

## Hevea brasiliensis como fuente alérgica: revisión bibliográfica

### Hevea brasiliensis as a allergenic source: A literature review.

Camila Lopez,<sup>1</sup> Franklin Manotas,<sup>1</sup> Andres Sánchez,<sup>2,3</sup> Emiro Buendía,<sup>4,5,7</sup> Jorge Mario Sánchez,<sup>3</sup> Marlon Muñera,<sup>2,5</sup> Juan Ricardo Urrego<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Corporación Universitaria Rafael Nuñez, Cartagena, Colombia.

<sup>2</sup> Grupo de Investigación en Medicina (GINUMED), Corporación Universitaria Rafael Nuñez, Cartagena, Colombia.

<sup>3</sup> Grupo de Clínica y Alergia experimental (GACE), IPS Universitaria, Universidad de Antioquia, Medellín.

<sup>4</sup> Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Colombia.

<sup>5</sup> Grupo de Investigaciones Clínicas y Biomédicas, Universidad de Cartagena, Colombia.

<sup>6</sup> Grupo de Investigación en Tecnología cosmética y de Alimentos, Universidad de Cartagena, Colombia.

<sup>7</sup> Departamento de Medicina Interna, Hospital Serena del Mar, Cartagena, Colombia.

#### Correspondencia

Marlon Muñera  
marmunera@gmail.com

**Recibido:** 19-02-2023

**Aceptado:** 19-05-2023

**Publicado:** 21-08-2023

**DOI:** 10.29262/ram.v70i3.1236

#### Resumen

La planta *Hevea brasiliensis* se utiliza ampliamente en la industria como fuente de extracción de caucho, un elemento empleado en diversas áreas comerciales y médicas. Los estudios inmunológicos de esta especie indican que es una fuente alérgica importante, que puede provocar sensibilización y alergia. Se han identificado diferentes componentes alérgicos de esta planta, con diversas propiedades inmunitarias y bioquímicas, y estudiado más de diez tipos diferentes de alérgenos, cada uno con distinta capacidad de inducir síntomas alérgicos. En esta revisión informamos los avances actuales en el estudio de *Hevea brasiliensis*.

**Palabras clave:** *Hevea brasiliensis*; alergia; alérgeno, propiedades inmunitarias; sensibilización.

#### Abstract

*Hevea brasiliensis*, a plant species used extensively for rubber extraction, is a common allergenic source that can cause sensitization and allergic reactions. Recent immunological studies have characterized various allergenic components of *Hevea brasiliensis* that possess diverse immune and biochemical properties. Over ten types of allergens have been identified, each with varying capacities to induce allergic symptoms. This review presents the current advances in the study of this allergenic source.

**Key words:** *Hevea brasiliensis*; Allergy; Allergen; Immune properties; Sensitization.

## ANTECEDENTES

La especie *Hevea brasiliensis*, también conocida como árbol de caucho, muestra una amplia distribución a nivel mundial, presente en más de 40 países. Se explota como fuente de obtención de caucho, a partir del que se deriva una industria de vasta función, porque los productos generados con esta materia prima son ampliamente usados en diferentes sectores.<sup>1</sup> Uno de los campos que más demandan el uso de productos de caucho es el biomédico, donde sus aplicaciones van desde los guantes quirúrgicos hasta el diseño de dispositivos médicos, lo que genera una gran exposición a este tipo de biomateriales.<sup>2</sup> Su uso se ha relacionado con enfermedades alérgicas al látex, compuesto utilizado considerablemente en diferentes tipos de industria.<sup>3</sup>

La alergia es la respuesta inmunológica caracterizada por la producción de anticuerpos IgE a nivel humoral, y en cuya respuesta celular participan activamente linfocitos Th2, productores de citocinas tipo IL-4, IL-5 e IL-13 que potencian el cambio de isotipo de IgM a IgE en los linfocitos B. Incluso la IL-5 participa en la activación y supervivencia de los basófilos, células clave en la generación de los síntomas alérgicos en la etapa temprana de la respuesta alérgica.<sup>4</sup>

En pacientes con alergia al látex, las manifestaciones clínicas varían de urticaria y dermatitis de contacto hasta anafilaxia. Y pueden ser mediadas por reacciones tipo I inmediatas y tipo IV tardías.<sup>5</sup> Se han documentado también síntomas respiratorios: rinitis, asma y conjuntivitis, sobre todo luego de la absorción por vía cutánea en escenarios laborales.<sup>6</sup>

Los alérgenos de esta fuente biológica son de diferentes tipos, con propiedades bioquímicas variables, entre los que se encuentran: factores de elongación o glucosidasas, y las conocidas patatinas.<sup>3</sup> Algunos de estos alérgenos se han caracterizado mediante bibliotecas de ADNc o análisis de proteoma completo combinado con serología.

## METODOLOGÍA

Se llevó a cabo la búsqueda bibliográfica de artículos en PubMed, en donde se incluyeron los términos Mesh: "Alérgenos *Hevea brasiliensis*", "Alergia IgE", y artículos con repercusión clínica y temas relacionados con pro-

teómica. En la ventana de búsqueda se procuró cubrir toda la evolución del estado del arte. La búsqueda inicial arrojó 100 artículos, pero al final se utilizaron 70.

