a un mayor número de alimentos, no relacionados taxonómicamente. Además, muchos de estos pacientes, a lo largo de su evolución, desarrollan síntomas tras ingerir alimentos que previamente toleraban.

1.3. Recomendaciones generales.

Aquellos pacientes que solo reaccionan a las *frutas de la familia de las Rosáceas*, deberían evitar la ingestión de las frutas implicadas, tanto frescas como procesadas (yogures y otros postres lácteos, zumos y jugos, macedonias, mermeladas, potitos, frutas escarchadas, frutas desecadas, ...).

Los pacientes sensibilizados a *múltiples LTP*, presentan reacciones con un gran número de alimentos y, además, la lista se incrementa progresivamente. Por tanto, se precisaría realizar una dieta de exclusión muy restrictiva. A estos pacientes se les puede permitir la ingesta de todos aquellos alimentos que hayan tolerado previamente, advirtiéndoles la necesidad de evitar su ingestión combinada con cofactores. También se les podría permitir la ingesta de fruta pelada, pero tras comprobar su tolerancia. Ello aun sabiendo que no es predecible el riesgo futuro de presentar reactividad clínica con los alimentos a los cuales están sensibilizados pero que todavía toleran.

2. Tratamiento sintomático

Los pacientes con riesgo de ingesta inadvertida de alimentos a los que pueden ser alérgicos o que han tenido reacciones alérgicas previas graves, deben llevar consigo adrenalina para su autoadministración intramuscular, en caso necesario. Este es el tratamiento de elección de la anafilaxia y se debe aplicar lo antes posible, teniendo en cuenta que no hay contraindicación absoluta en este supuesto¹²³⁻¹²⁴. Existe adrenalina comercializada en dos presentaciones: jeringuilla precargada (Adrenalina Level 1 mg/ml) y autoinyectores (Altellus y Jext: 0.3 mg para adultos y 0.15 mg para niños).

Las reacciones locales suelen remitir espontáneamente, pero se pueden utilizar antihistamínicos para reducir la duración de los síntomas.

3. Tratamiento psicológico

En ocasiones, puede ser necesaria la valoración por el **psiquiatra o psicólogo clínico** que incluya tratamiento y seguimiento, debido a que la afectación de la vida del paciente, puede generar sintomatología compatible con conductas fóbicas graves, depresión, etc..

4. Nuevas terapias. Una esperanza para el futuro

Hay una necesidad obvia de abordar nuevas modalidades terapéuticas que permitan la curación de la alergia alimentaria o que, por lo menos, permitan la tolerancia de una cantidad concreta de alimento, limitando o eliminando la posibilidad de reacciones tras ingestión accidental o reduciendo su severidad. En este sentido, hoy día existen avances como la inducción de tolerancia a alimentos, la inmunoterapia específica y los tratamientos biológicos¹²⁵.

4.1. Inmunoterapia Oral o Inducción de Tolerancia Oral (ITO) en la alergia a alimentos

El objetivo principal de la ITO es aumentar la cantidad de alimento que el paciente puede tolerar sin tener una reacción, aunque el objetivo

último sería alcanzar la tolerancia permanente¹²⁶⁻¹²⁹.

Es imprescindible distinguir entre los términos *desensibilización* y *tolerancia*. Un paciente desensibilizado a un alimento es aquel que puede ingerir diariamente una cantidad concreta del alimento sin que le provoque reacción, mientras que la tolerancia a un alimento supone que, tras haberse interrumpido la ingesta diaria del alimento, puede seguir consumiéndolo sin reacción cuando lo desee.

Antes de comenzar la ITO se debe confirmar la alergia a dicho alimento mediante la realización de una prueba de provocación oral. Una vez confirmada, se administran en el hospital dosis que van incrementándose poco a poco, hasta alcanzar la cantidad en la que normalmente se ingiere el alimento, evaluando y tratando las posibles reacciones adversas. Posteriormente, el alimento ha de ingerirse a diario en el domicilio, en un proceso prolongado, que precisa del compromiso y cumplimiento del paciente. Este abordaje terapéutico presenta una elevada frecuencia de eventos adversos, en algunos casos graves, por lo que solo está justificado en casos graves de alergia alimentaria y cuando el alimento implicado es muy común. Se usa fundamentalmente para tratar la alergia al huevo y la leche, con una tasa de éxito entre el 60 y el 100%.

4.2. *Inmunoterapia (ITE) con LTP*

La ITE con alimentos, al igual que con neumoalérgenos, se realiza con la administración de dosis crecientes de un extracto alergénico, seguida de una dosis de mantenimiento durante un tiempo no definido actualmente¹³⁰⁻¹³³. En España, se dispone de un extracto de LTP de melocotón para inmunoterapia sublingual (SLIT MELOCOTÓN ALK-ABELLÓ LABS), indicada en pacientes con síntomas graves por sensibilización a LTP de varios alimentos vegetales y en aquellos con aparición progresiva de nuevas sensibilizaciones. Su eficacia clínica se ha demostrado, observando que los pacientes tratados toleran la ingesta de una

cantidad superior de melocotón y un descenso del número de reacciones sistémicas. Es un tratamiento seguro, pues la mayoría de los efectos adversos son reacciones locales, en la cavidad oral, y escasas reacciones sistémicas, la mayoría autolimitadas o que ceden con antihistamínicos orales.

