

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Estudio de base poblacional con alergenios vegetales: relación
entre pólenes y alimentos con especial énfasis en el melocotón
(Prunus persica)**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María Luisa Somoza Álvarez

Directores

**Luis Antonio Álvarez-Sala Walther
Gabriel Canto Díez
Natalia Blanco López**

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Estudio de base poblacional con alérgenos vegetales:
relación entre pólenes y alimentos con especial énfasis
en el melocotón (*Prunus persica*).

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María Luisa Somoza Álvarez

DIRECTORES

Luis Antonio Álvarez-Sala Walther
Gabriela Canto Díez
Natalia Blanca López

Madrid, 2022

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN
EN CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS**



TESIS DOCTORAL

Estudio de base poblacional con alérgenos vegetales:
relación entre pólenes y alimentos con especial énfasis
en el melocotón (*Prunus persica*).

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María Luisa Somoza Álvarez

DIRECTORES

Luis Antonio Álvarez-Sala Walther

Gabriela Canto Díez

Natalia Blanca López

Madrid, 2022

A Emilio, Lucía y Andrea

Si quieres algo nuevo, tienes que dejar de hacer algo viejo

Peter Drucker

AGRADECIMIENTOS

Me ha resultado especialmente difícil escribir, en un breve espacio, los nombres de todas las personas a las que tengo que agradecer este trabajo. Unas han sido importantes por su aportación pasada sin la que no podría haber llegado a la altura de defender esta tesis, otras implicadas de lleno en la elaboración de la misma y, un último grupo, que me ha apoyado personal e incondicionalmente, aunque no estén relacionadas profesionalmente con este trabajo. A todas ellas, muchas gracias, me siendo afortunada porque me habéis ayudado e inspirado a ser buena persona y mejor médico.

Ya en relación con el desarrollo de esta tesis, en primer lugar, quiero agradecer a mis directores. A Gabriela Canto por decir siempre “adelante” a lo que te proponía, incluso cuando era residente, por darme la oportunidad de desarrollar profesionalmente la especialidad de alergia, por la elaboración y revisiones de esta tesis, por estar a mi lado cuando más lo necesitaba y por tus consejos vitales para “ser personas primero y médicos después”. A Natalia Blanca, por compartir conmigo tu talento, por enseñarme mucha alergia, por apoyarme y escucharme, por hacer posible esta tesis, por tus consejos, por tantas cosas.... Al Profesor Álvarez-Sala por tu disponibilidad, tu sabiduría, tus correcciones, tu confianza, y al Profesor Alberto Tejedor[†] por haberme apoyado y acompañado al principio de esta tesis.

Especialmente quiero dar las gracias a Miguel Blanca por enseñarme “qué es esto de investigar”, por tu generosidad de ideas y de tiempo, por compartir conmigo tu brillantez, por “darme alas”, trabajando contigo todo es posible. Sin todo ello, no habría sido factible el desarrollo de esta tesis. También quiero agradecer a M^a Ángeles López, eres incansable, hemos compartido trabajo de campo en Murcia y muchas otras cosas, siempre dispuesta, siempre contenta. A José Damián López Sánchez, a Laura Victorio Puche a los habitantes del Valle de Ricote, gracias por vuestra generosidad, apoyo y confianza. A José Antonio Cornejo y Natalia Pérez Sánchez por vuestra importante colaboración en el desarrollo de este trabajo.

También quiero dar las gracias al servicio de Alergología del Hospital Universitario Infanta Leonor. Comienzo por Paco Ruano, gracias por tu revisión de este trabajo, a María Vázquez de la Torre, a Diana Pérez Alzate, Elisa Haroun, Paula López, Ana Prieto-Moreno, Isabel Torres, a los residentes Deso Cervera, Carlos Blanco, María Luisa Quiñones y Manuel Sanjosé, a las enfermeras, auxiliares y administrativos. En definitiva, a un grupo de grandes profesionales con los que es un placer trabajar cada día, sois el mejor equipo. Gracias por vuestro apoyo, vuestros consejos y creer en mí.

Como no podría ser de otro modo, gracias a mi familia. A Emilio, contigo vivo la vida que he imaginado. A Lucia y Andrea, mis motores de cada día. A mis padres y a mi hermana, por su apoyo incondicional siempre.

Muchas gracias a todos.

ÍNDICE

RESUMEN	7
INTRODUCCIÓN	9
OBJETIVOS, MATERIAL Y MÉTODOS, RESULTADOS	10
CONCLUSIONES	12
SUMMARY	15
INTRODUCTION	17
AIMS, MATERIALS AND METHODS, RESULTS	17
CONCLUSIONS	19
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	23
INTRODUCCIÓN	29
ALERGENOS	31
ALERGIA A PÓLENES	45
ALERGIA AL POLEN DE MELOCOTONERO	53
ALERGIA A ALIMENTOS	59
ALERGIA A MELOCOTÓN	64
FACTORES GENÉTICOS Y AMBIENTALES EN ALERGIA	69
FACTORES GENÉTICOS	71
FACTORES AMBIENTALES	72
FACTORES EPIGENÉTICOS	74
MIGRACIÓN Y ALERGIA	76
PUBLICACIONES QUE FORMAN PARTE DE ESTA TESIS	79
JUSTIFICACIÓN	83
OBJETIVOS	91
ARTÍCULO I: “Subjects develop tolerance to Pru p 3 but respiratory allergy to Pru p 9: A large study group from a peach exposed population”	97
ARTÍCULO II: “Skin testing with peach peel extract versus serum IgE to Pru p 3 as a stronger predictor of peach-induced anaphylaxis”	117
ARTÍCULO III: “Sensitisation to pollen allergens in children and adolescents of different	

ancestry born and living in the same area”	133
DISCUSIÓN GENERAL	147
CONCLUSIONES	161
REFERENCIAS	167
ANEXOS	187
ANEXO I: OTROS ESTUDIOS REALIZADOS DURANTE LA REALIZACIÓN DE ESTA TESIS	189
ANEXO II: TRABAJOS EXPUESTOS EN CONGRESOS NACIONALES E INTERNACIONALES DURANTE LA REALIZACIÓN DE ESTA TESIS.....	191
ANEXO III: PROYECTOS, REDES Y BECAS DE INVESTIGACIÓN	196

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación de alergenosen según su naturaleza	31
Figura 2. Componentes alergénicos de un extracto	33
Figura 3. Componentes moleculares del polen de olivo y el melocotón	34
Figura 4. Principales familias de panalergenosen	35
Figura 5. Representación de la estructura similar de proteínas de alimentos y pólenes	36
Figura 6. Presencia de los diferentes panalergenosen en pólenes y alimentos	37
Figura 7. Sensibilización y alergia	38
Figura 8. Manejo terapéutico en relación con la sensibilización a panalergenosen	39
Figura 9. Evolución de la sensibilización por componentes en relación con la edad	40
Figura 10. Patrón de sensibilización a alergenosen del cacahuete según la edad	41
Figura 11. Prescripción de inmunoterapia basada en el análisis por componentes moleculares en el área mediterránea	42
Figura 12. Prescripción de la inmunoterapia tras el análisis de los componentes moleculares	43
Figura 13. Prick test	44
Figura 14. Partes de una flor	46
Figura 15. Desarrollo del grano de polen	46
Figura 16. Colector Lanzoni VPPS 2010. Hospital Universitario Infanta Leonor	47
Figura 17. Sensibilización a pólenes	48
Figura 18. Calendario polínico	49
Figura 19. Algoritmo diagnóstico en la alergia a pólenes	50
Figura 20. Tratamiento en la alergia a pólenes	51
Figura 21. Géneros de la subfamilia Pooideae más característicos en España	51
Figura 22. Polen de olivo natural, al microscopio óptico y electrónico	52
Figura 23. Producción de melocotón en Europa	54
Figura 24. Producción de melocotón en España	54

Figura 25. Sensibilización a pólenes en Blanca (Murcia)	55
Figura 26. Cultivo de melocotón	56
Figura 27. Mapa de la Región de Murcia	57
Figura 28. Alergenos del polen de melocotonero	58
Figura 29. Clasificación del Comité de Reacciones Adversas a Alimentos de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica	59
Figura 30. Algoritmo diagnóstico en la alergia a alimentos	60
Figura 31. Manifestaciones clínicas en la alergia a alimentos	61
Figura 32. Síndromes pólenes-alimentos. Distribución geográfica y alergenos responsable	62
Figura 33. Etiquetado obligatorio de los alimentos	63
Figura 34. Tratamiento en la alergia a alimentos	64
Figura 35. Causas más frecuentes de la alergia a alimentos	65
Figura 36. Patrones de sensibilización	68
Figura 37. Interacciones entre los genes, el ambiente y el tiempo.....	69
Figura 38. Fenotipos y endotipos	70
Figura 39. Medicina de precisión en alergia	72
Figura 40. Factores ambientales	74
Figura 41. Omas y ómicas	75

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades alérgicas están aumentando en todo el mundo, de tal forma que se ha definido como una epidemia alérgica, principalmente, la relacionada con la alergia respiratoria. Posteriormente se ha descrito como la segunda ola de la epidemia alérgica la asociada con alimentos. Debido a esta prevalencia creciente, se han realizado muchos trabajos con el objetivo de conocer sus mecanismos, las características y los factores de riesgo, entre otros, para prevenir su desarrollo. En este sentido, se han dirigido algunos trabajos en la población general a través de estudios de cohortes que se han seguido en el tiempo para descubrir qué circunstancias o agentes contribuyen al desarrollo de la sensibilización y la posterior enfermedad clínica.

Se conoce que la alergia a pólenes y alimentos de origen vegetal están íntimamente relacionados, variando con la edad y la zona geográfica. Así, tradicionalmente se distinguen dos tipos de alergia a alimentos, tipo I y tipo II. El tipo I se desarrolla por una sensibilización primaria a través de la vía digestiva y suelen desencadenar reacciones alérgicas sistémicas y graves. La alergia a alimentos de tipo II, se origina secundariamente a la sensibilización a los aeroalergenos como consecuencia de la reactividad cruzada entre ambos y suelen producir reacciones alérgicas más leves, típicamente orofaríngeas.

En las últimas décadas, con el desarrollo de la biología molecular, el diagnóstico y tratamiento de la alergia a alimentos e inhalantes se han modificado de forma sustancial. Así, se ha cambiado de trabajar con un extracto completo de una fuente alérgica heterogénea a utilizar sus componentes moleculares, los que realmente son los agentes implicados en la alergia, distinguiéndose entre los alergenios específicos (los que son propios de una fuente alérgica, por ejemplo, del polen de olivo o del melocotón) y los panalergenios presentes en las especies vegetales y las frutas, no relacionados filogenéticamente entre sí. Estos son los responsables de la reactividad cruzada por ser proteínas homólogas muy similares que se encuentran en diferentes fuentes alérgicas, por ejemplo, profilina o LTP, y se hallan en múltiples pólenes y alimentos de origen vegetal. En esta dirección, se han identificado y registrado numerosas proteínas en las bases de datos internacionales de alergenios conociéndose mejor su estructura y función, pero también, en un sentido traslacional, su capacidad para predecir severidad o ser utilizadas como herramientas diagnósticas y terapéuticas.

Además de profundizar en el conocimiento de los alergenios, también se han realizado estudios sobre los determinantes genéticos y ambientales que contribuyen al desarrollo y progresión de la alergia, ya que el aumento creciente de la prevalencia de las enfermedades alérgicas se ha asociado con cambios en el estilo de vida. Con esta finalidad, se han efectuado trabajos cuyo objetivo ha sido evaluar poblaciones de inmigrantes y sus descendientes, hecho que ha sido posible debido al alto flujo de individuos en las últimas décadas, procedentes de países en vías de desarrollo a países desarrollados. Así, existen grandes diferencias entre el punto de origen y el de destino, no sólo en los ecosistemas sino también culturales y sociológicas, lo que sin duda influye en la evolución de la clínica alérgica.

OBJETIVOS, MATERIAL Y MÉTODOS, Y RESULTADOS

El objetivo de esta tesis doctoral es el estudio de la alergia respiratoria y la alergia a los alimentos de origen vegetal en la población general, así como, la influencia de la ascendencia étnica en la sensibilización a los inhalantes, la alergia respiratoria y sus variaciones con respecto a la edad.

Para ello se ha incluido una cohorte de individuos de edades comprendidas entre los 3 y los 83 años de edad, a los que se les realizaron cuestionarios detallados, prick test (PT) a una batería de alergenitos inhalantes y alimentarios de origen vegetal, determinación sérica de IgE específica a componentes moleculares, así como administraciones orales y nasales controladas (en casos seleccionados) con los alergenitos relevantes para este trabajo.

A continuación, se describen los resúmenes de los objetivos, material y métodos, y resultados de las publicaciones de esta tesis.

Artículo 1. “Subjects develop tolerance to Pru p 3 but respiratory allergy to Pru p 9: A large study group from a peach exposed population”.

En este trabajo se ha estudiado la capacidad de la fruta del melocotón (mediante Pru p 1, Pru p 3, Pru p 4, Pru p 7) y del polen de melocotonero (mediante Pru p 9), para inducir síntomas tras la exposición oral o respiratoria, respectivamente, en la población de estudio.

Para ello, se han incluido 716 adultos (entre 21 y 83 años) expuestos a polen de melocotonero y al consumo de fruta de melocotón en la población de Blanca (Murcia). Todos los participantes completaron un cuestionario y se les realizó prick test (PT) con una batería de alergenitos inhalantes y alimentarios de origen vegetal, incluyendo el polen de melocotonero, Pru p 9 y el extracto de la piel de melocotón. Además, se realizó determinación sérica de IgE específica (sIgE) a Pru p 1, Pru p 3, Pru p 4 y Pru p 7. También se llevaron a cabo administraciones orales y nasales controladas con melocotón, en el primer caso, y en el segundo, con polen de melocotonero y Pru p 9 en los individuos sensibilizados a dichos alergenitos.

Como resultado observamos que la prevalencia de sensibilización a melocotón fruta fue de 5 %, detectándose en la mayoría de éstos, sIgE a Pru p 3, con una proporción muy baja a Pru p 4, y no detectándose sIgE a Pru p 1 ni a Pru p 7 en ningún caso. Sólo 1,8 % de los participantes refirieron anafilaxia. Estudiando con más detalle los casos que tuvieron PT positivo al melocotón y sIgE positiva a Pru p 3, éstos presentaron buena tolerancia tras la exposición oral. Sin embargo, en lo referente al polen de melocotonero, la prevalencia de sensibilización cutánea fue de 22 %, de los que la mitad también estaban sensibilizados a Pru p 9. Ésta indujo síntomas respiratorios en aquellos sujetos a los que se les realizó administración nasal controlada.

Artículo 2. “Skin testing with peach peel extract versus serum IgE to Pru p 3 as a stronger predictor of peach-induced anaphylaxis”.

En este estudio, el objetivo fue evaluar el papel de los alérgenos del melocotón fruta en individuos con alergia al mismo que presentaron síndrome de alergia oral (SAO) y anafilaxia. También se compararon los resultados del prick test (PT) con los de la determinación sérica de IgE específica (slgE) a Pru p 3 y su capacidad para predecir anafilaxia. Además de los sujetos alérgicos, se analizó un grupo control de tolerantes. La inclusión se llevó a cabo en pedanías del Valle de Ricote (Hoya del Campo, San José Artesano) y los municipios de Ricote y Abarán, en la región de Murcia. A todos los participantes se les realizó PT con una batería de alérgenos prevalentes inhalantes y alimentarios de origen vegetal y adicionalmente con extracto de la piel del melocotón. Igualmente, se determinó la slgE a Pru p 1, Pru p 3, Pru p 4 y Pru p 7.

Analizando los resultados, cuando se compararon los casos (n=41) y los controles (n=42), los primeros eran más jóvenes ($P = 0,003$) y más frecuentemente mujeres ($P < 0,05$), siendo más común la sensibilización cutánea al extracto de la piel del melocotón (44 % vs. 2,4 %, $P < 0,0001$). Por otro lado, hubo diferencias estadísticamente significativas en relación con la sensibilización a varios pólenes, siendo más prevalentes en los casos: *Olea europaea*, *Artemisia vulgaris*, *Prunus persica*, *Platanus acerifolia*, todos con diferencias estadísticamente significativas ($P < 0,001$). Además, también se encontraron diferencias en relación con la sensibilización a los alimentos de origen vegetal como fue el caso de la manzana ($P < 0,04$), el cacahuete ($P < 0,002$), el tomate ($P < 0,005$), y el melón ($P < 0,05$). En cuanto a la slgE a Pru p 3, ésta fue positiva en 61 % de los casos (85 % anafilaxia y 38 % SAO; $P < 0,001$) y en 5 % de los controles ($P < 0,001$). La sensibilización sérica a Pru p 4 fue de 19 % en los casos y de 7 % en los controles, sin encontrar diferencias significativas. Ningún participante presentó slgE positiva a Pru p 1 ni a Pru p 7. La odds ratio para predecir anafilaxia fue de 113 para el PT con el extracto de la piel del melocotón (intervalo de confianza [IC], 20-613; $P < 0,0001$). Sin embargo, fue de 22 para la slgE a Pru p 3 (IC, 5,3–93; $P < 0,0001$); y de 5 para el PT positivo a otros alérgenos alimentarios de origen vegetal (IC, 1–19; $P < 0,05$).

Artículo 3. “Sensitisation to pollen allergens in children and adolescents of different ancestry born and living in the same area”.

En relación al último trabajo, el objetivo principal fue describir el patrón de sensibilización y alergia en niños y adolescentes de origen español y marroquí, pero que habían nacido y vivido en la misma zona rural de España.

Para ello se incluyeron niños y adolescentes con edades comprendidas entre 3 y 19 años, descendientes de españoles y marroquíes que habían nacido y vivido en Blanca (Murcia). Todos ellos (o sus padres) completaron un cuestionario detallado y se les realizó prick test (PT) con los pólenes comunes más prevalentes de la zona (*O. europaea*, *P. pratense*, *S. kali*, *C. arizonica*, *P. acerifolia*, *A. vulgaris* and *P. judaica*) así como con los

componentes moleculares del polen de olivo Ole e 1 y Ole e 7. La asociación con la ascendencia fue verificada, además, estudiando a los progenitores de los participantes.

En este estudio se incluyeron un total de 693 individuos: 48 % con edades comprendidas entre 3 y 9 años y 52 % entre 10 y 19 años, 80 % eran descendientes de españoles y 20 % de marroquíes. La sensibilización a *Olea europaea*, *Phleum pratense*, *Salsola kali* y *Cupressus arizonica* fue ligeramente más frecuente en el grupo de origen español. La única diferencia significativa se observó en relación con la sensibilización a Ole e 1 ($p=0,02$) también más común en este mismo grupo. Con respecto a las entidades clínicas, la rinitis, la conjuntivitis y la rinitis asociada a asma fueron más frecuentes en el grupo de ascendencia española ($p=0,03$, $p=0,02$, $p=0,007$, respectivamente). En relación con sus progenitores, el patrón de sensibilización fue diferente entre los padres españoles y marroquíes, así como entre los padres marroquíes y sus hijos; aunque no, entre los padres españoles y sus descendientes.

CONCLUSIONES

En relación con el primer trabajo, realizado en una cohorte de base poblacional, con gran exposición al melocotón, la mayor parte de los individuos eran tolerantes al mismo, incluso aquellos con sIgE a Pru p 3. Sin embargo, una respuesta positiva a Pru p 9 se asoció con alergia respiratoria al polen de melocotonero.

En el segundo estudio, que se llevó a cabo en un grupo seleccionado, el PT con el extracto de la piel del melocotón fue mejor predictor de anafilaxia que la determinación sérica de IgE específica a Pru p 3 u otras variables consideradas. El papel de la sIgE a Pru p 1, Pru p 4 y Pru p 7 resultó ser no relevante.

Con respecto al tercer trabajo, se puede concluir que tanto el ambiente como el origen étnico pueden influir en la sensibilización y el desarrollo de la clínica alérgica. Aunque el ambiente parece tener más peso en relación con la primera, existen otros factores que pueden contribuir a las diferencias en la prevalencia de las entidades clínicas presentadas en individuos descendientes de marroquíes y españoles.

Finalmente, como conclusión general, los resultados obtenidos de los trabajos que forman parte de esta tesis doctoral aportan datos novedosos en relación con la alergia respiratoria y la alergia a los alimentos de origen vegetal. Se ha inferido que la ingesta mantenida desde edades muy tempranas de alimentos puede proteger del desarrollo de alergia a los mismos mientras que la alta exposición a pólenes induce el desarrollo de alergia respiratoria. Es importante además destacar que, de acuerdo con estos resultados, la realización de PT predice mejor la anafilaxia que la determinación sérica de sIgE a Pru p 3. En lo que concierne a los dos subgrupos estudiados en este trabajo, sabemos que la segunda generación de inmigrantes no tiene más riesgo de sensibilización ni de clínica alérgica respiratoria que los niños y los adolescentes nativos, siendo más determinante el papel del ambiente en el desarrollo de la sensibilización a los pólenes.

SUMMARY

INTRODUCTION

Allergy is a growing disease worldwide, in such a way, it has been defined as allergy epidemic, mainly related to respiratory allergy. Later, the second allergy wave has been defined as the associated to food allergy. As a consequence of this growing prevalence, the aim of several studies has been to discover the mechanisms, characteristics and risk factors, among others, in order to prevent from allergy development. In this respect, some based population studies have been carried out through cohorts who has been followed over time to discover under which circumstances or agents contribute to sensitization occurrence and behind clinical disease.

Pollen and vegetal food allergy are closely related, and they vary with age and the geographical area. Therefore, two types of vegetal food allergy have been defined: I and II. The sensitization to food allergens takes place through the digestive tract in the first, and triggers general and severe allergic reactions. The vegetal food allergy type II results from inhalant sensitization as a consequence of cross reactivity between them and causes mild food reactions, mostly oropharyngeal.

In the last decades, with the molecular biology advances, the inhalant and food allergy diagnosis and treatment have drastically improved. Hence, there has been a progress from working with full extracts towards molecular components, which are really the allergy agents, differentiating between specific allergens (which belong to a unique allergen source, such as, olive tree pollen or peach fruit) and panallergens (which are responsible for cross reactivity due to their homology to other proteins present in different allergen sources, such as, profilin or ns-LTP from several pollens and vegetal foods). In this regard, several proteins have been identified and registered as allergens in the international database knowing their structure and function and yet, with a translational approach, their ability to predict severity or usefulness as a diagnostic and therapeutic tool.

Finally, besides delving into the allergen knowledge, some research studies have been developed to discover the genetic and environmental factors that contribute to the progression of allergy since the growing increase of the allergic disease prevalence has been associated with changes in lifestyle. With this purpose, some works have been carried out with the aim of looking into the immigrant population and its offspring, which has been possible only because the high flows from developing to developed countries in the last decades. In this context, there are great differences between departure and destination places, not only in the ecosystems but also in cultural and sociological issues, which influence the development of allergic diseases.

AIMS, MATERIALS AND METHODS, AND RESULTS

The aim of this thesis is to study respiratory and vegetal food allergy in the population, as well as, to determine the influence of ancestry in pollen sensitization, respiratory allergy and their relationship with age.

For that, we included a cohort from 3 to 83 years old. A detailed questionnaire, skin prick tests (PT) to a panel of inhalant and vegetal food allergens and serum specific IgE to molecular components were performed as well as oral and nasal provocation tests with the allergens relevant to this work.

The aims, materials, methods, and results summaries from the papers included in this thesis are described below.

Paper 1. “Subjects develop tolerance to Pru p 3 but respiratory allergy to Pru p 9: A large study group from a peach exposed population”.

In this work, we studied the capacity of peach fruit (through Pru p 1, Pru p 3, Pru p 4, Pru p 7) and peach tree pollen (through Pru p 9) for inducing symptoms following oral or respiratory exposure in a large group of subjects.

For that purpose, we included 716 adults (aged 21 to 83 y.o.) exposed to peach tree pollen and fruit intake in the study population (Blanca, Murcia, Spain). Participants completed a questionnaire and were skin tested with a panel of inhalant and food allergens, including peach tree pollen, Pru p 9 and peach fruit skin extract. Serum specific immunoglobulin E antibodies (sIgE) to Pru p 1, Pru p 3, Pru p 4 and Pru p 7 were quantified. Sensitized subjects underwent oral food challenge with peach fruit and nasal provocation test with peach tree pollen and Pru p 9.

The prevalence of sensitization to peach fruit was 5 % and most of these had sIgE to Pru p 3, with a very low proportion to Pru p 4 sIgE and no sIgE to Pru p 1 and Pru p 7. In only 1.8 %, anaphylaxis was the clinical entity induced. Cases with positive skin tests to peach and sIgE to Pru p 3 presented a good tolerance after oral exposure with peach fruit. However, the prevalence of skin sensitization to peach tree pollen was 22 %, with almost half recognising Pru p 9. This induced respiratory symptoms in those evaluated by nasal provocation.

Paper 2. “Skin testing with peach peel extract versus serum IgE to Pru p 3 as a stronger predictor of peach-induced anaphylaxis”.

In this study, we aimed to assess the peach allergens role in subjects with peach fruit-induced allergy who referred anaphylaxis and Oral Allergy Syndrome (OAS) and to compare skin prick tests (PT) *versus* specific immunoglobulin E (sIgE) with Pru p 3 for predicting anaphylaxis. We also selected a control group. This study took place in Valle de Ricote (Hoya del Campo, San José Artesano, Ricote and Abarán villages) in Murcia (South-East Spain). PT included prevalent inhalant and plant food allergens plus peach peel extract. The sIgE to Pru p 1, Pru p 3, Pru p 4, and Pru p 7 were quantified.

Compared with controls (n = 42), cases (n = 41) were younger (P = 0.003), more frequently female (P < 0.05) and had higher PT positivity to peach peel (44 % vs. 2.4 %, P < 0.0001). There were significant differences in sensitization to several pollens: *Olea europaea*, *Artemisia vulgaris*, *Prunus persica*, *Platanus acerifolia* (all P < 0.001); and fruits: apple (P < 0.04), peanut (P < 0.002), tomato (P < 0.005), and melon (P < 0.05). Pru p 3 sIgE was detected in 61 % of all cases (85 % anaphylaxis and 38 % OAS; P < 0.001 each) and 5 % of controls (P < 0.001). Pru p 4 sIgE was present in 19 % of cases and 7 % of controls. The sIgE to Pru p 1 and Pru p 7 were not found. The odds ratio to predict anaphylaxis for peach peel PT was 113 (confidence interval [CI], 20–613; P < 0.0001); for sIgE to Pru p 3, 22 (CI, 5.3–93; P < 0.0001); and for PT positivity to selected plant food allergens, 5 (CI, 1–19; P < 0.05).

Paper 3. “Sensitisation to pollen allergens in children and adolescents of different ancestry born and living in the same area”.

The last work aimed to describe the pattern of sensitisation and allergy in children and adolescents of Spanish versus Moroccan ancestry but born and lived in the same rural area of Spain.

Participants were children and adolescents (3–19 years old) of Spanish or Moroccan descent, born in Blanca, Murcia (Spain). A detailed questionnaire was completed, and skin prick tests were performed to assess reactions to the most prevalent common pollen allergens (*O. europaea*, *P. pratense*, *S. kali*, *C. arizonica*, *P. acerifolia*, *A. vulgaris* and *P. judaica*) plus molecular components Ole e 1 and Ole e 7. The association with ancestry was verified by studying participants’ parents.

The study included 693 subjects: 48 % were aged 3–9 years and 52 %, 10–19 years old; 80 % were of Spanish descent and 20 % of Moroccan descent. Sensitisation to *Olea europaea*, *Phleum pratense*, *Salsola kali* and *Cupressus arizonica* were slightly higher in the Spanish group. The only significant differences were observed in sensitisation to Ole e 1 (p=0.02). Rhinitis, conjunctivitis, and rhinitis plus asthma were significantly higher in the Spanish group (p=0.03, p=0.02, p=0.007, respectively). The sensitisation pattern differed between Spanish and Moroccan parents, and between Moroccan parents and their children, but not between Spanish parents and their children.

CONCLUSIONS

In the first paper, the study was undertaken in a population-based cohort exposed to peach fruit and peach tree pollen. Most individuals were tolerant to peach fruit, even those with sIgE to Pru p 3. Nevertheless, a positive response to Pru p 9 was associated with respiratory allergy.

Secondly, in our selected study group, PT with peel peach extract was a better predictor of anaphylaxis than Pru p 3 sIgE or other variables considered. The role of sIgE to Pru p 1, Pru p 4, and Pru p 7 seemed negligible.

In the third study, we concluded that both environment and ancestry may influence sensitization and symptoms. Although the environment seems to have a stronger influence in the former, other factors may contribute to the differences in the clinical entities in people of Spanish *versus* Moroccan descent.

Finally, data from this thesis provide valuable insights related to inhalant and vegetal food allergy. It has been inferred that maintained food intake from early ages could prevent from developing food allergy whereas high levels of pollen exposure could evolve into respiratory allergy. It is also important the evidence that the skin prick test is a better predictor of anaphylaxis than serum specific IgE to Pru p 3. Moreover, this work generates new knowledge about the important role of the environment in inhalant sensitization, and also, it has been shown that the second generation of immigrants are not at a greater risk either for sensitization or respiratory allergy than the native children and adolescents.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AAAAI: sociedad americana de asma, alergia e inmunología

ADN: ácido desoxirribonucleico

ARN: ácido ribonucleico

CI: confidence interval

IC: intervalo de confianza

IFN- γ : interferón gamma

IgE: inmunoglobulina E

IL-4: interleucina-4

IL-5: interleucina-5

ITA: inmunoterapia específica con alergen

Jun: junio

kDa: kilodalton

LTP: proteína transferidora de lípidos

miARN: micro ácido ribonucleico

Nov: noviembre

ns- LTP: proteína transferidora de lípidos no específica

OAS: oral allergy syndrome

PAAM: congreso de alergia y asma pediátricas

PR-1: proteínas relacionadas con la patogénesis del grupo 1

PR-10: proteínas relacionadas con la patogénesis del grupo 10

PR-14: proteínas relacionadas con la patogénesis del grupo 14

RC: reactividad cruzada

SAO: síndrome de alergia oral

SEAIC: sociedad española de alergia e inmunología clínica

SEICAP: sociedad española de inmunología clínica, alergología y asma pediátricas

sIgE: IgE sérica específica

PT: prick test

Th1: linfocitos Th1 (o linfocitos T colaboradores 1)

Th2: linfocitos Th2 (o linfocitos T colaboradores 2)

TNF: factor de necrosis tumoral

WAO: sociedad mundial de alergia

y.o.: years old

INTRODUCCIÓN

La alergia o hipersensibilidad tipo I es una reacción inmunológica mediada por la inmunoglobulina E (IgE) que se caracteriza por una respuesta inmediata del sistema inmune frente a las proteínas exógenas que generalmente son inocuas para el organismo¹. Sus manifestaciones clínicas son muy heterogéneas implicando a varios órganos y tejidos. Éstas incluyen la rinitis, la conjuntivitis, la dermatitis atópica, el asma, la urticaria, el angioedema o el shock anafiláctico, entre otras.

La alergia a los agentes inhalantes y a los alimentos de origen vegetal es la causa más frecuente y objetivo de esta tesis, por lo que la definición y características de alérgeno, alergia a pólenes y alergia a los alimentos vegetales son conceptos fundamentales que describir.

Además, este trabajo se ha realizado en la población general incluyendo participantes de todas las edades, desde los 3 a los 83 años de edad, que han sido evaluados por alergólogos, convirtiéndolo, tras revisar lo publicado, en el único de estas características a nivel nacional.

ALERGENOS

Se define como **alérgeno** cualquier molécula con capacidad para ser reconocida específicamente por la IgE².

Para entender dicho concepto se han realizado diversas clasificaciones, **así según su naturaleza** se dividen en proteicos, no proteicos o la combinación de ambos³. (Figura 1).

Proteicos	No proteicos	Ambos
• Factores intrínsecos: • Actividad enzimática: proteolítica, • Capacidad de unir ligandos, • Homólogas, • Factores extrínsecos: el contexto de la proteína.	• Complejo hapteno-carrier: medicamentos, • Metabolitos: medicamentos, • Glicanos: CCD y epítopo alfa-gal.	• Parte carbohidrato o hapteno y parte proteína.

Figura 1. Clasificación de alérgenos según su naturaleza.

Fuente: modificado de Molecular Allergy User’s guide 2.0. Publicado por European Academy of Allergy and Clinical Immunology. 2022. Editorial John Wiley & Sons Ltd (Hoboken, Nueva Jersey, Estados Unidos). ISBN 978-3-9524815-4-7.

Una proteína desencadenará una respuesta alérgica con mayor o menor probabilidad dependiendo de una serie de factores intrínsecos y extrínsecos. Dentro de los **intrínsecos** tienen relevancia su actividad enzimática, su capacidad para unir ligandos y su homología con otras proteínas. Los factores **extrínsecos** se refieren al contexto del que forma parte la proteína, más complejos y menos conocidos⁴.

Además, un alérgeno también puede ser un **hapteno**, que es una estructura de bajo peso molecular, no proteica, que precisa de la unión a una proteína para convertirse en lo que se llama complejo hapteno-proteína, comportándose entonces como un alérgeno. Tal es el caso de los fármacos, metabolitos que ellos generan y otras estructuras orgánicas.

Según el lugar prioritario de exposición se dividen en alérgenos de interior responsables de síntomas de carácter perenne (los ácaros, las cucarachas y los epitelios de los animales) y de exterior básicamente estacionales y de origen vegetal (los pólenes)⁴.

Otro concepto es el de los **alérgenos mayores y menores**. Se ha consensuado que, si el alérgeno es reconocido por más de 50 % de los pacientes alérgicos, es un alérgeno mayor, en el caso contrario, es un alérgeno menor.

Los alérgenos **iniciadores o primarios** son aquellos que van a dominar la respuesta IgE posterior más compleja, reflejando que dentro de una misma fuente alérgica unos alérgenos son más importantes que otros. Así, por ejemplo, distinguimos entre alérgenos responsables de **reactividad cruzada** (presentes en diferentes fuentes alérgicas) y alérgenos responsables de “verdadera” alergia⁵. Es el caso de la alergia al cacahuete por reactividad cruzada con el melocotón debido a la sensibilización a la LTP que es diferente a la alergia al cacahuete por las proteínas de almacenamiento que están presentes en las semillas y se describirán más adelante.

Según la **vía de exposición** los alérgenos se dividen en inhalantes (el alérgeno es presentado a la mucosa respiratoria como parte de una partícula en suspensión), alimentarios (los alérgenos son presentados a la mucosa gastrointestinal como parte de un alimento o bebida) y contactantes (aquellos que penetran por vía epicutánea)⁴. Estas constituyen las tres puertas de entrada de los alérgenos en nuestro organismo.

Debido al amplio desarrollo de la Biología Molecular en las últimas tres décadas, se ha cambiado de la utilización del extracto alérgico completo al de los **componentes alérgicos** como prueba diagnóstica e incluso terapéutica, ya que las fuentes alérgicas son complejas y están formadas por una mezcla heterogénea de proteínas, glicoproteínas y polisacáridos responsables de alergia o no, hecho que requiere la disección de las mismas en sus componentes alérgicos, los que realmente son agentes de la alergia³. (Figura 2).

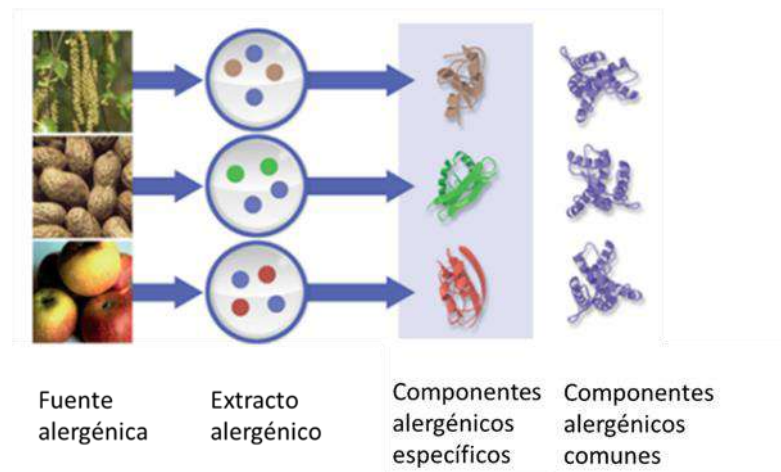


Figura 2. Componentes alergénicos de un extracto.

Fuente: Molecular Allergy User's guide 2.0. Publicado por European Academy of Allergy and Clinical Immunology. 2022. Editorial John Wiley & Sons Ltd (Hoboken, Nueva Jersey, Estados Unidos). ISBN 978-3-9524815-4-7.

Los componentes alergénicos se dividen en **nativos** (los identificados y purificados a partir de su fuente natural) y **recombinantes** (aquellos producidos mediante la clonación a través de la tecnología ADN recombinante o peptídica). En este último caso se debe comprobar que sus propiedades inmunológicas son idénticas a las nativas.

En la siguiente figura se recogen los componentes alergénicos del polen del olivo, representados los más frecuentes y conocidos, sabiendo que se han identificado hasta ahora, 15 alergenos de este polen con capacidad para unir IgE⁶.

Otro ejemplo son los componentes alergénicos del melocotón, entre los que se incluyen dos alergenos identificados y registrados por nuestro grupo de investigación en las bases de datos internacionales de alergenos: Pru p 9 y Pru p 10^(6,7). (Figura 3).

<i>Olea europaea</i>	Ole e 1	Common olive group 1	<i>Prunus persica</i>	Prup 1	PR-10, Bet v 1 family
	Ole e 2	Profilin		Prup 2	Thaumatococcus-like protein
	Ole e 3	Polcalcine-like protein		Prup 3	ns-LTP
	Ole e 4	1-3- α -Glucanase		Prup 4	Profilin
	Ole e 5	Superoxide dismutase		Prup 5	Hev b 5-like
	Ole e 6	Cys-rich-Pr		Prup 7	Gibberellin-regulated protein
	Ole e 7	ns-LTP		Prup 9	Peach tree pollen allergen: Pathogenesis-related protein PR-1
	Ole e 8	Polcalcine-like protein		Prup 10	Peach tree pollen allergen: Polygalacturonidase
	Ole e 9	1-3- β -glucanase			
	Ole e 10	X8 domain containing protein			
	Ole e 11	Pectin methylesterase			
	Ole e 12	Isoflavone reductase			
	Ole e 13	Thaumatococcus			
	Ole e 14	Polygalacturonase			
	Ole e 15	Cyclophilin			

Figura 3. Componentes moleculares del polen de olivo y el melocotón.

Fuente: modificado de Molecular Allergy User's guide 2.0. Publicado por European Academy of Allergy and Clinical Immunology. 2022. Editores: Karin Hoffmann, Christiane Hilger, Alexandra Santos, Leticia de las Vecillas, Stephanie Dramburg. Editorial John Wiley & Sons Ltd (Hoboken, Nueva Jersey, Estados Unidos). ISBN 978-3-9524815-4-7.

Los alérgenos se agrupan en grandes grupos conocidos como **panalérgenos**. Éstos presentan estructura y función similar a otro (homólogo) por lo que se clasifican como pertenecientes a la misma familia y presentan **reactividad cruzada** inmunológica ya que tienen secuencias idénticas lineales (epítopos secuenciales) o estructurales (epítopos conformacionales) por lo que la misma IgE reconoce a ambos como iguales. Están presentes en los pólenes y los alimentos, entre otros como son, por ejemplo, la profilina o la LTP.

En la siguiente figura se esquematizan los panalergenos más frecuentes y conocidos agrupados en familias. En líneas generales se dividen en:

- La familia homóloga del Bet v 1, cuya función es de defensa y se halla en los alimentos y el polen del abedul.
- Las profilinas, proteínas de unión a la actina, presentes en los pólenes y los alimentos.
- Las proteínas transferidoras de lípidos (LTP), las quitinasas y las taumatinas, todas ellas proteínas de defensa.
- Las proteínas de almacenamiento o reserva presentes en los frutos secos, las legumbres, las semillas y las especies, entre otros. (Figuras 3, 4 y 5).

Se representan a continuación las familias de panalergenos más importantes.

- Superfamilia de las **PROLAMINAS**:
 - Prolaminas de cereales.
 - Inhibidores de los cereales.
 - 2S albúminas.
 - ns-LTP: I y II.
- **Proteínas ligando de calcio**:
 - Polcalcinas.
 - Parvalbúminas.
- **Profilinas**.
- **Tropomiosinas**.
- Superfamilia de las **cupinas**:
 - Vicilinas: 7S globulina.
 - Leguminas: 11S globulina.
- **Bet v 1**: PR-10, Taumatinas (PR-5), Glucanasas y Quitinasas (PR-3).
- **Calicinas**:
 - Lipocalinas.
- Superfamilia **DPBB** (DOUBLE-PSI BETA BARREL).
- Superfamilia de las **Expansinas**.
- **Pectato liasa**:
 - PR-1
 - Poligalacturonidasa
- **Transtiretina**: Ole e 1-like
- **Cisteína peptidasa clan CA**: proteasa papaina cisteína

Figura 4. Principales familias de panalergenos.

Fuente: modificado de Molecular Allergy User's guide 2.0. Publicado por European Academy of Allergy and Clinical Immunology. 2022. Editores: Karin Hoffmann, Christiane Hilger, Alexandra Santos, Leticia de las Vecillas, Stephanie Dramburg. Editorial John Wiley & Sons Ltd (Hoboken, Nueva Jersey, Estados Unidos). ISBN 978-3-9524815-4-7.

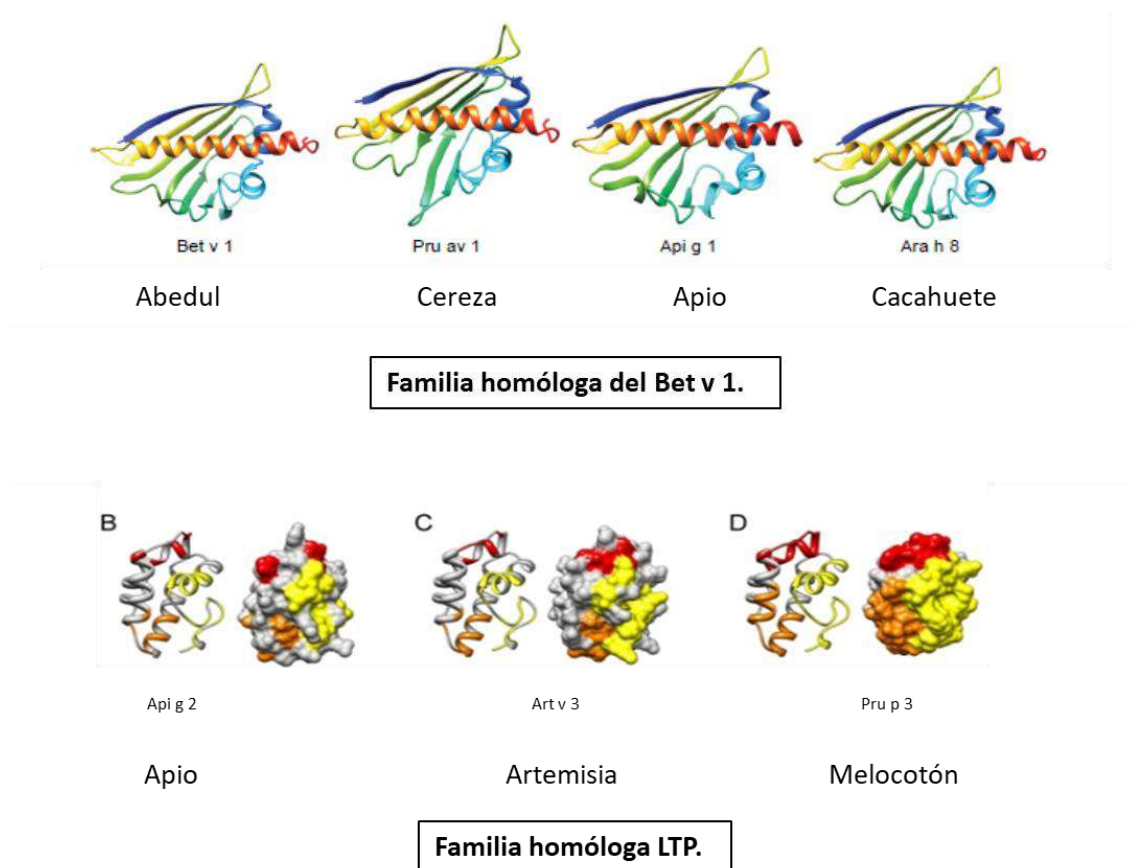


Figura 5. Representación de la estructura similar de proteínas de alimentos y pólenes que, aunque pertenecen a diferentes familias botánicas se incluyen dentro de la misma desde el punto de vista de alergia: la homóloga del Bet v 1 (muy prevalente en el norte de Europa), la familia LTP donde se ve la similitud entre los alergenos del melocotón fruta, el apio y el polen de artemisia (más prevalente en el área mediterránea).

Fuente: modificado de Molecular Allergology User's guide 2.0. Publicado por European Academy of Allergy and Clinical Immunology. 2022. Editores: Karin Hoffmann, Christiane Hilger, Alexandra Santos, Leticia de las Vecillas, Stephanie Dramburg. Editorial John Wiley & Sons Ltd (Hoboken, Nueva Jersey, Estados Unidos). ISBN 978-3-9524815-4-7.

Los panalergenos no sólo son responsables de la reactividad cruzada entre los pólenes y los alimentos sino también entre pólenes diferentes como los árboles, las malezas y otras plantas. Es el caso de la familia de las LTP, son muy ubicuas y están presentes en diversos alimentos de origen vegetal como las frutas, las verduras y los frutos secos, pero también en distintos pólenes como el del platanero (Pla a 3), la artemisia (Art v 3) y la parietaria (Par j 1 y 2). Se muestran a continuación otros ejemplos. (Figura 6).

Alérgenos	Función	Alimentos	Otros
Homólogos de Bet v 1	Defensa PR-10	Apio, zanahoria, soja, cacahuete, frutos de rosáceas, patata, nuez, avellana	Pólenes de abedul y otras <i>Fagales</i>
Profilinas	Unión a la actina	Frutas, verduras, frutos secos	Pólenes Látex
LTP	Defensa PR-14	Frutos de rosáceas, cereales, espárrago, uva, lechuga, castaña, col, nuez, avellana	Pólenes de olivo, plátano, <i>Parietaria</i> y <i>Artemisia</i> Látex
Quitinasas	Defensa PR-3	Frutos	Látex
Tropomiosinas	Contracción muscular	Mariscos (crustáceos, moluscos, cefalópodos)	Cucaracha, ácaros del polvo, <i>Anisakis</i>
Taumatinas	Defensa PR-5	Kiwi, manzana, cereza, uva, pimienta	Cupresáceas
Seroalbúminas de aves	Albúminas séricas	Huevo y carne de aves	Plumas de aves
Seroalbúminas de mamíferos	Albúminas séricas	Carne, leche y sangre de mamíferos	Epitelio de mamíferos
Albúminas 2S	Reserva	Frutos secos, especias, coles	
Globulinas 7S (vicilinas)	Reserva	Frutos secos, legumbres, especias	
Globulinas 11S (leguminas)	Reserva	Frutos secos, legumbres, especias	
Parvalbúminas	Unión al calcio	Pescados, rana	

PR: proteínas relacionadas con la patogénesis o proteínas de defensa; LTP: proteínas de transferencia de lípidos.

Figura 6. Presencia de los diferentes panalergenos en pólenes y alimentos.

Fuente: Tratado de Alergología 2ª edición. I.J.Dávila González, I. Jáuregui Presa, J.M. Olaguibel Rivera, J.M. Zubeldia Ortuño. Editorial Ergon. Madrid (España). ISBN: 978-84-16270-36-1.

Una vez identificado, caracterizado y purificado el alérgeno, y conocida su función, fruto de los estudios “in vitro”, debemos descubrir si además tienen **relevancia en las manifestaciones clínicas de alergia**, mediante los estudios “in vivo” disponibles.

En el proceso inmunológico de alergia se distinguen dos fases: una de **sensibilización** (el reconocimiento y el procesamiento del alérgeno y la producción de la respuesta IgE) y otra efectora (la reacción de hipersensibilidad inmediata). Durante la primera fase, se producen anticuerpos IgE específicos frente al alérgeno que se fijarán en la superficie de los mastocitos del tejido conectivo y de las mucosas. En la fase efectora, el alérgeno entra en contacto con la mucosa e interacciona con la IgE presente en la membrana de los

mastocitos induciendo una respuesta de liberación de mediadores responsables de la respuesta inflamatoria que da lugar a la **sintomatología alérgica**¹⁰ (Figura 7) como la rinitis, la conjuntivitis, el asma, la urticaria o la anafilaxia, entre otros.

