

Allergia agli alimenti, reazioni crociate e biotecnologie agroalimentari

ROBERTO RONCHETTI, MARIA PIA VILLA

Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliera "S. Andrea", Il Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università "La Sapienza", Roma

L'allergia alimentare non è solo quella di cui si parla nell'articolo di testa di questo numero sulla desensibilizzazione dell'anafilassi. In questo lavoro, molto ricco di apporti dalla letteratura, vengono indicati i limiti dei test diagnostici (compreso quello della prova in doppio cieco), il fenomeno della cross-reazione tra trofo- e pneumo-allergeni, le influenze reciproche, gli effetti dei trattamenti di conservazione (e di modificazione genica) sulle qualità panallergizzanti delle chitinasi e delle proteine dello stress che questi trattamenti inducono. È un capitolo ricco di suggestioni scientifiche.

C'è certamente una forte discrepanza fra quanto il pubblico, i medici generici e gli specialisti in allergologia ritengono vero in tema di allergia alimentare. Studi che usano "challenges" in doppio cieco e controllati con placebo "dimostrano" allergie alimentari o disturbi causati da alimenti in circa l'1% della popolazione, mentre la percentuale di soggetti che attribuisce ai cibi uno o più sintomi da essi sperimentati è del 12-20% circa^{1,2}.

Così ci si è invischiati in definizioni di "allergia alimentare vera" contrapposta a "intolleranza alimentare non allergica" o addirittura a una "avversione verso certi cibi" rappresentata da «sintomi non specifici e non confermati dal challenge in doppio cieco controllato con placebo (DBPCFC)»³. In un *Position Paper* EAACI, pubblicato di recente, una reazione avversa a un alimento dovrebbe essere chiamata *food hypersensitivity*. Quando sia dimostrato un meccanismo immunologico, si dovrebbe parlare di *food allergy*. In quest'ultimo caso, se è dimostrato un ruolo per le IgE, si parla di *IgE-mediated food allergy*, altrimenti il termine da

FOOD ALLERGY, CROSS-REACTIONS AND STORAGE TECHNIQUES

(Medico e Bambino 2004;23:31-37)

Key words

Food allergy, Tropho-allergens, Pneumo-allergens, Cross-reactions, Latex

Summary

Food allergies can be divided into two groups, the first one comprising classic tropho-allergies, which appear during the first year of life or early childhood, and are accompanied by eczema, hives, enteropathy, shock; and the second one affecting older children and adults, which is associated with cross-reactions between tropho-allergens and pneumo-allergens. The latter can be attributed to a large extent to enzymes and proteins - which are not species-specific and which are stimulated by accelerated ripening and storage techniques (chitinase, "plant defence related proteins") - that are responsible for latex allergy, oral-allergic, shock and asthma syndromes, and intestinal troubles. These allergies are not species-specific because the aforementioned enzymes and proteins are common to various plants.

usare è *Non-IgE-mediated food allergy*. In tutti gli altri casi - in precedenza indicati come *food intolerance* - si dovrebbe usare il termine *Non allergic food hypersensitivity*.

Vero è che non possediamo un test semplice e affidabile che possa ricondurre ogni singolo caso in una o nell'altra di queste categorie. Vero è anche che il DBPCFC è un test, oltre che indaginoso, apparentemente poco sensibile: anche nei casi più chiari, con

anamnesi certa e prick test positivi, il DBPCFC risulta negativo nel 50% dei casi. Che il test abbia una sensibilità sufficiente per escludere l'allergia in questi casi (e naturalmente anche in quelli più incerti), sembra improbabile, anzi, ormai si concorda sul fatto che il test vada considerato negativo solo se la tolleranza venga confermata anche "in aperto", con l'assunzione di una quantità sufficiente di cibo durante il giorno.

Un altro aspetto molto confondente,

sul quale ci soffermeremo più a lungo, è dato dalla cross-reattività, per cui l'assunzione di alimenti e/o l'inalazione di pollini cross-reagenti, anche con effetto additivo, potrebbe dar sintomi clinici, vuoi in dieta di eliminazione (nei casi DBPCFC-positivi) vuoi per effetto additivo (nei casi in cui il DBPCFC sia risultato falsamente negativo per un difetto di sensibilità)^{9,10}.

Ho limitato la non facile disamina dell'argomento agli allergeni vegetali.

