

## PROFILI DI REATTIVITÀ ALLE “LIPID TRANSFER PROTEIN”



**Enrico Scala**

*Experimental Allergy Unit, IDI-IRCCS, Rome, Italy;*

Le *non-specific Lipid Transfer Protein* (nsLTP) sono piccole molecole di 7-9 kDa di peso molecolare appartenenti alla famiglia delle proteine PR-14 (pur essendo, per le proprietà biochimiche catalogate anche nell'ambito delle Prolamine), coinvolte quindi nella difesa delle piante contro funghi e batteri<sup>5</sup>, ed infatti a tal fine si ritrovano in elevata concentrazione al di sotto e nella buccia dei frutti delle Rosacee, famiglia molto importante nel mondo vegetale, che comprende la maggior parte degli alberi da frutto (melo, pero, ciliegio, pesco, albicocco, etc)<sup>6</sup>. Tali molecole sono molto conservate<sup>9</sup> e caratterizzate da una struttura secondaria stabile e compatta, che conferisce loro una elevata resistenza alla proteolisi gastrointestinale, ai cambiamenti di pH ed alle alte temperature<sup>2</sup>.

In base al peso molecolare sono state ad oggi descritte due sottofamiglie, denominate nsLTP<sub>1</sub> (9 kDa ) e nsLTP<sub>2</sub> (7 kDa )<sup>5,16</sup>. Le nsLTPs in grado di evocare una risposta IgE appartengono, nella stragrande maggioranza dei casi, alla sottofamiglia

nsLTP<sub>1</sub> (37 su 44 tra le molecole ufficialmente registrate nel database WHO/IUIs - [www.allergen.org](http://www.allergen.org)).

Alcuni esempi di nsLTP (vedi tabella) l'allergene principale della pesca **Pru p 3**<sup>15</sup>, quello della mela **Mal d 3**<sup>3</sup>, **Cor a 8** della nocciola<sup>22</sup>, **Ara h 9** dell'arachide<sup>10</sup>, **Jug r 3** della noce<sup>18</sup> e **Api g 2** del sedano<sup>7,8</sup>.

E' stata osservata un'alta frequenza di cross-reattività tra i singoli componenti delle nsLTP a causa della elevata somiglianza strutturale<sup>1,4,11,12,24</sup>. Di contro, gli allergeni del polline di Parietaria (Par j 1 e Par j 2) e di olivo (Ole e 7) non cross-reagiscono né con nsLTP<sub>1</sub> da alimenti vegetali, né tra loro<sup>23</sup>.

La sensibilizzazione alle nsLTP è associata ad un elevato rischio di reazioni sistemiche, anche gravi (orticaria, angioedema, anafilassi) in seguito all'assunzione degli alimenti che le contengono, sia sotto forma di cibi crudi o freschi, che cotti o conservati (quindi anche marmellate, succhi di frutta, etc).

L'allergia alle nsLTP è quella di più frequente riscontro nei soggetti italiani con anafilassi da sforzo post prandiale (cosiddetta "FDEIA" acronimo dall'inglese *food-dependent exercise-induced anaphylaxis*)<sup>17</sup>. Anche in caso di FDEIA associata all'assunzione di grano, in area Mediterranea l'allergia è dovuta alla nsLTP del frumento (Tri a 14)<sup>14</sup>.

Uno studio recente condotto su 568 soggetti reattivi ad almeno una tra le seguenti nsLTP: Ara h 9 (arachidi), Art v 3 (artemisia), Cor a 8 (nocciola), Jug r 3 (noce), Pla a 3 (platano), Pru p 3 (pesca) e Tri a 14 (frumento), ha permesso di

dimostrare che l'incidenza di reazioni sistemiche è più elevata in soggetti reattivi a più di 5 nsLTP<sup>20</sup>. La sensibilizzazione ad Art v 3 (artemisia) e Pla a 3 (platano) è correlata con la presenza anche di sintomatologia respiratoria, mentre la contemporanea sensibilizzazione alla parietaria (Par j 2) o ad altri pan allergeni, quali PR-10 o profiline, è viceversa associata ad una sintomatologia meno grave<sup>20</sup>.