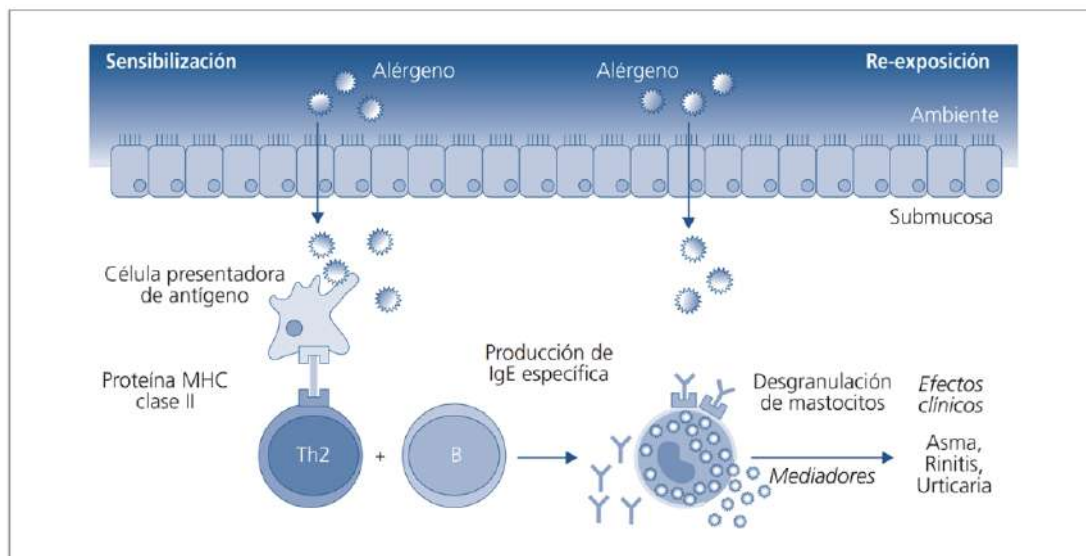


Figura 7. Sensibilización y alergia.

Fuente: Tratado de Alergología 2ª edición. I.J.Dávila González, I. Jáuregui Presa, J.M. Olaguibel Rivera, J.M. Zubeldia Ortuño. Editorial Ergon. Madrid (España). ISBN: 978-84-16270-36-1.

Se han publicado diversos trabajos donde se demuestra que diferentes alérgenos se asocian con manifestaciones clínicas y con **fenotipos** de gravedad con variación **geográfica**. Así, por ejemplo, en la alergia a los inhalantes, en el paciente polínico, si está sensibilizado a las gramíneas en concreto a los alérgenos 1 y 5 de *Phleum pratense* (Phl p 1 y Phl p 5, respectivamente), significa que dicha sensibilización es primaria; si está sensibilizado al componente 7 (Phl p 7) va a tener más riesgo de desarrollar asma y si lo está al 12 (Phl p 12) tendrá más probabilidad de presentar síndrome de alergia oral (SAO) en relación con la alergia a los alimentos de origen vegetal¹¹.

La sensibilización al polen del abedul (*Betula verrucosa*) es otro ejemplo de la **relevancia clínica** de los alérgenos ya que, si un paciente está sensibilizado a Bet v 2 (la profilina) con más probabilidad, si desarrolla alergia a alimentos, la clínica va a ser local: SAO; sin embargo si está sensibilizado a la LTP como Pru p 3 del melocotón (*Prunus persica*) o las proteínas de almacenamiento como Ara h 1, Ara h 2 o Ara h 3 (entre otras) del cacahuete (*Arachis hypogaea*), las manifestaciones clínicas serán sistémicas, incluso graves⁵. Como resultado, el manejo terapéutico de estos pacientes va a ser diferente, proponiendo una dieta más restrictiva y prescribiendo medicación de rescate con adrenalina en el último caso^(12,13) (Figura 8).

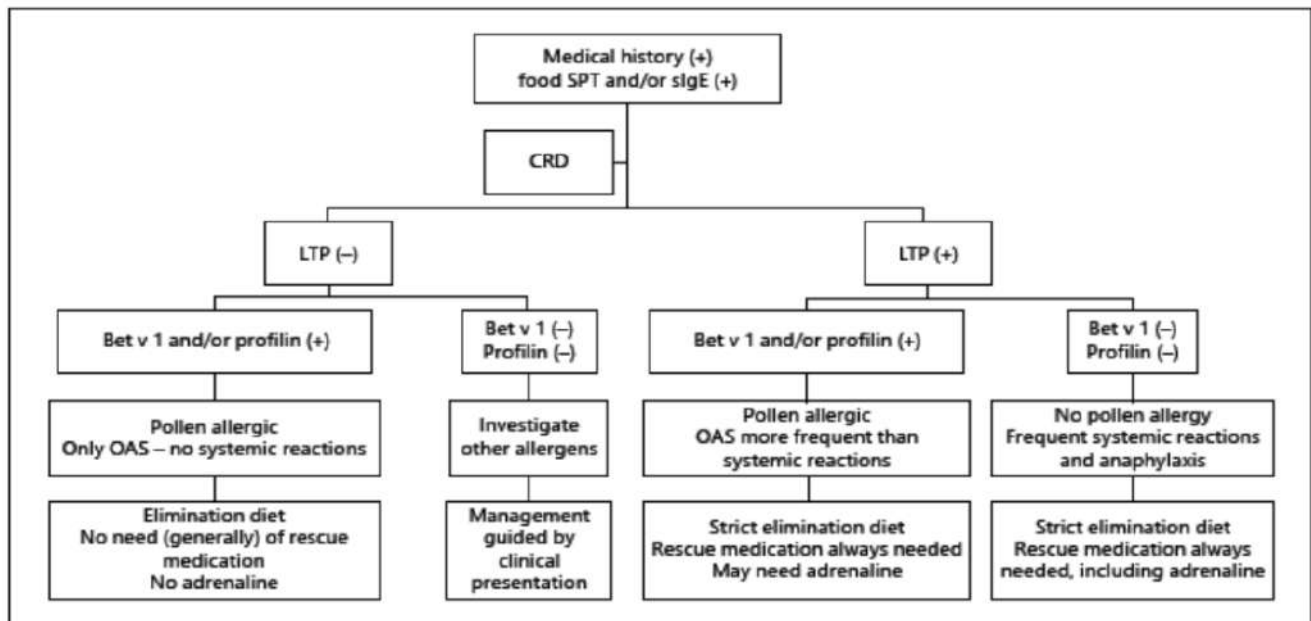


Figura 8. Manejo terapéutico en relación con la sensibilización a panalergenos. En esta figura se representa la evaluación de la alergia a los alimentos de origen vegetal según el perfil de sensibilización a los panalergenos. Por ejemplo, se ha demostrado que en el caso de la alergia mediada por LTP en la que además no hay sensibilización a los panalergenos Bet v 1 ni a la profilina, no se asocia con alergia a los pólenes y suele desencadenar reacciones sistémicas y anafilaxia, por lo que el tratamiento se va a basar en una dieta de eliminación más restrictiva y se va a prescribir siempre medicación de rescate y adrenalina.

Fuente: Montserrat Fernández-Rivas. Fruit and vegetable allergy. Food allergy: molecular basis and clinical practice. Chem Immunol Allergy. 2015; 101: 162–170.

Por lo tanto, se puede inferir que, conociendo el perfil de sensibilización por componentes alergénicos de nuestros pacientes se va a definir su fenotipo de gravedad clínica.

También se ha estudiado la variación de la sensibilización a los componentes moleculares según la **edad** del paciente. Así, por ejemplo, en cuanto a *Phleum pratense*, se ha observado una fase preclínica de sensibilización a Phl p 1, y en el momento del desarrollo de la sintomatología se añade la sensibilización a los componentes 4 y 5; en

una fase clínica temprana los componentes 2 y 6 para finalmente en la fase clínica tardía aparecer la sensibilización a los componentes 11 y 12¹⁴. (Figura 9).

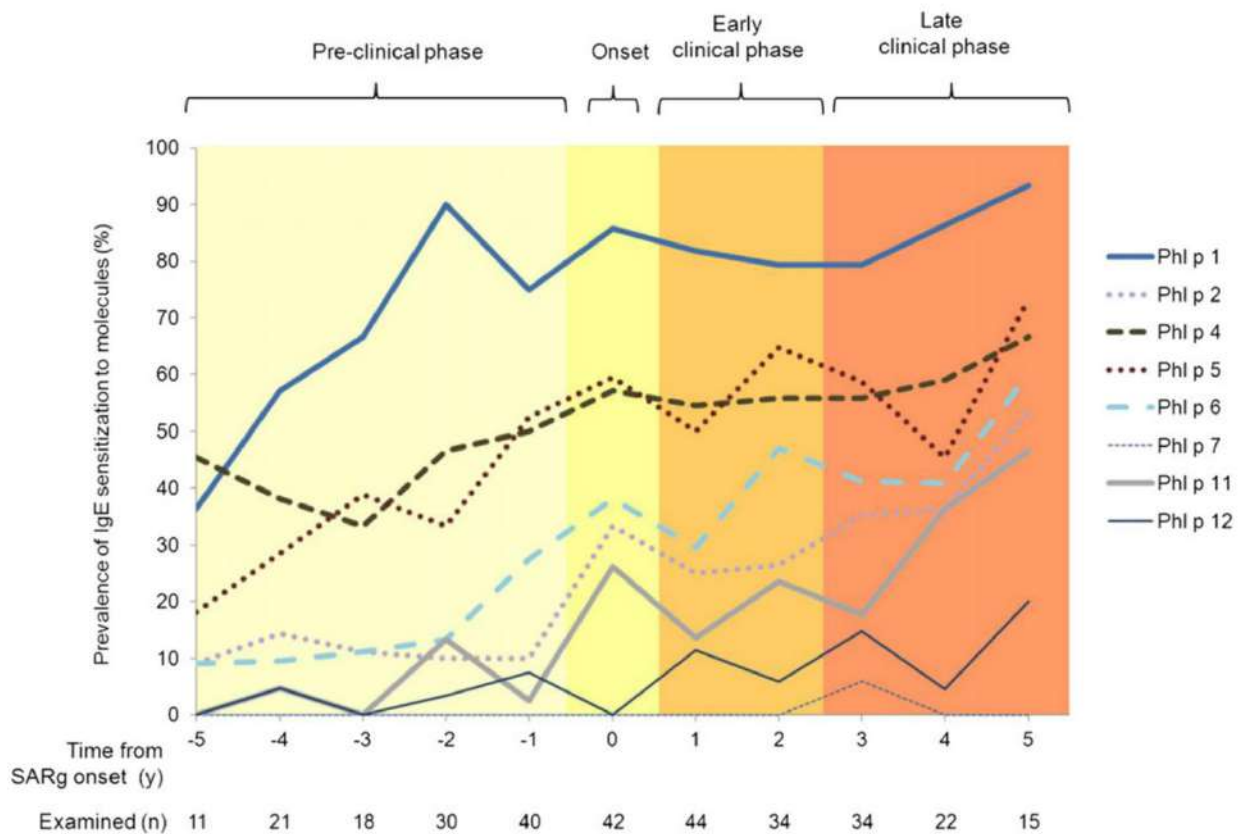


Figura 9. Evolución de la sensibilización por componentes en relación con la edad.

Fuente: Hatzler L, et al. Molecular spreading and predictive value of preclinical IgE response to *Phleum pratense* in children with hay fever. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130: 894-901.

Posteriormente y de forma similar, en un estudio realizado por nuestro grupo, publicado en una revista de alto impacto de Alergología, se observó cómo cambia el patrón de reconocimiento de los componentes alérgicos con la edad, en pacientes alérgicos al cacahuete (fruto seco más frecuentemente implicado en las reacciones alérgicas por esta familia, ampliamente estudiado en todo el mundo): la sensibilización a Ara h 9 y a Pru p 3 aumenta con la edad mientras que la sensibilización a Ara h 2 disminuye¹⁵. (Figura 10).

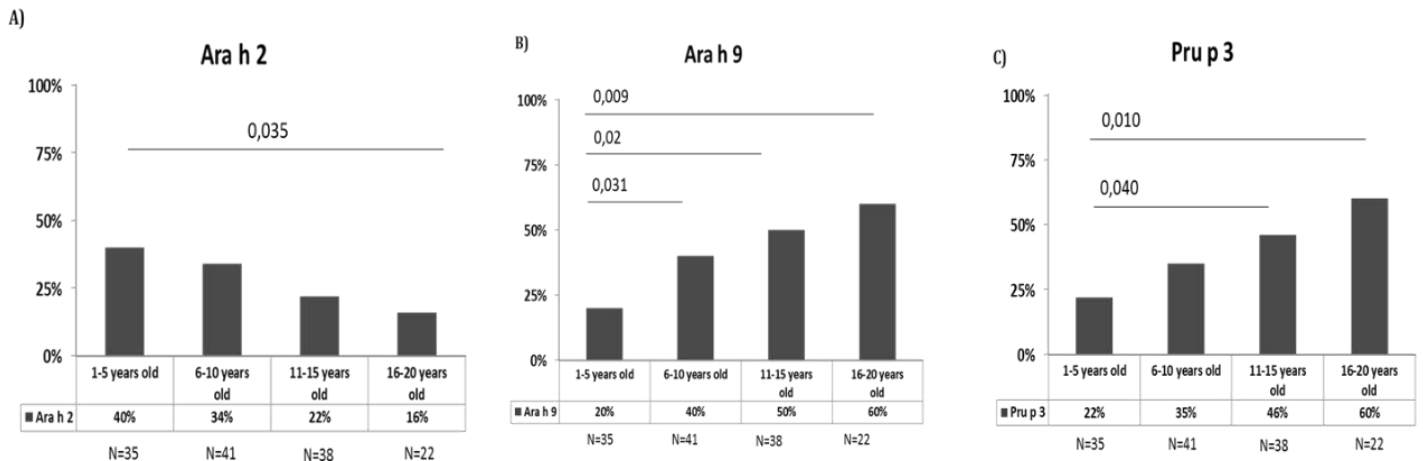


Figura 10. Patrón de sensibilización a alérgenos del cacahuete según la edad: aumento progresivo de Ara h 9 y Pru p 3 y descenso gradual de Ara h 2.

Fuente: García-Blanca A, et al. Influence of age on IgE response in peanut-allergic children and adolescents from the Mediterranean area. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26:497-502.

El conocimiento de la sensibilización por componentes no es sólo una herramienta importante para el fenotipado clínico, sino que también ha cambiado el **manejo terapéutico** en los pacientes alérgicos. Para la elección de la **inmunoterapia** específica con alérgenos (ITA), en los pacientes **polínicos** del área mediterránea, éstos están polisensibilizados y podremos conocer si la sensibilización es primaria o como consecuencia de la reactividad cruzada, lo que nos va a llevar a prescribir la inmunoterapia con aquel polen responsable de su sintomatología (el primario)¹⁶. (Figura 11).

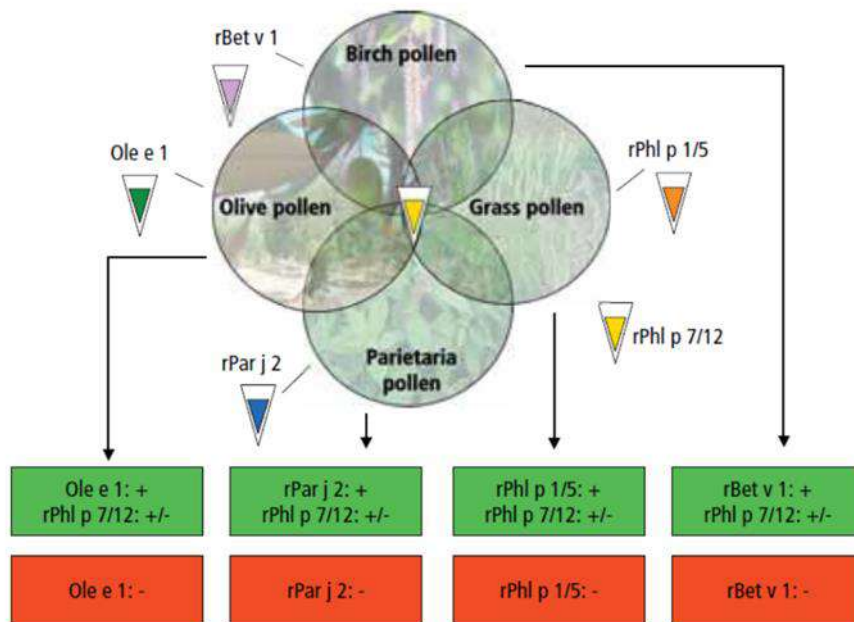


Figura 11. Prescripción de inmunoterapia basada en el análisis por componentes moleculares en el área mediterránea. Por ejemplo, en aquellos pacientes que están sensibilizados a polen de abedul, de gramíneas y a Bet v 1 pero no a Phl p 1 ni a Phl p 5, la elección del alérgeno para la ITA será sólo el abedul y no el abedul y las gramíneas porque la sensibilización a estas últimas no es primaria.

Fuente: Valenta R, et al. Component-resolved diagnosis to optimize allergen-specific immunotherapy in the mediterranean area. J Investig Allergol Clin Immunol 2007; 17: 88-92.

En España, la mayoría de los pacientes polínicos están sensibilizados a los alérgenos del olivo (*Olea europaea*) y de las gramíneas. En otro trabajo publicado similar al previo, los autores observaron que 95 % de los 88 alergólogos incluidos en el estudio cambiaron su prescripción de inmunoterapia específica, después de conocer la sensibilización por componentes a Ole e 1 y a Phl p 1 y 5. Así por ejemplo, casi 73 % de los pacientes recibiría ITA con el olivo y las gramíneas, basada la prescripción en el resultado del prick test con el extracto completo del olivo y de las gramíneas, pasando a ser casi de 35 % de los pacientes tras conocer el resultado de la determinación de la IgE específica a Ole e 1 y a Phl p 1 y 5 ¹⁷. (Figura 12).

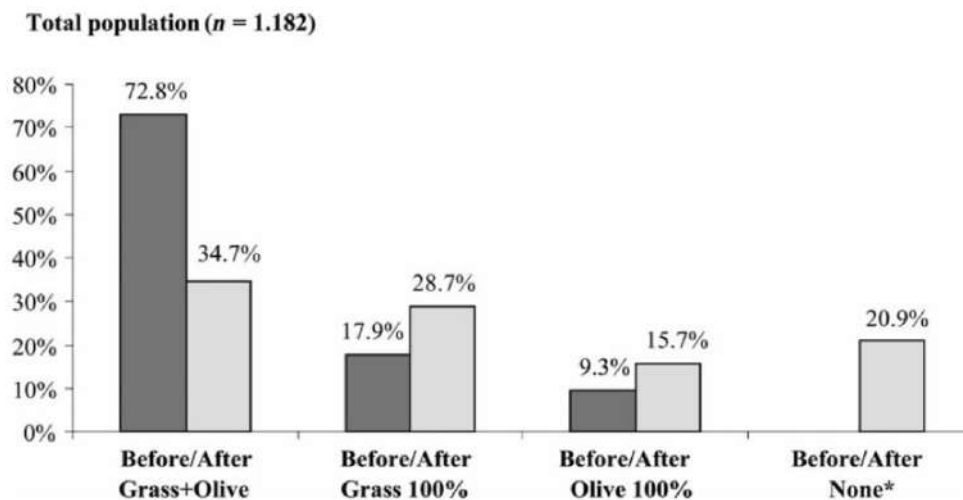


Figura 12. Prescripción de inmunoterapia tras el análisis de los componentes moleculares.

Fuente: Moreno C, et al. Olive, ¿grass or both? Molecular diagnosis for the allergen immunotherapy selection in polysensitized pollinic patients. *Allergy*. 2014; 69: 1357–1363.

Considerando la **alergia a alimentos**, el desarrollo del conocimiento de los componentes moleculares ha posibilitado la implantación de la **inmunoterapia** basada en los mismos. Así, en el área mediterránea, la alergia al melocotón está dirigida por la sensibilización a su **LTP** (Pru p 3) y condiciona la respuesta posterior de alergia a otros alimentos de origen vegetal, desarrollando el denominado Síndrome LTP caracterizado por reacciones sistémicas a diversos alimentos, por ejemplo, la anafilaxia por alergia a las frutas, los frutos secos y las verduras. En este caso, se ha demostrado que tras la inmunoterapia con Pru p 3, el paciente tolera no sólo el melocotón sino también los otros alimentos que contienen alergenos de la familia ns-LTP con las que presenta reactividad cruzada¹⁸.

Debido a la importancia del conocimiento e identificación de los componentes moleculares (alergenios purificados), se ha puesto de manifiesto la necesidad del desarrollo de **técnicas diagnósticas** basadas en la respuesta a los mismos. Así podemos realizar **prick test** (PT) o determinación de IgE específica (sIgE) por componentes.

Las pruebas cutáneas de punción intraepidérmicas (PT) consisten en depositar una pequeña cantidad del alérgeno (bien el extracto completo, el componente molecular o el alimento) en la piel, puncionando sobre ella con una lanceta, siendo un método muy sensible, rápido y de bajo coste. Para ello es imprescindible el uso de estándares adecuados. Se considera un resultado positivo el desarrollar una pápula igual o mayor a 3 mm² con un control negativo inferior a ese tamaño¹⁹. (Figura 13).

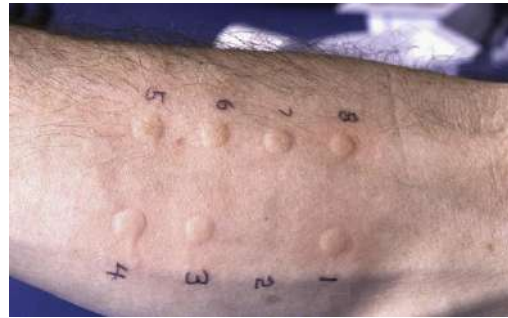


Figura 13. Prick test.

Fuente: <https://quenotefalteaire.com/pruebas-diagnosticas/> y https://es.m.wikipedia.org/wiki/Archivo:Skin_prick_testing_for_allergies.jpg

La cuantificación “in vitro” de los niveles de **IgE específica** presentes en el suero del paciente puede llevarse a cabo mediante el RAST, el ImmunoCAP o el ELISA, utilizando el extracto completo, los alérgenos purificados nativos o los recombinantes (diagnóstico por componentes)²⁰. A su vez, éstos están disponibles como plataformas simples o múltiples, permitiendo obtener resultados en un único análisis de la sensibilización a varios componentes moleculares en el último caso. Es muy importante conocer cuál es la **relevancia clínica** de la determinación de la IgE específica frente a un alérgeno, que sólo puede ser evaluada por personal especializado, quien debe interpretar el resultado en el contexto clínico individual de cada paciente²¹.

Ambas técnicas (el prick test y la determinación sérica de la IgE específica) se han utilizado para evaluar la frecuencia de la sensibilización en la población general en estudios epidemiológicos, aunque la **capacidad predictiva** de los resultados de ambos no se ha analizado de una forma sistemática. En general, la concordancia entre el PT y la sIgE es superior a 70 % y depende de la preparación del alérgeno que es diferente en ambas técnicas²¹. Además, valoran respuestas diferentes: la interacción alérgeno/IgE sobre los mastocitos de la piel en el primer caso y el reconocimiento por la IgE circulante en el segundo. Por ejemplo, en el caso del diagnóstico de la polinosis en los niños, el prick test era mejor predictor que la determinación de la IgE específica, pero se igualaba dependiendo del punto de corte de la positividad elegido para la segunda técnica²². En relación con la alergia a los alimentos de origen vegetal, de nuevo en el caso de los niños, también se han establecido valores del prick test y de la IgE específica predictores de la alergia al cacahuete, al sésamo y al huevo²³, entre otros.

Con la introducción del diagnóstico por componentes, se han estudiado los valores para predecir la alergia al cacahuete medido por Ara h 2²⁴, a la avellana por Cor a 1²⁵, Cor a

9 y Cor a 14²⁶, y al anacardo por Ana o 3²⁷, entre otros. En el caso de la avellana, la capacidad para pronosticar alergia mejoraba cuando se tenían en cuenta, además, los antecedentes personales como la dermatitis atópica o la polinosis. A pesar de este avance, la exposición oral controlada con alimentos sigue siendo la prueba diagnóstica definitiva que se realizará siempre que las condiciones del paciente y la gravedad de la reacción lo permitan.

Aunque existe una amplia disponibilidad de los componentes para la determinación sérica de la IgE específica, son muy pocos los purificados y enriquecidos accesibles para el prick test como son la profilina de la palmera (*Phoenix dactylifera*): Pho d 2; y la LTP del melocotón: Pru p 3. Ambos han demostrado resultados similares o superiores a los obtenidos mediante las técnicas "in vitro"²⁸, en cuanto a la sensibilidad. Sin embargo, no se ha comparado la capacidad predictiva de ambas técnicas con la Pru p 3 en la alergia al melocotón.

Una vez descritos los conceptos relacionados con los alergenos y los componentes moleculares, así como su aplicabilidad clínica, a continuación, se exponen los agentes etiológicos más frecuentes en nuestro medio: los pólenes.

ALERGIA A PÓLENES

La alergia a los pólenes es la **primera causa** de las rinitis y la segunda causa de los asma alérgicos²⁹. Son responsables de 63 % de las rinoconjuntivitis y de 52 % de los asma de origen alérgico evaluadas en las Unidades de Alergia en la región centro de España²⁹. En la ciudad de Madrid de abril a junio, la polinosis supone un **gasto sanitario** en antihistamínicos de 6 millones de euros³⁰. La **prevalencia** de la alergia a los pólenes se ha **multiplicado** en las últimas décadas en todos los países, pasando de 0,8 a 11 % en 65 años^(31,32).

El **polen** es el esperma encapsulado de las plantas que se encuentra en las anteras de los estambres. Consiste en un órgano en cuyo interior se encuentran dos células espermáticas y una célula vegetativa cuya función es nutrir a las primeras. (Figuras 14 y 15)

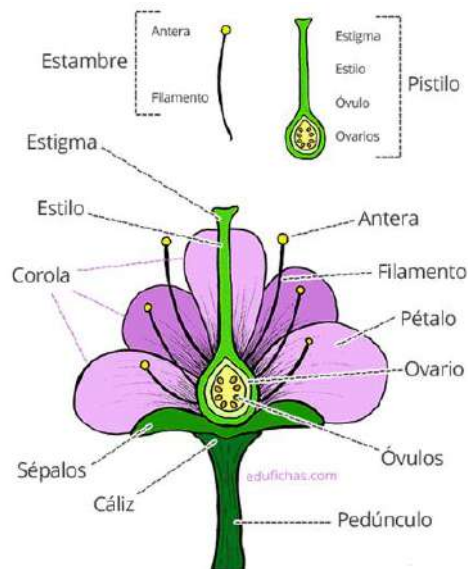


Figura 14. Partes de una flor.

Fuente: <https://www.edufichas.com/ciencias/partes-de-una-flor/>

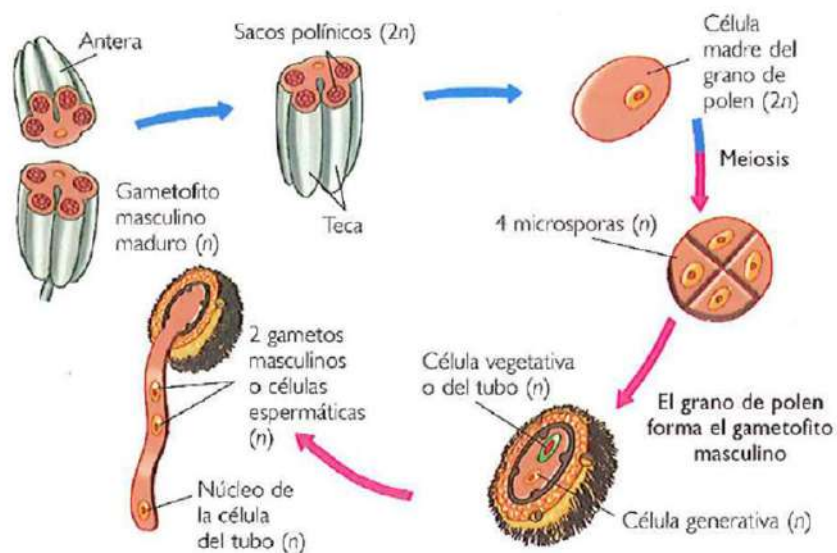


Figura 15. Desarrollo del grano de polen.

Fuente: <https://www.pinterest.es/pin/707205947711485034/>

Clásicamente, los pólenes inductores de alergia eran los considerados **anemófilos** (es decir, los transportados por el aire) en contraposición con los pólenes **entomófilos** que son transportados a través de los insectos. La relación entre la exposición a los pólenes y la inducción de los síntomas naso-oculares y bronquiales ha sido ampliamente establecida ^(33,34,35) a pesar de que el **tamaño** de los pólenes es demasiado grande para alcanzar las vías respiratorias más distales. Sin embargo, los alérgenos de los pólenes están presentes no sólo en el grano sino también en partículas menores de 10 µm que proceden del interior de éstos y se liberan a la atmósfera siendo transportados por micropartículas como las derivadas del diésel ^(32, 36, 37).

En general, los pólenes de los árboles **polinizan** en el invierno e inicio de la primavera, de las gramíneas y el olivo en la primavera y de las malezas durante el verano y el otoño³².

Los pólenes responsables de alergia varían según la **zona geográfica**, en España los más importantes son, por orden de aparición, los del ciprés, abedul, platanero, gramíneas, olivo, parietaria y chenopodium³². Siguiendo el orden cronológico, la **estación polínica** de las cupresáceas se desarrolla en los meses de enero a marzo y su presencia en la atmósfera ha aumentado en los últimos años siendo el polen con mayores concentraciones registradas en el año 2019 en nuestra área, según los datos recogidos del contador de pólenes situado en el Hospital Universitario Infanta Leonor^(38,39) (Figura 16), que está localizado en la zona sureste de la ciudad de Madrid y atiende a una población de casi 380.000 habitantes. Este medidor, es el único de la Comunidad de Madrid instalado en un hospital público.



Figura 16. Colector Lanzoni VPPS 2010. Hospital Universitario Infanta Leonor.

Continuando con la polinización, el abedul es el responsable de los síntomas en el mes de abril y es característico de Europa y la zona norte de España. El platanero poliniza en el mes de marzo-abril; las gramíneas y el olivo en los meses de abril a junio, la parietaria de abril a julio y el chenopodium de julio a septiembre ^(32, 38).

En nuestra área, realizamos un estudio donde se evaluaron 320 pacientes (Nov 2016-Jun 2017) con una mediana de 30 años, que referían síntomas de rinoconjuntivitis y/o asma. Se observó que 83 % de ellos estaban sensibilizados a los pólenes siendo los más frecuentes las gramíneas, el olivo y el plantago seguidos de la arizónica, el platanero y la salsola⁴⁰, (Figura 17), lo que concuerda con el recuento de pólenes⁴¹. (Figura 18). En estas dos gráficas se muestran el perfil de sensibilización a los pólenes y el calendario polínico o recuento diario de nuestra zona.

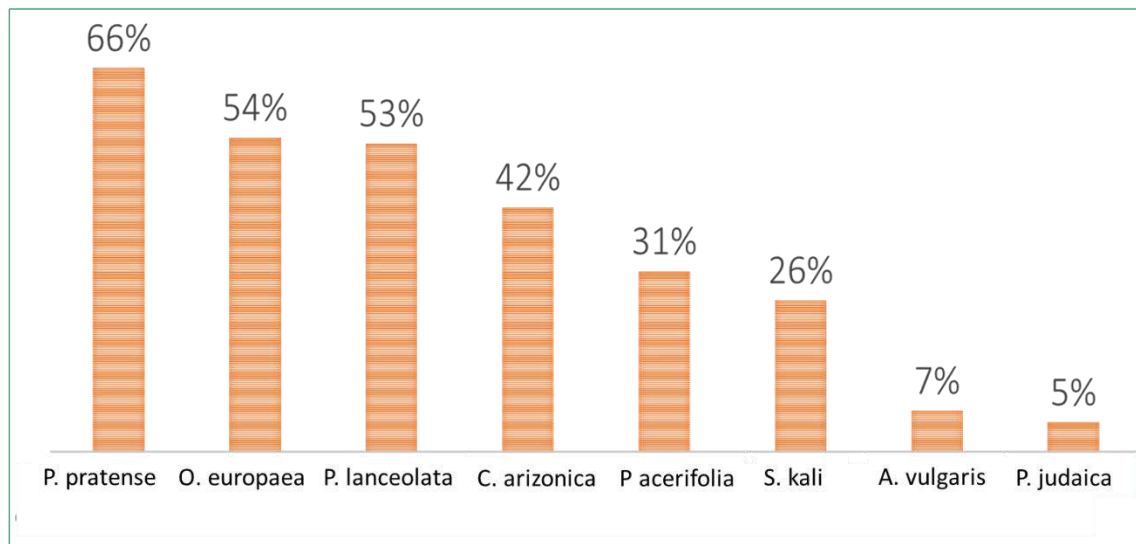


Figura 17. Sensibilización a pólenes.

Fuente: Somoza ML, et al. Sensitization to Peach tree pollen in a non-exposed population. J Allergy Clin Immunology. 2018; 141: AB30.

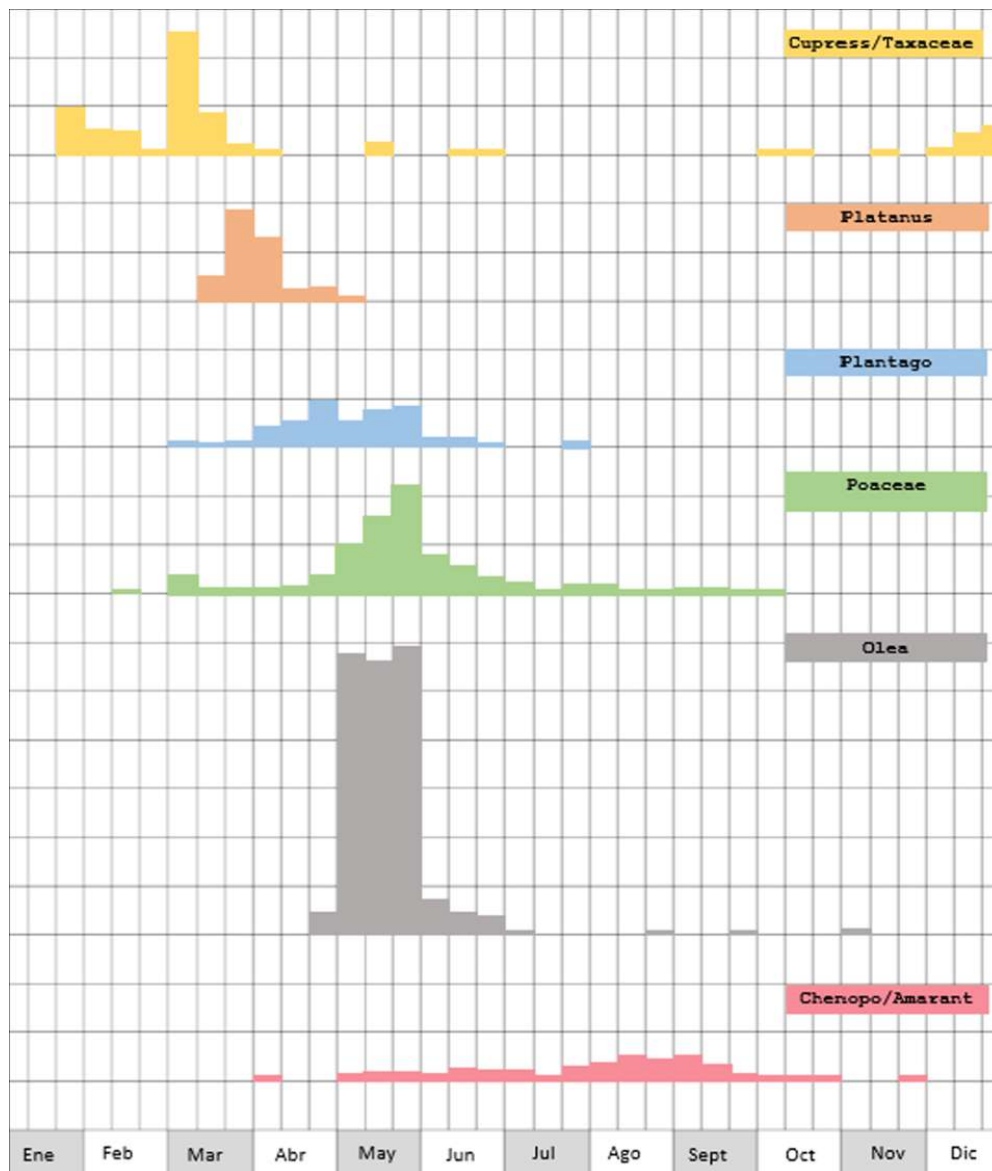


Figura 18. Calendario polínico.

Fuente: Prieto-Moreno Pfeifer A, et al. Calendario polínico en una nueva estación en Madrid. J Invest Allergol Clin Immunol 2018; 28: 127.

El **diagnóstico** de la alergia a los pólenes se efectúa mediante la realización del prick test a los pacientes con una historia clínica compatible, la determinación sérica de la IgE específica y, en casos muy concretos, por ejemplo, para aclarar o establecer la relevancia clínica de un determinado alérgeno, las pruebas de exposición controladas que pueden ser conjuntivales, nasales o bronquiales. (Figura 19).

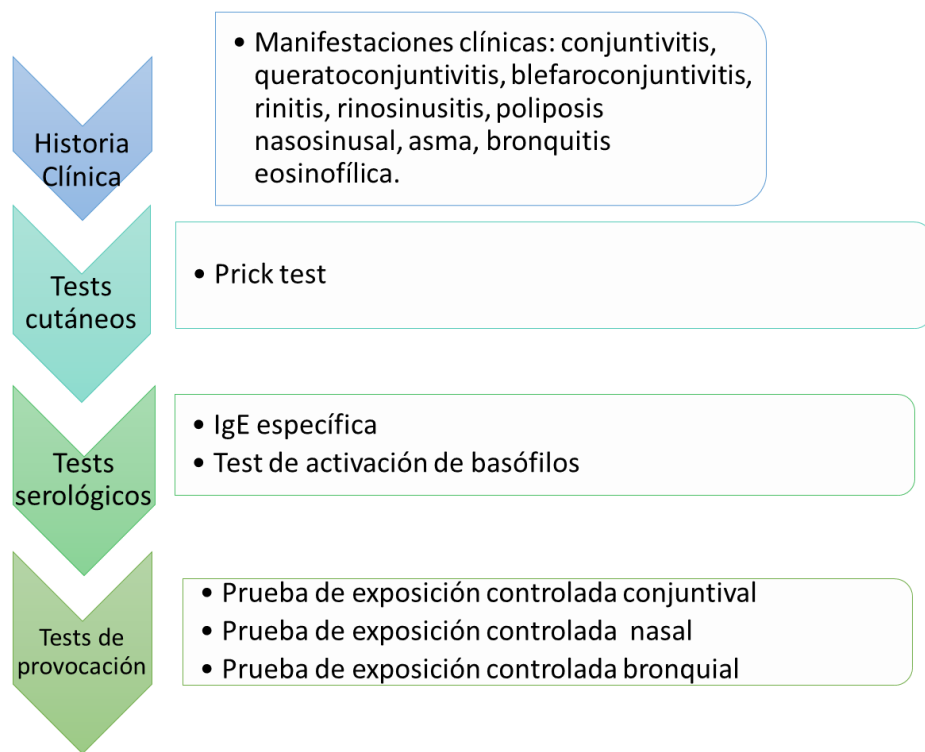


Figura 19. Algoritmo diagnóstico en la alergia a pólenes.

En este caso, la evitación del alérgeno no es factible por lo que el **tratamiento** se basa en paliar los síntomas y evitar las reagudizaciones (en el caso del asma) con la prescripción de los antihistamínicos, corticoides, broncodilatadores inhalados, e inhibidores de los receptores de los leucotrienos. Recientemente también se han introducido los fármacos biológicos lo que ha supuesto un cambio en el manejo de estas patologías. La inmunoterapia específica con alérgenos (ITA) (subcutánea, sublingual/oral, e intradérmica entre otras vías de administración) ha demostrado ser la única herramienta terapéutica capaz de modificar el curso de la enfermedad⁴² (Figura 20).



Figura 20. Tratamiento en la alergia a pólenes.

Comenzando por las **gramíneas**, son la causa más importante de polinosis en Europa, debido a la gran alergenicidad de sus pólenes y a su amplia distribución (20 % de la superficie vegetal del mundo)³². Su polinización depende de la pluviosidad preestacional y presenta un umbral de activación (nivel de concentración de polen capaz de desencadenar síntomas en los pacientes) de 50 granos/m³ de aire. En esta figura se representan algunos ejemplos de gramíneas. (Figura 21).

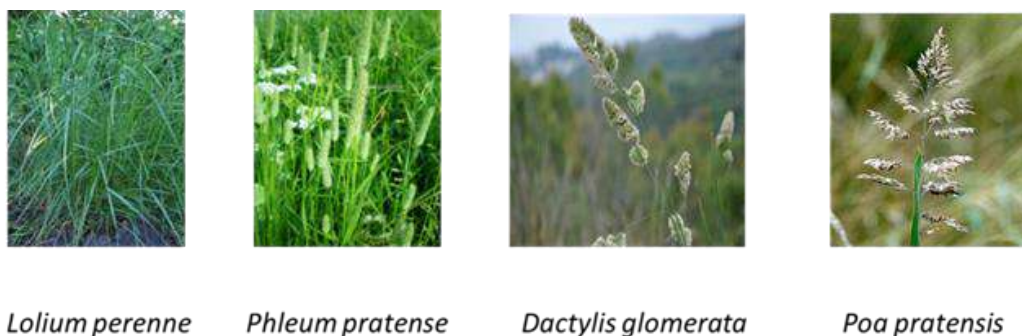


Figura 21. Géneros de la subfamilia Pooideae más característicos en España.

Fuente: Tratado de Alergología. 2ª edición. I.J.Dávila González, I. Jáuregui Presa, J.M. Olaguibel Rivera, J.M. Zubeldia Ortuño. Editorial Ergon. Madrid (España). ISBN: 978-84-16270-36-1.

Debido a que es un polen de distribución mundial es, por lo tanto, el más y mejor estudiado. Se han identificado y registrado, hasta el momento, 10 alérgenos sólo del género *Phleum pratense*. Este grupo de pólenes se caracteriza por presentar una alta reactividad cruzada dentro de la misma familia⁶.

En contraposición, el **polen del olivo** es un polen muy ubicuo principalmente del área mediterránea.

El olivo comenzó a cultivarse hace unos 5.000 años en la región del Mediterráneo oriental, propagándose a otras regiones próximas³². Es un árbol muy resistente al calor y a la sequía características de todo el sur de la península, siendo España el primer país mundial en cuanto a superficie cultivada, productor y exportador del aceite de oliva⁴³.

La polinización del olivo presenta una gran variedad interanual y tiene una alta capacidad aerovagante, llegándose a coleccionar sus pólenes a más de 100 km de distancia³². Las concentraciones de este polen son las más altas registradas, alcanzando niveles superiores a 15.000 granos/m³ de aire.

La prevalencia de la sensibilización en los pacientes polínicos es de 97 % en Jaén, 87 % en Ciudad Real, 83 % en Málaga y 68 % en Sevilla³². En un estudio realizado por nuestro grupo en el año 2017, se revisaron los resultados de 323 pacientes, que acudieron a nuestro servicio refiriendo síntomas estacionales, 54 % de ellos estaban sensibilizados a dicho polen, siendo el segundo en frecuencia después del polen de las gramíneas⁴⁴. (Figura 22).

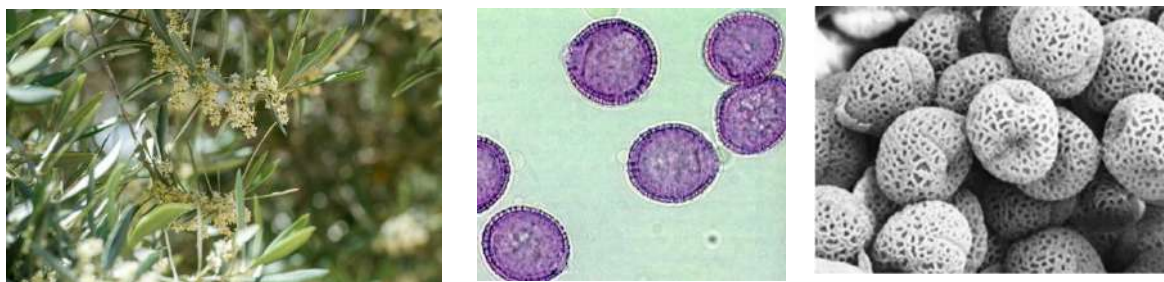


Figura 22. Polen de olivo natural, al microscopio óptico y electrónico.

Fuente: <https://alergiainfantillafe.org/polen-y-alergia/oleaceas/> y

<https://rdcsic.dicat.csic.es/recursos-naturales-2/95-ofertas-tecnologicas/93-identificar-al-olivo-por-el-polen-o-restos-de-adn>

La respuesta inmunológica al polen del olivo varía dependiendo de la intensidad de la exposición a dicho polen y de la zona geográfica. Se han identificado hasta 15 alérgenos, entre los que destacan Ole e 1⁴⁵ (es el alérgeno mayoritario, reconocido por 67 % de los pacientes alérgicos al polen del olivo), Ole e 2⁴⁶ (la profilina del olivo, reconocido por 27 %), Ole e 3⁴⁷ (polcalcina, reconocido por 50 % de los pacientes alérgicos en las áreas de

alta exposición), Ole e 4 ⁴⁸ (80 %), Ole e 5 ⁴⁹ (35 %), Ole e 6 ⁵⁰ (reconocido por 55 % de los pacientes alérgicos, de nuevo muy expuestos a este polen), Ole e 7 ⁵¹ (ns-LTP, reconocida por 60 % de los pacientes alérgicos en Jaén), Ole e 8 ⁵² (polcalcina), Ole e 9 ⁵³ (65 %), Ole e 10 ⁵⁴, 11 ⁵⁵ y 12 ⁵⁶.

A continuación, se describen los dos más relevantes para este trabajo:

- **Ole e 1:** proteína de 16 kDa. Presenta reactividad cruzada con otras proteínas homólogas presentes en el fresno (Fra e 1), el ligustrum (Lig v 1), la lila (Syr v 1), el jazmín y el maíz (Zea m 11) entre otros, siendo denominadas proteínas *Ole e 1-like*. Su función biológica no es bien conocida, pero se cree que está en relación con la hidratación, la germinación y el crecimiento del tubo polínico, así como otras funciones reproductivas.
- **Ole e 7:** ns-LTP. Pertenece al grupo proteico de la superfamilia de las prolaminas, ubicuas en el reino vegetal. Tiene un peso molecular de 9,5 kDa. Se ha asociado con las manifestaciones clínicas graves de la alergia como la anafilaxia⁵⁷.

Tras la descripción de la alergia a pólenes (la definición, las manifestaciones clínicas, el diagnóstico y el tratamiento) y la exposición de los pólenes más prevalentes en nuestra zona, es importante para la comprensión de esta tesis, conocer las características del polen de melocotonero.

ALERGIA AL POLEN DE MELOCOTONERO

El melocotón (*Prunus persica*) del latín *malus cotonus*, «manzana algodonosa», es una especie de árbol del género *Prunus* de la familia *Rosaceae*. Originario de **Persia**, llegó a Occidente a través de los romanos. China y EE. UU. son los mayores **productores mundiales** de esta fruta junto con España e Italia⁵⁸. (Figura 23). En **nuestro país**, la extensión del cultivo del melocotón supone 54 % de la superficie total de España y 67 % de la producción total, generando un valor de 683.594.059 € según datos de Europech (foro europeo de los principales países productores de la Unión Europea). Las regiones con cultivos más extensos se localizan en Aragón, Cataluña y **Murcia** principalmente. (Figura 24).

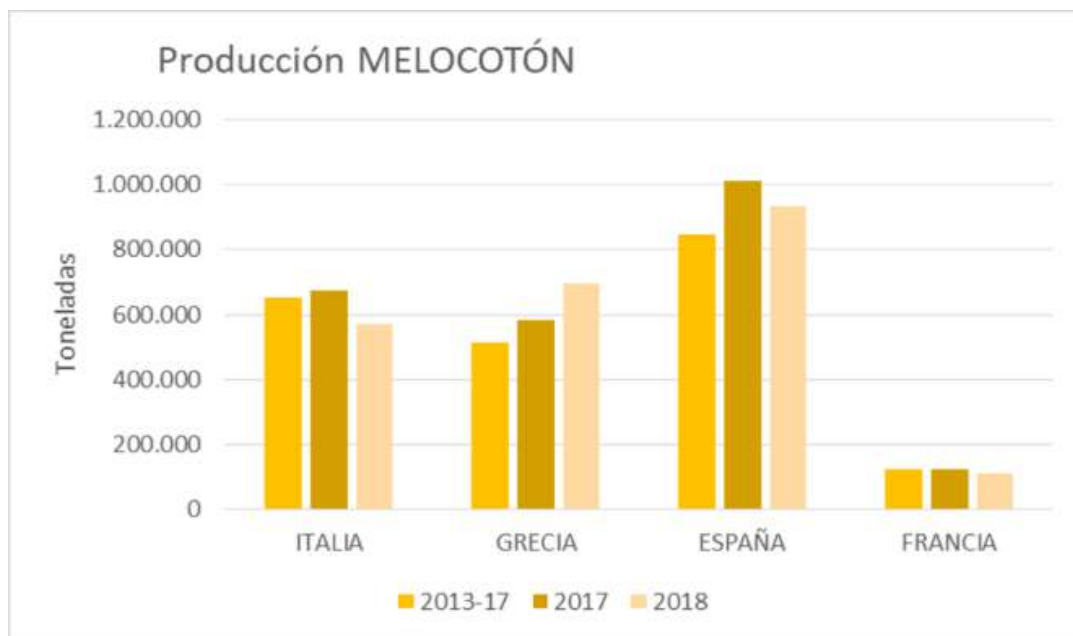


Figura 23. Producción de melocotón en Europa.

