



Developments in pollen-food cross-reactions

Pascal Poncet, H. Sénéchal

► To cite this version:

Pascal Poncet, H. Sénéchal. Developments in pollen-food cross-reactions. *Revue Française d'Allergologie*, 2019, 59, pp.543 - 554. <10.1016/j.reval.2019.09.005>. <hal-03489154>

HAL Id: hal-03489154

<https://hal.science/hal-03489154v1>

Submitted on 21 Jul 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

Actualités des réactions croisées pollen-aliment

Developments in pollen-food cross-reactions

RESUME :

L'allergie touche 20 à 30% de la population et les allergies respiratoires, prépondérantes, sont majoritairement dues aux grains de pollen d'arbres et de plantes anémophile. L'allergie alimentaire touche moins d'individus (1-5%) mais les cliniciens rapportent depuis quelques dizaines d'années de plus en plus d'associations préférentielles de sensibilisation entre les pollens et certains aliments étendant ainsi le profil symptomatique du respiratoire au digestif voire réaction anaphylactique en présence de co-facteurs. Quarante à 60% des allergies alimentaires chez les adolescents et les adultes s'accompagneraient d'allergie au pollen. Certains allergènes sont à l'origine de ces réactions croisées pollen/aliment et sur les 151 familles de protéines décrites comme étant allergéniques seules certaines d'entre elles contiennent des allergènes croisants. Trois familles sont très bien caractérisées : la famille des protéines PR-10 dont le prototype est Bet v 1, l'allergène majeur du pollen de bouleau, les profilines et les lipotransférases. Les trois autres sont les protéines *thaumatin-like*, les iso-flavone réductases et les β -1,3 glucanases. Enfin, 3 autres familles mériteraient d'être plus étudiées ; ce sont les oléosines pour lesquelles des données existent dans les aliments mais très peu dans les grains de pollen, les polygalacturonases qui, pour l'instant, bien que présentes dans les pollen et les aliments d'origine végétale, n'ont été décrites comme allergène croisant que dans la tomate et le pollen du cèdre du Japon. Et aussi les protéines régulées par la gibbérelline décrites récemment comme allergènes dans certains fruits et dans un seul pollen pour l'instant, le pollen de cyprès.

MOTS CLE : Réaction croisée pollen aliment ; PR10; profiline; lipotransférase; protéine Thaumatin-like; isoflavone réductase; β -1,3 glucanase; oléosine; polygalacturonase; protéines régulées par la gibbérelline

ABSTRACT

Allergy affects 20 to 30% of the population, and respiratory allergies, which play a preponderant role, are due mainly to pollen grains from anemophilous trees and plants. While fewer individuals suffer from food allergies (1-5%), for several decades clinicians having increasingly reported preferential associations of pollen-food sensitization, resulting in extension of symptomatic profiles from respiratory to oral and gastrointestinal reactions through to anaphylactic shock in the presence of co-factors. Between 40 and 60% of food allergies in adolescents and adults are associated with pollen allergies. Structurally similar allergens are responsible for these cross-reactivities between pollen and food, and only some of the 151 allergenic protein families described contain cross-reactive allergens. Three families are very well characterized: the family of pathogenesis-related PR-10 proteins, the prototypical form of which is Bet v 1, the major birch pollen allergen, and profilins and lipid transfer proteins. The other three are thaumatin-like proteins, iso-flavone reductases and β -1,3 glucanases. Finally, 3 other allergen families merit further study: the oleosins, for which allergenic data is available concerning their role in food but very few concerning their role in pollen; the polygalacturonases, which for the moment, while present in food containing pollen and plants, have been described as cross-reactive only in tomato and Japanese cedar pollen; and finally, gibberellin-regulated proteins, recently described in certain types of fruit, and, to date, in only one pollen, namely cypress pollen.

KEY WORDS: Pollen-food cross-reactivity; PR10; Profilin; Lipid transfer protein; Thaumatin-like protein; Isoflavone reductase; β -1,3 Glucanase; Oleosin; Polygalacturonase; Gibberellin-regulated protein.

INTRODUCTION

L'allergie touche 20 à 30% de la population et les allergies respiratoires, prépondérantes, sont majoritairement dues aux grains de pollen d'arbres et de plantes anémophiles. Les acariens viennent derrière puis les phanères d'animaux et les moisissures. L'allergie alimentaire touche moins d'individus (1-5%) mais les cliniciens rapportent depuis quelques dizaines d'années de plus en plus d'associations préférentielles de sensibilisation entre les pollens et certains aliments étendant ainsi le profil symptomatique du respiratoire (rhino conjonctivite, bronchospasme, asthme...) au digestif (œdème et prurit bucco-pharyngé, nausées, crampes, vomissements, diarrhées,...) voire réaction anaphylactique en présence de co-facteurs (exercice physique, anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de la pompe à protons,...). On trouve en anglais le sigle PFAS pour *Pollen Food Associated Syndrome* traduit en français par « syndrome associé pollen aliment ». Quarante à 60% des allergies alimentaires chez les adolescents et les adultes s'accompagneraient d'allergie au pollen [1].

Face à ces syndromes associés, les batteries de tests, unitaires ou multiples, ont permis d'identifier un certain nombre d'allergènes présentant des réactions croisées IgE entre pollen et aliments d'origine végétale. Ces réactions croisées sont dues à des ressemblances structurales entre les protéines des différentes sources et les épitopes correspondants peuvent donc être reconnus par les mêmes IgE suscitées par l'une ou l'autre source allergénique. La question de la source « primo-sensibilisante » est ainsi souvent posée. Les techniques immunochimiques d'inhibition compétitive peuvent apporter des éléments de réponse en supposant que l'affinité des IgE pour l'allergène de la source primo sensibilisante est plus

forte que pour l'allergène de la source croissante. En absence de réelles mesures d'affinité les conclusions ne peuvent cependant que rarement être données formellement. L'évaluation du nombre d'épitopes IgE reconnus sur les allergènes croissants est une autre façon d'aborder la question ; il est alors nécessaire d'établir les cartes épitopiques respectives. Enfin, une étude rétrospective sur les sensibilisations du patient peut aussi apporter des éléments d'information.

La classification des allergènes en famille de protéines proposées par Radauer et al en 2008 [2] a permis de documenter différentes familles impliquées. Six familles de protéines sont bien caractérisées, voire très bien caractérisées pour 3 d'entre elles: la famille des protéines PR-10 (PR pour *pathogenesis-related* en anglais), dont le prototype est Bet v 1, l'allergène majeur du pollen de bouleau, [3], les profilines [4] et les lipotransférases (LTP: *lipid transfer protein* en anglais) [5]. Les trois autres sont les protéines *thaumatin-like* (TLPs) [6], les iso-flavone réductases (IFR) [7] et les β -1,3 glucanases [8]. Enfin, 3 autres familles mériteraient d'être plus étudiées; ce sont les oléosines pour lesquelles des données existent dans les aliments [9] mais très peu dans les grains de pollen bien que leur présence ait été rapportée, les polygalacturonases qui, pour l'instant, bien que présentes dans les pollens et les aliments d'origine végétale, n'ont été décrites comme allergène croissant que dans la tomate et le pollen du cèdre du Japon [10] et les protéines régulées par la gibbérelline (GRPs), décrites récemment comme allergènes dans certains fruits et dans un seul pollen pour l'instant, le pollen de cyprès [11]. Enfin les résidus oligosaccharides (CCD pour *cross-reactive carbohydrate determinant*), portés par différentes glycoprotéines de plantes, peuvent être aussi à l'origine de réactions croisées pollen/aliment mais ne seront pas développés dans cette revue (voir la revue de Homann *et al.* [12]). Les neuf familles de protéines décrites ci-dessous nous ont semblé les plus pertinentes bien que d'autres familles d'allergènes comme les

protéines liant le calcium [13] ou la chitine [14] pourraient être impliquées dans des réactions croisées.

Les méthodes de l'analyse allergomique (ou immunoprotéomique IgE) associées à la biologie moléculaire pour la production d'allergènes recombinants ont permis d'établir les bases physico-chimiques et structurales des syndromes associés décrits par les cliniciens. Les sources allergéniques sont étudiées après des extractions protéiques adaptées, de façon à disposer du répertoire le plus complet possible des allergènes contenus dans la source. Des techniques immunochimiques d'inhibition compétitive ou par déplétion avec les molécules isolées sont ensuite nécessaires pour bien distinguer une réactivité croisée d'une co-sensibilisation.

Dans le tableau 1, adapté de Werfel et al. [1], sont listées les allergies associées rapportées dans la littérature. Certaines sont plus communément rencontrées et d'autres ne sont pas encore clairement démontrées.

Les principaux syndromes et les familles d'allergènes croissants impliqués sont mentionnés dans le tableau 2 adapté de Popescu et de Pauli et Metz-Favre [15-16]. Il en ressort que les principales molécules présentant des réactivités croisées identifiées sont des allergènes des familles PR10, profiline et LTP dans différents pollens et différents aliments. De façon plus marginale une défensine a été identifiée dans le pollen d'armoise ainsi qu'une protéine de 60kDa homologue de Api g 5, une FAD oxydoréductase du céleri. Le support moléculaire le mieux documenté du syndrome cyprès-pêche est une protéine régulée par la gibbérelline (Snakin/GRP).

LES PROTEINES Bet v 1-LIKE (PR-10)

L'allergie croisée pollen/aliment la plus étudiée est celle qui met en jeu le pollen de bouleau et la pomme. L'allergène du pollen de bouleau impliqué est Bet v 1 et celui de la

pomme Mal d 1. Huit à seize pourcent des européens sont sensibilisés au pollen de bouleau et 9,3 % à la pomme [17]. Bet v 1 et Mal d 1 sont des allergènes majeurs qui appartiennent à la famille des PR-10. Bet v 1 est reconnu par les IgE des sérums de 90% des patients allergiques au pollen de bouleau [18]. Dans les grains de pollen les protéines de la famille de Bet v 1 sont spécifiques de l'ordre de Fagales (Betulaceae et Fagaceae). Plusieurs études ont montré que 70 % des patients présentant une pollinose au bouleau ont développé une allergie à la pomme [19] et/ou à d'autres aliments [20-21]. La réactivité croisée entre Bet v 1 et Mal d 1, étudiée au niveau des cellules T-helper spécifiques de l'allergène, révèle l'existence de 8 épitopes T [22]. Des allergènes de la famille des PR10 existent dans de nombreux fruits tels que Pru p 1 dans la pêche, Pru ar 1 dans l'abricot, Pru av 1 dans la cerise, Fra a 1 dans la fraise, Pyr c 1 dans la poire ou Act d 8 dans le kiwi [20, 23-25] et aussi dans des légumes comme Api g 1 dans le céleri rave ou Dau c 1 (avec seulement 38% d'identité de séquence avec Bet v 1) dans la carotte respectivement ou dans des légumineuses comme le soja (Gly m 4), le haricot mungo (Vig r 1) ou l'arachide (Ara h 8). Comme mentionné plus haut, les homologies de séquences et de structures tertiaires entre ces molécules sont responsables des réactivités croisées [26-28] (Figure 1). On observe souvent chez les patients allergiques à ces protéines alimentaires des syndromes oraux définis par un œdème labial et un prurit bucco pharyngé.

Les protéines PR10 présentent des masses moléculaires (Mr) comprises entre 16 et 18 kDa avec des point isoélectriques (pI) plutôt acides compris entre 4,4 et 6,1. Elles font partie des protéines de défense de la plante et sont détruites par les sucs gastriques et la chaleur si bien que les aliments cuits sont en général bien tolérés par les patients allergiques à ces mêmes aliments crus.

Les PR-10 jouent un rôle dans le transport de stéroïde [29] et un ligand naturel a été décrit, la quercétine-3-O-sophoroside, un flavonoïde considéré comme un puissant anti-oxydant. Cette activité anti-oxydante aurait cependant peu d'influence sur l'allergénicité de

Bet v 1 [30-31]. La capacité de Bet v 1 à interagir avec le fer conduirait à une diminution de son allergénicité [32].

L'immunothérapie allergénique spécifique induite par l'administration d'extrait de pollen de bouleau ou de PR-10 recombinante peut améliorer les symptômes liés à la pomme bien que les résultats soient variables en fonction des doses utilisées et de la voie d'administration, injection ou sublinguale [33]. D'après Incorvaia *et al.*, les succès de l'immunothérapie allergénique spécifique pomme-bouleau sont modestes et l'induction de tolérance par voie orale ou épicutanée mériterait d'être étudiée [34].

Outre les protéines de la famille de Bet v 1 les profilines sont les allergènes les plus impliqués dans les syndromes allergiques pollen/aliments [20].