## Aspectos clínicos de la alergia al látex

Desde 1970 se han reportado las reacciones alérgicas al látex de caucho natural, pero en las últimas décadas se han convertido en un problema importante de salud pública.<sup>7</sup> La alergia mediada por IgE a las proteínas del látex, a pesar de la baja prevalencia en la población general (0.3% en adultos y 0.7% en la población pediátrica),<sup>8,9</sup> es más frecuente en algunas ocupaciones con alto riesgo de exposición y sensibilización: trabajadores de la salud y otros oficios: peluqueros, manipuladores de alimentos, limpiadores y trabajadores de la construcción.<sup>7,10</sup> Asimismo, la sensibilización y alergia al látex es mayor en los niños con espina bífida y mielomeningocele, con una prevalencia del 20 al 65%. Esta relación sobreviene por los múltiples procedimientos quirúrgicos, terapéuticos y de diagnóstico a los que se someten los pacientes, generando que la exposición repetida de la mucosa a las proteínas del látex represente un factor de riesgo para sufrir alergia.<sup>11,12</sup>

Desde el punto de vista inmunológico, el término "alergia al látex" se refiere a la reacción de hipersensibilidad inmediata tipo I mediada por IgE específica, pero en ocasiones también puede estar mediada por hipersensibilidad tipo IV, como sucede en pacientes con dermatitis de contacto, al exponerse a los guantes de látex.<sup>11,12</sup> En este sentido, de acuerdo con la vía de exposición y el tipo de contacto con el látex, así serán las manifestaciones clínicas, que pueden variar desde urticaria local hasta angioedema extenso y anafilaxia potencialmente mortal.<sup>13</sup> La exposición a los antígenos del látex puede ser por vía cutánea, respiratoria, parenteral o mediante las mucosas (estas últimas representan las de mayor riesgo de anafilaxia). Cabe destacar que el aerosol de polvo, luego de colocarse y quitarse los guantes, genera síntomas alérgicos (asma y rinoconjuntivitis), con absorción importante a través de las vías respiratorias.<sup>13</sup>

Después de la exposición, las reacciones comunes a los productos de látex (guantes) consisten en dermatitis de contacto irritativa, definida por la inflamación causada por la oclusión del guante mismo o por irrita-

ción mecánica de la piel, que a menudo se manifiesta con parches secos, costrosos y fisurados en las áreas expuestas al guante.<sup>11</sup> Otra enfermedad con síntomas similares es la dermatitis de contacto alérgica, que se produce por la inflamación de la piel causada por el contacto con alérgenos en una persona con hipersensibilidad a los componentes.<sup>11</sup> Otras manifestaciones y enfermedades derivadas del contacto con el látex son: prurito, ardor, escozor local, urticaria de contacto, urticaria generalizada, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, angioedema, asma bronquial y anafilaxia.<sup>9</sup> Entre los mecanismos alérgicos, las reacciones mediadas por IgE son las más frecuentes, por lo que la atopia, definida por la producción de anticuerpos IgE contra uno o más alérgenos ambientales, es común entre los pacientes alérgicos al látex, y representa el principal factor de riesgo para la sensibilidad al látex de caucho natural.<sup>9</sup> Incluso la alergia al látex es cuatro veces más frecuente en pacientes atópicos *versus* no atópicos.

De igual manera, las proteínas implicadas en las reacciones alérgicas al látex de caucho natural tienen reactividad cruzada con otras proteínas encontradas en diversos alimentos, lo que explica por qué los pacientes con alergia al látex pueden tener una alta frecuencia de alergia alimentaria.<sup>8</sup> Debido a esta asociación, se ha señalado el síndrome látex-fruta como una relación clínica entre la sensibilización a alérgenos de *Hevea brasiliensis*, que puede causar síntomas asociados con la sensibilización a alérgenos de algunas frutas, por ejemplo: el kiwi, el plátano, frutos secos, entre otros.<sup>8</sup> Asimismo, los pacientes alérgicos al látex de caucho natural pueden tener, también, alergia al polen (ambrosía y hierba), debido a la profilina y su reacción cruzada con el látex.<sup>8</sup> Por tal motivo, recientemente esa homología de proteínas en el moho y el látex se ha nombrado síndrome látex-moho.

Respecto al diagnóstico, debe incluir la elaboración de una buena historia clínica, incluidos los mediante la identificación de antecedentes y profesión, pruebas de punción cutánea (SPT), ensayo IgE específico al látex (sIgE) y pruebas de provocación (nasal, conjuntival, bronquial, intravaginal, sublingual y cutánea).<sup>7,11,12</sup> En cuanto a las pruebas de provocación, existen varios protocolos, pero básicamente consisten en exponer al paciente al látex en condiciones controladas y evaluar la reproducibilidad de los síntomas.<sup>8</sup> Debe considerarse que puede haber falsos positivos en las pruebas que evalúan la IgE al látex, en sujetos sin síntomas luego de la exposición. En estos casos puede deberse a una reacción cruzada.<sup>13</sup>