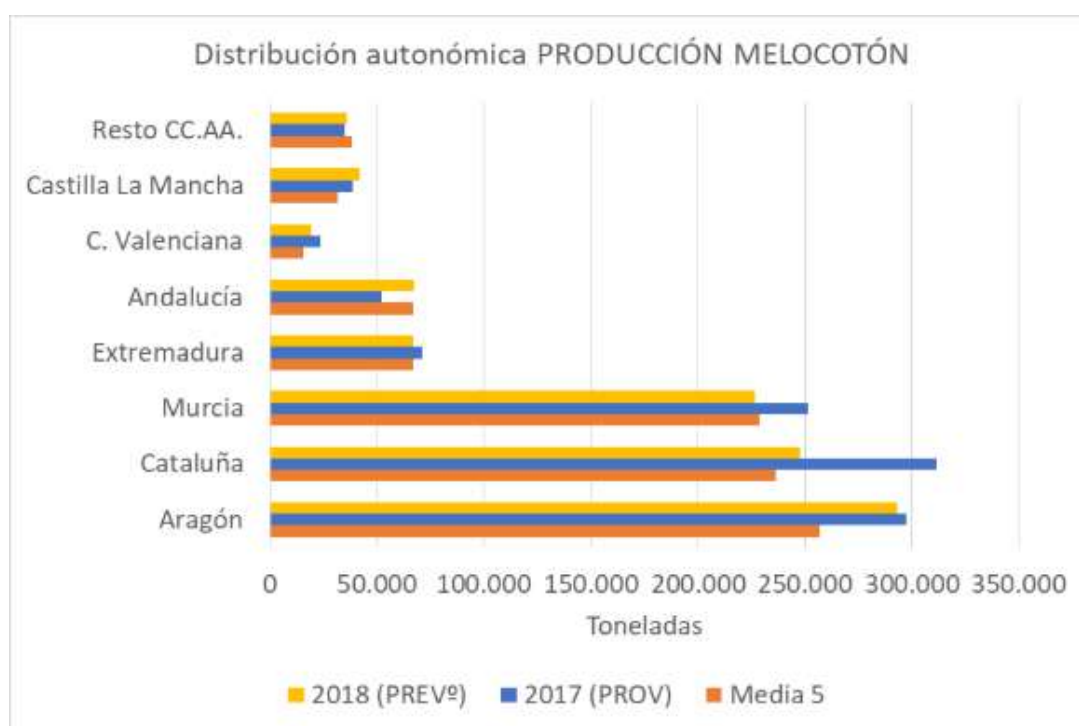


Figura 24. Producción de melocotón en España.

Inicialmente, la alergia al melocotonero en trabajadores expuestos se atribuyó a los alérgenos presentes en las **hojas y los tallos**^(59,60). Tradicionalmente, se ha considerado que los pólenes desencadenantes de alergia correspondían a los anemófilos aerovagantes, sin embargo, nuestro grupo ha demostrado que el **polen de melocotonero** puede ser responsable de síntomas naso-oculares y bronquiales en los sujetos expuestos, en las zonas de grandes extensiones de cultivo, a pesar de ser un polen predominantemente entomófilo. No sólo desencadena síntomas en los trabajadores (alergia **ocupacional**)⁶¹ sino también en la **población general**, como, por ejemplo, en los niños y en los adolescentes⁶². Supone el tercer polen en cuanto a sensibilización, tras el olivo y las gramíneas, en las zonas de alta exposición⁶³. (Figuras 25 y 26). Las manifestaciones clínicas más frecuentes de los sujetos con sensibilización al polen de melocotonero son la rinoconjuntivitis (80 %), seguido del asma y en un menor porcentaje la urticaria y la anafilaxia.

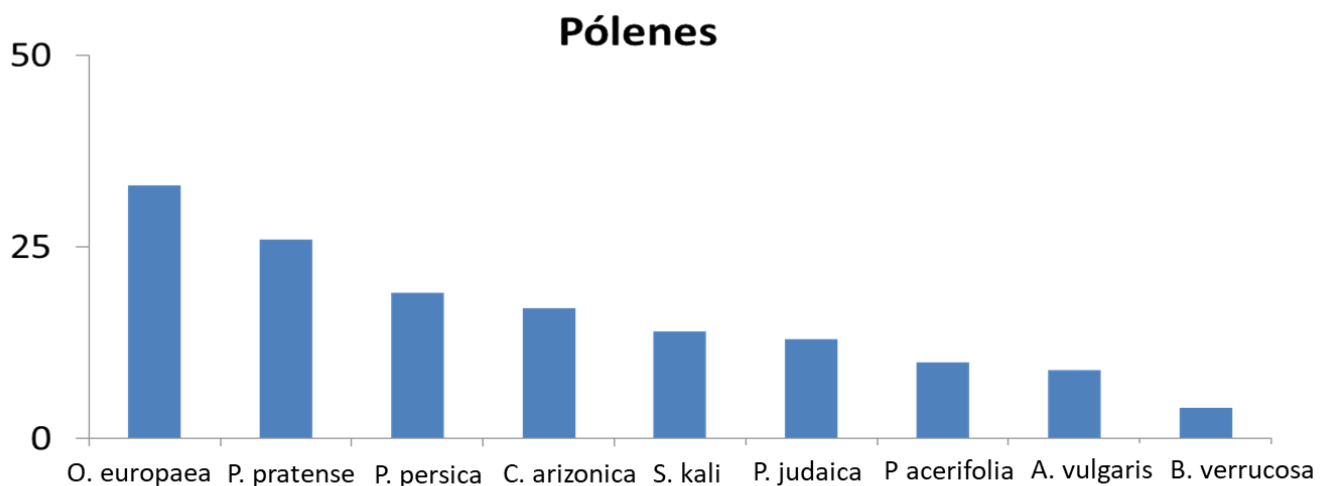


Figura 25. Sensibilización a pólenes en Blanca (Murcia).

Fuente: Victorio Puche L, et al. Peach pollen sensitisation is highly prevalent in areas of great extension of peach tree cultivar. J Allergy Clin Immunol. 2018; 141: AB31.



Figura 26. Cultivo de melocotón.

Estos estudios se enmarcan dentro de un **trabajo multicéntrico**, liderado en la actualidad, por el Servicio de Alergología del Hospital Universitario Infanta Leonor, del que también forman parte otros servicios de la misma especialidad de ámbito nacional (Hospital Universitario Regional de Málaga, Hospital Universitario Nuestra Señora del Perpetuo Socorro de Albacete, el Hospital General Universitario Doctor Balmis de Alicante, el Hospital Universitario de Badajoz, el Hospital Universitario Infanta Sofía de Madrid, el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia y el Hospital General Universitario Morales Meseguer de Murcia) y también internacional (departamento de Alergología Molecular del Instituto Paul-Ehrlich de Alemania). Esta investigación ha sido financiada a través de los proyectos FIS (PI15/01317, PI 17/00615; PI20/00607), siendo la zona más estudiada la localizada en Murcia (valle de Ricote). (Figura 27).



Figura 27. Mapa de la Región de Murcia.

Fuente: <https://www.pinterest.es/pin/284149057717340980/> y https://www.regmurcia.com/servlet/s.SI?METHOD=SELECCION_COMARCA&sit=c,372

Los **alergenos** identificados por nuestro grupo en el polen del melocotonero presentan pesos moleculares entre 18 y 55 kDa y se describen a continuación:

- **Pru p 9:** perteneciente a la familia de proteínas PR-1a (proteínas relacionadas con la patogénesis) de 18 kDa, presentes en las frutas: el melón (Cuc m 3) y los pólenes: la artemisia (Art v 2) y las gramíneas (Cyn d 24). Es reconocido por 40 % de la población y es el primer aeroalergeno identificado. Además, puede ser un marcador de exposición. Es un alergeno ocupacional y también es responsable de síntomas respiratorios en la población general ^(6,7,61).
- **1,3-beta-glucosidasa:** proteína de 25 kDa también descrita en el polen del olivo (Ole e 4) , el fresno y el abedul así como en el látex⁶⁵.
- **Pru p 10:** poligalacturonasa de 46 kDa, se han descrito alergenos similares en el polen del olivo (Ole e 14), las gramíneas (Cyn d 13, Lol p 13, Phl p 13), el ciprés (Cup a 2), el platanero (Pla a 2) , y la salsola (Sal k 6), entre otros ^(6,66).
- **UTP-glucosa-1-fosfato uridiltransferasa:** alergeno de 55 kDa con el que no hemos encontrado equivalentes presentes en otros pólenes ^(7, 67). (Figura 28).

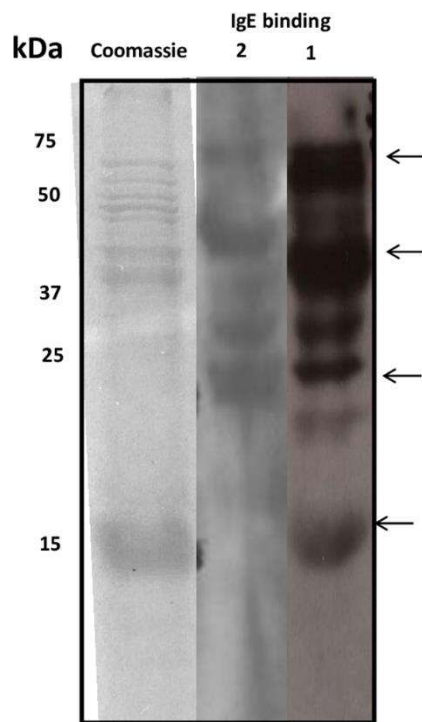


Figura 28. Alergenos del polen de melocotonero.

Fuente: Blanca M et al. Pru p 9, a new allergen eliciting respiratory symptoms in subjects sensitized to peach tree pollen. PLoS One. 2020;15:e0230010.

Esta población de Murcia es un excelente modelo para estudiar la relación de la sensibilización a los **aeroalergenos** (polen del melocotonero) y los **alimentos** (melocotón fruta) ya que está muy expuesta a ambos.

En relación con los alergenos de origen vegetal, se sugieren dos vías de sensibilización⁶⁸: la alergia de clase 1 y de clase 2.

La **clase 1** comprendería aquellos alimentos que inducen sensibilización por vía digestiva. Los alergenos son muy estables y resistentes al calor, al ácido gastrointestinal y a las enzimas digestivas. Además, inducen reacciones alérgicas más graves y sistémicas. Este es el caso de la alergia al melocotón por la LTP (Pru p 3), modelo típico del área mediterránea.

La **clase 2**, se produce como consecuencia de una sensibilización primaria a los aeroalergenos y el alimento puede desencadenar una reacción alérgica tras su ingestión al compartir epítopos homólogos a los presentes en los pólenes. Son proteínas termolábiles y no resisten a la acción de las proteasas⁶⁸ por lo que suelen ser

responsables de manifestaciones más leves. Por ejemplo, la alergia a la manzana por PR-10 también presente en el polen del abedul, modelo característico del norte de Europa.

Debido a la gran conexión existente entre la alergia a los pólenes y la alergia a los alimentos de origen vegetal, se continúa con la descripción de estos últimos.

ALERGIA A ALIMENTOS

El comité de Reacciones Adversas a Alimentos de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica clasifica las reacciones a alimentos en reacciones tóxicas y reacciones no tóxicas⁶⁹. Estas últimas, a su vez, se subdividen en **Inmunológicas** (Alergia a alimentos) y **No Inmunológicas** (Intolerancia alimentaria) debidas a un mecanismo enzimático (Intolerancia a lactosa), farmacológico (aminas vasoactivas) y otros (sulfitos). La alergia a alimentos se puede desencadenar mediante un mecanismo inmunológico IgE mediado o no IgE mediado. En este trabajo se hace referencia a la alergia a alimentos por mecanismo inmunológico **IgE mediado**. (Figura 29).

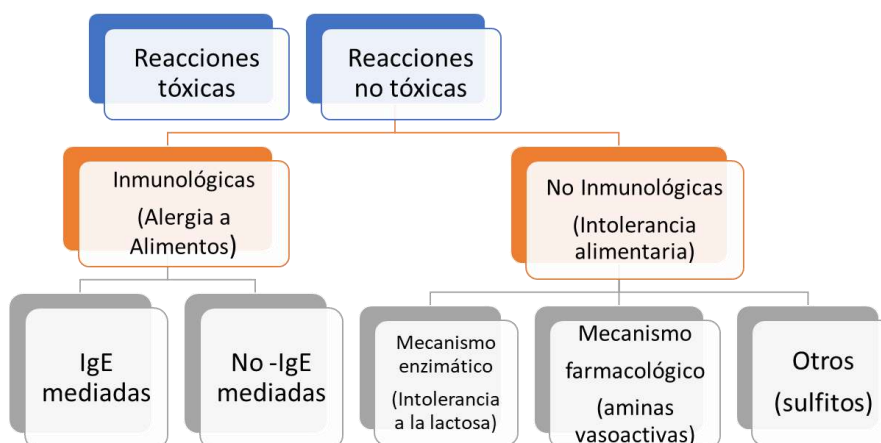


Figura 29. Clasificación del Comité de Reacciones Adversas a Alimentos de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica.

Concretando, la **Alergia a alimentos** se define como aquellas reacciones de hipersensibilidad que se producen por anticuerpos IgE específicos frente a un determinado alimento, confirmadas por pruebas “in vitro” o “in vivo”, con una correlación con los síntomas del paciente y las pruebas de exposición oral controlada⁷⁰. (Figura 30).

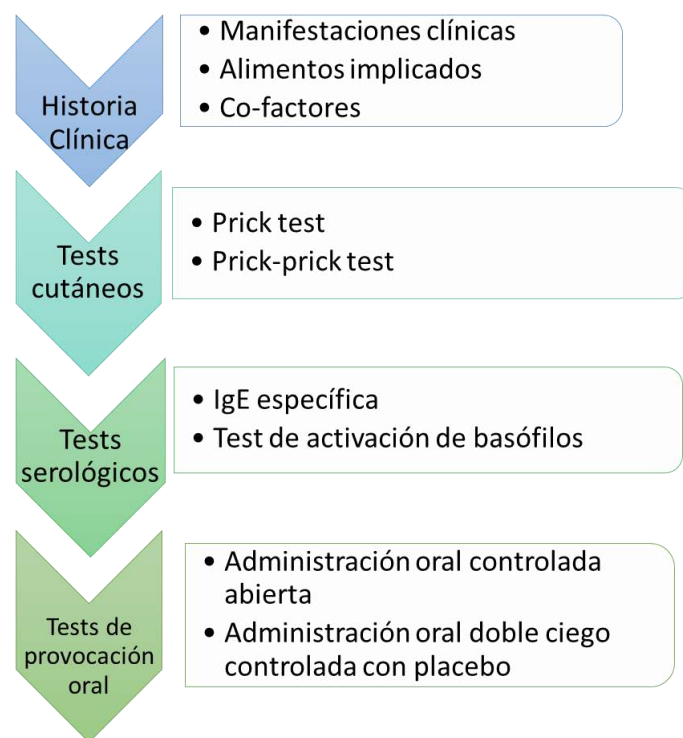


Figura 30. Algoritmo diagnóstico en la alergia a alimentos.

La **prevalencia** de la alergia a alimentos es de 6-8 % en los niños menores de 3 años y de 2 % en los adultos⁷¹. Los niños que acuden al alergólogo por primera vez son diagnosticados de alergia a alimentos en 7,4 % de los casos y es una de las causas más frecuentes de **anafilaxia** (la manifestación más grave de alergia) estimándose que 0,3 % de la población europea ha presentado esta entidad clínica en algún momento de su vida⁷². Además, la prevalencia de la alergia a alimentos se ha **duplicado** en la última década en países industrializados⁷¹ y en España, se ha descrito un aumento desde 3,6 % en 1995 a 7,4 % en 2005 y a 11,4 % en 2015 ^(73,74).

Las **manifestaciones clínicas** pueden variar desde síntomas leves o localizados como es el síndrome de alergia oral (SAO) hasta síntomas más graves y sistémicos que pueden comprometer la vida del paciente como la anafilaxia o el shock anafiláctico. El órgano más frecuentemente implicado en las reacciones sistémicas por alergia a alimentos es la piel (la urticaria y/o el angioedema)⁷⁵.

Estos síntomas se suelen iniciar de forma **inmediata** (minutos a pocas horas) tras la ingesta o el contacto con el alimento. Además, en ocasiones estas reacciones se pueden desencadenar tras un **cofactor** asociado (el ejercicio físico o la toma de antiinflamatorios no esteroideos, entre otros). En la siguiente figura se muestran de forma más detallada las manifestaciones clínicas de la alergia a alimentos. (Figura 31).

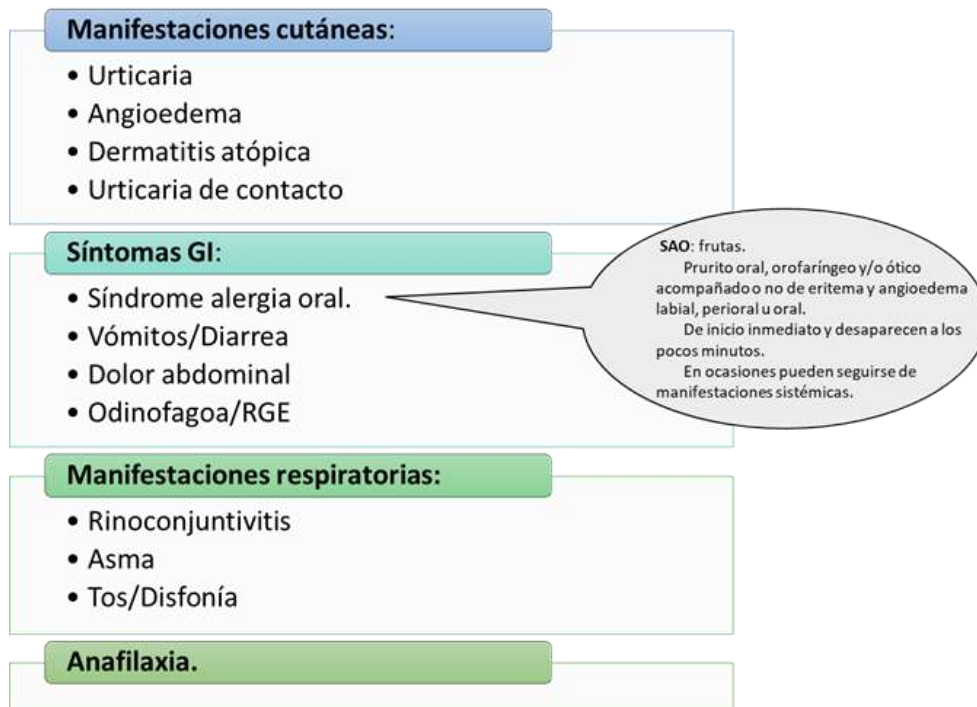


Figura 31. Manifestaciones clínicas en la alergia a alimentos.

Se define el **SAO** como la presencia de síntomas localizados en la mucosa oral (por ejemplo, el prurito de los labios, la boca o la faringe) producida en una gran mayoría de los casos por la reactividad cruzada entre los pólenes y los alimentos de origen vegetal ^(76,77). Es la clínica más frecuente de alergia a alimentos entre los adolescentes y los adultos europeos ^(78,79). Se han definido diversos síndromes polen-alimentos dependiendo del panalergeno responsable que varía según la región geográfica⁸⁰. Por ejemplo, en las zonas ricas de abedul, como son las regiones nórdicas y centro europeas, debido al panalergeno Bet v 1, la alergia a este polen se asocia con la alergia a las rosáceas principalmente a la manzana. A continuación, se describen otros ejemplos. (Figura 32).

Área geográfica	Polen	Alimento	Alérgenos
Zonas ricas en abedules	Abedul	Rosáceas Apiáceas Avellana	Homólogos de Bet v 1 (PR-10) Profilinas
Centro Europa	Artemisa	Apiáceas	Profilina CCDs Alérgenos de 40-60 kDa
Centro Europa	Abedul Artemisa	Apiáceas	Homólogos de Bet v 1 (Api g 1, Dau c 1) Profilina CCDs Alérgenos de 40-60 kDa
España	Artemisa	Compuestas Rosáceas Brasicáceas Frutos secos	LTP Profilinas
España	Gramíneas, polisensibilizados	Rosáceas	Profilina CCDs
España	Plátano de sombra	Avellana, cacahuete, plátano, manzana, lechuga, garbanzo, apio, maíz	Profilina LTP
EE.UU.	Ambrosia	Cucurbitáceas Plátano	No identificados (¿profilina?)
España	Plantago, gramíneas	Cucurbitáceas	Profilina Alérgeno de 31 kDa Alérgenos de 40-70 kDa
España	Chenopodium	Plátano, melón, ajo, melocotón	No identificados (¿profilina?)
Italia	Parietaria	Pistacho	No identificados

CCDs: determinantes hidrocarbonados; LTP: proteínas de transferencia de lípidos.

Figura 32. Síndromes pólenes-alimentos. Distribución geográfica y alérgenos responsable.

Fuente: Tratado de Alergología 2ª edición. Tomo III. I.J.Dávila González, I. Jáuregui Presa, J.M. Olaguibel Rivera, J.M. Zubeldia Ortuño. Editorial Ergon. Madrid (España). ISBN: 978-84-16270-36-1.

El **tratamiento** de la alergia a alimentos se basa en la eliminación estricta de la dieta del alérgeno, con la consiguiente alteración en la calidad de vida del paciente y de sus familias. Para ello deben verificar el etiquetado de los alimentos con la finalidad de evitar las reacciones accidentales. En ese sentido, la Unión Europea emitió el reglamento 1169/2011 y en España se adoptó el Real Decreto (126/2015) sobre el **etiquetado** de los productos alimenticios⁸¹. (Figura 33).

-
- Cereales que contengan gluten (es decir, trigo, centeno, cebada, avena, espelta, kamut o sus variedades híbridas) y productos derivados
 - Crustáceos y productos a base de crustáceos
 - Huevos y productos a base de huevo
 - Pescado y productos a base de pescado
 - Cacahuets y productos a base de cacahuets
 - Soja y productos a base de soja
 - Leche y sus derivados (incluida la lactosa)
 - Frutos de cáscara, es decir, almendras (*Amygdalus communis* L.), avellanas (*Corylus avellana*), nueces (de nogal) (*Juglans regia*), anacardos (*Anacardium occidentale*), pacanas [*Carya illinoensis* (Wangenh) K. Koch], castañas de Pará (*Bertholletia excelsa*), pistachos (*Pistacia vera*), nueces macadamia y nueces de Australia (*Macadamia ternifolia*) y productos derivados
 - Apio y productos derivados
 - Mostaza y productos derivados
 - Granos de sésamo y productos a base de granos de sésamo
 - Anhídrido sulfuroso y sulfitos en concentraciones superiores a 10 mg/kg o 10 mg/L expresado como SO₂
-

Figura 33. Etiquetado obligatorio de los alimentos.

Fuente: Tratado de Alergología 2ª edición. Tomo III. I.J.Dávila González, I. Jáuregui Presa, J.M. Olaguibel Rivera, J.M. Zubeldia Ortuño. Editorial Ergon. Madrid (España). ISBN: 978-84-16270-36-1.

Otro aspecto importante es el manejo y el tratamiento de las **reacciones agudas** a través de los fármacos como los antihistamínicos orales, los corticoides orales, los inhaladores broncodilatadores y la adrenalina intramuscular autoinyectable, para lo que el paciente y sus familiares deben estar instruidos.

En los últimos años, se están desarrollando nuevas herramientas terapéuticas: la **inmunoterapia**⁸². Con ello se consigue la tolerancia del alimento implicado y de los alimentos relacionados, como es el caso del cacahuete⁸³, el melocotón¹⁸, la leche⁸⁴, el huevo⁸⁵ o la avellana⁸⁶. (Figura 34).



Figura 34. Tratamiento en la alergia a alimentos.

Por último, debido al aumento en la prevalencia de la alergia a alimentos, la **prevención** de la misma en poblaciones de riesgo y durante los primeros años de la vida es el objetivo de muchas investigaciones recientes. La prevención primaria consiste en la implantación de medidas cuyo objetivo es evitar la sensibilización a los alérgenos y por lo tanto, las posteriores manifestaciones clínicas. Inicialmente, las únicas medidas consistían en la evitación o el retraso en la introducción de la dieta de los alimentos más alérgicos⁸⁷. Posteriormente se han implementado medidas más activas, por ejemplo, la toma de los suplementos de probióticos⁸⁸, para evitar el desarrollo de alergia. Más recientemente, en contraposición con la postura tradicional, se ha demostrado el efecto preventivo de la **introducción temprana** de los alimentos alérgicos⁸⁹, como es el caso del cacahuete⁹⁰. Esto favorecería un estado de tolerancia inmunológica en una fase muy inicial de la vida que evitaría la aparición de la alergia a alimentos en edades posteriores.

Una vez desarrollados los conceptos fundamentales en la alergia a los alimentos de origen vegetal, se deben conocer las características del alimento más frecuentemente implicado en este tipo de reacciones en el área mediterránea: el melocotón.

ALERGIA A MELOCOTÓN

La causa más común de alergia a alimentos son los de **origen vegetal**. Lo forman derivados de distintas partes de las plantas como las frutas, los frutos secos, las semillas, las hojas y las raíces, entre otros. De ellos, las **frutas** son los más prevalentes^{73,74} (Figura 35) y varían dependiendo de la zona geográfica, los hábitos alimenticios del paciente y

los pólenes a los que esté expuesto. En esta figura se muestran por orden de frecuencia, los alimentos implicados en alergia y su evolución cronológica.

Causas de la alergia a los alimentos en Alergológica 1992, 2005 y 2015.

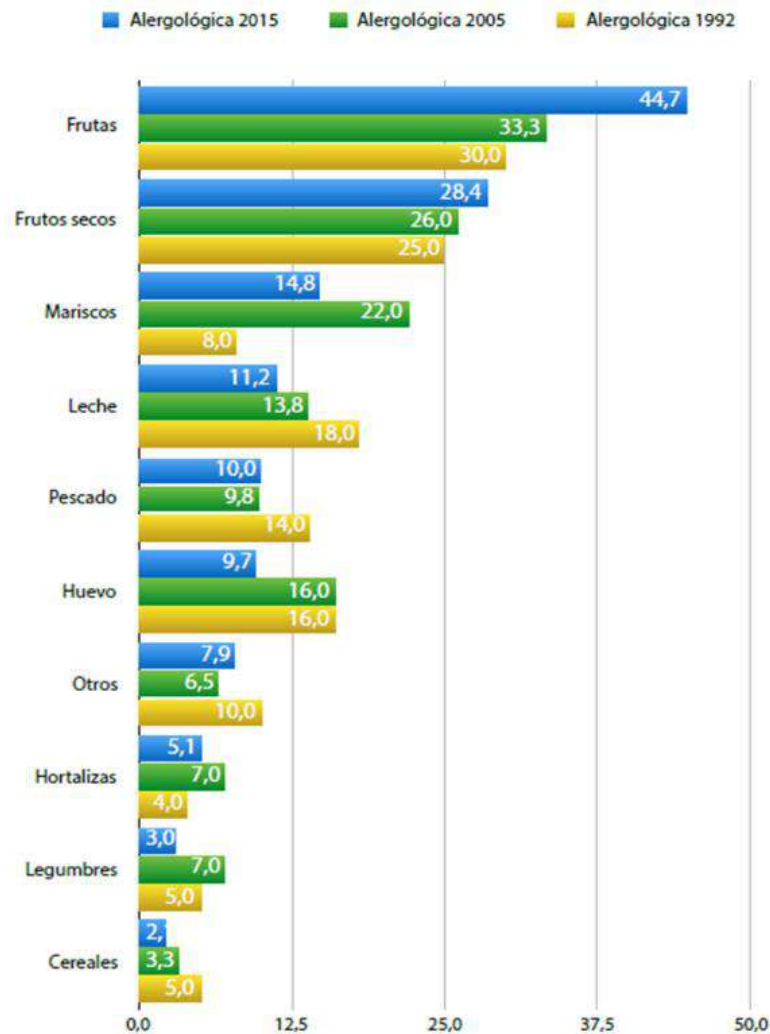


Figura 35. Causas más frecuentes de la alergia a alimentos.

Fuente: Ojeda P, et al. Alergológica 2015: A National Survey on Allergic Diseases in the Adult Spanish Population. J Investig Allergol Clin Immunol. 2018;28:151-164.

El **melocotón** (*Prunus persica*) pertenece a la familia de las rosáceas junto a una amplia variedad de frutas como la nectarina, el albaricoque, la paraguaya, la manzana, la pera, la fresa, la cereza, la ciruela, la almendra y los frutos del bosque. Es la fruta más **frecuentemente** implicada en las reacciones alérgicas en el adulto⁽⁹¹⁻⁹³⁾. En un estudio realizado en el servicio de Alergología de nuestro hospital (datos pendientes de publicación) en el que se incluyeron 557 niños y 1.507 adultos, el melocotón y la manzana fueron los alimentos más frecuentemente implicados en las reacciones alérgicas.

En el área **mediterránea**, las manifestaciones presentadas tras la ingesta del melocotón suelen ser sistémicas y más graves que en otras zonas geográficas debido a que **Pru p 3** es el alérgeno mayoritario⁹⁴ que induce sensibilización y alergia.

Hasta la fecha se han descrito 8 **proteínas del melocotón** responsables de alergia^(6,9) que se describen a continuación (Figura 3), teniendo en cuenta su tamaño, función, labilidad, clínica desencadenada y su reactividad cruzada:

- **Pru p 1:** proteína de 18 kDa perteneciente a la familia PR-10 (proteínas relacionadas con la patogénesis grupo 10) y miembro de la familia Bet v 1 del abedul. Estas proteínas se encargan de la defensa de la planta frente a los patógenos. Suelen ser responsables de las reacciones alérgicas en las zonas expuestas a este polen como es el norte de Europa o el norte de España⁹⁵. Está presente tanto en la piel como en la pulpa del melocotón. Es una proteína muy lábil que se destruye con el calor o los ácidos gástricos. Por ello, estos pacientes tienen síntomas con la fruta fresca que podrían tolerar procesada o cocinada. Suele ser responsable de síntomas orofaríngeos como el SAO.
- **Pru p 2:** es una proteína similar a la taumatina, de 25-28 kDa, responsable de numerosas reacciones de reactividad cruzada⁹⁶. Su función es la defensa de las plantas.
- **Pru p 3:** proteína transferidora de lípidos no específicas (ns-LTP) de 10 kDa, presente en la piel del melocotón fundamentalmente⁹⁷ y responsable de la reactividad cruzada con otras LTPs de las rosáceas, otros alimentos de origen vegetal (los frutos secos, fundamentalmente) y los pólenes como *Artemisia vulgaris* o *Platanus acerifolia* dando lugar al denominado Síndrome LTP⁹⁸. Es resistente al calor y a las enzimas proteolíticas. Pertenecen al grupo PR-14 de las proteínas de defensa cuya función es la unión y la transferencia de lípidos entre distintos sistemas de membranas. Este alérgeno suele ser responsable de manifestaciones sistémicas.
- **Pru p 4:** proteína de 14 kDa perteneciente a la familia de las profilinas responsables de reacciones más leves, típicamente SAO⁹⁹. Es un panalérgeno implicado en las reacciones de reactividad cruzada en múltiples alimentos de

origen vegetal y los pólenes¹⁰⁰. Está presente tanto en la piel como en la pulpa. Es lábil al calor y a las enzimas digestivas. Está implicada en los procesos de movimiento celular y en la transmisión de señales intracelulares.

- **Pru p 5:** proteína de 16 kDa, similar a la heveína (Hev b 5)⁹. Está implicada en la defensa de la planta. Su relevancia clínica no está bien establecida.
- **Pru p 7:** es una giberelina de muy bajo peso molecular (7 kDa) responsable de reacciones sistémicas, en ocasiones también graves, como la anafilaxia, en las zonas de alta exposición al polen del ciprés¹⁰¹. Está presente en la piel y en la pulpa del melocotón⁹⁷. Es responsable de la reactividad cruzada con otras frutas rosáceas, la naranja y con el polen del ciprés. Resiste el calor y la digestión. Su función está relacionada con la germinación, la brotación de yemas y la floración de la planta.
- **Pru p 9:** es una proteína de 18 kDa **identificada y registrada por nuestro grupo**, presente en el polen de melocotonero. Perteneciente a la familia PR-1 (proteínas relacionadas con la patogénesis grupo 1) ^(6,7) se relaciona con la maduración, el crecimiento y la floración de las plantas teniendo también un papel importante en la respuesta al estrés biótico y abiótico. Es responsable de síntomas respiratorios.
- **Pru p 10:** proteína de 46 kDa del polen de melocotonero **recientemente registrada por nuestro grupo**⁶. Es una poligalacturonidasa y su función se relaciona con la maduración de estos frutos.

Las manifestaciones **clínicas** en la alergia al melocotón varían dependiendo de la zona geográfica y del alérgeno responsable. Pueden ser desencadenadas por la ingestión, el contacto o la inhalación y se distinguen dos patrones clínicos: el síndrome polen-frutas o la alergia primaria¹⁰². (Figura 36).

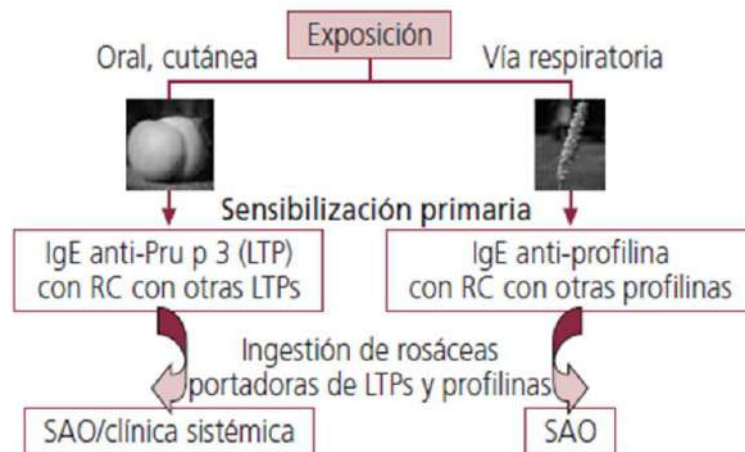


Figura 36. Patrones de sensibilización.

Fuente: Tratado de Alergología 2ª edición. Tomo III. I.J.Dávila González, I. Jáuregui Presa, J.M. Olaguibel Rivera, J.M. Zubeldia Ortuño. Editorial Ergon. Madrid (España). ISBN: 978-84-16270-36-1.

Como se ha descrito a lo largo de esta introducción, en el norte de Europa y de España la alergia al melocotón es secundaria a la **alergia a los pólenes** y los alergenitos responsables suelen ser Pru p 1, Pru p 2, Pru p 4 y Pru p 7. La clínica más frecuente es el prurito orofaríngeo (SAO) que se puede acompañar de sensación de ocupación faríngea, dificultad para tragar, disfonía, náuseas, prurito nasal, ocular u ótico, angioedema labial, lingual o facial y eritema o urticaria perioral, que suelen aparecer tras la ingestión del alimento fresco. Generalmente estos síntomas se localizan alrededor del tracto gastrointestinal y suelen remitir en 30 minutos, sin embargo, también se pueden asociar con la urticaria generalizada, la disnea o incluso reacciones más graves como el shock anafiláctico¹⁰³.

Por otro lado, la **alergia primaria** sin polinosis está relacionada con la sensibilización a Pru p 3 debido a la ingestión del melocotón, siendo la más frecuente en el área mediterránea, desencadenando síntomas más graves y responsable de la reactividad cruzada con otros alimentos.

Sin embargo, esta clasificación no es definitiva, habiéndose descrito la **sensibilización primaria a LTPs presentes en el polen** como, por ejemplo, la artemisia (Art v 3), el platanero (Pla a 3) y el olivo (Ole e 7) ⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁷⁾.

Aunque se han descrito nociones de alérgeno, la alergia a los pólenes y la alergia a alimentos como agentes etiológicos, sin embargo, es importante conocer qué factores del individuo y del ambiente contribuyen al desarrollo de esta patología.

FACTORES GENÉTICOS Y AMBIENTALES EN ALERGIA

En el año 1923 se definió por primera vez **atopia** como la presencia del asma, la rinitis alérgica y la dermatitis en individuos con sensibilización a los alergen^{os} ambientales¹⁰⁸. La atopia se considera como una predisposición con base genética a responder de forma exagerada frente a los alergen^{os} ambientales produciendo niveles elevados de anticuerpos IgE específicos¹⁰⁹. Se ha demostrado la **predisposición familiar** en el asma, la rinoconjuntivitis y la dermatitis atópica ^(110,111). Sin embargo, no todos los individuos atópicos manifiestan clínicamente síntomas de alergia lo que sugiere que también influyen en su desarrollo, otros factores como los **ambientales** ^(112,113), siendo además fundamental el momento y el **tiempo** de la exposición ^(114,115). Por ejemplo, pueden producirse cambios importantes ambientales en un momento determinado como es el caso de las migraciones o a lo largo del tiempo como las modificaciones en el microbioma, además, el efecto de los genes puede cambiar con el tiempo con las variaciones de origen epigenético a través de las generaciones. (Figura 37).

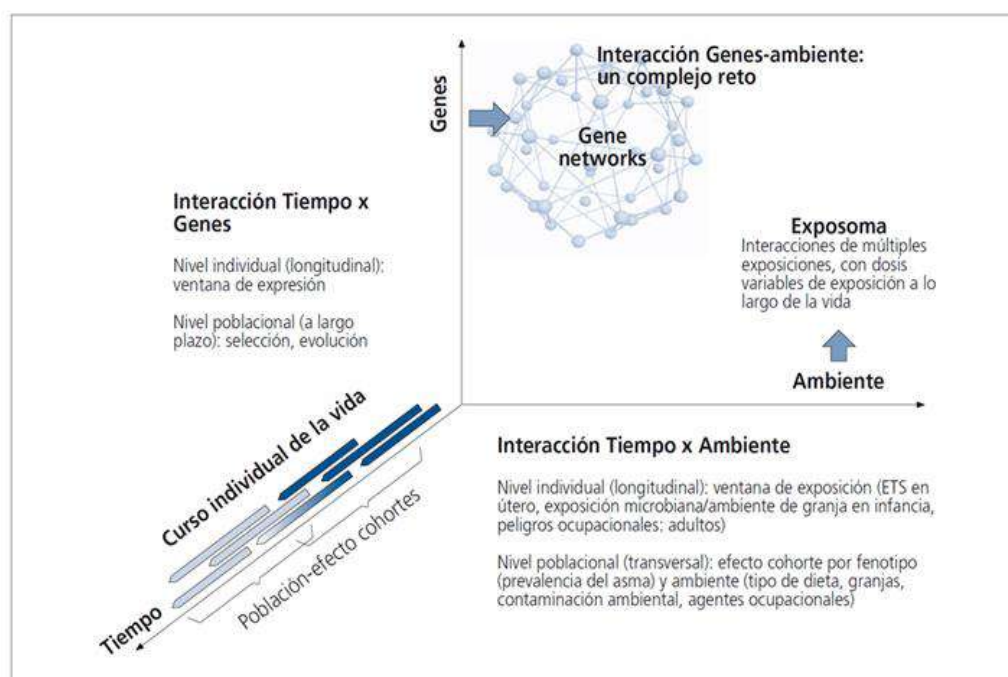


Figura 37. Interacciones entre los genes, el ambiente y el tiempo.

Fuente: Tratado de Alergología. Tomo I. 2ª edición. I.J.Dávila González, I. Jáuregui Presa, J.M. Olaguibel Rivera, J.M. Zubeldia Ortuño. Editorial Ergon. Madrid (España). ISBN: 978-84-16270-36-1.

Desde entonces se han estudiado con mucha determinación, las causas genéticas (**endotipo**) y las ambientales (alergenos, entre otros) que influyen en el desarrollo de la alergia (**fenotipo**) debido al aumento alarmante de la prevalencia de esta patología: 25 % de la población es atópica, 25 % de los niños menores de 14 años son asmáticos y 20 % presentan dermatitis atópica¹¹⁶. Así, en una enfermedad determinada se conocen grupos de características semejantes basadas en la observación (demográficas, desencadenantes, síntomas, entre otros) que se relacionan con determinados mecanismos moleculares asociados biológicamente, lo que permite un tratamiento de **precisión**¹¹⁷. (Figura 38).

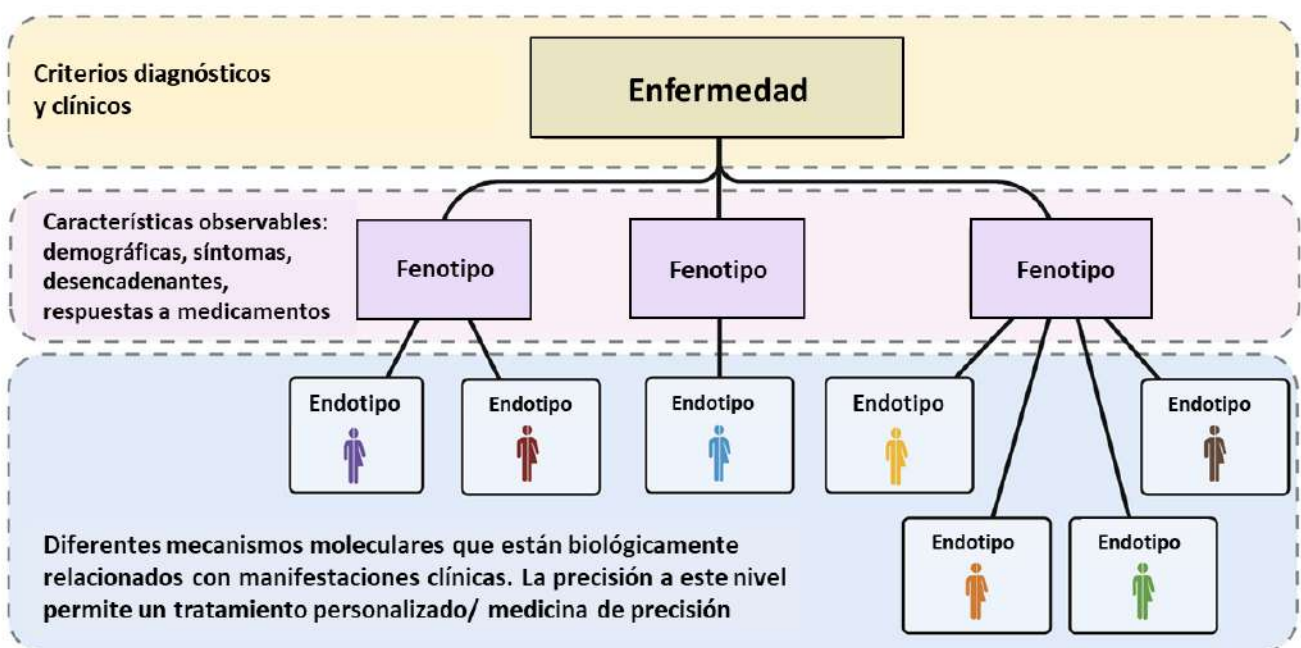


Figura 38. Fenotipos y endotipos.

Fuente: Modificado de Proper SP, et al. Achieving precision medicine in allergic disease: progress and challenges. Front Immunol . 2021;12:720746.

A continuación, se van a especificar los factores genéticos y los ambientales que caracterizan a la enfermedad alérgica.

FACTORES GENÉTICOS

Considerando los factores genéticos en alergia, se han identificado numerosas regiones cromosómicas en diferentes genes de susceptibilidad (endotipo) a desarrollar determinadas enfermedades alérgicas (fenotipo). Los avances en la genética y la **bioinformática**, han permitido el estudio masivo de los mismos (las ciencias **ómicas**) con el consecuente progreso en el diagnóstico, el seguimiento, el análisis de la respuesta al tratamiento, la identificación de los biomarcadores de riesgo o protección y el desarrollo de nuevos medicamentos¹⁰⁹.

Se pueden buscar **genes** candidatos aislados o el genoma completo para localizar nuevas regiones (*loci*) o genes relacionados con la enfermedad¹¹⁸ o estudiar de forma masiva los polimorfismos genéticos de un solo nucleótido en el genoma de un individuo e identificar su asociación con una determinada patología. Sin embargo, estas técnicas tienen la limitación de la replicación de unas poblaciones o grupos a otras, por lo que también se han desarrollado herramientas para la identificación de los factores que intervienen en la expresión génica y en la regulación de un gen (epigenética) como consecuencia de la interacción gen-ambiente^(109,119). Todos estos estudios se engloban en el área del conocimiento de la **genómica**.

Estudiar los factores genéticos a otro nivel es el objetivo de la **transcriptómica**, **metabolómica** y **proteómica**¹²⁰. La primera describe las moléculas de ARN que se han copiado de los fragmentos de ADN y contienen la información para elaborar las proteínas. La **metabolómica** estudia los metabolitos de bajo peso molecular liberados en los procesos metabólicos específicos y nos informan de los productos génicos implicados, son indicadores del estado fisiológico o patológico del individuo y están más cercanamente relacionados con la función biológica. La **proteómica** describe las proteínas o los péptidos en una célula o tejido en un momento concreto, que son el producto final de un proceso que se inicia en el ADN. La clave para entender los factores genéticos de las enfermedades está en la integración de los resultados de todas las tecnologías disponibles en lo que se conoce como la **medicina personalizada y de precisión**. En esta figura se muestra un esquema de la medicina clásica en contraposición con la medicina de precisión, en las que se identifican los endotipos que permiten la prescripción de un tratamiento único en todos los casos o personalizado, objetivándose diferencias en la efectividad del mismo¹¹⁷. (Figura 39).

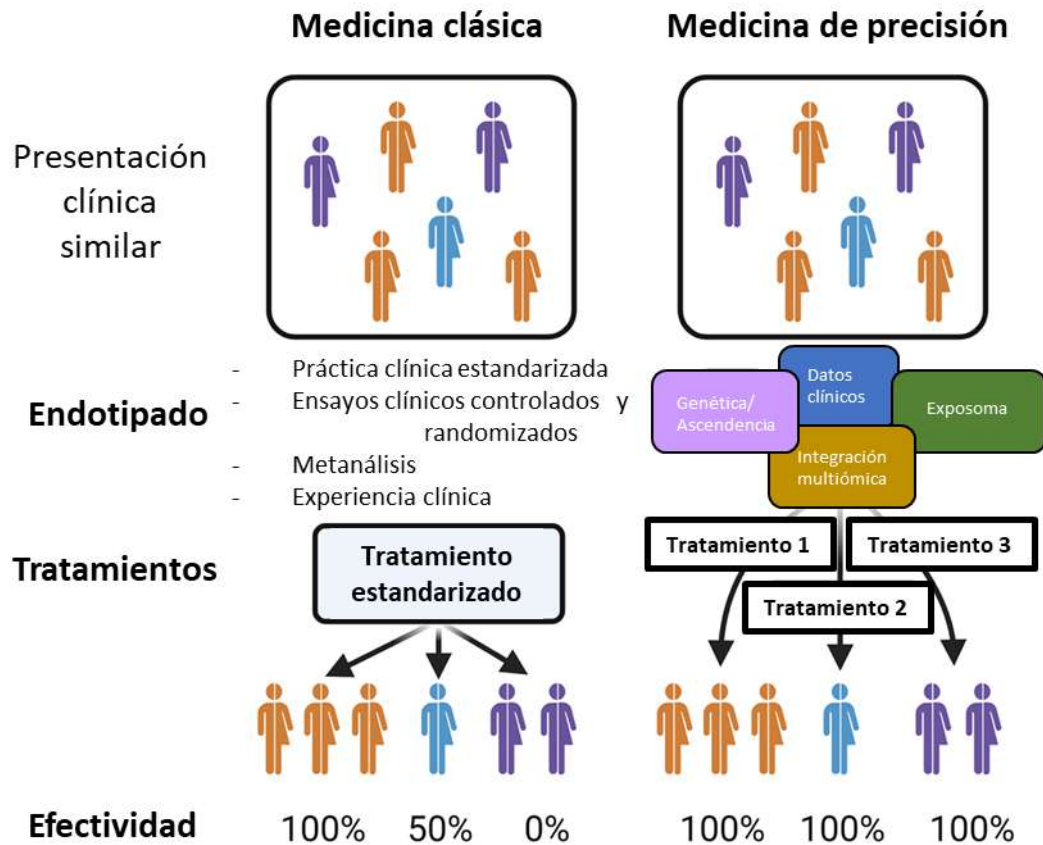


Figura 39. Medicina de precisión en alergia.

Fuente: modificado de Proper SP, et al. Achieving precision medicine in allergic disease: progress and challenges. Front Immunol. 2021;12:720746.

FACTORES AMBIENTALES

La epidemiología moderna no sólo considera los **factores de riesgo** para el desarrollo de una determinada enfermedad, sino que también estudia el papel de la pérdida de la protección ambiental por la **falta de exposición**¹²¹. El aumento de la prevalencia en Alergia se ha asociado con lo que se conoce como el “estilo de vida occidental” que supone un incremento en la exposición a los alérgenos de interior, a una menor alimentación con leche materna, a las dietas pobres en residuos, verduras y frutas, a una mayor contaminación ambiental y a cambios en la flora intestinal (microbioma)¹⁰⁹.

Así, por ejemplo, se ha desarrollado la **hipótesis de la higiene** en base a los datos epidemiológicos, como la presencia de menor prevalencia de alergia en las familias numerosas y en otras situaciones como el acudir en edad temprana a la guardería¹²², padecer determinadas infecciones en la infancia (tuberculosis¹²³, hepatitis A¹²⁴ o sarampión¹²⁵), la exposición temprana a los animales de granja o domésticos y la exposición a las endotoxinas¹²⁶. Estas observaciones derivadas de diferentes estudios poblacionales se han relacionado con **cambios inmunológicos**. Inicialmente esta hipótesis se basó en un desequilibrio Th1 frente a Th2 alérgico. La respuesta Th1 está mediada por los linfocitos secretores de IFN- γ y TNF entre otros, e involucrados en la respuesta inmunitaria frente a un gran número de patógenos intracelulares por la activación de macrófagos. La respuesta Th2 alérgica está mediada por los linfocitos que liberan mediadores tales como la IL-4 e IL-5, iniciando y manteniendo las respuestas alérgicas por la regulación de la producción de IgE y el crecimiento, la diferenciación y el reclutamiento de los eosinófilos. Actualmente se habla de una actividad reguladora disminuida o defectuosa que promueve tanto la respuesta Th1 (las enfermedades autoinmunes) como Th2 poniendo de relieve el papel importante de los linfocitos T reguladores^(109,127) como inductores de la tolerancia y también preventivos de las enfermedades inmunitarias.