FORME CLINICHE DI ALLERGIA AI CIBI E REAZIONI CROCIATE FRA ALLERGENI VEGETALI

L'allergia alimentare può essere suddivisa in due forme: la prima è provocata da cibi come il latte di mucca, l'uovo, i legumi che contengono allergeni resistenti alla digestione gastrica e che possono perciò dare sensibilizzazione nel tratto gastrointestinale. Questa allergia è spesso la prima manifestazione di atopìa, colpisce i bambini piccoli (raramente gli adulti), tende a scomparire dopo i primi anni di vita ed è rimpiazzata da altre forme cliniche di atopìa¹¹.

La seconda forma di allergia alimentare, prevalentemente osservata in bambini più grandi o in adulti si associa prevalentemente alla sensibilizzazione ad allergeni inalanti (pollini soprattutto) con cross-reattività tra vari pollini e/o vari alimenti vegetali¹². Questa forma di allergia alimentare è descritta come in forte aumento¹³, ed è per ciò oggetto di marcata attenzione nella letteratura dell'ultimo decennio.

La storia delle cross-reatzioni allergiche inattese comincia nel 1970 con la segnalazione della coincidenza di allergia all'ambrosia e alla banana¹⁷, per proseguire poi con la segnalazione del frequente accoppiamento di allergia a betulla e mela¹⁸, ad artemisia e sedano¹⁹ e a latex-banana-avocado²⁰.

Si era fino a oggi pensato che tali strutture simili fossero correlate filogeneticamente o rappresentassero strutture conservate nel corso di differenti processi evolutivi. Ma, come vedremo, le cose sono un po' differenti.

Sarà comunque opportuno descrivere sinteticamente due delle sindro-

mi meglio conosciute (in verità assai complicate e tutt'altro che definitivamente comprese), per esemplificare la problematica della cross-reattività in termini di pratica clinica.

LA "LATEX FRUITS ALLERGY" E LE CHITINASI

L'allergia mediata da IgE specificamente dirette contro il latex della gomma naturale è una severa forma di malattia professionale per certi addetti al sistema sanitario (2-10%) e per bambini con anomalie congenite (spina bifida, 28-37%) che li pongono in contatto con prodotti di latex nella vita di tutti i giorni. Le particelle sospese nell'atmosfera urbana e provenienti dall'usura delle gomme di automobili possono essere causa dell'aumento di prevalenza della sindrome (attualmente meno dell'1% nella popolazione generale e 3% in bambini afferenti a servizi di allergologia)¹⁶. L'allergia al latex è associata con rilevante frequenza (50-70%) all'allergia alla banana, avocado, castagna, ma anche kiwi, papaia, pesca, albicocca, uva, ananas, frutto della Passione, patata, pomodoro²¹⁻²³.

Anche la secrezione biancastra che emerge da parti vulnerate di *Ficus benjamina* (la più comune pianta verde da appartamento in tutta l'Europa) contiene proteine che, quando la secrezione si essicca, vengono rilasciate nell'aria ambiente e che, se inalate, possono dare sintomi allergici ai soggetti con *latex-fruits syndrome*²⁴.

Questa sindrome è ormai ben documentata in letteratura^{21,25}, ma colpisce il fatto che non c'è nessun rapporto tassonomico fra le specie vegetali coinvolte cosicché era difficile immaginare un epitopo strutturalmente simile in ciascuno di essi. L'attenzione si è allora rivolta a sostanze non "strutturali" delle piante, ma piuttosto "inducibili" in situazioni di stress, che pertanto da una parte non sono presenti costantemente nella pianta e dall'altra hanno una filogenesi largamente trasversale.

L'attenzione si è concentrata dapprima su un allergene del lattice (*Hevea brasiliensis*), denominato Heveina, che è una chitinasi (chitinasi 1), cioè un enzima che attacca la chitina, com-

ponente strutturale di moltissimi funghi e componente della corazzina degli insetti, e che rappresenta dunque un meccanismo di difesa, presente in molte piante^{23,24,26}; poi si è esteso anche ad altre chitinasi, come la chitinasi 2, inducibile con stress (anche solo mediante la maturazione accelerata, o mediante particolari tecniche di conservazione) nella patata, nel pomodoro, nella carota^{13,29}. Circa il 50% dei pazienti presenta sintomi clinici (non infrequentemente shock anafilattico) per almeno due dei cibi che abbiamo elencato³⁰, e tra il 50% e il 90% risulta allergico a due allergeni^{27,28}.