4.3. Terapias biológicas

Los avances en investigación molecular han permitido el desarrollo de los nuevos tratamientos biológicos, productos derivados de organismos vivos que actúan sobre vías patogénicas muy específicas, por lo que es imprescindible determinar, en cada paciente, el perfil individual de alteraciones fisiopatológicas predominante para prescribir el tratamiento más adecuado en cada caso.

4.3.1. Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales han supuesto una revolución en el tratamiento de las enfermedades alérgicas y suponen una alternativa para los pacientes con perfiles graves o no respondedores, donde no es efectiva la inmunoterapia. Los potenciales efectos secundarios y los altos costes de producción son factores que influyen negativamente en el desarrollo de estas terapias innovadoras. Aun así, hay que tener en cuenta el ahorro que puede suponer en el coste directo e indirecto que generan las enfermedades alérgicas.

4.3.1.1. Anticuerpos monoclonales que reconocen IgE

En 2005 la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó el uso en humanos de *omalizumab*, un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE, que se une específicamente a la IgE libre circulante¹³⁴, bloqueando su unión a los receptores de alta y baja afinidad (FcεRI y FcεRII) presentes en la superficie de las células efectoras de la respuesta alérgica, lo que conduce a una disminución en la liberación de los mediadores¹³⁵⁻¹³⁸.

Desde que fue aprobado, más de 70.000 pacientes han recibido éste tratamiento, que ha mostrado ser eficaz en el asma alérgica grave y, más recientemente, en la urticaria crónica refractaria a tratamiento convencional¹³⁹⁻¹⁴¹.

Debido a su capacidad para bloquear IgE, *omalizumab* también se ha propuesto como una nueva terapia para prevenir las reacciones alérgicas severas en la alergia alimentaria¹⁴². Así, estaría indicado en situaciones donde las alternativas terapéuticas sean escasas o en las que la severidad o frecuencia de las reacciones lo justifique, como en el caso de los pacientes alérgicos simultáneamente a LTP y a otros alimentos vegetales o animales, no relacionados con las mismas. También en aquellos que no toleran la vacuna de *Pru p 3* o previamente a su administración, para inducir tolerancia.

4.3.1.2. Otros anticuerpos monoclonales

Existen anticuerpos monoclonales dirigidos a bloquear moléculas distintas a IgE, como las citoquinas que tienen un papel en el proceso alérgico, tales como los que reconocen IL-5 (*mepolizumab*, *benralizumab*), IL-13 (*lebrikizumab*, *tralokinumab*), factor de necrosis tumoral e interferones y que podrían ser utilizados clínicamente. Otros que bloquean más de una vía de citoquinas, como IL-4 e IL-13, (*dupilumab*) podrían ofrecer una mayor eficacia, junto con una seguridad aceptable.

4.3.2. Péptidos

Actualmente, están en desarrollo otros biológicos del tipo de péptidos cíclicos y proteínas pequeñas que puedan interferir con la interacción entre la IgE y su receptor de alta afinidad (FcεRI) y que, por tanto, podrían resultar eficaces.

X. EPÍLOGO.

Espero haber despertado su interés por la problemática actual de la

alergia a alimentos y particularmente, la causada por la LTP de melocotón.

El melocotón procede de China y vino a Occidente a través de Persia, donde adoptó su nombre original, *Persicum pomum*. En nuestra Comunidad Autónoma, en la Serreta, un paraje entre Abarán y Cieza, se localizan restos vegetales de semillas de melocotón pertenecientes al siglo III.

El melocotón es una fruta muy apreciada en China, presente continuamente en la poesía y el arte, pues en esta cultura evoca la idea de la inmortalidad y porque tanto budistas como taoístas han considerado que la madera de melocotón ahuyentaba a los malos espíritus. También es un símbolo de amor, así, mientras que en Occidente se suele regalar un ramo de rosas, generalmente rojas, para expresar amor, los chinos lo hacen desde tiempos ancestrales con la flor del melocotón, una flor que no acapara para sí toda la belleza entre cientos de flores, sino que la comparte generosamente con otras. Además, el melocotón tiene propiedades rejuvenecedoras y suele ser una fruta deseada por su carne altamente jugosa y aromática. Por tanto, como podemos apreciar el melocotón es un producto beneficioso en todos los sentidos.

Una grandeza del Sistema Inmunológico es poseer la sabiduría de aceptar o destruir sustancias según sean beneficiosas o perjudiciales. Sin embargo, en ocasiones se altera esta capacidad, provocando una respuesta dirigida a destruir una sustancia inofensiva y como consecuencia, se produce una inflamación que daña los tejidos y produce una enfermedad alérgica.

La amplia distribución de las LTP entre las especies vegetales explica que sea el principal alérgeno responsable de la alergia a frutas y la polisensibilización a vegetales. De hecho, en nuestro medio, la LTP de melocotón constituye la causa más frecuente de alergia alimentaria en adultos.

En el momento actual, somos incapaces de dar respuesta a muchos de los retos que nos plantea la alergia a LTP. Es un proceso dinámico y diferente en cada paciente, lo que obliga a mantener una observación continuada, pues con la evolución puede cambiar el perfil de sensibilización, así como la gravedad de los síntomas y todo ello, sin disponer de un marcador que indique qué pacientes están expuestos a este riesgo.

Por otra parte, a pesar de los avances recientes de la ciencia y aunque se presentan posibilidades prometedoras, la realidad es que en el momento actual, no se dispone de ninguna prueba que diagnostique sin riesgo al 100% de los pacientes. Además, el tratamiento más eficaz sigue siendo la evitación, lo cual viene a significar, en cierto modo, una ausencia (o fracaso) de tratamiento.