El tratamiento principal en pacientes sensibilizados al látex consiste en evitar la exposición a productos que lo contengan, como guantes, preservativos, globos, etc.<sup>7</sup> Sin embargo, en los casos cuya profesión requiere el uso obligatorio de alguno de estos productos se recomienda buscar guantes de otro tipo de material, como polivinilo o polinitrilo. La inmunoterapia con alérgenos específicos se ha propuesto en los últimos años;<sup>2,7,14</sup> sin embargo, existe preocupación respecto a la seguridad y eficacia.<sup>7,10</sup>

## Alérgenos caracterizados de *Hevea brasiliensis*

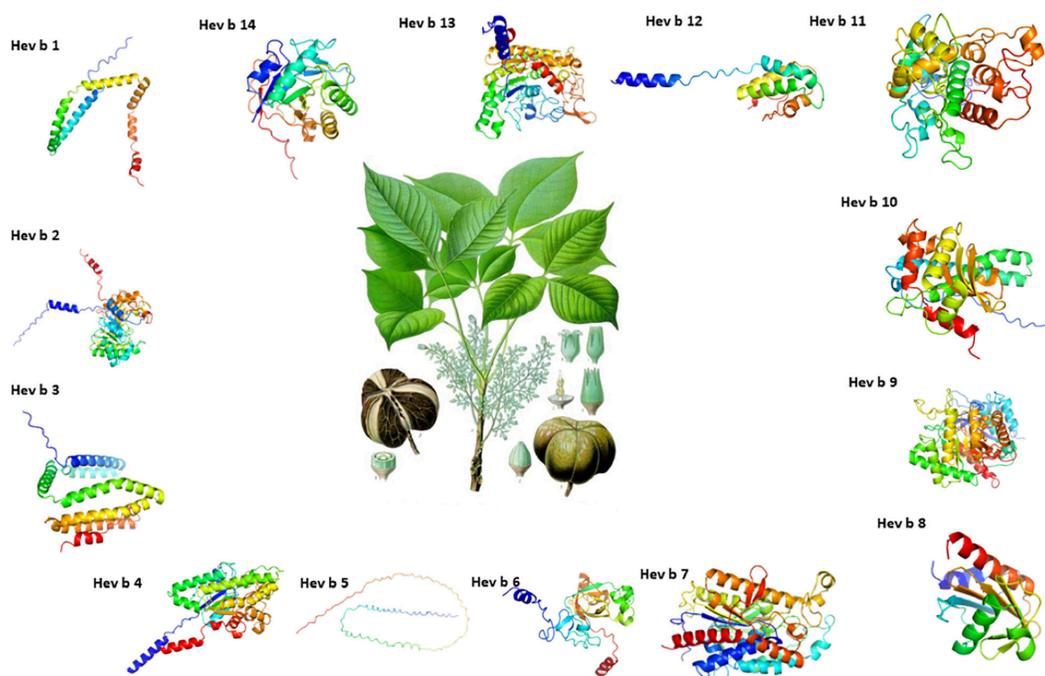
### Hev b 1

*Hev b 3* y *Hev b 1* son los principales alérgenos de *Hevea brasiliensis* y suelen asociarse con alergia al látex. La exposición a este tipo de alérgeno se origina por inhalación y por contacto, porque se encuentra distribuido ampliamente en productos que contienen látex y entran en contacto con los humanos por estas vías.<sup>15,16</sup> A nivel bioquímico, es un factor de elongación

**Cuadro 1.** Moléculas con potencial alergénico sugerido y reportadas en la base de datos *Allergome*

Nombre	Función bioquímica	Peso molecular (Da)	Cadena de aminoácidos	Estructura proteica 3D
<i>Hev b CitBp</i>	Proteína de unión a citrato	27,183	238	13 cadenas beta, 1 cadena alfa
<i>Hev b CyP</i>	Rotamasas	17,994	172	8 cadenas betas, 2 cadenas alfa y 1 giro alfa
<i>Hev b HSP80</i>	Proteína de choque térmico 80	80,145	698	19 cadenas beta, 19 cadenas alfa
<i>Hev b SPI</i>	Inhibidor de la serina proteasa	7,547	70	2 cadenas beta, 1 cadena alfa y 1 giro alfa
<i>Hev b Trx</i>	Oxidorreductasas	13,850	125	4 cadenas alfa, 5 cadenas beta





**Figura 1.** Estructuras de alérgenos caracterizados en *H. brasiliensis*.

del caucho,<sup>17</sup> con peso molecular de 14-15 kDa, y la reactividad IgE se concentra en tres epítomos lineales ubicados en los residuos 1-55, 60-75 y 85-110.<sup>18</sup> El mapeo mediante el uso de anticuerpos monoclonales y péptidos superpuestos confirmó que entre las regiones 1-55 se localiza un epítopo.<sup>19</sup> Adicionalmente, los ensayos de inhibición indican que *Hev b 1* y *Hev b 3* comparten epítomos, porque *Hev b 3* inhibió en un 80% la unión de IgE a *Hev b 1* en fase sólida,<sup>18,20</sup> de hecho, ambos alérgenos muestran un 47% de identidad.<sup>20</sup>