Inoltre una elevatissima percentuale di soggetti con allergia ai vegetali di questa sindrome sono allergici ai pollini: gli studi di *immunoblot inhibition*, e cioè di omologia della sequenza dal punto di vista immunologico, dimostrano altissima coincidenza fra le diverse chitinasi contenute nei pollini e nei vegetali edibili.

LA SINDROME ORALE-ALLERGICA (OAS), LA BET V1 E LE LTPS

La OAS è una sindrome in cui c'è associazione di allergia ai pollini, e ad alimenti. Il polline più spesso in causa è quello della betulla, ma anche dell'artemisia, nocciolo, noce; gli alimenti appartengono alla famiglia delle Rosacee (mele, pere, ciliegie, prugne, albicocche) e alla famiglia delle Apiacee (prezzemolo, patate, carote, zucchine, lattuga, sedano). I pazienti con OAS esibiscono una vasta gamma di sintomi, causati dal diretto contatto del vegetale con la mucosa orale, che vanno dal gonfiore e angioedema delle labbra al prurito e improvvisa disepitelizzazione della mucosa orale, edema della glottide ma anche gastroenterite, diarrea, fino a occasionali reazioni di tipo sistemico, come orticaria, asma, shock.

Oltre il 70% dei soggetti con OAS reagiscono a più di due cibi. Tipico è il fatto che i cibi cotti sono tollerati³¹⁻³³.

All'inizio degli anni Novanta fu riconosciuto che questa associazione dipende dall'omologia di determinanti antigenici, in particolare dell'antigene Bet v 1 contenuto nella mela e nella betulla¹⁸. Questo antigene è, come la chi-

tinasi, una delle proteine che i vegetali elaborano come mezzi di difesa o a scopo funzionale^{13,34}.

Anche gli altri frutti e vegetali coinvolti in questa sindrome furono trovati possedere determinanti con antigeni largamente omologhi al Bet v1 della mela e della betulla. Questi antigeni sono inattivati dopo il passaggio orogastrico: è per questo che i sintomi interessano prevalentemente o esclusivamente la mucosa orale, ed è per questo che si pensa che la sensibilizzazione avvenga per via respiratoria o attraverso la mucosa orale. Così è probabile che la sensibilizzazione verso i frutti e vegetali sia secondaria alla primitiva sensibilizzazione al polline della betulla avvenuta per via inalatoria.

Successivamente, nel Sud Europa, dove la betulla è rara, si è osservata un'ipersensibilità crociata verso la mela, le ciliegie, le pesche, le prugne e le albicocche: qui l'allergene comune è rappresentato da proteine dette *Lipid Transfer Proteins* (LTP), localizzate nella parte esterna degli organi vegetali, che partecipano anch'esse alla difesa della pianta, avendo potente attività antifungina e antibatterica. Queste sostanze possono provocare sensibilizzazione per via orale perché, a differenza delle chitinasi, sono estremamente resistenti e passano tranquillamente i processi digestivi gastro-intestinali^{37,38}.

La LTP dell'orzo è tanto resistente da sopravvivere al processo di fermentazione nella produzione della birra, è responsabile della formazione della schiuma in questa bevanda e può provocare allergia nei soggetti sensibili³⁹.

Anche la frazione proteica che è stata trovata responsabile dei vari episodi di asma epidemico, verificatisi a Barcellona in occasione di operazioni portuali di scarico di partite di semi di soia, ha forti analogie con una proteina LTP⁴⁰.

LE "PLANT DEFENSE RELATED PROTEINS" E GLI ALTRI PAN-ALLERGENI

La ricerca dei pan-allergeni, allergeni che producono IgE eguali o cross-reattive⁴¹⁻⁴³, ha avuto la sua risposta: si tratta, a quanto sembra, di proteine da stress, con funzioni di difesa, comuni a

molte piante e comunque assai simili tra di loro.

Il loro nome generico è *Plant Defense Related Proteins* o *Stress Inducible Plant Proteins* o *Pathogenesis Related Proteins*. La loro conoscenza permette di spiegare la cross-reattività nel campo vegetale e una certa parte dell'allergia ai cibi^{4,13}.

Le *Pathogenesis Related Proteins* (PR-proteins) sono state classificate in 14 gruppi. Sono sostanze che vengono prodotte nel mondo vegetale in risposta a infezioni da parte di patogeni (funghi, batteri, virus) o in seguito a traumi inferti alla pianta o in seguito all'applicazione di sostanze chimiche^{42,44,45}. Ad esempio la famiglia delle PR3 contiene una sequenza "Hevein like" nel suo terminale N, mentre le PR4 sono omologhe alla "Prohevein" nel loro terminale C. Bet v1 e LTP, i più importanti allergeni cross-reattivi nella sindrome OAS, appartengono alle famiglie PR10 e PR14 rispettivamente (Salcedo 1999).