Por tanto, hay que ser humildes y reconocer lo poco que se sabe aún en este sentido, para lo que es bueno considerar la máxima del Prof. Jean Dausset, premio Nobel de Medicina y maestro de la Dra. Álvarez quién con frecuencia decía: “Nosotros sólo somos pequeños sabios que solo sabemos algo de casi nada”.

Queda bien patente que la sociedad debe afanarse en hacer frente al nuevo reto que supone abordar una patología cuya prevalencia ha aumentado considerablemente durante los últimos años. Puesto que las LTP están consideradas como proteínas de defensa de las plantas que se generan frente a al estrés tanto biótico como abiótico, cabe plantearse si los cambios que se están introduciendo en los cultivos para conseguir un crecimiento más rápido, podrían potenciar la producción de estas proteínas o incluso alguna modificación estructural o funcional que aumente su capacidad alergénica.

Asimismo, es preciso establecer una mayor concienciación general, de la potencial gravedad de las reacciones inducidas por LTP y de la

necesidad de instaurar un tratamiento urgente ante los primeros síntomas, para poder salvar la vida de un individuo previamente sano. También hay que tener en cuenta que el paciente se puede exponer al alérgeno de modo inadvertido e involuntario, por consumo de alérgenos ocultos.

En suma, la alergia alimentaria en general y la inducida por LPT en particular, comporta una situación de difícil manejo, a la que el alergólogo se tiene que enfrentar diariamente. Existen múltiples problemas aún no resueltos, cuyo conocimiento es fundamental para poder elaborar pautas, con suficiente base científica, que puedan ser aplicadas de manera personalizada a cada uno de los pacientes que sufren estas patologías. En fin, manifestar que queda un largo camino por recorrer que, con toda seguridad, se verá modificado sustancialmente en los próximos años.

Muchas gracias.

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Mario Rojido G. Cien años de anafilaxia. *Allergol Immunol Clin* 2001; 16: 364-368.
2. Olaguibel Rivera JM. IgE: aproximación histórica. *Arch Bronconeumol* 2006; 42: 3-5.
3. Pelta Fernández R. La rinitis alérgica a través de la historia. En: J. M.^a Negro Álvarez. *Rinitis alérgica. Mecanismos y tratamiento*. 2.^a ed. Barcelona: MRA Ediciones, 2004, 13-24.
4. Sánchez de La Vega W, Sánchez de La Vega E. De la alergia clínica a la alergia molecular. Concisa historia de cien años. *Archivos de Alergia e Inmunología Clínica* 2007; 38: 91-106.
5. Igea JM. The history of the idea of allergy. *Allergy* 2013; 68: 966-73.
6. Haus FR. Razis Gutachen uber Rosenschnuphen. *Medizinhistorisches Journal* 1975; 10: 94-102.
7. Bostock J. Case of periodical affection of the eyes and chest. *Medico-Chirurgical*

- Transactions* 1819; 10: 161-165.
8. Bostock J. Of the Catarrhus Aestivus or Summer Catarrh. *Medico-Chirurgical Transactions* 1828; 14: 437-446.
 9. Salter HH. On asthma: its pathology and treatment. Philadelphia: Blanchard and Lea; 1864.
 10. Von Pirquet C. Allergie. *Münchener Medizinische Wochenschrift* 1906; 30: 1457-1458.
 11. Portier P, Richet C. D l'action anaphylactique de certains venins. *Compt Rend Soc Biol* 1902; 54: 170-172.
 12. Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbrook MM. Physicochemical properties of reaginic antibody: V. Correlation of reaginic activity with γ E-globulin antibody. *J Immunol* 1996; 97: 840-853.
 13. Johansson SG, Bennich H. Immunological studies of an atypical (myeloma) immunoglobulin. *Immunology* 1967; 13: 381-394.
 14. Berin MC, Mayer L. Can we produce true tolerance in patients with food allergy? *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 14-22.
 15. Vickery BP, et al. Mechanisms of immune tolerance relevant to food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 576-584.
 16. Chung Y, Lee SH, Kim DH, Kang CY. Complementary role of CD4+CD25+ regulatory T cells and TGF-beta in oral tolerance. *J Leukoc Biol* 2005; 77: 906-913.
 17. Snapper CM, Finkelman FD, Paul WE. Differential regulation of IgG1 and IgE synthesis by interleukin 4. *J Exp Med* 1988; 167: 183-196.
 18. Lebman DA, Coffman RL. Interleukin 4 causes isotype switching to IgE in T cell-stimulated clonal B cell cultures. *J Exp Med* 1988; 168: 853-862.
 19. Vercelli D, Jabara HH, Arai KI, Geha KS. Induction of human IgE synthesis requires interleukin 4 and T/B cell interactions involving the T cell receptor CD3 complex and MHC class II antigens. *J Exp Med* 1989; 169: 1295-1307.
 20. De Kruyff KH, Turner T, Abrams JA, Palladino MA Jr, Umatsu D. Induction of human IgE synthesis by CD4 + T cell clones. *J Exp Med* 1989; 170: 1477-1493.
 21. Parronchi P, Tiri A, Macchia D, De Carli M, Biswas P, Simonelli C, Maggi E, Del Prete G, Ricci M, Romagnani S. Noncognate contact-dependent B cell activation can promote IL4 dependent in vitro human IgE synthesis. *J Immunol* 1991; 144: 2102-2108.

