

# Abordaje integral del paciente con asma por alergia al polen del olivo

Manuel Alcántara Villar (Coord.)





# **CAPÍTULO 1**

## **Alergia al polen de olivo: Alérgenos y formas clínicas de la polinosis**

**Joaquín Quiralte Enríquez**

Jefe de Sección de Alergia  
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

El olivo (*Olea europaea*) es un árbol originario de Asia menor, que desde hace más de 5000 años se cultiva en el área Mediterránea, en donde alcanza un gran importancia por su fruto, la aceituna y por el aceite, que de ella se extrae. El olivo pertenece a la familia botánica *Oleaceae*,

## 1. El monocultivar de *O. europaea* en Andalucía

El cultivo del olivo en España se concentra mayoritariamente en Andalucía, con casi el 60 % de hectáreas cultivadas. La difusión del olivo a lo largo del tiempo y del espacio mediterráneo, junto con otros aspectos botánicos y agronómicos del árbol como son la selección, la hibridación y la clonación han originado una elevada cantidad de variedades autóctonas en cada zona oleícola. En Andalucía, las variedades predominantes son el picual y la hojiblanca.

El periodo de polinización de *O. europea* comienza a finales de abril y concluye a primeros de junio; y generalmente, para una zona determinada, su duración no supera los 30 días. La polinización del olivo es entomófila, pero existe una importante polinización secundaria de tipo anemófilo, especialmente en zonas alta densidad de cultivares de olivo, condicionando la existencia de elevadas concentraciones atmosféricas, como ocurre en Andalucía. El inicio de la polinización es explosivo y está correlacionado con ciertas variables climáticas, como son la temperatura y la pluviosidad en las semanas previas a la floración.

Las flores del olivo son pequeñas, con 4 pétalos de color blanco amarillento y están agrupadas en racimos. Producen un polen de color amarillo, de 18-22 micras de diámetro, esferoidal, asoporar y trizonocolporado. El contorno ecuatorial es subtriangular, mientras el meridional es aproximadamente circular (FLORIDO 2000).

## 2. La aerobiología del polen de *O. europaea*

El polen de olivo es una de las causas más importantes de enfermedad alérgica respiratoria en el área Mediterránea. Es frecuente encontrar en la literatura una mayor prevalencia de sintomatología nasal y conjuntival causada por el polen de *O. europaea*, aunque este polen puede inducir, en zonas alta exposición, exacerbaciones epidémicas de asma entre últimos de abril y primeros de junio coincidiendo con los niveles máximos de polinización.

En zonas geográficas en donde el olivar es un monocultivo, la concentración de polen alcanza una cifra superior a 6000 granos/m<sup>3</sup> hacia mitad de mayo, con

un pico secundario en torno a 2000 granos/m<sup>3</sup> en la primera semana de junio, y con niveles entre 500 y 1000 granos/m<sup>3</sup> durante al menos la mitad del periodo de polinización. Posiblemente, estos niveles de polen constituyen uno de los factores más determinantes en la exacerbación estacional de la rinitis y el asma en los pacientes sensibles a *O. europaea*.

En un estudio clásico, se demostró que concentraciones mayores de 50 granos/m<sup>3</sup> de polen de gramíneas podrían ser consideradas elevadas, e inductoras de síntomas en pacientes sensibles a estos pólenes. (DAVIES 1973), Con una metodología similar, nosotros investigamos en Jaén, el umbral de concentración necesario para la aparición de sintomatología nasal y ocular en pacientes monosensibles a *O. europaea* (FLORIDO 1999). En este estudio, se observó una correlación significativa entre la magnitud de los escores clínicos medios y el conteo diario de polen de *O. europaea* durante los 2 años consecutivos que duró el estudio y, además, permitió determinar el umbral de polen necesario para inducir síntomas nasales, que fue extremadamente alto (400 granos/m<sup>3</sup>), comparado con otros modelos polínicos, lo que sugiere que el polen de olivo presenta una moderada alergenicidad. A pesar de ello, hasta un 30 % de pacientes con rinitis y asma estacional en este estudio presentaron una exacerbación asmática excepcionalmente intensa, que ocurrió con niveles superiores a 1000 granos/m<sup>3</sup>.