Oltre alle PR, altre sostanze con specifiche attività biologiche in determinate condizioni di attivazione o di conservazione possono svolgere il ruolo di potenti pan-allergeni.

Così le profilline, sostanze che regolano i componenti del citoscheletro delle cellule vegetali, e che danno origine alle reazioni crociate tra vegetali molto lontano tra di loro, come carote, nocciole, pomodori, soia, pera, zucca^{13,41,46}, ma che possono dare cross-reattività ancora più estese, perché ogni cellula eucariota contiene proteine strutturalmente e funzionalmente correlate alle profilline.

Le sostanze di riserva, per lo più proteine (*seed-storage-proteins*), contenute nei semi e nei tuberi, destinate a nutrire la pianta al momento del suo primo sviluppo sotto l'azione delle proteasi (o delle amilasi) endogene, o di altri fattori ambientali, possono liberare subunità¹³ con potenti proprietà antigeniche. È il caso dei 7 antigeni dell'arachide, il più importante responsabile di allergia alimentare negli Stati Uniti, che vanno incontro a modificazioni dopo la loro sintesi o nel corso della conservazione⁴⁷, o dei semi di soia⁴⁸.

Ci sono poi gli enzimi (proteasi e

amilasi), predisposti per mettere a disposizione della pianta i nutrienti al momento opportuno e nello stesso tempo per difenderla da organismi invasori, e gli antienzimi che tengono gli enzimi a freno finché il seme è in condizioni vegetative statiche. È il caso dell'inibitore della tripsina dei semi di soia e delle amilasi dell'orzo che causano l'asma del panettiere¹³.

In sintesi, ci sono molte evidenze che mostrano come gli allergeni cross-reattivi siano sostanze funzionali che i vegetali contengono in funzione delle condizioni che essi hanno incontrato durante la crescita, la maturazione o i processi di conservazione. Vari vegetali possono riprodurre allergeni cross-reattivi di classe identica e allo stesso tempo un singolo vegetale, per esempio un frutto, può esprimere allergeni appartenenti a classi diverse e in quantità variabile. Fattori come i trattamenti chimici, i metalli pesanti, i inquinanti dell'aria, i raggi ultravioletti e le infezioni possono indurre sostanze di difesa e condizioni di conservazione come l'umidità, la temperatura, infezioni da muffe, da germi o da parassiti, possono tutti indurre la comparsa di antigeni nei vegetali, che pertanto sono dal punto di vista allergologico sottoposti a variabilità qualitativa e quantitativa (70-74 di Yagami). È un panorama assai distante dalla semplicità dell'approccio al problema implicito nell'uso del doppio cieco come gold standard nell'allergia alimentare.

LE ALLERGIE ALIMENTARI E LE BIOTECNOLOGIE AGROALIMENTARI

Da almeno tre lustri si sa che, se una pianta transgenica viene indotta ad esprimere alte concentrazioni di chitinasi, la sua resistenza contro i patogeni che contengono chitina nella loro struttura sarà molto aumentata^{49,50}. Naturalmente la ricerca del potenziale dello sfruttamento commerciale di questo campo è in pieno svolgimento^{45,51}.

Si è addirittura ipotizzato di utilizzare microrganismi disseminati nel terreno con capacità di produrre chitinasi per creare uno spazio in cui non possano penetrare nematodi o funghi⁵².

Anche quelle specie di cereali o or-

taggi che sono state “acclimatate” ad essere coltivate in regimi freddi o glaciali utilizzano chitinasi o LTP per sopravvivere^{53,54}.

Altro campo in cui la ricerca biotecnologica sembra promettente è quella di ingegnerizzare piante in grado di produrre inibitori degli enzimi digestivi presenti nell'intestino degli insetti predatori.

Tuttavia la pianta, per non essere essa stessa danneggiata da questi anti-enzimi (che sono efficacissimi contro i predatori coleotteri, di cui esistono, e si spera continuo ad esistere, 40.000 specie), è bene che fabbrichi più anti-amilasi, e magari, contemporaneamente, anche delle chitinasi⁵⁵. Se si considera l'elevato potere antigenico degli enzimi, si comprende facilmente che queste biotecnologie potenzialmente utili per l'agricoltura non sono del tutto esenti da rischi per l'uomo.