22. Gascan H, Gauchat JF, Roncarolo MG, Yssel H, Spits H, de Vries JE. Human B cell clones can be induced to proliferate and to switch to IgE and IgG4 synthesis by interleukin 4 and a signal provided by activated CD4 + T cell clones. *J Exp Med* 1991; 173: 747-750.
23. Isakson PC, Pur E, Vitetta ES, Krammer P. T cell-derived B cell differentiation factor(s). Effect on the isotype switch of murine B cells. *J Exp Med* 1982; 155: 734-748.
24. Snapper CM, Pecanha LMT, Levine AD, Mond JJ. IgE class switching is critically dependent upon the nature of the B cell activator, in addition to the presence of IL-4. *J Immunol* 1991; 147: 1163-1170.
25. Lundgren M, Persson U, Larsson P, Magnusson C, Smith CIE, Hammarstrom L, Severinson E. Interleukin 4 induces synthesis of IgE and IgG4 in human B cells. *Eur J Immunol* 1989; 19: 1311-1315.
26. Jabara HH, Fu SM, Geha RS, Vercelli D. CD40 and IgE: synergism between anti-CD40 monoclonal antibody and interleukin 4 in the induction of IgE synthesis by highly purified human B cells. *J Exp Med* 1990; 172: 1861-1864.
27. Rousset F, Garcia E, Banchereau J. Cytokine-induced proliferation and immunoglobulin production of human B lymphocytes triggered through their CD40 antigen. *J Exp Med* 1991; 173: 705-710.
28. Finkelman FD, Katona IM, Urban JF, Holmes J, Ohara J, Tung AS, Sample JG, Paul WE. IL-4 is required to generate and sustain in vivo IgE response. *J Immunol* 1988; 141: 2335-2341.
29. Berton MT, Vitetta ES. Interleukin 4 induces changes in the chromatin structure of the gamma 1 switch region in resting B cells before switch recombination. *J Exp Med* 1990; 172: 375-378.
30. Berton MT, Uhr JW, Vitetta ES. Synthesis of germ-line gamma 1 immunoglobulin heavy-chain transcripts in resting B cells: Induction by interleukin 4 and inhibition by interferon gamma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 86: 2829-2833.
31. Pene J, Rousset F, Briere F, Chretien I, Wademan J, Bonnefory JY, De Vries JE. Interleukin-5 enhances interleukin-4 induced IgE production by normal human B cells. The role of soluble CD23 antigen. *Eur J Immunol* 1988; 18: 929-935.

32. De Kruffy RH, Mosmann TR, Umetsu DT. Induction of antibody synthesis by CD4⁺ T cells: IL-5 is essential for induction of antigen-specific antibody responses by Th2 but not Th1 clones. *Eur J Immunol* 1990; 20: 2219-2227.
33. Fernandez-Botran R, Uhr JW, Vitetta ES. Cross-linking of interleukin 4 to surface molecules on routine T and B lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 4235-4239.
34. Breiteneder H, Mills C. Nonspecific lipid-transfer proteins in plant foods and pollens: an important allergen class. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 275-279.
35. Kader JC. Lipid-transfer proteins in plants. *Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol* 1996; 47: 627-654.
36. Jose-Estanyol M, Gomis-Ruth FX, Puigdomenech P. The eightcysteine motif, a versatile structure in plant proteins. *Plant Physiol Biochem* 2004; 42: 355-365.
37. Kader JC. Proteins and the intracellular exchange of lipids. I. Stimulation of phospholipid exchange between mitochondria and microsomal fractions by proteins isolated from potato tuber. *Biochim Biophys Acta* 1975; 380: 31-44.
38. Garcia-Olmedo F, Molina A, Segura A, Moreno M. The defensive role of nonspecific lipid-transfer proteins in plants. *Trends Microbiol* 1995; 3: 72-74.
39. van Loon L, van Strien E. The families of pathogenesis-related proteins, their activities, and comparative analysis of PR-1 type proteins. *Physiol Mol Plant Pathol* 1999; 55: 85-97.
40. Penders J1, Stobberingh EE, van den Brandt PA, Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy* 2007; 62: 1223-1236.
41. Melli LCFL, do Carmo-Rodrigues MS, Araújo-Filho HB, Solé D, de Moraes MB. Intestinal microbiota and allergic diseases: A systematic review. *Allergologia et Immunopathologia* 2016; 44: 177-188.
42. Papathoma E, Triga M, Fouzas S, Dimitriou G. Cesarean section delivery and development of food allergy and atopic dermatitis in early childhood. *Pediatric Allergy and Immunology* 2016; 27: 419-424.
43. Frossard CP, Tropia L, Hauser C, Eigenmann PA. Lymphocytes in Peyer patches regulate clinical tolerance in a murine model of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 958-964.
44. Chen Y, Inobe J, Marks R, Gonnella P, Kuchroo VK, Weiner HL. Peripheral