### 3. Los alérgenos de polen de *O. europaea*

La respuesta mediada por IgE frente al extracto completo de polen de olivo es muy heterogénea, observándose más de 20 bandas de diferentes pesos moleculares cuando se separa el extracto completo de polen por medio de una electroforesis en gel de poliacrilamida (SDS-PAGE).

En estos 18 últimos años, se han descrito y caracterizado 13 alérgenos de polen de olivo. La evaluación de cada alérgeno se establece en términos de análisis de estructura y secuenciación, con asignación a una familia de proteínas determinada con una probable función biológica y, sobre todo, con la demostración de una actividad inmunológica *in vitro* y, si es posible, *in vivo*. (Tabla 1)

Tabla 1. Alergenos de polen de olivo: prevalencia IgE y familias de proteínas

	Prevalencia	Familia de proteínas
Ole e 1	55-90%	Inhibidor de tripsina
Ole e 2	24%	Profilina
Ole e 3	20-30%	Polcalcina
Ole e 4	80%	#
Ole e 5	35%	Cu/Zn superóxidodismutasa
Ole e 6	10-55%	CRISP*
Ole e 7	47%	Proteína de transferencia de lípidos
Ole e 8	5%	Polcalcina
Ole e 9	65%	1,3 β-glucanasa
Ole e 10	55-69.2%	CBM**
Ole e 11	55-75 %	Pectin metilesterasa

# Algunos autores sugieren que Ole e 4 es probable que sea un subproducto de la degradación proteolítica de Ole e 9

\* CRISP, cysteine-rich secretory proteins

\*\* CBM, Carbohydrate-binding module family,

### 3.1. Ole e 1

Ole e 1 fue la primera proteína aislada y purificada del polen de olivo (VILLALBA 1993). Se expresa en el tejido polínico. Es la proteína más abundante en los extractos de polen de olivo. Es una glicoproteína polimórfica de peso molecular 18.5 kDa, Posee una única cadena poli peptídica posee 145 residuos que, además, presenta un sitio de N-glicosilación en la asparragina 111 y contiene en su secuencia 6 cisteínas cuya disposición forma tres puentes disulfuro

Ole e 1 es una proteína que muestra en SDS -PAGE un patrón complejo formado por dos bandas mayoritarias de 18.5 y 20 kDa, estando ésta última glicosilada. El componente glicosilado de este alérgeno ha sido aislado y purificado estando constituido por distintas glicofomas complejas y ricas en manosa. Este oligosacárido constituye un determinante alergénico importante (BATANERO 1996).

Ole e 1 es uno de los alérgenos mayoritarios del polen de olivo, con una prevalencia IgE estimada en un 70%, pudiendo diferir de un área geográfica a otra entre un 55% a un 90%. Ole e 1 pertenece a una gran familia de proteínas homólogas, en la que están incluidas las proteínas de otras Oleaceae: Fra e 1, Lig v 1, Syr v 1, así como otros alergenos Ole e 1-like como Che a 1, Lol p 11, Pla l 1 y Phl p 11. Recientemente

se ha demostrado que los epítomos de Ole e 1 exclusivamente están presentes en los pólenes de Oleaceae (*Fraxinus*, *Ligustrum*, *Syringa*), y la presencia de IgE anti Ole e 1 en el suero de pacientes sensibilizados no conduce, por tanto, a reactividad cruzada con otros pólenes de familias taxonómicamente no relacionadas (como por ejemplo, Gramínea, Chenopodiaceae o Plantaginaceae) (PALOMARES 2006).

### 3.2. Ole e 2

El alérgeno Ole e 2 pertenece al grupo de las profilinas. Son proteínas fijadoras de actina, y constituyen una familia de proteínas que controlan ciertas funciones de las células eucariotas, entre ellas una participación activa en los procesos de movimiento citoesquelético celular, subyacente a múltiples fenómenos de motilidad.

Las profilinas son una familia de proteínas ampliamente distribuida cuya presencia se ha descrito en numerosos pólenes, alimentos de origen vegetal, látex, ameba, embrión de pollo e incluso en el hombre. Su ubicuidad, junto con su secuencia altamente conservada (un 70% entre las profilinas de origen vegetal), hace que hayan sido consideradas como un importante panalérgeno causante de reactividad cruzada. Por ello, la mayoría de los pacientes primariamente sensibilizados frente a una profilina de una fuente concreta, podrían ser alérgicos a otras profilinas.

