

EL OLIVO COMO FUENTE DE ALÉRGENOS

por ROSARIO M^a CARMONA MUÑOZ

ESTUDIANTE DE DOCTORADO EN LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA, GRUPO DE BIOLOGÍA REPRODUCTIVA DE PLANTAS

DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA, BIOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR DE PLANTAS

ESTACIÓN EXPERIMENTAL DEL ZAIDÍN, CSIC (GRANADA)

ROSARIOCARMONA@UMA.ES

Palabras clave: Alergia, alérgenos, panalérgenos, polinosis, olivo, polen

Enviado: 1 junio 2016. *Aceptado:* 17 junio 2016

Las polinosis, alergias al polen, suponen un gran problema de salud pública. En Andalucía destaca la provocada por el olivo debido a que ocupa una gran parte del suelo cultivado en nuestra región. Ya se han identificado 12 alérgenos en el polen de olivo, pero los alergogramas presentan hasta 20 bandas de reacción, lo que indica que aún faltan alérgenos por identificar. Aunque probablemente los que no conocemos sean alérgenos menores, se ha comprobado estos disparan a veces su prevalencia cuando la concentración de polen es muy alta (en los peores momentos podemos encontrar hasta 5000 granos/m³), con lo que pasan considerarse alérgenos mayores. Por si no fuera suficiente, muchos alérgenos son proteínas muy conservadas entre especies, por lo que se convierten en panalérgenos. Por tanto, está claro que debemos seguir buscando nuevos alérgenos de olivo y nuevas isoformas que permitan establecer tratamientos antialérgicos personalizados más eficaces.

Pollinosis—allergy to pollen—is a major public health issue. The one caused by olive pollen stands out in Andalusia, where this plant is widely cultivated. To date, twelve olive pollen allergens have been identified and characterised; however, allergograms show up to twenty reactive bands, which means that new allergens are yet to be identified. Although these unknown allergens are likely to be minor allergens, it has been reported that their prevalence increases with high levels of airborne pollen (higher than 5000 grains/m³ in the worst cases), turning them into major allergens. Furthermore, many allergens are highly conserved proteins among species, then considered as pan-allergens. It is therefore clear that the seek for new olive allergens and isoforms should continue in order to design more personalised and effective immunotherapeutic treatments..

Qué son las alergias

Las enfermedades alérgicas suponen un importante problema de salud pública cada vez más extendido en los países desarrollados, donde afectan a más de un 25% de la población. A pesar de ello, el gran desconocimiento que aún existe al respecto ocasiona carencias en su diagnóstico y tratamiento, lo cual repercute en la calidad de vida de los pacientes.

La alergia consiste en una respuesta desproporcionada del sistema inmunitario al identificar como dañinas determinadas moléculas (alérgenos) de carácter inocuo. Existen fuentes alérgicas muy variadas: pólenes, ácaros, alimentos, fármacos, frutos secos, látex, etc. El contacto con ellos dispara la producción de anticuerpos como la IgE (inmunoglobulina E), que inducen a su vez la liberación de sustancias como la histamina, causantes de los síntomas indeseados: rinitis, conjuntivitis, dermatitis, asma y, en el caso más extremo, la anafilaxia, que puede llegar a ser mortal.

Además del tratamiento con antihistamínicos y otros medicamentos para mitigar los síntomas, se recurre a la inmunoterapia específica (vacunas), que consiste en administrar los alérgenos cada cierto tiempo para que disminuya la hipersensibilidad a estas sustancias, con lo que se alivian, e incluso eliminan, los síntomas.

Alergia al polen de olivo

Las alergias producidas por polen se denominan *polinosis*. En nuestra región destaca la causada por el olivo (*Olea europaea L.*), al tratarse de una especie que se cultiva en grandes extensiones de terreno. Es un árbol perenne originario de Asia Menor perteneciente a la familia *Oleaceae*, muy extendido en la cuenca mediterránea y en algunas áreas de América, Sudáfrica y Australia. Además de su importancia por la producción de aceite de oliva, aceituna de mesa y madera, supone la principal causa de sensibilización por polen en gran parte de Andalucía y Castilla la

Mancha, y la segunda más importante en España (alrededor del 60% de los pacientes alérgicos al polen) tras la alergia al polen de gramíneas.



Figura 1. Flores de olivo cargadas de polen.

En nuestra latitud, el olivo florece durante los meses de mayo y junio y su polinización es anemófila. Su polen, fuertemente alérgico, es relativamente pequeño (alrededor de 30 µm). Puede permanecer mucho tiempo en suspensión en la atmósfera, donde alcanza altas concentraciones (hasta 5000 granos/m³). También es capaz de recorrer largas distancias. Ocasiona

una alergia de carácter estacional cuyos síntomas más frecuentes son rinoconjuntivitis y asma. Una vez que los granos de polen entran en contacto con la mucosa respiratoria, los alérgenos se liberan al cabo de tan solo minutos, lo cual explica la rápida aparición de los síntomas.