- deletion of antigen-reactive T cells in oral tolerance. *Nature* 1995; 376: 177-180.
45. Dubois B, Joubert G, Gomez de Agüero M, Gouanvic M, Goubier A, Kaiserlian D. Sequential role of plasmacytoid dendritic cells and regulatory T cells in oral tolerance. *Gastroenterology* 2009; 137: 1019-1028.
 46. Round JL, Lee SM, Li J, Tran G, Jabri B, Chatila TA, et al. The Toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota. *Science* 2011; 332: 974-977.
 47. Goubier A, Dubois B, Gheit H, Joubert G, Villard-Truc F, Asselin-Paturel C, et al. Plasmacytoid dendritic cells mediate oral tolerance. *Immunity* 2008; 29: 464-475.
 48. Midoro-Horiuti T, Brooks EG, Goldblum RM. Pathogenesis-related proteins of plants as allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 261-271.
 49. Kader JC. Proteins and the intracellular exchange of lipids. I. Stimulation of phospholipid exchange between mitochondria and microsomal fractions by proteins isolated from potato tuber. *Biochim Biophys Acta* 1975; 380: 31-44.
 50. Kader JC. Lipid-transfer proteins in plants. *Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol* 1996; 47: 627-654.
 51. Jose-Estanyol M, Gomis-Ruth FX, Puigdomenech P. The eightcysteine motif, a versatile structure in plant proteins. *Plant Physiol Biochem* 2004; 42: 355-365.
 52. Thoma S, Kaneto Y, Somerville CR. A nonspecific lipid transfer protein from Arabidopsis is a cell wall protein. *Plant J* 1993; 3: 427-436.
 53. Pyee J, Kolattukudy PE. The gene for the major cuticular wax-associated protein and three homologous genes from broccoli (*Brassica oleracea*) and their expression patterns. *Plant J* 1995; 7: 49-59.
 54. Thoma S, Hecht U, Kippers A, Botella J, De Vries S, Somerville CR. Tissue-specific expression of a gene encoding a cell wall-localized lipid transfer protein from Arabidopsis. *Plant Physiol* 1994; 105: 35-45.
 55. Fernandez-Rivas M, Cuevas M. Peels of Rosaceae fruits have a higher allergenicity than pulps. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1239-1247.
 56. Marzban G, Puehringer H, Dey R, Brynda S, Ma Y, Martinelli A, Zaccarini M, van derWeg E, Housley Z, Kolarich DEA. Localisation and distribution of the major allergens in apple fruits. *Plant Sci* 2005; 169: 387-394.
 57. Gausing K. Lipid transfer protein genes specifically expressed in barley leaves and coleoptiles. *Planta* 1994; 192: 574-580.
 58. Coutos-Thevenot P, Jouenne T, Maes O, Guerbette F, Grosbois M, et al. Four 9-

- kDa proteins excreted by somatic embryos of grapevine are isoforms of lipid-transfer proteins. *Eur J Biochem* 1993; 217: 885-889.
59. Kalla R, Shimamoto K, Potter R, Nielsen PS, Linnestad C, Olsen OA. The promoter of the barley aleuronespecific gene encoding a putative 7-kDa lipid transfer protein confers aleurone cell-specific expression in transgenic rice. *Plant J* 1994; 6: 849-860.
 60. Bouillon P, Drischel C, Vergnolle C, Duranton H, Kader JC. The primary structure of spinach leaf phospholipid-transfer protein. *Eur. J. Biochem.* 1987; 166: 387-391.
 61. Désormeaux A, Blochet JE, Pézolet M, Marion D. Amino acid sequence of a non-specific wheat phospholipid transfer protein and its conformation as revealed by infrared and Raman spectroscopy: role of disulfide bridges and phospholipids in the stabilization of the α -helix structure. *Biochim Biophys Acta* 1992; 1121: 137-152.
 62. Takishima K, Watanabe S, Yamada M, Mamiya G. The amino-acid sequence of the nonspecific lipid transfer protein from germinated castor vean endosperms. *Biochim Biophys Acta* 1986; 870: 248-255.
 63. Arondel V, Vergnolle C, Tchang F, Kader JC. Bifunctional lipidtransfer: fatty acid-binding proteins in plants. *Mol Cell Biochem* 1990; 98: 49-56.
 64. Yu YG, Chung CH, Fowler A, Suh SW. Amino acid sequence of a probable amylase/protease inhibitor from rice seeds. *Arch Biochem Biophys* 1988; 265: 466-475.
 65. Henrissat B, Popineau Y, Kader JC. Hydrophobic-cluster analysis of plant protein sequences. *Biochem J* 1988; 255: 901-905.
 66. Tchang F, This P, Stiefel V, Arondel V, Morch MD, et al. Phospholipid transfer protein: full-length cDNA and amino-acid sequence in maize. Aminoacid sequence homologies between plant phospholipid transfer proteins. *J Biol Chem* 1988; 263: 16849-16855.
 67. Heinemann B, Andersen KV, Nielsen PR, Bech LM, Poulsen FM. Structure in solution of a four-helix lipid binding protein. *Protein Sci* 1996; 5: 13-23.
 68. Lee JY, Min K, Cha H, Shin DH, Hwang KY, Suh SW. Rice nonspecific lipid transfer protein: the 1.6 Å crystal structure in the unliganded state reveals a small hydrophobic cavity. *J Mol Biol* 1998; 276: 437-448.
 69. Pasquato N, Berni R, Folli C, Folloni S, Cianci M, Pantano S, Helliwell JR,