Ole e 2 ha sido purificada, aislada y secuenciada (LEDESMA 1998) Sus propiedades moleculares e inmunoquímicas no difieren de las de otras profilinas. Se ha detectado una prevalencia IgE del 24% (exclusivamente a través de inmunoblotting) para la profilina del olivo en pacientes alérgicos al polen de *Olea europaea* de zonas de baja exposición a este polen y se ha comprobado una importante reactividad cruzada con pólenes de Gramineae, *Betula verrucosa* y otras especies de la familia Oleaceae.

### 3.3. Ole e 3 y Ole e 8

La actividad bioquímica es una de las principales propiedades que permiten conocer el comportamiento de una proteína. Dos de los alérgenos del olivo son proteínas ligantes de Ca<sup>2+</sup>: Ole e 3 y Ole e 8, debido a poseen un carácter funcional consistente en 12 residuos de aminoácidos consecutivos llamados EF-hand, formando un rizo conformacional que es capaz de enlazar iones de Ca<sup>2+</sup>.

(BATANERO 1998, LEDESMA 2000) Ole e 8 contiene 4 de esos caracteres, mientras que Ole e 3 sólo contiene 2 de ellos.

Ole e 3 es una proteína de pequeño peso molecular (9.2 kDa) y ácida (pI 4.2-4.3) sin residuos aromáticos de tirosina o triptófano. La prevalencia IgE de Ole e 3 oscila entre un 20 un 30 % y la de Ole e 8 entorno a un 5 % en diferentes poblaciones de pacientes alérgicos al polen de olivo, pertenecientes a diferentes localizaciones geográficas. Consiste en una cadena simple de una longitud de 84 residuos que lleva asociados dos puntos de unión para el Ca<sup>2+</sup> y que exhibe una alta similitud con proteínas de polen de *Phleum pratense*, presentando entre un 60% y un 95% de identidad entre ellas.

Todos estos alérgenos homólogos del polen se constituyen en una familia con una secuencia altamente conservada de proteínas ligantes de calcio, tipo *EF-hand*, para las cuales se ha propuesto el nombre de polcalcinas. Una importante propiedad de esta familia de proteínas, al igual que la descrita con las profilinas, es su alta homología en las secuencias de aminoácidos y en sus estructuras tridimensionales, que sin duda explica su impacto real en los procesos de reactividad cruzada entre diferentes fuentes alérgicas de origen vegetal en donde están representadas (*Betulaceae*, *Oleaceae*, *Gramineae*, *Chenopodiaceae* y *Brassicaceae*)

### 3.4. Ole e 4

Ole e 4 es un importante alérgeno con elevada capacidad de unión a IgE (80%). Está constituido por una única cadena polipeptídica con peso molecular de 32 kDa y presenta al menos tres isoformas de pI entre 4,6 y 5,1.

Su función es desconocida y su segmento N-terminal no tiene homología con otras proteínas conocidas. Algunos autores han puesto en duda la existencia de este alérgeno, y sugieren que la proteína denominada Ole e 4 pudiera ser probablemente un subproducto de la degradación proteolítica de la 1, 3-beta glucanasa Ole e 9.

### 3.5. Ole e 5

Es un alérgeno minoritario o secundario con una frecuencia de unión a IgE del 35% y un peso molecular de 16 kDa. Tiene, al menos, cinco isoformas con puntos isoeléctricos en el rango que va desde 5.1 a 6.5, similar a la Ole e1.

Los datos preliminares de análisis de la secuencia N-terminal demostraron un alto grado de homología con la enzima superóxido-dismutasa (SOD), (BUTTERONI 2005)

y recientemente este alérgeno ha sido clonado y expresado de forma completa en *E.coli* confirmándose que Ole e 5 es la primera Cu/Zn SOD identificada como un alérgeno en una fuente de polen. Debido a la ubicuidad de esta familia de enzimas, este alérgeno también podría jugar un papel relevante en los fenómenos de reactividad cruzada y la polisensibilización.