Las pruebas de liberación de histamina indican que *Hev b 1* tiene alta alergenicidad, con activación del 93% de los basófilos de pacientes sensibilizados a este alérgeno.<sup>21,22</sup> Los estudios sugieren que *Hev b 1* funciona como el principal sensibilizador del látex en pacientes con espina bífida y en los trabajadores de la salud, con una reactividad IgE hacia *Hev b 1* del 81% en los primeros y 52% en los segundos.<sup>21</sup> En la población taiwanesa, *Hev b 1* es el principal alérgeno, con una frecuencia de reactividad del 85%.<sup>23</sup> También se ha encontrado que la forma recombinante de este alérgeno preserva propiedades similares a su equiva-

lente nativo cuando se expresa en sistemas procariotas, lo que sugiere que su forma recombinante es útil en estudios y aplicaciones futuras en inmunoterapia.<sup>22</sup> Los ensayos para su aplicación en modelos murinos indican que la forma recombinante (r*Hev b 1*) induce tolerancia a la alergia a *Hevea brasiliensis*; esta respuesta se caracterizó por una fuerte inducción de IL-10 y TGF- $\beta$ , lo que condujo a una elevada supresión de linfocitos productores de IL-4 e IL-5.<sup>24</sup>

### **Hev b 2**

Este alérgeno puede encontrarse en las siguientes fuentes: caucho de Pará, *Euphorbiaceae*, *Hevea brasiliensis*, látex y *Siphonia brasiliensis*. Tiene una longitud de 321 aminoácidos, peso molecular de aproximadamente 35 kDa y se ha descrito para la isoforma *Hev b 2.0101*. La estructura tridimensional está conformada por 5 hebras beta, con actividad biológica tipo glucanasa, que consiste en la hidrólisis de enlaces (1,3)-beta-D-glucosídicos en (1-3)-beta-D-glucanos. Además, interviene en procesos biológicos relacionados con los carbohidratos y tiene función de proteína relacio-

nada con la defensa de las plantas. Se han encontrado proteínas similares de *Hevea brasiliensis* con 50, 90, incluso 100% de homología. La  $\beta$ -1,3-glucanasa coexiste en dos isoenzimas básicas diferencialmente N-glicosiladas. Las isoformas I y II contienen 20 y 6% de carbohidratos, respectivamente. La isoforma I incluye residuos de N-acetilglucosamina (GlcNAc), N-acetilgalactosamina (GalNAc), fucosa (Fuc) y galactosa (Gal) como sacáridos principales. La isoforma II comprende N-acetilglucosamina, fucosa, manosa (Man) y xilosa (Xyl). Los estudios recientes demuestran que los alérgenos con N-glicanos complejos, que contienen L-Fuc( $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 3), D-Xyl( $\beta$ 1 $\rightarrow$ 2) y Gal( $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 3), son reconocidos por anticuerpos IgE. La glicosilación tiene participación importante en la respuesta alérgica, puesto que el *Hev b 2* glicosilado mostró mayor activación de basófilos en ensayos *in vitro*, además de que los carbohidratos en la superficie de *Hev b 2* constituyen un importante epítipo que es reconocido por anticuerpos IgE en el suero de pacientes alérgicos a látex y pueden ser los responsables de la reactividad cruzada con otras fuentes (vegetales y veneno de algunos insectos).<sup>25,26</sup> De hecho, se ha descrito reactividad cruzada con frutas como: plátano, aguacate, castaña y kiwi. Otros estudios han demostrado la asociación entre alergia al látex y el alérgeno *Hev b 2*, por ejemplo, de 15 pacientes alérgicos al látex, 6 (40%) reaccionaron con *Hev b 2* purificado en ensayos de immunoblotting y ELISA, con reconocimiento de las isoformas I y II glicosiladas, pero no a la isoforma III no glicosilada,<sup>27,28</sup> lo que sugiere un papel importante de glicosilación en sus propiedades alergénicas. Otro estudio encontró baja prevalencia de reactividad IgE a proteínas altamente purificadas de *Hev b 2*, con reactividad IgE del 15, 5 y 11% en la población finlandesa, española y latinoamericana alérgica al látex, respectivamente; por tanto, *Hev b 2* no parece ser un alérgeno importante del látex en estas poblaciones.<sup>29</sup>

### Hev b 3

Es un alérgeno, cuyos nombres comunes son: A3314 y K217, proteína de partículas pequeñas de caucho, con isoforma *Hev b 3.0101* y función biológica de tipo proteínas de partículas de caucho pequeñas. Se encuentra en fuentes similares a *Hev b 2*. Posee una longitud de 204 aminoácidos, peso molecular de 22 kDa y estructura tridimensional formada por cinco hebras beta.

Es un alérgeno con similitud en su secuencia de hasta un 47% con *Hev b 1*. Incluso puede considerarse como reactivo *in vitro*, adecuado para establecer el diagnóstico de alergia al látex. En pacientes con espina bífida se encontró que *Hev b 3* natural tuvo reactividad IgE del 79% en niños alérgicos al látex. Adicionalmente, estos sueros fueron capaces de unir el *Hev b 1*,<sup>20,30</sup> lo que sugiere que ambos componentes pueden utilizarse para diagnosticar la alergia al látex en esta población.<sup>31</sup> En otro estudio se encontró que *Hev b 3* fue identificado mediante IgE-ELISA por 10 de 31 (32%).