- Zanotti G. Crystal structure of peach Pru p 3, the prototypic member of the family of plant non-specific lipid transfer protein panallergens. *J Mol Biol* 2006; 356: 684-694.
70. Gincel E, Simorre JP, Caille A, Marion D, Ptak M, Vovelle F. Threedimensional structure in solution of a wheat lipid-transfer protein from multidimensional 1H-NMR data. A new folding for lipid carriers. *Eur J Biochem* 1994; 226: 413-422.
 71. Gincel E, Simorre JP, Caille A, Marion D, Ptak M, Vovelle F. Threedimensional structure in solution of a wheat lipid-transfer protein from multidimensional 1H-NMR data. A new folding for lipid carriers. *Eur J Biochem* 1994; 226: 413-422.
 72. Arondel V, Kader JC. Lipid transfer in plants. *Experientia* 1990; 46: 579-585.
 73. Kader JC. Lipid transport in plants. In *Plant Lipid Metabolism*, ed. 1993. TS Moore, pp. 303–30. Boca Raton, FL: CRC Press.
 74. Kader JC, Douady D, Mazliak P. Phospholipid transfer proteins. In *Phospholipids* 1982., *A Comprehensive Treatise*, ed. JN Hawthorne, GB Ansell, pp. 279-311. Amsterdam: Elsevier.
 75. Yamada M. Lipid transfer proteins in plants and microorganisms. *Plant Cell Physiol* 1992; 33: 1-6
 76. Douliez J, Michon T, Elmorjani K, Marion D. Structure, biological and technological functions of lipid transfer proteins and indolines, the major lipid binding proteins from cereal kernels. *J Cereal Sci* 2000; 32: 1-20.
 77. Kader JC. Lipid-transfer proteins: a puzzling family of plant proteins. *Trends Plant Sci* 1997; 2: 66-70.
 78. Yamada M. Lipid transfer proteins in plants and microorganisms. *Plant Cell Physiol* 1992; 33: 1-6.
 79. Sterk P, Booij H, Scheleekens GA, Van Kammen A, de Vries SC. Cell specific expression of the carrot EP2 lipid transfer protein gene. *Plant Cell* 1991; 3: 907-921.
 80. Grosbois M, Guerbette F, Kader JC. Changes in level and activity of phospholipid transfer protein during maturation and germination of maize seeds. *Plant Physiol* 1989; 90: 1560-1564.
 81. Molina A, Segura A, Garcia-Olmedo F. Lipid transfer proteins (nsLTPs) from barley and maize leaves are potent inhibitors of bacterial and fungal plant pathogens. *FEBS Lett.* 1993; 316: 119-122.
 82. Terras FRG, Schofs HME, de Bolle MFC, Van Leuven F, Rees SB, et al. In vitro

- antifungal activity of a radish (*Raphanus sativus* L.) seed protein homologous to nonspecific lipid transfer proteins. *Plant Physiol* 1992; 100: 1055-1058.
83. Garcia-Olmedo F, Molina A, Alamillo JM, Rodriguez-Palenzuela P. Plant defense peptides. *Biopolymers* 1998; 47: 479-491.
 84. Molina A, Segura A, Garcia-Olmedo F. Lipid transfer proteins (nsLTPs) from barley and maize leaves are potent inhibitors of bacterial and fungal plant pathogens. *FEBS Lett* 1993; 316: 119-122.
 85. Terras FR, Goderis IJ, Van Leuven F, Vanderleyden J, Cammue BP. In vitro antifungal activity of a radish (*Raphanus sativus* L.) seed protein homologous to nonspecific lipid transfer proteins. *Plant Physiol* 1992; 100: 1055-1058.
 86. Ge X, Chen J, Li N, Lin Y, Sun C, Cao K. Resistance function of rice lipid transfer protein LTP110. *J Biochem Mol Biol* 2003; 36: 603-607.
 87. Wang SY, Wu JH, Ng TB, Ye XY, Rao PF. A non-specific lipid transfer protein with antifungal and antibacterial activities from the mung bean. *Peptides* 2004; 25: 1235-1242.
 88. Jung HW, Kim W, Hwang BK. Three pathogen-inducible genes encoding lipid transfer protein from pepper are differentially activated by pathogens, abiotic, and environmental stresses. *Plant Cell Environ* 2003; 26: 915-928.
 89. Van Ree R. Carbohydrate epitopes and their relevance for the diagnosis and treatment of allergic diseases. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 129: 189-197.
 90. Kleine-Tebbe J, Vogel L, Crowell DN, Hanstein UF, Vieths S. Severe oral allergy syndrome and anaphylactic reactions caused by a Bet v 1-related PR-10 protein in soybean, SAM22. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 797-804.
 91. Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, et al. The major allergen of peach (*Prunus persica*) is a lipid transfer protein. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 520-526.
 92. Pastorello EA, D'Ambrosio FP, Pravettoni V, et al. Evidence for a lipid transfer protein as the major allergen of apricot. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 371-377.
 93. Salcedo G, Diaz-Perales A, Sanchez-Monge R. Fruit allergy: plant defence proteins as novel potential panallergens. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1158-1160.
 94. Pastorello EA, Ortolani C, Farioli L, Pravettoni V, Ispano M, Borga A, Bengtsson A, Incorvaia C, Berti C, Zanussi C. Allergenic crossreactivity among peach, apricot, plum, and cherry in patients with oral allergy syndrome: an in vivo and in vitro study. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 699-707.