### 3.6. Ole e 6

Es el alérgeno más pequeño del polen del olivo. Es una proteína muy ácida (pI 4.2), compuesta de una cadena polipeptídica de 50 aminoácidos, con 6 residuos de cisteína en su estructura (TREVINO 2006) El peso molecular es de 5830 Da y presenta una frecuencia media de unión a la IgE del 15%.

Es una proteína CRISP, que es el acrónimo de *cysteine-rich secretory proteins*, una superfamilia de proteínas entre las que están incluidas el antígeno 5 de *Vespula spp* y el Sol i 3 de la hormiga roja.

### 3.7. Ole e 7

Ole e 7 fue identificada y purificada por Tejera et al en 1999 (TEJERA 1999). Es una proteína muy soluble, un polipéptido polimorfo de 88 aminoácidos con un peso molecular de unos 10 kDa y exhibe un alto grado de polimorfismo. Los anticuerpos frente a Ole e 7 aparecen con una frecuencia media de un 47 % en pacientes con polinosis por olivo, pero este valor se incrementa dramáticamente en poblaciones que están expuestas a altos niveles de este polen. Ole e 7 está compuesto de varias isoformas. La secuencia N-terminal (21 aminoácidos) de dos isoformas del alérgeno revela una homología limitada con las proteínas de transferencia de lípidos (PTLs) de otros tejidos vegetales.

### 3.8. Ole e 9

Ole e 9 es uno de los alérgenos mayores del polen de olivo, afectando a más del 65% de los pacientes alérgicos a este polen (HUECAS 2001). Esta proteína está incluida en el grupo 2 de las proteínas relacionadas con la patogénesis. Está formado por una única cadena polipeptídica glicosilada (434 aminoácidos) con peso molecular de 46 kDa. Tiene actividad 1,3-β-glucanasa y se ha demostrado que posee dos dominios independientes.

El dominio N-terminal (NtD) de Ole e 9 comprende alrededor de 320-350 aminoácidos, posee la actividad 1,3- $\beta$ -glucanasa y, por ello, puede estar involucrado en los procesos de reactividad cruzada entre polen, látex y alimentos de origen vegetal. El dominio C-terminal (CtD) de Ole e 9 está formado por 101 residuos aminoácidos, y una de sus funciones, es su capacidad de unirse a 1, 3-betaglucanos. Recientemente, se ha dilucidado la estructura tridimensional de CtD Ole e 9,

### 3.9. Ole e 10

Ole e 10 es una proteína pequeña (10 kDa) y ácida (pI 5.8) que ha sido identificada como un alérgeno mayoritario del polen de olivo, con una prevalencia del 55% entre los pacientes alérgicos al polen de olivo, y que recientemente ha sido aislada y caracterizada (BARRAL 2004).

Ole e 10 muestra reactividad cruzada con Ole e 9, que podría estar explicada por la similitud de secuencia entre Ole e10 y el CtD Ole e 9. Sin embargo, los resultados de ELISA-inhibición mostraron diferencias detectables para la IgE específica, indicando que esas proteínas son inmunológicamente distintas. De hecho, varios sueros mostraron una respuesta IgE superior a Ole 10 que a Ole e 9, indicando que Ole e 10 es un alérgeno *per se*, y ambos pueden actuar como sensibilizadores primarios. Además Ole e 10 muestra reactividad cruzada con proteínas de otros pólenes, látex y alimentos vegetales cuyos extractos son capaces de inhibir la IgE de Ole e10.

Por tanto, Ole e 10 es el primer miembro de una nueva familia de alérgenos, denominada *carbohydrate (betaglucan)-binding module*, que muestra importante reactividad cruzada intra- e interespecies de gran relevancia en los síndromes polen-polen, polen-látex, polen-frutas y polen-látex-frutas (BARRAL 2005).

### 3.10. Ole e 11

Es una proteína de 342 aminoácidos con una masa molecular de 37.4 kDa y un pI de 7.8. El alérgeno ha sido identificado como una pectinmetilesterasa y mostró una baja identidad con otros miembros de esta familia presentes en la zanahoria (23%), naranja (25%) y tomate (24%), y una alta homología con el polen de *Salsola kali* (54%). Es un alérgeno mayoritario y su prevalencia fluctúa entre 55.9% y 75.6% en diferentes poblaciones alérgicas al polen de olivo. La alta exposición al polen de olivo en zonas de monocultivo no parecen influir en la prevalencia IgE a este alérgeno (SALAMANCA 2010).