In un altro studio recente condotto su 839 pazienti allergici all'olivo, veniva valutata la reattività molecolare ai componenti di questo polline oggi valutabili (Ole e 1, Ole e 7 e Ole e 9). Ole e 1 si è confermata essere la molecola marker di reattività genuina al polline dell'Olivo, utile per discriminare i pazienti eleggibili per una eventuale terapia desensibilizzante, mentre Ole e 9 era selettivamente associata alla presenza di Dermatite Atopica e Ole e 7, definita come "nsLTP putativa" a rimarcare la sua differenza con le altre nsLTPs, risultava positiva in pazienti con storia clinica di reazioni avverse al cibo<sup>19</sup>. Dalla Figura 1 emerge come Ole e 7, pur non essendo una nsLTP "completa", sia strutturalmente affine ad uno dei siti di riconoscimento IgE delle nsLTP, e pertanto è verosimile possa identificare quei pazienti reattivi a Pru p 3 che riconoscano quella porzione aminoacidica (Pru p 3<sub>11-20</sub>) in comune con Ole e 7.

La sensibilizzazione verso una o più nsLTP del gruppo **non** indica reattività verso tutti gli alimenti che possano contenere tali proteine, per cui, in caso di positività alle nsLTP, si consiglia di evitare scrupolosamente tutti gli alimenti che in base ai dati clinico/anamnestici abbiano determinato una reazione grave, ma di continuare a mangiare i cibi abitualmente consumati senza problemi, anche se

potenzialmente contenenti nsLTP, magari avendo la precauzione di sbucciare sempre la frutta. Bisogna comunque allertare il paziente a prestare attenzione all'eventuale comparsa di sintomi anche lievi (prurito alla lingua, al palato od al cavo orale) ed, in questo caso, evitarne successiva ingestione e darne immediata comunicazione al medico. E' inoltre utile evitare i possibili cofattori di reazione avversa noti (alcolici, FANS o sforzo in concomitanza di assunzione delle possibili fonti allergeniche)<sup>17,19</sup>). Va inoltre sottolineato, come più sopra riferito, che la contemporanea sensibilizzazione ad altri pan-allergeni (i.e. Profiline, PR10) identifica una popolazione con reattività **meno gravi**<sup>13,21</sup>.

<p>Aglio (All s LTP<sub>2</sub>),            Albicocca (Pru ar 3),            Arachide (Ara h 9),            Arancio (Cit s 3),            Asparago (Aspa o 1),            Banana (Mus a 3),            Broccolo (Bra o 3),            Carota (Dau c 3),            Castagna (Can s 8),            Ciliegia (Pru av 3),            Cipolla (All c 3),            Clementine (Cit cl 3),            Farro (Tri s 14),            Fagiolo (Pha v 3),            Fragola (Fra a 3),            Gelso (Mor n 3),            Grano (Tri a 14),</p>	<p>Grano duro (Tri td 14),            Kiwi (Act d 10),            Lampone (Rub i 3),            Lattuga (Lac s 1),            Lenticchie (Len c 3),            Limone (Cit l 3),            Mais (Zea m 14 LTP),            Mandarino (Cit r 3),            Mandorla (Pru du 3),            Marijuana (Can s 3)            Mela (Mal d 3),            Melograno (Pun g 3),            Melone (Cuc m LTP),            Mirtillo (Vac m 3),            Nocciola (Cor a 8),            Noce (Jug r 3),            Orzo (Hor v 14),</p>	<p>Pera (Pyr c 3),            Pesca (Pru p 3),            Pomodoro (Lyc e 3),            Prezzemolo (Pet c 3),            Prugna (Pru d 3),            Rapa rossa (Bra r 3),            Riso (Ory s 14),            Rosa (Ros s 3),            Scalogno (All a 3),            Sedano (Api g 2),            Semi Di Girasole (Hel a 3),            Senape bianca (Sin a 3),            Sesamo (Ses i LTP),            Uva (Vit v 1),            Zafferano (Cro s 3).</p>
---	--	---