Un'altra tecnologia non innocente è quella del controllo della maturazione di derrate ortofrutticole mediante il gas etilene. L'etilene è il prodotto finale di una particolare via metabolica secondaria degli aminoacidi. Ma l'etilene è anche uno stimolatore dell'attività respiratoria delle cellule portandole alla maturazione; di più, l'etilene sembra avere un ruolo centrale direttivo nella vita delle piante, interagendo con altre sostanze (auxine). Sta di fatto che l'applicazione di etilene su partite di frutta o prodotti ortofrutticoli (in particolare mele, banane, pomodori, avocado) al fine di accelerare la maturazione, induce anche la produzione di chitinasi nei vegetali trattati, che sono poi immessi al consumo^{42,56}.

In sintesi, i ripetuti traumatismi (si pensi alla periodica lacerazione della corteccia cui è sottoposto l'albero della gomma produttrice del latex), l'applicazione di fito-ormoni o di altre sostanze chimiche, la lunga conservazione e i metodi praticati per la maturazione o addirittura la selezione genetica di vegetali per ottenere una produzione economicamente più vantaggiosa, sono in grado di indurre nella pianta la produzione di allergeni.

In un recente e “tranquillizzante” articolo (“cibi geneticamente modificati saranno allergizzanti?”⁵⁷) si afferma

che solo pochi vegetali geneticamente modificati sono già stati introdotti in commercio (tra questi pochi peraltro ci sono patate, semi di soia, granoturco), ma che entro pochi anni dozzine di nuovi vegetali che “proteggono se stessi da infezioni e infestazioni” saranno immessi sul mercato.

Si può dire che il modo di produrre resistenza sistemica ai patogeni o ai predatori mediante la produzione facilitata di sostanze di difesa nelle piante è una scienza adulta e giustamente praticata. Ma non si può negare, se quanto si è detto è vero, e comprovato da fatti realmente avvenuti e che continuamente si verificano, che esista un possibile “conflitto di interessi” tra il diritto dell'Industria Agroalimentare che, a livello planetario, ha il dovere di utilizzare le conoscenze scientifiche per alimentare nel modo più efficiente il massimo numero di persone, e la Sanità Pubblica che ha il dovere di controllare che i cibi immessi nel commercio siano sani in generale e in particolare non allergizzanti.

È necessario dunque che due mondi, quello della Scienza Medica e la Biotecnologia Agricola, aprano un colloquio senza reticenze per scoprire, come spesso accade, che, affrontando con etica razionalità un problema, se ne possono cogliere i confini reali e scoprire che molti danni possono essere evitati con una “spesa” modesta.

Se la chitinasi è utile all'agricoltura, ci venga detto in quali cibi essa è contenuta. Poiché è degradabile (per lo più) con il calore, non dovrebbe rappresentare un pericolo per i consumatori di cibi cotti, e coloro che hanno allergia (alle chitinasi) potrebbero evitare di consumare crudi i vegetali e frutti sulla cui etichetta è riportato un alto contenuto di questo enzima, anche quando prodotta da procedure di maturazione accelerata [La tecnologia potrebbe poi certamente praticare procedure di conservazione meno “tecnologiche” o alquanto più costose ma mirate alla produzione di “cibi anallergici” da indirizzare alle persone sensibilizzate].

Alcuni dei “pan-allergeni” sono contenuti nelle parti esterne dei vegetali o frutti (considerata la funzione di difesa

di queste sostanze, è logico che il loro posizionamento strategico debba essere al “confine” tra il frutto e l'esterno, e quindi in corrispondenza della buccia), ma bisogna che questo sia propagandato.

In pratica riteniamo che più che di generiche rassicurazioni di innocuità da parte dell'industria agroalimentare, avremmo bisogno di un'attiva collaborazione con la scienza allergologica al fine di garantire il nutrimento per tutti ed evitare di danneggiare quella parte della popolazione più vulnerabile.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

La variabilità dei contenuti di sostanze cross-reagenti in ciascun vegetale fornisce una interpretazione razionale di osservazioni cliniche fin qui poco comprese: da un lato la sempre maggiore prevalenza/incidenza di intolleranza/allergia ad alimenti vegetali e dall'altro la grande variabilità della sintomatologia nello stesso individuo, anche se egli evita il cibo che gli ha precedentemente causato sintomi e anche se segue una dieta strettamente monotona³².