### Hev b 4

El complejo alergénico de látex de caucho natural *Hev b 4* consiste en una glucosidasa cianogénica y un homólogo de lecitinasa, por lo que constituye un glicoalérgeno multivalente.<sup>32-34</sup> Fue descrito por primera vez como parte de las estructuras microhelicoidales dentro de los lutoides del caucho natural.<sup>33</sup> En estudios de electroforesis en gel de SDS-poliacrilamida (SDS PAGE), *Hev b 4* se distingue a 53-55 kDa junto con un componente menor de 57 kDa identificado como una glucosidasa cianogénica. Aunque la proteína principal de *Hev b 4* carece de información completa de su secuencia de aminoácidos y ADN complementario, se sabe que la secuencia de nucleótidos del homólogo de lecitinasa muestra similitud con las proteínas asociadas con mirosinasa y lipasas GDSL.<sup>33</sup> Otro aspecto notable es que la secuencia de aminoácidos mediante análisis bioinformático muestra ocho sitios potenciales de N-glicosilación y dos potenciales de O-glicosilación, que parecen tener importancia bioquímica en la sensibilización.<sup>35</sup> Asimismo, el tratamiento con ácido trifluorometanosulfónico (TFMS) disminuyó el peso molecular del alérgeno a 40 kDa, y hasta el momento posee una isoforma (*Hev b 4.0101*), cuya estructura proteica 3D consta de 10 hélices alfa y 4 hebras beta.<sup>35</sup> Respecto a la reactividad IgE, se encontró que la glicosilación del homólogo de lecitinasa estaba fuertemente asociada en el reconocimiento del alérgeno por parte de la IgE de pacientes alérgicos al látex, por lo que la fracción de glicano sugiere que los epítopos de unión con IgE del homólogo residen, principalmente, en su porción carbohidrato.<sup>34</sup> Sunderasan y colaboradores confirmaron lo anterior al describir que el principal componente de la unión con IgE de *Hev b 4* se encuentra en el homólogo de lecitinasas, pues mediante inmunotransferencia western IgE fue

reconocido por 8 de los 18 sueros del estudio, mientras que el componente glucosidasa reaccionó en solo 2 pacientes.<sup>33</sup> El estudio de Bernstein y su grupo mostró que las pruebas cutáneas realizadas con *Hev b 4* en 67 trabajadores de la salud, alérgicos al látex, tuvieron una sensibilidad del 39%, demostrando también que la combinación de *Hev b 2, 3, 4, 5 y 13* reunió la cantidad máxima de pacientes con resultados positivos en la prueba de punción cutánea.<sup>36</sup>

### Hev b 5

Con una prevalencia informada de reactividad IgE del 52 al 92% entre los trabajadores de la salud alérgicos al látex, este es un alérgeno importante del látex.<sup>37</sup> *Hev b 5* es una proteína ácida identificada en la proteína de látex amoniacal (AL, por sus siglas en inglés), la proteína de látex no amoniacal (NAL, por sus siglas en inglés) y los guantes de caucho no estériles, de la que se conoce hasta el momento una isoforma (*Hev b 5.0101*).<sup>37</sup> Bioquímicamente se desconoce su función; sin embargo, tiene propiedades únicas, debido al alto contenido de residuos de ácido glutámico (30%) y prolina (15%), además de residuos de alanina y treonina.<sup>37,38</sup> Aunque tiene un peso molecular de 16 kDa, se ha reportado que tiene discrepancias, según el método empleado, como en los geles SDS-PAGE, en donde tiene una migración de hasta 36 kDa aproximadamente.<sup>37</sup> Con una cadena de 151 aminoácidos, se ha reportado que este alérgeno tiene alto grado de homología con otra proteína ácida identificada en el kiwi (*Actinidia deliciosa*), de hasta 47% de identidad de secuencia, lo que explica la alta frecuencia de hipersensibilidad a la fruta en pacientes alérgicos al látex.<sup>38</sup> Otras secuencias con homología significativa son la proteína de punta de estolón de la papa (38%), la proteína L triplete de neurofilamento de cerdo (36%) y el sustrato de quinasa C con alto contenido de alanina miristoilada de rata (35%).<sup>39</sup>

Mediante el análisis SPOT, con sustitución de alanina para identificar aminoácidos críticos en la unión de IgE, se identificaron 11 epítomos (5.1-5.11) en *Hev b 5*, de los que los epítomos 5.4 y 5.7 tenían reactividad cruzada, convirtiendo a esta proteína en un alérgeno multivalente.<sup>37</sup> Asimismo, el análisis SPOT con sueros individuales demostró que los epítomos 5.4, 5.7 y 5.8 son inmunodominantes, por ser más reactivos.<sup>37</sup> Beezhold y colaboradores, mediante la producción de una proteína *Hev b 5* hipoalérgica (con actividad de