**Tabella 1.** Alimenti che possono contenere nsLTP

**IgE-binding epitope Pru p 3 11-20**

P81430	ALL7_OLEEU	Ole e 7	1	-----APSQSTVTALITSCVSYIDQ-----	21
B6CEX8	B6CEX8_ARAHY	Ara h 9	1	---MASLKFAFVMLVCMAMVGMVNAISCGQVNSALAPCIPLTKGG-APPPACCSGVR	56
C4MGG9	C4MGG9_ARTVU	Art v 3	1	---MKMMKFFCAMVCMVSSSYAE-ALKCSDVSNKISACLSYLKQGG-EVPADCCGTGK	55
Q9ATH2	Q9ATH2_CORAV	Cor a 8	1	---MGSLKLVCAVLLCMMVAAPVARASLTPTKGNLTPGVLYLKNKG-VLPPSCCKGVR	56
C5H617	C5H617_9ROSI	Jug r 3	1	MTGSLVLLKSGMVLCCMVVAAPVAEAVITCGQVASSVGSICIGYLRGTVPTVPPSCNGVK	60
Q14K71	Q14K71_PLAAC	Pla a 3	1	MAFSRVAKLACLILLACMVATAPHAEEAITCGTVVTRITPCLTFLRSGG-AVAPACCVGK	59
P81402	NLTP1_PRUPE	Pru p 3	1	-----ITCGVSSALAPIPYVRGGG-AVPPACNGIR	32
P0I3K2	P0I3K2_HUFAT	Pru p 3	1	-----ITCGVSSALAPIPYVRGGG-AVPPACNGIR	32

**Figura 1.** Identità aminoacidica tra Ole e 7 e il sito di riconoscimento IgE Pru p 3<sub>[11-20]</sub>

Reference List

- <sup>1</sup> R. Asero, "Lipid transfer protein cross-reactivity assessed in vivo and in vitro in the office: pros and cons," **21(2)**, 129 (2011).  
Ref Type: Journal
- <sup>2</sup> H. Breiteneder and C. Mills, "Nonspecific lipid-transfer proteins in plant foods and pollens: an important allergen class," **5(3)**, 275 (2005).  
Ref Type: Journal
- <sup>3</sup> A. Diaz-Perales, *et al.*, "cDNA cloning and heterologous expression of the major allergens from peach and apple belonging to the lipid-transfer protein family," **32(1)**, 87 (2002).  
Ref Type: Journal
- <sup>4</sup> A. Diaz-Perales, *et al.*, "Recombinant Pru p 3 and natural Pru p 3, a major peach allergen, show equivalent immunologic reactivity: A new tool for the diagnosis of fruit allergy," *J Allergy Clin Immunol* **111(3)**, 628 (2003).  
Ref Type: Journal
- <sup>5</sup> J. P. Douliez, T. Michon, and D. Marion, "Steady-state tyrosine fluorescence to study the lipid-binding properties of a wheat non-specific lipid-transfer protein (nsLTP1)," *Biochim. Biophys. Acta* **1467(1)**, 65 (2000).  
Ref Type: Journal
- <sup>6</sup> M. Fernandez-Rivas and M. Cuevas, "Peels of Rosaceae fruits have a higher allergenicity than pulps," **29(9)**, 1239 (1999).  
Ref Type: Journal
- <sup>7</sup> G. Gadermaier, *et al.*, "Molecular characterization of Api g 2, a novel allergenic member of the lipid-transfer protein 1 family from celery stalks," **55(4)**, 568 (2011).  
Ref Type: Journal