LES PROFILINES

Les profilines sont des protéines ubiquitaires qui se lient à l'actine. De Mr d'environ 12 à 15 kDa elles expriment de nombreuses isoformes de pIs acides, 4,4-5,5. Elles jouent un rôle au niveau du cytosquelette des cellules dans le monde végétal et animal. Les protéines de la famille des profilines présentent une faible diversité au sein d'un même règne. Elles sont très bien conservées dans les différentes plantes avec 70 à 85 % d'identités de séquences entre elles et des valeurs bien plus faibles avec des profilines non-allergéniques provenant d'autres espèces, dont l'homme [35] (Figure 2). Les profilines sont dénaturées par le chauffage et les enzymes gastriques mais il semble que la profiline du céleri soit résistante à la chaleur [36].

Bet v 2, la profiline du pollen de bouleau, est un allergène mineur dont la fréquence de sensibilisation est en moyenne inférieure à 20% en Europe du nord, par exemple en Scandinavie elle est de 2 à 12 % mais peut être plus importante dans les pays d'Europe centrale et du sud, 20 à 43 % (Tableau 3) [37]. La profiline est un panallergène [38] que l'on trouve dans de nombreux aliments végétaux, comme les fruits (banane, ananas, melon,

tomate, pomme, poire, cerise, litchi, pêche, ...), certains légumes (céleri, courgette, paprika, ...), des légumineuses (arachide, soja, ...) et des fruits à coques comme les noisettes (Cor a 2). Dans certains cas d'allergies croisées pollen/aliment dues aux profilines, outre les pollens de bouleau, des pollens de fléole (Phl p 12), d'armoise (Art v 4), d'ambroisie (Amb a 8) ou de platane (Pla a 3) sont impliqués. En cas de sensibilisation aux profilines le taux d'IgE anti-profiline sont les mêmes quel que soit le pollen étudié, bouleau, graminées, armoise ou ambroisie [39]. Les profilines de pollen de graminées seraient les plus puissants inducteurs de la sensibilisation à ces allergènes [40].

En général les symptômes observés dans les cas d'allergies croisées liées aux profilines sont des syndromes oraux mais des symptômes systémiques graves ont été aussi décrits. Fah *et al* [41] rapportent un cas de réaction anaphylactique chez un patient allergique au pollen d'armoise (*Asteraceae*) et au litchi. Chez des patients polliniques exposés à de fortes concentrations de pollen de graminées, Alvarado *et al* ont mis en évidence des réactions sévères à un aliment (melon, tomate ou orange) à faible dose par des tests cutanés [42]. Les auteurs montrent que les profilines sont en cause dans ces cas de réactions allergiques sévères. La réactivité croisée pollen/aliment correspond donc à un facteur de risque de symptômes sévères dus aux profilines.

LES LIPOTRANSFERASES (LTPs)

Les LTPs font partie des prolamines, elles appartiennent au groupe de protéines de défense des plantes PR-14 [43]. Elles sont considérées *non specific* car elles peuvent transporter de nombreux ligands hydrophobes qui ont un rôle controversé dans leur allergénicité ; soit de diminution de leur digestibilité dans le cas de la noix [44] ou d'augmentation pour le blé et la pêche [45]. Elles sont à l'origine d'allergies alimentaires surtout dans les pays méditerranéens avec un pourcentage de 20 à 30% d'accidents

systemiques sévères [46-47]. Cependant des réactions croisées pollen/aliment semblables ont été aussi décrites dans les pays d'Europe du nord-ouest entre la pariétaire (Par j 2, LTP de pollen de pariétaire) et des fruits (Pru p3 et/ou Mal d 3, LTP de pêche et/ou de pomme respectivement) [48]. De même, une étude comparant une cohorte de patients du Royaume Uni et une autre d'Italie présentant toutes les deux des allergies croisées aux LTPs, montre qu'il n'y aurait pas de différence significative de sensibilisations entre ces 2 populations [49].

Les protéines de cette famille sont cationiques de pI compris entre 8,5 et 10 avec une Mr entre 7 à 14 kDa. Elles sont résistantes à la chaleur et aux enzymes digestives, ce qui pourrait expliquer la possibilité de sensibilisation par les voies digestives. Ce sont des protéines qui ont différents degrés d'identité de séquences entre elles allant de 25 à 67% entre allergènes de différentes espèces de plantes et des identités très élevées, supérieures à 70%, dans des espèces de plantes très proches comme par exemple dans des fruits appartenant à l'espèce des Rosaceae [2] (Figure 3). Elles ont toutes 8 cystéines conservées formant 4 ponts disulfures responsables d'une structure tridimensionnelle compacte [50] avec une poche hydrophobe qui peut héberger des petits ligands hydrophobes [51-52]. Elles ont été aussi mises en évidence dans les grains de pollen d'arbres (pollen d'olivier, Ole e 7 [53-54] et de platane, Pla a 3), d'herbacées (pollen d'armoise, Art v 3, d'ambroisie, Amb a 6 et de pariétaire, Par j 1 et 2) et aussi dans les Brassicaceae (*Arabidopsis*) [55] mais pas dans le pollen de graminées. Dans les fruits ces protéines de défense, sont localisées plutôt dans la peau que dans la pulpe comme pour la pêche (Pru p 3) ou la pomme (Mal d 3) [56-57]. Une LTP a été aussi décrite en 2005 comme allergène dans les agrumes, dans l'orange (Cit s 3) et le citron (Cit l 3) [58] mais Pru p 3 est considéré comme un prototype pour la sensibilisation aux LTP de fruit.

La LTP du pollen d'armoise (Art v 3) croise avec les LTP de pêche, de pomme et de châtaigne [57, 59] et des tests de provocations nasales montrent que des symptômes peuvent

être déclenchés soit par Art v3 soit Pru p 3 [60]. La sensibilisation aux 2 types de LTP est cependant modulée par la localisation géographique entraînant des variations d'exposition aux aéroallergènes et les habitudes alimentaires [61]. La LTP d'armoise a aussi été impliquée dans un syndrome armoise-moutarde [62].

L'implication de LTP dans le syndrome cyprès-pêche a aussi été évoquée; tout d'abord dans un travail sur le pollen du cèdre du Japon bien que les identités de séquence entre les deux LTP décrites, CJP-8 du pollen et Pru p 3 de la pêche se soient révélées très faibles [63] et ensuite dans un travail sur le pollen du cyprès d'Arizona bien que les expériences d'inhibition avec la LTP de pêche, naturelle et pas recombinante, soient peu convaincantes [64].

De nombreuses réactivités croisées ont été observées avec le pollen de platane et des aliments d'origine végétale (fruits, légumineuses, fruit à coque, ...) [65] et c'est la LTP de pollen de platane Pla a 3 et les LTP d'aliments qui ont principalement été mis en cause dans ces syndromes associés [66].

Il semblerait que les LTPs de pariétaire, Par j 1 et 2, ne soient pas impliquées dans des réactions croisées pollen/aliment [67] bien que récemment Ciprandi *et al.* [68] ont montré que chez des enfants allergiques au pollen de pariétaire et sensibilisés à Pru p 3, 75 % avaient des symptômes lors d'ingestion de nourriture contenant des LTPs. Enfin, sur 23 077 patients Italiens présentant une positivité IgE à au moins un allergène de la puce ISAC, la LTP de pollen ayant la plus forte prévalence (20 à 26%) est celle de pariétaire, Par j 1/2, et la première LTP d'origine alimentaire est Pru p 3 avec 10% de prévalence [69].

LES PROTEINES *THAUMATIN-LIKE* (TLPs)

Les protéines *thaumatin-like* (TLPs) sont des protéines de défense des plantes de la famille des PR-5 ayant une activité antifongique [43]. Ce sont des protéines de Mr comprises

entre 20 et 30 kDa et de pI variables, soit acide soit basique. Elles ont 8 ponts disulfures intramoléculaires qui leur confèrent une structure tridimensionnelle très stable qui les rend résistantes à la chaleur, aux enzymes digestives et expliquerait leur persistance dans les produits manufacturés. Ce sont des protéines au goût sucré et elles sont, de ce fait, utilisées dans l'alimentation humaine et la pharmacologie comme édulcorant et exhausteur de goût [70].

Ces protéines sont glycosylées mais les résidus oligossacharidiques ne semblent pas ou peu contribuer à leur allergénicité bien que ces structures puissent être parfois à l'origine de réactions croisées [71]. Elles sont synthétisées en abondance en réponse à un stress biotique ou abiotique telle que la pollution [72 , 73]. Elles correspondent au groupe 3 des allergènes mineurs de pollen des Cupressaceae, Jun a 3 [74], Cry j 3 [75], Cup a 3 [72] et Cup s 3 [76] qui sont reconnus par moins de 30% des patients ayant une pollinose à ces arbres. Ces protéines sont aussi présentes en tant qu'allergènes dans les grains de pollen de platane [66], de bouleau [6], d'armoise [77] et dans un pollen considéré comme peu allergisant, le pollen d'ortie [78]. Ces allergènes peuvent être responsables de réactions croisées entre ces pollen et des fruits [6, 77]. Elles ont été identifiées comme étant responsables d'allergie alimentaires pour de nombreux fruits comme la pêche (Pru p 2), la pomme (Mal d 2), la poire (Pyr pv 2), la prune (Pru d 2), la cerise (Pru av 2), la banane (Mus a 4), le kiwi, (Act d 2) , le raisin (Vit v TLP), le melon (Cuc TLP) et l'amande (Pru du 2) [71, 77]. Une TLP, Ole e 13, a été décrite dans l'olive [79] et une étude structurale de la famille des TLP avec arbre phylogénétique, modélisation structurale, prédiction épitopique et activité enzymatique, a permis d'analyser en détail les possibilités de réactivités croisées qui pourrait expliquer différents syndromes pollen-aliments [80].

LES ISOFLAVONES REDUCTASES (IFRs)

Les protéines de la famille des isoflavone réductases sont des protéines de défense des plantes impliquées dans la biosynthèse de peptides antibiotiques de la plante, les phytoalexines. Ces protéines ont une Mr de 34 à 37 kDa et des pI plutôt acides de 4,5 à 6,7. L'allergène Bet v 6, allergène mineur du pollen de bouleau a été cloné et séquencé. C'est une phenylcoumaran benzylique ether réductase présentant de fortes homologues de séquences et de structure avec des IFRs de fruits comme la poire (Pyr c 5), de légumes telle que la carotte (Dau c 5) ou de fruits à coque comme la noisette (Cor a 6) [7, 81-82]. Des réactivités croisées ont été mise en évidence entre Bet v 6 et des IFR dans la pomme, l'orange, le kaki et le litchi. [24]. De plus, un allergène de cette famille de protéine a été cloné et séquencé dans les pollen d'Oleaceae, Ole e 12 dans l'olivier et Fra e 12 dans le frêne [83 , 84]. La prévalence de la sensibilisation à cet allergène est de 4-10% chez les patients souffrant de pollinose à l'olivier alors qu'elle est de 33% chez les patients allergiques au pollen d'olivier et à la pêche [83].

LES β -1,3-GLUCANASES

Les β -1,3- glucanases (ou Glucan endo- β -1,3 D-glucosidases) sont des glycoprotéines de défense des plantes de la famille des PR-2 [43] de Mr comprise entre 34 et 37 kDa et de pI acide compris entre 4,8 et 5,5. Ce sont des enzymes dégradant les β -1,3-glucanes tel que le calose. Des allergènes de cette famille de protéines ont été mis en évidence dans le pollen d'olivier, Ole e 9 et celui de frêne, Fra e 9 [84 , 85]. Ole e 9 est un allergène dont la prévalence dépend fortement de l'aire géographique de sensibilisation. Dans les régions où les comptes polliniques peuvent atteindre plus de 5000 grains par m³ d'air (par exemple, Jaén en Andalousie) la prévalence de Ole e 9 peut atteindre entre 50 à 60 % de la population allergique [86] alors qu'elle n'est que de 10% à Madrid par exemple où le nombre de grains de pollen d'olivier est plus faible.

Par des tests d'inhibitions *in vitro* des réactions croisées ont été détectées entre Ole e 9 et des extraits de tomate, de banane, de poivron, de pomme de terre et de latex [87]. L'allergène appartenant à cette famille de protéine dans la banane est Mus a 5 qui sensibilise 74% des patients allergiques à ce fruit [88]. Dans le latex il s'agit de la glycoprotéine Hev b 2 à la base de réactivités croisées avec les fruits [89] et les β -1,3-glucanases allergéniques du poivron, de la pomme de terre et la tomate ne sont pas répertoriées dans la banque de données de l'IUIS. Ces réactions croisées doivent encore être confirmées par des observations cliniques. Outre le pollen d'olivier, des β -1,3-glucanases seraient aussi présentes dans le pollen de bouleau [87] et du robinier [90].