De este modo, en los últimos años se ha estudiado la función del **microbioma** en el desarrollo de las enfermedades alérgicas con un papel fundamental en la inducción de tolerancia a lo propio y de otros antígenos¹²⁸. El microbioma se define como el conjunto de bacterias, hongos, protozoos y arqueas que colonizan primariamente el tracto gastrointestinal, las vías respiratorias, la piel y otras zonas del cuerpo, que gradualmente se desarrolla y se diversifica concomitantemente con la transformación fisiológica del individuo¹²⁹. Se han descrito numerosos factores que intervienen en su evolución, especialmente, en las primeras etapas de la vida. También se ha demostrado el papel beneficioso de los probióticos (microorganismos no patogénicos con efectos provechosos para la salud del huésped) y prebióticos (componentes de los alimentos que no son digeribles y promueven selectivamente el crecimiento de microbios intestinales con efectos positivos en la salud del huésped)¹³⁰. La siguiente figura muestra los diferentes **factores ambientales** que están implicados en el desarrollo de alergia antes y después del nacimiento. (Figura 40).

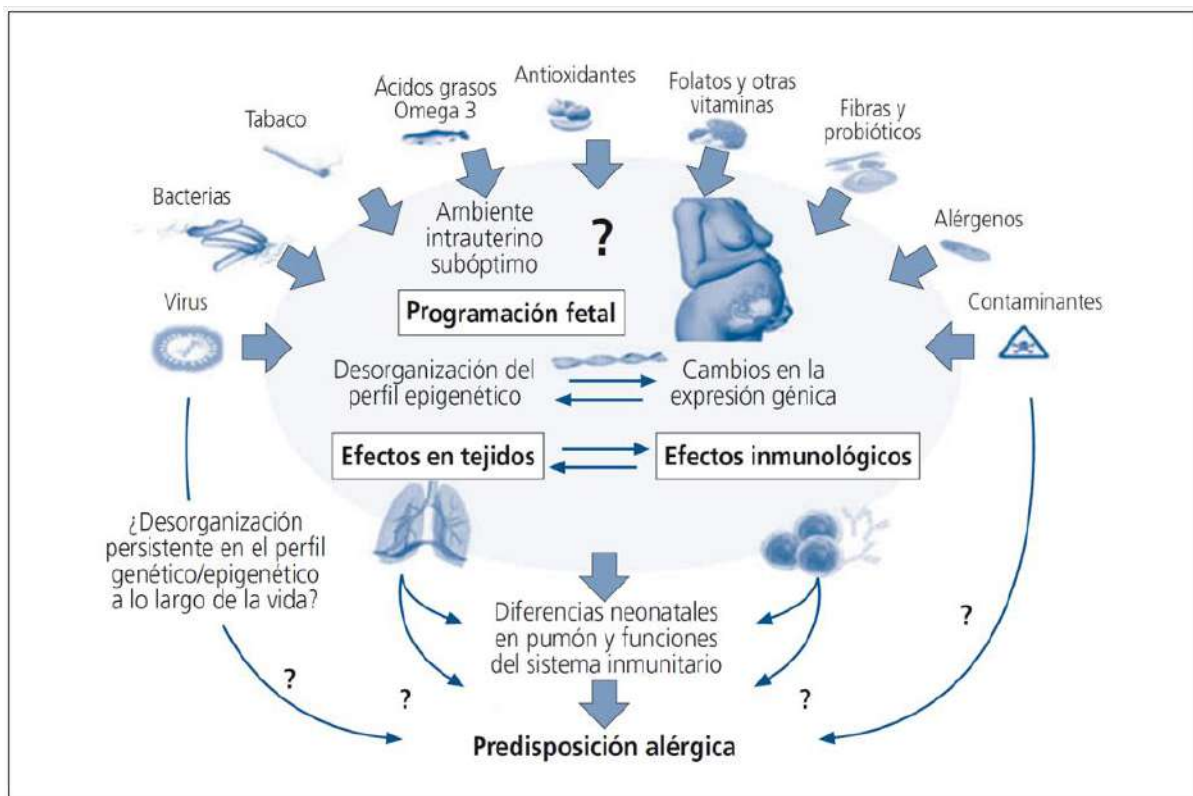


Figura 40. Factores ambientales.

Fuente: Tratado de Alergología. Tomo I. 2ª edición. I.J.Dávila González, I. Jáuregui Presa, J.M. Olaguibel Rivera, J.M. Zubeldia Ortuño. Editorial Ergon. Madrid (España). ISBN: 978-84-16270-36-1.

Sin embargo, las causas genéticas y las ambientales de las enfermedades alérgicas no son agentes independientes, sino que interactúan entre ellas: la epigenética, es decir, las modificaciones que el ambiente induce en los genes y que regulan o modifican su expresión a pesar de que no están directamente registradas en el genoma.

FACTORES EPIGENÉTICOS

Los factores epigenéticos en el desarrollo de las enfermedades alérgicas son aquellos **cambios** heredables en la expresión génica o fenotipo celular causados por mecanismos que no alteran la secuencia del genoma¹³¹. La desregulación epigenética puede inducir cambios a corto y largo plazo, iniciándose en el útero y variando a lo largo de la vida¹³².

Las modificaciones epigenéticas están directamente relacionadas con los **factores de riesgo o protectores** de origen ambiental que influyen profundamente en la historia natural de las enfermedades alérgicas. Estos cambios de la actividad se producen en un gen que no implica una mutación, se inicia a través de una señal y se heredan¹³³. Las modificaciones epigenéticas más importantes son la **metilación del DNA**, la **acetilación de las histonas** y los ARN no codificantes (de 21 a 26 nucleótidos). Los dos primeros mecanismos regulan la expresión de los genes: la hipermetilación induce silencio génico y la hipometilación expresión génica. Los ARN no codificantes más estudiados en alergia son los microARN (**miARN**) e igual que los mecanismos previos afectan a la expresión de un gen. Todos ellos explican la **plasticidad** de la respuesta genética provocada por la exposición ambiental y además pueden ser revertidos. Por ejemplo, se han identificado en cohortes, diferentes perfiles epigenéticos de riesgo de sensibilización atópica a los inhalantes y los alérgenos alimentarios en la infancia¹³⁴. También se han descrito factores de riesgo para las mismas sensibilizaciones descritas como la acetilación de las histonas en la placenta en regiones de promotores de genes reguladores de la respuesta inmune alérgica¹³⁵. Varias exposiciones se han relacionado a los cambios epigenéticos observados en el asma como son el humo del tabaco y otros contaminantes, la dieta, las infecciones virales, el microbioma pulmonar, nasal o intestinal y la alteración de la barrera epitelial¹³². Estos factores de riesgo influyen además de una manera crítica durante el **periodo fetal** y el **primer año** de vida. La identificación de marcadores epigenéticos ayudará tanto a la prevención de las enfermedades alérgicas como al tratamiento de las mismas como, por ejemplo, el efecto de los probióticos.

En la figura 5 se muestra un esquema a diferentes niveles de los conceptos explicados previamente.

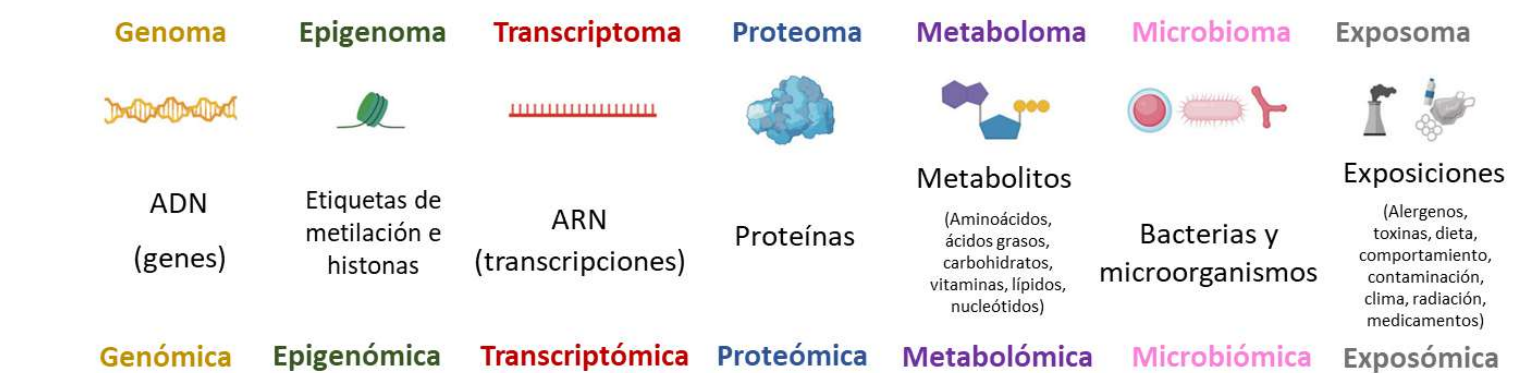


Figura 41. Omas y ómicas.

Fuente: modificado de Virkud YV, et al. The nuts and bolts of omics for the clinical allergist. Ann Allergy Asthma Immunol. 2019;123:558-563.

Los estudios epigenéticos se han simplificado gracias a la descripción del **epitelioma** de la mucosa nasal, así en distintos estudios de poblaciones procedentes de diferentes etnias que están expuestas a diversos ambientes, se han identificado factores de riesgo para el desarrollo del asma¹³⁶. Sin embargo, todavía son escasos los estudios genéticos realizados en **grupos étnicos/raciales** que son los que sufren la mayor carga de la enfermedad alérgica.

Estas colectividades son, en su mayoría, resultado del desplazamiento del país de origen al de destino, exponiéndose a importantes cambios ambientales. Como consecuencia, han sido objeto de estudio en Alergología en un intento de clarificar cuáles son los factores genéticos y los ambientales, así como la interacción entre ellos, que influyen en el desarrollo de esta patología.

MIGRACIÓN Y ALERGIA

Los flujos migratorios (Sur-Norte, Este-Oeste, rural-ciudad) con la adopción del “tipo de vida occidental”, representan un modelo interesante para entender cómo el ambiente puede modular la base genética y cómo interactúan entre ellos¹³⁷. En general, se asume que la **exposición a nuevos alérgenos** es el pre-requisito necesario para desarrollar la sensibilización y finalmente alergia, ya que el reconocimiento inmune primario es esencial para desarrollar memoria. Sin embargo, además de la predisposición individual basada en **genes compartidos** con miembros de su mismo grupo étnico, diversos factores externos pueden influir en este proceso inicial del reconocimiento inmune¹³⁷.

A partir del año 2000, coincidiendo con un periodo de gran crecimiento del empleo, **España** ha sido un país destino de estas agrupaciones, siendo la comunidad más importante la procedente de Marruecos superada posteriormente por Rumanía. Sin embargo, son insuficientes los estudios realizados en este sector de la población con la finalidad de distinguir el factor individual del factor ambiental en Alergia, uno de los objetivos de esta tesis.

Recapitulando, el presente trabajo realizado en la población general se centra en el estudio de la alergia a los pólenes, a los alimentos de origen vegetal y sus componentes moleculares, así como su variación con la edad y ascendencia étnica.

PUBLICACIONES QUE FORMAN PARTE DE ESTA TESIS DOCTORAL

1. Somoza ML, Pérez-Sánchez N, Victorio-Puche L, Martín-Pedraza L, Esteban Rodríguez A, Blanca-López N, Abel Fernández González E, Ruano-Zaragoza M, Prieto-Moreno Pfeifer A, Fernández Caldas E, Morán Morales M, Fernández Sánchez FJ, López Sánchez JD, Jiménez Rodríguez TW, Subiza Garrido-Lestache JL, Canto Díez G, Blanca Gómez M, Cornejo-García JA. **Subjects develop tolerance to Pru p 3 but respiratory allergy to Pru p 9: A large study group from a peach exposed population.** PLoS One. 2021;16(8):e0255305.
2. Somoza ML, Prieto-Moreno Pfeifer A, Martín-Pedraza L, Victorio Puche L, Esteban Rodríguez A, Blanca-López N, Eva Fernández González A, Fernández-Caldas E, Morán Morales M, Fernández-Sánchez FJ, López Sánchez JD, Garrido-Lestache JLS, Canto G, Blanca M. **Skin testing with peach peel extract versus serum IgE to Pru p 3 as a stronger predictor of peach-induced anaphylaxis.** Allergy Asthma Immunol Res. 2021;13:922-932.
3. Somoza ML, Pérez-Sánchez N, Torres-Rojas I, Martín-Pedraza L, Blanca-López N, Victorio Puche L, Abel Fernández González E, López Sánchez JD, Fernández-Sánchez J, Fernández-Caldas E, Villalba M, Ruano FJ, Cornejo-García JA, Canto G, Blanca M. **Sensitisation to pollen allergens in children and adolescents of different ancestry born and living in the same Area.** J Asthma Allergy. 2022;15:1359-1367.

JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades alérgicas son un problema creciente a nivel mundial de tal forma que se ha definido como una **epidemia alérgica**, siendo las entidades más frecuentes la rinitis, el asma y la alergia a alimentos, entre otras¹³⁸.

El **asma** es una de las enfermedades no transmisibles más frecuentes y afecta a casi 300 millones de personas en el mundo¹³⁹. Su incidencia y prevalencia varían según la edad, el género y la localización geográfica⁽¹⁴⁰⁻¹⁴¹⁾. Tiene un impacto importante en la calidad de vida de los pacientes y es causa de numerosas visitas médicas, asistencia a urgencias y hospitalizaciones. El control inadecuado del asma supone un elevado coste sanitario¹⁴², así como un riesgo para la vida del paciente.

La **rinitis** es la enfermedad alérgica más prevalente y una de las dolencias crónicas más frecuentes¹³⁸. Tiene una alta repercusión en la calidad de vida de los pacientes, afecta a la calidad del sueño y a la función cognitiva además de ser una causa importante de absentismo escolar y laboral. En la actualidad genera unos costes directos e indirectos que son superiores a los del asma¹⁴³.

La prevalencia de la **alergia a alimentos** ha aumentado en los últimos años siendo considerada la **segunda ola de la epidemia alérgica**, después del asma. Su frecuencia es muy variable por la dificultad derivada de la amplia heterogeneidad de las definiciones utilizadas, en relación con el método diagnóstico empleado y de los estudios epidemiológicos. Además, ésta varía con la edad y la localización geográfica enfatizando la diversidad de resultados¹⁴⁴. Se conoce que la alergia a alimentos es una de las causas más frecuentes de la anafilaxia, que es la manifestación alérgica más grave con compromiso de la vida del paciente, especialmente en los niños y los adolescentes^(145,146). La base del tratamiento de la alergia a alimentos se basa en la evitación del alérgeno implicado, que en muchas ocasiones es de distribución ubicua difícil de detectar. Esto conlleva un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes y de sus familias, derivado del estado de vigilancia continuo que supone. También implica un alto gasto económico sanitario y de costes indirectos, siendo un gran problema para la industria de este sector¹⁴⁷.

Por otro lado, se ha demostrado que la alergia a los alimentos de origen vegetal está influida por la exposición a los pólenes por lo que varía dependiendo de la zona geográfica, entre otros factores. Así, se distingue entre la **alergia a alimentos de tipo I** y de tipo II. En la primera, la sensibilización primaria a los alimentos se realiza por la vía digestiva y puede desencadenar reacciones alérgicas generalizadas y graves, como es el caso de la alergia al melocotón por la sensibilización a Pru p 3 (ns-LTP), típica del área mediterránea⁶⁸. En la **alergia de tipo II**, la sensibilización a los alimentos se origina secundariamente a la sensibilización a los aeroalérgenos como consecuencia de la reactividad cruzada entre ambos y suelen producir reacciones alérgicas más leves, típicamente orofaríngeas, por ejemplo, la alergia a la manzana por la sensibilización a proteínas PR-10 también presentes en el polen del abedul, típica del norte de Europa y España⁸⁰.

Sin embargo, esta clasificación aceptada tradicionalmente, tiene sus limitaciones ya que se ha descrito la sensibilización primaria a LTPs presentes en los pólenes como, por ejemplo, la artemisia (Art v 3), el platanero (Pla a 3) y el olivo (Ole e 7) ⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁷⁾. En este trabajo, se describe la alergia respiratoria y la alergia a los alimentos de origen vegetal de una misma fuente (el polen de melocotonero y el melocotón fruta) en una población altamente expuesta a ambos, contribuyendo a clarificar la clasificación descrita previamente.

Como consecuencia de la **alta repercusión** de las enfermedades alérgicas (el asma, la rinitis, la alergia alimentos, la dermatitis atópica y la alergia a medicamentos) tanto en la salud y la calidad de vida de los pacientes y de sus familias como en el coste sanitario, se hace necesario profundizar, identificar y conocer los **mecanismos etiológicos** de las mismas.

En este sentido, los avances recientes en investigación molecular y clínica han contribuido a ampliar el conocimiento de la estructura y función de los alergenógenos. Como resultado, se han mejorado la caracterización y la estandarización de los **extractos alérgicos** utilizados como herramientas diagnósticas y terapéuticas¹³⁸.

Desde el desarrollo de la biología molecular, se han identificado y registrado un amplio número de **alergenógenos** en las bases de datos internacionales y se han realizado numerosos estudios para describir el papel de cada uno de ellos en el diagnóstico de “una verdadera” alergia, así como su relación con la severidad o su capacidad para predecir el desarrollo o la resolución de las manifestaciones clínicas de alergia.

Para ello, es necesaria la realización de **estudios de base poblacional** que nos permitan conocer la frecuencia y la prevalencia de sensibilización y alergia en nuestra comunidad, su variación con la edad y los factores que influyen en la misma, así como identificar las causas que predigan el desarrollo de alergia en etapas más tardías de la vida⁽¹⁴⁸⁻¹⁵⁰⁾.

A este respecto, son escasos los trabajos desarrollados en España ⁽¹⁵¹⁻¹⁵⁴⁾ particularmente los de carácter poblacional, derivado de las dificultades de su realización por la implicación del alto consumo de muchos recursos, con una gran demanda de personal y de tiempo. Estos estudios se han centrado, principalmente, en la descripción de la prevalencia de las enfermedades alérgicas y sólo uno de ellos ha analizado la sensibilización a inhalantes como factor de riesgo para desarrollar asma¹⁵³. Este hecho subraya la exigencia de ampliar el conocimiento con el desarrollo de estudios en la población general, siendo objeto de este trabajo la descripción de la sensibilización a los pólenes y a otros alimentos de origen vegetal, la sensibilización a los componentes moleculares de los mismos (de gran interés actual en alergología), así como la variación de todos ellos con la edad.

En relación con la valoración de la sensibilización y el diagnóstico de alergia, la herramienta utilizada en la práctica clínica habitual es la técnica del **prick test**, destacando su fácil reproductibilidad y sencillez de realización, obteniendo un resultado inmediato¹⁵⁵. Sin embargo, el desarrollo del diagnóstico por componentes moleculares se ha basado fundamentalmente en su determinación y cuantificación séricas (**IgE**

específica) mediante el empleo de diferentes plataformas en las que están incluidos los alérgenos más relevantes¹⁵⁶. Los resultados de estas pruebas deben ser interpretados por el especialista siempre en el contexto clínico del paciente. Actualmente, son pocos los extractos disponibles para prick test basados en **alérgenos purificados** (componentes) y no se han comparado los valores obtenidos mediante ambas técnicas, por lo que es otro de los objetivos de este trabajo.

Un factor importante que se ha asociado con el aumento creciente de la prevalencia de las enfermedades alérgicas, **es el cambio en el estilo de vida**¹⁵⁷. Los pacientes alérgicos se distinguen por la exposición ambiental que varía a lo largo de su vida, así como la de sus padres y antecesores, lo que influye en la regulación epigenética del sistema inmune y del tejido tisular¹³⁸. Los **genes** de un individuo son determinantes importantes de la predisposición para desarrollar una respuesta inmune alérgica. Por lo que es necesario realizar más trabajos que investiguen los factores **ambientales** y los factores **individuales** implicados en la evolución de alergia. Con esta finalidad, se han realizado estudios cuyo motivo es examinar poblaciones **inmigrantes** y de sus descendientes, que ha venido facilitado por el alto flujo, en las últimas décadas, de individuos desde países en vías de desarrollo a países desarrollados. En este sentido, son escasos estos análisis en España, país sujeto a la entrada y a la permanencia de grandes flujos migratorios¹⁵⁸, y no describen la sensibilización a los pólenes ni a los componentes moleculares de los mismos, uno de los propósitos de esta obra.

Finalmente, indagar en la comprensión de la etiología de las enfermedades alérgicas y de los mecanismos subyacentes supone un trabajo desmesurado cuando el fin es el desarrollo de medidas eficaces de prevención en la población general que consigan frenar la prevalencia en constante aumento de la epidemia alérgica.

OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERALES

1. Describir la sensibilización por componentes moleculares a los pólenes más relevantes en el área de estudio: valle de Ricote (Murcia).
2. Describir la sensibilización por componentes moleculares del melocotón fruta.
3. Demostrar la relevancia clínica de la alergia a los pólenes y a los alimentos de origen vegetal.
4. Comprobar la relación entre el ambiente y la ascendencia étnica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir la sensibilización y alergia a los alimentos de origen vegetal en la población general adulta con un alto consumo a esta fruta. Estudiar las entidades clínicas, el síndrome de alergia oral y su relación con la sensibilización a los pólenes.
2. Describir la sensibilización a los componentes moleculares del melocotón fruta en la población general adulta alérgica estudiada: el síndrome de alergia oral, la urticaria y la anafilaxia.
3. Describir la proporción de los sujetos tolerantes y los alérgicos al melocotón con sensibilización a Pru p 3 en una población caracterizada por su alto consumo.
4. Describir la sensibilización a los pólenes más relevantes en la población adulta y su variación con la edad, así como las entidades clínicas relacionadas.
5. Comprobar el papel de Pru p 9 en los sujetos alérgicos al polen de melocotonero en la población general adulta muy expuesta a este polen.
6. Comparar la alergia respiratoria y la alergia a alimentos evaluadas mediante la sensibilización a Pru p 9 y Pru p 3 respectivamente.

7. Comparar las características clínicas y de la sensibilización a los pólenes y los alimentos de origen vegetal de los sujetos adultos alérgicos al melocotón: el síndrome de alergia oral *versus* la anafilaxia.
8. Comparar el valor predictivo para la anafilaxia de la sensibilización a Pru p 3 valorada mediante el prick test *versus* la determinación sérica de IgE específica.
9. Describir la sensibilización a los pólenes en la población general pediátrica y adolescente y su variación con respecto a la edad y la ascendencia étnica.
10. Describir la sensibilización a los componentes moleculares del polen más relevante en la población general pediátrica y adolescente (*Olea europaea*) y su variación con la edad y la ascendencia étnica.
11. Describir la frecuencia de las entidades clínicas alérgicas respiratorias (la rinitis y el asma) en la misma población general pediátrica y adolescente y los factores de riesgo, así como su variación según la edad y la ascendencia étnica.

ARTÍCULO I

“Subjects develop tolerance to Pru p 3 but respiratory allergy to Pru p 9: A large study group from a peach exposed population”.

Somoza ML, Pérez-Sánchez N, Victorio-Puche L, Martín-Pedraza L, Esteban Rodríguez A, Blanca-López N, Abel Fernández González E, Ruano-Zaragoza M, Prieto-Moreno Pfeifer A, Fernández Caldas E, Morán Morales M, Fernández Sánchez FJ, López Sánchez JD, Jiménez Rodríguez TW, Subiza Garrido-Lestache JL, Canto Díez G, Blanca Gómez M, Cornejo-García JA.

PLoS One. 2021;16(8):e0255305.

Factor de impacto: 3.752. Cuartil: Q1

RESEARCH ARTICLE

Subjects develop tolerance to Pru p 3 but respiratory allergy to Pru p 9: A large study group from a peach exposed population

Maria Luisa Somoza^{1*}, Natalia Pérez-Sánchez², Laura Victorio-Puche³, Laura Martín-Pedraza⁴, Angel Esteban Rodríguez⁵, Natalia Blanca-López¹, Eva Abel Fernández González⁶, María Ruano-Zaragoza⁷, Ana Prieto-Moreno Pfeifer¹, Enrique Fernández Caldas^{6a}, Miriam Morán Morales⁶, Francisco Javier Fernández Sánchez^{6,7ab}, José Damián López Sánchez⁸, Teodorikez Wilfox Jiménez Rodríguez⁷, José Luis Subiza Garrido-Lestache⁶, Gabriela Canto Díez^{1ac}, Miguel Blanca Gómez⁴, José Antonio Cornejo-García⁹

1 Allergy Department, Infanta Leonor University Hospital, Madrid, Spain, **2** Allergy Department, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga-IBIMA, Málaga, Spain, **3** Allergy Department, Morales Meseguer General University Hospital, Murcia, Spain, **4** Allergy Department, Fundación para la Investigación e Innovación Biomédica (FIIB) de los Hospitales Universitarios Infanta Leonor y Sureste, Madrid, Spain, **5** Clinical Analysis Department, General University Hospital of Alicante, Alicante, Spain, **6** R&D Department, Immunotek Laboratories, Madrid, Spain, **7** Allergy Department, General University Hospital of Alicante-ISABIAL, Alicante, Spain, **8** Allergy Department, Virgen de la Arrixaca Clinical University Hospital, El Palmar, Murcia, Spain, **9** Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA, Málaga, Spain

^a Current address: Division of Allergy and Immunology, University of South Florida College of Medicine, Tampa, Florida, United States of America

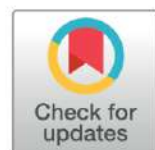
^{ab} Current address: Clinical Medicine Department, Miguel Hernandez University, Alicante, Spain

^{ac} Current address: School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

* mlsomoza@yahoo.com

Abstract

Peach tree allergens are present in fruit, pollen, branches, and leaves, and can induce systemic, respiratory, cutaneous, and gastrointestinal symptoms. We studied the capacity of peach fruit/ Pru p 1, Pru p 3, Pru p 4, Pru p 7 and peach pollen/ Pru p 9 for inducing symptoms following oral or respiratory exposure in a large group of subjects. We included 716 adults (aged 21 to 83 y.o.) exposed to peach tree pollen and fruit intake in the study population. Participants completed a questionnaire and were skin tested with a panel of inhalant and food allergens, including peach tree pollen, Pru p 9 and peach fruit skin extract. Immunoglobulin E antibodies (SIgE) to Pru p 1, Pru p 3, Pru p 4 and Pru p 7 were quantified. Sensitised subjects underwent oral food challenge with peach fruit and nasal provocation test with peach tree pollen and Pru p 9. The prevalence of sensitisation to peach fruit was 5% and most of these had SIgE to Pru p 3, with a very low proportion to Pru p 4 SIgE and no SIgE to Pru p 1 and Pru p 7. In only 1.8%, anaphylaxis was the clinical entity induced. Cases with positive skin tests to peach and SIgE to Pru p 3 presented a good tolerance after oral challenge with peach fruit. The prevalence of skin sensitisation to peach tree pollen was 22%, with almost half recognising Pru p 9. This induced respiratory symptoms in those evaluated by nasal provocation. In a large population group exposed to peach fruit and peach tree pollen, most individuals were tolerant, even in those with SIgE to Pru p 3. A positive response to Pru p 9 was associated with respiratory allergy.



OPEN ACCESS

Citation: Somoza ML, Pérez-Sánchez N, Victorio-Puche L, Martín-Pedraza L, Esteban Rodríguez A, Blanca-López N, et al. (2021) Subjects develop tolerance to Pru p 3 but respiratory allergy to Pru p 9: A large study group from a peach exposed population. PLoS ONE 16(8): e0255305. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255305>

Editor: Davor Plavec, Srebrnjak Children's Hospital, CROATIA

Received: February 17, 2021

Accepted: July 13, 2021

Published: August 19, 2021

Copyright: © 2021 Somoza et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the manuscript and its [S1](#), [S2](#) Appendices, [S1–S4](#) Figs and [S1–S6](#) Tables files.

Funding: This work was supported by grants PI15/01317, PI17/00615 and PI20/00607 awarded by the Ministry of Economy and Competitiveness and the Institute of Health Carlos III, and co-funded by the European Regional Development Fund (ERDF) for the Thematic Networks and Co-operative Research Centres: ARADYAL (RD16/0006/0032,

RD16/0006/0001 and RD16/0006/0024). It was also supported by Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Málaga en Biomedicina y Salud (FIMABIS). This study was supported in part by a research grant from Immunotek SL.

Competing interests: JLSGL is the founder and CEO of Immunotek laboratories. He contributed to the design of the study and elaboration and final revision of the manuscript. EFC is an employee of Immunotek laboratories and contributed to the design of the study, laboratory assays, writing and final revision of the manuscript. EAFG is an employee of Immunotek laboratories and contributed to the laboratory assays, discussion and final reading of the manuscript. MMM is an employee of Immunotek laboratories and contributed to the laboratory assays, discussion and final reading of the manuscript. This does not alter our adherence to PLOS ONE policies on sharing data and materials.

Abbreviations: SIgE, specific immunoglobulin E; LTP, lipid transfer protein; PT, peach tree; y.o., years old; SPT, skin prick test; OFC, oral food challenge; NPT, nasal provocation test; OAS, oral allergy syndrome.

Introduction

Allergies are a worldwide problem affecting people of all ages. Sensitisation to allergens may occur by inhalation, ingestion, or contact [1]. Allergens present in plants, fruits and seeds are the most commonly involved in food allergy [2]. A large retrospective study in the USA reported a food allergy prevalence of 0.7% [3]. In a multicentre study in Spain, 7.4% of the patients screened did also receive this diagnosis [4]. Most epidemiological surveys are based on case series, drawn from patients attending Allergy centers, with an overestimation of the prevalence. This varies depending on the population, location, diet, pollen sensitisation, age, and gender amongst other common variables [1–3].

Two types of sensitisation to plant allergens have been reported: type A, consisting of primary sensitisation by the oral route with secondary respiratory response, and type B, sensitisation by the respiratory airways with secondary response to food allergens of vegetal origin [1, 5].

One family of widely distributed allergens are the lipid transfer proteins (LTP) [1, 2]. In most instances, LTP allergens, like Pru p 3, induce type A sensitisation by the oral route. They may have a response after inhalation of closely related LTPs present in pollens [1]. Pru p 3 sensitisation is frequent in the Mediterranean basin but is found across Europe [6, 7]. Type B sensitisation is induced via the inhalatory route. Furthermore, LTPs from pollens like Art v 3 and Pla a 3, sometimes producing a secondary response to Pru p 3 LTP [8]. Both models may coexist in the same patient [9, 10].

Recent evidence indicates that in areas of peach tree (PT) orchards, there is a high prevalence of sensitisation and allergy to PT pollen [11]. Although classified as *entomophilous* we could assume the behaviour of PT pollen to be *anemophilous*, generating sensitisation in exposed children and adults.

Allergy to PT pollen is generating interest in numerous countries. Spain is the third largest peach producer worldwide, after China and the USA, and the largest producer in Europe, with 70% of the fruit consumed fresh [12]. PT represents a good model because pollens, fruits, leaves and other tree parts have all been reported as sources of allergens and many individuals may be exposed [9, 10, 13].

Allergens identified so far in peach are Pru p 1 (PR-10 protein), Pru p 2 (thaumatin-like), Pru p 3 (ns-LTP), Pru p 4 (profilin), Pru p 5 (Hev b 5-like), Pru p 7 (gibberellin-regulated protein) involved in most instances in food allergy, and Pru p 9 involved in respiratory allergy [11, 13].

In this study, we evaluated a large rural population group exposed to PT pollen and peach ingestion. We aimed to study the prevalence and characterise the sensitisation and allergenic profile and compare the two allergy models. Two allergens were used as markers: Pru p 3 for oral sensitisation and Pru p 9 for respiratory sensitisation [13]. In addition, we quantified specific IgE (SIgE) to Pru p 1, Pru p 4 and Pru p 7.

Methods

Subjects' inclusion

We consecutively recruited adults of both genders, aged 21 to 83 years from the Village of Blanca (Murcia, South-East Spain) who volunteer and agreed to participate. We used phone calls, community meetings, and public advertisements including local TV for providing information of the study. Subjects were recruited between the 9th of May 2016 and the 2nd of March 2017 and evaluated in the Blanca Primary Care Center.

For evaluating the relationship between age and sensitisation to the most prevalent pollens, gender and clinical entities were stratified in three groups of age: 1) 21–40 y.o., 2) 41–60 y.o., 3) 61–83 y.o.

Subjects of both genders with systemic diseases, autoimmunity, mental handicap, or other diseases were excluded from the study as well as pregnant women.

A written informed consent was signed by the participants prior to the inclusion.

The study was approved by our institutional Ethics Committee (Comisión de ética de la investigación del Hospital Universitario Infanta Leonor y Hospital Virgen de la Torre) and Comité de ética de la investigación, Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Study variables

All variables and categories used are shown in [S1 Appendix](#). Participants were interviewed for taking the clinical history, underwent skin prick tests (SPTs) and provided blood samples. In two subgroups, oral food challenges (OFC) and nasal provocation tests (NPT) were done to assess the clinical relevance of Pru p 3, Pru p 1, Pru p 4, Pru p 7 and Pru p 9, respectively.

Clinical entities

We included rhinitis, asthma, and conjunctivitis to be respiratory allergies. The chosen criteria were based on a validated questionnaire adapted to our study [[11](#), [14](#)]. Since our population does not follow the north and central European model, we considered people with oral plus extraoral manifestations (excluding urticaria and anaphylaxis) to have oral allergy syndrome (OAS) rather than pollen allergy syndrome [[1](#)]. If participants reported no symptoms and had good tolerance to peach, they were classified as tolerant, independently of the skin test and SIgE values [[14](#)]. Other food-induced clinical entities like oesophagitis, gastroenteritis or isolated diarrhoea were not included because of the very low prevalence in this population.

Skin prick testing and specific IgE to Pru 3

SPTs were performed with a panel of food and inhalant allergens prevalent in the region [[9](#)] (see [S2 Appendix](#)). These were provided by Immunotek[®] (Madrid, Spain). Native Pru p 9 was obtained as described [[13](#)]. The ImmunoCAP[®] test (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, USA) was used to detect SIgE to Pru p 1, Pru p 3, Pru p 4 and Pru p 7 with values higher than 0.35 kU_A/L indicative of the presence of antibodies.

Nasal provocation test

NPTs were performed as described [[15](#)] in a sub-sample of 20 participants positive to PT pollen and Pru p 9. This included people with and without occupational exposure.

Oral food challenge

Participants with Pru p 3 SIgE but who reported tolerance to peach underwent a single-blind OFC to assess tolerance, as previously described [[16](#), [17](#)]. If confirmed, an open exposure test was carried out.

Statistical analysis

Quantitative variables were described by means, medians, standard deviations, and confidence intervals. Qualitative variables, expressed as absolute frequencies and percentages, were analysed using the chi-squared statistic or Fisher's exact test when frequencies numbered five or less. The tests were done using the statistical Package SPSS 21. We also performed multivariable logistic regression using the Stepwise method for two different outcomes: peach-induced food allergy or respiratory allergy. Both models included all the study variables in the analysis.

Data was analysed using the Logistic regression Stepwise method at a significance level of $\alpha = 0.05$. Software used was SAS® v. 9.4.

Results

Study group characteristics

A total of 716 adults were included in the study. In our study group, no statistical differences in gender distribution were identified according to the three 20-year age brackets (21–40 y.o., 41–60 y.o., 61–83 y.o.) (S1 Fig). Most participants (80%) were involved in agricultural activities related to peach cultivation; other occupations included social services, manufacturing, administration, health care, education, and others. A detail of activities is shown in S1 Table.

The 87% of the participants had always lived in the village.

Foods involved

In terms of diet, the most frequent fruit or nut that participants reported regularly consuming was peach (53%), followed by peanut (30%) and almond (21%) (Fig 1). Virtually all participants (95%) had eaten peach since their early age, and 25% had eaten the fruit with the skin. Annual intake was estimated at 1–5 kg in 74% of the population, while 25% reported eating more than 5 kg per year.

Skin prick test

SPT was positive to at least one fruit allergen in 18% of the participants (Fig 2A). Pineapple was the most frequent (9.8%), while peach fruit positivity was found in less than 5%. There was no correlation between the food that induced symptoms and SPT. Melon was responsible for 30% of the cases with symptoms, whereas peach was involved in 8% (Fig 2B). Sensitisation decreased with age, but due the low number of positive SPT, statistical comparisons were not made.

Food-induced clinical entities and SIgE to Pru p 3

Food-induced symptoms were reported in 17.8% of the participants, and OAS was diagnosed in 13.9%. Pollen sensitisation was significantly associated with OAS ($P < .001$), especially *Olea*

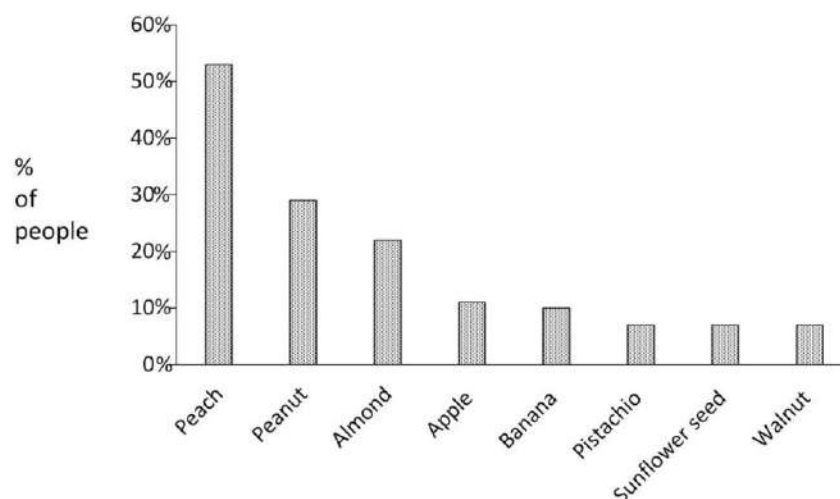


Fig 1. Fruit and nut intake in the study population, according to their preferences (% of participants reporting regular intake).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255305.g001>

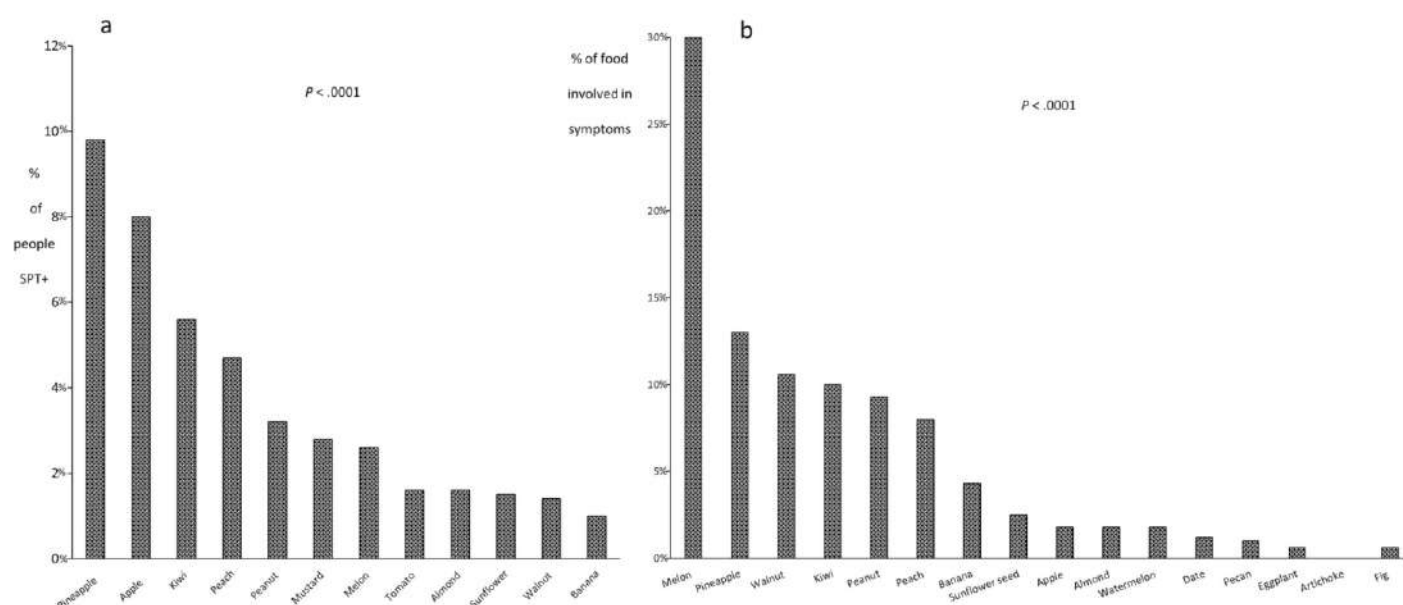


Fig 2. a) Percentage of subjects with positive skin prick tests to food allergens. b) Most commonly implicated fruits according to clinical history. SPT: skin prick test.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255305.g002>

europaea and PT pollens ($P < .001$), followed by *Salsola kali* ($P < .001$), *Phleum pratense* ($P < .005$), *Artemisia vulgaris* ($P < .01$), *Platanus acerifolia* ($P < .05$) and *Cupressus arizonica* ($P < .05$).

OAS to different fruits but good tolerance to peach was reported in 88 cases; 10 had extra-oral symptoms in the gut, and 3 had an itchy nose or sneezing. The culprit foods are listed in [S2 Table](#). Eleven cases (1.5% of participants) developed symptoms to peach as well as to other fruits ([Table 1](#)). Extraoral symptoms occurred in 2% of participants and consisted mostly of

Table 1. Clinical characteristics of patients with OAS due to peach.

Case	Age	Gender	Clinical characteristics	Trigger foods	SPT Peach	IgE Pru p 1 kU _A /L	IgE Pru p 3 kU _A /L	IgE Pru p 4 kU _A /L	IgE Pru p 7 kU _A /L
1	39	M	Tongue angioedema, oral pruritus	Peach, walnut	-	0.05	0	0.03	0.1
2	48	F	Oral pruritus, tongue angioedema	Tomato, melon, peach and apricot	+	0.03	1.26	0.40	0.1
3	32	M	Pharyngeal pruritus	Peach	-	0.02	0	0.01	0.1
4	49	M	Pharyngeal pruritus, difficulty swallowing	Peach, apricot	-	0.02	0	0.05	0.05
5	24	M	Lip angioedema, tongue pruritus	Melon, peach	-	0.02	0	0.05	0.01
6	33	M	Pharyngeal pruritus	Peach	-	0.1	0	0.02	0.03
7	21	F	Lip angioedema, tongue pruritus	Pineapple, melon, peach	+	0.1	0.93	0.02	0.01
8	33	M	Oral pruritus	Peach	-	0.05	0.1	0.36	0.03
9	22	M	Pharyngeal pruritus	Peanut, walnut, peach, banana, kiwi	-	0.2	0.05	0.02	0.01
10	36	F	Tongue pruritus	Peach	-	0.01	0	0.05	0.06
11	62	F	Oral pruritus, lip angioedema	Peach	-	0.05	0.05	0.02	0.02

M: male, F: female, SPT: skin prick test.

+: positive, -: negative.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255305.t001>

retrosteral or abdominal discomfort. SPTs showed positivity to peach fruit and Pru p 3 SIgE in two cases.

Thirteen cases reported urticaria; peach was involved in 10 cases (1.4% of participants). The main characteristics are summarised in Table 2. Three participants had a positive SPT to peach fruit. SIgE to Pru p 3 was likewise detected in three cases, one of which was SPT-negative. Nine people showed contact urticaria (Table 2), including two who were tolerant to eating peach without skin.

Anaphylaxis appeared in 13 cases (1.8% of the participants); peach was involved in all of them (Table 3). In all but one case, participants were SPT-positive to peach and showed Pru p 3 SIgE.

Specific IgE to Pru p 1, Pru p 4 and Pru p 7

When analysing the different clinical entities SIgE antibodies to Pru p 1 and Pru p 7 were not found. SIgE to Pru p 4 were found in five cases, 2 corresponding to OAS, 1 urticaria and 2 anaphylaxis. (see Tables 1–3).

Tolerance to peach fruit and SIgE antibodies to Pru p 3

In most cases ($n = 681$, 95%), participants had negative SPTs to peach fruit, no detectable SIgE to Pru p 3, and good tolerance.

Analysing all cases with SIgE to Pru p 3 we found 39 cases, 22 were tolerant according to clinical history and 17 had OAS, urticaria or anaphylaxis. There were no significant differences in age, SIgE values to Pru p 3 or gender between tolerant and those with symptoms. Comparing within the SIgE group tolerant versus symptomatic, 91% tolerant had skin test positive to peach tree pollen versus the 65% of symptomatic ($P < .04$); for Pru p 9, 41% of tolerant were skin test positive versus the 6% of symptomatic ($P < .01$). There were no significant differences for the rest of pollens tested (S3 Table).

When same comparison was made in this group with the SPT to vegetal foods no statistical differences were seen in both groups (S3 Table).

Oral food challenge with peach

From the 22 cases who had positive SIgE to peach but reported tolerance, twelve agreed to be challenged as described in the method section. These included cases of both genders with SIgE to Pru p 3 including high values (S4 Table).

Table 2. Clinical characteristics of participants with urticaria due to peach.

Case	Age	Gender	Trigger of urticaria; clinical characteristics	SPT peach	IgE Pru p 1 kU _A /L	IgE Pru p 3 kU _A /L	IgE Pru p 4 kU _A /L	IgE Pru p 7 kU _A /L
1	43	M	Physical contact with peach; good tolerance after eating without skin and to apple, peanut and walnut	+	0	0.39	0.03	0.1
2	52	F	Physical contact and after eating peach	-	0.00	0.07	0.1	0.1
3	43	M	Physical contact with peach; good tolerance after eating without skin	-	0.00	0.01	0.01	0.1
4	47	F	Physical contact with peach; good tolerance to apple	-	0.00	0.03	0.05	0.05
5	47	F	Physical contact with peach	-	0.00	0	0.05	0.01
6	22	F	Physical contact with peach and after eating peach and nectarine	+	0.00	0.01	0.02	0.03
7	38	M	Physical contact with peach	-	0.00	0.1	0.02	0.01
8	22	F	Physical contact with peach	+	0.04	10.5	0.36	0.03
9	29	M	Physical contact and after eating peach	-	0	0.84	0.02	0.01
10	34	M	After eating peach	-	0.02	0.2	0.05	0.06

M: male, F: female, SPT: skin prick test.

+: positive, -: negative.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255305.t002>

Table 3. Cases with anaphylaxis induced by peach.

Case	Age	Gender	Symptoms and trigger	SPT peach	Pru p 1 IgE kU _A /L	Pru p 3 IgE kU _A /L	Pru p 4 IgE kU _A /L	Pru p 7 IgE kU _A /L
1	26	F	Nausea, vomiting and systemic pruritus after eating peach with peel or pomegranate	+	0.05	4.86	0.03	0.1
2	39	F	Facial angioedema, dyspnoea and systemic pruritus after eating peach and apple. Rhinitis and difficulty breathing around peach tree orchards	+	0.1	2.55	0.1	0.1
3	34	F	Generalised angioedema, systemic pruritus, and difficulty breathing after eating walnut. Gastrointestinal pain, systemic pruritus and angioedema of eyes after eating peach, nectarine or apricot	+	0.05	3.08	0.01	0.1
4	48	F	Systemic pruritus, nausea, vomiting, dizziness and hypotension after eating banana or drinking peach juice	+	0.05	0.35	0.05	0.05
5	62	F	Dyspnoea, facial angioedema and systemic pruritus after eating peach, sunflower seed or strawberry	-	0.05	0.12	0.05	0.01
6	25	F	Dyspnoea, generalised urticaria and difficulty breathing after eating peach, peanut, almond, walnut or sunflower seed	+	0.01	13.7	0.02	0.03
7	44	F	Systemic pruritus with facial angioedema and dyspnoea after drinking apricot juice and eating peanut or peach	+	0.05	0.36	0.02	0.01
8	33	F	Dyspnoea, generalised angioedema and hypotension after eating banana, peach, peanut or walnut	+	0.01	7.75	0.36	0.03
9	66	F	Generalised skin pruritus and difficulty breathing after eating peanut, peach or apple	+	0.05	2.37	0.02	0.01
10	23	F	Hypotension, generalised urticaria and systemic pruritus after eating walnut or peach	+	0.02	17.8	0.05	0.06
11	37	M	Difficulty swallowing, dysphonia and systemic pruritus after eating peach, peanut, sunflower seed, almond or pistachio.	+	0.03	0.37	0.02	0.02
12	47	F	Nausea, vomiting and systemic pruritus after drinking peach juice. Lip angioedema after eating walnut	+	0.03	1.4	0.02	0.03
13	35	F	Generalised pruritus, facial angioedema and difficulty breathing after eating peanut and peach	+	0.10	29.3	0.36	0.01

F: female, M: male, SPT: skin prick test.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255305.t003>

In all instances, good tolerance was observed confirming the data reported in the clinical history. Matching these cases with those not challenged, they were similar in age, gender, skin testing to pollen or vegetal allergens.

The multivariable logistic regression showed an association between the outcome of peach allergy with being a woman, sensitisation to apple, positive SPT to any fruit, and antibodies to Pru p 3. [S5 Table](#) shows the odds ratios and confidence intervals.