### 3.11. Ole e 12

Es una isoflavona reductasa identificada en el polen de olivo en el año 2013 (GIMENEZ-LOPEZ 2013). Su implicación clínica es aún desconocida. A nivel estructural presenta una serie de residuos aminoácidos involucrados en el lugar catalítico de la enzima (Asn-Ser-Tyr-Lys), que son polimórficos y podrían tener un papel como epítomos B ó T.

### 3.12. Ole e 13

Es una taumatina, que ha sido aislada y caracterizada de la pulpa de la aceituna (PALOMARES 2008) Este alérgeno ha sido descrito como causa de una enfermedad respiratoria alérgica de origen ocupacional en un paciente que era técnico de mantenimiento de una almazara de aceite de oliva. La inhalación de aerosoles de esta proteína procedentes de la molturación de la aceituna para la extracción de aceite fue la causante de su proceso. Este hecho fue confirmado clínicamente mediante un test de exposición nasal con la proteína purificada verificándose su respuesta a través de una rinomanometría anterior activa.

## 4. Los principales vías clínicas en la polinosis por *O europaea*

La polinosis por *O europea* presenta un desarrollo clínico distinto que depende de la sensibilización específica a los diferentes alérgenos de *O europea*, y posiblemente, a cierto grado de susceptibilidad individual.

La alergia respiratoria (rinitis y/o asma) es la primera consecuencia clínica de una sensibilización al polen de olivo. Debuta generalmente en la infancia y en un porcentaje de casos relevante como monosensibilización. Sin embargo, primavera tras primavera, el pacientes va sensibilizándose a fuentes alérgicas polínicas complementarias que determinan un impacto clínico en la intensidad de los síntomas, en su duración y en la aparición en épocas en donde la polinización de *O europea* no es relevante. Las fuentes alérgicas más relevantes que se asocian al polen de olivo son, precisamente otros pólenes. Entre ellos destacan: el polen de gramíneas, el polen de *Cupressus arizonica* y *Platanus acerifolia* y el polen de *Salsola kali*. La cosensibilización puede existir en este itinerario clínico, pero en la mayoría de los casos, la sensibilización a otros pólenes se debe a que comparten IgE específica frente a panalérgenos comunes presentes en los diferentes fuentes alérgicas. Este síndrome polen-polen explica hasta el 90 % de la alergia respiratoria al polen de olivo. La monosensibilización mantenida en el tiempo a este polen es excepcional.

Hasta un 20 % de pacientes con síndrome polen-polen pueden desarrollar una alergia a alimentos de origen vegetal, generalmente frutas (**síndrome polen-frutas**). En un 97 % de los casos aparecen tras un periodo de evolución de la enfermedad respiratoria (el síndrome polen-polen). La forma clínica predominante es el síndrome oral por frutas. Las principales frutas implicadas son el melocotón, el kiwi y plátano. La alergia a alimentos determina un notable empeoramiento en la calidad de vida del paciente con síndrome polen-polen, especialmente relacionado con fenómenos de privación de ciertos alimentos. Además, debido a la naturaleza inmunológica de este síndrome que se debe a la sensibilización mediada por IgE frente a panalérgenos, es común que el paciente año tras año vaya involucrando nuevos alimentos de origen vegetal que determinan con el tiempo la evitación completa de grupos completos de alimentos de origen vegetal no procesados como son las frutas y algunas hortalizas.

Un subgrupo de pacientes con síndrome polen-frutas, pueden desarrollar una alergia secundaria al látex (**síndrome polen-látex-frutas**). La profilina del látex Heb v 8 está en la base del desarrollo de este síndrome, posiblemente debido a la reactividad cruzada entre las profilinas de las diferentes fuente alérgicas (polen y frutas).