LES OLEOSINES

Dans les différentes espèces végétales, les oléosines sont des protéines non glycosylées qui ont un domaine central hydrophobe très conservé de 72 acides aminés qui permet leur intégration dans les corps lipidiques, les oléosomes, des graines et des grains de pollen. Les parties N et C terminales, hydrophiles, sont très variables d'une espèce de plante à l'autre, leur conférant des Mr différentes. Ce sont des petites protéines cationiques de 15 à 25 kDa de taille et de pI autour de 10, difficiles à manipuler car l'extraction nécessite différentes étapes incluant des détergents et l'utilisation de solvants organiques. Les oléosines de graines de plantes oléagineuses ont été principalement étudiées. Quatre oléosines sont décrites comme allergènes dans l'arachide, Ara h 10, 11, 14 et 15. Elles constitueraient des marqueurs de sévérité de la sensibilisation à cette légumineuse [91]. Deux oléosines allergéniques ont été aussi rapportées dans la noisette, Cor a 8 et Cor a 9 [92, 93] et dans la graine de sésame, Ses i 4 et Ses i 5 [94]. Les oléosines de pollen ont été étudiées et Kim et al ont mis en évidence la présence de nombreux gènes codant des oléosines dans le pollen d'*Arabidopsis thaliana* [95]. Dans le colza (famille des Brassicacées), la biogenèse des oléosines de pollen a été étudiée.

On les trouve tout d'abord au niveau du tapetum qui correspond aux cellules nourricières des anthères florales et finissent par se retrouver à la surface du pollen [96]. Le pollen de lys, connu pour contenir au moins 3 allergènes (PR10, profiline et polygalacturonase), a aussi fait l'objet d'étude et Jiang *et al.* ont mis en évidence une oléosine aux caractéristiques particulières, différentes des oléosines de graines [97]. Cependant l'allergénicité de ces oléosines n'a pas été étudiée. Plus récemment, des oléosines dans le pollen de pin ont été caractérisées et de fortes homologues de séquences et de structure ont été décrites avec les oléosines extraites de pignon de pin [98]. Les auteurs n'ont pas été plus loin dans leur étude et n'ont, en particulier pas décrit de réactivités croisées IgE. Notons que le pollen de pin est réputé pour être faiblement allergisant.

Une étude sur la sensibilisation aux graines et au pollen de colza (*Brassica napus*) a conduit à la mise en évidence chez des patients allergiques à la graine de moutarde (famille des Brassicacées) une sensibilisation à des protéines de 18-20 kDa extraites de pollen de colza uniquement dans des conditions drastiques de détergent [99]. Des réactivités IgE vis-à-vis d'oléosines purifiées sont retrouvées chez ces même patients et des anticorps de lapin spécifiquement dirigés contre des oléosines étaient capable de reconnaître une protéine de 18-20 kDa dans le pollen de colza (figure 4). Ces résultats suggèrent fortement, chez ces patients, une sensibilisation aux oléosines de pollen de Brassicacées qui pourrait croiser avec leur sensibilisation à la moutarde. Des réactivités aux graines de colza ont pu être observées mais la réactivité aux graines de moutarde n'a pas été étudiée.

LES POLYGALACTURONASES

Les polygalacturonases sont des enzymes de plantes appartenant à la famille 28 des glycosyles hydrolases. Elles hydrolysent l'acide galacturonique, un composant de la paroi des cellules végétales. Elles sont présentes dans les grains de pollen où elles participent à la

croissance du tube pollinique et dans les fruits où elles interviennent dans la maturation. Ce sont des protéines de Mr comprises entre 40 et 60 kDa allergéniques dans les grains de pollen de graminées céréalières et fourragères où elles constituent le groupe 13 (ex:Phl p 13, Cyn d 13, Zea m 13, ...) [100], d'arbres comme le platane (Pla a 2) [101 , 102] ou comme les Cupressacées (groupe 2 : Cha o 2, Cry j 2, Cup s 2, Cup a 2) [103-105] ou l'olivier (Ole e 14) [106], d'herbacées telle que la soude brulée (*Salsola Kali*, Sal k 6) [107] et de fruits comme la papaye (Cari p 1, pulpe et peau) [108] ou la tomate (Sola l PG). Une réaction croisée entre Cry j 2, la polygalacturonase du pollen du cèdre du Japon et la polygalacturonase de tomate a été décrite [10] bien que Cry j 2 ne présente que 21,8% d'identité de séquence avec la polygalacturonase de tomate. Une immunothérapie allergénique spécifique menée avec un extrait de pollen du cèdre du Japon chez 23 enfants également sensibilisés à la tomate a induit un certain degré de tolérance à l'ingestion ultérieure de tomate [109]. Cette réactivité croisée a été étendue récemment à une autre espèce de Cupressaceae, le genévrier (*Juniperus ashei*) avec, outre la tomate, la banane et la pomme [110]. Enfin une polygalacturonase allergénique récemment décrite dans la papaye Cari p 1 croise avec cette même protéine présente dans le pollen de papaye [108]. Les auteurs n'ont pas recherché de réactivités croisées avec d'autres pollen.

LES PROTEINES REGULEES PAR LA GIBBERELLINE (Snakin/GRP)

Le premier allergène de la famille des snakin/GRP , Pru p 7, a été décrit dans la pêche par une équipe italienne [111-112]. Sa mise en évidence a ensuite été confirmée par une équipe japonaise [113] qui a, par la suite, montré l'existence d'un allergène à 100% identique, Pru m 7, dans l'abricot japonais [114] qui est un aliment traditionnel très populaire au Japon qui se consomme sous forme macérée dans du sel, l'umeboshi. L'umeboshi est habituellement mangé avec du riz. Placé au centre d'un lit de riz blanc il reproduit le drapeau du Japon et

infusé dans un bol de thé vert, c'est un remède contre les lendemains de fêtes arrosées. L'équipe japonaise a aussi décrit une troisième GRP dans l'orange, Cits 7 [115]. Entre temps l'équipe italienne avait révélé l'existence d'une quatrième GRP allergénique dans la grenade, Pun g 7 [116].

L'assignation d'un allergène de pollen de cyprès décrit en 2010 [117] à la famille des GRP a été mentionnée une première fois en 2017 dans une revue sur la pollinose au cyprès [118] et l'article scientifique princeps, dans lequel des réactivités croisées avec d'autres GRP étaient rapportées, est daté de 2018 [11]. L'allergène, BP14, présent dans toutes les espèces de cyprès est, comme les GRP de fruit, non glycosylé, cationique avec une Mr apparente de 14kDa en SDS-PAGE en conditions non réductrices. Ses épitopes IgE, comme pour les GRP de fruits, sont résistants à la chaleur et conformationnels (détruits après réduction des ponts disulfures) [119-120]. Pru p 7, GRP de pêche, et BP14, GRP de pollen de cyprès, présentent des réactivités croisées [121-122] qui expliquent par conséquent le syndrome cyprès-pêche décrit en 2006 [123] et le syndrome cyprès-agrumes décrit en 2015 [124] car, comme les GRP de fruits [111, 114-115, 125-126], BP14 induit l'activation des basophiles de patient allergique au pollen de cyprès et à la pêche [127]. Les symptômes se traduisent classiquement par des syndromes oraux, prurit et angio-œdème lors de l'ingestion du fruit incriminé, en plus de ceux liés à la pollinose lors de l'inhalation du pollen de cyprès, mais, associé à des cofacteurs tels que l'activité physique ou la prise d'anti-inflammatoire non stéroïdien, les symptômes peuvent être plus importants, jusqu'au choc anaphylactique [126, 128].

Comme mentionné dans l'article sur la pollinose au cyprès dans ce même numéro, les gibbérellines constituent une famille d'hormones végétales diterpéniques tétracycliques qui contrôlent l'expression de nombreuses protéines impliquées dans différentes voies métaboliques de la plante [129]. Elles sont produites en réponse à un stress biotique (parasite, virus,...) et/ou abiotique (sécheresse, température, ...) [130] et une faible augmentation de

température suffit à augmenter leur activité. Elles sont utilisées dans l'industrie agro-alimentaire. Expérimentalement leur inoculation dans divers végétaux provoque une exaltation de la croissance du fruit, mais pas des racines. Commercialement, les gibbérellines sont employées pour, par exemple, faire grossir les grains de raisin sans pépin, retarder la maturité des agrumes, obtenir davantage de malt pour la production de bière ou plus de saccharose dans la canne à sucre [131]. Dans une étude protéomique sur le riz traité par la gibbérelline, 42% des protéines modifiées par le traitement correspondent à des familles de protéines comportant des allergènes [132]. Toutes ne sont cependant pas des petites protéines cationiques. Ces dernières correspondent à une sous-catégorie de GRP: les snakines.

Les snakin/GRP, auxquelles appartiennent les 5 allergènes décrits jusqu'à présent, ont des propriétés anti-microbiennes et anti-fongiques et des particularités structurales. Elles comportent trois domaines: un peptide signal, une partie variable en taille et en séquences et une partie C-terminale constante. Les 12 cystéines caractéristiques de cette famille de protéine forment 6 ponts disulfures qui lui impriment une conformation très repliée et rigide [133]. Cette conformation ainsi que la distribution des patches hydrophiles et hydrophobes et l'existence d'une crevasse susceptible d'accueillir un ligand (Poncet et Sénéchal, résultats non publiés) peuvent expliquer les M_r apparentes surévaluées qu'on peut observer lors d'une migration en électrophorèse de type SDS-PAGE. Ce phénomène est bien connu des biochimistes. Les masses moléculaires réelles de Pru p 7, Cit s 7 et Pung7 sont de 7 kDa. BP14, analysée en centrifugation analytique, s'est révélée être un monomère de 8 kDa et une analyse en dichroïsme circulaire montre des structures secondaires identiques à Pru p 7 et à la snakine, GRP de pêche et de pomme de terre respectivement (résultats non publiés). Enfin, la purification de BP14 a permis de déterminer une séquence N-terminale. Ces données sur BP14 confirment les résultats de Tuppo et al. [134]. Les auteurs ont isolé une GRP dans un extrait de pollen de cyprès de Provence (*Cupressus sempervirens*), la cypmaclein, protéine

basique ayant une Mr de 6,82 kDa. Comme pour BP14, la cypmacléine présente une Mr apparente plus élevée en SDS-PAGE en conditions réductrices, environ 10 kDa pour BP14 [11] et 9,5 kDa pour la cypmacléine [134].

Une analyse de type BLAST avec le peptide déterminé par spectrométrie de masse dans BP14 permet de répertorier dans des banques de données de nombreuses protéines apparentées dans des fruits, des arbres et des plantes présentant des identités de séquences avec Pru p 7 de 82 à 100% (Tableau 4). Ces espèces constituent autant de candidats à tester. Dans un travail sur les allergènes du pollen d'ortie, une sensibilisation à une protéine cationique de faible masse a été mise en évidence chez deux patients allergiques à ce pollen. L'un des deux patients avait fait un choc anaphylactique après avoir mangé de la soupe d'ortie. La protéine n'a pas pu être identifiée par spectrométrie de masse [78]. De même une protéine cationique de faible masse s'est révélée être sensibilisante dans le pollen de pin d'Alep (Poncet et Sénéchal, résultats non publiés). Notons que ces deux derniers pollen sont connus pour être peu allergisants. Les résultats sont présentés dans la figure 5 par comparaison avec le pollen de cyprès. Des expériences préliminaires, chez des patients allergiques au pollen de cyprès, de comparaison de réactivités vis-à-vis de Pru p 7, Snakin-1, Cit s 7 ou Pun g 7 recombinants montrent des spécificités fines de réactivités IgE n'aboutissant pas systématiquement à des réactivités croisées malgré les forts pourcentages d'identité de séquences. La structure tridimensionnelle rigide des snakin/GRP, à cause de leurs 6 ponts disulfures sur une petite protéine (63 acides aminés), en font des protéines aux épitopes IgE très sensibles aux mutations ponctuelles.

De nombreuses questions sur les GRP restent en suspens. Outre le pollen de cyprès, existe-t-il des GRP allergéniques dans d'autres pollen ? Des résultats intéressants sur deux pollen différents mériteraient d'être approfondis (figure 5). Quelle est la séquence complète de BP14 ? BP14 semble être au centre de différentes allergies croisées avec les fruits (pêche,

agrumes, ...), pourquoi, quels sont ses épitopes IgE ? Dans les syndromes pollen/aliment, il semble exister un consensus sur une primo sensibilisation au pollen puis aux fruits, qu'en est-il vraiment pour le syndrome cyprès/pêche? La réactivité croisée se retrouve dans des régions peuplées de *Cupressus sempervirens* [125] qui est l'espèce de cyprès exprimant la plus grande quantité de BP14, quid des régions exposées à d'autres variétés de cyprès, *Hesperocyparis arizonica*, *Cryptomeria japonica* au Japon, *Juniperus ashei* aux Etats-Unis, ...? L'engagement du récepteur MRGPRX2, présent sur les mastocytes, par des ligands tels que des sécrétagogues et des petites protéines cationiques active le mastocyte et provoque sa dégranulation [135]. Les GRP et d'autres petites protéines cationiques allergéniques (LTP, lysozyme, composants du venin d'hyménoptères, oléosines, certaines défensines...) ont-elles ces propriétés ? Un signal allergique IgE indépendant se surajouterait alors au signal IgE dépendant et augmenterait la réponse allergique.