Alérgenos del olivo

Los alergogramas de extractos de polen de olivo muestran más de 20 bandas correspondientes a proteínas que se unen a IgE [1]. Sin embargo, hasta la fecha sólo se han descrito 12 alérgenos distintos en polen de olivo (Tabla 1) y recientemente uno en el fruto, lo cual hace sospechar que aún quedan alérgenos por identificar. Los alérgenos conocidos son proteínas de bajo peso molecular, muy hidrosolubles, con funciones biológicas claves en el grano de polen y un elevado grado de polimorfismo. La mayoría de estos alérgenos han sido clonados y producidos como proteínas recombinantes, lo cual ha permitido analizar total o parcialmente su estructura tridimensional y detectar los correspondientes epítomos (regiones de la secuencia del alérgeno reconocidas por el anticuerpo). No obstante, el análisis puntual de algunos de ellos muestra resultados contradictorios sobre los que habrá que profundizar todavía más.

ALÉRGENO	TEJIDO	FAMILIA	PREVALENCIA (%)	REACTIVIDAD CRUZADA
Ole e 1	Polen	Ole e 1-like	55-90	Oleaceae
Ole e 2	Polen	Profilina	24	Pólenes-alimentos-látex (Panalérgeno)
Ole e 3	Polen	Polcalcina	20-30	Pólenes (Panalérgeno)
Ole e 5	Polen	Cu/Zn superóxido dismutasa	35	ND
Ole e 6	Polen	ND	10-55	Oleaceae
Ole e 7	Polen	Proteína de transferencia de lípidos (LTP)	47	Oleaceae
Ole e 8	Polen	Proteína de unión a calcio	5	Oleaceae
Ole e 9	Polen	1,3-β-glucanasa	65	Pólenes-alimentos-látex
Ole e 10	Polen	Proteína de unión a carbohidratos (CBM-43)	55	Pólenes-alimentos-látex (Panalérgeno)
Ole e 11	Polen	Pectina metilesterasa	55-75	ND
Ole e 12	Polen	Isoflavona reductasa-like	ND	ND
Ole e 13	Fruto	Taumatina-like	ND	ND

ND.- No determinado

Tabla 1. Alérgenos identificados en polen y fruto de olivo. Adaptación de [4].

- *Ole e 1* es el alérgeno más importante (prevalencia superior al 50%), el primero purificado en olivo y el mejor caracterizado. Se trata de una proteína glucosilada, específica de polen a la que aún no le ha sido asignada una función biológica, pero muy similar a proteínas de otras especies involucradas en la hidratación y germinación del polen. Ha dado origen a la familia de proteínas similares a *Ole e 1*.
- *Ole e 2* pertenece a la familia de las profilinas, proteínas de bajo peso molecular que participan en la regulación de la polimerización de la actina.
- *Ole e 3* pertenece a la populosa familia de las polcalcinas (proteínas de unión a calcio), y codifica una forma específica de polen. Su función parece ser la de modular el flujo de calcio durante el crecimiento del tubo polínico.
- *Ole e 4* parece ser un producto de degradación de *Ole e 9*, con cuyo extremo amino presenta una gran similitud de secuencia.
- *Ole e 5* es un alérgeno menor (prevalencia inferior al 50%), identificado como una Cu/Zn superóxido dismutasa. Estas enzimas intervienen en la protec-

ción frente al estrés oxidativo, en la señalización celular y en la interacción entre el polen y el estigma durante el proceso reproductivo.

- *Ole e 6* es una proteína pequeña rica en residuos de cisteína que no presenta similitud significativa con otras proteínas.
- *Ole e 7* ha sido descrito como un homólogo de las proteínas de transferencia inespecífica de lípidos.
- *Ole e 8* es una proteína de unión al calcio, muy poco prevalente, y presente en muy poca cantidad en el polen. Podría funcionar como regulador de las rutas de transducción de señales. Tiene similitud de secuencia con *Ole e 3*, aunque solo en los dominios de unión a calcio.
- *Ole e 9* corresponde a una 1,3- β -glucanasa glucosilada. En su extremo carboxilo posee un dominio de unión a los glúcidos, y su extremo amino es el responsable de la actividad catalítica.
- *Ole e 10* también es una proteína de unión a los glúcidos, con una gran similitud con el extremo carboxilo de *Ole e 9*. Podría intervenir en la formación de la pared celular del tubo polínico durante la germinación.
- *Ole e 11* es una pectina metilesterasa, enzima ubicua implicada en la modificación de la pared celular y, por tanto, en muchos procesos biológicos, tales como la maduración y el desarrollo del tubo polínico durante la reproducción.
- *Ole e 12* es un alérgeno menor recientemente caracterizado, correspondiente a una isoflavona reductasa. En el polen, estas enzimas parecen participar en la germinación, el crecimiento del tubo polínico y, posiblemente, en el reconocimiento entre el polen y el estigma.
- *Ole e 13* es el único alérgeno descrito en el fruto de olivo hasta la fecha. Consiste en una proteína de tipo taumatina, involucrada en mecanismos de defensa frente a patógenos y en respuesta a estrés biótico o abiótico.