Un vegetale può essere non tollerato perché contiene “pan-allergeni” vegetali. Inoltre, poiché esiste una forte dipendenza tra la presenza di questi “pan-allergeni” e le condizioni ambientali in cui il singolo vegetale è stato allevato, concimato, trattato, raccolto, conservato e anche indotto artificialmente a maturare, il risultato clinico dell'ingestione del cibo dipende molto dalla sua provenienza. Inoltre, vari cibi cross-reagenti possono sostituire l'azione del cibo ritenuto offendentente, anche quando questo è stato rimosso dalla dieta.

In sintesi, dobbiamo mettere in discussione il concetto che i nostri pazienti sono “allergici a certi cibi”, sostituendolo con l'altro concetto che essi sono allergici a certe sostanze che possono, a varia concentrazione, essere contenute in diversi alimenti.

Certo in futuro il nostro approccio al problema potrebbe essere molto diverso dall'attuale:

□ useremo un pannello di allergeni comprendente le più importanti fra le

MESSAGGI CHIAVE

- Possiamo distinguere due forme di trofo-allergia: quella classica del bambino del primo e dei primi anni di vita (per lo più latte e uovo) con dermatite, shock, orticaria, disturbi gastro-intestinali; e quella delle età successive, con sindrome orale-allergica o disturbi polisistemici.
- Questa seconda forma è legata ad allergeni cross-reagenti presenti in vegetali diversi.
- Questa cross-reattività è in parte dovuta al fatto che proteine di difesa, tra cui le chitinasi, sono comuni a piante di diversa natura.
- Queste proteine sono strumenti di difesa messi in atto dalle piante in situazioni di stress.
- I metodi di maturazione, conservazione e modificazione genica sono un potente stimolo alla produzione di questi pan-allergeni.
- Una migliore conoscenza, un più largo colloquio interdisciplinare e un più saggio controllo potrebbero ridurre le conseguenze possibili sulla salute.

PR-proteins, le "seed storage proteins", amilasi, proteasi, antiamilasi, ecc. invece della lunga serie di estratti vegetali ricavati ciascuno da un alimento?

□ potremo usare questi estratti anche per desensibilizzare i soggetti con allergie alimentari?

□ l'industria imparerà a produrre cibi anallergici eventualmente diversificandosi, rivolgendosi con prodotti sicuri a quella parte (20%?) della popolazione sensibilizzata?

□ impareremo a non conservare a lungo, conservare meglio, esporre al freddo o al caldo o all'umidità i nostri vegetali per renderli meno allergenici?

□ impareremo a prescrivere diete giuste, non empiriche, a chi lamenta disturbi da alimenti?

Nocivo sarebbe ogni dogmatismo, mentre necessaria è la duttilità mentale nell'affrontare la sfida del progresso.

Bibliografia

1. Schafer T, Bohler E, Ruhdorfer S, et al. Epidemiology of food allergy/food intolerance in adults: associations with other manifestations of atopy. *Allergy* 2001;56:1172-9.

2. Niestijl-Jansen J, Kardinaal AFM, Huijbers G, et al. Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population. *J All Clin Immunol* 1994;93:446-56.

3. Bindslev-Jensen C. ABC of allergies *Food Allergy*. *BMJ* 1998; 516: 1299-302. 3a. "Position Paper" EAACI pubblicata in *Allergy* 2001;9:813-24.

4. Sampson A. Use of food-challenge tests in children. *Lancet* 2001;358:1832-3.

5. May C. Objective clinical and laboratory studies of immediate hypersensitivity reaction to food in asthmatic children. *J All Clin Immunol* 1976;58:500-15.

6. Caffarelli C, Petroccione T. False-negative food challenges in children with suspected food allergy. *Lancet* 2001;1:358:1871-2.

7. Jones SM, Mangolfi CF, Cooke SK, et al. Immunologic cross reactivity among cereals grains and grasses in children with food hypersensitivity. *J All Clin Immunol* 1995;96:341-51.

8. Rodriguez J, Crespo JF, Lopez-Rubio A, et al. Clinical cross reactivity among foods of the *Rosaceae* family. *J All Clin Immunol* 2000; 106:183-9.

9. Hill DJ, Hosking CS, Heine RG. Clinical spectrum of food allergy in children in Australia and South-East Asia: identification and targets for treatment. *Ann Med* 1999;31:272-81.