CONCLUSION

Les syndromes liés aux allergies croisées pollen/aliment sont en augmentation [1]. Parmi les quelques familles de protéines impliquées dans les réactions croisées citées dans cette revue, la plupart ont des activités de défense de la plante (entre autre PR protéines). Elles sont induites chez les plantes dans des conditions de stress biotique, telles que des infections microbiennes, virales, fongiques ou des agressions par des insectes ou des adventices et abiotique comme une exposition à des produits chimiques, des blessures, la sécheresse, la salinité, le changement climatique ou la pollution atmosphérique. Grains de pollen et plantes comestibles sont donc soumis à ces mêmes agressions.

Dans le cas des GRP, la gibbérelline GA3 est commercialisée pour être vaporisée sur des cultures de plantes au niveau foliaire, floral ou sur les fruits pour favoriser la maturation de la plante et du fruit (raisin, tomate, pêche, pomme,...) [136] et aussi pour rendre ces fruits

plus présentables aux consommateurs. Ces pratiques pourraient conduire à la surexpression des GRP. Il n'existe pas d'étude à l'heure actuelle des effets de la pollution atmosphérique sur le taux de gibbérelline mais on sait que les taux de Bet v 1 ou de Pla a 2 ou des TLP de pollen de Cupressacées sont augmentés par la pollution atmosphérique [137]. De même, la production de phytoalexin, antibiotique endogène de la plante, nécessitant des isoflavone réductases est augmentée en présence d'ozone [138].

De plus les procédés industriels introduits dans la chaîne agro-alimentaire ont conduit à susciter des interrogations sur les possibilités d'augmentation de sensibilisations [139, 140 , 141 , 142].

Des études récentes indiquent que les légumes produits dans des conditions biologiques ont une plus grande valeur nutritive que ces mêmes légumes cultivés dans des conditions conventionnelles. Une étude menée sur 3 années du potentiel allergénique de 5 cultivars de tomates cultivés dans ces 2 conditions a montré des teneurs en allergènes de la famille des PR, plus élevées dans les tomates cultivées dans des conditions biologiques que celles cultivées dans les conditions conventionnelles. Cette teneur plus élevée peut-être expliquée par le fait que ces plantes ont à se défendre par elles-mêmes face aux stress biotiques et abiotiques sans l'aide de pesticides ni d'engrais [143]. Il existe cependant peu d'étude de ce type qui n'est peut-être pas généralisable.

Sur les 151 familles de protéines décrites comme étant allergéniques seules certaines d'entre elles contiennent des allergènes croissants et parmi ces familles de protéines tous les membres de la famille ne donnent pas des réactions croisées. Ces réactions croisées sont observées avec parfois un faible pourcentage d'identité de séquences peptidiques (38% entre Dau c 1 de la carotte et Bet v 1 du pollen de bouleau ou 21,8% entre la polygalacturonase de tomate et celle de pollen du cèdre du Japon) mais l'inverse est parfois observé, une forte identité de séquence ne provoque pas de réaction croisée (cas des GRP, Poncet et Sénéchal,

résultats non publiés). Les réactions croisées reposeraient donc sur des éléments structuraux de la chaîne polypeptidique qui correspondent à des domaines suffisants pour inclure un/des épitope(s) IgE. Les mécanismes de la sensibilisation allergique conduisant à la sélection d'un ou plusieurs clones de cellules B et T restent encore inconnus et des mécanismes régulateurs associés d'une part à la commutation isotypique IgE et d'autre part à l'activation ou l'inhibition des différents acteurs moléculaire et cellulaire viennent se surajouter pour finalement aboutir à la réponse allergique symptomatique.

DECLARATION DE LIENS D'INTERETS :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

LEGENDES DES FIGURES

Figure 1 : Structures tri-dimensionnelles de Bet v 1, allergène majeur du pollen de bouleau, et des allergènes alimentaires homologues : Api g 1 (céleri) et Pru av 1 (cerise). Ces structures comportent des hélices alpha et des feuillets beta responsables des réactivités IgE croisées. (D'après Hauser et al : [38])

Figure 2 : Arbre phylogénétique (d'après Radauer et al., [35]) montrant les relations de parenté entre différentes profilines. L'ellipse pointillée correspond aux profilines allergéniques de plantes pour lesquelles au moins 60% d'identité de séquence a été calculée.

Figure 3: Arbre phylogénétique montrant les relations de parenté entre différentes prolamines dont les LTP, les albumines 2S et des inhibiteurs bi fonctionnels. Les longueurs de branches entre deux protéines sont proportionnelles à la divergence des séquences (d'après Radauer et al., [2]).

Figure 4 : Immunoréactivités IgE anti oléosines de patients allergiques. Des oléosines extraites de graines d'*Arabidopsis thaliana* (1), des protéines de pollen de colza extrait en H₂O

(2) ou en CHAPS, considéré comme un détergent doux (3), ou en SDS, considéré comme un détergent puissant (4) sont séparées par électrophorèse (SDS-PAGE) et transférées sur des membranes de nitrocellulose. Les blots sont ensuite incubés avec (A) du sérum de lapin immun anti-oléosine révélés avec des anticorps anti-IgG de lapin ou (B) deux sérums de patients allergiques. Patient 1 : allergique à la graine de moutarde (plante de la même famille que le colza, Brassicaceae). Patient 2 : allergique au pollen de bouleau, d'olivier et de noisetier. Les blots sont ensuite révélés avec des anticorps anti-IgE humain. La position des oléosines à 18-20 kDa est indiquée par les flèches rouges.

Figure 5 : Petites protéines cationiques sensibilisantes dans les pollen de cyprès, d'ortie et de pin. Les protéines totales extraites de : A : pollen de cyprès de Provence (*Cupressus sempervirens*) (Avignon, France), C : pollen d'ortie (*Urtica dioïca*) (ALK-Abello) ou E : pollen de pin (*Pinus halepensis*) provenant d'un site rural de Djelfa (Algérie) ont été séparées par électrophorèse bidimensionnelle (2D) et colorées au nitrate d'argent (A, C et E). L'immunoréactivité IgE de patients allergiques aux pollen respectifs est évaluée par immunoempreinte sur membrane de nitrocellulose (B, D, F et G). Une analyse en 2D classique a été réalisée pour les pollen de cyprès et d'ortie et une analyse dite « 2 x 1D inverse » a été utilisée pour le pollen de pin. Quatre patients diagnostiqués allergiques au pollen de pin ont été testés (1, 2, 3 et 4). Les patients 3 et 4 reconnaissent une protéine de faible masse et l'analyse en IEF de cette protéine permet de révéler son caractère cationique. Les patients 5 et 6 sont des contrôles expérimentaux permettant d'identifier les profilines qui ont une masse de 14kDa et des points isoélectriques acides. IEF : Iso electro focalisation.

REFERENCES

1. Werfel, T., Asero, R., Ballmer-Weber, B., Beyer, K., Enrique, E., Knulst, A., Mari, A., Muraro, A., Ollert, M., Poulsen, L., Vieths, S., Worm, M. & Hoffmann-Sommergruber, K. (2015) Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens, *Allergy* **70**, 1079-90.
2. Radauer, C., Bublin, M., Wagner, S., Mari, A. & Breiteneder, H. (2008) Allergens are distributed into few protein families and possess a restricted number of biochemical functions, *J Allergy Clin Immunol.* **121**, 847-52 e7.
3. Midoro-Horiuti, T., Brooks, E. G. & Goldblum, R. M. (2001) Pathogenesis-related proteins of plants as allergens, *Ann Allergy Asthma Immunol.* **87**, 261-71.
4. Kapingidza, A. B., Pye, S. E., Hyduke, N., Dolamore, C., Pote, S., Schlachter, C. R., Commings, S. P., Kowal, K. & Chruszcz, M. (2019) Comparative structural and thermal stability studies of Cuc m 2.0101, Art v 4.0101 and other allergenic profilins, *Mol Immunol.* **114**, 19-29.
5. Salcedo, G., Sanchez-Monge, R., Diaz-Perales, A., Garcia-Casado, G. & Barber, D. (2004) Plant non-specific lipid transfer proteins as food and pollen allergens, *Clin Exp Allergy.* **34**, 1336-41.
6. Breiteneder, H. (2004) Thaumatin-like proteins -- a new family of pollen and fruit allergens, *Allergy.* **59**, 479-81.
7. Karamloo, F., Wangorsch, A., Kasahara, H., Davin, L. B., Hausteiner, D., Lewis, N. G. & Vieths, S. (2001) Phenylcoumaran benzylic ether and isoflavonoid reductases are a new class of cross-reactive allergens in birch pollen, fruits and vegetables, *Eur J Biochem.* **268**, 5310-20.
8. Torres, M., Palomares, O., Quiralte, J., Pauli, G., Rodriguez, R. & Villalba, M. (2015) An Enzymatically Active beta-1,3-Glucanase from Ash Pollen with Allergenic Properties: A Particular Member in the Oleaceae Family, *PLoS One.* **10**, e0133066.
9. Jappe, U. & Schwager, C. (2017) Relevance of Lipophilic Allergens in Food Allergy Diagnosis, *Curr Allergy Asthma Rep.* **17**, 61.
10. Kondo, Y., Tokuda, R., Urisu, A. & Matsuda, T. (2002) Assessment of cross-reactivity between Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen and tomato fruit extracts by RAST inhibition and immunoblot inhibition, *Clin Exp Allergy.* **32**, 590-4.
11. Sénéchal, H., Santrucek, J., Melcova, M., Svoboda, P., Zidkova, J., Charpin, D., Guilloux, L., Shahali, Y., Selva, M.-A., Couderc, R., Aizawa, T. & Poncet, P. (2018) A new allergen family involved in pollen food associated syndrome: snakin/gibberellin regulated proteins *J Allergy Clin Immunol.* **141**, 411-4.
12. Homann, A., Schramm, G. & Jappe, U. (2017) Glycans and glycan-specific IgE in clinical and molecular allergology: Sensitization, diagnostics, and clinical symptoms, *J Allergy Clin Immunol.* **140**, 356-368.
13. Weber, R. W. (2007) Cross-reactivity of pollen allergens: impact on allergen immunotherapy, *Ann Allergy Asthma Immunol.* **99**, 203-11; quiz 212-3, 231.
14. Patel, S. & Goyal, A. (2017) Chitin and chitinase: Role in pathogenicity, allergenicity and health, *Int J Biol Macromol.* **97**, 331-338.
15. Popescu, F. D. (2015) Cross-reactivity between aeroallergens and food allergens, *World J Methodol.* **5**, 31-50.
16. Pauli, G. & Metz-Favre, C. (2013) Cross reactions between pollens and vegetable food allergens, *Revue des Maladies Respiratoires.* **30**, 328-37.
17. Biedermann, T., Winther, L., Till, S. J., Panzner, P., Knulst, A. & Valovirta, E. (2019) Birch pollen allergy in Europe, *Allergy.* **74**, 1237-1248.
18. Geroldinger-Simic, M., Zelniker, T., Aberer, W., Ebner, C., Egger, C., Greiderer, A., Prem, N., Lidholm, J., Ballmer-Weber, B. K., Vieths, S. & Bohle, B. (2011) Birch pollen-related food allergy: clinical aspects and the role of allergen-specific IgE and IgG4 antibodies, *J Allergy Clin Immunol.* **127**, 616-22 e1.