Aunque *Ole e 7*, *9* y *10* presentan una escasa incidencia clínica en las regiones donde hay poco polen de olivo en suspensión (alérgenos menores), su prevalencia se dispara cuando la concentración de polen es muy alta, con lo que pasan a ser entonces alérgenos mayores y provocan el agravamiento de los síntomas de la enfermedad. Algo parecido ocurre con *Ole e 6*, cuya prevalencia puede alcanzar el 50% en algunos casos.

Los alérgenos que presentan una elevada similitud de secuencia en las regiones correspondientes a los epítomos pueden ser reconocidos por los mismos anticuerpos y desencadenar reacciones alérgicas cruzadas. Suele darse entre especies relacionadas taxonómicamente. Así por ejemplo, el alérgeno *Ole e 1* de olivo presenta reactividad cruzada con otras especies de la familia Oleaceae, y los pacientes alérgicos a *Ole e 1* de olivo, suelen serlo también al fresno, aligustre, jazmín y otros.

Cuando los alérgenos son proteínas evolutivamente muy conservadas, con funciones vitales básicas y presentes en muchas fuentes biológicas, se cree que provocan reactividad cruzada entre especies no relacionadas entre sí. Estos alérgenos son llamados panalérgenos (del griego «*pan-*»: todo», por estar ampliamente distribuidos). El gran parecido entre determinados panalérgenos presentes a la vez en polen, alimentos vegetales e incluso látex origina un caso de reactividad cruzada que se ha llamado síndrome de alergia a pólen-látex-fruta, por el que una persona sensible a estos alérgenos puede presentar síntomas alérgicos, no sólo por exposición al polen, sino también al comer ciertas frutas o al entrar en contacto con productos derivados del látex. *Ole e 2* es un ejemplo de los panalérgenos más conocidos que ocasionan dicho síndrome, debido a su gran similitud con las profilinas presentes en el látex, en muchas frutas (melocotón, pera, melón, etc.) y en otros pólenes (abedul, fresno, etc.).



Figura 2. Flor de la variedad leccino.

El problema de la variedad

Se ha visto que las distintas variedades de olivo (alrededor de 250 sólo en España y más de 2000 en todo el mundo) presentan diferencias tanto en los niveles de expresión de los diferentes alérgenos, como en su grado de polimorfismo^[2]. Esto, unido a que los

pacientes suelen ser sensibles a diferentes combinaciones de los alérgenos, supone un serio inconveniente en la práctica clínica, pues los extractos de polen usados para diagnóstico y diseño de vacunas deben imitar en el mayor grado posible la composición de alérgenos a la cual quedan expuestos los pacientes en su entorno. Un diagnóstico o vacuna demasiado generales o poco precisos podrían conducir a tratamientos poco eficaces, reacciones adversas, o lo que es peor, una sensibilización secundaria a alguno de los componentes de la vacuna.

Resulta por tanto evidente que se necesitan una identificación y cuantificación precisas de las distintas isoformas de cada uno de los alérgenos, así como la caracterización de posibles alérgenos nuevos, no solo en olivo, sino en todas aquellas especies potencialmente alergénicas que puedan originar reactividad cruzada. Los grandes avances de los últimos años en campos como la genómica, la transcriptómica y la proteómica están proporcionando herramientas para progresar en esta tarea. En el caso particular del polen de olivo, en nuestro laboratorio estamos llevando a cabo un análisis exhaustivo de su transcriptoma para explorar

tanto la presencia de nuevas variantes de los alérgenos ya conocidos, como de alérgenos potencialmente nuevos, con el fin de arrojar un poco de luz sobre su complejo alergograma^[3]. Esta búsqueda parte de la premisa de que un mayor conocimiento al respecto mejorará el diagnóstico, a la vez que aumentará la eficacia de los tratamientos diseñados frente a esta extendida enfermedad.

Referencias

- ¹Villalba M y otros. The spectrum of olive pollen allergens. From structures to diagnosis and treatment. *Methods (San Diego, Calif.)* 66: 44-54, 2014.
- ²Alché JD y otros. Differential characteristics of olive pollen from different cultivars: biological and clinical implications. *J Investig Allergol Clin Immunol* 17, Supplement 1: 69-75, 2007.
- ³3. Carmona R y otros. In the search for non described olive tree allergens by transcriptome-mining. En: *The European Histamine Research Society 44th Annual Meeting. Inflamm. Res.* 64 (Suppl 1):S11, Springer, 2015.
- ²A4. Batanero E y otros. Olive pollen allergens: an insight into clinical, diagnostic and therapeutic concepts of allergy. En: *Olives and olive oil in health and disease prevention.* 1021-31, Elsevier, USA, 2010.