10. Ishida T, Murai K, Yasuda T, et al. Oral allergy syndrome in patients with Japanese cedar pollinosis. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiko* 2000 Mar;103(3):199-205.

11. Host A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first three years of life: clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy* 1990;45:587-96.

12. Bircher AJ, Van Melle G, Haller E, et al. IgE to food allergens are highly prevalent in patients allergic to pollens, with and without symptoms of food allergy. *Clin Exp Allergy* 1994;24:367-74.

13. Breiteneder H, Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J All Clin Immunol* 2000;106: 27-36.

14. Cambra O, Berrens L. Monoclonal antibodies against *Dermatophagoides group* I allergens as pseudo-cystatins blocking the catalytic site of cysteine proteinase. *Immunol Lett* 1996;50:173-7.

15. Daschner A, Crepe JF, Pascual CY. Specific IgE to recombinant vegetal panallergen (rBet v 2) and fruit allergy in pollinic patients. *Allergy* 1998;53:614-8.

16. Eseverri JL, Botey J, Cozzo M, et al. Prevalence of allergy to latex in the pediatric population. *Allergol Immunopathol* 1999;27:133-40.

17. Anderson LBJ, Dreyeuss EM, Logan J, et al. Melon and banana sensitivity coincident with ragweed pollinosis. *J Allergy* 1970;45:310-9.

18. Hannuksela M, Laihti A. Immediate reactions to fruits and vegetables. *Contact Dermatitis* 1977;3:79-84.

19. Kremser M, Lindemayr W. Celery allergy (celery contact urticaria syndrome) and relation to allergies to other plant antigens. *Wien*

Klim Wochenschr 1983;95:838-43.

20. M'raih L, Charpin D, Pons A, et al. Cross-reactivity between latex and banana. *J All Clin Immunol* 1991;87:129-30.

21. Reche M, Pascaul CY, Vicente J, et al. Tomato allergy in children and young adults: cross-reactivity with latex and potato. *Allergy* 2001;56:1197-201.

22. Sanchez-Monge R, Blanco C, Diaz-Perales A, et al. Isolation and characterizations of major banana allergens: identification as fruit class I chitinases. *Clin Exp Allergy* 1999;29: 673-80.

23. Blanco C, Diaz-Perales A, Collada C, et al. Class I chitinases as potential panallergens involved in the latex-fruit syndrome. *J All Clin Immunol* 1999;103:507-13.

24. Chen Z, Düser M, Flagge A, et al. Identification and characterization of cross-reactive natural rubber latex and *Ficus benjamina* allergens. *Int Arch All Immunol* 2000;123:291-8.

25. Yagami T, Sato M, Nakamura A, Komiya T, et al. Plant defense - related enzymes as latex antigens. *J All Clin Immunol* 1998;101: 379-85.

26. Turjanmaa K, Alenius H, Mäkinen-Kiljunen S, Reunala T, Palosuo T. Natural rubber latex allergy. *Allergy* 1996;51:593-602.

27. Posch A, Wheeler CH, Chen Z, et al. Class I endochitinase containing a hevein domain is the causative allergen in latex-associated avocado allergy. *Clin Exp Allergy* 1999;29:667-72.

28. Mikkola JH, Alenius H, Kalkkinen N, et al. Hevein-like protein domains as a possible cause for allergen cross-reactivity between latex and banana. *J All Clin Immunol* 1998;102: 1005-12.

29. Clendenne SK, May GD. Differential gene expression in ripening banana fruit. *Plant Physiol* 1997;115:463-9.

30. Blanco C, Carrillo T, Castillo R, et al. Latex allergy features and crossreactivity with fruits. *Ann Allergy* 1994;73:903-14.

31. Ortolani C, Spano M, Pastorello E, et al. The oral allergy syndrome. *Ann Allergy* 1988; 61:47-52.

32. Sicherer SH. Clinical implications of allergy and clinical immunol. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:881-90.

33. Ballmer-Weber BK, Hoffmann A, Wüthrich B, et al. Influence of food processing on the allergenicity of celery: DBPCFC with celery spice and cooked in patients with celery allergy. *Allergy* 2000;57:228-35.

35. Pastorello EA, Prevettoni V, Farioli L, et al. Clinical role of a lipid transfer protein that acts as a new apple-specific allergen. *J All Clin Immunol* 1999;104:1099-106.