19. Ebner, C., Birkner, T., Valenta, R., Rumpold, H., Breitenbach, M., Scheiner, O. & Kraft, D. (1991) Common epitopes of birch pollen and apples--studies by western and northern blot, *J Allergy Clin Immunol.* **88**, 588-94.
20. Vieths, S., Scheurer, S. & Ballmer-Weber, B. (2002) Current understanding of cross-reactivity of food allergens and pollen, *Ann N Y Acad Sci.* **964**, 47-68.
21. Asero, R., Massironi, F. & Velati, C. (1996) Detection of prognostic factors for oral allergy syndrome in patients with birch pollen hypersensitivity, *J Allergy Clin Immunol.* **97**, 611-6.
22. Fritsch, R., Bohle, B., Vollmann, U., Wiedermann, U., Jahn-Schmid, B., Krebitz, M., Breiteneder, H., Kraft, D. & Ebner, C. (1998) Bet v 1, the major birch pollen allergen, and Mal d 1, the major apple allergen, cross-react at the level of allergen-specific T helper cells, *J Allergy Clin Immunol.* **102**, 679-86.
23. Kim, J. H., Kim, S. H., Park, H. W., Cho, S. H. & Chang, Y. S. (2018) Oral Allergy Syndrome in Birch Pollen-Sensitized Patients from a Korean University Hospital, *J Korean Med Sci.* **33**, e218.
24. Karamloo, F., Scheurer, S., Wangorsch, A., May, S., Haustein, D. & Vieths, S. (2001) Pyr c 1, the major allergen from pear (*Pyrus communis*), is a new member of the Bet v 1 allergen family, *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* **756**, 281-93.
25. Yagami, A. & Ebisawa, M. (2019) New findings, pathophysiology, and antigen analysis in pollen-food allergy syndrome, *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* **19**, 218-223.
26. Bohle, B. (2006) T-cell epitopes of food allergens, *Clin Rev Allergy Immunol.* **30**, 97-108.
27. Bohle, B. (2007) The impact of pollen-related food allergens on pollen allergy, *Allergy.* **62**, 3-10.
28. Oberhuber, C., Bulley, S. M., Ballmer-Weber, B. K., Bublin, M., Gaier, S., DeWitt, A. M., Briza, P., Hofstetter, G., Lidholm, J., Vieths, S. & Hoffmann-Sommergruber, K. (2008) Characterization of Bet v 1-related allergens from kiwifruit relevant for patients with combined kiwifruit and birch pollen allergy, *Mol Nutr Food Res.* **52 Suppl 2**, S230-40.
29. Radauer, C., Lackner, P. & Breiteneder, H. (2008) The Bet v 1 fold: an ancient, versatile scaffold for binding of large, hydrophobic ligands, *BMC Evol Biol.* **8**, 286.
30. Seutter von Loetzen, C., Hoffmann, T., Hartl, M. J., Schweimer, K., Schwab, W., Rosch, P. & Hartl-Spiegelhauer, O. (2014) Secret of the major birch pollen allergen Bet v 1: identification of the physiological ligand, *Biochem J.* **457**, 379-90.
31. Seutter von Loetzen, C., Jacob, T., Hartl-Spiegelhauer, O., Vogel, L., Schiller, D., Sporlein-Guttler, C., Schobert, R., Vieths, S., Hartl, M. J. & Rosch, P. (2015) Ligand Recognition of the Major Birch Pollen Allergen Bet v 1 is Isoform Dependent, *PLoS One.* **10**, e0128677.
32. Roth-Walter, F., Gomez-Casado, C., Pacios, L. F., Mothes-Luksch, N., Roth, G. A., Singer, J., Diaz-Perales, A. & Jensen-Jarolim, E. (2014) Bet v 1 from birch pollen is a lipocalin-like protein acting as allergen only when devoid of iron by promoting Th2 lymphocytes, *J Biol Chem.* **289**, 17416-21.
33. Asero, R. (2015) Is There a Role for Birch Pollen Immunotherapy on Concomitant Food Allergy?, *Curr Treat Options Allergy.* **2**, 83-9.
34. Incorvaia, C., Ridolo, E., Mauro, M., Russello, M. & Pastorello, E. (2017) Allergen immunotherapy for birch-apple syndrome: what do we know?, *Immunotherapy.* **9**, 1271-1278.
35. Radauer, C. & Breiteneder, H. (2006) Pollen allergens are restricted to few protein families and show distinct patterns of species distribution, *J Allergy Clin Immunol.* **117**, 141-7.
36. Jankiewicz, A., Aulepp, H., Baltes, W., Bogl, K. W., Dehne, L. I., Zuberbier, T. & Vieths, S. (1996) Allergic sensitization to native and heated celery root in pollen-sensitive patients investigated by skin test and IgE binding, *Int Arch Allergy Immunol.* **111**, 268-78.
37. Movérare, R., Westritschnig, K., Svensson, M., Hayek, B., Bende, M., Pauli, G., Sorva, R., Haahtela, T., Valenta, R. & Elfman, L. (2002) Different IgE reactivity profiles in birch pollen-sensitive patients from six European populations revealed by recombinant allergens: an imprint of local sensitization, *Int Arch Allergy Immunol.* **128**, 325-35.
38. Hauser, M., Roulias, A., Ferreira, F. & Egger, M. (2010) Panallergens and their impact on the allergic patient, *Allergy Asthma Clin Immunol.* **6**, 1-14.

39. Valenta, R., Duchene, M., Ebner, C., Valent, P., Sillaber, C., Deviller, P., Ferreira, F., Tejkl, M., Edelmann, H., Kraft, D. & et al. (1992) Profilins constitute a novel family of functional plant pan-allergens, *J Exp Med.* **175**, 377-85.
40. Santos, A. & Van Ree, R. (2011) Profilins: mimickers of allergy or relevant allergens?, *Int Arch Allergy Immunol.* **155**, 191-204.
41. Fah, J., Wuthrich, B. & Vieths, S. (1995) Anaphylactic reaction to lychee fruit: evidence for sensitization to profilin, *Clin Exp Allergy.* **25**, 1018-23.
42. Alvarado, M. I., Jimeno, L., De La Torre, F., Boissy, P., Rivas, B., Lazaro, M. J. & Barber, D. (2014) Profilin as a severe food allergen in allergic patients overexposed to grass pollen, *Allergy.* **69**, 1610-6.
43. Sinha, M., Singh, R. P., Kushwaha, G. S., Iqbal, N., Singh, A., Kaushik, S., Kaur, P., Sharma, S. & Singh, T. P. (2014) Current overview of allergens of plant pathogenesis related protein families, *ScientificWorldJournal.* **2014**, 543195.
44. Dubiela, P., Del Conte, R., Cantini, F., Borowski, T., Aina, R., Radauer, C., Bublin, M., Hoffmann-Sommergruber, K. & Alessandri, S. (2019) Impact of lipid binding on the tertiary structure and allergenic potential of Jug r 3, the non-specific lipid transfer protein from walnut, *Sci Rep.* **9**, 2007.
45. Abdullah, S. U., Alexeev, Y., Johnson, P. E., Rigby, N. M., Mackie, A. R., Dhaliwal, B. & Mills, E. N. C. (2016) Ligand binding to an Allergenic Lipid Transfer Protein Enhances Conformational Flexibility resulting in an Increase in Susceptibility to Gastroduodenal Proteolysis, *Sci Rep.* **6**, 30279.
46. Asensio, T., Crespo, J. F., Sanchez-Monge, R., Lopez-Torres, G., Somoza, M. L., Rodriguez, J. & Salcedo, G. (2004) Novel plant pathogenesis-related protein family involved in food allergy, *J Allergy Clin Immunol.* **114**, 896-9.
47. Asero, R. & Pravettoni, V. (2013) Anaphylaxis to plant-foods and pollen allergens in patients with lipid transfer protein syndrome, *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* **13**, 379-85.
48. Faber, M. A., Van Gasse, A. L., Decuyper, II, Uytendaele, A., Sabato, V., Hagendorens, M. M., Bridts, C. H., De Clerck, L. S., Fernandez-Rivas, M., Pascal, M., Diaz-Perales, A. & Ebo, D. G. (2017) IgE-reactivity profiles to nonspecific lipid transfer proteins in a northwestern European country, *J Allergy Clin Immunol.* **139**, 679-682 e5.
49. Skypala, I. J., Cecchi, L., Shamji, M. H., Scala, E. & Till, S. (2019) Lipid Transfer Protein allergy in the United Kingdom: Characterization and comparison with a matched Italian cohort, *Allergy.* **74**, 1340-1351.
50. Borges, J. P., Barre, A., Culerrier, R., Archimbaud, N., Didier, A. & Rouge, P. (2007) How reliable is the structural prediction of IgE-binding epitopes of allergens? The case study of plant lipid transfer proteins, *Biochimie.* **89**, 83-91.
51. Kader, J. C. (1996) Lipid-Transfer Proteins in Plants, *Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol.* **47**, 627-654.
52. Douliet, J., Michon, T., Elmorjani, K. & Marion, D. (2000) Structure, biological and technological functions of lipid transfer proteins and indolines, the major lipid binding proteins from cereal kernels., *J Cereal Sci.* **32**, 1-20.
53. Cruz, F., Julca, I., Gomez-Garrido, J., Loska, D., Marcet-Houben, M., Cano, E., Galan, B., Frias, L., Ribeca, P., Derdak, S., Gut, M., Sanchez-Fernandez, M., Garcia, J. L., Gut, I. G., Vargas, P., Alioto, T. S. & Gabaldon, T. (2016) Genome sequence of the olive tree, *Olea europaea*, *Gigascience.* **5**, 29.
54. Tejera, M. L., Villalba, M., Batanero, E. & Rodriguez, R. (1999) Identification, isolation, and characterization of Ole e 7, a new allergen of olive tree pollen, *J Allergy Clin Immunol.* **104**, 797-802.
55. Chardin, H., Mayer, C., Senechal, H., Wal, J. M., Poncet, P., Desvaux, F. X. & Peltre, G. (2003) Lipid transfer protein 1 is a possible allergen in *Arabidopsis thaliana*, *Int Arch Allergy Immunol.* **131**, 85-90.
56. Borges, J. P., Jauneau, A., Brule, C., Culerrier, R., Barre, A., Didier, A. & Rouge, P. (2006) The lipid transfer proteins (LTP) essentially concentrate in the skin of Rosaceae fruits as cell surface exposed allergens, *Plant Physiol Biochem.* **44**, 535-42.
57. Garcia-Selles, F. J., Diaz-Perales, A., Sanchez-Monge, R., Alcantara, M., Lombardero, M., Barber, D., Salcedo, G. & Fernandez-Rivas, M. (2002) Patterns of reactivity to lipid transfer proteins of plant foods and *Artemisia* pollen: an in vivo study, *Int Arch Allergy Immunol.* **128**, 115-22.

58. Ahrazem, O., Ibanez, M. D., Lopez-Torrejon, G., Sanchez-Monge, R., Sastre, J., Lombardero, M., Barber, D. & Salcedo, G. (2005) Lipid Transfer Proteins and Allergy to Oranges, *Int Arch Allergy Immunol.* **137**, 201-10.
59. Diaz-Perales, A., Lombardero, M., Sanchez-Monge, R., Garcia-Selles, F. J., Pernas, M., Fernandez-Rivas, M., Barber, D. & Salcedo, G. (2000) 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.* **30**, 1403-10.
60. Sanchez-Lopez, J., Tordesillas, L., Pascal, M., Munoz-Cano, R., Garrido, M., Rueda, M., Vilella, R., Valero, A., Diaz-Perales, A., Picado, C. & Bartra, J. (2014) Role of Art v 3 in pollinosis of patients allergic to Pru p 3, *J Allergy Clin Immunol.* **133**, 1018-25.
61. Gao, Z. S., Yang, Z. W., Wu, S. D., Wang, H. Y., Liu, M. L., Mao, W. L., Wang, J., Gadermaier, G., Ferreira, F., Zheng, M. & van Ree, R. (2013) Peach allergy in China: a dominant role for mugwort pollen lipid transfer protein as a primary sensitizer, *J Allergy Clin Immunol.* **131**, 224-6 e1-3.
62. Figueroa, J., Blanco, C., Dumpierrez, A. G., Almeida, L., Ortega, N., Castillo, R., Navarro, L., Perez, E., Gallego, M. D. & Carrillo, T. (2005) Mustard allergy confirmed by double-blind placebo-controlled food challenges: clinical features and cross-reactivity with mugwort pollen and plant-derived foods, *Allergy.* **60**, 48-55.
63. Ibrahim, A. R., Kawamoto, S., Nishimura, M., Pak, S., Aki, T., Diaz-Perales, A., Salcedo, G., Asturias, J. A., Hayashi, T. & Ono, K. (2010) A new lipid transfer protein homolog identified as an IgE-binding antigen from Japanese cedar pollen, *Biosci Biotechnol Biochem.* **74**, 504-9.
64. Sanchez-Lopez, J., Asturias, J. A., Enrique, E., Suarez-Cervera, M. & Bartra, J. (2011) *Cupressus arizonica* pollen: a new pollen involved in the Lipid Transfer Protein syndrome?, *J Investig allergol Clin immunol.* **21**, 522-526.
65. Enrique, E., Cistero-Bahima, A., Bartolome, B., Alonso, R., San Miguel-Moncin, M. M., Bartra, J. & Martinez, A. (2002) *Platanus acerifolia* pollinosis and food allergy, *Allergy.* **57**, 351-6.
66. Wangorsch, A., Larsson, H., Messmer, M., Garcia-Moral, A., Lauer, I., Wolfheimer, S., Schulke, S., Bartra, J., Vieths, S., Lidholm, J. & Scheurer, S. (2016) Molecular cloning of plane pollen allergen Pla a 3 and its utility as diagnostic marker for peach associated plane pollen allergy, *Clin Exp Allergy.* **46**, 764-74.
67. Morales, M., Lopez-Matas, M. A., Moya, R. & Carnes, J. (2014) Cross-reactivity among non-specific lipid-transfer proteins from food and pollen allergenic sources, *Food Chem.* **165**, 397-402.
68. Ciprandi, G., Del Barba, P., Silvestri, M., Barberi, S. & Tosca, M. A. (2019) Pru p 3 sensitization in children with allergy to *Parietaria* pollens, *Acta Biomed.* **90**, 265-268.
69. Scala, E., Alessandri, C., Bernardi, M. L., Ferrara, R., Palazzo, P., Pomponi, D., Quarantino, D., Rasi, C., Zaffiro, A., Zennaro, D. & Mari, A. (2010) Cross-sectional survey on immunoglobulin E reactivity in 23 077 subjects using an allergenic molecule-based microarray detection system, *Clin Exp Allergy.* **40**, 911-921.
70. Higginbotham, J. D., Snodin, D. J., Eaton, K. K. & Daniel, J. W. (1983) Safety evaluation of thaumatin (talin protein) *Food Chem Toxicol* **21**, 815-23.
71. Palacin, A., Tordesillas, L., Gamboa, P., Sanchez-Monge, R., Cuesta-Herranz, J., Sanz, M. L., Barber, D., Salcedo, G. & Diaz-Perales, A. (2010) Characterization of peach thaumatin-like proteins and their identification as major peach allergens, *Clin Exp Allergy.* **40**, 1422-30.
72. Cortegano, I., Civantos, E., Aceituno, E., del Moral, A., Lopez, E., Lombardero, M., del Pozo, V. & Lahoz, C. (2004) Cloning and expression of a major allergen from *Cupressus arizonica* pollen, Cup a 3, a PR-5 protein expressed under polluted environment, *Allergy.* **59**, 485-90.
73. Liu, J. J., Zamani, A. & Ekramoddoullah, A. K. (2010) Expression profiling of a complex thaumatin-like protein family in western white pine, *Planta.* **231**, 637-51.
74. Soman, K. V., Midoro-Horiuti, T., Ferreon, J. C., Goldblum, R. M., Brooks, E. G., Kurosky, A., Braun, W. & Schein, C. H. (2000) Homology modeling and characterization of IgE binding epitopes of mountain cedar allergen Jun a 3, *Biophys J.* **79**, 1601-9.