unión a IgE significativamente reducida), demostraron que es necesario cambiar mínimo 3 epítomos inmunodominantes para reducir 100 veces la unión IgE, y se requirió cambiar al menos 8 epítomos, especialmente los de reactividad cruzada, para maximizar la reducción en la unión.<sup>37</sup> Esto supone que se requiere la mutación de una combinación de epítomos para lograr la inhibición, convirtiendo a esta proteína en un potencial candidato para un reactivo de inmunoterapia.<sup>37</sup> Además, se observó la capacidad de activación de basófilos de pacientes sensibilizados mediante un ensayo de liberación de histamina, induciendo la liberación de la misma dependiente de la dosis.<sup>38</sup> Adicionalmente, un estudio de epítomos de células T humanas de *Hev b 5* en 6 trabajadores de la salud alérgicos al látex demostró que este alérgeno indujo la proliferación de células T en 5 de los 6 pacientes y, además, estimuló respuestas Th2 por la secreción sustancial de IL-5, IL-13, IL-12, TNF, y una mínima cantidad de IFN- $\gamma$ .<sup>40</sup> Igualmente, 4 (29%) de 14 pacientes alérgicos al látex de caucho natural tuvieron reacciones positivas en la prueba cutánea y anticuerpos IgE específicos a *Hev b 5*, así como mayor expresión de citoquinas proinflamatorias y quimiocinas CCL3, CCL4 y CCL20, contribuyendo a la patología de la alergia.<sup>41</sup>

### Hev b 6

Desde el punto de vista bioquímico, se reconoce a este alérgeno como una proteína de unión a quitina conformada por 204 aminoácidos, con peso molecular de 21,869 kDa, cuya estructura proteica 3D consta de 6 hebras beta y 2 hélices alfa. Hasta la fecha se conocen 4 isoformas (*Hev b 6.01, Hev b 6.02, Hev b 6.0202, Hev b 6.03*). Es uno de los principales alérgenos en los trabajadores de la salud sensibilizados ocupacionalmente por los guantes de látex, sobre todo la isoforma *Hev b 6.02*.<sup>42</sup> Lehto y sus coautores informaron que 12 (86%) de 14 pacientes mostraron reactividad IgE a *Hev b 6.01*, induciendo la producción del factor de necrosis tumoral, interleucina-13, interleucina-12p40 e interleucina-10, regulando a la baja el factor de crecimiento transformante beta.<sup>42</sup> Asimismo, este alérgeno provoca la expresión significativa del ARNm de IL-13 de la citoquina T-helper tipo 2 (Th2) y la expresión del ARNm de la quimiocina CCL17.<sup>42</sup>

*Hev b 6* se caracteriza por su estabilidad térmica, con resistencia en los procesos de vulcanización y demás

tratamientos a los que se somete durante la fabricación de los guantes de látex, como la colección y conservación, lubricación, etc.<sup>43</sup> Se ha reportado que resiste altas temperaturas, con un valor de Tm de 90 °C a un pH 3.7. En este sentido, por ser tan estable, permite que durante los procedimientos, su estructura tridimensional se mantenga sin modificaciones en la cadena polipeptídica, así como la conservación de su actividad biológica (lectina), debido a los múltiples enlaces disulfuro que posee.<sup>43</sup>

Se ha reportado que la sensibilización de *Hev b 6* se asocia con el síndrome látex-fruta, porque exhibe reactividad cruzada con alérgenos del aguacate.<sup>44</sup> Así lo describen los estudios de inhibición cruzada realizados por Chen y colaboradores, quienes evidencian que esta proteína comparte epítopes comunes de unión a IgE con las proteínas del aguacate, pues observaron que la adición de *Hev b 6* a muestras de suero inhibió significativamente la unión de IgE contra el aguacate. De 42 sueros probados en la inhibición, los anticuerpos IgE anti-aguacate pudieron ser completamente inhibidos por *Hev b 6* en 27 muestras de suero (64%).<sup>43</sup> La asociación de *Hev b 6* con el síndrome látex-fruta se debe a que la isoforma *Hev b 6.01* forma parte de un grupo de proteínas relacionadas con la defensa de las plantas (quitinasas de clase I), encontradas en varios frutos y semillas de manera abundante. Por tal razón, actualmente se sabe que las quitinasas de clase I son los panalergenos responsables de este síndrome.<sup>44</sup>

Debido a la clonación y expresión de *Hev b 6* como proteína recombinante, se han logrado identificar los epítopes de células B lineales de este alérgeno; siendo estos epítopes objetivo de inmunoterapia mediante mutagénesis dirigida al sitio y así interrumpir la unión a IgE.<sup>45</sup> En este caso, debido a la estabilización de los enlaces disulfuro, la mutagénesis dirigida sería más directa si se destinan estratégicamente a los residuos de cisteína que evitan los puentes disulfuro, interrumpiendo los epítopes conformacionales de las células B y la anulación de la unión de IgE. Drew y colaboradores encontraron que la ruptura de los enlaces disulfuro disminuyó la reactividad de IgE y la capacidad de activación de basófilos, incluso se anuló completamente la activación de basófilos cuando se sustituyeron más de tres cisteínas.<sup>45</sup>