## 5. Los alérgenos de O europea y su asociación con los fenotipos clínicos

Para que un proteína sea alérgica debe exhibir, al menos, 2 propiedades: en primer lugar, que sea capaz de inducir una respuesta inmunológica mediada por la IgE, lo cual implica una fase de sensibilización en donde existe la cooperación necesaria entre células dendríticas, células TH<sub>2</sub> y células B; y en segundo lugar, que determine una respuesta clínica en el individuo que está sensibilizado frente a ella. Para los clínicos, los alérgenos deben ser herramientas que nos ayuden a comprender la enfermedad respiratoria alérgica y, de forma especial, el modo de enfermar de nuestros pacientes (VILLALBA 2014).

La respuesta IgE frente al polen de olivo es extremadamente compleja. Esta alergodiversidad se pone de manifiesto, de una parte, con la observación de diferentes frecuencias de sensibilización (o prevalencias IgE) entre los 8 alérgenos estudiados (Tabla 1) y, de otra, con la demostración de patrones diferenciados de cosensibilización a diferentes alérgenos de olivo en un mismo individuo (QUIRALTE 2007).

Por otro lado, hay evidencias que sugieren que ciertos factores ambientales pueden tener un impacto en la prevalencia IgE frente a determinados alérgenos. Algunos

datos preliminares sugieren que ciertos alérgenos como el Ole e 2, el Ole e 6, Ole e 7, Ole e 9 y Ole e 10, se transforman en alérgenos mayoritarios en zonas de alta exposición al polen (QUIRALTE 2007).

Existen algunas evidencias que sugieren que los fenómenos de alergodiversidad que hemos analizado podrían jugar un importante papel en el desarrollo de los diferentes itinerarios clínicos de los diferentes síndromes relacionados por la polinosis.

### **5.1. El Ole e 10 es un marcador de asma bronquial**

En un reciente estudio demostramos que la existencia de IgE anti-Ole e 2 se asoció de forma significativa a asma bronquial ( $p= 0.04$ , OR 2.2, CI 0.9-5.1) y la reactividad frente a Ole e 10 exhibió una asociación todavía más intensa ( $p=0.007$ , OR 3,8, CI 1.3-6.1), mientras que esta asociación no pudo ser detectada en los otros 4 alérgenos de polen de olivo testados en la misma población de pacientes: Ole e 1, Ole e 6, Ole e7 y Ole e 3 (QUIRALTE 2005 y 2007).

Por tanto, las sensibilizaciones frente a profilina de polen de olivo y frente a Ole e 10 están asociadas significativamente y de forma independiente a asma bronquial. Sin embargo, nosotros hemos demostrado que la sensibilización a ambos alérgenos en un mismo individuo, tiene un efecto sinérgico y supone hasta un riesgo 4 veces mayor de desarrollar asma bronquial. Además, los pacientes con IgE anti-Ole e 10 presentan un mayor número de días de asma que el resto de los pacientes, con una mayor frecuencia de síntomas nocturnos, uno de los rasgos clínicos del asma moderado/grave.

### **5.2. Ole e 7 y el síndrome polen-frutas**

La sensibilización a alimentos de origen vegetal puede ocurrir como consecuencia de una sensibilización primaria a algunos inhalantes como, por ejemplo, son los pólenes. El síndrome polen-frutas puede presentar un amplio espectro clínico en los pacientes polínicos, que varía desde síntomas restringidos exclusivamente a la mucosa orofaríngea, como es el síndrome oral, hasta aquellos otros que desarrollan urticaria generalizada, angioedema o anafilaxia.

En el año 2002, evaluamos los diferentes fenotipos IgE a alérgenos de olivo en pacientes que presentaban de forma concomitante una polinosis por *O europaea* y alergia a frutas.<sup>22</sup> En este estudio se evaluaron 140 pacientes con alergia al polen de olivo, de los que 39 presentaban una alergia a alimentos de origen vegetal. Diecisiete de ellos, fueron diagnosticados en base a una clínica inequívoca de

anafilaxia, asociada a un prueba cutánea positiva al alimento implicado, y en los 22 restantes, con síndrome oral, se demostró una provocación oral controlada doble ciego frente a placebo positiva con diferentes frutas: melocotón, pera, melón, y kiwi (QUIRALTE 2007).