Pollen sensitisation

Half the total sample was sensitised to at least one pollen; 22% had positive SPT to PT pollen ([S2 Fig](#)). There were significant differences in sensitisation to the pollens tested ($P < .0001$). Sensitisation to *A. vulgaris* was 10%, and to *P. acerifolia*, 7.4%. Sensitisation occurred in 57.1% of the women compared to 49% of men ($P < .01$). Prevalence of sensitisation trended downward with age for the three most prevalent pollens tested although not significant for *S. kali* ([Fig 3](#)). The 89% were sensitised to more than one pollen ([S3 Fig](#)), while 8.9% were sensitised to a single pollen ([S4 Fig](#)). Sensitisation to other allergens was 7.2% for *Dermatophagoides pteronyssinus*, 6% for cat epithelia, 5.4% for dog epithelia and 3.4% for *Alternaria alternata*.

Sensitisation to Pru p 9 occurred in the 38% of the cohort, with no statistical differences among age groups.

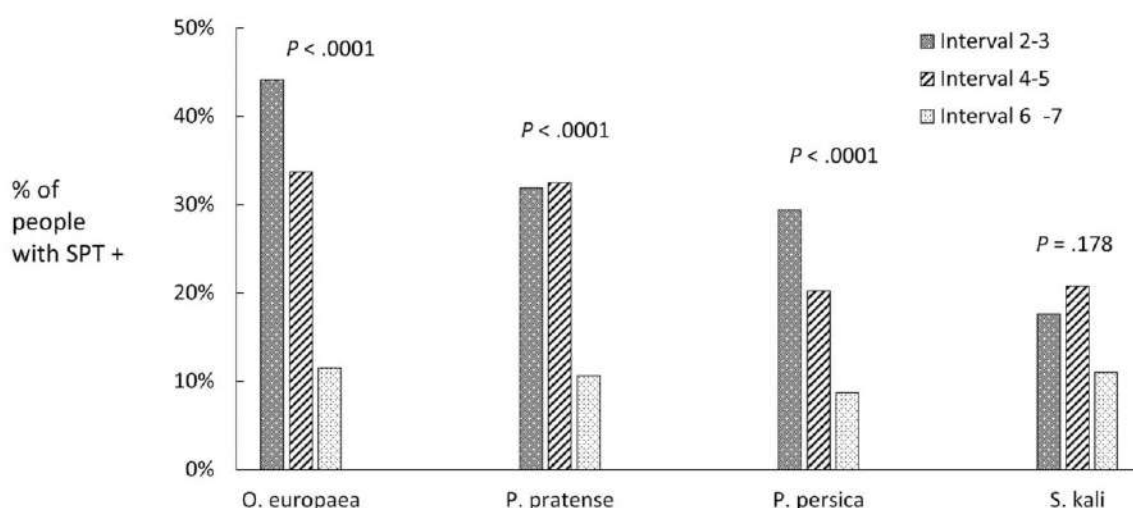


Fig 3. Sensitisation to the four most prevalent pollen allergens, by age groups. SPT: skin prick test, interval 2–3: 21–40 y.o., interval 4–5: 41–60 y.o., interval 6–7: 61–83 y.o.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255305.g003>

Clinical entities related to inhalants

Rhinitis occurred in 62.6% of the cases, conjunctivitis in 52.9% and asthma in 21%. Most cases with asthma were associated with rhinitis or rhinoconjunctivitis. Asthma without rhinitis occurred in 11 cases and conjunctivitis alone in 10 cases. Combined respiratory symptoms appeared in 62% of the participants. Participants reported symptoms most frequently in spring, especially April, with more than 40% of the population affected. A smaller peak (less than 20% of the population) was apparent in October and November (Fig 4). The month(s) when symptoms appeared were related to the pollen type: March was associated with

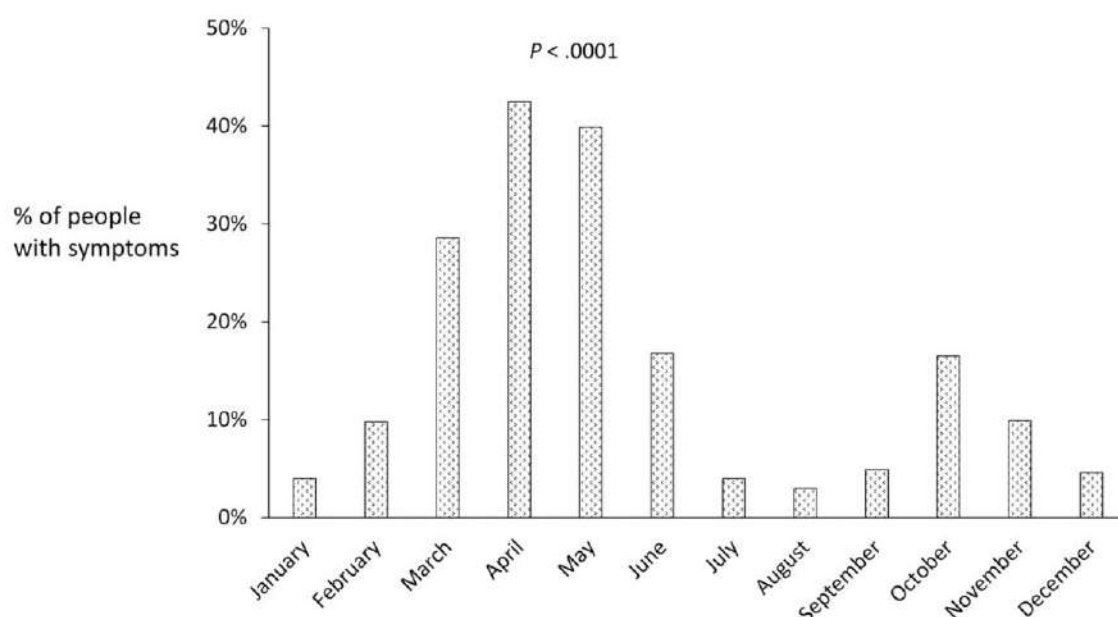


Fig 4. Percentage of participants presenting symptoms of respiratory allergy, by months of the year.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255305.g004>

sensitisation to PT pollen; April and May, to *P. pratense*; and May, to *O. europaea*. Although *S. kali* induced more symptoms in autumn the difference was not significant. The prevalence in different age groups showed a downward gradient, which was highly significant for rhinitis ($P < .001$), conjunctivitis ($P < .001$) and for asthma ($P < .01$) (S5 Fig).

Peach tree pollen and Pru p 9 in respiratory symptoms

We selected another subgroup of 20 cases (12 women, 8 men) sensitised to both PT pollen and Pru p 9 for NPTs. Results are shown in S6 Table. Half had occupational exposure, while the other half were exposed only occasionally. Results showed that 18 of the 20 were positive to PT pollen and 18 to Pru p 9. The two cases that were NPT-negative to PT pollen were positive to Pru p 9 challenge.

Multivariable logistic regression showed several variables associated with respiratory allergies: being a woman, sensitisation to pollen and those in the youngest group (21–40 and 41–60) compared to the oldest (S5 Table).

Discussion

Our study includes a large number of adults, aged 21 to 83 years, from a rural population with high exposure to peach fruit and pollen. This was the village of Blanca (Murcia Region, Spain). The 80% were involved in PT agriculture, and more than 90% had eaten peach and other fruits [18].

Our group has previously reported sensitisation to PT pollen and resulting symptoms in people with and without occupational exposure, including children and adolescents [11, 13]. As the PT is mainly *entomophilous*, it is reasonable to assume that our population, in close contact with PT orchards, was exposed to PT pollen or small particles carrying pollen fragments. Unpublished data from our group showed 6–8 grains/m³ of PT pollen on the roofs of the village in late February and March, the period of PT pollen release.

In our study, the prevalence of sensitisation to peach fruit and other food allergens based on SPT to fruits was 17.8%. These figures are higher than those found in other studies based in the general population [19–21].

Regarding the clinical entities, we considered OAS instead of pollen food syndrome because our population, a rural community located in southern Spain, differs from those in central European countries with regard to pollen exposure and fruit intake. The other clinical entities were urticaria and anaphylaxis. OAS was reported in 13.9% of our population, while associated extraoral symptoms were present in just a few, mainly the gut and in two cases rhinitis, as reported elsewhere [22].

The proportion of people who were SPT-positive to pollens and developed OAS was 18%. These numbers are lower than those reported in the literature. In the Northern hemisphere, up to 70% of people who are allergic to birch pollen also develop an allergy to apple and other *Rosaceae* fruits [1], and in Korea, 41% of cases with pollinosis suffered from food allergy, with a plurality of cases considered OAS [23].

In our studies, the involvement of LTPs in food allergy was low, as published [24], even though our data were obtained from a population that we considered of high exposure. Peach was exclusively involved in just 11 cases with OAS, although this was by far the most commonly eaten fruit in the population. The contribution of Pru p 3 and Pru p 4 specific IgE was very low and Pru p 1 and Pru p 7 were negative in all cases.

Contact urticaria occurred in 28% of the sample, a much lower proportion than that reported by Cuesta-Herranz *et al*, also in Spain [25] and similar to other studies [26]. We did not include cases that developed pruritus in the absence of any other skin symptoms because

this is a very common manifestation, and in our experience, it is not related to peach sensitisation. The contribution of Pru p 3, and Pru p 4 was also low with Pru p 1 and Pru p 7 being negative in all cases. There was no significant association between sensitisation to pollens (including PT pollen) and contact urticaria.

Although infrequent, anaphylaxis was the most commonly reported clinical entity, in all but one of these participants showing Pru p 3 SIgE. Only in two cases Pru p 4 SIgE were found with no detectable specific antibodies to Pru p 1 and Pru p 7. Although a significant association between pollen sensitisation and fruit-induced anaphylaxis has been reported [27], our data did not support this previous finding.

In our cohort, the vast majority (95.5%) were SPT-negative to peach and showed negligible SIgE to Pru p 3. In only 40 cases SIgE to Pru p 3 were found, and more than the half had good tolerance, verified by controlled exposure, although in a limited number of cases. These data, in a highly exposed population indicate that there is oral tolerance that extended not only to all negative skin tests but also to cases with specific IgE antibodies to Pru p 3. As this fruit is consumed since an early age in our cases, including pregnant and breastfeeding women, this may contribute to tolerance in subjects who had never developed symptoms throughout their lives. This has been shown with other food allergens including milk and peanut [28, 29].

Regarding tolerance in those with SIgE to Pru p 3, several studies support our findings. This has been reported for wheat, peanut, and other allergens [30, 31]. In a previous study carried out by our group, 6.9% of the adult population had SIgE to Pru p 3 but good tolerance [32]. Factors contributing to sensitisation without progressing to clinical disease are not well known [33].

Logistic regression analysis showed that being a woman, SPT-positive to vegetal foods and to apple were moderate risk factors for being allergic to peach fruit. However, SIgE antibodies to Pru p 3 yielded an odds ratio of 12.0 for this outcome.

Regarding pollens, one study in Spain showed that 40% to 63% of people in different regions are sensitised. Our result of 49%, in a sample drawn from the general population, is much higher than those reported in the Spanish allergy centers [34]. Our data are similar to the NHANES III study [35], although we carried out the research in a rural population, where prevalence is expected to differ.

In contrast to the low prevalence of food allergy and Pru p 3 sensitisation, the 22% was sensitised to PT pollen (one out of 5 cases), following olive tree and grass pollen as the most frequent by SPT. These data are consistent with previous studies performed by our group [11, 13].

In terms of the time of year, the months of March, April and May were the most important for respiratory symptoms, and late February and March specifically for PT pollen. Additionally, sensitisation significantly decreased with age, which is consistent with the data reported in the literature [36].

Our results corroborate the significant association between positive SPTs to pollens and the presence of rhinitis, asthma, and clinical symptoms [34, 37]. Sensitisation to pollens from early childhood is a risk factor for the development of rhinitis and asthma [37–39]. Previous research by our group in the same community but in children and adolescents showed high levels of sensitisation in this population [11].

In order to prove the relevance of Pru p 9 in inducing symptoms, we randomly selected a group of 20 participants sensitised to PT pollen, including those with and without occupational exposure. Results indicate that Pru p 9 is involved in the induction of respiratory symptoms, independently of exposure. The relevance of Pru p 9 in occupational respiratory allergy has been previously shown by our group [40]. The possibility that other PT pollen allergens are involved exists since in previous studies we have found subjects negative to Pru p 9 but

with IgE to several allergens of different molecular weights. However, because we did not find Pru p 3 in pollen [13], it seems unlikely that this LTP could be involved in respiratory symptoms.

When we considered tolerance of peach intake as a dependent variable, we found that intolerance was associated with female gender, positive SPT to apple, sensitisation to any food, and SIgE antibodies to Pru p 3. Variables associated with respiratory allergy were age of 21 to 40 years and 41 to 60 years, female gender, and sensitisation to other pollens.

This study has several limitations: all cases with positive skin tests to Pru p 3 and a history of anaphylaxis were classified as such, even though it is possible that some may have developed tolerance over time. However, because they still tested positive on SPT and had relevant levels of Pru p 3 antibodies, we believe it is reasonable to consider them as responders. In addition, although the sensitivity for fruit allergens is not optimal, peach peel extract is highly allergenic in people with IgE antibodies to Pru p 3 [25, 40]. Another limitation is the evaluation of the skin test response in older people, whose skin response is known for its low reactivity [41].

Although we included a large group of subjects consecutively recruited from a population with high exposure to peach fruit and peach pollen, this sample was not representative of the total population since the percentage of the youngest and males in our study was slightly lower due to the difficulty to reach these subjects.

In summary, we provide new data on the prevalence of sensitisation and allergy to peach fruit, Pru p 1, Pru p 3, Pru p 4 and Pru p 7 as well as PT pollen and Pru p 9 in a large adult population with high levels of environmental exposure. Our results show a low proportion of people with sensitisation and allergy to peach and Pru p 3 but a remarkably high proportion for PT pollen and Pru p 9. Early life exposure may induce oral tolerance but does not seem to prevent inhalant allergy. The role of Pru p 1, Pru p 4 and Pru p 7 seems of little relevance.

Supporting information

S1 Fig. Participants by gender and age group: 2–3 (21–40 years old), 4–5 (41–60 years old), 6–7 (61–83 years old).

(TIF)

S2 Fig. Results of positive skin prick testing to the different pollens studied. SPT: skin prick test.

(TIF)

S3 Fig. Number of pollens involved in cases with polysensitisation.

(TIF)

S4 Fig. Monosensitisation to different pollens.

(TIF)

S5 Fig. Clinical manifestations by age intervals. Interval 2–3: 21–40 y.o., interval 4–5: 41–60 y.o., interval 6–7: 61–83 y.o.

(TIF)

S1 Table. Demographic characteristics of the study group.

(DOCX)

S2 Table. Clinical characteristics of cases with OAS. M: male, F: female.

(DOCX)

S3 Table. Characteristics and sensitisation to pollen and food of subjects with SIgE to Pru p 3.

(DOCX)

S4 Table. Characteristics of cases tolerant to peach fruit with positive SIgE to Pru p 3. F: female, M: male, OAS: oral allergy syndrome.

(DOCX)

S5 Table. Multivariable logistic regression analysis for peach-induced food allergy or respiratory allergy. CI: confidence interval; OR: odds ratio; SPT: skin prick test.

(DOCX)

S6 Table. Characteristics of cases that underwent nasal provocation test to peach tree pollen and Pru p 9. R: rhinitis, RC: rhinoconjunctivitis, A: Asthma, Pollens for skin prick testing: O: Olea europaea, C: Cupressus arizonica, Pj: Parietaria judaica, Pp: Phleum pratense, S: Salsola kali, Pa: Platanus acerifolia, Av: Artemisia vulgaris. PTP: peach tree pollen, SPT: skin prick test, NPT: nasal provocation test. +: positive. -: negative. Positive NPT: >20% nasal volume fall and compatible symptoms.

(DOCX)

S1 Appendix. Quantitative and qualitative variables.

(DOCX)

S2 Appendix. Allergens tested.

(DOCX)

Acknowledgments

We thank Ms Meggan Harris for the English edition of the manuscript and Mr Carlos Goetz (Pertica®, Madrid, Spain) for the statistical analysis.

We also thank Universidad Complutense de Madrid (Madrid, Spain) for the academic support.

Author Contributions

Conceptualization: Enrique Fernández Caldas, José Luis Subiza Garrido-Lestache, Miguel Blanca Gómez.

Data curation: Maria Luisa Somoza, Laura Victorio-Puche, Natalia Blanca-López, María Ruano-Zaragoza, Ana Prieto-Moreno Pfeifer, Francisco Javier Fernández Sánchez, José Damián López Sánchez, Teodorikez Wilfox Jiménez Rodríguez, Gabriela Canto Díez, Miguel Blanca Gómez.

Formal analysis: Maria Luisa Somoza, Natalia Blanca-López, Ana Prieto-Moreno Pfeifer, Francisco Javier Fernández Sánchez, José Damián López Sánchez, Gabriela Canto Díez.

Funding acquisition: Miguel Blanca Gómez, José Antonio Cornejo-García.

Investigation: Maria Luisa Somoza, Natalia Pérez-Sánchez, Laura Victorio-Puche, Laura Martín-Pedraza, Angel Esteban Rodríguez, Eva Abel Fernández González, María Ruano-Zaragoza, Ana Prieto-Moreno Pfeifer, Enrique Fernández Caldas, Miriam Morán Morales, Francisco Javier Fernández Sánchez, José Damián López Sánchez, Teodorikez Wilfox Jiménez Rodríguez, Gabriela Canto Díez, Miguel Blanca Gómez, José Antonio Cornejo-García.

Methodology: Laura Martín-Pedraza, Natalia Blanca-López, Gabriela Canto Díez, Miguel Blanca Gómez, José Antonio Cornejo-García.

Project administration: Maria Luisa Somoza, Miguel Blanca Gómez.

Resources: Natalia Pérez-Sánchez, Laura Victorio-Puche, Laura Martín-Pedraza, Angel Esteban Rodríguez, Natalia Blanca-López, María Ruano-Zaragoza, Francisco Javier Fernández Sánchez, José Damián López Sánchez, Teodorikez Wilfox Jiménez Rodríguez, José Luis Subiza Garrido-Lestache, Gabriela Canto Díez, Miguel Blanca Gómez, José Antonio Cornejo-García.

Supervision: Maria Luisa Somoza, Laura Victorio-Puche, Laura Martín-Pedraza, Angel Esteban Rodríguez, María Ruano-Zaragoza, Francisco Javier Fernández Sánchez, José Damián López Sánchez, Teodorikez Wilfox Jiménez Rodríguez, José Luis Subiza Garrido-Lestache, Gabriela Canto Díez, Miguel Blanca Gómez.

Validation: Maria Luisa Somoza, Laura Victorio-Puche, Laura Martín-Pedraza, Angel Esteban Rodríguez, Eva Abel Fernández González, María Ruano-Zaragoza, Ana Prieto-Moreno Pfeifer, Miriam Morán Morales, Francisco Javier Fernández Sánchez, José Damián López Sánchez, Teodorikez Wilfox Jiménez Rodríguez, Gabriela Canto Díez, Miguel Blanca Gómez.

Visualization: Ana Prieto-Moreno Pfeifer, Miguel Blanca Gómez.

Writing – original draft: Maria Luisa Somoza, Laura Victorio-Puche, Natalia Blanca-López, Enrique Fernández Caldas, Francisco Javier Fernández Sánchez, José Damián López Sánchez, Gabriela Canto Díez, Miguel Blanca Gómez, José Antonio Cornejo-García.

Writing – review & editing: Maria Luisa Somoza, Natalia Pérez-Sánchez, Laura Victorio-Puche, Eva Abel Fernández González, Enrique Fernández Caldas, Miriam Morán Morales, José Luis Subiza Garrido-Lestache, Gabriela Canto Díez, Miguel Blanca Gómez, José Antonio Cornejo-García.

References

1. Biedermann T, Winther L, Till SJ, Panzner P, Knulst A and Valovirta E. Birch pollen allergy in Europe. *Allergy*. 2019; 74:1237–1248. <https://doi.org/10.1111/all.13758> PMID: 30829410
2. Hassan AKG, Venkatesh YP. An overview of fruit allergy and the causative allergens. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2015; 47:180–87. PMID: 26549334
3. Acker WW, Plasek JM, Blumenthal KG, Lai KH, Topaz M, Seger DL, et al. Prevalence of food allergies and intolerances documented in electronic health records. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140:1587–1591. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.006> PMID: 28577971
4. Fernandez-Rivas M. Food Allergy in Alergológica-2005. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009; 19: 37–44. PMID: 19530417
5. Lorenz AR, Scheurer S and Vieths S. Food Allergens: Molecular and Immunological Aspects, Allergen Databases and Cross-Reactivity in Ebisawa M, Ballmer-Weber BK, Vieths S, Wood RA (eds): Food Allergy: Molecular Basis and Clinical Practice. Chem Immunol Allergy. Basel, Karger, 2015, vol 101, pp 18–29.
6. Gaier S, Oberhuber C, Hemmer W, Radauer C, Rigby NM, Marsh JT, et al. Pru p 3 as a marker for symptom severity for patients with peach allergy in a birch pollen environment. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124: 166–167. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.05.038> PMID: 19560575
7. Skypala IJ, Cecchi L, Shamji MH, Scala E and Till S. Lipid Transfer Protein allergy in the United Kingdom: Characterization and comparison with a matched Italian Cohort. *Allergy*. 2019; 74:1340–1351. <https://doi.org/10.1111/all.13747> PMID: 30762886
8. Gao ZS, Yan ZW, Wu SD, Wang HY, Liu ML, Mao WL, et al. Peach allergy in China: a dominant role for mugwort pollen lipid transfer protein as a primary sensitizer. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131:224–226. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.015> PMID: 22939759

9. García BE, Lombardero M, Echechipía S, Olaguibel JM, Díaz-Perales A, Sánchez-Monge R, et al. Respiratory allergy to peach leaves and lipid-transfer proteins. *Clin Exp Allergy*. 2004; 34: 291–295. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2004.01871.x> PMID: 14987310
10. Pérez-Calderón R, Gonzalo-Garijo MA, Rodríguez-Velasco FJ, Sánchez-Vega S, Bartolomé-Zavala B. Occupational respiratory allergy in peach crop workers. *Allergy*. 2017; 72:1556–64. <https://doi.org/10.1111/all.13163> PMID: 28317175
11. Victorio-Puche L, Somoza ML, López-Sánchez JD, Garrido-Arandia M, Díaz-Perales A, Blanca M. Peach Tree Pollen and *Prunus persica* 9 Sensitisation and Allergy in Children and Adolescents. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019; 180:212–220. <https://doi.org/10.1159/000502352> PMID: 31533105
12. Production of peaches and nectarines in 2016; United Nations, Food and Agricultural Organization, Statistics Division (FAOSTAT). 2018. Retrieved 5 March 2018. <http://www.fao.org/faostat/en/#data/QC/>
13. Blanca M, Victorio-Puche L, Garrido-Arandia M, Martín-Pedraza L, Romero Sahagún A, López-Sánchez JD, et al. Pru p 9, a new allergen eliciting respiratory symptoms in subjects sensitized to peach tree pollen. *PLoS One*. 2020; 15: e0230010. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230010> PMID: 32191737
14. Muraro A, Dubois AEJ, DunnGalvin A, Hourihane JOB, de Jong NW, Meyer R, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Food allergy health-related quality of life measures. *Allergy*. 2014; 69:845–53. <https://doi.org/10.1111/all.12405> PMID: 24785644
15. Lopez S, Rondon C, Torres MJ, Campo P, Canto G, Fernandez R, et al. Immediate and dual response to nasal challenge with *Dermatophagoides pteronyssinus* in local allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2010; 40:1007–14. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2010.03492.x> PMID: 20337651
16. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, et al. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods—position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 2004; 59:690–7. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00466.x> PMID: 15180754
17. Gomez F, Bogas G, Gonzalez M, Campo P, Salas M, Diaz-Perales A, et al. The clinical and immunological effects of Pru p 3 sublingual immunotherapy on peach and peanut allergy in patients with systemic reactions. *Clin Exp Allergy*. 2017; 47:339–50. <https://doi.org/10.1111/cea.12901> PMID: 28160513
18. Martín-Pedraza L, González M, Gómez F, Blanca-López N, Garrido-Arandia M, Rodríguez R, et al. Two nonspecific lipid transfer proteins (nsLTPs) from tomato seeds are associated to severe symptoms of tomato-allergic patients. *Mol Nutr Food Res*. 2016; 60: 1172–82. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500782> PMID: 26840232
19. Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Flabbee J, Beaudouin E, Morisset M, Thevenin F. Population study of food allergy in France. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108:133–40 <https://doi.org/10.1067/mai.2001.116427> PMID: 11447395
20. Lyons SA, Burney PGJ, Ballmer-Weber BK, Fernandez-Rivas M, Barreales L, Clausen M, et al. Food Allergy in Adults: Substantial Variation in Prevalence and Causative Foods Across Europe. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7:1920–1928. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.02.044> PMID: 30898689
21. Skypala IK, Bull S, Deegan K, Gruffydd-Jones K, Holmes S, Small I, et al. The prevalence of PFS and prevalence and characteristics of reported food allergy; a survey of UK adults aged 18–75 incorporating a validated PFS diagnostic questionnaire. *Clin Exp Allergy*. 2013; 43: 928–940. <https://doi.org/10.1111/cea.12104> PMID: 23889246
22. Ma S, Sicherer SH, Nowak-Węgrzyn A. A survey on the management of pollen-food allergy syndrome in allergy practices. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:784–788. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(03\)02008-6](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(03)02008-6) PMID: 14564362
23. Kim MA, Kim DK, Yang HJ, Yoo Y, Ahn Y, Park HS, et al. Pollen-food allergy Syndrome in Korean pollinosis patients: A Nationwide Survey. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018; 10: 648–61. <https://doi.org/10.4168/aa.2018.10.6.648> PMID: 30306747
24. Barber D, de la Torre F, Lombardero M, Antépara I, Colas C, Dávila I, et al. Component-resolved diagnosis of pollen allergy based on skin testing with profilin, polcalcin and lipid transfer protein pan-allergens. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1764–1773. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2009.03351.x> PMID: 19877313
25. Cuesta-Herranz J, Lázaro M, de las Heras M, Lluch M, Figueredo E, Umpierrez A, et al. Peach allergy pattern: experience in 70 patients. *Allergy*. 1998; 53:78–82. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1998.tb03777.x> PMID: 9491233
26. Rodrigues-Alves R, Lopez A, Pereira-Santos MC, Lopes-Silva S, Spínola-Santos A, Costa C, et al. Clinical, anamnestic and serological features of peach allergy in Portugal. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009; 149:65–73. <https://doi.org/10.1159/000176308> PMID: 19033734

27. Maeda N, Inomata N, Morita A, Kirino M, Ikezawa Z. Correlation of oral allergy syndrome due to plant-derived foods with pollen sensitization in Japan. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010; 104:205–10. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2009.11.049> PMID: 20377109
28. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, et al. LEAP Study Team. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 2015; 372:803–813. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414850> PMID: 25705822
29. Ponce M, Diesner SC, Szépfalusi Z and Eiwegger T. Markers of tolerance development to food allergens. *Allergy*. 2016; 71:1393–1404. <https://doi.org/10.1111/all.12953> PMID: 27286276
30. Perry TT, Matsui EC, Conover-Walker MK, Wood RA. The relationship of allergen-specific IgE levels and oral food challenge outcome. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114:144–9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.04.009> PMID: 15241358
31. Mahesh PA, Wong GWK, Ogorodova L, Potts J, Leung TF, Fedorova O, et al. Prevalence of food sensitization and probable food allergy among adults in India: the EuroPrevall INCO study. *Allergy*. 2016; 71:1010–9. <https://doi.org/10.1111/all.12868> PMID: 27297800
32. Ruano-Zaragoza M, Jiménez-Rodríguez TW, Soriano-Gomis V, González-Delgado P, Esteban-Rodríguez A, Palazon-Bru A, et al. Lipid transfer protein sensitization: risk of anaphylaxis and molecular sensitization profile in Pru p 3-sensitized patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021; 182:425–432. <https://doi.org/10.1159/000511977> PMID: 33341818
33. Soyer OU, Akdis M, Ring J, Behrendt H, Cramer R, Lauener R, et al. Mechanisms of peripheral tolerance to allergens. *Allergy*. 2013; 68:161–170. <https://doi.org/10.1111/all.12085> PMID: 23253293
34. Ojeda P, Sastre J, Olaguibel JM, Chivato T; investigators participating in the National Survey of the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology Alergológica 2015. Alergológica 2015: A National Survey on Allergic Diseases in the Adult Spanish Population. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2018; 28: 151–164. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0264> PMID: 29939133
35. Arbes SJ Jr, Gergen PJ, Elliott L, Zeldin DC. Prevalences of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: results from the third National Health and Nutrition Examination survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 116:377–383. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.05.017> PMID: 16083793
36. Pallasaho P, Rönmark E, Haahtela T, Sovijärvi ARA, Lundbäck B. Degree and clinical relevance of sensitization to common allergens among adults: a population study in Helsinki, Finland. *Clin Exp Allergy*. 2006; 36:503–509. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2006.02460.x> PMID: 16630156
37. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140:950–8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.050> PMID: 28602936
38. Elholm G, Linneberg A, Husemoen LLN, Ommand O, Grønager PM, Sigsgaard T, et al. The Danish urban-rural gradient of allergic sensitization and disease in adults. *Clin Exp Allergy*. 2016; 46:103–111. <https://doi.org/10.1111/cea.12583> PMID: 26096697
39. Erbas B, Lowe AJ, Lodge CJ, Matheson MC, Hosking CS, Hill DJ, et al. Persistent pollen exposure during infancy is associated with increased risk of subsequent childhood asthma and hayfever. *Clin Exp Allergy*. 2013; 43: 337–43. <https://doi.org/10.1111/cea.12071> PMID: 23414542
40. Victorio-Puche L, Somoza ML, Martín-Pedraza L, Fernández-Caldas E, Abel Fernández E, Moran M, et al. *Prunus persica* 9, a new occupational allergen from peach tree pollen involved in rhinitis and asthma. *Occup Environ Med*. 2021; 78:142–144. <https://doi.org/10.1136/oemed-2020-106641> PMID: 33067336
41. Cardona V, Guilarte M, Luengo O, Labrador-Horrillo M, Sala-Cunill A, Garriga T. Allergic diseases in the elderly. *ClinTransl Allergy*. 2011; 1:11. <https://doi.org/10.1186/2045-7022-1-11> PMID: 22409889

ARTÍCULO II

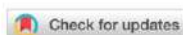
“Skin testing with peach peel extract versus serum IgE to Pru p 3 as a stronger predictor of peach-induced anaphylaxis”.

Somoza ML, Prieto-Moreno Pfeifer A, Martín-Pedraza L, Victorio Puche L, Esteban Rodríguez A, Blanca-López N, Eva Fernández González A, Fernández-Caldas E, Morán Morales M, Fernández-Sánchez FJ, López Sánchez JD, Garrido-Lestache JLS, Canto G, Blanca M

Allergy Asthma Immunol Res. 2021;13:922-932.

Factor de impacto: 5.764. Cuartil: Q1.

Brief Communication



OPEN ACCESS

Received: Mar 2, 2021
Revised: Jul 25, 2021
Accepted: Aug 17, 2021

Correspondence to

Maria Luisa Somoza, MD

Department of Allergy, Infanta Leonor University Hospital, Avenida Gran Vía del Este 80, Madrid 28031, Spain.
Tel: +34-91-191-8286
Fax: +34-91-191-9089
E-mail: mlsomoza@yahoo.com

Copyright © 2021 The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology - The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ORCID iDs

Maria Luisa Somoza
<https://orcid.org/0000-0002-0141-8914>
Laura Martín-Pedraza
<https://orcid.org/0000-0003-3133-0662>
Natalia Blanca-López
<https://orcid.org/0000-0002-1492-9887>
Enrique Fernández-Caldas
<https://orcid.org/0000-0001-5873-6932>
Francisco Javier Fernández-Sánchez
<https://orcid.org/0000-0003-1065-7199>
José Luis Subiza Garrido-Lestache
<https://orcid.org/0000-0002-0134-5321>

Disclosure

There are no financial or other issues that might lead to conflict of interest.

Skin Testing With Peach Peel Extract Versus Serum IgE to Pru p 3 as a Stronger Predictor of Peach-Induced Anaphylaxis

Maria Luisa Somoza ^{1,*}, Ana Prieto-Moreno Pfeifer,¹ Laura Martín-Pedraza ², Laura Victorio Puche,³ Angel Esteban Rodríguez,⁴ Natalia Blanca-López ¹, Abel Eva Fernández González,⁵ Enrique Fernández-Caldas ^{5,6}, Miriam Morán Morales,⁵ Francisco Javier Fernández-Sánchez ^{7,8}, José Damián López Sánchez,⁹ José Luis Subiza Garrido-Lestache ⁵, Gabriela Canto,^{1,10} Miguel Blanca¹

¹Department of Allergy, Infanta Leonor University Hospital, Madrid, Spain

²Department of Allergy, Fundación para la Investigación e Innovación Biomédica (FIIB) de los Hospitales Universitarios Infanta Leonor y Sureste, Madrid, Spain

³Department of Allergy, Morales Meseguer General University Hospital, Murcia, Spain

⁴Department of Clinical Analysis, General University Hospital of Alicante, Alicante, Spain

⁵R&D Department, Immunotek Laboratories, Madrid, Spain

⁶Division of Allergy and Immunology, University of South Florida College of Medicine, Tampa, FL, USA

⁷Department of Allergy, General University Hospital of Alicante-ISABIAL, Alicante, Spain

⁸Department of Clinical Medicine, Miguel Hernandez University, Alicante, Spain

⁹Department of Allergy, Virgen de la Arrixaca Clinical University Hospital, Murcia, Spain

¹⁰School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

ABSTRACT

The most important peach fruit allergen is Pru p 3, followed by Pru p 1, Pru p 4, and Pru p 7. We aimed to assess their role in subjects with peach fruit-induced allergy (anaphylaxis and OAS) and compare skin prick tests (SPT) vs. specific immunoglobulin E (sIgE) for predicting anaphylaxis. We also selected a control group. SPT included prevalent inhalant and plant food allergens plus peach peel extract. The sIgE to Pru p 1, Pru p 3, Pru p 4, and Pru p 7 were quantified. Compared with controls ($n = 42$), cases ($n = 41$) were younger ($P = 0.003$), more frequently female ($P < 0.05$) and had higher SPT positivity to peach peel (44% vs. 2.4%, $P < 0.0001$). There were significant differences in sensitization to several pollens: *Olea europaea*, *Artemisia vulgaris*, *Prunus persica*, *Platanus acerifolia* (all $P < 0.001$); and fruits: apple ($P < 0.04$), peanut ($P < 0.002$), tomato ($P < 0.005$), and melon ($P < 0.05$). Pru p 3 sIgE was detected in 61% of all cases (85% anaphylaxis and 38% OAS; $P < 0.01$ each) and 5% of controls ($P < 0.001$). Pru p 4 sIgE was present in 19% of cases and 7% of controls. The sIgE to Pru p 1 and Pru p 7 were not found. The odds ratio to predict anaphylaxis for peach peel SPT was 113 (confidence interval [CI], 20–613; $P < 0.0001$); for sIgE to Pru p 3, 22 (CI, 5.3–93; $P < 0.0001$); and for SPT positivity to selected plant food allergens, 5 (CI, 1–19; $P < 0.05$). In our study group, SPT with peach peel extract was a better predictor of anaphylaxis than Pru p 3 sIgE or other variables considered. The role of sIgE to Pru p 1, Pru p 4, and Pru p 7 seemed negligible.

Keywords: Peach; fruit; pollen; food hypersensitivity; allergy; anaphylaxis; skin tests; immunoglobulin E

INTRODUCTION

The high global consumption of peach fruit is made possible by large expanses of peach orchards around the world.¹ In many regions, peach is also a leading cause of food allergy.² After being reported in Mediterranean countries,^{2,3} studies from other European countries,⁴ and elsewhere have found similar results. Peach allergy can arise from primary sensitization^{2,3} or secondary sensitization^{5,6} to other plant allergens.

Pru p 3, a 10-kDa non-specific lipid transfer protein 1, is the most common allergen involved in peach fruit allergy,²⁻⁴ and the best marker of severity in patients sensitized to it.^{2,7} However, it is not the only allergen associated with allergic reactions.^{5,6} Like Bet v 1 from birch pollen, Pru p 1 is an 18-kDa pathogenesis-related protein and causes allergic reactions in individuals suffering from peach allergy.⁸ Pru p 2 is a 25 to 28-kDa thaumatin-like protein proposed as important in the Mediterranean area,⁹ while Pru p 4 is a 14-kDa protein in the profilins family associated with oral allergy syndrome (OAS).¹⁰ Pru p 7 is a gibberellin-regulated protein (7 kDa), associated with anaphylaxis in people negative to Pru p 3.¹¹ Other allergens like Pru p 9 are involved in respiratory allergy.¹²

We studied patients who developed allergic reactions to peach fruit, with a particular focus on peach-induced anaphylaxis, in a region of high peach fruit exposure. We aimed to assess the role of the molecular components Pru p 1, Pru p 3, Pru p 4, and Pru p 7, and compare skin prick test (SPT) with peach peel extract vs. serum specific immunoglobulin E (sIgE) for predicting anaphylaxis.

MATERIALS AND METHODS

Study subjects

This study took place in Valle de Ricote: Hoya del Campo, San Jose Artesano, Ricote and Abaran villages (Murcia, South-East Spain), a region with extensive peach orchards and a population with high exposure to peach tree fruit and pollen.^{12,13}

Subjects aged ≥ 20 years with repeated episodes of peach allergy were included. OAS was defined as previously described.^{2,3} When symptoms extended to 2 or more organs, we considered the reaction anaphylaxis.¹⁴ Criteria for diagnosing rhinitis, asthma and conjunctivitis were made as previously described.¹⁵

Controls aged ≥ 20 years from the same population were included. They had good tolerance to peach fruit but could be sensitized to the environmental allergens of the area. These were randomly selected from a large database of 1,000 subjects already available from a large population study. Controls were randomly taken 1 out of 24 tolerant subjects with a total number equivalent to that of the positive cases.

SPT

Participants underwent SPT for a large panel of inhalant and plant food allergens (**Supplementary Data S1**) provided by Immunotek® (Madrid, Spain). Peach peel was extracted, and results evaluated as previously described.^{12,16} The optimal concentration for Pru p 3 in the peach extract for skin testing was determined by titration with the following concentrations of native Pru p 3: 40, 20, 15, 10, and 1 $\mu\text{g}/\text{mL}^{-1}$ (provided by Dr. Díaz Perales, Polytechnic

University, Madrid, Spain) in a group of 10 subjects with SPT positive to peach peel extract. Positive SPT was considered when the wheal area was ≥ 3 mm, providing that the diluent skin response was negative.

sIgE

The sIgE to Pru p 3, Pru p 4, Pru p 1, and Pru p 7 was measured by ImmunoCAP® (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA). Values > 0.35 kU_A/L were considered positive.

Data analysis

We compared cases of allergy to peach fruit (anaphylaxis and OAS) with controls and also anaphylaxis vs. OAS.

Quantitative variables were described using means, medians, standard deviations (SDs), and confidence intervals (CIs). Qualitative variables, expressed as relative frequencies and percentages, were analyzed using the chi-squared statistic or Fisher's exact test when frequencies numbered 5 or less (**Supplementary Data S2**).

We also performed multivariable logistic regression using the Stepwise method for 2 different outcomes: peach-peel SPT and Pru p 3 sIgE for inducing anaphylaxis. Both models included all the study variables in the analysis. The level of significance was 0.05 and we used the SAS v 9.4 Software (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Ethics statement

The study was approved by our Institutional Ethics Committee: Comité de ética de la investigación. Hospital General Universitario Gregorio Marañón (approval number: 41/18) and Comisión de ética investigación del Hospital Universitario Infanta Leonor y Hospital Virgen de la Torre (approval number: 100/20). All patients signed a written informed consent prior to the inclusion in the study.

RESULTS

Study subjects

We included 41 cases and 42 controls, the former were younger (median age, 35.5 years [SD, 12] vs. 44.6 years [SD, 15]; $P = 0.003$) and more frequently female (71% vs. 50%; $P < 0.05$).

The optimal concentration for Pru p 3 in the peach extract for skin testing was 20 μ g/mL, which was used for our experiments.

Among the cases, 20 had anaphylaxis (**Table 1**) and 21 OAS (**Table 2**). Nearly half (44%) had a positive response to peach peel extract. Anaphylaxis was considered to be of grade 1 severity in 8 participants, grade 2 in 6, and grade 3 in 6.¹⁴

Only 1 in the control group was positive to peach peel extract on SPT, indicating a specificity of 97.6%. This was control 20 who had also positive SPT to apple, peanut, and walnut (**Supplementary Tables S1 and S2**).

Table 1. Cases of anaphylaxis induced by peach fruit

Case	Age (yr)	Sex	Symptoms	SPT peach peel	Plant foods with symptoms
1	22	Male	Urticaria, systemic pruritus, and difficulty breathing with peanut and peach	+	2
2	44	Male	Systemic pruritus, lip angioedema and difficulty breathing with peach, peanut, and almond	+	3
3	28	Female	Lip angioedema, oral pruritus and difficulty breathing with peach, cherry, prune, and mango	+	4
4	26	Female	Nausea, vomiting, and systemic pruritus with peach and pomegranate	+	2
5	39	Female	Facial angioedema, Dyspnea, systemic pruritus, and abdominal pain with peach and apple. Rhinitis and difficulty breathing around peach tree orchards	+	2
6	34	Female	Generalized angioedema, systemic pruritus, and difficulty breathing with walnut. Gastrointestinal pain and eye angioedema with peach, nectarine, and apricot	+	4
7	48	Male	Systemic pruritus, nausea, vomiting, dizziness, and hypotension with banana and peach	+	2
8	62	Female	Dyspnea, facial angioedema and systemic pruritus with peach, sunflower seed and strawberry	–	3
9	25	Female	Dyspnea, generalized urticaria and difficulty breathing with peach, peanut, almond, walnut and sunflower seed	+	5
10	44	Female	Systemic pruritus, facial angioedema, and dyspnea with apricot and peanut	+	2
11	33	Female	Dyspnea, systemic pruritus and angioedema and hypotension with banana, peach, peanut and walnut	+	4
12	66	Female	Systemic pruritus and difficulty breathing with peanut, peach and apple	+	3
13	23	Female	Hypotension, generalized urticaria, and systemic pruritus with walnut and peach	+	2
14	42	Male	Oral pruritus and difficulty breathing with walnut, apple, and peach	+	3
15	37	Male	Difficulty swallowing, dysphonia, and systemic pruritus with peach, peanut, sunflower seed, almond, and pistachio	+	5
16	47	Female	Nausea, vomiting, and systemic pruritus with peach. Lip angioedema with walnut	–	2
17	25	Female	Generalized urticaria with facial angioedema and difficulty breathing with apple and peach	–	2
18	35	Female	Systemic pruritus, facial angioedema, and difficulty breathing with peanut. Oral and ear pruritus with peach	+	2
19	42	Female	Systemic pruritus, difficulty breathing, and abdominal pain with peach, peanut, and apple	+	3
20	35	Male	Facial angioedema with pruritus and abdominal pain with peach and peanut	–	2

SPT, skin prick test.

Table 2. Cases of peach fruit-induced oral allergy syndrome

Case	Age (yr)	Sex	Symptoms	SPT peach peel	Plant foods with symptoms
21	26	Male	Facial erythema and tongue pruritus with peach, apple, pineapple, and melon	–	4
22	27	Female	Oral pruritus with peach, banana, almond, and peanut	–	4
23	28	Female	Tongue and pharyngeal pruritus with peach, melon, watermelon, and banana	–	4
24	41	Female	Tongue pruritus and lip pruritus and angioedema with peach, and peanut	–	2
25	43	Female	Oral pruritus with peach, melon, and peanut. Rhynorrhea and nose pruritus with sunflower seed	+	4
26	24	Female	Oral pruritus with peach and peanut	+	2
27	32	Female	Oral pruritus and facial erythema with peach, apricot, apple, and pear Difficulty swallowing with pineapple	–	5
28	37	Female	Oral and lip angioedema with peach	–	1
29	39	Female	Tongue angioedema and oral pruritus with walnut and peach	–	2
30	34	Male	Oral pruritus with peach	–	1
31	29	Female	Oral and lip angioedema with peach	–	1
32	48	Male	Tongue pruritus and angioedema with tomato, melon, peach, and apricot	–	4
33	32	Female	Pharyngeal pruritus with peach	–	1
34	49	Female	Pharyngeal pruritus and difficulty swallowing with peach and apricot	–	2
35	24	Female	Lip angioedema and tongue pruritus with melon and peach	–	2
36	33	Female	Pharyngeal pruritus with peach	–	1
37	20	Male	Lip angioedema and tongue pruritus with pineapple, melon, and peach	–	3
38	33	Female	Oral pruritus with peach	–	1
39	22	Female	Pharyngeal pruritus with peanut, walnut, peach, banana, and kiwi	–	5
40	36	Male	Tongue pruritus with peach	–	1
41	62	Male	Oral pruritus and lip angioedema with peach	–	1

SPT, skin prick test.

SPT to pollens

Although the prevalence was high with all the pollens tested in cases, the strongest association was for *Olea europaea*, *Artemisia vulgaris*, *Prunus persica*, and *Platanus acerifolia* ($P < 0.001$, **Fig. 1**). When we considered the percentage of subjects sensitized to pollens, we

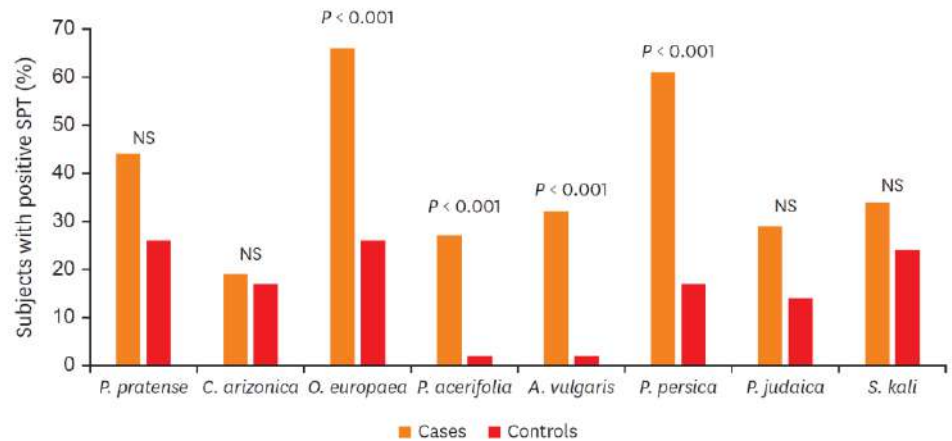


Fig. 1. Percentage of subjects with positive SPT to pollens in cases vs. controls. NS, not significant; SPT, skin prick test.

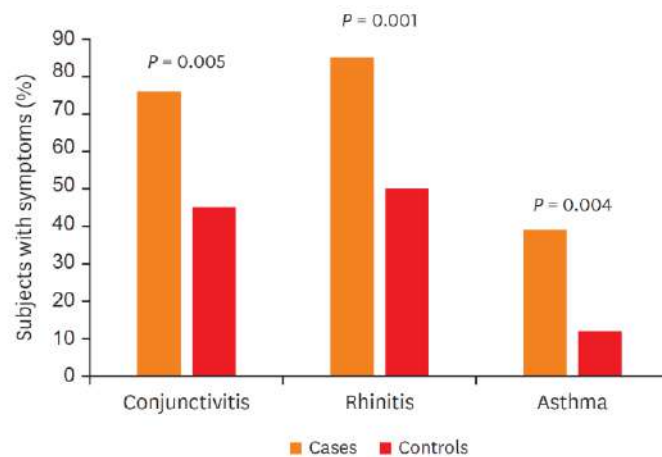


Fig. 2. Concurrent allergic diseases in cases vs. controls.

observed a strong statistical difference between cases and controls: 83% vs. 45% respectively ($P < 0.0001$) (**Supplementary Table S3**).

Concurrent allergic diseases

Differences were found in cases compared with controls in conjunctivitis (76% vs. 45%, $P = 0.005$), rhinitis (83% vs. 50%, $P = 0.001$) and asthma (39% vs. 12%, $P = 0.004$) (**Fig. 2**).

SPT to plant food allergens

Differences in positivity between cases and controls were found for apple (15% vs. 2%, $P = 0.04$), peanut (27% vs. 2%, $P = 0.002$), tomato (17% vs. 0%, $P < 0.005$) and melon (15% vs. 2.4%, $P = 0.04$). SPT to plant food allergens was also higher in the cases compared with the controls (36% vs. 9.5%; $P = 0.007$). **Supplementary Table S4** presents SPT to plant food allergens in cases.

sIgE to Pru p 3, Pru p 4, Pru p 1, and Pru p 7

The proportion of positive sIgE to Pru p 3 was detected in 61% of cases vs. 5% of controls ($P < 0.001$), indicating a sensitivity of 61% and specificity of 95% for this marker. There was no

correlation between sIgE to Pru p 3 and anaphylaxis severity. The sIgE to Pru p 3 and Pru p 4 were 19% and 7%, respectively, with no significant differences between the groups. This result provided a very low sensitivity, but a good specificity (93%). For Pru p 1 and Pru p 7, we did not observe any positive result (**Supplementary Table S5**).