75. Fujimura, T., Futamura, N., Midoro-Horiuti, T., Togawa, A., Goldblum, R. M., Yasueda, H., Saito, A., Shinohara, K., Masuda, K., Kurata, K. & Sakaguchi, M. (2007) Isolation and characterization of native Cry j 3 from Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen, *Allergy*. **62**, 547-53.
76. Togawa, A., Panzani, R. C., Garza, M. A., Kishikawa, R., Goldblum, R. M. & Midoro-Horiuti, T. (2006) Identification of italian cypress (*Cupressus sempervirens*) pollen allergen Cup s 3 using homology and cross-reactivity, *Ann Allergy Asthma Immunol*. **97**, 336-42.
77. Palacin, A., Rivas, L. A., Gomez-Casado, C., Aguirre, J., Tordesillas, L., Bartra, J., Blanco, C., Carrillo, T., Cuesta-Herranz, J., Bonny, J. A., Flores, E., Garcia-Alvarez-Eire, M. G., Garcia-Nunez, I., Fernandez, F. J., Gamboa, P., Munoz, R., Sanchez-Monge, R., Torres, M., Losada, S. V., Villalba, M., Vega, F., Parro, V., Blanca, M., Salcedo, G. & Diaz-Perales, A. (2012) The involvement of thaumatin-like proteins in plant food cross-reactivity: a multicenter study using a specific protein microarray, *PLoS One*. **7**, e44088.
78. Tiotiu, A., Brazdova, A., Longe, C., Gallet, P., Morisset, M., Leduc, V., Hilger, C., Broussard, C., Couderc, R., Sutra, J. P., Senechal, H. & Poncet, P. (2016) *Urtica dioica* pollen allergy: Clinical, biological, and allergomics analysis, *Ann Allergy Asthma Immunol*. **117**, 527-534.
79. Torres, M., Alvarez-Garcia, E., Bartra, J., Alcantara, M., Palomares, O., Villalba, M. & Rodriguez, R. (2014) The allergenic structure of the thaumatin-like protein Ole e 13 is degraded by processing of raw olive fruits, *J Investig Allergol Clin Immunol*. **24**, 162-8.
80. Jimenez-Lopez, J. C., Robles-Bolivar, P., Lopez-Valverde, F. J., Lima-Cabello, E., Kotchoni, S. O. & Alche, J. D. (2016) Ole e 13 is the unique food allergen in olive: Structure-functional, substrates docking, and molecular allergenicity comparative analysis, *J Mol Graph Model*. **66**, 26-40.
81. Vieths, S., Frank, E., Scheurer, S., Meyer, H. E., Hrazdina, G. & Haustein, D. (1998) Characterization of a new IgE-binding 35-kDa protein from birch pollen with cross-reacting homologues in various plant foods, *Scand J Immunol*. **47**, 263-72.
82. Karamloo, F., Schmitz, N., Scheurer, S., Foetisch, K., Hoffmann, A., Haustein, D. & Vieths, S. (1999) Molecular cloning and characterization of a birch pollen minor allergen, Bet v 5, belonging to a family of isoflavone reductase-related proteins, *J Allergy Clin Immunol*. **104**, 991-9.
83. Castro, L., Crespo, J. F., Rodriguez, J., Rodriguez, R. & Villalba, M. (2015) Immunoproteomic tools are used to identify masked allergens: Ole e 12, an allergenic isoflavone reductase from olive (*Olea europaea*) pollen, *Biochim Biophys Acta*. **1854**, 1871-80.
84. Mas, S., Torres, M., Garrido-Arandia, M., Salamanca, G., Castro, L., Barral, P., Purohit, A., Pauli, G., Rodriguez, R., Batanero, E., Barderas, R. & Villalba, M. (2014) Ash pollen immunoproteomics: identification, immunologic characterization, and sequencing of 6 new allergens, *J Allergy Clin Immunol*. **133**, 923-6 e3.
85. Huecas, S., Villalba, M. & Rodriguez, R. (2001) Ole e 9, a major olive pollen allergen is a 1,3-beta-glucanase. Isolation, characterization, amino acid sequence, and tissue specificity, *J Biol Chem*. **276**, 27959-66.
86. Villalba, M., Rodriguez, R. & Batanero, E. (2014) The spectrum of olive pollen allergens. From structures to diagnosis and treatment, *Methods*. **66**, 44-54.
87. Palomares, O., Villalba, M., Quiralte, J., Polo, F. & Rodriguez, R. (2005) 1,3-beta-glucanases as candidates in latex-pollen-vegetable food cross-reactivity, *Clin Exp Allergy*. **35**, 345-51.
88. Aleksic, I., Popovic, M., Dimitrijevic, R., Andjelkovic, U., Vassilopoulou, E., Sinaniotis, A., Atanaskovic-Markovic, M., Lindner, B., Petersen, A., Papadopoulos, N. G. & Gavrovic-Jankulovic, M. (2012) Molecular and immunological characterization of Mus a 5 allergen from banana fruit, *Mol Nutr Food Res*. **56**, 446-53.
89. Rodriguez-Romero, A., Hernandez-Santoyo, A., Fuentes-Silva, D., Palomares, L. A., Munoz-Cruz, S., Yopez-Mulia, L. & Orozco-Martinez, S. (2014) Structural analysis of the endogenous glycoallergen Hev b 2 (endo-beta-1,3-glucanase) from *Hevea brasiliensis* and its recognition by human basophils, *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. **70**, 329-41.
90. Compes, E., Hernandez, E., Quirce, S., Palomares, O., Rodriguez, R., Cuesta, J., Sastre, J. & Villalba, M. (2006) Hypersensitivity to black locust (*Robinia pseudoacacia*) pollen: "allergy mirages", *Ann Allergy Asthma Immunol*. **96**, 586-92.

91. Schwager, C., Kull, S., Behrends, J., Rockendorf, N., Schocker, F., Frey, A., Homann, A., Becker, W. M. & Jappe, U. (2017) Peanut oleosins associated with severe peanut allergy-importance of lipophilic allergens for comprehensive allergy diagnostics, *J Allergy Clin Immunol.* **140**, 1331-1338 e8.
92. Zuidmeer-Jongejan, L., Fernandez-Rivas, M., Winter, M. G., Akkerdaas, J. H., Summers, C., Lebens, A., Knulst, A. C., Schilte, P., Briza, P., Gadermaier, G. & van Ree, R. (2014) Oil body-associated hazelnut allergens including oleosins are underrepresented in diagnostic extracts but associated with severe symptoms, *Clin Transl Allergy.* **4**, 4.
93. Akkerdaas, J. H., Schocker, F., Vieths, S., Versteeg, S., Zuidmeer, L., Hefle, S. L., Aalberse, R. C., Richter, K., Ferreira, F. & van Ree, R. (2006) Cloning of oleosin, a putative new hazelnut allergen, using a hazelnut cDNA library, *Mol Nutr Food Res.* **50**, 18-23.
94. Leduc, V., Moneret-Vautrin, D. A., Tzen, J. T., Morisset, M., Guerin, L. & Kanny, G. (2006) Identification of oleosins as major allergens in sesame seed allergic patients, *Allergy.* **61**, 349-56.
95. Kim, H. U., Hsieh, K., Ratnayake, C. & Huang, A. H. (2002) A novel group of oleosins is present inside the pollen of Arabidopsis, *J Biol Chem.* **277**, 22677-84.
96. Hsieh, K. & Huang, A. H. (2005) Lipid-rich tapetosomes in Brassica tapetum are composed of oleosin-coated oil droplets and vesicles, both assembled in and then detached from the endoplasmic reticulum, *Plant J.* **43**, 889-99.
97. Jiang, P. L., Wang, C. S., Hsu, C. M., Jauh, G. Y. & Tzen, J. T. (2007) Stable oil bodies sheltered by a unique oleosin in lily pollen, *Plant Cell Physiol.* **48**, 812-21.
98. Pasaribu, B., Chen, C. S., Liao, Y. K., Jiang, P. L. & Tzen, J. T. C. (2017) Identification of caleosin and oleosin in oil bodies of pine pollen, *Plant Physiol Biochem.* **111**, 20-29.
99. Rivera-Martos, O., Sutra, J.-P., Sénéchal, H., D'andréa, S. & Poncet, P. (2014). Réactions croisées entre pollen et graine de Brassica napus: implications des allergènes non hydrosolubles. Paper presented at the 9ème congrès francophone d'allergologie, Paris, France.
100. Swoboda, I., Grote, M., Verdino, P., Keller, W., Singh, M. B., De Weerd, N., Sperr, W. R., Valent, P., Balic, N., Reichelt, R., Suck, R., Fiebig, H., Valenta, R. & Spitzauer, S. (2004) Molecular characterization of polygalacturonases as grass pollen-specific marker allergens: expulsion from pollen via submicronic respirable particles, *J Immunol.* **172**, 6490-500.
101. Ibarrola, I., Arilla, M. C., Martinez, A. & Asturias, J. A. (2004) Identification of a polygalacturonase as a major allergen (Pla 2) from Platanus acerifolia pollen, *J Allergy Clin Immunol.* **113**, 1185-91.
102. Han, H. Y., Kim, H. J., Jeong, S. H., Kim, J., Jeong, S. H., Kim, G. C., Hwang, D. S., Kim, U. K. & Ryu, M. H. (2018) The Flavonoid Jaceosidin from Artemisia princeps Induces Apoptotic Cell Death and Inhibits the Akt Pathway in Oral Cancer Cells, *Evid Based Complement Alternat Med.* **2018**, 5765047.
103. Mori, T., Yokoyama, M., Komiyama, N., Okano, M. & Kino, K. (1999) Purification, identification, and cDNA cloning of Cha o 2, the second major allergen of Japanese cypress pollen, *Biochem Biophys Res Commun.* **263**, 166-71.
104. Miyaji, K., Okamoto, N., Saito, A., Yasueda, H., Takase, Y., Shimakura, H., Saito, S. & Sakaguchi, M. (2016) Cross-reactivity between major IgE core epitopes on Cry j 2 allergen of Japanese cedar pollen and relevant sequences on Cha o 2 allergen of Japanese cypress pollen, *Allergol Int.* **Open access**, 1-7.
105. Shahali, Y., Sutra, J. P., Hilger, C., Swiontek, K., Haddad, I., Vinh, J., Guilloux, L., Charpin, D., Sénéchal, H. & Poncet, P. (2017) Identification of a polygalacturonase (Cup s 2) as the major CCD-bearing allergen in Cupressus sempervirens pollen., *Allergy.* **72**, 1806-10.
106. Oeo-Santos, C., Mas, S., Quiralte, J., Colás, C., Blanca, M., Fernández, J., Feo Brito, F., Villalba, M. & Barderas, R. (2018) A Hypoallergenic Polygalacturonase Isoform from Olive Pollen Is Implicated in Pollen-Pollen Cross-Reactivity, *Int Arch Allergy Immunol.* **177**, 290-301.
107. Mas, S., Oeo-Santos, C., Cuesta-Herranz, J., Díaz-Perales, A., Colás, C., Fernández, J., Barber, D., Rodríguez, R., de los Ríos, V., Barderas, R. & Villalba, M. (2017) A relevant IgE-reactive 28 kDa protein identified from Salsola kali pollen extract by proteomics is a natural degradation product of an integral 47 kDa polygalacturonase, *BBA, Proteins and Proteomics.* **1865**, 1067-76.