36. Sanchez-Monge R, Blanco C, Diaz-Perales A, et al. Isolation and characterization of major banana allergens: identification as fruit class I chitinases. *Clin Exp Allergy* 1999;29:673-80.

37. Pastorello EA, D'Ambrosio FP, Pravattoni V, et al. Evidence for a lipid transfer protein as the major allergen of apricot. *J All Clin Immunol* 2000;105:371-77.

38. Pastorello EA, Pravattoni V, Farioli L, et al. Hypersensitivity to mugwort (*Artemisia vulgaris*) in patients with peach allergy is due to a common lipid transfer protein allergen and is

- often without clinical expression. *J All Clin Immunol* 2002;110:310-17.
39. Curioni A, Santucci B, Cristaudo A, et al. Urticaria from beer: an immediate hypersensitivity reaction due to a 10-kDa protein derived from barley. *Clin Exp Allergy* 1999;29:407-13.
40. Gonzales R, Varela J, Carrera J, Polo F. Soybean hydrophobic protein and soybean hull allergy. *Lancet* 1995;346:48-9.
41. Valenta R, Duchene M, Ebner C, et al. Profilins constitute a novel family of functional plant pan-allergens. *J Exp Med* 1992;175:377-85.
42. Sanchez-Monge R, Blanco C, Diaz Perales A, et al. Class I chitinases, the panallergens responsible for the latex-fruit syndrome, are induced by ethylene treatment and inactivated by heating. *J All Clin Immunol* 2000;106:190-5.
43. Karamloo F, Wangorsch A, Kasahara H, et al. Phenylcoumaran benzylic ether and isoflavonoid reductases are a new class of cross-reactive allergens in birch pollen, fruits and vegetables. *Eur J Biochem* 2001;268:5310-20.
44. Vieths S, Scheurer S, Ballmer-Weber B. Current understanding of cross-reactivity of food allergens and pollen. *Ann NY Acad Sci* 2002;964:47-68.
45. Guiderdoni E, Cordero MJ, Vignols F, et al. Inducibility by pathogen attack and development regulation of the rice Ltp1 gene. *Plant Mol Biol* 2002;49:683-99.
46. Reindl J, Rihs HP, Scheurer S, et al. IgE reactivity to profiling in pollen-sensitized subjects with adverse reactions to banana and pineapple. *Int Arch All Immunol* 2002;128:105-14.
47. Kleber-Janke T, Cramer R, Appenzeller U, et al. Selective cloning of peanut allergens, including porfalin and 2S albumins, by phage display technology. *Int Arch All Immunol* 1999;119:265-74.
48. Ogawa T, Bando N, Tsuji H, et al. Alpha-subunit of beta-conglycinin, an allergenic protein recognized by IgE antibodies of soybean-sensitive patients with atopic dermatitis. *Biosci Biotechnol Biochem* 1995;59:831-3.
49. Collinge DB, Kragh KM, Mikkelsen JD, et al. Plant chitinases. *Plant J* 1993;3:31-40.
50. Grison R, Grezes-Besset B, Schneider M, et al. Field tolerance to fungal pathogens of *Brassica napus* constitutively expressing a chimeric chitinase gene. *Nat Biotechnol* 1996;4:643-6.
51. Heil M, Bostock RM. Induced systemic resistance (ISR) against pathogens in the context of induced plant defences. *Ann Bot (London)* 2002;89:503-12.
52. O'Riordain G, Radauer K, Hoffmann-Sommergruber H, et al. Cloning and molecular characterization of the *Hevea brasiliensis* allergen Hevb11, a class I chitinase. *Clin Exp Allergy* 2002;32:455-62.
53. Yeh S, Moffatt BA, Griffith M, et al. Chitinase genes responsive to cold encode antifreeze proteins in winter cereals. *Plant Physiol* 2000;124:1251-64.
54. Hinch DK. Cryoprotectin: a plant lipid-transfer protein homologue that stabilizes membranes during freezing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2002;357:909-16.
55. Franco OL, Rigden DJ, Melo FR, et al. Plant alpha-amylase inhibitors and their interaction with insect alpha-amylases. *Eur J Biochem* 2002;269:397-412.
56. Watanabe A, Nong VH, Zhang D, et al. Molecular cloning and ethylene-inducible expression of chib1 chitinase from soybean (*Glycine max* L.Merr.). *Biosci Biotechnol Biochem* 1999;63:251-6.
57. Taylor L, Hefle S. Will genetically modified foods be allergenic? *J All Clin Immunol* 2001;107:765-71.
-