95. Diaz-Perales A, Lombardero M, Sanchez-Monge R, Garcia-Selles FJ, Pernas M, Fernandez-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; 30: 1403-1410.
96. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Amato S, Caldironi G, Barocci F, van Ree R. Immunological cross-reactivity between lipid transfer proteins from botanically unrelated plant-derived foods: a clinical study. *Allergy* 2002; 57: 900-906.
97. Garcia-Selles FJ, Diaz-Perales A, Sanchez-Monge R, Alcantara M, Lombardero M, Barber D, Salcedo G, Fernandez-Rivas M. Patterns of reactivity to lipid transfer proteins of plant foods and Artemisia pollen: an in vivo study. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 128: 115-122.
98. Lauer I, Miguel-Moncin MS, Abel T, Foetisch K, Hartz C, Fortunato D, Cistero-Bahima A, Vieths S, Scheurer S. Identification of a plane pollen lipid transfer protein (Pla a 3) and its immunological relation to the peach lipid-transfer protein, Pru p 3. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 261-269.
99. Pastorello EA, Pravettoni V, Farioli L, Rivolta F, Conti A, Ispano M, D. Fortunato D, Bengtsson A, Bianchi M. Hypersensitivity to mugwort (*Artemisia vulgaris*) in patients with peach allergy is due to a common lipid transfer protein allergen and is often without clinical expression. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 310-317.
100. Fernandez-Rivas M, Gonzalez-Mancebo E, Rodriguez-Perez R, Benito C, Sanchez-Monge R, Salcedo G, Alonso MD, Rosado A, Tejedor MA, Vila C, Casas ML. Clinically relevant peach allergy is related to peach lipid transfer protein, Pru p 3, in the Spanish population. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 789-795.
101. Reuter A, Lidholm J, Andersson K, Ostling J, Lundberg M, Scheurer S, Enrique E, Cistero-Bahima A, San Miguel-Moncin M, Ballmer-Weber BK, Vieths S. A critical assessment of allergen component based in vitro diagnosis in cherry allergy across Europe. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 815-823.
102. Fernandez-Rivas M, Bolhaar S, Gonzalez-Mancebo E, Asero R, van Leeuwen A, Bohle B, Ma Y, Ebner C, Rigby N, Sancho AI, Miles, Zuidmeer SL, Knulst A, Breiteneder H, Mills C, Hoffmann- Sommergruber K, van Ree R. Apple allergy across Europe: how allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 481-488.

103. Garcia-Casado G, Crespo JF, Rodriguez, Salcedo JG. Isolation and characterization of barley lipid transfer protein and protein Z as beer allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 647-649.
104. Schad SG, Trcka J, Vieths S, Scheurer S, Conti A, Brocker EB, Trautmann A. Wine anaphylaxis in a German patient: IgE-mediated allergy against a lipid transfer protein of grapes. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 136: 159-164.
105. Duffort OA, Polo F, Lombardero M, Diaz-Perales A, Sanchez-Monge R, Garcia-Casado G, Salcedo G, Barber D. Immunoassay to quantify the major peach allergen Pru p 3 in foodstuffs. Differential allergen release and stability under physiological conditions. *J Agric Food Chem* 2002; 50: 7738-7741.
106. Brenna O, Pompei C, Ortolani C, Pravettoni V, Farioli L, Pastorello EA. Technological processes to decrease the allergenicity of peach juice and néctar. *J Agric Food Chem* 2000; 48: 493-497.
107. Pastorello EA, Pompei C, Pravettoni V, Farioli L, Calamari AM, Scibilia J, Robino AM, Conti A, Iametti S, Fortunato D, Bonomi S, Ortolani C. Lipid-transfer protein is the major maize allergen maintaining IgE-binding activity after cooking at 100 degrees C, as demonstrated in anaphylactic patients and patients with positive double-blind, placebo controlled food challenge results. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 775-783.
108. Ortolani C, Ispano M, Pastorello E, Bigi A, Ansaloni R. The oral allergy síndrome. *Ann Allergy* 1988; 61: 47-52.
109. Kondo Y, Urisu A. Oral allergy syndrome. *Allergol Int* 2009; 58: 485-491.
110. Asero R. Peach-induced contact urticaria is associated with lipid transfer protein sensitization. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 154: 345-348.
111. Rojas Pérez-Ezquerri P, Sánchez-Morillas L, Davila-Ferandez G, Ruiz-Hornillos FJ, Carrasco García I, Herranz Mañas M, Laguna Martínez JJ, Bartolomé B. Contact urticaria to Cannabis sativa due to a lipid transfer protein (LTP). *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015; 43: 231-233.
112. Asero R1, Pravettoni V. Anaphylaxis to plant-foods and pollen allergens in patients with lipid transfer protein syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13: 379-385.
113. da Silva DM, Vieira TM, Pereira AM, de Sousa Moreira AM, Delgado JL. Cross-reactive LTP sensitization in food-dependent exercise-induced urticaria/anaphylaxis: a pilot study of a component-resolved and in vitro depletion