108. Sarkar, M. B., Sircar, G., Ghosh, N., Das, A. K., Jana, K., Dasgupta, A. & Bhattacharya, S. G. (2018) Cari p 1, a Novel Polygalacturonase Allergen From Papaya Acting as Respiratory and Food Sensitizer, *Front Plant Sci.* **9**, 823.
109. Inuo, C., Kondo, Y., Tanaka, K., Nakajima, Y., Nomura, T., Ando, H., Suzuki, S., Tsuge, I., Yoshikawa, T. & Urisu, A. (2015) Japanese cedar pollen-based subcutaneous immunotherapy decreases tomato fruit-specific basophil activation, *Int Arch Allergy Immunol.* **167**, 137-45.
110. Bonds, R., Sharma, G. S., Kondo, Y., van Bavel, J., Goldblum, R. M. & Midoro-Horiuti, T. (2019) Pollen food allergy syndrome to tomato in mountain cedar pollen hypersensitivity, *Mol Immunol.* **111**, 83-6.
111. Tuppo, L., Alessandri, C., Pomponi, D., Picone, D., Tamburrini, M., Ferrara, R., Petriccione, M., Mangone, I., Palazzo, P., Liso, M., Giangrieco, I., Crescenzo, R., Bernardi, M. L., Zennaro, D., Helmer-Citterich, M., Mari, A. & Ciardiello, M. A. (2013) Peamaclein--a new peach allergenic protein: similarities, differences and misleading features compared to Pru p 3, *Clin Exp Allergy.* **43**, 128-40.
112. Tuppo, L., Spadaccini, R., Alessandri, C., Wienk, H., Boelens, R., Giangrieco, I., Tamburrini, M., Mari, A., Picone, D. & Ciardiello, M. A. (2014) Structure, stability, and IgE binding of the peach allergen Peamaclein (Pru p 7), *Biopolymers.* **102**, 416-25.
113. Inomata, N., Okazaki, F., Moriyama, T., Nomura, Y., Yamaguchi, Y., Honjoh, T., Kawamura, Y., Narita, H. & Aihara, M. (2014) Identification of peamaclein as a marker allergen related to systemic reactions in peach allergy, *Ann Allergy Asthma Immunol.* **112**, 175-177 e3.
114. Inomata, N., Miyakawa, M. & Aihara, M. (2017) Gibberellin-regulated protein in Japanese apricot is an allergen cross-reactive to Pru p 7, *Immun Inflamm Dis.* **5**, 469-479.
115. Inomata, N., Miyakawa, M., Ikeda, N., Oda, K. & Aihara, M. (2018) Identification of gibberellin-regulated protein as a new allergen in orange allergy, *Clin Exp Allergy.* **48**, 1509-1520.
116. Tuppo, L., Alessandri, C., Pasquariello, M. S., Petriccione, M., Giangrieco, I., Tamburrini, M., Mari, A. & Ciardiello, M. A. (2017) Pomegranate cultivars: identification of the new IgE-binding protein pommaclein and analysis of anti-oxidant variability, *J Agric Food Chem.* **65**, 2702-10.
117. Shahali, Y., Sutra, J.-P., Peltre, G., Charpin, D., Sénéchal, H. & Poncet, P. (2010) IgE reactivity to common cypress (*C. sempervirens*) pollen extracts: Evidence for novel allergens, *World Allergy Organization J.* **3**, 229-234.
118. Charpin, D., Pichot, C., Belmonte, J., Sutra, J.-P., Zidkova, J., Chanez, P., Shahali, Y., Sénéchal, H. & Poncet, P. (2017) Cypress Pollinosis: from Tree to Clinic, *Clin Rev Allergy Immunol.* **in press**, 1-22.
119. Shahali, Y., Sutra, J., Haddad, I., Vinh, J., Guilloux, L., Peltre, G., Sénéchal, H. & Poncet, P. (2012) Proteomics of cypress pollen allergens using double and triple one-dimensional electrophoresis, *Electrophoresis.* **33**, 462-9.
120. Shahali, Y., Sutra, J. P., Charpin, D., Mari, A., Guilloux, L., Sénéchal, H. & Poncet, P. (2012) Differential IgE sensitization to cypress pollen associated to a basic allergen of 14 kDa, *FEBS J.* **279**, 1445-55.
121. Sénéchal, H., Charpin, D., Couderc, R. & Poncet, P. (2018) Gibberellin-regulated proteins and the enigma of the « missing link », *Rev Fr Allergol.* **58**, 63-67.
122. Poncet, P., Aizawa, T. & Senechal, H. (2019) The subtype of Cupressaceae pollinosis associated with Pru p 7 sensitization is characterized by a sensitization to a cross-reactive gibberellin-regulated protein in cypress pollen: BP14, *Clin Exp Allergy.* **49**, 1163-1166.
123. Hugues, B., Didierlaurent, A. & Charpin, D. (2006) Cross-reactivity between cypress pollen and peach: a report of seven cases, *Allergy.* **61**, 1241-3.
124. Martinez, S., Gouitaa, M., Alter, M., Longé, C., Brazdova, A., Couderc, R., Sénéchal, H., Sutra, J.-P., Charpin, D. & Poncet, P. (2015). The cypress/citrus syndrome. Paper presented at the 34th EAACI meeting, Barcelona, Spain, Barcelona, Spain.
125. Klingebiel, C., Chantran, Y., Arif-Lusson, R., Ehrenberg, A. E., Ostling, J., Poisson, A., Liabeuf, V., Agabriel, C., Birnbaum, J., Porri, F., Sarrat, A., Apoil, P. A., Vivinus, M., Garnier, L., Chiriach, A. M., Caimmi, D. P., Bourrain, J. L., Demoly, P., Guez, S., Boralevi, F., Lovato, B., Palussiere, C., Leroy, S., Bourrier, T., Giovannini-Chami, L., Gouitaa, M., Aferiat-Derome, A., Charpin, D., Sofalvi, T., Cabon-Boudard, I., Massabie-Bouchat, Y. P., Hofmann, B., Bonardel, N., Dron-Gonzalvez, M., Sterling, B.,




- Carsin, A., Vivinus, S., Poitevin, B., Nicolau, L., Liautard, G., Soler, C., Mezouar, S., Annesi-Maesano, I., Mege, J. L., Lidholm, J., Vitte, J., and the, A. & AllergoBioNet, N. (2019) Pru p 7 sensitization is a predominant cause of severe, cypress pollen-associated peach allergy, *Clin Exp Allergy*. **49**, 526-536.
126. Inomata, N., Miyagawa, M. & Aihara, M. (2017) High prevalence of sensitization to gibberellin-regulated protein (peamaclein) in fruit allergies with negative immunoglobulin E reactivity to Bet v 1 homologs and profilin: Clinical pattern, causative fruits and cofactor effect of gibberellin-regulated protein allergy., *J Dermatol* **44**, 735-741.
 127. Senechal, H., Keykhosravi, S., Couderc, R., Selva, M. A., Shahali, Y., Aizawa, T., Busnel, J. M., Arif, R., Mercier, I., Pham-Thi, N., Charpin, D. A. & Poncet, P. (2019) Pollen/Fruit Syndrome: Clinical Relevance of the Cypress Pollen Allergenic Gibberellin-Regulated Protein, *Allergy Asthma Immunol Res*. **11**, 143-151.
 128. Inomata, N., Miyakawa, M. & Aihara, M. (2016) Eyelid edema as a predictive factor for sensitization to Pru p 7 in peach allergy, *J Dermatol*. **43**, 900-5.
 129. Daviere, J. M. & Achard, P. (2013) Gibberellin signaling in plants, *Development*. **140**, 1147-51.
 130. Colebrook, E. H., Thomas, S. G., Phillips, A. L. & Hedden, P. (2014) The role of gibberellin signalling in plant responses to abiotic stress, *J Exp Biol*. **217**, 67-75.
 131. Camara, M. C., Vandenberghe, L. P. S., Rodrigues, C., de Oliveira, J., Faulds, C., Bertrand, E. & Soccol, C. R. (2018) Current advances in gibberellic acid (GA3) production, patented technologies and potential applications, *Planta*. **248**, 1049-1062.
 132. Tanaka, N., Konishi, H., Khan, M. M. & Komatsu, S. (2004) Proteome analysis of rice tissues by two-dimensional electrophoresis: an approach to the investigation of gibberellin regulated proteins, *Mol Genet Genomics*. **270**, 485-96.
 133. Nahirnak, V., Almasia, N. I., Hopp, H. E. & Vazquez-Rovere, C. (2012) Snakin/GASA proteins: involvement in hormone crosstalk and redox homeostasis, *Plant Signal Behav*. **7**, 1004-8.
 134. Tuppo, L., Alessandri, C., Giangrieco, I., Ciancamerla, M., Rapaia, C., Tamburrini, M., Ciardiello, M. A. & Mari, A. (2019) Isolation of cypress gibberellin-regulated protein: Analysis of its structural features and IgE binding competition with homologous allergens, *Mol Immunol*. **114**, 189-195.
 135. Alkanfari, I., Freeman, K. B., Roy, S., Jahan, T., Scott, R. W. & Ali, H. (2019) Small-Molecule Host-Defense Peptide Mimetic Antibacterial and Antifungal Agents Activate Human and Mouse Mast Cells via Mas-Related GPCRs, *Cells*. **8**.
 136. Mushtaq, S., Amjad, M., Ziaf, K. & Afzal, I. (2018) Gibberellins application timing modulates growth, physiology, and quality characteristics of two onion (*Allium cepa* L.) cultivars, *Environ Sci Pollut Res Int*. **25**, 25155-25161.
 137. Sénéchal, H., Visez, N., Charpin, D., Shahali, Y., Peltre, G., Biolley, J.-P., Lhuissier, F., Couderc, R., Yamada, O., Malrat-Domenge, A., Pham-Thi, N., Poncet, P. & Sutra, J.-P. (2015) A review of the effects of major atmospheric pollutants on pollen grains, pollen content, and allergenicity, *The Scientific World J*. **2015**, 1-29.
 138. Iriti, M. & Faoro, F. (2009) Chemical diversity and defence metabolism: how plants cope with pathogens and ozone pollution, *Int J Mol Sci*. **10**, 3371-99.
 139. Verhoeckx, K. C. M., Vissers, Y. M., Baumert, J. L., Faludi, R., Feys, M., Flanagan, S., Herouet-Guicheney, C., Holzhauser, T., Shimojo, R., van der Bolt, N., Wichers, H. & Kimber, I. (2015) Food processing and allergenicity, *Food Chem Toxicol*. **80**, 223-240.
 140. Jeebhay, M. F., Moscato, G., Bang, B. E., Folletti, I., Lipinska-Ojrzanowska, A., Lopata, A. L., Pala, G., Quirce, S., Raulf, M., Sastre, J., Swoboda, I., Walusiak-Skorupa, J. & Siracusa, A. (2019) Food processing and occupational respiratory allergy-A EAACI Position Paper, *Allergy*.
 141. Selb, R., Wal, J. M., Moreno, F. J., Lovik, M., Mills, C., Hoffmann-Sommergruber, K. & Fernandez, A. (2017) Assessment of endogenous allergenicity of genetically modified plants exemplified by soybean - Where do we stand?, *Food Chem Toxicol*. **101**, 139-148.
 142. Toda, M., Hellwig, M., Henle, T. & Vieths, S. (2019) Influence of the Maillard Reaction on the Allergenicity of Food Proteins and the Development of Allergic Inflammation, *Curr Allergy Asthma Rep*. **19**, 4.