La sensibilización a Ole e 7, estuvo asociada significativamente a las formas clínicas más graves de alergia a alimentos. Sin embargo, los datos disponibles indican una limitada similitud con otras PTLs alergénicas contenidas en los alimentos de origen vegetal (como el melocotón, la manzana, la fresa, el albaricoque, la avellana y la naranja), por lo que este hallazgo clínico no puede ser explicado por la existencia de una reactividad cruzada significativa entre ambas fuentes alergénicas.

### **5.3. El Ole e 9 y Ole e 10: Dos alérgenos, tres itinerarios clínicos en la polinosis**

En el año 2006 evaluamos el uso *in vitro* de los dominios recombinantes NtD y CtD de Ole e 9 en 33 pacientes alérgicos al polen de olivo y los clasificamos de acuerdo con sus perfiles de sensibilización (PALOMARES, 2006). Un 94 % de los pacientes (n= 31) fueron reactivos a algunos de los dominios. Un 79 % (n=26) presentó una respuesta positiva a rNtD, un 67 % (n=22) a rCtD y un 52 % (n=17) a ambos dominios. Hasta un 42 % de todos los pacientes estuvieron específicamente sensibilizados o bien a rNtD exclusivamente (un 27 %) o bien a rCtD (un 15 %).

Si hasta ahora hemos intentado, a lo largo de este capítulo, definir la alergodiversidad en el modelo de polen de olivo como una característica biológica propia que afecta a cada uno de los fenotipos clínicos relacionados con la polinosis, el Ole e 9, sin duda, da a este hecho una nueva e inesperada dimensión.

Hay evidencias que sugieren que las respuestas específicas frente a cada uno de los dominios de Ole e 9 pueden ser marcadores útiles de ciertos itinerarios clínicos de la enfermedad en, al menos, 2 poblaciones diferenciadas de pacientes.

El primer grupo de ellas, identifica a aquellos pacientes alérgicos al polen de olivo que están en riesgo de desarrollar alergia a alimentos de origen vegetal, debido a la existencia de sensibilización frente a rNtD Ole e 9, que es la parte de la molécula que presenta actividad 1, 3- betaglucanasa, y que muestra reactividad cruzada *in vitro*, por ejemplo, frente a tomate, patata, plátano y látex.

La segunda subpoblación de pacientes, es aquella que presenta una IgE anti-rCtD Ole e 9. Debido a que este dominio presenta una importante homología estructural (hasta un 53 % de identidad) y una elevada reactividad cruzada con Ole e 10, la sensibilización a rCtD Ole e 9 puede permitir identificar, del mismo modo que lo hace

Ole e 10, las formas clínicas más graves de enfermedad respiratoria (PALOMARES 2006).

El descubrimiento del Ole e 10 en el año 2005 nos ha permitido definir una nueva familia de proteínas que presenta una elevada reactividad cruzada con otras especies vegetales (BARRAL 2004, 2005). Ole e 10 podría estar involucrada como alérgeno candidato, junto con el NtD Ole e 9, en el desarrollo del síndrome polen-látex-frutas.

Este nuevo itinerario clínico dentro de la polinosis por *O. europaea*, que puede conducir al desarrollo de alergia al látex, se debe a que el Ole e 10 muestra tanto otros epitopos B frente a proteínas presentes en otros pólenes de la familia *Oleaceae*, *Gramineae*, *Betulaceae*, *Chenopodiaceae*, *Cupressaceae* and *Parietaria spp*, como también exhibe reactividad cruzada con el látex y ciertos alimentos de origen vegetal: kiwi, tomate, patata y melocotón.

Además el látex contiene alérgenos que muestran una homología estructural con otros contenidos en el polen de olivo como son: Hev b 8 (una profilina, como Ole e 2) y Hev b 10 (una Mn SOD, como Ole e 5) que podrían estar involucrados en fenómenos de reactividad cruzada adicionales en el síndrome polen-látex-frutas.