Comparison of anaphylaxis vs. OAS

When comparing anaphylaxis vs. OAS, no differences were observed in age or sex (**Table 3**). Eighty percent of cases with anaphylaxis had a positive SPT to peach, compared with only 9.5% of cases with OAS ($P < 0.001$). Sensitization to pollen tended to be higher in anaphylaxis cases, except for *Cupressus arizonica*, but these differences were not significant. No differences were observed for conjunctivitis, rhinitis, or asthma. Sensitization to plant food allergens was also more likely in anaphylaxis cases, with significant differences for apple (25% vs. 4%, $P < 0.05$) and peanut (40% vs. 14%, $P < 0.05$) (**Table 3**). In consonance with these observations, 50% of anaphylaxis cases vs. 24% of OAS were sensitized to plant food allergens ($P = 0.03$).

Table 3. Comparison of cases of Anaphylaxis vs. OAS to peach

Variables	Anaphylaxis (n = 20)	Oral allergy syndrome (n = 21)	P value
Age (yr)	38 ± 12	33 ± 12	NS
Sex (female/total)	48	52	NS
SPT + to peach peel	80	9.5	< 0.001
Positive SPT to pollen			
<i>Phleum pratense</i>	55	33	NS
<i>Cupressus arizonica</i>	15	24	NS
<i>Olea europaea</i>	70	62	NS
<i>Platanus acerifolia</i>	35	19	NS
<i>Artemisia vulgaris</i>	40	19	NS
<i>Prunus persica</i>	70	52	NS
<i>Parietaria judaica</i>	35	24	NS
<i>Salsola kali</i>	35	33	NS
NP	90	76	NS
Clinical entities			
Conjunctivitis	85	66	NS
Rhinitis	90	81	NS
Asthma	45	33	NS
Positive SPT to plant foods			
Apple	25	4	< 0.05
Banana	5	0	-
Peanut	40	14	< 0.05
Almond	10	14	NS
Walnut	20	5	NS
Tomato	25	9	NS
Kiwi	5	9	NS
Melon	15	14	NS
Pineapple	0	0	NS
N+	50	24	0.03
Positive serum specific IgE to peach components			
Pru p 3	85	38	< 0.001
Pru p 4	20	19	NS
Pru p 1	0	0	NS
Pru p 7	0	0	NS

Data are shown as median ± standard deviation or number (%).

NS, not significant; SPT, skin prick test; NP, percentage of cases with positive SPT to pollen; N+, percentage of cases with positive SPT to plant foods; IgE, immunoglobulin E. Bold numbers: statistically significant.

Differences were observed in sensitivity in Pru p 3 sIgE, which were found in 85% of cases with anaphylaxis vs. 38% with OAS ($P < 0.001$). Pru p 4 sIgE was detected equally in both subgroups (20% vs. 19%, respectively) (Table 3).

Logistic regression analysis showed a highly significant association between a positive SPT to peach peel and anaphylaxis: odds ratio (OR), 113 (CI, 20–613; $P < 0.0001$). The predictive value of Pru p 3 sIgE antibodies for this outcome was substantially lower (OR, 22; CI, 5.3–93; $P < 0.0001$), as was sensitization to other plant food allergens (OR, 5; CI, 1–19; $P < 0.05$). The OR of other variables included in the analysis and described in **Supplementary Data S1 or S2** did not show statistical significance.

Sensitivity and negative predictive value of peach peel SPT and Pru p 3 sIgE for anaphylaxis were similar (80% vs. 85% and 93.7% vs. 94.5%, respectively) whereas specificity and positive predictive value were higher for peach peel SPT (95.2% vs. 82.5% and 84.2% vs. 60.7%, respectively) (**Supplementary Tables S6**).

DISCUSSION

It is well known that allergy to fruits, including peach, is variable in different world regions and that the context in which sensitization develops is related to the intake of other fruit and plant food allergens as well as pollen inhalation.^{3,4,14}

We tested the classic pollen and plant food allergens prevalent in the population. We included peach peel extract, as a source of Pru p 3 at 20 µg/mL, the optimal concentration for SPT. For the other allergens like Pru p 1 and Pru p 4, SPT with peach peel extract has proven inadequate due to their thermolability.^{3,17,19} Peach peel extract has also been shown to contain peamaclein, also known as Pru p 7,¹⁹ although we did not estimate the presence in our extract.

For verifying the contribution of the peach allergens, we used commercially available assay for Pru p 1, Pru p 3, Pru p 4, and Pru p 7. Although Pru p 3 is a major inducer of peach allergy, the precise extent of its contribution depends on the areas where the studies are taken. Initially reported in Mediterranean countries,^{2,3} the leading role has also been reported in Central Europe⁴ and elsewhere.^{5,6,11} Regarding Pru p 9, a recently recognized allergen,^{12,13} it is not present in fruits and therefore does not contribute to sensitization from peach intake.¹²

Cases were selected based on repeated episodes of allergy to peach fruit. In our study, 44% of cases were SPT positive to peach peel, but when we stratified participants in 2 groups according to clinical entity, the sensitivity was 80% in anaphylaxis and 9.5% in OAS. Thus, SPT sensitivity depends on the clinical manifestations. The fact that this value is under 100% in most studies suggests that other peach allergens may play a role in sensitization.^{18,19}

We observed significant differences in the sensitization to *O. europaea*, *A. vulgaris*, *P. persica*, and *P. acerifolia* pollens in cases vs. controls. The high association observed for *P. persica* and *O. europaea* could be explained by the presence of a glucan endo-1,3-beta-glucosidase-like protein in peach tree pollen also present in *O. europaea* pollen (Ole e 4) and a *P. persica* pollen polygalacturonase, related to Ole e 14.¹² The high response to *P. acerifolia* and *A. vulgaris* can be explained by Pru p 3 cross-reactivity with Pla a 3, and Art v 3.^{20,21}

As for skin sensitization to different plant food allergens in our cases, a significant difference was observed with apple and peanut, 2 fruits with equivalent lipid transfer proteins (LTPs; Mal d 3 and Ara h 9).^{22,23} Other sources of LTPs are almond and tomato.²⁴ Sensitization to melon could be explained by the presence of profilin, also existing in peach fruit.^{12,25}

Our study group included a similar number of cases with anaphylaxis and OAS. The high proportion of subjects sensitized to peach in the anaphylaxis subgroup contrasted with the low number in the OAS subgroup. A plausible reason may be that labile allergens were not represented in the allergenic extract, possibly leading to an underrepresentation of cases with OAS, where LTP values are lower than with anaphylaxis.

Although it has been reported that pollen allergy is associated with OAS,^{14,17} in our study the number of positive cases to pollens was higher than that reported in the control group, but similar between the anaphylaxis and OAS subgroups. As for sensitization to plant food allergens, the anaphylaxis subgroup showed a much higher sensitization than the OAS subgroup to apple and peanut. This general pattern held for sensitization to other plant food allergens, but these data were difficult to interpret due to the underrepresentation of thermolabile allergens in fruit allergen extracts.^{18,19}

Pastorello *et al.*¹⁰ reported 65.8% positivity to Pru p 1 in OAS vs. 31.9% in anaphylaxis, and 40.8% positivity to Pru p 4 in OAS vs. 18.1% in anaphylaxis. In northern Italy, another group reported sensitization to Pru p 1 of 42.8% and to Pru p 4 of 12.7%, while in southern Italy no positive cases were found.²⁶ In contrast to other studies carried out in Spain, we did not find serum specific IgE antibodies to PR-10 allergens quantified with Pru p 1.²⁷ In line with other reports, data in our study group showed that 19% of cases were sensitized to Pru p 4 with no differences between anaphylaxis and OAS subgroups.^{26,27} Pru p 7 may have a role, particularly in cases of peach anaphylaxis that are negative to Pru p 3.²⁸ However, in our study no association was found with cases positive to cypress pollen.²⁹

Although our cases were not challenged with peach fruit, the consistent and repeated history of allergic reactions and positive skin tests strongly supported the diagnosis of peach allergy. We did not include cases with urticaria or other clinical entities because of the very low prevalence in the population evaluated. Another issue worth considering was the wide confident interval of the OR for peach peel SPT that weakened the conclusion of our study. This may have been attributed to the sample size and distribution of subjects.

Our data provided evidence for the role of skin testing with peach peel extract and commercial assays with available molecular components of peach fruit for evaluating people sensitized and with allergy to peach fruit. Results indicated that a positive skin test for peach peel extract was the strongest predictor of anaphylaxis, yielding an OR 5 times higher than sIgE antibodies to Pru p 3 and 22 times greater than a positive skin test to plant food allergens. Ongoing studies are investigating the role of other peach fruit allergens, particularly those involved in OAS.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Ms Meggan Harris for the English edition of the manuscript and Mr Carlos Goetz (Pertica®, Madrid, Spain) for the statistical analysis. We also thank Universidad Complutense de Madrid (Madrid, Spain) for the academic support.

This work was supported by grants PI17/00615 and PI20/00607 awarded by the Ministry of Economy and Competiveness and the Institute of Health Carlos III, and co-funded by the European Regional Development Fund (ERDF) for the Thematic Networks and Co-operative Research Centres: ARADyAL (RD16/0006/0032 and RD16/0006/0024).

SUPPLEMENTARY MATERIALS

Supplementary Data S1

The allergens tested

[Click here to view](#)

Supplementary Data S2

Variables

[Click here to view](#)

Supplementary Table S1

Skin prick test results to inhalant allergens and concurrent allergic diseases in the control group

[Click here to view](#)

Supplementary Table S2

Skin prick tests to plant foods in the control group

[Click here to view](#)

Supplementary Table S3

Skin prick test results to inhalant allergens and concurrent allergic diseases in cases

[Click here to view](#)

Supplementary Table S4

Skin prick tests to other plant foods in cases of peach allergy

[Click here to view](#)

Supplementary Table S5

Serum specific immunoglobulin E (kU_A/L) to peach components in cases

[Click here to view](#)

Supplementary Table S6

Sensitivity, specificity as well as positive and negative predictive values for peach peel skin prick test and serum specific IgE to Pru p 3 for anaphylaxis

[Click here to view](#)

REFERENCES

1. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Production of peaches and nectarines in 2016 [Internet]. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations, Statistics Division (FAOSTAT); 2018 [cited 2018 Mar 5]. Available from: <http://www.fao.org/faostat/en/#data/QC/>.
2. Fernández-Rivas M, González-Mancebo E, Rodríguez-Pérez R, Benito C, Sánchez-Monge R, Salcedo G, et al. Clinically relevant peach allergy is related to peach lipid transfer protein, Pru p 3, in the Spanish population. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:789-95.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
3. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Casarini M, Falagiani P. Allergy to nonspecific lipid transfer proteins in Rosaceae: a comparative study of different in vivo diagnostic methods. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:68-71.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
4. Mothes-Luksch N, Raith M, Stingl G, Focke-Tejkl M, Razzazi-Fazeli E, Ziegelmayer R, et al. Pru p 3, a marker allergen for lipid transfer protein sensitization also in Central Europe. *Allergy* 2017;72:1415-8.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
5. Gao ZS, Yang ZW, Wu SD, Wang HY, Liu ML, Mao WL, et al. Peach allergy in China: a dominant role for mugwort pollen lipid transfer protein as a primary sensitizer. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:224-226.e1-3.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
6. Kim JH, Kim SH, Park HW, Cho SH, Chang YS. Oral allergy syndrome in birch pollen-sensitized patients from a Korean University Hospital. *J Korean Med Sci* 2018;33:e218.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
7. Gaier S, Oberhuber C, Hemmer W, Radauer C, Rigby NM, Marsh JT, et al. Pru p 3 as a marker for symptom severity for patients with peach allergy in a birch pollen environment. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:166-7.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
8. Führer S, Trimmel S, Breuker K, Tollinger M. NMR resonance assignments of the pathogenesis-related peach allergen Pru p 1.0101. *Biomol NMR Assign* 2019;13:127-30.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
9. Palacín A, Rivas LA, Gómez-Casado C, Aguirre J, Tordesillas L, Bartra J, et al. The involvement of thaumatin-like proteins in plant food cross-reactivity: a multicenter study using a specific protein microarray. *PLoS One* 2012;7:e44088.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
10. Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, Scibilia J, Mascheri A, Borronovo L, et al. Pru p 3-sensitized Italian peach-allergic patients are less likely to develop severe symptoms when also presenting IgE antibodies to Pru p 1 and Pru p 4. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156:362-72.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
11. Ando Y, Miyamoto M, Kato M, Nakayama M, Fukuda H, Yoshihara S. Pru p 7 predicts severe reactions after ingestion of peach in Japanese children and adolescents. *Int Arch Allergy Immunol* 2020;181:183-90.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
12. Blanca M, Victorio Puche L, Garrido-Arandia M, Martín-Pedraza L, Romero Sahagún A, López-Sánchez JD, et al. Pru p 9, a new allergen eliciting respiratory symptoms in subjects sensitized to peach tree pollen. *PLoS One* 2020;15:e0230010.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
13. Victorio Puche L, Somoza ML, López-Sánchez JD, Garrido-Arandia M, Díaz-Perales A, Blanca M. Peach tree pollen and prunus persica 9 sensitisation and allergy in children and adolescents. *Int Arch Allergy Immunol* 2019;180:212-20.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
14. Ring J, Behrendt H, de Weck A. History and classification of anaphylaxis. *Chem Immunol Allergy* 2010;95:1-11.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
15. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the nomenclature review committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-6.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
16. Hassan AKG, Venkatesh YP. An overview of fruit allergy and the causative allergens. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2015;47:180-7.
[PUBMED](#)

17. Duffort OA, Polo F, Lombardero M, Díaz-Perales A, Sánchez-Monge R, García-Casado G, et al. Immunoassay to quantify the major peach allergen Pru p 3 in foodstuffs. Differential allergen release and stability under physiological conditions. *J Agric Food Chem* 2002;50:7738-41.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
18. Carnés J, Fernández-Caldas E, Gallego MT, Ferrer A, Cuesta-Herranz J. Pru p 3 (LTP) content in peach extracts. *Allergy* 2002;57:1071-5.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
19. Asero R, Aruanno A, Bresciani M, Brusca I, Carollo M, Cecchi L, et al. Evaluation of two commercial peach extracts for skin prick testing in the diagnosis of hypersensitivity to lipid transfer protein. A multicenter study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2021;53:168-70.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
20. Ruano-Zaragoza M, Somoza ML, Jiménez-Rodríguez TW, Soriano-Gomis V, González-Delgado P, Esteban-Rodríguez A, et al. Lipid transfer protein sensitization: risk of anaphylaxis and molecular sensitization profile in Pru p 3-sensitized patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2021;182:425-32.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
21. Sánchez-López J, Tordesillas L, Pascal M, Muñoz-Cano R, Garrido M, Rueda M, et al. Role of art v 3 in pollinosis of patients allergic to Pru p 3. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1018-25.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
22. Fernández-Rivas M, Bolhaar S, González-Mancebo E, Asero R, van Leeuwen A, Bohle B, et al. Apple allergy across Europe: how allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:481-8.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
23. Javaloyes G, Goikoetxea MJ, García Nuñez I, Aranda A, Sanz ML, Blanca M, et al. Pru p 3 acts as a strong sensitizer for peanut allergy in Spain. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1432-1434.e3.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
24. Martín-Pedraza L, González M, Gómez E, Blanca-López N, Garrido-Arandia M, Rodríguez R, et al. Two nonspecific lipid transfer proteins (nsLTPs) from tomato seeds are associated to severe symptoms of tomato-allergic patients. *Mol Nutr Food Res* 2016;60:1172-82.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
25. Santos A, Van Ree R. Profilins: mimickers of allergy or relevant allergens? *Int Arch Allergy Immunol* 2011;155:191-204.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
26. Uasuf CG, Villalta D, Conte ME, Di Sano C, Barrale M, Cantisano V, et al. Different co-sensitizations could determine different risk assessment in peach allergy? Evaluation of an anaphylactic biomarker in Pru p 3 positive patients. *Clin Mol Allergy* 2015;13:30.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
27. Gamboa PM, Cáceres O, Antepara I, Sánchez-Monge R, Ahrazem O, Salcedo G, et al. Two different profiles of peach allergy in the north of Spain. *Allergy* 2007;62:408-14.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
28. Tuppo L, Alessandri C, Pomponi D, Picone D, Tamburrini M, Ferrara R, et al. Peamaclein--a new peach allergenic protein: similarities, differences and misleading features compared to Pru p 3. *Clin Exp Allergy* 2013;43:128-40.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
29. Sénéchal H, Keykhosravi S, Couderc R, Selva MA, Shahali Y, Aizawa T, et al. Pollen/fruit syndrome: clinical relevance of the cypress pollen allergenic gibberellin-regulated protein. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019;11:143-51.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

ARTÍCULO III

“Sensitisation to pollen allergens in children and adolescents of different ancestry born and living in the same area”.

Somoza ML, Pérez-Sánchez N, Torres-Rojas I, Martín-Pedraza L, Blanca-López N, Victorio Puche L, Abel Fernández González E, López Sánchez JD, Fernández-Sánchez J, Fernández-Caldas E, Villalba M, Ruano FJ, Cornejo-García JA, Canto G, Blanca M.

J Asthma Allergy. 2022;15:1359-1367.

Factor de impacto: 3.027. Cuartil: Q2.

Sensitisation to Pollen Allergens in Children and Adolescents of Different Ancestry Born and Living in the Same Area

Maria Luisa Somoza^{1,*}, Natalia Pérez-Sánchez^{2,*}, Isabel Torres-Rojas¹, Laura Martín-Pedraza³, Natalia Blanca-López¹, Laura Victorio Puche⁴, Eva Abel Fernández González⁵, José Damián López Sánchez⁶, Javier Fernández-Sánchez^{7,8}, Enrique Fernández-Caldas^{5,9}, Mayte Villalba¹⁰, Francisco Javier Ruano¹, José Antonio Cornejo-García^{11,*}, Gabriela Canto^{1,12,*}, Miguel Blanca^{3,*}

¹Allergy Department, Infanta Leonor University Hospital, Madrid, Spain; ²Allergy Department, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga-IBIMA (FIMABIS), Málaga, Spain; ³Allergy Department, Fundación para la Investigación e Innovación Biomédica (FIIB) de los Hospitales Universitarios Infanta Leonor y Sureste, Madrid, Spain; ⁴Allergy Department, Morales Meseguer General University Hospital, Murcia, Spain; ⁵R&D Department, Immunotek Laboratories, Madrid, Spain; ⁶Allergy Department, Virgen de la Arrixaca Clinical University Hospital, Murcia, Spain; ⁷Allergy Department, General University Hospital of Alicante- ISABIAL, Alicante, Spain; ⁸Clinical Medicine Department, Miguel Hernandez University, Alicante, Spain; ⁹Division of Allergy and Immunology, University of South Florida College of Medicine, Tampa, FL, USA; ¹⁰Department of Biochemistry and Molecular Biology, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain; ¹¹Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA (FIMABIS), Málaga, Spain; ¹²School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

*These authors contributed equally to this work

Correspondence: Maria Luisa Somoza, Email mlsomoza@yahoo.com

Background: Allergy can start at early ages, with genetic and environmental factors contributing to its development.

Aim: The study aimed to describe the pattern of sensitisation and allergy in children and adolescents of Spanish versus Moroccan ancestry but born in the same rural area of Spain.

Methods: Participants were children and adolescents (3–19 years) of Spanish or Moroccan descent, born in Blanca, Murcia (Spain). A detailed questionnaire was completed, and skin prick tests were performed to assess reactions to the most prevalent pollen allergens (*O. europaea*, *P. pratense*, *S. kali*, *C. arizonica*, *P. acerifolia*, *A. vulgaris* and *P. judaica*) plus molecular components Ole e 1 and Ole e 7. The association with ancestry was verified by studying participants' parents.

Results: The study included 693 participants: 48% were aged 3–9 years and 52%, 10–19 years; 80% were of Spanish descent and 20% of Moroccan descent. Sensitisation to *Olea europaea*, *Phleum pratense*, *Salsola kali* and *Cupressus arizonica* were slightly higher in the Spanish group. The only significant differences were observed in sensitisation to Ole e 1 ($p=0.02$). Rhinitis, conjunctivitis, and rhinitis plus asthma were significantly higher in the Spanish group ($p=0.03$, $p=0.02$, $p=0.007$, respectively). The sensitisation pattern differed between Spanish and Moroccan parents, and between Moroccan parents and their children, but not between Spanish parents and their children.

Conclusion: Both environment and ancestry may influence sensitisation and symptoms. Although the environment seems to have a stronger influence, other factors may contribute to the differences in prevalence and in the clinical entities in people of Spanish versus Moroccan descent.

Keywords: ancestry, pollen sensitisation, children/adolescents, olive tree pollen, molecular components, respiratory allergy

Plain Language Summary

Sensitisation and allergy to inhalants—especially pollen—are increasing worldwide. We did a large study set in a well-defined ecosystem to understand how the environment and individual characteristics contribute to allergy.

We included children and adolescents as well as their parents, analysing them according to their ancestry: Spanish versus Moroccan. Our results indicate that although parents differ in the sensitisation pattern and frequency, in children and adolescents it is similar. Moreover, our data suggest that environment has a stronger influence than ancestry in the induction of sensitisation.

Second generation immigrants do not have a different risk for sensitisation and allergy than native children and adolescents of any age.

Introduction

Over 20% of the population in high-income countries suffers from common allergies, incurring a high burden on healthcare systems.^{1,2} Allergy involves a complex interaction between the environment and the genetic response.^{3–7} The immunological response includes antigen-specific and non-antigen-specific mechanisms. Among the former, there is an association between the IgE response to major pollen and other allergens and specific DR and DQ alleles.^{8,9} Gheerbrant et al reported a significant association between HLA-class II alleles and the allergens Ole e 1, Phl p 2, Phl p 5, and Pla l 1.¹⁰ The non-antigen immunological response depends on the gene polymorphisms involved in innate receptors and signalling pathways.¹¹ Dendritic cells are directly activated by allergens or by epithelial cells that secrete alarmins, leading to Th2 polarization.¹² Pollens contain proteolytic enzymes and other components that may interact with epithelial cells, favouring the transportation of allergens.^{11,13} Other factors also contribute to the allergic response: diesel particles, environmental pollutants, viral infections, and nutrition, among others.¹¹ All these may participate as early as the prenatal period and continue throughout childhood and adolescence.^{13–16}

Epigenetic research has uncovered a link between environmental triggers and genetic response. Acevedo et al reported that DNA methylation from the mother and child are associated with IgE sensitisation to allergens, including pollens, in early life.¹⁷ In the prenatal period, these factors may be implicated in the development of allergic diseases and asthma through epigenetic modifications affecting the immunological system, which in turn drive a Th2 response.^{13,14,18} One study has shown that such modifications are more pronounced in the nasal epithelia than in peripheral blood.¹⁹

Allergic rhinitis affects 10% to 30% of the population and is often associated with asthma.^{20–23} In Spain, the prevalence of asthma is 8.2% in children and 18.8% in adolescents, with pollens standing out as the most common cause.^{24,25} A survey undertaken in the area where this study took place among the general population, classified according to 10-year age bands, showed that sensitisation increases until age 30–40 years and then gradually declines until age 80.²⁶

The large migration flows, mostly from low- and middle-income to high-income countries, enable the study of both environmental and ancestry-related contributions to the development of allergic diseases.^{27,28} Migrants may come from countries with very different ecological characteristics. In the case of children and adolescents born and living in the destination country, the influence of environment and ancestry on the development of allergy can be disentangled. This study aimed to describe the pattern of sensitisation and allergy in children and adolescents of different ancestry but born in the same rural area of southeast Spain in order to clarify the contribution of these conditions.

Methods

The study took place in Blanca (Murcia, southeast Spain) and included children and adolescents aged 3 to 19 years who were born and lived in the study setting, described in detail elsewhere.²⁹ Participants were classified by age (children: 3–9 years, and adolescents: 10–19 years) and origin (Spanish or Moroccan ancestry). The population was divided into four subgroups: children of Spanish versus Moroccan descent and adolescents of Spanish versus Moroccan descent. Children were considered of Moroccan descent if their parents were born in Morocco and moved to Spain at the age of 20 years or older (Figure 1).

Participants were recruited at local schools, as described previously.^{24,25} Each person had a personal interview and completed a questionnaire based on previously validated instruments.^{30–32} Data collected included demographic, environmental and clinical variables, birth place, date of birth, nationality, type of delivery, school, pets, tobacco exposure, exercise, visits to farmland, work experience on farmland (in the case of adolescents), annual income and family history of atopy. Children's parents also underwent the interviews, questionnaires, and skin tests.

Skin prick tests (SPT) to the most prevalent pollens, (*Olea europaea*, *Phleum pratense*, *Salsola kali*, *Cupressus arizonica*, *Platanus acerifolia*, *Artemisia vulgaris* and *Parietaria judaica*) plus Ole e 1 and Ole e 7 (provided by Dr M Villalba, Biochemistry and Molecular Biology, UCM, Spain), were performed as described elsewhere³³ (Immunotek, Madrid, Spain). Participants with a positive SPT (SPT+) to at least one allergen were considered atopic. Clinical entities were labelled as rhinitis, conjunctivitis, and/or asthma.³⁴

Quantitative variables were described using means, medians, standard deviations (SD), and confidence intervals (CI). Qualitative variables, expressed as absolute and relative frequencies, were analysed using the chi-squared test or Fisher's exact tests when frequencies numbered five or less.

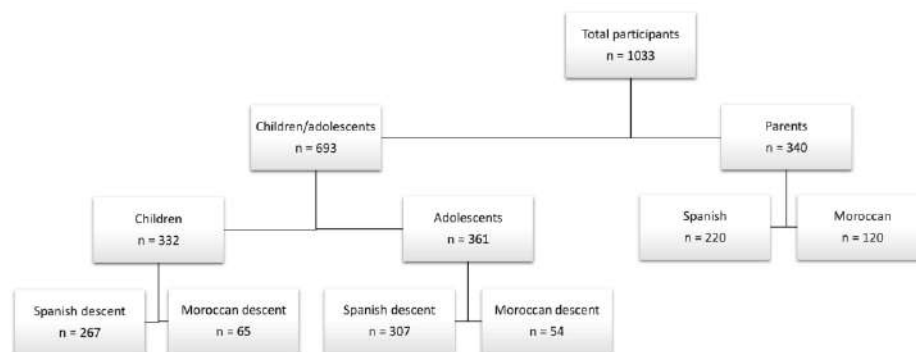


Figure 1 Participant flow chart.

Bivariate analysis was performed to assess the association between sensitisation to each pollen and the risk of having the clinical entity. We also compared the risk of sensitisation to *Olea europaea*, Ole e 1 and Ole e 7; pollen sensitisation; rhinitis; conjunctivitis; asthma; rhinitis and asthma according to ancestry.

Analyses were done with the Software Package for Social Sciences (SPSS), version 20.0 (SPSS Inc., IBM, Chicago, IL, USA), and SAS v 9.4 Software (SAS Institute, Cary, NC, USA). The level of significance was 0.05.

All participants or their parents/guardians signed informed consent, in compliance with the Declaration of Helsinki.

The study was approved by our Institutional Ethics Committee of Hospital General Universitario Gregorio Marañón (approval number: 41/18) and Research Ethics Committee of the Hospital Universitario Infanta Leonor and Hospital Virgen de la Torre (approval number: 100/20).

Results

We included 693 participants, 48% aged 3–9 years and 52% aged 10–19; 80% were Spanish and 20% of Moroccan descent. Atopy was present in half the participants, with an interquartile range of sensitisation to 1 to 3 pollens. Results of the SPT were positive to *Olea europaea* in 30% of participants; *Phleum pratense*, 18%; *Salsola kali*, 14%; *Cupressus arizonica*, 12%; and *Platanus acerifolia*, *Artemisia vulgaris* and *Parietaria judaica*, less than 10%.

Compared to children, adolescents were more likely to be female ($p < 0.05$) and to present atopy ($p < 0.0001$) and pollen sensitisation ($p = 0.03$) (Table 1). No significant differences were observed between Spanish and Moroccan participants for atopy and pollen sensitisation, though female gender predominated in the Spanish group ($p = 0.003$) (Table 1).

Adolescents were significantly more likely to show sensitisation to pollens including *Olea europaea*, *Phleum pratense*, *Salsola kali*, and *Cupressus arizonica* (Figure 2).

Children of Spanish descent were more likely to be female ($p < 0.05$), while atopy was slightly but non-significantly more prevalent in children of Moroccan descent (Table 1). The opposite was true in adolescents: there were more females among the Moroccan group and more atopy in the Spanish group, though differences were not significant. The number of pollens to which they were sensitised was also similar (Table 1).

Spanish children were most commonly sensitised to *Olea europaea*, followed by *Salsola kali*, *Phleum pratense*, *Cupressus arizonica*, *Platanus acerifolia*, *Artemisia vulgaris*, and *Parietaria judaica*. In Moroccan children, *Olea europaea* was followed by *Phleum pratense*, *Cupressus arizonica*, *Salsola kali*, *Artemisia vulgaris*, *Parietaria judaica*, and *Platanus acerifolia*. However, these differences did not reach significance. When comparing Spanish and Moroccan adolescents, the pattern of recognition to pollens was similar.

Regarding *Olea europaea* allergens, 61% of children and 62% of adolescents had SPT+ to the major allergen Ole e 1. The proportion of SPT+ was significantly higher in participants of Spanish compared to Moroccan descent (64% vs 38%; $p = 0.02$). SPT+ to Ole e 7 was found in 9% of children and in 13% of adolescents, and in 15% of the Spanish group compared to 9% of the Moroccan group, though these differences were not significant.

Overall, rhinitis, conjunctivitis, and rhinitis plus asthma were more frequent in adolescents ($p < 0.0001$, $p < 0.0001$ and $p < 0.007$, respectively) and in the Spanish group ($p = 0.03$, $p = 0.02$, $p = 0.007$, respectively), with no significant

Table 1 Participants' Demographic and Allergy-Related Characteristics, by Age (Children vs Adolescents) and Ancestry (Spanish vs Moroccan Descent)

	% Females	p value	% with Atopy	p value	N Pollens Causing Sensitisation, IQR	p value
Children (n=332) Adolescents (n=361)	167 (50.3%) 206 (57.1%)	<0.05	136 (41%) 213 (59%)	0.0001	1–3 1–4	0.03
Spanish descent (n=574) Moroccan descent (n=119)	316 (55%) 59 (50%)	0.003	293 (51%) 57 (48%)	n.s.	1–4 1–4	n.s.
Children of Spanish descent (n=267) Children of Moroccan descent (n=65)	139 (52%) 29 (44%)	<0.05	109 (41%) 27 (42%)	n.s.	1–3 1–2	n.s.
Adolescents of Spanish descent (n=307) Adolescents of Moroccan descent (n=54)	175 (57%) 31 (58%)	n.s.	181 (59%) 30 (56%)	n.s.	1–4 1–4	n.s.

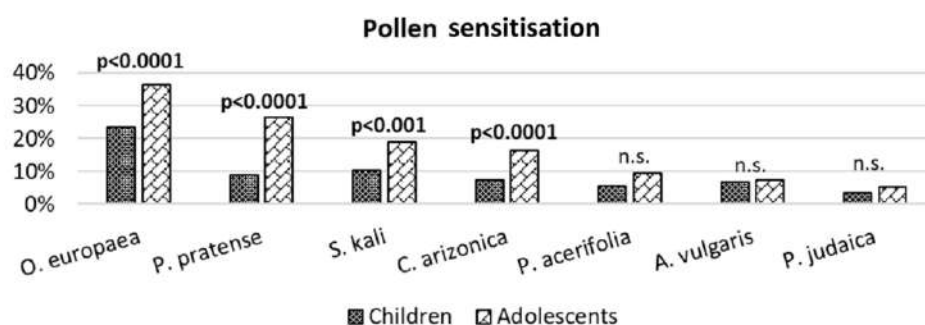
Note: In bold significant differences.

Abbreviations: n.s., non-statistically significant differences; IQR, Interquartile range.

differences in the prevalence of asthma (Table 2). Rhinitis, asthma, and rhinitis plus asthma were more frequent in Spanish children ($p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$, respectively) (Table 2), with no differences for conjunctivitis. In adolescents, conjunctivitis was also more frequent in the Spanish group ($p<0.01$), with no differences for the remaining clinical entities (Table 2).

A total of 220 Spanish and 120 Moroccan parents completed the study. Regarding sensitisation, differences were observed not only for the number of people sensitised to pollens but also for the recognition pattern, with *Olea europaea* and *Salsola kali* sensitisation higher in Spanish parents ($p<0.005$ and $p<0.0001$, respectively) (Figure 3). Sensitisation to pollen allergens was present in 43% of Spanish fathers and 58% of mothers, with no differences when compared with their children. In the Moroccan group, 20% of the fathers and 30% of the mothers were sensitised, with significant differences compared to their children ($p<0.05$ in both cases). The annual income in Spanish households was EUR 16,940 (SD 5830) and in Moroccan households, EUR 12,240 (SD 2980) ($p<0.0001$).

We considered sensitisation to each pollen as independent variables and tested the association with the clinical entities by constructing three bivariate models. A higher risk of rhinitis was associated with SPT+ to *P. pratense* (odds ratio [OR] 2.53, 95% confidence interval [CI] 1.69–3.9), *C. arizonica* (OR 2.57, 95% CI 1.59–4.24), *O. europaea* (OR 2.81, 95% CI 2.01–4.01), *A. vulgaris* (OR 2.5, 95% CI 1.16–5.60), and *P. judaica* (OR 2.31, 95% CI 1.00–5.31), but not to Ole e 1 or Ole e 7. Asthma was associated with SPT+ to *P. pratense* (OR 1.97, 95% CI 1.19–3.2), *O. europaea* (OR 1.63, 95% CI 1.04–2.56), *P. acerifolia* (OR 4, 95% CI 1.91–8.35), and *A. vulgaris* (OR 3.29, 95% CI 1.48–7.30). No statistically significant differences were found for Ole e 1 or Ole e 7. Rhinitis plus asthma was more frequent in those with SPT+ to *P. pratense* (OR 2.48, 95% CI 1.46–4.18), *C. arizonica* (OR 2.04, 95% CI 1.10–3.75), *O. europaea* (OR 1.63, 95% CI 2.15–3.48), *P. acerifolia* (OR 4.28,

**Figure 2** Pollen sensitisation in children vs adolescents.

Abbreviations: n.s., non-statistically significant differences.

Table 2 Participants' Clinical Characteristics, by Age (Children vs Adolescents) and Ancestry (Spanish vs Moroccan Descent)

	Rhinitis	p value	Conjunctivitis	p value	Asthma	p value	Rhinitis+ Asthma	p value
Children (n=332) Adolescents (n=361)	116 (35%) 188 (52%)	<0.0001	90 (27%) 155 (43%)	<0.0001	50 (15%) 58 (16%)	n.s.	46 (13.9%) 88 (24.5%)	<0.007
Spanish descent (n=574) Moroccan descent (n=119)	264 (46%) 43 (36%)	0.03	224 (39%) 30 (25%)	0.02	97 (17%) 14 (12%)	n.s.	141 (24.5%) 16 (13.9%)	0.007
Children of Spanish descent (n=267) Children of Moroccan descent (n=65)	101 (38%) 16 (25%)	<0.05	77 (29%) 13 (20%)	n.s.	48 (18%) 6 (9%)	<0.05	45 (17%) 2 (2.6%)	<0.05
Adolescents of Spanish descent (n=307) Adolescents of Moroccan descent (n=54)	160 (52%) 25 (47%)	n.s.	141 (46%) 16 (30%)	<0.01	49 (16%) 10 (18%)	n.s.	75 (24.3%) 11 (20%)	n.s.

Note: In bold significant differences.

Abbreviations: n.s., non-statistically significant differences.

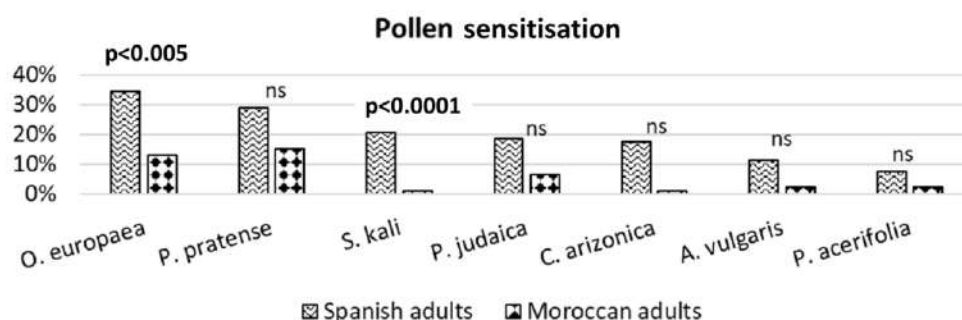
95% CI 2.02–9.09), and *A. vulgaris* (OR 4.04, 95% CI 1.81–9.01). As with the other conditions, no statistically significant differences were detected for Ole e 1 and Ole e 7 (Table 3).

Concerning ancestry, children and adolescents of Spanish descent were more likely to have SPT+ to Ole e 1 (OR 2.50, 95% CI 1.45–5.54), rhinitis (OR 1.51, 95% CI 1.03–2.2), and conjunctivitis (OR 1.89, 95% CI 1.25–2.85). No differences were observed between participants of Spanish versus Moroccan descent for sensitisation to *O. europaea*, Ole e 7, pollen sensitisation, asthma, or rhinitis plus asthma.

Discussion

Our main objective was to determine whether differences in ancestry could contribute to the patterns of sensitisation and symptoms found in children and adolescents of Spanish versus Moroccan descent.^{3–7} Published data are rather heterogeneous, and studies have usually included a low number of cases.^{3,5}

In our study, adolescents were more likely to be female, to present atopy, and to be sensitised to more pollens (Table 1). The pattern of pollen response was similar, with adolescents more frequently sensitised, as reported by other authors,^{36,37} with highly significant differences for the most prevalent pollens (Figure 2). Other studies in Spanish adolescents have shown a lower prevalence of atopy and sensitisation to common pollens compared to children.^{38,39} However, one of these surveys was performed more than 30 years ago before our study, which could explain the

**Figure 3** Pollen sensitisation in Spanish vs Moroccan adults.

Abbreviations: n.s., non-statistically significant differences.

Table 3 Bivariate Analysis for Sensitisation to Each Pollen and the Risk of Experiencing the Clinical Entities

Allergen	Rhinitis OR (95% CI)	Asthma OR (95% CI)	Rhinitis + Asthma OR (95% CI)
<i>Olea europaea</i>	2.81 (2.01–4.01)	1.63 (1.04–2.56)	1.63 (2.15–3.48)
<i>Phleum pratense</i>	2.53 (1.69–3.9)	1.97 (1.19–3.2)	2.48 (1.46–4.18)
<i>Cupressus arizonica</i>	2.57 (1.59–4.24)	1.77 (0.99–3.19)	2.04 (1.10–3.75)
<i>Artemisia vulgaris</i>	2.5 (1.16–5.60)	3.29 (1.48–7.30)	4.04 (1.81–9.01)
<i>Platanus acerifolia</i>	1.57 (0.77–3.19)	4 (1.91–8.35)	4.28 (2.02–9.09)
<i>Parietaria judaica</i>	2.31 (1.00–5.31)	1.33 (0.48–3.64)	1.75 (0.63–4.81)
Ole e 1	1.7 (0.88–3.30)	0.6 (0.254–1.43)	0.73 (0.3–1.78)
Ole e 7	3.38 (0.92–12.44)	1.1 (0.29–4.1)	1.19 (0.31–4.57)

Note: In bold significant differences.

Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio.

difference.³⁸ Regarding the clinical entities, these were significantly more prevalent in adolescents (Table 2). In contrast, other authors have reported a higher prevalence of asthma³⁹ and a lower prevalence of rhinoconjunctivitis in adolescents compared to children.³⁸ These differences could be due to the large number of cases we included and, consequently, the age intervals considered.

The prevalence of atopy was similar in participants of Spanish versus Moroccan descent, whereas the number of pollens involved in sensitisation was slightly but non-significantly higher in the Spanish group (Table 1). The frequency of sensitisation to each individual pollen was higher in Spanish children (no significant differences), but the sensitisation pattern was different: *Olea europaea* was the most prevalent in both groups, but in children of Spanish descent it was followed by *Salsola kali*, *Phleum pratense*, and *Cupressus arizonica*, whereas in children of Moroccan descent *Phleum pratense* displaced *Salsola kali* as the second most prevalent. These pollen sensitisation patterns in children may be related to that in their parents, and they tend converge in adolescence, suggesting that the environment has a stronger influence than ancestry as children grow older.⁴⁰ Lower sensitisation to outdoor allergens has been found in native children compared to immigrants,^{28,41} although another study reported a higher sensitisation to pollens in Moroccan children born in the Netherlands.⁴²

Concerning allergic diseases – rhinitis, asthma, and rhinitis plus asthma – prevalence was significantly higher in children of Spanish versus Moroccan descent (Table 2). These results are consistent with other studies,^{28,30,43} although one study reported a higher incidence of nasal allergies in immigrant children.³² On the other hand, evidence suggests that asthma has a lower incidence and prevalence in immigrant children and adolescents,^{30,32,41,44} as well as in second-generation immigrants.⁴⁰

Since *Olea europaea* sensitisation was the most prevalent in all groups, as reported in previous studies in this population,^{24,25} we analysed the response to the two relevant molecular components: Ole e 1 and Ole e 7. Sensitisation to Ole e 1 was significantly higher in the Spanish group, but there were no differences regarding Ole e 7. Other studies have reported higher values for Ole e 7; however, participants were exposed to very high pollen levels and had only severe symptoms.⁴⁵ Regarding Ole e 1, sensitisation values were almost double in the children of Spanish compared to Moroccan descent. This could suggest that, similarly to the pollen sensitisation profile, genetic and epigenetic factors may be contributors.^{40,46} According to our data, it seems that once people become positive to *Olea europaea*, sensitisation to Ole e 1 remains stable over time, but for Ole e 7 an upward trend was observed, which needs to be confirmed with a larger sample size.

Spanish parents showed a high prevalence of atopy, defined as a positive skin prick test, with similar values compared to their children. In contrast, there were significant differences between Moroccan parents and their offspring, with higher values for mothers ($p < 0.05$).

Bivariate logistic regression showed an increased risk of rhinitis, asthma, and rhinitis plus asthma in those sensitised to *O. europaea*, *P. pratense*, or *A. vulgaris*; of rhinitis and rhinitis plus asthma when sensitised to *C. arizonica*; of asthma and rhinitis plus asthma when sensitised to *P. acerifolia*; and of rhinitis when sensitised to *P. judaica*. As reported previously, sensitisation was a risk factor for developing allergic diseases.⁴⁷ We did not observe any association between Ole e 1 and Ole e 7 sensitisation and any of the allergic conditions analysed, contradicting other published data.^{45,48}

In our study, Spanish ancestry was a risk factor for sensitisation to Ole e 1, rhinitis and conjunctivitis. No differences were found between second-generation Moroccan immigrants and native children and adolescents with regard to *O. europaea*, Ole e 7, and pollen sensitisation, asthma, or rhinitis plus asthma.

Despite the similarities in sensitisation in Spanish versus Moroccan groups, there were differences in clinical entities and in parents' sensitisation patterns, suggesting that environment may be more important than genetics or epigenetics.

Several studies have proposed a role for socioeconomic status in the development of allergy as well as for asthma and rhinitis in cases of children living in poverty, with poor housing conditions and parents with low incomes.^{14,49} However, despite significant differences in annual income in our cohort, this factor did not seem to contribute to these outcomes. In fact, prevalence of rhinitis and asthma was higher in the Spanish group, whose income was higher.

The study has several limitations. We did not include a control group of children and adolescents born in Morocco, as this group was absent in our population. Furthermore, our classification of Moroccan and Spanish origin was based on parental country of birth, entailing a general connection among people from the same geographical origin rather than genetic similarity. Although complex to define,⁵⁰ this classification has also been used in other studies.^{43,44} Regarding socioeconomic status, although several variables can be measured as reported by Hill et al, we decided to include only the annual income, but we might also speculate that living and housing conditions were poorer in the Moroccan families.

Summarising, our data suggest that although environment and ancestry may contribute to sensitisation and clinical symptoms, environment has a stronger influence in the induction of sensitisation, while other factors may contribute to the differences observed between the populations studied in the prevalence of the clinical entities. To our knowledge, this is the first population-based study comparing native children and adolescents at all ages with those born in the same area to immigrant parents from a single origin.

Ethical Approval

The study was approved by our Institutional Ethics Committee of Hospital General Universitario Gregorio Marañón (approval number: 41/18) and Research Ethics Committee of the Hospital Universitario Infanta Leonor and Hospital Virgen de la Torre (approval number: 100/20).

Informed Consent

Informed consent was obtained from all individual participants (or their parents or guardians) included in the study, in compliance with the Declaration of Helsinki.

Acknowledgments

We thank Mr Carlos Goetz (Pertica[®], Madrid, Spain) for the statistical analysis and Meggan Harris for language editing. We also thank Universidad Complutense de Madrid (Madrid, Spain) for the academic support.

Author Contributions

All authors have made substantial contributions to ALL of the following: made a significant contribution to the work reported in conception, study design, execution, acquisition of data, analysis or interpretation; have drafted or written, or substantially revised or critically reviewed the article; have agreed on the journal to which the article will be submitted; reviewed and agreed on all versions of the article before submission, during revision, the final version accepted for publication, and any significant changes introduced at the proofing stage; agree to take responsibility and be accountable for the contents of the article. Maria Luisa Somoza and Natalia Pérez-Sánchez contributed equally to this work as first authors. José Antonio Cornejo-García, Gabriela Canto and Miguel Blanca contributed equally to this work as last authors.

Funding

This work was supported by grants PI15/01317, PI17/00615, PI20/00607 and SAF2017-86483-R awarded by the Ministry of Economy and Competitiveness and the Institute of Health Carlos III, and co-funded by the European Regional Development Fund (ERDF) for the Thematic Networks and Co-operative Research Centres: ARADyAL (RD16/0006/0032, RD16/0006/0001, RD16/0006/0014 and RD16/0006/0024). It was also supported by the Andalusia Public Foundation for Biomedical and Health Research in Malaga (FIMABIS).

Disclosure

EAFG and EFC are employees of Immunotek laboratories. The remaining authors declare that they do not have any conflicts of interest.