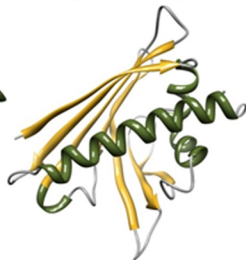
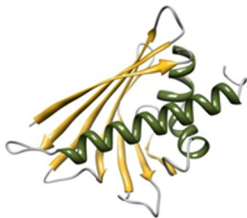
143. Słowianek, M., Skorupa, M., Hallmann, E., Rembiałkowska, E. & Leszczyńska, J. (2015) Allergenic Potential of Tomatoes Cultivated in Organic and Conventional Systems, *Plant Foods Hum Nutr.*



Bet v 1

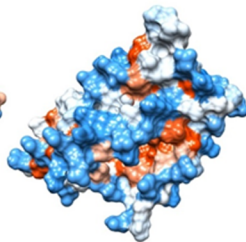
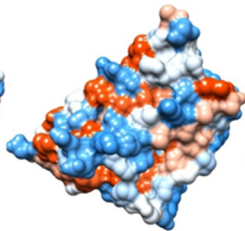
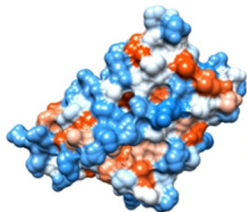
Api g 1

Pru av1

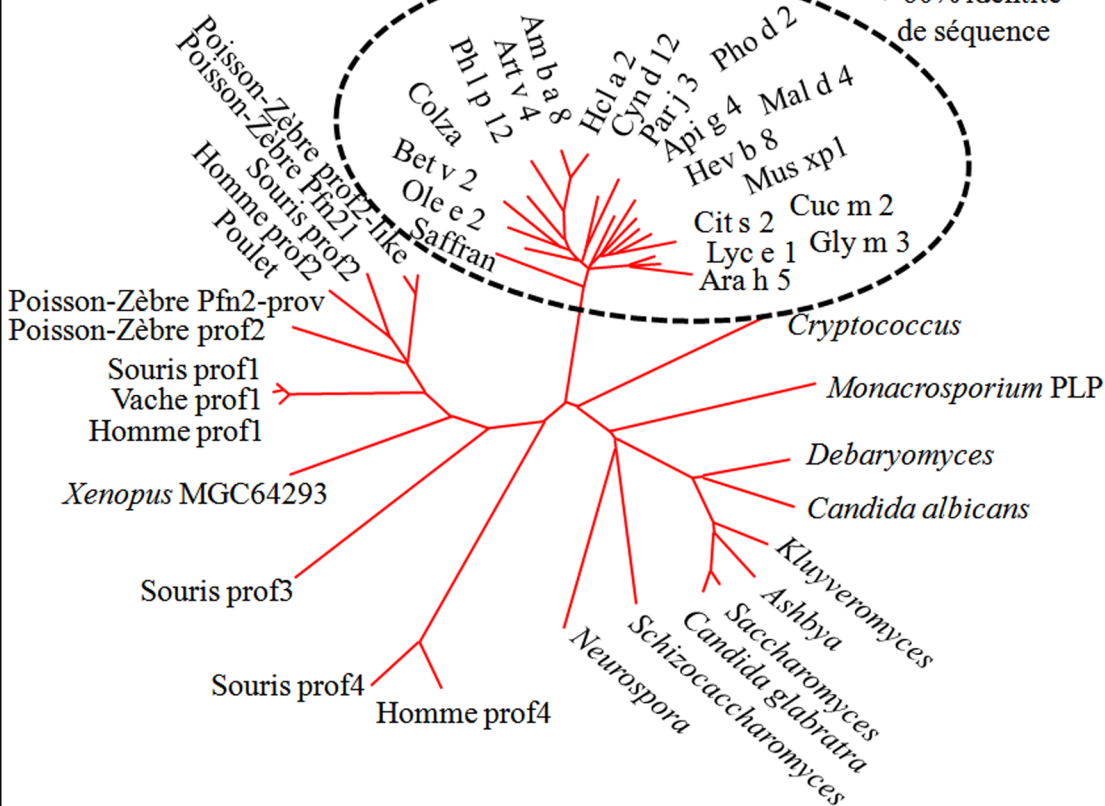
-  Hélices α
-  Feuillet β
-  *Loops et turns*



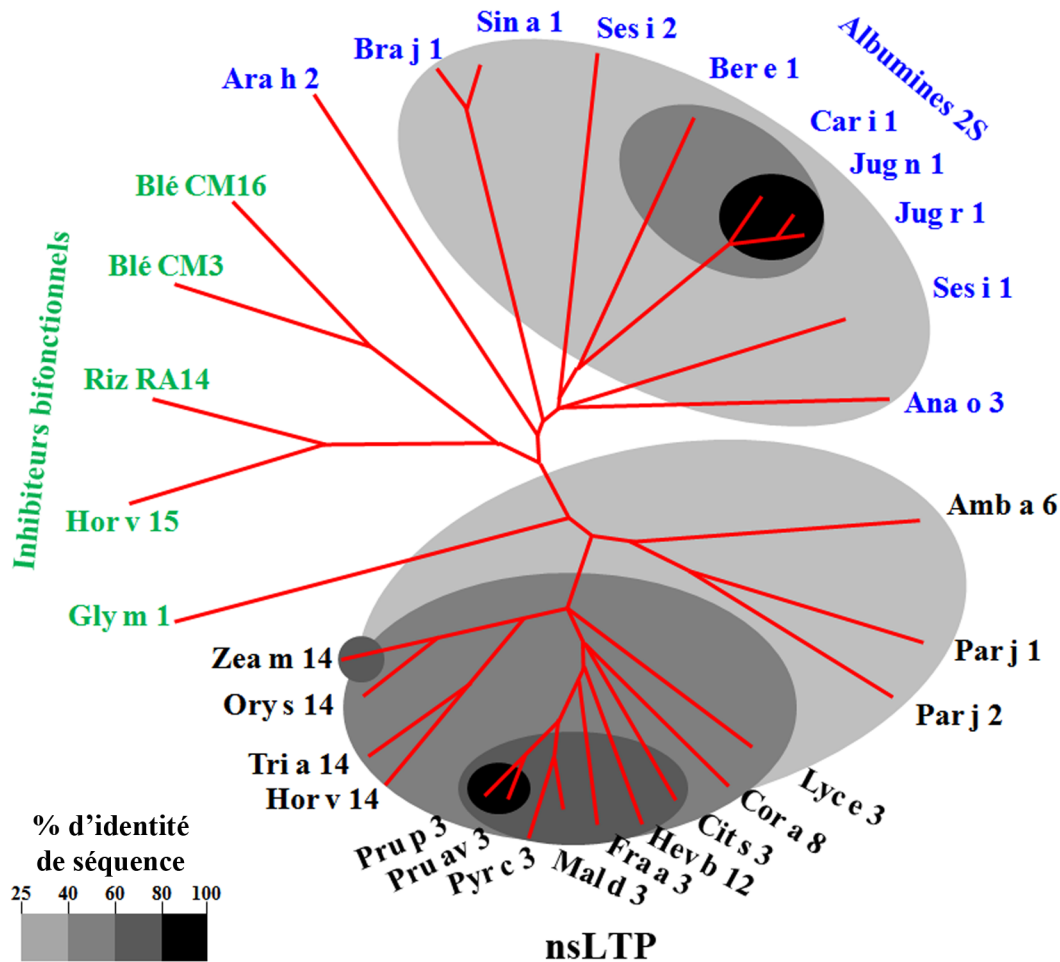
-  Résidus hydrophiles
-  Résidus hydrophobes



>60% identité
de séquence



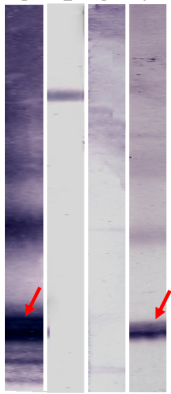
Inhibiteurs bifonctionnels



A

Sérum lapin
anti-oléosine

1 2 3 4

**B**

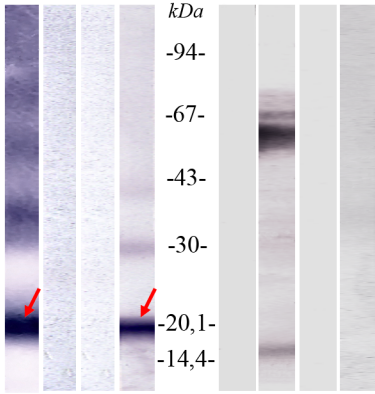
Sérum de patients

Patient 1

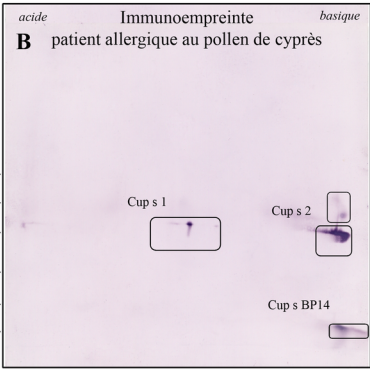
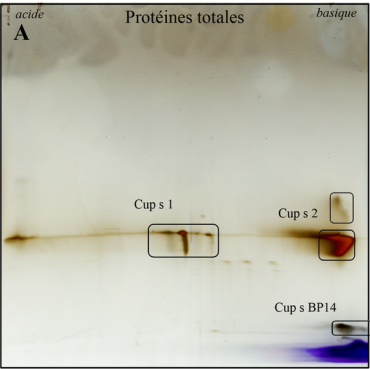
Patient 2

1 2 3 4

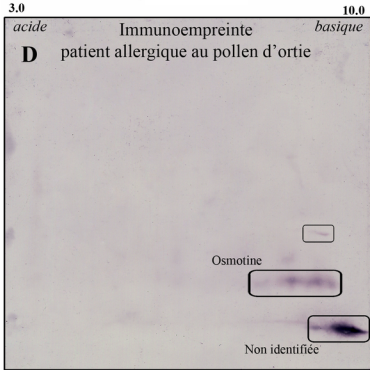
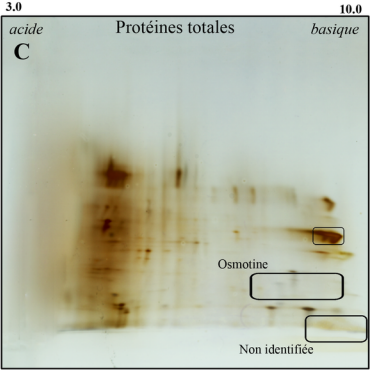
1 2 3 4



POLLEN DE CYPRES (*Cupressus sempervirens*)



POLLEN D'ORTIE (*Urtica dioica*)



POLLEN DE PIN (*Pinus halepensis*)

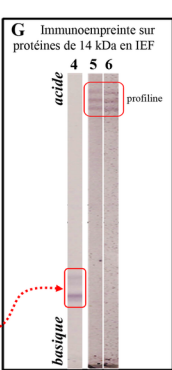
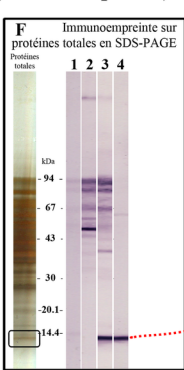
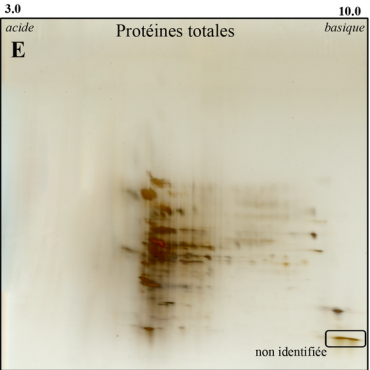


Tableau 1 : Les allergies croisées ou associées [1]

SOURCES ALLERGENIQUES	
Respiratoires	Alimentaires
Communément rencontrées	
Pollen d'arbre (Bouleau, Olivier, Cyprès, Platane)	Pomme, cerise, nectarine, pêche, kiwi, jacquier, kaki, noisettes, carotte, pomme de terre, céleri, soja, arachide
Moins communément rencontrées	
Pollen d'armoise	Epices, carotte, céleri, mangue, graines de tournesol, raisin, pêche
Latex	Ananas, kiwi, banane, noix, avocat, pomme de terre, tomate
Rarement rencontrées	
<i>Ficus Benjamina</i>	Figue
Non clairement démontrées	
Pollen de graminées	Farine de céréales, tomate, légumes
Pollen d'armoise et d'ambroisie	Melon, banane, aubergine, concombre

Tableau 2 : Principaux syndromes décrits et famille d'allergène impliquée (adapté de Popescu [15] et Pauli et Metz-Fabre [16]).

SYNDROME	FAMILLE D'ALLERGENE IMPLIQUEE (Allergène de pollen)
Bouleau-pomme	PR10 (Bet v 1)
Bouleau-céleri	PR10 (Bet v 1), profiline (Bet v 2)
Chenopode-melon	Profiline (Che a 2)
Graminées-fruits	Profiline (Phl p 12)
Composées-fruits exotiques	Profiline
Armoise-céleri-épices	Profiline (Art v 4), Art v 60 kDa
Armoise-pêche	Profiline (Art v 4), LTP (Art v 3)
Armoise-camomille	Défensine (Art v 1)
Armoise-moutarde	LTP (Art v 3), profiline (Art v 4), Art v 60 kDa
Ambroisie-melon-banane	LTP (Amb a 6), profiline (Amb a 8)
Platane-fruits	LTP (Pla a 3)
Cyprès-pêche	Snakin/GRP (BP14, Protéine régulée par la gibbérelline)

Tableau 3 : Pourcentage de patients ayant une pollinose et des réactivités IgE vis-à-vis des allergènes de pollen de bouleau, Bet v 1 et 2 recombinants [37].

Population	Bet v1%	Bet v 2%
Finlande	100	2
Suède	98	12
Autriche	98	30
France	90	20
Suisse	65	43
Italie	62	33