## 6. Bibliografía

- 1) FLORIDO, J.F., QUIRALTE, J. (2000). «Connotaciones etiopatogénicas del asma bronquial inducido por polen de olivo», En: Prieto L, ed. *Facetas Inéditas en Asma bronquial*, Madrid, Editores Médicos SA, pp. 289-304.
- 2) DAVIES, R.R., SMITH, I.P. (1973). «Forecasting the start and severity of the hay fever season», *Clin Allergy* 3, pp. 263-267.
- 3) FLORIDO, J.F. (1999). «High levels of olive pollen and clinical findings», *Int Arch Allergy Immunol* 119, pp. 133-137.
- 4) VILLALBA, M. (1993). «Amino acid sequence of Ole e I, the major allergen from olive tree pollen (*Olea europaea*)», *Eur J Biochem* 216, pp. 863-869.
- 5) BATANERO, E. (1994). «Glycosylation site of the major allergen from olive tree pollen. Allergenic implications of carbohydrate moiety», *Mol Immunol* 31, pp. 31-37.
- 6) PALOMARES, O. (2006). «The major allergen of olive pollen Ole e 1 is a diagnostic marker for sensitization to *Oleaceae*», *Int Arch Allergy Immunol* 141, pp.110-118.
- 7) LEDESMA, A. (1998). «Olive pollen profilin. Molecular and immunologic properties», *Allergy* 53, pp. 520-526.

- 8) BATANERO, E. (1996). «Ole e 3, an olive-tree allergen, belongs to a widespread family of pollen proteins», *Eur J Biochem* 241, pp. 772-778.
- 9) LEDESMA, A. (2000). «Cloning, expression and characterization of a novel EF-hand Ca<sup>2+</sup>-binding protein from olive pollen with allergenic activity», *FEBS Lett* 466, pp. 192-196.
- 10) BUTTERONI, C. (2005). «Cloning and expression of the Oleaeuropaea allergen Ole e 5, the pollen Cu/Zn superoxidedismutase», *Int Arch Allergy Immunol* 137, pp.9-17.
- 11) TREVIÑO, M.A. (2004). «NMR solution structure of Ole e 6, a major allergen from olive tree pollen», *J Biol Chem* 279, pp. 39035-39041.
- 12) TEJERA, M.L. (1999). «Identification, isolation and characterization of Ole e 7, a new allergen of olive tree pollen», *J Allergy Clin Immunol* 104, pp. 797-802.
- 13) HUECAS, S. (2001). «Ole e 9, a major olive pollen allergen is a 1,3-β-glucanase. Isolation, characterization, amino acid sequence, and tissue specificity», *J Biol Chem* 276, pp. 27959-27966.
- 14) BARRAL, P. (2004). «A major allergen from pollen defines a novel family of plant proteins and show intra- and inter-specie cross-reactivity», *J Immuno* 172 3644-3651.
- 15) BARRAL, P. (2005). «An olive pollen protein with allergenic activity, Ole e 10, defines a novel family of carbohydrate- binding modules and is potentially implicated in pollen germination», *Biochem J* 390, pp. 77-84
- 16) SALAMANCA, G. (2010). «Pectin methylesterases of pollen tissue, a major allergen in olive tree», *FEBS J* 277, pp. 2729-39.
- 17) JIMENEZ-LOPEZ, J.C. (2013). «Structural functionality, catalytic mechanism modeling and molecular allergenicity of phenylcoumaranbenzylic ether reductase, an olive pollen (Ole e 12) allergen», *J Comput Aided Mol Des* 27, pp. 873-95.
- 18) PALOMARES, O. (2008). «Airway disease and thaumatin-like protein in an olive-oil mill worker», *N Engl J Med* 358, pp. 1306-1308.
- 19) VILLALBA, M. (2014). «The spectrum of olive pollen allergens. From structures to diagnosis and treatment», *Methods* 66, pp. 44-54.
- 20) QUIRALTE, J. (2005). «Ole e 2 and Ole e 10: new clinical aspects and genetic restrictions in olive pollen allergy», *Allergy* 60, pp. 360-365.
- 21) QUIRALTE, J. (2007). «Modelling diseases: the allergens of Olea europaea pollen», *J Investig Allergol Clin Immunol* 17 Suppl 1, pp.24-30.
- 22) PALOMARES, O. (2006). «Allergenic contribution of the IgE-reactive domains of the 1, 3-beta-glucanase Ole e 9: diagnostic value in olive pollen allergy», *Ann Allergy Asthma Immunol* 97, pp. 61-65.