References

1. Pawankar R, Canonica W, Holgate ST, et al. *White Book on Allergy*. World Health Organization; 2013.
2. Zuberbier T, Lotvall J, Simoons-Sch A, et al. Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: a GA (2)LEN review. *Allergy*. 2014;69:1275–1279. doi:10.1111/all.12470
3. Wickman M, Asarnoj A, Tillander H, et al. Childhood-to-adolescence evolution of IgE antibodies to pollens and plant foods in the BAMSE cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;2:580–582. doi:10.1016/j.jaci.2013.09.009
4. Kulig M, Bergmann R, Klettke U, et al. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(6):1173–1179. doi:10.1016/S0091-6749(99)70195-8
5. Roberts G, Zhang H, Karmaus W, et al. Trends in cutaneous sensitization in the first 18 years of life: results from the 1989 Isle of Wight birth cohort study. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(10):1501–1509. doi:10.1111/j.1365-2222.2012.04074.x
6. Arshad SH, Holloway JW, Karmaus W, et al. Cohort Profile: the Isle of Wight Whole Population Birth Cohort (IOWBC). *Int J Epidemiol*. 2018;47(4):1043–441. doi:10.1093/ije/dyy023
7. Matricardi PM, Bockelbrink A, Keil T, et al. Dynamic evolution of serum immunoglobulin E to airborne allergens throughout childhood: results from the multi-centre allergy study birth cohort. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(10):1551–1557. doi:10.1111/j.1365-2222.2009.03348.x
8. Cárdena B, Cortegano I, Florido F, et al. Update in the understanding of genetic predisposition to olive pollen sensitization. *Allergy*. 2002;57(s71):41–46. doi:10.1034/j.1398-9995.2002.057s71041.x
9. Blumenthal MN, Langefeld CD, Barnes KC, et al. A genome-wide search for quantitative trait loci contributing to variation in seasonal pollen reactivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:79–85. doi:10.1016/j.jaci.2005.09.038
10. Gheerbrant H, Guillien A, Vernet R, et al. Associations between specific IgE sensitization to 26 respiratory allergen molecules and HLA class II alleles in the EGEA cohort. *Allergy*. 2021;76(8):2575–2586. doi:10.1111/all.14820
11. Pointner L, Bethanis A, Thaler M, et al. Initiating pollen sensitization – complex source, complex mechanisms. *Clin Transl Allergy*. 2020;10(1):36. doi:10.1186/s13601-020-00341-y
12. Yang D, Han Z, Oppenheim JJ. Alarmins and immunity. *Immunol Rev*. 2017;280(1):41–56. doi:10.1111/imr.12577
13. McKennan C, Naughton K, Stanhope C, et al. Longitudinal data reveal strong genetic and weak non-genetic components of ethnicity-dependent blood DNA methylation levels. *Epigenetics*. 2021;16(6):662–676. doi:10.1080/15592294.2020.1817290
14. Ho S-M. Environmental epigenetics of asthma: an update. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):453–465. doi:10.1016/j.jaci.2010.07.030
15. Dietert RR, Zelikoff JT. Early-life environment, developmental immunotoxicology, and the risk of pediatric allergic disease including asthma. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2008;83(6):547–560. doi:10.1002/bdrb.20170
16. Galanter JM, Gignoux CR, Oh SS, et al. Differential methylation between ethnic sub-groups reflects the effect of genetic ancestry and environmental exposures. *Elife*. 2017;6:e20532. doi:10.7554/eLife.20532
17. Acevedo N, Scala G, Merid SK, et al. DNA methylation levels in mononuclear leukocytes from the mother and her child are associated with IgE sensitization to allergens in early life. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2):801. doi:10.3390/ijms22020801
18. Finch CE, Crimmins EM. Inflammatory exposure and historical changes in human life-spans. *Science*. 2004;305(5691):1736–1739. doi:10.1126/science.1092556
19. Yang IV, Pedersen BS, Liu AH, et al. The nasal methylome and childhood atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(5):1478–1488. doi:10.1016/j.jaci.2016.07.036
20. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950–958. doi:10.1016/j.jaci.2017.03.050
21. Akdis CA, Agache I. *Global Atlas of Allergy*. The European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2014.
22. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, et al. Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(2):301–304. doi:10.1016/S0091-6749(99)70370-2
23. Platt-Mills T. The allergy epidemics: 1870–2010. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(1):3–13. doi:10.1016/j.jaci.2015.03.048
24. Somoza ML, Garrido-Arandia M, Victorio Puche L, et al. Peach tree pollen and Pru p 9 may induce rhinoconjunctivitis and asthma in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30:662–665. doi:10.1111/pai.13067
25. Victorio Puche L, Somoza ML, López-Sánchez JD, et al. Peach tree pollen and Pru p 9 sensitisation and allergy in children and adolescents. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;180(3):212–220. doi:10.1159/000502352
26. Victorio Puche L, López-Sánchez D, Blanca-Lopez N, et al. Peach pollen sensitisation is highly prevalent in areas of great extension of peach tree cultivar. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):AB31. doi:10.1016/j.jaci.2017.12.099
27. Cabieses B, Uphoff E, Pinart M, et al. A systematic review on the development of asthma and allergic diseases in relation to international immigration: the leading role of the environment confirmed. *PLoS One*. 2014;9(8):1–16. doi:10.1371/journal.pone.0105347

28. Lombardi C, Fiocchi A, Raffetti E, et al. Cross-sectional comparison of the characteristics of respiratory allergy in immigrants and Italian children. *Pediatric Allergy Immunol.* 2014;25(5):473–480. doi:10.1111/pai.12250
29. Blanca M, Victorio Puche L, Garrido-Arandia M, et al. Pru p 9, a new allergen eliciting respiratory symptoms in subjects sensitized to peach tree pollen. *PLoS One.* 2020;15(3):e0230010. doi:10.1371/journal.pone.0230010
30. Garcia-Marcos L, Robertson CF, Ross Anderson H; ISAAC Phase Three Study Group, et al. Does migration affect asthma, rhinoconjunctivitis and eczema prevalence? Global findings from the international study of asthma and allergies in childhood. The ISAAC Phase Three Study Group. *Int J Epidemiol.* 43;2014:1846–1854. doi:10.1093/ije/dyu145
31. Garcia-Marcos L, Quirós AB, Hernández GG, et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy.* 2004;59(12):1301–1307. doi:10.1111/j.1398-9995.2004.00562.x
32. Marcon A, Cazzoletti L, Rava M, et al. Incidence of respiratory and allergic symptoms in Italian and immigrant children. *Respir Med.* 2011;105(2):204–210. doi:10.1016/j.rmed.2010.09.009
33. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, et al. The skin prick test – European standards. *Clin Transl Allergy.* 2013;3(1):3. doi:10.1186/2045-7022-3-3
34. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the nomenclature review committee of the World Allergy Organization 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):832. doi:10.1016/j.jaci.2003.12.591
35. Tedeschi A, Barcella M, Bo GA, et al. Onset of allergy and asthma symptoms in extra-European immigrants to Milan, Italy: possible role of environmental factors. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(4):449–454. doi:10.1046/j.1365-2222.2003.01628.x
36. Nissen SP, Kjaer HF, Høst A, et al. The natural course of sensitization and allergic diseases from childhood to adulthood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24(6):549–555. doi:10.1111/pai.12108
37. Schoos AM, Chawes BL, Rasmussen MA, et al. Atopic endotype in childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(3):844–851. doi:10.1016/j.jaci.2015.10.004
38. García-González JJ, Vega-Chicote JM, Rico P, et al. Prevalence of atopy in students from Málaga, Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998;80(3):237–244. doi:10.1016/S1081-1206(10)62964-X
39. Segura N, Fraj J, Cubero JL, et al. Mould and grass pollen allergy as risk factors for childhood asthma in Zaragoza, Spain. *Allergol Immunopathol.* 2016;44(5):455–460. doi:10.1016/j.aller.2016.02.003
40. Marks GB. Environmental factors and gene-environment interactions in the aetiology of asthma. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2006;33(3):285–289. doi:10.1111/j.1440-1681.2006.04360.x
41. Grüber C, Illi S, Plieth A, et al. Cultural adaptation is associated with atopy and wheezing among children of Turkish origin living in Germany. *Clin Exp Allergy.* 2002;32(4):526–531. doi:10.1046/j.0954-7894.2002.01331.x
42. van Amsterdam JG, Bischoff EW, Hady M, et al. The prevalence of allergic sensitisation in immigrant children in The Netherlands. *Int Arch Allergy Immunol.* 2004;133(3):248–254. doi:10.1159/000076831
43. Silverberg JL, Simpson EL, Durkin HG, et al. Prevalence of allergic disease in foreign-born American children. *JAMA Pediatr.* 2013;167(6):554–560. doi:10.1001/jamapediatrics.2013.1319
44. Shani MS, Band Y, Kidon MI, et al. The second generation and asthma: prevalence of asthma among Israeli born children of Ethiopian origin. *Respir Med.* 2013;107(4):519–523. doi:10.1016/j.rmed.2012.12.024
45. Alcántara M, Sáenz de San Pedro B, Cañada C, et al. Steps towards clarifying the clinical relevance of minor olive allergens in areas with extremely high levels of olive pollen. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017;27(2):138–140. doi:10.18176/jiaci.0134
46. Chan MA, Ciacio CE, Gigliotti MN, et al. DNA methylation levels associated with race and childhood asthma severity. *J Asthma.* 2017;54(8):825–832. doi:10.1080/02770903.2016.1265126
47. Barber D, de la Torre F, Feo F, et al. Understanding patient sensitization profiles in complex pollen areas: a molecular epidemiological study. *Allergy.* 2008;63(11):1550–1558. doi:10.1111/j.1398-9995.2008.01807.x
48. Florido Lopez JF, Quirarte Enriquez J, de Saavedra Alías JM A, et al. An allergen from *Olea europaea* pollen (Ole e 7) is associated with plant-derived food anaphylaxis. *Allergy.* 2002;57:53–59. doi:10.1034/j.1398-9995.2002.057s71053.x
49. Hill TD, Graham LM, Divgi V. Racial disparities in pediatric asthma: a review of the literature. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011;11(1):85–90. doi:10.1007/s11882-010-0159-2
50. Mathieson I, Scally A. What is ancestry? *PLoS Genet.* 2020;16(3):e1008624. doi:10.1371/journal.pgen.1008624

Journal of Asthma and Allergy

Dovepress

Publish your work in this journal

The Journal of Asthma and Allergy is an international, peer-reviewed open-access journal publishing original research, reports, editorials and commentaries on the following topics: Asthma; Pulmonary physiology; Asthma related clinical health; Clinical immunology and the immunological basis of disease; Pharmacological interventions and new therapies. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Submit your manuscript here: <https://www.dovepress.com/journal-of-asthma-and-allergy-journal>

DISCUSIÓN GENERAL

La discusión se va a desarrollar teniendo en cuenta los tres artículos publicados que forman parte de este trabajo. El primero se realizó en la población general de un área geográfica bien definida, para describir la alergia a los alimentos de origen vegetal, poniendo más atención en la entidad clínica SAO, la alergia al melocotón y sus componentes moleculares, así como la alergia a los pólenes. El segundo artículo, se desarrolló en una muestra seleccionada de la misma área, para estudiar más en detalle la alergia al melocotón y comparar las características de los individuos que presentaban sus entidades más extremas: el SAO y la anafilaxia. El último estudio, se centró en los niños y los adolescentes que vivían en la misma zona geográfica, para conocer la variación que se produce en la sensibilización y la alergia a los pólenes en relación con la edad y la ascendencia étnica.

En el **primer estudio**, se incluyó una cohorte de **adultos**, con edades comprendidas entre los 21 y 83 años, que provenían de una zona rural con gran consumo de melocotón y alta exposición al polen de melocotonero. La población analizada fue Blanca (Murcia) donde hasta 80 % de los habitantes estaban implicados en las actividades agrícolas relacionadas con el cultivo del melocotón y más de 90 % comían dicha fruta y otras de la misma familia, que se producen en dicha región¹⁵⁹.

En esta población, se ha observado que la prevalencia de la **sensibilización** al melocotón y a otras **frutas**, medida mediante el PT, fue de 17,8 %. Estos resultados son superiores a los encontrados en otros trabajos publicados, también realizados en la población general ⁽¹⁶⁰⁻¹⁶²⁾. Con respecto a la **LTP**, el alérgeno del melocotón predominante en el área mediterránea, es importante destacar que, en nuestro estudio, la implicación de la misma en la alergia a alimentos fue baja, de forma similar a los resultados publicados por otros autores¹⁶³, incluso aunque nuestros datos fueron obtenidos de una población que se considera muy expuesta con un gran consumo de este fruto, como se ha referido.

Previamente a este trabajo, nuestro grupo había descrito la sensibilización y la clínica relacionada con la exposición al **polen de melocotonero** en sujetos sin relación ocupacional con el mismo, como es el caso de los niños y de los adolescentes ^(7,62). En ese sentido, se han detectado en los tejados de Blanca alejados de las plantaciones, una concentración de 6-8 granos de este polen/m³ de aire, entre finales de febrero y marzo, su período de polinización (datos pendientes de publicar). Estas observaciones iniciales fueron importantes porque el polen de melocotonero es principalmente entomófilo, por lo que es razonable asumir que esta población, en contacto directo relacionado con su cultivo, estaba expuesta a dicho polen o a micropartículas que transportan fragmentos del mismo.

En relación con las **entidades clínicas**, es importante aclarar que se ha estudiado el SAO en lugar del síndrome polen frutas en el que se incluyen diversas manifestaciones clínicas además de las localizadas en la orofaringe, porque nuestra población, una comunidad rural situada en el sureste de España, difiere de aquellas del centro de Europa, desde el punto de vista de la exposición a los pólenes y a las frutas consumidas. También se analizaron otras entidades clínicas como la urticaria y la anafilaxia. Así, se

observa que 13,9 % de la población refirió SAO y la asociación de síntomas más allá de la cavidad oral estaba presente en muy pocos casos, principalmente relacionados con el tubo digestivo y en dos individuos se sumó, rinitis. Estos datos encontrados en nuestro estudio son similares a los publicados por otros autores¹⁶⁴.

Analizando los resultados más en detalle, la proporción de sujetos con PT positivo a los pólenes y que desarrollaron **SAO** con las **frutas** fue de 18 %, valor que es inferior a los descritos. En un estudio realizado en el hemisferio Norte, hasta 70 % de las personas alérgicas al polen del abedul desarrollaron alergia a la manzana y a otras frutas rosáceas¹⁶⁵, y en otro realizado en Corea, 41 % de los casos con polinosis referían alergia a alimentos, muchos de ellos SAO¹⁶⁶.

Describiendo las características de la **alergia al melocotón** de forma exclusiva, es decir, sin alergia a otras frutas o alimentos de origen vegetal, se han estudiado tres entidades, el SAO, la urticaria y la anafilaxia. En cuanto a la primera, 11 casos refirieron síntomas, a pesar de que esta fruta fue con diferencia la más consumida. La contribución de los componentes moleculares Pru p 3 y Pru p 4, medida por la IgE fue muy baja y de Pru p 1 y Pru p 7 fue nula en todos los casos. La **urticaria** fue referida por 28 % de la muestra, una proporción mucho más baja que la descrita por Cuesta-Herranz y colaboradores⁹³, también en España, pero similar a otras publicaciones¹⁶⁷. En nuestro estudio no se incluyeron casos que desarrollaban prurito en ausencia de otros síntomas cutáneos porque es una manifestación muy frecuente y, en nuestra experiencia, no está relacionada con la sensibilización al melocotón. De nuevo, en esta entidad (la urticaria) la contribución de Pru p 3 y Pru p 4 también fue baja y la de Pru p 1 y Pru p 7 fue nula en todos los casos. No hubo asociación entre la sensibilización a los pólenes (incluido el polen de melocotonero) y la urticaria. Aunque infrecuente, la **anafilaxia** fue la entidad clínica más frecuentemente referida y, en todos los casos excepto uno, presentaron sensibilización a Pru p 3. Sólo dos individuos presentaron IgE positiva a Pru p 4 y ninguno de ellos a Pru p 1 o a Pru p 7. A pesar de que se ha publicado la asociación significativa entre la sensibilización a los pólenes y la anafilaxia inducida por alimentos¹⁶⁸, los datos de nuestro estudio no apoyan estas observaciones previas.

Con respecto a la **sensibilización al melocotón**, de forma general, en nuestra cohorte, la amplia mayoría de los individuos (95,5 %) tuvieron un **PT** negativo al melocotón y resultados positivos a la IgE con Pru p 3, en sólo 5,4 % de los participantes. Más de la mitad refería buena tolerancia al mismo comprobada mediante exposición controlada, aunque en un número limitado de individuos. Estos datos, provenientes de una población con alta exposición, indican que existe **tolerancia** oral que se extiende no sólo a todos los sujetos con PT negativo, sino también a aquéllos con IgE positiva a Pru p 3. Esto puede explicarse por el consumo de esta fruta en estos individuos, desde edades muy tempranas (incluyendo mujeres embarazadas y lactantes), contribuyendo a mantener la tolerancia a lo largo de su vida. Este fenómeno también se ha demostrado con otros alérgenos alimentarios, como la leche y el cacahuete⁽⁹⁰⁻¹⁶⁹⁾. Con respecto a la tolerancia en aquellos individuos con **IgE positiva a Pru p 3**, varios estudios apoyan los hallazgos de nuestro trabajo. Se han publicado resultados similares en relación con el trigo, el cacahuete y otros alérgenos⁽¹⁷⁰⁻¹⁷¹⁾. En un estudio previo llevado a cabo por

nuestro grupo, 6,9 % de la población tenía sIgE positiva a Pru p 3 con buena tolerancia al melocotón¹⁷². Sin embargo, no se conocen con exactitud los factores que contribuyen a la sensibilización sin la progresión a la fase de la enfermedad clínica¹⁷³.

Debido a que la alergia a los alimentos de origen vegetal está íntimamente relacionada con la **alergia a los pólenes**, también se estudió esta patología. En relación con la prevalencia de la alergia a los mismos, un estudio desarrollado en España en diferentes regiones, en el ámbito hospitalario mostró que, entre 40 % y 63 % de los pacientes están sensibilizados a los mismos. Nuestro grupo encontró que 49 % de los participantes, en una muestra tomada de la población general, la sensibilización es mucho mayor que la encontrada en pacientes alérgicos en España⁷⁴. Sin embargo, son valores similares a los descritos en el estudio NHANES III¹⁷⁴ también de base poblacional, aunque nuestro trabajo se realizó en una zona rural, donde se espera que la prevalencia sea diferente por existir mayor exposición a los pólenes.

Analizando más en profundidad, en contraste con la baja frecuencia de alergia a alimentos y de sensibilización a Pru p 3, 22 % de los sujetos estaba sensibilizado al **polen de melocotonero** (uno de cada 5 casos), siendo el tercero más frecuente tras el polen del olivo y de las gramíneas, según resultados del PT. Estos datos son similares a los previos publicados por nuestro grupo^(7,62).

En relación con la variabilidad con respecto a la **edad**, la sensibilización a los pólenes baja significativamente en los participantes más mayores, lo que coincide con lo publicado en la literatura¹⁷⁵. Por otro lado, los resultados de nuestro estudio corroboran la asociación significativa de la positividad del PT a los pólenes y el desarrollo de la rinitis, el asma y los síntomas alérgicos^(7,176). Es bien sabido que la sensibilización a los pólenes desde edades tempranas es un factor de riesgo para el desarrollo de la rinitis y del asma⁽¹⁷⁶⁻¹⁷⁸⁾. En este sentido, otros trabajos de investigación previos realizados por nuestro grupo en la misma población, pero en los niños y los adolescentes, apoyan estos resultados, encontrando niveles altos de sensibilización⁶².

De forma similar al papel importante de la Pru p 3 (ns-LTP) en la alergia al melocotón, muy poco frecuente en esta población, se ha estudiado la importancia del componente **Pru p 9** en la alergia al polen de melocotonero, muy prevalente en esta zona. Para ello, se seleccionó aleatoriamente un grupo de 20 sujetos sensibilizados al mismo, incluyendo tanto los que presentaban exposición ocupacional como los que no. Los resultados indicaron que la Pru p 9 está implicada en la inducción de síntomas respiratorios, independientemente del tipo de exposición ya que previamente, nuestro grupo demostró la relevancia de Pru p 9 en la alergia respiratoria ocupacional⁶¹. Además, existe la posibilidad de que estén implicados otros alérgenos del polen de melocotonero debido a que, en estudios previos, nuestro grupo ha encontrado sujetos no sensibilizados a Pru p 9 pero sí mostraron reconocimiento IgE a otras proteínas de diferentes pesos moleculares⁷. Por otro lado, parece improbable que la Pru p 3 pudiera estar implicada en la inducción de síntomas respiratorios ya que nuestro grupo de investigación no ha encontrado presencia de esta LTP en el polen de melocotonero.

Al analizar los **factores de riesgo** de la alergia a alimentos y la alergia respiratoria en nuestra población, cuando se consideró la tolerancia al melocotón como una variable independiente, se encontró que ser mujer, la sensibilización medida por el PT a la manzana y otros alimentos de origen vegetal y la presencia de la IgE sérica a Pru p 3 fueron factores de riesgo de la alergia al melocotón. Sin embargo, la edad comprendida entre los 21 y 40 años, ser mujer, y la sensibilización a otros pólenes estaban relacionados con la alergia respiratoria.

Se deben tener en cuenta las **limitaciones** de este estudio: todos los casos con PT positivo al melocotón e historia compatible con anafilaxia fueron clasificados como tal, incluso existiendo la posibilidad de que algunos hayan desarrollado tolerancia con el tiempo. De cualquier forma, como en el momento de la realización del estudio, estaban sensibilizados y tenían valores elevados de anticuerpos a Pru p 3, es razonable considerarlos como alérgicos. En relación con la sensibilidad, el extracto de la piel del melocotón es altamente alergénico en sujetos con anticuerpos IgE a Pru p 3 ^(61,93), aunque no es óptima para otros alérgenos de las frutas. Otro aspecto importante, es la valoración de la respuesta al PT en los individuos más mayores cuya piel reacciona en menor medida que en otras franjas de edad¹⁷⁹. Por otro lado, aunque se incluyó un grupo muy amplio de sujetos, consecutivamente reclutados, de una población altamente expuesta al melocotón y al polen de melocotonero, esta muestra puede que no fuera representativa del total de la población debido a que el porcentaje de los más jóvenes y de los hombres en nuestro estudio fue ligeramente inferior, debido a la dificultad para su reclutamiento.

En resumen, con este trabajo se han obtenido nuevos datos sobre la prevalencia de la sensibilización y la alergia al melocotón, Pru p 1, Pru p 3, Pru p 4 y Pru p 7 así como al polen de melocotonero y Pru p 9, en una amplia población de individuos adultos con altos niveles de exposición. Los resultados de nuestro estudio muestran una proporción muy baja de sujetos con sensibilización y alergia al melocotón y a Pru p 3, pero una considerable alta proporción de sensibilización y alergia al polen de melocotonero y a Pru p 9. La exposición en edades tempranas de la vida puede que induzca tolerancia oral pero no parece prevenir la alergia respiratoria. El papel de Pru p 1, Pru p 4 y Pru p 7 parece de muy poca relevancia en esta población.

La siguiente parte de la discusión es la relacionada con **el segundo estudio**, donde se han comparado dos muestras de individuos alérgicos al melocotón que presentaban SAO y anafilaxia, describiendo la implicación de sus alérgenos moleculares en las dos entidades clínicas.

Se conoce muy bien que la alergia a las frutas, incluido el melocotón, varía en diferentes regiones del mundo y que el contexto en el que se desarrolla la sensibilización está relacionado con la ingesta de diferentes frutas y alérgenos de origen vegetal, así como con la inhalación de los pólenes ⁽¹⁸⁰⁻¹⁸²⁾, como ya se ha descrito previamente. En nuestro estudio, se ha trabajado con los **alérgenos de los pólenes y de los alimentos de origen vegetal** más prevalentes en esta población: valle de Ricote (Murcia).

En relación con el análisis de los **componentes moleculares del melocotón**, como fuente de Pru p 3 se utilizó el extracto de la piel del mismo a 20 µg/ml, la concentración óptima para la realización del PT. Sin embargo, se ha demostrado que este extracto no es el adecuado para estudiar los otros alérgenos, como Pru p 1 y Pru p 4, debido a su termolabilidad ^(180,183-185). Por otro lado, se ha confirmado que el extracto de la piel del melocotón también contiene peamacleína, conocida como Pru p 7 ¹⁸⁵, aunque en nuestro estudio no se comprobó su presencia en el extracto. Para verificar la contribución de los alérgenos del melocotón, se usaron también las pruebas comerciales disponibles para Pru p 1, Pru p 3, Pru p 4 y Pru p 7.

Aunque **Pru p 3** es el mayor inductor de alergia a dicho alimento, su contribución precisa depende de la región donde se han realizado los estudios. Así, inicialmente descrita en los países del área mediterránea ^(180,186) su papel principal también se ha identificado en zonas de Europa Central¹⁸¹ y del mundo ⁽¹⁸⁷⁻¹⁸⁹⁾. En relación con **Pru p 9**, un alérgeno identificado recientemente por nuestro grupo ^(7,62), no contribuye a la sensibilización mediante la ingesta del melocotón⁷, debido a que no está presente en el fruto.

En cuanto a los sujetos participantes, los casos fueron seleccionados sobre la base de haber presentado episodios repetitivos de alergia al melocotón. En nuestro estudio, 44 % de ellos tenían PT positivo a la piel del melocotón, pero cuando se separaron los participantes en dos grupos según la entidad clínica referida, la sensibilidad fue de 80 % en el caso de la anafilaxia y de 9,5 % en el caso del SAO. De este modo, **la sensibilidad del PT está relacionada con la manifestación clínica**. Además, el hecho de que este valor sea inferior a 100% en la mayoría de los estudios, sugiere que otros alérgenos del melocotón también pueden jugar un papel importante ^(184,185).

Al estudiar la **sensibilización a los pólenes** en estos individuos, se observaron diferencias estadísticamente significativas en los casos, en relación con los pólenes de *Olea europaea*, *Artemisia vulgaris*, *Prunus persica* y *Platanus acerifolia*, al compararlos con los controles (tolerantes al melocotón). La alta asociación observada entre el polen del olivo y el de melocotonero se podría explicar por la presencia de una proteína glucano endo-1,3-beta-glucosidasa también incluida entre los alérgenos del primero (Ole e 4) y por la existencia de una poligalacturonidasa del polen de melocotonero relacionada con Ole e 14 ⁷. La alta respuesta al platanero y la artemisia se puede explicar por la reactividad cruzada de Pru p 3 con Pla a 3 y Art v 3, todas ellas ns-LTPs ^(104,172).

Con respecto a la sensibilización cutánea a los diferentes **alérgenos alimentarios de origen vegetal**, en los casos comparados con los controles, se ha observado una diferencia estadísticamente significativa con la manzana y el cacahuete, siendo más frecuentes en el primer grupo, dos alimentos que también contienen proteínas transferidoras de lípidos (ns-LTPs): Mal d 3 y Ara h 9 ^(190,191). Otras fuentes de LTP también son la almendra y el tomate¹⁵⁹, más frecuente en los casos. La sensibilización al melón encontrada en el primer grupo podría explicarse por la presencia de profilina, que también se halla en el melocotón ^(7,192).

Analizando más en detalle los casos, el grupo de estudio incluyó un número semejante de participantes con **anafilaxia y SAO**. La proporción alta de sujetos sensibilizados al **melocotón** en el primer subgrupo contrastaba con el bajo número en el segundo subgrupo. Una razón plausible podría ser que los alergenitos lábiles no estaban representados en el extracto alérgico, dirigiendo posiblemente a una representación a la baja en los casos con SAO en donde, además, los valores de la LTP fueron inferiores a los encontrados en la anafilaxia.

Aunque se ha publicado que la alergia al **polen** se asocia con el SAO ^(182,183), en nuestro estudio el número de los casos positivos a los pólenes fue mayor que el referido en el grupo control, pero similar entre los subgrupos de la anafilaxia y el SAO. En relación con la sensibilización a los **alergenitos de origen vegetal**, principalmente a la manzana y el cacahuete, el subgrupo de la anafilaxia mostró una sensibilización mucho mayor que el subgrupo del SAO. Este patrón general se mantuvo en relación con otros alergenitos de origen vegetal, pero estos datos fueron difíciles de interpretar debido a la baja presencia de los alergenitos termolábiles en los extractos de las frutas^(184,185), como ya se ha comentado.

Acerca de la sensibilización a **los componentes moleculares**, Pastorello y colaboradores¹⁹³ encontraron 65,8 % de casos positivos a Pru p 1 en el SAO, siendo 31,9 % en la anafilaxia. Por otro lado, 40,8 % de los casos fueron positivos a Pru p 4 en el SAO y 18,1 % en la anafilaxia. Además, también se ha demostrado una variabilidad geográfica ya que, en el norte de Italia, otro grupo publicó que la sensibilización a Pru p 1 fue de 42,8 % y a Pru p 4 de 12,7 %, mientras que en el sur de Italia no se encontraron casos positivos¹⁹⁴. En nuestro estudio no se hallaron anticuerpos IgE específicos séricos a los alergenitos del grupo PR-10, analizado mediante la respuesta a Pru p 1¹⁹⁵, estos resultados difieren de otros trabajos desarrollados también en España. Sin embargo, los datos de nuestro estudio mostraron que 19 % de los casos estaban sensibilizados a Pru p 4 sin diferencias entre los subgrupos de la anafilaxia y el SAO ^(194,195), en línea con otros trabajos publicados. Con respecto a Pru p 7, puede que tenga algún papel, especialmente en los casos de anafilaxia inducida por el melocotón que son negativos a Pru p 3⁹⁷. No obstante, a diferencia de los datos publicados, en nuestro estudio, no se ha encontrado asociación con la sensibilización al polen del ciprés¹⁹⁶.

En lo referente a las **limitaciones** de este trabajo, el diagnóstico de la alergia al melocotón fruto, a pesar de que no se realizó administración oral controlada con el mismo en nuestros casos, la historia consistente y repetitiva de reacciones alérgicas junto con pruebas del PT positivas, apoyaron firmemente el diagnóstico de alergia. No se incluyeron casos de urticaria u otras entidades clínicas por la prevalencia muy baja en la población evaluada. Otro aspecto a considerar fue el amplio intervalo de confianza obtenido de la odds ratio del PT con la piel del melocotón que debilita la conclusión de nuestro estudio, lo que puede haberse debido al tamaño muestral.

En resumen, los datos obtenidos de nuestro trabajo aportan evidencia sobre el papel del prick test con el extracto de la piel del melocotón y de las pruebas “in vitro” con los componentes moleculares del mismo disponibles comercialmente, para evaluar a los

sujetos sensibilizados y con alergia al melocotón fruto. Los datos indicaron que un resultado positivo mediante PT con el extracto de la piel del melocotón fue mejor predictor de anafilaxia, mostrando una odds ratio cinco veces más alta que la de la IgE sérica específica a Pru p 3 y 22 veces mayor que un resultado cutáneo positivo a otros alérgenos de origen vegetal. Nuestro grupo está realizando estudios para investigar el papel de otros alérgenos del melocotón, especialmente aquellos implicados en el SAO.

En el tercer estudio, el objetivo principal fue determinar si las diferencias en la edad y ascendencia étnica podrían contribuir al patrón de la sensibilización y los síntomas alérgicos encontrados en los niños y los adolescentes descendientes de españoles y marroquíes ⁽¹⁹⁷⁻²⁰¹⁾. Los datos publicados en este sentido son muy heterogéneos y los estudios han incluido un número limitado de casos²⁰².

Analizando los **datos generales** con respecto a la **edad**, los adolescentes fueron con mayor frecuencia, de género femenino, presentaban más atopia y estaban sensibilizados a más pólenes que los niños. El patrón de respuesta a estos alérgenos inhalantes fue similar, estando los adolescentes sensibilizados con más frecuencia, en línea con lo publicado por otros autores ^(203,204), con diferencias estadísticamente muy significativas en los pólenes comunes más prevalentes: *O. europaea*, *P. pratense*, *S. Kali* y *C. arizonica*. Otros estudios realizados en los adolescentes españoles mostraron una prevalencia más baja de la atopia y la sensibilización a los pólenes más relevantes en comparación con los niños ^(152,205). Sin embargo, uno de estos trabajos se desarrolló 30 años antes de la realización de nuestro estudio lo que podría explicar estas diferencias¹⁵². En relación con las entidades clínicas, éstas fueron significativamente más prevalentes en los adolescentes. Los datos de nuestro trabajo discrepan de los publicados por otros autores que encontraron una prevalencia más alta del asma²⁰⁵ y una prevalencia más baja de la rinoconjuntivitis en los adolescentes en comparación con los niños¹⁵². Estas diferencias podrían ser debidas al amplio número de casos que se han incluido en nuestro estudio y los intervalos de edad considerados.

Con respecto a la ascendencia, la prevalencia de atopia fue similar en los participantes descendientes de los españoles y de los marroquíes, mientras que el número de pólenes implicados en la sensibilización fue ligeramente más alto, pero no significativo, en el grupo de los españoles. La frecuencia de la **sensibilización** a cada polen de forma individual, fue mayor en los niños de origen español aunque sin diferencias significativas, sin embargo el patrón de sensibilización fue distinto: *Olea europea* fue el más prevalente en ambos grupos, pero en los niños descendientes de españoles, los siguientes pólenes, por orden decreciente, fueron *Salsola Kali*, *Phleum pratense* y *Cupressus arizonica*, mientras que en los niños descendientes de marroquíes, la sensibilización a *Phleum pratense* desplazó a *Salsola Kali* como el segundo más frecuente. Estos patrones observados en los niños puede que estén relacionados con la sensibilización de los padres, y tienden a converger en la adolescencia, sugiriendo que el ambiente es más

determinante en la sensibilización²⁰⁶. Otros autores han encontrado una sensibilización a los alérgenos de exterior más baja en los niños nativos cuando se comparan con los inmigrantes^(207,208), aunque otro estudio publicó una sensibilización a los pólenes mayor en los niños de origen marroquí nacidos en los Países Bajos²⁰⁹.

En relación con las **enfermedades alérgicas** (la rinitis, el asma y la rinitis asociada a asma), la prevalencia fue significativamente más alta en los niños descendientes de los españoles en comparación con los descendientes de los marroquíes. Estos resultados son similares a los encontrados en otros estudios^(158,207,210) aunque un grupo de trabajo publicó una incidencia más alta de alergia nasal en los niños inmigrantes²¹¹. Por otro lado, la evidencia sugiere que el asma tiene una incidencia y prevalencia más bajas en los niños y los adolescentes no nativos^(158,208,211,212), así como en la segunda generación de inmigrantes²⁰⁶, lo que indica que puede que existan otros factores que contribuyan al desarrollo de estas entidades clínicas.

Debido a que la sensibilización a *Olea europaea* fue la más prevalente en todos los grupos, de forma similar a lo publicado en otros trabajos realizados en esta población^(62,64), en nuestro estudio se analizó la respuesta a los dos componentes moleculares más relevantes: **Ole e 1 y Ole e 7**. La sensibilización al primero fue significativamente más alta en el grupo de origen español, pero no hubo diferencias significativas en relación con la sensibilización al segundo. Otros autores han publicado valores más elevados de frecuencia de Ole e 7, sin embargo, los sujetos estaban expuestos a concentraciones muy altas del polen de olivo y se incluyeron sólo aquéllos con síntomas severos²¹³. En relación con Ole e 1, la sensibilización fue casi el doble en los niños descendientes de españoles que en los niños de origen marroquí. Esto podría sugerir que, de forma similar al perfil de la sensibilización a los pólenes, pudieran contribuir factores genéticos y epigenéticos^(209,214). De acuerdo con estos datos, parece que una vez que el individuo se hace positivo a *Olea europaea*, la sensibilización a Ole e 1 permanece estable con el tiempo, pero para Ole e 7, se ha observado una tendencia en aumento, lo que se necesita confirmar con una muestra más amplia de sujetos.

Al analizar a los **progenitores**, los padres españoles mostraron una mayor prevalencia de atopía, definida como al menos la presencia de un PT positivo, con valores muy similares a los presentados por sus hijos. En contraposición, hubo diferencias estadísticamente significativas entre los padres marroquíes y sus descendientes, con valores más elevados en el caso de las madres.

Con respecto al análisis mediante regresión logística bivalente, ésta mostró un **riesgo** más elevado de la rinitis, el asma y la rinitis asociada a asma en aquellos individuos que estaban sensibilizados a *O. europaea*, *P. pratense*, o *A. vulgaris*; de la rinitis y la rinitis con asma cuando estaban sensibilizados a *C. arizonica*; del asma y la rinitis asociada a asma cuando estaban sensibilizados a *P. acerifolia*; y de la rinitis cuando estaban sensibilizados a *P. judaica*. Como se ha publicado previamente, la sensibilización es un factor de riesgo para el desarrollo de las enfermedades alérgicas²¹⁵. Sin embargo, en nuestro estudio no se encontró ninguna asociación entre la sensibilización a Ole e 1 y Ole e 7 y cualquiera de las enfermedades alérgicas analizadas, contradiciendo otros

datos publicados ^(57,213). En nuestro trabajo, el origen español fue un factor de riesgo para la sensibilización a Ole e 1, la rinitis y la conjuntivitis. Por otro lado, tampoco se encontraron diferencias entre la segunda generación de inmigrantes marroquíes y los niños nativos en relación con la sensibilización a *O. europaea*, Ole e 7 y a los pólenes, al asma, o a la rinitis asociada a asma. A pesar de las similitudes en la sensibilización de los grupos de origen español y marroquí, se hallaron diferencias en las entidades clínicas y también en el patrón de sensibilización de los padres, sugiriendo que el ambiente pudiera ser más importante que los factores genéticos.

Teniendo en cuenta otro aspecto importante que podría influir en los datos obtenidos, varios estudios han propuesto el papel del **estatus socioeconómico** en el desarrollo de la alergia, así como del asma y de la rinitis en los casos de los niños que viven en situaciones de exclusión social, con baja calidad en las condiciones de la vivienda y progenitores con pocos ingresos económicos^(216,217). Sin embargo, a pesar de las diferencias en relación con los ingresos anuales, en la cohorte de nuestro estudio no parece que esto contribuya en los resultados. De hecho, la prevalencia del asma y de la rinitis asociada a asma fue mayor en el grupo de origen español, cuyas familias tenían ingresos más altos.

En cuanto a las **limitaciones** del trabajo, una de ellas fue no haber incluido un grupo control de los niños y de los adolescentes, nacidos en Marruecos que hubieran permanecido un tiempo amplio de su vida en su país de origen. Sin embargo, este grupo no está presente en nuestra población y no fue factible replicar estos resultados en una zona rural de Marruecos. Además, la clasificación que se ha utilizado del origen marroquí y del español, está basada en el país de nacimiento de los padres, implicando una conectividad general entre las personas del mismo origen geográfico más que de la similitud genética. Aunque difícil de definir²¹⁸, esta clasificación sobre la ascendencia también se ha utilizado en otros estudios ^(210,212). Por último, en relación con el estatus socioeconómico, aunque se pueden medir diferentes variables como han publicado Hill y colaboradores²¹⁷, se ha incluido sólo la medida del ingreso anual, pero se podría especular que las condiciones de vida y de la vivienda fueron más bajas en las familias de origen marroquí.

En resumen, los datos de este trabajo sugieren que, aunque el ambiente y la ascendencia étnica pueden contribuir en la sensibilización y los síntomas alérgicos, el primero tiene una mayor y más fuerte influencia en la inducción de la sensibilización, mientras que puede que contribuyan otros factores en la prevalencia de las entidades clínicas en los grupos estudiados. Revisando los datos publicados, este es el primer trabajo de base poblacional que compara los niños y los adolescentes nativos de todas las edades con aquellos nacidos de padres inmigrantes de un único origen y en la misma área.

Para finalizar esta discusión, los datos obtenidos de estos trabajos en esta población infieren que los individuos con alta exposición a los alérgenos inhalantes (los pólenes) desarrollan alergia respiratoria mientras que, si los están a los alérgenos alimentarios, desarrollan tolerancia. Además, un resultado positivo mediante PT con el extracto de la piel del melocotón predice mejor la anafilaxia que la determinación sérica de IgE específica a Pru p 3, en el diagnóstico de la alergia al melocotón. Por último, aunque el ambiente y la ascendencia étnica pueden contribuir en la sensibilización y los síntomas alérgicos a los pólenes, el primero influye más en la sensibilización y parece que otros factores pueden contribuir en el desarrollo de las entidades clínicas.

CONCLUSIONES

1. El olivo, las gramíneas y el melocotonero son los pólenes más relevantes en los adultos de esta zona de estudio del levante mediterráneo, cuyas sensibilizaciones son más frecuentes en los sujetos entre 20 y 40 años, disminuyendo posteriormente con la edad, de la misma forma que sucede en la alergia respiratoria.
2. La asociación de la sensibilización a los pólenes con las entidades clínicas presentadas en la alergia a los alimentos de origen vegetal varía, siendo importante en el síndrome de alergia oral e irrelevante en la urticaria y la anafilaxia.
3. La sensibilización a los alimentos de origen vegetal en general, se asocia con la anafilaxia, sin embargo, no se relaciona con el síndrome de alergia oral ni con la urticaria.
4. La alergia exclusiva al melocotón se relaciona con la alergia a los pólenes, con similar asociación entre las diferentes entidades clínicas (síndrome de alergia oral y anafilaxia).
5. La contribución de los diferentes alérgenos del melocotón varía en las diversas entidades clínicas. En esta zona del levante mediterráneo, Pru p 3 y Pru p 4 son los alérgenos que se deben considerar en la evaluación de la alergia al melocotón.
6. La sensibilidad del prick test con Pru p 3, su alérgeno más importante en el área mediterránea, en el diagnóstico de la alergia al melocotón depende de la entidad clínica y es más útil que la determinación sérica de IgE específica a Pru p 3 en el caso de la anafilaxia.
7. El polen de melocotonero y la proteína Pru p 9, el primer alérgeno descrito de dicho polen, están implicados en la inducción de los síntomas respiratorios, independientemente del ámbito, tanto laboral como fuera de él, en las zonas de alta exposición.
8. La ingesta de alimentos en general, desde edades tempranas y mantenida a lo largo de la vida podría inducir tolerancia oral, sin embargo la exposición precoz a los pólenes no parece prevenir la alergia respiratoria.
9. El olivo, las gramíneas, la salsola y la arizonica son los pólenes comunes más relevantes en niños y adolescentes de esta zona del levante mediterráneo y esta sensibilización aumenta con la edad. Sin embargo, no varía en relación con la ascendencia étnica, por lo que el factor ambiental es muy importante en la sensibilización a los pólenes.

10. La sensibilización a los alergenios estudiados del polen de olivo difiere en relación con la ascendencia étnica y con la edad: Ole e 1 es más importante en los descendientes de los españoles y Ole e 7 en los adolescentes en general. Una vez que se establece la sensibilización a Ole e 1, ésta se mantiene en el tiempo.
11. En los niños y los adolescentes de esta zona del área mediterránea, la alergia respiratoria aumenta con la edad y varía según la ascendencia étnica, siendo más importante entre los adolescentes y los descendientes de los españoles. La segunda generación de inmigrantes no presenta más riesgo de sensibilización a los pólenes ni de alergia respiratoria que los nativos.

REFERENCIAS

1. Kay AB, Barata L, Meng Q, *et al.* Eosinophils and eosinophil-associated cytokines in allergic inflammation. *International archives of allergy and immunology*. 1997; 113: 196-199.
2. Aalberse RC. Structural biology of allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:228-238.
3. van Ree R, Aalberse RC. Allergens and the allergenic composition of source materials. Capítulo A02. Páginas: 25-36. *Molecular allergology User's guide 2.0*. Publicado por European Academy of Allergy and Clinical Immunology. 2022. Editores: Karin Hoffmann, Christiane Hilger, Alexandra Santos, Leticia de las Vecillas, Stephanie Dramburg. Editorial John Wiley & Sons Ltd (Hoboken, Nueva Jersey, Estados Unidos). ISBN 978-3-9524815-4-7.
4. Villalba Díaz M, Barber Hernández D, Pomés A, *et al.* Alergenos. Capítulo 11 del Tratado de Alergología. Páginas 129-148. 2ª edición. I.J.Dávila González, I. Jáuregui Presa, J.M. Olaguibel Rivera, J.M. Zubeldia Ortuño. Editorial Ergon. Madrid (España). ISBN: 978-84-16270-36-1.
5. Jakob T, Matricardi P, Luengo O and Kleine-Tebbe J. Molecular allergy diagnostics in clinical practice. Capítulo A03 Páginas: 37-54. *Molecular allergology User's guide 2.0*. Publicado por European Academy of Allergy and Clinical Immunology. 2022. Editores: Karin Hoffmann, Christiane Hilger, Alexandra Santos, Leticia de las Vecillas, Stephanie Dramburg. Editorial John Wiley & Sons Ltd (Hoboken, Nueva Jersey, Estados Unidos). ISBN 978-3-9524815-4-7.
6. Allergen Nomenclature. WHO/IUIS Allergen nomenclature Sub-Committee. Available online: <http://www.allergen.org>
7. Blanca M, Victorio Puche L, Garrido-Arandia M, *et al.* Pru p 9, a new allergen eliciting respiratory symptoms in subjects sensitized to peach tree pollen. *PLoS One*. 2020;15:e0230010.
8. Radauer C, Gadermaier G, Breiteneder H. Allergens families and data bases. Capítulo A08 Páginas: 107-123. *Molecular allergology User's guide 2.0*. Publicado por European Academy of Allergy and Clinical Immunology. 2022. Editores: Karin Hoffmann, Christiane Hilger, Alexandra Santos, Leticia de las Vecillas, Stephanie Dramburg. Editorial John Wiley & Sons Ltd (Hoboken, Nueva Jersey, Estados Unidos). ISBN 978-3-9524815-4-7.
9. Allergen Knowledge. E.U. <https://www.allergome.org>
10. Barber Hernández D, Escribese Alonso MM, Sanz Larruga ML. Aspectos básicos de la inmunología en relación con las enfermedades alérgicas. Capítulo 4. Páginas: 47-58. Tratado de Alergología 2ª edición. I.J.Dávila González, I. Jáuregui Presa, J.M. Olaguibel Rivera, J.M. Zubeldia Ortuño. Editorial Ergon. Madrid (España). ISBN: 978-84-16270-36-1.
11. Davies JM, Matricardi PM, Schmid J. Grass pollen allergy. Capítulo B02. Páginas 189-200. *Molecular allergology User's guide 2.0*. Publicado por European Academy of Allergy and Clinical Immunology. 2022. Editores: Karin Hoffmann, Christiane Hilger, Alexandra Santos, Leticia de las Vecillas,

Stephanie Dramburg. Editorial John Wiley & Sons Ltd (Hoboken, Nueva Jersey, Estados Unidos). ISBN 978-3-9524815-4-7.

12. Cuesta-Herranz J, Barber D, Blanco C, *et al.* Vegetalia Network. Differences among pollen-allergic patients with and without plant food allergy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;153:182–192.
13. Fernández-Rivas M. Fruit and vegetable allergy. *Food Allergy: Molecular basis and clinical practice.* Chem Immunol Allergy. 2015; 101: 162–170.
14. Hatzler L, Panetta V, Lau S, *et al.* Molecular spreading and predictive value of preclinical IgE response to *Phleum pratense* in children with hay fever. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130: 894-901.
15. Garcia-Blanca A, Aranda A, Blanca-Lopez N, *et al.* Influence of age on IgE response in peanut-allergic children and adolescents from the Mediterranean area. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26:497-502.
16. Valenta R, Twaroch T, Swoboda I. Component-Resolved Diagnosis to Optimize Allergen-Specific Immunotherapy in the Mediterranean Area. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2007; 17, Supplement 1: 88-92.
17. Moreno C, Justicia JL, Quirarte J, *et al.* Olive, grass or both? Molecular diagnosis for the allergen immunotherapy selection in polysensitized pollinic patients. *Allergy.* 2014; 69: 1357–1363.
18. Gomez F, Bogas G, Gonzalez M, *et al.* The clinical and immunological effects of Pru p 3 sublingual immunotherapy on peach and peanut allergy in patients with systemic reactions. *Clin Exp Allergy.* 2017;47:339-350.
19. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: 805-819.
20. Hamilton RG, Kleine-Tebbe J. Methods for IgE antibody testing: Singleplex and multiplex immunoassay. Capítulo A04. Páginas 55-74 *Molecular allergology User's guide 2.0.* Publicado por European Academy of Allergy and Clinical Immunology. 2022. Editores: Karin Hoffmann, Christiane Hilger, Alexandra Santos, Leticia de las Vecillas, Stephanie Dramburg. Editorial John Wiley & Sons Ltd (Hoboken, Nueva Jersey, Estados Unidos). ISBN 978-3-9524815-4-7.
21. Knight V, Wolf M, Trikha A, *et al.* A comparison of specific IgE and skin prick test results to common environmental allergens using the HYTEC™ 288. *J Immunol Methods.* 2018;462:9-12.
22. Schäfer T, Hoelscher B, Adam H, *et al.* Hay fever and predictive value of prick test and specific IgE antibodies: a prospective study in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2003;14:120-9.
23. Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, *et al.* HealthNuts Study. Skin prick test responses and allergen-specific IgE levels as predictors of peanut, egg, and sesame allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:874-80.
24. Sicherer SH, Wood RA. Advances in diagnosing peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1:1-13.

25. Masthoff LJ, Pasmans SG, van Hoffen E, et al. Diagnostic value of hazelnut allergy tests including rCor a 1 spiking in double-blind challenged children. *Allergy*. 2012;67:521-7.
26. Datema MR, van Ree R, Asero R, et al. Component-resolved diagnosis and beyond: Multivariable regression models to predict severity of hazelnut allergy. *Allergy*. 2018;73:549-559.
27. Brettig T, Dang T, McWilliam V, et al. The accuracy of diagnostic testing in determining tree nut allergy: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:2028-2049.
28. Goikoetxea MJ, Berroa F, Cabrera-Freitag P, et al. Do Skin prick test and in vitro techniques diagnose sensitization to peach lipid transfer protein and profilin equally well in allergy to plant food and pollen? *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25:283-7.
29. Sastre J, et al. *Alergológica Centro Resultados Regionales*. Madrid: SEAIC-Alergia e Inmunología Abelló; 1994. p. 21-5.
30. Subiza J, Jerez M, Gavilán M, et al. ¿Cuáles son los pólenes que producen polinosis epidémica en el medio urbano de Madrid? *Rev Esp Alergol Inmunol Clín*. 1998; 13: 107-19.
31. Wuthrich B, Schindler C, Leuenberger P, et al. Prevalence of atopy and pollinosis in the adult population of Switzerland (SAPALDIA study). *Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults*. *Int Arch Allergy Immunol*. 1995; 106: 149-56.
32. Subiza Garrido-Lestache FJ, Pola Pola J, Feo Brito F, et al. Pólenes de interés en alergología en nuestro medio. Capítulo 18 del Tratado de Alergología. Páginas: 243-270. 2ª edición. I.J.Dávila González, I. Jáuregui Presa, J.M. Olaguibel Rivera, J.M. Zubeldia Ortuño. Editorial Ergon. Madrid (España). ISBN: 978-84-16270-36-1
33. Busse WW, Reed CE, Hoehne JH. Where is the allergic reaction in ragweed asthma? *J Allergy Clin Immunol*. 1972; S0: 289-93.
34. Dolovich J, Zimmerman B, Hargreave FE. Allergy in asthma. Páginas 132-157. En: *Asthma* . Editores: TJH Clark, S Godfrey. Editorial Chapman & Hall. Londres (Reino Unido). 1983.
35. Feo Brito F, Mur Gimeno P, Carnés J, et al. Grass pollen, aeroallergens, and clinical symptoms in Ciudad Real, Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20:295-302.
36. Nelson HS, Solomon WR. How ill the wind? Issues in aeroallergen sampling. *Allergy Clin Immunol*. 2003; 112: 3-8.
37. Knox RB, Suphioglu C, Taylor P, et al. Major grass pollen allergen Lol p 1 binds to diesel exhaust particles: implications for asthma and air pollution. *Clin Exp Allergy*. 1997; 27: 246-51.
38. Cervera García M, Somoza Alvarez ML, Prieto-Moreno Pfeifer AM , et al. Profile of Airborne Pollen in a Recently Placed Station In Madrid: Description Of Levels Of Pollen In the Last Three Years. *J Allergy Clin Immunology*. 2021; 147 (2S): AB82.