- <sup>8</sup> G. Gadermaier, *et al.*, "Sensitization Prevalence, Antibody Cross-Reactivity and Immunogenic Peptide Profile of Api g 2, the Non-Specific Lipid Transfer Protein 1 of Celery," **6(8)**, e24150 (2011).  
Ref Type: Journal
- <sup>9</sup> M. Hauser, *et al.*, "Panallergens and their impact on the allergic patient," **6(1)**, 1 (2010).  
Ref Type: Journal
- <sup>10</sup> S. Krause, *et al.*, "Lipid transfer protein (Ara h 9) as a new peanut allergen relevant for a Mediterranean allergic population," *J Allergy Clin Immunol* **124(4)**, 771.e5 (2009).  
Ref Type: Journal
- <sup>11</sup> I. Lauer, *et al.*, "Identification of a plane pollen lipid transfer protein (Pla a 3) and its immunological relation to the peach lipid-transfer protein, Pru p 3," **37(2)**, 261 (2007).  
Ref Type: Journal
- <sup>12</sup> M. Lombardero, *et al.*, "Prevalence of sensitization to Artemisia allergens Art v 1, Art v 3 and Art v 60 kDa. Cross-reactivity among Art v 3 and other relevant lipid-transfer protein allergens," **34(9)**, 1415 (2004).  
Ref Type: Journal
- <sup>13</sup> E. A. Pastorello, *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," **156(4)**, 362 (2011).  
Ref Type: Journal
- <sup>14</sup> E. A. Pastorello, *et al.*, "Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis caused by a lipid transfer protein and not by omega-5 gliadin," **112(4)**, 386 (2014).  
Ref Type: Journal
- <sup>15</sup> E. A. Pastorello, *et al.*, "Characterization of the T-Cell Epitopes of the Major Peach Allergen Pru p 3," **153(1)**, 1 (2010).  
Ref Type: Journal
- <sup>16</sup> C. Richard, V. Leduc, and F. Battais, "Plant lipid transfer proteins (LTPs): biochemical aspect in panallergen--structural and functional features, and allergenicity," **39(3)**, 76 (2007).  
Ref Type: Journal

- <sup>17</sup> A. Romano, *et al.*, "Lipid transfer proteins: the most frequent sensitizer in Italian subjects with food-dependent exercise-induced anaphylaxis," *Clin. Exp. Allergy* **42**(11), 1643 (2012).  
Ref Type: Journal
- <sup>18</sup> K. H. Roux, S. S. Teuber, and S. K. Sathe, "Tree Nut Allergens," **131**(4), 234 (2003).  
Ref Type: Journal
- <sup>19</sup> E. Scala, *et al.*, "Ole e 1, Ole e 7, and Ole e 9: Identifying distinct clinical subsets of olive tree-allergic patients," *J Allergy Clin Immunol* (2015).  
Ref Type: Journal
- <sup>20</sup> E. Scala, *et al.*, "IgE reactivity and survival probabilities in Sezary syndrome," *J Am Acad. Dermatol.* **72**(6), e177 (2015).  
Ref Type: Journal
- <sup>21</sup> E. Scala, *et al.*, "Lipid transfer protein sensitization: reactivity profiles and clinical risk assessment in an Italian cohort," *Allergy* (2015).  
Ref Type: Journal
- <sup>22</sup> F. Schocker, *et al.*, "Recombinant lipid transfer protein Cor a 8 from hazelnut: A new tool for in vitro diagnosis of potentially severe hazelnut allergy," *J Allergy Clin Immunol* **113**(1), 141 (2004).  
Ref Type: Journal
- <sup>23</sup> L. Tordesillas, *et al.*, "Plant Lipid Transfer Protein Allergens: No Cross-Reactivity between Those from Foods and Olive and Parietaria Pollen," **156**(3), 291 (2011).  
Ref Type: Journal
- <sup>24</sup> L. Zuidmeer and R. van Ree, "Lipid transfer protein allergy: primary food allergy or pollen/food syndrome in some cases," **7**(3), 269 (2007).  
Ref Type: Journal