### **Hev b 7**

Es un alérgeno importante en pacientes adultos alérgicos al látex. Esta proteína, con peso molecular de 43 kDa, es similar a las patatinas: proteínas de almacenamiento de la papa y el tomate, recientemente descritas como alérgenos del tubérculo de la papa.<sup>30,46</sup> Tiene identidades de secuencia del 39 al 42% con estos alérgenos de la papa.<sup>30,47</sup> Hasta la fecha se han publicado 4 isoformas (*Hev b 7.01*, *Hev b 7.02*, *Hev b 7.D2*, *Hev b 7.S2*) que difieren en sus secuencias en 7 aminoácidos.<sup>45</sup> Así como otros alérgenos del látex, *Hev b 7* es el tercero asociado con alergias en pacientes con espina bífida,<sup>30</sup> como lo describió Wagner B y su grupo, en una población de 53 pacientes con espina bífida: 38 alérgicos al látex y 15 sensibilizados al látex; 15 (30.5%) de 38 alérgicos al látex y 2 (13%) de 15 sensibilizados al látex tuvieron IgE sérica unida a *Hev b 7*.<sup>30</sup> Ese mismo estudio informó que los niños alérgicos al látex con espina bífida fueron especialmente propensos a la sensibilización contra este alérgeno comparados con niños alérgicos al látex sin espina bífida.<sup>30</sup> Bioquímicamente, este alérgeno se ha descrito como una esterasa, cuyo comportamiento de hidrolasa es importante, al romper los enlaces en los alcoholes y los ácidos, incluso tiene importancia en procesos metabólicos y degradación de lípidos. Se ha caracterizado la estructura proteica 3D conformada por 11 cadenas alfa y 8 cadenas beta.

Aunque se ha reportado la asociación entre los alérgenos del látex y el síndrome látex-fruta, este alérgeno, en particular, no sugiere reactividad cruzada con alérgenos del aguacate ni plátano. Sin embargo, Breiteneder y colaboradores describieron que comparte similitudes de secuencia sustanciales con las patatinas de *Solanum tuberosum* y *Nicotiana tabacum*, con identidad del 43% y del 39-42%, respectivamente.<sup>48</sup>

### **Hev b 8**

Es un alérgeno con actividad biológica similar al de las proteínas de unión a actina. Esta función le permite unirse a la actina y afectar la estructura del citoesqueleto. En altas concentraciones, la profilina impide la polimerización de la actina, mientras que potencia a bajas concentraciones. Al unirse a PIP2, inhibe la formación de IP3 y DG (por similitud).

Su longitud es de 131 aminoácidos y peso molecular aproximado de 14 kDa. Posee una estructura tridimensional conformada por 2 hélices beta y 5 láminas alfa. En un 50% es similar a la profilina. Algunos estudios informaron que *Hev b 8* purificado natural y recombinante resultó positivo en una prueba cutánea en 15/17 de pacientes con espina bífida y en 14/14 alérgicos al látex. El 42% de los sueros de pacientes alérgicos al látex tenían títulos de IgE de clase 1 o superiores por inmunoensayo enzimático, y el 39% exhibió unión de IgE por inmunotransferencia SDS-PAGE con cualquiera de sus formas (natural o recombinante).<sup>49</sup>

En un estudio se encontró que 12 de 50 trabajadores de la salud y 2 de 34 pacientes con espina bífida mostraron sensibilización a *Hev b 8*. Todos los pacientes manifestaron síntomas de alergia al polen o alimentos vegetales, lo que llevó a la conclusión de que la sensibilización primaria a la profilina de látex se produce, en la mayoría de los casos, a través del polen o las profilinas de los alimentos y, además, existe riesgo de que los pacientes con esta sensibilidad puedan padecer alergia al látex. Incluso se ha descrito alergia al kiwi y al aguacate en estos pacientes.<sup>50</sup>

### Hev b 9

Es un alérgeno con masa molecular de 47.9 kDa. *Hev b 9* se ha identificado por sus propiedades bioquímicas de enolasa, una enzima clave en los procesos de degradación de los carbohidratos, altamente expresada en la glucólisis y gluconeogénesis.<sup>51</sup> De este alérgeno se conoce una isoforma reportada hasta el momento (*Hev b 9.0101*). A nivel estructural, su modelo 3D refleja hélices alfa y hebras betas, con un predominio mayor de las hélices alfa. Los análisis de secuencias de aminoácidos de *Hev b 9* muestran identidad general del 72% con la enolasa humana y aproximadamente del 60% con varias enolasas fúngicas, como los alérgenos *Alt a 5* de *Alternaria alternata* (*Alt a 5*), *Cla h 6* de *Cladosporium herbarum* (*Cla h 6*) y *Saccharomyces cerevisiae*, con identidad del 60, 62 y 60%, respectivamente. Esto sugiere reactividad cruzada con algunos alérgenos del moho.<sup>51</sup>

Los estudios de unión a IgE de *Hev b 9* recombinante (*rHev b 9*), mediante inmunotransferencia, utilizando 110 muestras de suero de pacientes alérgicos al látex, mostraron que 16 pacientes (14,5%) tuvieron unión