39. www.polenes.com
40. Somoza ML, Blanca-López N, Pérez-Alzate DV, *et al.* Sensitization to Peach tree pollen in a non-exposed population. *J Allergy Clin Immunology*. 2018; 141 (2S): AB30.
41. Prieto-Moreno Pfeifer A, Blanca López N, Alfaya Arias T, *et al.* Calendario polínico en una nueva estación en Madrid. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018; 28, (S2): 127.
42. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD001186.
43. FAOSTAT. www.fao.org.
44. Somoza ML, Blanca-López N, Pérez-Alzate D, *et al.* Sensitization to peach tree pollen in Madrid. *Allergy*. 2017; 72: 804.
45. Asturias JA, Arilla MC, Gómez-Bayón N, *et al.* Cloning and expression of the panallergen profilin and the major allergen (Ole e 1) from olive tree pollen. *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 100: 365-72.
46. Ledesma A, Villalba M, Batanero E, *et al.* Molecular cloning and expression of active Ole e 3, a major allergen from olive-tree pollen and member of a novel family of Ca²⁺-binding proteins (polcalcins) involved in allergy. *Eur J Biochem*. 1998; 258: 454-9.
47. Boluda L, Alonso C, Fernández-Caldas E, *et al.* Purification, characterization, and partial sequencing of two new allergens of *Olea europaea*. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101: 210-6.
48. Batanero E, Ledesma A, Villalba M, *et al.* Purification, amino acid sequence and immunological characterization of Ole e 6, a cysteine-enriched allergen from olive tree pollen. *FEBS Lett*. 1997; 410: 293-6.
49. Tejera ML, Villalba M, Batanero E, *et al.* Identification, isolation, and characterization of Ole e 7, a new allergen of olive tree pollen. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 104: 797-802.
50. Ledesma A, Villalba M, Rodríguez R. Cloning, expression and characterization of a novel four EF-hand Ca(2+)-binding protein from olive pollen with allergenic activity. *FEBS Lett*. 2000; 466:192-6.
51. Huecas S, Villalba M, Rodríguez R. 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*. 2001; 276: 27959-66.
52. Barral P, Batanero E, Palomares O, *et al.* A major allergen from pollen defines a novel family of plant proteins and shows intra- and interspecies [correction of interspecie] cross-reactivity. *J Immunol*. 2004; 172: 3644-51.
53. Barral P, Suárez C, Batanero E, *et al.* 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*. 2005; 390: 77-84.
54. Castro L, Crespo JF, Rodríguez J, *et al.* Immunoproteomic tools are used to identify masked allergens: Ole e 12, an allergenic isoflavone reductase from olive (*Olea europaea*) pollen. *Biochim Biophys Acta*. 2015; 1854: 1871-80.

55. Salamanca G, Rodríguez R, Quiralte J, *et al.* Pectin methylesterases of pollen tissue, a major allergen in olive tree. *FEBS J.* 2010; 277: 2729-39.
56. Moral L, Roig M, Garde J, *et al.* Allergen sensitization in children with asthma and rhinitis: marked variations related to age and microgeographical factors. *Allergol et Immunopathol.* 2008; 36: 128-33.
57. Florido Lopez JF, Quiralte Enriquez J, Arias de Saavedra Alías JM, *et al.* An allergen from *Olea europaea* pollen (Ole e 7) is associated with plant-derived food anaphylaxis. *Allergy.* 2002;57 Suppl 71:53-9.
58. Production of peaches and nectarines in 2016; United Nations, Food and Agricultural Organization, Statistics Division (FAOSTAT). 2018. Retrieved 5 March 2018. <http://www.fao.org/faostat/en/#data/QC/>
59. García BE, Lombardero M, Echechipía S, *et al.* Respiratory allergy to peach leaves and lipid-transfer proteins. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:291-5.
60. Pérez-Calderón R, Gonzalo-Garijo MA, Rodríguez-Velasco FJ, *et al.* Occupational respiratory allergy in peach crop workers. *Allergy.* 2017; 72:1556–64.
61. Victorio-Puche L, Somoza ML, Martin-Pedraza L, *et al.* *Prunus persica* 9, a new occupational allergen from peach tree pollen involved in rhinitis and asthma. *Occup Environ Med.* 2021;78:142-4.
62. Victorio Puche L, Somoza ML, López-Sánchez JD, *et al.* Peach Tree Pollen and *Prunus persica* 9 Sensitisation and Allergy in Children and Adolescents. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;180:212-20.
63. Victorio Puche L, Lopez-Sanchez, D, Blanca-Lopez, N, *et al.* Peach pollen sensitisation is highly prevalent in areas of great extension of peach tree cultivar. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141 (S2): AB31.
64. Somoza ML, Garrido-Arandia M, Victorio Puche L, *et al.* Peach tree pollen and Pru p 9 may induce rhinoconjunctivitis and asthma in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30:662-65.
65. Torres M, Palomares O, Quiralte J, *et al.* An enzymatically active β -1,3-glucanase from ash pollen with allergenic properties: a particular member in the oleaceae family. *PLoS One.* 2015;10:e0133066.
66. Oeo-Santos C, Mas S, Quiralte J, *et al.* Hypoallergenic polygalacturonase isoform from olive pollen is implicated in pollen-pollen cross-reactivity. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;177:290-301.
67. Breiteneder H *et al.* Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 106: 27-36.
68. Antón Gironés M, Andreu Balaguer CM, Cerecedo Carballo I, *et al.* Clasificación y etiopatogenia de la alergia a los alimentos. Capítulo 10 del Tratado de Alergología Paginas 941-958. 2ª edición. I.J.Dávila González, I. Jáuregui Presa, J.M. Olaguibel Rivera, J.M. Zubeldia Ortuño. Editorial Ergon. Madrid (España). ISBN: 978-84-16270-36-1.
69. Bruijnzeel-Koom C, Ortolani C, Aas K, *et al.* Adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee. Guideline. *Allergy.* 1995; 50: 623-35.

70. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, *et al.* Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832-6.
71. San Miguel Moncín MM, García Figueroa B, Sanz Larruga ML, *et al.* Concepto, epidemiología y fisiopatología de la alergia a los alimentos. Capítulo 44 del Tratado de Alergología. Páginas: 789- 806. 2ª edición. Tomo III. I.J.Dávila González, I. Jáuregui Presa, J.M. Olaguibel Rivera, J.M. Zubeldia Ortuño. Editorial Ergon. Madrid (España). ISBN: 978-84-16270-36-1.
72. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol.*2004;113:805-19.
73. Ojeda P, Ibáñez MD, Olaguibel JM, *et al.* Investigators participating in the National Survey of the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology Alergológica 2015: A National Survey on Allergic Diseases in the Spanish Pediatric Population. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2018;28:321-9.
74. Ojeda P, Sastre J, Olaguibel JM, *et al.* Investigators participating in the National Survey of the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology Alergológica 2015. Alergológica 2015: A National Survey on Allergic Diseases in the Adult Spanish Population. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2018;28:151-64.
75. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: recent advances in pathophysiology and treatment. *Annual review of medicine.* 2009;60:261-77.
76. Amlot PL, Kemeny DM, Zachary C, *et al.* Oral allergy syndrome (OAS): symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods. *Clin Allergy.* 1987;17:33-42.
77. Ortolani C, Ballmer-Weber BK, Hansen KS, *et al.* Hazelnut allergy: a double-blind, placebo-controlled food challenge multicenter study. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:577-81.
78. Bohle B. The impact of pollen-related food allergens on pollen allergy. *Allergy.* 2007;62:3-10.
79. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:594- 602.
80. Blanco Guerra C, Almeida Quintana L, Castillo Sainz R, *et al.* Síndromes de reactividad cruzada en la alergia a los alimentos. Capítulo 49 del Tratado de Alergología. Páginas: 1049-1070. 2ª edición. Tomo III. I.J.Dávila González, I. Jáuregui Presa, J.M. Olaguibel Rivera, J.M. Zubeldia Ortuño. Editorial Ergon. Madrid (España). ISBN: 978-84-16270-36-1.
81. Mateo Borrega MB, Pedrosa Delgado M, Antolín Amérigo D, *et al.* Prevención primaria y secundaria de alergia a alimentos; dietas de eliminación. Capítulo 18 del Tratado de Alergología Páginas: 1903- 1110. 2ª edición. Tomo III. I.J.Dávila González, I. Jáuregui Presa, J.M. Olaguibel Rivera, J.M. Zubeldia Ortuño. Editorial Ergon. Madrid (España). ISBN: 978-84-16270-36-1.

82. Burks AW, Sampson HA, Plaut M, *et al.* Treatment for food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:1-9.
83. Kim EH, Patel C, Burks AW. Immunotherapy approaches for peanut allergy. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16:167-74.
84. Meglio P, Bartone E, Plantamura M, *et al.* A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2004; 59: 980-7.
85. Dona DW, Suphioglu C. Egg Allergy: Diagnosis and Immunotherapy. *Int J Mol Sci.* 2020;21:5010.
86. Enrique E, Pineda F, Malek T, *et al.* Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 116: 1073-9.
87. Zeiger R, Heller S. The development and prediction of atopy in high risk children: Follow up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol.* 1995; 95: 1179-90.
88. Bjorksten B, Sepp E, Julge K, *et al.* Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108: 516-20.
89. Fleischer DM, Chan ES, Venter C, *et al.* A Consensus Approach to the Primary Prevention of Food Allergy Through Nutrition: Guidance from the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology; American College of Allergy, Asthma, and Immunology; and the Canadian Society for Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:22-43.
90. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, *et al.* LEAP Study Team. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med.* 2015;372:803-13.
91. Pastorello EA, Incorvaia C, Pravettoni V, *et al.* New allergens in fruits and vegetables. *Allergy.* 1998;53:48-51.
92. Kivity S, Dunner K, Marian Y. The pattern of food hypersensitivity in patients with onset after 10 years of age. *Clin Exp Allergy.* 1994;24:19-22.
93. Cuesta-Herranz J, Lázaro M, de las Heras M, *et al.* Peach Allergy pattern: Experience in 70 patients. *Allergy.* 1998; 53: 78–82.
94. Sanchez-Monge R, Lombardero M, Garcia-Selles FJ, *et al.* Lipid-transfer proteins are relevant allergens in fruit allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:514- 9.
95. Boyano-Martinez T, Pedrosa M, Belver T, *et al.* Peach allergy in Spanish children: Tolerance to the pulp and molecular sensitization profile. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2013; 24: 168–72.
96. Palacin A, Rivas LA, Gomez-Casado C, *et al.* The involvement of thaumatin-like proteins in plant food cross-reactivity: A multicenter study using a specific protein microarray. *PLoS ONE.* 2012; 7: e44088.
97. Tuppo L, Alessandri C, Pomponi D, *et al.* Peamaclein—A new peach allergenic protein: Similarities, differences and misleading features compared to Pru p 3. *Clin Exp Allergy.* 2013; 43: 128–40.

98. Pascal M, Munoz-Cano R, Reina Z, *et al.* Lipid transfer protein syndrome: Clinical pattern, cofactor effect and profile of molecular sensitization to plant-foods and pollens. *Clin Exp. Allergy*. 2012; 42: 1529–39.
99. González-Mancebo E, Gonzalez-de-Olano D, Trujillo M, *et al.* Prevalence of Sensitization to Lipid Transfer Proteins and Profilins in a Population of 430 Patients in the South of Madrid. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011; 21: 278–82.
100. Cuesta-Herranz J, Lazaro M, Martinez A, *et al.* Pollen allergy in peach-allergic patients: Sensitization and cross-reactivity to taxonomically unrelated pollens. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 104: 688–694.
101. Klingebiel C, Chantran Y, Arif-Lusson R, *et al.* Pru p 7 sensitization is a predominant cause of severe, cypress pollen-associated peach allergy. *Clin Exp Allergy*. 2019; 49: 526–36.
102. Barni S, Caimmi D, Chiera F, *et al.* Phenotypes and Endotypes of Peach Allergy: What Is New?. *Nutrients*. 2022;14:998.
103. Poncet P, Sénéchal H, Charpin D. Update on pollen-food allergy syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020; 16: 561–78.
104. Sanchez-López J, Tordesillas L, Pascal M, *et al.* Role of Art v 3 in pollinosis of patients allergic to Pru p 3. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133: 1018–25.
105. Borghesan F, Mistrello G, Roncarolo D, *et al.* Respiratory allergy to lipid transfer protein. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008; 147: 161–5.
106. Skypala IJ, Asero R, Barber D, *et al.* European Academy of Allergy; Clinical Immunology (EAACI) Task Force: Non-specific Lipid Transfer Protein Allergy Across Europe. Non-specific lipid-transfer proteins: Allergen structure and function, cross-reactivity, sensitization, and epidemiology. *Clin Transl Allergy*. 2021;11:e12010.
107. Oeo-Santos C, Navas A, Benedé S, *et al.* New insights into the sensitization to nonspecific lipid transfer proteins from pollen and food: New role of allergen Ole e 7. *Allergy*. 2020;75:798-807.
108. Coca AF, Cooke RA. On the classification of the phenomena of hypersensitization. *J Immunol*. 1923; 8: 163-82.
109. Cárdena Olombrada B. Aspectos genéticos, ambientales y epigenéticos de las enfermedades alérgicas. Capítulo 7 del Tratado de Alergología. Tomo I. Páginas: 81-100. 2ª edición. I.J.Dávila González, I. Jáuregui Pesa, J.M. Olaguibel Rivera, J.M. Zubeldia Ortuño. Editorial Ergon. Madrid (España). ISBN: 978-84-16270-36-1.
110. Frischer T, Kuehr J, Meinert R, *et al.* Risk factors for childhood asthma and recurrent wheezy bronchitis. *Eur J Pediatr*. 1993; 152: 771-5.
111. Hopp RJ, Bewtra AK, Watt GD, *et al.* Genetic analysis of allergic disease in twins. *J Allergy Clin Immunol*. 1984; 73: 265-70.
112. Kauffmann F, Demenais F. Gene environment interactions in asthma and allergic diseases: challenges and perspectives. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130: 1229-40.

113. Björkstén B. Genetic and environmental risk factors for the development of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005; 5: 249-53.
114. Hersey KG. Is it all in our genes? The “mite-y” truth. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113: 392-4.
115. Kauffmann F, Demenais F. Gene environment interactions in asthma and allergic diseases: challenges and perspectives. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130: 1229-40.
116. Smith DH, Malone DC, Lawson KA, *et al*. A national estimate of the economic costs of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156: 787-93.
117. Proper SP, Azouz NP, Mersha TB. Achieving Precision Medicine in Allergic Disease: Progress and Challenges. *Front Immunol* . 2021;12:720746.
118. Holloway JW, Yang IA, Holgate ST. Genetics of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125: S81-94.
119. Khoury MJ, Wacholder S. Invited commentary: from genome-wide association studies to gene-environment-wide interaction studies--challenges and opportunities. *Am J Epidemiol*. 2009; 169: 227-30.
120. Virkud YV, Kelly RS, Wood C, *et al*. The nuts and bolts of omics for the clinical allergist. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123:558-563.
121. Von Mutius E. Influences in allergy: Epidemiology and the environment. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113: 373-9.
122. Ball TM, Castro-Rodríguez JA, Griffith KA, *et al*. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med*. 2000; 343: 538-43.
123. von Mutius E, Pearce N, Beasley R, *et al*. International patterns of tuberculosis and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema. *Thorax*. 2000; 55: 449-53.
124. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, *et al*. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ*. 2000; 320: 412-7.
125. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, *et al*. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet*. 1996; 347: 1792-6.
126. Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, *et al*. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med*. 2002; 347: 869-77.
127. Wambre E, Delong JH, James EA, *et al*. Differentiation stage determines pathologic and protective allergen-specific CD4(+) T-cell outcomes during specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129: 544-51.
128. Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, *et al*. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol*. 1997; 159: 1739-45.
129. Peroni DG, Nuzzi G, Trambusti I, *et al*. Microbiome Composition and Its Impact on the Development of Allergic Diseases. *Front Immunol*. 2020;11:700.

130. Sestito S, D'Auria E, Baldassarre ME, *et al.* The Role of Prebiotics and Probiotics in Prevention of Allergic Diseases in Infants. *Front Pediatr.* 2020;8:583946.
131. Berger SL, Kouzarides T, Shiekhhattar R, Shilatifard A. An operational definition of epigenetics. *Genes Dev.* 2009; 23: 781-3.
132. Agache I, Cojanu C, Laculiceanu A, *et al.* Genetics and epigenetics of Allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020;20:223-32.
133. Ptashne M. On the use of the word 'epigenetic'. *Curr Biol.* 2007; 17: R233-R6.
134. Peng C, Van Meel ER, Cardenas A, *et al.* Epigenome-wide association study reveals methylation pathways associated with childhood allergic sensitization. *Epigenetics.* 2019; 14:445–66.
135. Harb H, Alashkar Alhamwe B, Acevedo N, *et al.* Epigenetic modifications in placenta are associated with the child's sensitization to allergens. *Biomed Res Int.* 2019; 2019:1315257.
136. Forno E, Wang T, Qi C, *et al.* DNA methylation in nasal epithelium, atopy, and atopic asthma in children: a genome-wide study. *Lancet Respir Med.* 2019;7:336–46.
137. Biagioni B, Vitiello G, Bormioli S, *et al.* Migrants and allergy: a new view of the atopic march. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2019; 51: 100-14.
138. Torres MJ, Agundez J, Barber D, *et al.* ARADyAL: The Spanish Multidisciplinary Research Network for Allergic Diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2021; 31: 108-119.
139. GBD,2017 Disease and Injury Incidence and, Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. 2017. *Lancet.* 2018;392:1789-858.
140. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Front Pediatr.* 2019;7:246.
141. Mallol J, Crane J, von Mutius E, *et al.* The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2013;41:73-85.
142. Puig-Junoy J, Pascual-Argenté N. Costes socioeconómicos del asma en la Unión Europea, Estados Unidos y Canadá: revisión sistemática. *Rev Esp Salud Pública.* 2017;91:e1-e15.
143. EAACI. Global Atlas of Allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis 2016; <https://www.eaaci.org/science/eaaci-media-library.html>.
144. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, *et al.* Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2014;69:992-1007.
145. Tejedor-Alonso MA, Moro-Moro M, Mosquera Gonzalez M, *et al.* Increased incidence of admissions for anaphylaxis in Spain 1998-2011. *Allergy.* 2015;70:880-3.

146. Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, *et al.* Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: an analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992-2012. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:956-63.
147. Bilaver LA, Chadha AS, Doshi P, *et al.* Economic burden of food allergy: A systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122:373-80.
148. Wickman M, Asarnoj A, Tillander H, *et al.* Childhood-to-adolescence evolution of IgE antibodies to pollens and plant foods in the BAMSE cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;2:580-2.
149. Kulig M, Bergmann R, Klettke U, *et al.* Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:1173-9.
150. Jocelyn M, Biagini Myers, Eric Schaubberger, *et al.* A Pediatric Asthma Risk Score to better predict asthma development in young children. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143: 1803-10.
151. García-Marcos L, Quirós AB, Hernández GG, *et al.* Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy.* 2004;59:1301-7.
152. García-González JJ, Vega-Chicote JM, Rico P, *et al.* Prevalence of atopy in students from Málaga, Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998;80:237-244.
153. Segura N, Fraj J, Cubero JL, *et al.* Mould and grass pollen allergy as risk factors for childhood asthma in Zaragoza, Spain. *Allergol Immunopathol.* 2016;44:455-60.
154. Sigurdardottir ST, Jonasson K, Clausen M, *et al.* Prevalence and early-life risk factors of school-age allergic multimorbidity: The EuroPrevall-iFAAM birth cohort. *Allergy.* 2021;76:2855-65.
155. García Robaina JC, Rodríguez Plata E, Hernández Santana G, *et al.* Técnicas diagnósticas in vivo. Capítulo 12 del Tratado de Alergología 2ª edición. Tomo I. Páginas: 151-160. I.J. Dávila González, I. Jáuregui Presa, J.M. Olaguibel Rivera, J.M. Zubeldia Ortuño. Editorial Ergon. Madrid (España). ISBN: 978-84-16270-36-1.
156. Sanz Larruga ML, García Figueroa B, Labrador Horrillo M, *et al.* Técnicas de diagnóstico in vitro. Capítulo 16 del Tratado de Alergología 2ª edición. Tomo I. Páginas: 211-230. I.J. Dávila González, I. Jáuregui Presa, J.M. Olaguibel Rivera, J.M. Zubeldia Ortuño. Editorial Ergon. Madrid (España). ISBN: 978-84-16270-36-1.
157. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis. *Nat Immunol.* 2017;18:1076-83.
158. García-Marcos L, Robertson CF, Anderson HR, *et al.* and the ISAAC Phase Three Study Group. Does migration affect asthma, rhinoconjunctivitis and eczema prevalence? Global findings from the international study of asthma and allergies in childhood. *International Journal of Epidemiology.* 2014; 1846-54.

159. Martín-Pedraza L, González M, Gómez F, *et al.* Two nonspecific lipid transfer proteins (nsLTPs) from tomato seeds are associated to severe symptoms of tomato-allergic patients. *Mol Nutr Food Res.* 2016; 60: 1172–82.
160. Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Flabbee J, *et al.* Population study of food allergy in France. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108:133–40.
161. Lyons SA, Burney PGJ, Ballmer-Weber BK, *et al.* Food Allergy in Adults: Substantial Variation in Prevalence and Causative Foods Across Europe. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7:1920–8.
162. Skypala IK, Bull S, Deegan K, *et al.* The prevalence of PFS and prevalence and characteristics of reported food allergy; a survey of UK adults aged 18–75 incorporating a validated PFS diagnostic questionnaire. *Clin Exp Allergy.* 2013; 43: 928–40.
163. Barber D, de la Torre F, Lombardero M, *et al.* Component-resolved diagnosis of pollen allergy based on skin testing with profilin, polcalcin and lipid transfer protein pan-allergens. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1764–73.
164. Ma S, Sicherer SH, Nowak-Wegrzyn A. A survey on the management of pollen-food allergy syndrome in allergy practices. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:784–788.
165. Biedermann T, Winther L, Till SJ, *et al.* Birch pollen allergy in Europe. *Allergy.* 2019; 74:1237–1248.
166. Kim MA, Kim DK, Yang HJ, *et al.* Pollen-food allergy Syndrome in Korean pollinosis patients: A Nationwide Survey. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018; 10: 648–61.
167. Rodrigues-Alves R, Lopez A, Pereira-Santos MC, *et al.* Clinical, anamnestic and serological features of peach allergy in Portugal. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009; 149:65–73.
168. Maeda N, Inomata N, Morita A, *et al.* Correlation of oral allergy syndrome due to plant derived foods with pollen sensitization in Japan. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 104:205–10.
169. Ponce M, Diesner SC, Szépfalusi Z and Eiwegger T. Markers of tolerance development to food allergens. *Allergy.* 2016; 71:1393–1404.
170. Perry TT, Matsui EC, Conover-Walker MK, Wood RA. The relationship of allergen-specific IgE levels and oral food challenge outcome. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 114:144–9.
171. Mahesh PA, Wong GWK, Ogorodova L, *et al.* Prevalence of food sensitization and probable food allergy among adults in India: the EuroPrevall INCO study. *Allergy.* 2016;71:1010–9.
172. Ruano-Zaragoza M, Jiménez-Rodríguez TW, Soriano-Gomis V, *et al.* Lipid transfer protein sensitization: risk of anaphylaxis and molecular sensitization profile in Pru p 3-sensitized patients. *Int Arch Allergy Immunol.* 2021; 182:425–32.
173. Soyer OU, Akdis M, Ring J, *et al.* Mechanisms of peripheral tolerance to allergens. *Allergy.* 2013; 68:161–70.

174. Arbes SJ Jr, Gergen PJ, Elliott L, Zeldin DC. Prevalences of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: results from the third National Health and Nutrition Examination survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 116:377–83.
175. Pallasaho P, Rönmark E, Haahtela T, *et al*. Degree and clinical relevance of sensitization to common allergens among adults: a population study in Helsinki, Finland. *Clin Exp Allergy*. 2006; 36:503–9.
176. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, *et al*. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140:950–8.
177. Elholm G, Linneberg A, Husemoen LLN, *et al*. The Danish urban-rural gradient of allergic sensitization and disease in adults. *Clin Exp Allergy*. 2016; 46:103–111.
178. Erbas B, Lowe AJ, Lodge CJ, *et al*. Persistent pollen exposure during infancy is associated with increased risk of subsequent childhood asthma and hay fever. *Clin Exp Allergy*. 2013; 43: 337–43.
179. Cardona V, Guilarte M, Luengo O, *et al*. Allergic diseases in the elderly. *ClinTransl Allergy*. 2011; 1:11.
180. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, *et al*. Allergy to nonspecific lipid transfer proteins in Rosaceae: a comparative study of different in vivo diagnostic methods. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:68-71.
181. Mothes-Luksch N, Raith M, Stingl G, *et al*. Pru p 3, a marker allergen for lipid transfer protein sensitization also in Central Europe. *Allergy* 2017;72:1415-8.
182. Ring J, Behrendt H, de Weck A. History and classification of anaphylaxis. *Chem Immunol Allergy* 2010;95:1-11.
183. Duffort OA, Polo F, Lombardero M, *et al*. Immunoassay to quantify the major peach allergen Pru p 3 in foodstuffs. Differential allergen release and stability under physiological conditions. *J Agric Food Chem*. 2002;50:7738-41.
184. Carnés J, Fernández-Caldas E, Gallego MT, *et al*. Pru p 3 (LTP) content in peach extracts. *Allergy*. 2002;57:1071-5.
185. Asero R, Aruanno A, Bresciani M, *et al*. Evaluation of two commercial peach extracts for skin prick testing in the diagnosis of hypersensitivity to lipid transfer protein. A multicenter study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2021;53:168-70.
186. Fernández-Rivas M, González-Mancebo E, Rodríguez-Pérez R, *et al*. Clinically relevant peach allergy is related to peach lipid transfer protein, Pru p 3, in the Spanish population. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:789-95.
187. Gao ZS, Yang ZW, Wu SD, *et al*. Peach allergy in China: a dominant role for mugwort pollen lipid transfer protein as a primary sensitizer. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:224-6.

188. Kim JH, Kim SH, Park HW, *et al.* Oral allergy syndrome in birch pollen-sensitized patients from a Korean University Hospital. *J Korean Med Sci.* 2018;33:e218.
189. Ando Y, Miyamoto M, Kato M, *et al.* Pru p 7 predicts severe reactions after ingestion of peach in Japanese children and adolescents. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020;181:183-90.
190. Fernández-Rivas M, Bolhaar S, González-Mancebo E, *et al.* Apple allergy across Europe: how allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:481-8.
191. Javaloyes G, Goikoetxea MJ, García Nuñez I, *et al.* Pru p 3 acts as a strong sensitizer for peanut allergy in Spain. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:1432-34.
192. Santos A, Van Ree R. Profilins: mimickers of allergy or relevant allergens? *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;155:191-204.
193. Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, *et al.* Pru p 3-sensitised Italian peach-allergic patients are less likely to develop severe symptoms when also presenting IgE antibodies to Pru p 1 and Pru p 4. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;156:362-72.
194. Uasuf CG, Villalta D, Conte ME, *et al.* Different co-sensitizations could determine different risk assessment in peach allergy? Evaluation of an anaphylactic biomarker in Pru p 3 positive patients. *Clin Mol Allergy.* 2015;13:30.
195. Gamboa PM, Cáceres O, Antepara I, *et al.* Two different profiles of peach allergy in the north of Spain. *Allergy.* 2007;62:408-14.
196. Sénéchal H, Keykhosravi S, Couderc R, *et al.* Pollen/fruit syndrome: clinical relevance of the cypress pollen allergenic gibberellin-regulated protein. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019;11:143-51.
197. Wickman M, Asarnoj A, Tillander H, *et al.* Childhood-to-adolescence evolution of IgE antibodies to pollens and plant foods in the BAMSE cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;2:580-2.
198. Kulig M, Bergmann R, Klettke U, *et al.* Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:1173-1179.
199. Roberts G, Zhang H, Karmaus W, *et al.* Trends in cutaneous sensitization in the first 18 years of life: results from the 1989 Isle of Wight birth cohort study. *Clin Exp Allergy.* 2012;42:1501-09.
200. Arshad SH, Holloway JW, Karmaus W, *et al.* Cohort Profile: the Isle of Wight Whole Population Birth Cohort (IOWBC). *Int J Epidemiol.* 2018;47:1043-44.
201. Matricardi PM, Bockelbrink A, Keil T, *et al.* Dynamic evolution of serum immunoglobulin E to airborne allergens throughout childhood: results from the multi-centre allergy study birth cohort. *Clin Exp Allergy.* 2009;39:1551-57.

202. Tedeschi A, Barcella M, Bo GA, *et al.* Onset of allergy and asthma symptoms in extra-European immigrants to Milan, Italy: possible role of environmental factors. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:449–54.
203. Nissen SP, Kjaer HF, Høst A, *et al.* The natural course of sensitization and allergic diseases from childhood to adulthood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24:549–55.
204. Schoos AM, Chawes BL, Rasmussen MA, *et al.* Atopic endotype in childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:844–851.
205. Segura N, Fraj J, Cubero JL, *et al.* Mould and grass pollen allergy as risk factors for childhood asthma in Zaragoza, Spain. *Allergol Immunopathol*. 2016;44:455–460.
206. Marks GB. Environmental factors and gene-environment interactions in the aetiology of asthma. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2006;33:285–89.
207. Lombardi C, Fiocchi A, Raffetti E, *et al.* Cross-sectional comparison of the characteristics of respiratory allergy in immigrants and Italian children. *Pediatric Allergy Immunol*. 2014;25:473–80.
208. Grüber C, Illi S, Plieth A, *et al.* Cultural adaptation is associated with atopy and wheezing among children of Turkish origin living in Germany. *Clin Exp Allergy*. 2002;32:526–31.
209. van Amsterdam JG, Bischoff EW, Hady M, *et al.* The prevalence of allergic sensitisation in immigrant children in The Netherlands. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004;133:248–54.
210. Silverberg JL, Simpson EL, Durkin HG, *et al.* Prevalence of allergic disease in foreign-born American children. *JAMA Pediatr*. 2013;167:554–60.
211. Marcon A, Cazzoletti L, Rava M, *et al.* Incidence of respiratory and allergic symptoms in Italian and immigrant children. *Respir Med*. 2011;105:204–10.
212. Shani MS, Band Y, Kidon MI, *et al.* The second generation and asthma: prevalence of asthma among Israeli born children of Ethiopian origin. *Respir Med*. 2013;107:519–23.
213. Alcántara M, Sáenz de San Pedro B, Cañada C, *et al.* Steps towards clarifying the clinical relevance of minor olive allergens in areas with extremely high levels of olive pollen. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27:138–40.
214. Chan MA, Ciaccio CE, Gigliotti MN, *et al.* DNA methylation levels associated with race and childhood asthma severity. *J Asthma*. 2017;54:825–32.
215. Barber D, de la Torre F, Feo F, *et al.* Understanding patient sensitization profiles in complex pollen areas: a molecular epidemiological study. *Allergy*. 2008;63:1550–58.
216. Ho S-M. Environmental epigenetics of asthma: an update. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:453–65.
217. Hill TD, Graham LM, Divgi V. Racial disparities in pediatric asthma: a review of the literature. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11:85–90.
218. Mathieson I, Scally A. What is ancestry? *PLoS Genet*. 2020;16:e1008624.

ANEXOS

ANEXO I. OTROS ESTUDIOS REALIZADOS DURANTE LA REALIZACIÓN DE ESTA TESIS

Esta tesis ha dado origen a numerosos trabajos, además de los tres artículos que se incluyen en la misma, y que se describen a continuación.

- Andrea Wangorsch, Stephan Scheurer, Miguel Blanca, Natalia Blanca-Lopez, **María Luisa Somoza** and Laura Martín-Pedraza. Allergenic properties and molecular characteristics of PR-1 Proteins. *Front Allergy*. 2022;3:824717. Fruto de la colaboración con el departamento de Alergología Molecular del Instituto Paul-Ehrlich.
- **Somoza ML**, Garrido-Arandia M, Victorio Puche L, López-Sánchez JD, Blanca-López N, Haroun-Diaz E, Romero Sahagún A, Díaz-Perales A, Canto G, Blanca M. Peach tree pollen and Pru p 9 may induce rhinoconjunctivitis and asthma in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30:662-665.
- Victorio Puche L, **Somoza ML**, López-Sánchez JD, Garrido-Arandia M, Díaz-Perales A, Blanca M. Peach Tree Pollen and Prunus persica 9 Sensitisation and Allergy in Children and Adolescents. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;180:212-220.
- Victorio-Puche L, **Somoza ML**, Martin-Pedraza L, Fernandez-Caldas E, Abel Fernandez E, Moran M, Subiza JL, Lopez-Sanchez JD, Villalba M, Blanca M. Prunus persica 9, a new occupational allergen from peach tree pollen involved in rhinitis and asthma. *Occup Environ Med*. 2021;78:142-144.
- Blanca M, Victorio Puche L, Garrido-Arandia M, Martin-Pedraza L, Romero Sahagún A, López-Sánchez JD, Galán C, Marin A, Villalba M, Díaz-Perales A, **Somoza ML**. Pru p 9, a new allergen eliciting respiratory symptoms in subjects sensitized to peach tree pollen. *PLoS One*. 2020;15:e0230010.

Otros trabajos publicados y relacionados con el tema de esta tesis se detallan seguidamente:

- Ruano-Zaragoza M, **Somoza ML**, Jiménez-Rodríguez TW, Soriano-Gomis V, González-Delgado P, Esteban-Rodríguez A, Palazón-Bru A, Blanca M, Fernández-Sánchez J. Lipid transfer protein sensitization: Risk of anaphylaxis and molecular sensitization profile in Pru p 3-sensitized patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182:425-432.
- Alfaya Arias T, Feo Brito F, **Somoza Álvarez ML**, Amo-Salas M, Lucas JA, Gutiérrez Mañero J, Urrea Ardanaz JM. Allergenicity of grass pollen from polluted and

nonpolluted areas measured using the skin prick test and basophil activation test. J Investig Allergol Clin Immunol. 2022;32:393-39.

- Feo-Brito F, Alfaya Arias T, Amo-Salas M, **Somoza Álvarez ML**, Haroun Díaz E, Mayorga Mayorga C, Fernández Santamaría R, Urra Ardanaz JM. Clinical impact and immunological alterations in asthmatic patients allergic to grass pollen subjected to high urban pollution in Madrid. Clin Exp Allergy. 2022;52:530-539.

Por último, se han publicado trabajos relacionados con COVID-19:

- Ruano FJ, **Somoza Álvarez ML**, Haroun-Díaz E, Vázquez de la Torre M, López González P, Prieto-Moreno A, Torres Rojas I, Cervera García MD, Pérez Alzate D, Blanca-López N, Canto Díez G. Impact of the COVID-19 pandemic in children with allergic asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8:3172-3174.
- Haroun-Díaz E, Vázquez de la Torre M, Ruano FJ, **Somoza Álvarez ML**, Alzate DP, González PL, Prieto-Moreno A, Rojas IT, Cervera García MD, Blanca-López N, Díez GC. Severe asthma during the COVID-19 pandemic: Clinical observations. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8:2787-2789.

ANEXO II. TRABAJOS EXPUESTOS EN CONGRESOS NACIONALES E INTERNACIONALES DURANTE LA REALIZACIÓN DE ESTA TESIS.

Son numerosos los trabajos que se han expuesto en congresos nacionales e internacionales en formato póster y comunicación oral. Se describen a continuación algunos de ellos:

- **Maria Luisa Somoza Alvarez**, Laura Victorio Puche, D López Sánchez, Araceli Díaz Perales, Miguel Blanca Gómez, Maria Gabriela Canto Díez. Estudio de la sensibilización al polen del melocotonero en una población de Madrid. Comunicación oral en Simposio Internacional de Aerobiología, Contaminación y Cambio Climático (SEAIC). Murcia. Octubre 2017. J Investig Allergol Clin Immunol , vol 27, Suppl 2.
- **Maria Luisa Somoza Alvarez**, D López Sánchez, Laura Victorio Puche, Natalia Blanca López, Maria Gabriela Canto Díez, Miguel Blanca Gómez. Sensibilización a componentes moleculares de polen de melocotón en una zona geográfica en donde no existen melocotoneros. Comunicación oral en Simposio Internacional de Aerobiología, Contaminación y Cambio Climático (SEAIC). Murcia. Octubre 2017. J Investig Allergol Clin Immunol 2017, vol 27, Suppl 2.
- Elisa Haroun Díaz, Natalia Blanca López, **Maria Luisa Somoza Alvarez**, Maria Teresa Villalba Díaz, Miguel Blanca Gómez, Maria Gabriela Canto Díez. Sensibilización a componentes Ole e 1, Ole e 7, Ole e 9n, Ole e 9c en dos poblaciones de adolescentes alérgicos a olivo con diferente carga alérgica. Comunicación oral en Simposio Internacional de Aerobiología, Contaminación y Cambio Climático (SEAIC). Murcia. Octubre 2017. J Investig Allergol Clin Immunol 2017, vol 27, Suppl 2.
- Natalia Blanca López, **Maria Luisa Somoza Alvarez**, Laura Victorio Puche, Maria Teresa Villalba Díaz, Maria Gabriela Canto Díez, Miguel Blanca Gómez. Sensibilización a Olea europaea: estudio por componentes moleculares comparando dos grupos de edad en una misma población. Comunicación oral en Simposio Internacional de Aerobiología, Contaminación y Cambio Climático (SEAIC). Murcia. Octubre 2017. J Investig Allergol Clin Immunol 2017, vol 27, Suppl 2.
- **Somoza Alvarez ML**, Victorio Puche Laura, Canto Diez MG, Cornejo Garcia JA, Blanca Gomez M, Lopez D. Comparación de sensibilización a alergenitos prevalentes en niños versus adolescentes en un área geográfica bien definida. Póster en Simposio Internacional de Aerobiología, Contaminación y Cambio Climático (SEAIC). Murcia. Octubre 2017. J Investig Allergol Clin Immunol 2017, vol 27, Suppl 2.

- Lopez Sanchez D, Victorio Puche Laura , Blanca-Lopez N, Canto Diez MG, **Somoza Alvarez ML**, Blanca Gomez M. Comparación de sensibilización a alérgenos prevalentes de dos poblaciones étnicamente diferentes nacidos en el mismo área. Póster en Simposio Internacional de Aerobiología, Contaminación y Cambio Climático (SEAIC). Murcia. Octubre 2017. J Investig Allergol Clin Immunol 2017, vol 27, Suppl 2.
- **Somoza, ML**; Blanca-López, N; López, JD; Victorio, L; Garrido Arandia M, Díaz-Perales A, Blanca M, Canto G. Pru p X is a new allergen from Peach Tree Pollen involved in sensitization. Póster en ISMA 2017, INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON MOLECULAR ALLERGOLOGY (EAACI). Luxembourg. November 2017.
- **M.L. Somoza Álvarez**, N. Blanca López , E. Haroun Díaz , F.J. Ruano Pérez , L. Victorio Puche , J.D. López Sánchez , M.G. Canto Díez , M. Blanca Gómez. Comparaciones epidemiológicas, clínicas y de sensibilización a pólenes en dos poblaciones de niños y adolescentes con diferente origen y nacidos en la misma región. Comunicación oral 42 Congreso de la SEICAP. Málaga. Mayo 2018. Allergologia et immunopathologia Proceedings. Página 103. ISSN: 2014-9859.
- **M.L. Somoza Álvarez**, L. Victorio Puche , N. Blanca López , E. Haroun Díaz , D. Pérez Alzate , M. Garrido Arandia , G. Hernández Ramírez , J.D. López Sánchez , G. Canto Díez , M. Blanca Gómez. Estudio de la sensibilización al polen de melocotonero en niños y adolescentes en un área de alta exposición. Comunicación oral 42 Congreso de la SEICAP. Málaga. Mayo 2018. Allergologia et immunopathologia Proceedings. Página 107. ISSN: 2014-9859.
- **Somoza-Alvarez ML**, Blanca-López N, Haroun-Díaz E, Ruano Pérez FJ, Garcimartín Galicia MI, López Sánchez JD, Victorio Puche L, Canto G, Blanca M. Relevant pollen sensitization in the same geographical area at different age ranges. Comunicación oral en EAACI Congress 2018. 26-30 mayo 2018 en Munich (Alemania). Allergy 2018. 2018;73(S105): 105-106.
- **Somoza Álvarez ML**, Blanca López N, Victorio Puche L, Hernández Ramírez G, Canto Díez G, Blanca Gómez M. Rinoconjuntivitis inducida por un nuevo alérgeno identificado del polen del melocotonero en sujetos sensibilizados al mismo. ISSN 1018-9068. Edición digital. J Investig Allergol Clin Immunol 2018; 28; S2: 86. Comunicación oral en XXXI Congreso de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, octubre 2018, Valencia.
- Blanca-López N; **Somoza-Alvarez ML**; Lopez-Sanchez D;Victorio-Puche L; Haroun-Díaz E; Canto Díez G;Blanca M. Prevalent pollen sensitization in two different populations of children and adolescents born in the same geographical

region with different origins. Póster comentado en EAACI Congress 2018. 26-30 mayo 2018 en Munich (Alemania). Allergy 2018. 2018;73(S105): 174.

- **Somoza ML**, Blanca-López N, López JD, Victorio, L, Garrido Arandia M, Díaz-Perales A, Blanca M, Canto G. Studies on the allergens of peach pollen in an area of high exposure to peach tree cultivars. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 141 (2), AB282. Póster en AAAAI/WAO joint congress 2018. Marzo 2018, Orlando (Florida).
- Natalia Blanca-Lopez, Damian López-Sánchez, Elisa Haroun Diaz, Laura Victorio-Puche, **Maria Luisa Somoza-Alvarez**, Diana Victoria Perez-Alzate, Francisco Javier Ruano, Maria Isabel Garcimartin, Miguel Blanca, Gabriela Canto. Comparison of sensitization to prevalent pollens in two different ethnic populations of children-adolescents born in the same region. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 141 (2): AB127. Póster en AAAAI/WAO joint congress 2018. Marzo 2018, Orlando (Florida).
- **Maria Luisa Somoza**, Natalia Blanca-López, Diana Victoria Pérez-Alzate, María Vazquez de la Torre, Damian López-Sánchez, Laura Victorio-Puche, María Garrido-Arandia, Araceli Diaz-Perales, Miguel Blanca, Gabriela Canto. Sensitization to Peach tree pollen in a non-exposed population. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 141 (2): AB30. Póster en AAAAI/WAO joint congress 2018. Marzo 2018, Orlando (Florida).
- Haroun-Díaz E; **Somoza Alvarez ML** ; Blanca-López N ; Victorio Puche L ; Garrido Arandia M ; Hernandez Ramirez G ; Lopez Sanchez JD ; Canto Díez G ; Blanca M. Rhinoconjunctivitis induced by a new identified allergen in subjects sensitized to peach tree pollen. Póster en EAACI Congress 2018. 26-30 mayo 2018 en Munich (Alemania). Allergy. 2018;73(S105): 818.
- **Somoza ML**, Victorio L, Blanca-López N, Ruano FJ, Vazquez de la Torre M, López-Sánchez JD, Garrido Arandia M, Martín Pedraza L, Diaz-Perales A, Villalba M, Canto G, Blanca M. Sensitization to inhalant allergens and olive tree components in children and adolescents of different origin born in the same area. Comunicación oral. Pediatric Allergy and Asthma (PAAM) meeting 2019. Florencia (Italia).
- Victorio L, **Somoza ML**, López-Sánchez JD, Garrido Arandia M, Martin-Pedraza L, Lopez-Gonzalez P, Perez Alzate D, Haroun Diaz E, Prieto-Moreno Pfeifer A, Diaz-Perales A, Villalba M, Canto G, Blanca M. Pru p 9 and Ole e 6-like, two new Peach tree pollen allergens, can elicit respiratory symptoms in children. J Allergy Clin Immunol. 2020; 14 (2S): AB1-AB352. Póster AAAAI 2020. Philadelphia.

- **Somoza ML**, Victorio L, Blanca-López N, Ruano Perez FJ, Vazquez de la Torre M, Torres Rojas I, López-Sánchez JD, Garrido Arandia M, Martín Pedraza L, Diaz-Perales A, Villalba M, Canto G, Blanca M. Patterns of sensitization to inhalant allergens, Ole e 1 and Ole e 7 in children and adolescents born in the same area with different origin. J Allergy Clin Immunol. 2020; 14 (2S): AB1-AB352. Póster AAAAI 2020. Philadelphia.
- **Somoza M.L.**, Victorio Puche L., Martin-Pedraza L., Blanca-Lopez N., Perez-Alzate D., Haroun-Diaz E., Lopez-Gonzalez P., Prieto-Moreno A., Fernandez E., Moran M., Sivill S., Lopez Sanchez J.D., Villalba M., Canto G., Blanca M. Ole e 6-like allergen from Peach tree pollen that can induce respiratory symptoms in children. Allergy 2020. 75; S109. Póster EAACI Digital Congress 2020.
- **Somoza M.L.**, Victorio Puche L., Martin-Pedraza L., Blanca-Lopez N., Ruano F.J., Vazquez De La Torre M., Torres-Rojas I., Cervera M.D., Fernandez E., Moran M., Sivil S., Lopez-Sanchez J.D., Villalba M., Canto G., Blanca M. Pru p 9 is a new peach tree pollen allergen involved in rhinitis and occupational asthma. Allergy 2020. 75; S109. Póster EAACI Digital Congress 2020.
- Prieto-Moreno Pfeifer A, Torres Rojas I, **Somoza Alvarez ML**, Alfaya Arias T, Blanca-Lopez N, Perez Alzate D, E. Haroun, FJ. Ruano, Lopez-Gonzalez P, Vázquez de la Torre Gaspar M, Cervera MD, Pérez Badía R , Feo Brito F, Canto Diez G. Profile of airborne pollen concentrations in a new station in Madrid: Description of pollen levels during the last three years. Allergy 2020. 75; S109. Póster EAACI Digital Congress 2020.
- **Somoza M.L.**, Victorio Puche L., Martin-Pedraza L., Ruano Zaragoza M., Haroun Diaz E, Vazquez De La Torre M., Lopez Sanchez J.D., Moran M., Abel E., Fernandez Caldas E., Villalba M., Canto G., Blanca M. Pru p 9, nuevo alergeno del polen de melocotonero como responsable de rinitis y asma ocupacionales. J Investig Allergol Clin Immunol. 2020; Volumen 30 Suplemento 1. Póster en XXXII Congreso Nacional de la SEAIC 2020: virtual.
- **Somoza M L**, Blanca López N, Vázquez De La Torre M , Haroun E , Martín Pedraza L, Victorio Puche L, Fernández Caldas. Subiza Garrido Lestache J L, Esteban Rodríguez A, López Sánchez J D, Fernández Sánchez F J , Blanca M, Canto G. Pru p 3, pru p 1, pru p 4, pru p 7 and peach peel extract as predictors of anaphylaxis in subjects allergic to peach fruit. Allergy 2021; Volume 76, Issue S110. Póster en EAACI Hybrid congress. 2021.
- Laura Martín Pedraza, Andrea Wangorsch, Natalia Pérez Sánchez, Enrique Fernandez Caldas, Jose Antonio Cornejo García, **María Luisa Somoza Álvarez**. Análisis Del Epítipo IgE Y Caracterización De Pru P 9: Primer Aeroalérgeno Del Melocotón. Comunicación oral en SEAIC 2021: XXXIII Congreso Nacional de la

Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínicas 2021. J Investig Allergol Clin Immunol 2021; 31; S2. Zaragoza.

- Laura Martín Pedraza, Andrea Wangorsch, Stephan Scheurer, Isabel Torres Rojas, Elisa Haroun-Díaz, María Vázquez De La Torre, Laura Victorio Puche, Enrique Fernández-Caldas, Jose Luis Subiza, Natalia Blanca López, Miguel Blanca Gómez, **María Luisa Somoza Alvarez**. Pru p 10: nuevo alérgeno del polen de melocotonero, una poligalacturonasa de 46 kDa. J Investig Allergol Clin Immunol. 2022; 32 (Suplemento 1). Simposio Internacional Alergología Personalizada: Inmunoterapia y Alergia a los Medicamentos. Póster SEAIC 2022. Palma de Mallorca.
- Martín-Pedraza L., Wangorsch A, Luna L., Scheurer S., Blanca-López N., Blanca M., **Somoza ML**. New peach tree pollen allergen: Pru p 10, a 46 kDa polygalacturonase. Póster en EAACI Hybrid congress 2022.

ANEXO III. PROYECTOS, REDES Y BECAS DE INVESTIGACIÓN.

Se describen a continuación, los proyectos, las redes y las becas de investigación financiados por el Instituto de Salud Carlos III en los que ha colaborado la doctoranda durante la realización de esta Tesis:

PROYECTOS

- Proyecto FIS PI15/00715, titulado “Estudio de pacientes asmáticos alérgicos a pólenes en dos ciudades con diferentes niveles de contaminación urbana y análisis de la potencia alergénica de gramíneas en ambas ciudades”, del que era Investigador Principal el Dr. Jose Francisco Feo Brito. (Hospital General Universitario de Ciudad Real). Colaboradora: María Luisa Somoza.
- Proyecto FIS PI17/00615, titulado “Sensibilización a polen de melocotón: determinación de la prevalencia, caracterización de los alérgenos implicados y estudio de la relevancia clínica, incluido el desarrollo de enfermedades ocupacionales”, del que era Investigador Principal el Dr Miguel Blanca. (Empresa Publica Hospital Infanta Leonor). Colaboradora: María Luisa Somoza.
- Proyecto FIS PI20/00607, titulado “Estudio de los alérgenos del polen de melocotonero: relevancia clínica y relación con otros alérgenos inhalantes y alimentarios de origen vegetal” cuyos Investigadores Principales son de Dr Miguel Blanca y la Dra María Luisa Somoza (FIIB H.U. INFANTA LEONOR- H.U. DEL SURESTE).

REDES

- Red RETICS de investigación de Red de Asma, Reacciones adversas y Alérgicas (ARADYAL) RD 16/0006/0024 Instituto de Salud Carlos III. Investigadora Principal: Gabriela Canto. Hospital Universitario Infanta Leonor. 2017-2022.

BECAS

- “Ayuda a Alergólogos investigadores” de la Fundación de la SEAIC en la convocatoria 2018.