- approach. *Clin Transl Allergy* 2016; 22; 6: 46.
- 114.Ibáñez MDP, de la Hoz MB, Escudero C, Cuesta J. Metodología diagnóstica en la alergia a alimentos. En: Peláez A, Dávila IJ eds. *Tratado de Alergología*. 2.^a ed. Mahadahonda (Madrid): Ergon Ediciones, 2007, pp 944.
 - 115.Chinchilli VM, Fisher L, Craig TJ. Statistical issues in clinical trials that involve the double-blind, placebo-controlled food challenge. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 592-597.
 - 116.Järvinen KM, Sicherer SH. Diagnostic oral food challenges: procedures and biomarkers. *J Immunol Methods* 2012; 383: 30-38.
 - 117.Asero R, Fernandez-Rivas M, Knulst AC, Bruijnzeel-Koomen CA. Double-blind, placebo-controlled food challenge in adults in everyday clinical practice: a reappraisal of their limitations and real indications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 379-385.
 - 118.Gamboa PM, Sanz ML, Lombardero M, Barber D, Sanchez- Monje R, Goikoetxea MJ, Antepara I, Ferrer M, Salcedo G. Component-resolved in vitro diagnosis in peach-allergic patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19: 13-20.
 - 119.Eller E, Bindslev-Jensen C. Clinical value of component-resolved diagnostics in peanut-allergic patients. *Allergy* 2013; 68: 190-194.
 - 120.Petersen AB, Gudmann P, Milvang-Gronager P, Morkeberg R, Bogestrand S, Linneberg A, Johansen N. Performance evaluation of a specific IgE assay developed for the ADVIA centaur immunoassay system. *Clin Biochem* 2004; 37: 882-892.
 - 121.Sanz ML, Blázquez AB, Garcia BE. Microarray of allergenic component-based diagnosis in food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11: 204-209.
 - 122.Garrido-Fernández S, García BE, Sanz ML, Echechipía S, Lizaso MT, Tabar AI. Are Basophil Activation and Sulphidoleukotriene Determination Useful Tests for Monitoring Patients With Peach Allergy Receiving Sublingual Immunotherapy With a Pru p 3-Enriched Peach Extract? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014; 24: 106-113.
 - 123.Dhami S, Panesar SS, Roberts G, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group Management of anaphylaxis: a systematic review. *Allergy* 2014; 69: 168-175.
 - 124.Pinczower GD, Bertalli NA, Bussmann N, et al. The effect of provision of an

- adrenaline autoinjector on quality of life in children with food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 238-240.
- 125.O'Keefe AW, De Schryver S, Mill J, Mill C, Dery A, Ben-Shoshan M. Diagnosis and management of food allergies: new and emerging options: a systematic review. *J Asthma Allergy* 2014; 24: 141-164
 - 126.Beyer K, Wahn U. Oral immunotherapy for food allergy in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8: 553-556.
 - 127.Marta Vazquez-Ortiz, Paul J. Turner, Improving the safety of oral immunotherapy for food allergy. *Pediatric Allergy and Immunology* 2016; 27: 117-125.
 - 128.Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, et al. A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and modulation of the allergic response. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 654-660.
 - 129.Clark AT, Islam S, King Y, Deighton J, Anagnostou K, Ewan PW. Successful oral tolerance induction in severe peanut allergy. *Allergy* 2009; 64: 1218-1220.
 - 130.Fernandez-Rivas M, Garrido Fernandez S, Nadal JA, Alonso Diaz de Durana MD, Garcia BE, Gonzalez-Mancebo E, Martin S, Barber D, Rico P, Tabar AI. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy with a Pru p 3 quantified peach extract. *Allergy* 2009; 64: 876-883.
 - 131.García BE, González-Mancebo E, Barber D, et al. Sublingual immunotherapy in peach allergy: monitoring molecular sensitizations and reactivity to apple fruit and Platanus pollen. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20: 514-520.
 - 132.Wood RA. Food-specific immunotherapy: past, present, and future. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 336-337.
 - 133.Pereira C, Bartolomé B, Asturias JA, Ibarrola I, Tavares B, Loureiro G, Machado D, Chieira C. Specific sublingual immunotherapy with peach LTP (Pru p 3). One year treatment: a case report. *Cases J* 2009; 12: 6553.
 - 134.MacGlashan D. Loss of receptors and IgE *in vivo* during treatment with anti-IgE antibody. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1472-1474.
 - 135.Chang TW, Shiung YY. Anti-IgE as a mast cell-stabilizing therapeutic agent. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1203-1212.
 - 136.Gomez G, Jogie-Brahim S, Shima M, Schwartz LB. Omalizumab reverses the phenotypic and functional effects of IgE-enhanced FcεRI on human skin mast cells. *J Immunol* 2007; 179: 1353–1361.
 - 137.Eckman JA, Sterba PM, Kelly D, Alexander V, Liu MC, Bochner BS et al.

- Effects of omalizumab on basophil and mast cell responses using an intranasal cat allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 889-895.
- 138.Oliver JM, Tarleton CA, Gilmartin L, Archibeque T, Qualls CR, Diehl L, et al. Reduced FcεRI-mediated release of asthma-promoting cytokines and chemokines from human basophils during omalizumab therapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 151: 275-284.
 - 139.Holgate S, Smith N, Massanari M, Jimenez P. Effects of omalizumab on markers of inflammation in patients with allergic asthma. *Allergy* 2009; 64: 1728-1736.
 - 140.Abraham I, Alhossan A, Lee CS, Kutbi H, MacDonald K. 'Real-life' effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: systematic review. *Allergy* 2016; 71: 593-610.
 - 141.Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci* 2014; 73: 57-62.
 - 142.Sampson HA, Leung DY, Burks AW, et al. A phase II, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled oral food challenge trial of Xolair (omalizumab) in peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1309-1310.

XII. ABREVIATURAS

AINE Antiinflamatorio No Esteroideo

EMA Agencia Europea del Medicamento

FcεRI Receptor de alta afinidad para IgE

FcεRII Receptor de baja afinidad para IgE

IgE Inmunoglobulina E

IL Interleuquina

INF Interferón

ITE Inmunoterapia Específica

ITO Inducción de Tolerancia Oral

IUIS International Union of Immunological Societies

LTP Proteína Transportadora de Lípidos

MHC Complejo Mayor de Histocompatibilidad

pI punto isoeléctrico

Proteínas-PR Proteínas Relacionadas con la Patogénesis

SAO Síndrome de Alergia Oral

SLIT Inmunoterapia sublingual

Th, linfocito del subtipo T helper o colaborador.