IgE a *rHev b 9*.<sup>51</sup> De estos 16 pacientes, 4 eran alérgicos al moho y de ellos se observó reactividad IgE a *rHev b 9*.<sup>51</sup> Asimismo, todos los sueros de pacientes positivos para la unión a *rHev b 9* también se evaluaron para su unión de IgE a *Alt a 5* recombinante (*rAlt a 5*) y *Cla h 6* recombinante (*rCla h 6*), y se evidenció que todos mostraron reactividad de IgE a las enolasas de moho, excepto uno.<sup>48</sup> Los estudios de inhibición por ELISA indicaron reactividad cruzada entre los alérgenos *rHev b 9*, *rAlt a 5* y *rCla h 6*.<sup>51</sup> En este caso, *rHev b 9* inhibió un 19% la unión de IgE a *rAlt a 5* y un 24% a *rCla h 6*.<sup>48</sup> Estos datos indican que las enolasas de moho contienen varios epítopos comunes de unión a IgE, destacando que la inhibición ocurre parcialmente y sugiriendo que estas enzimas también tienen epítopos únicos.<sup>51</sup>

### Hev b 10

El alérgeno *Hev b 10* corresponde a una proteína que abarca 205 residuos de aminoácidos, con un peso molecular de 22.9 kDa, y hasta el momento se han reportado 3 isoformas (*Hev b 10.0101*, *Hev b 10.0102* y *Hev b 10.0103*).<sup>52,53</sup> Se ha caracterizado bioquímicamente como una superóxido dismutasa dependiente de manganeso (MnSOD), enzima involucrada en los mecanismos de defensa contra especies reactivas de oxígeno, luego de catalizar la conversión de aniones superóxido en oxígeno y peróxido de hidrógeno.<sup>52</sup> Es decir, destruye los radicales de anión superóxido, que normalmente se producen dentro de las células y son tóxicos para los sistemas biológicos.<sup>52,53</sup> La estructura 3D consta, predominantemente, de hélices alfa (6 hélices alfa y 3 hebras beta).<sup>53</sup> Los estudios de unión a IgE mediante inmunotransferencia, efectuados en 21 pacientes, demostraron reactividad relativamente baja, porque que el suero de 7 casos se unió a IgE, entre los que se incluyen pacientes alérgicos al látex y al moho.<sup>52</sup> Se clasifica como un alérgeno menor de *Hevea brasiliensis*.<sup>52</sup> *Hev b 10* muestra reactividad cruzada con el alérgeno *Asp 6* de *Aspergillus fumigatus* (*Asp f 6*), las MnSOD humana y las MnSOD de pistacho.<sup>52,54</sup> Wagner y su grupo informaron que, al comparar la secuencia de aminoácidos de *Hev b 10* con *Asp f 6* y MnSOD humana, existe identidad general del 48.5% con *A. fumigatus* y del 58.3% con MnSOD humana; incluso se evidenció que los pacientes sensibilizados a *Hev b 10* también reconocían a *Asp f 6* y MnSOD en un 32 y 56%, respectivamente.<sup>52</sup> Estos resultados indican que *Hev b*

10 y las MnSOD comparten epítopes de unión a IgE, y lo colocan en el grupo de “látex-moho”, debido a su reactividad cruzada con *Asp f 6*.<sup>52</sup> La reactividad cruzada con MnSOD de pistacho se debe a la homología de secuencia con *Hev b 10*, con el que comparten al menos 62 aminoácidos idénticos.<sup>54</sup> El alérgeno *Hev b 10* se ha estudiado en su forma recombinante, como una proteína de fusión a maltosa (MBP), y ha demostrado una frecuencia de reactividad IgE del 9.5% en pacientes sensibilizados a *Hevea brasiliensis*. Estos hallazgos se obtuvieron mediante la técnica de ELISA; sin embargo, el immunoblotting confirmó dicha prevalencia.<sup>55</sup> Mediante la prueba de alergoabsorción enzimática (EAST) con sueros de 20 trabajadores de la salud y 20 niños sensibles con espina bífida, ambos grupos con alergia al látex, se evidenció que solo dos sueros de los pacientes con espina bífida mostraron anticuerpos IgE específicos contra MnSOD de látex recombinante.<sup>55</sup> Además, la unión específica de IgE a la proteína MnSOD se confirmó mediante inmunotransferencia, para un suero usando MBP-MnSOD como antígeno y MBP como control.<sup>52</sup> Este paciente resultó con anticuerpos IgE para el látex y *A. fumigatus*, por lo que puede excluirse que la unión se deba a la reactividad cruzada entre *Hev b 10* y MnSOD de *A. fumigatus*.<sup>55</sup> A pesar de la baja reactividad IgE, los estudios acerca de *Hev b 10* recombinante deben determinar los epítopes implicados en la sensibilización, así como el porcentaje de activación de basófilos y mastocitos.

### Hev b 11

También conocido como quitinasa tipo I, *Hev b 11* se identificó mediante bibliotecas de ADNc, con peso molecular de 33 kDa.<sup>56</sup> Este alérgeno muestra un 70% de identidad con la secuencia de aminoácidos de la endoquitinasa del aguacate y 58% con el dominio de heveína de *Hev b 6*, con el que muestra una baja reactividad cruzada; además, se ha reportado hasta un 70% de similitud con alérgenos como *Pers a 1*, de la fuente alérgica *Persea americana*, comúnmente conocido como aguacate.<sup>56,57</sup> *Hev b 11* tiene una frecuencia de reactividad IgE reportada del 29%, y se considera un alérgeno de baja prevalencia.<sup>58</sup> Las quitinasas se han caracterizado como alérgenos de plantas y alimentos, con gran interés médico por su participación en las respuestas alérgicas y sensibilización a alimentos,<sup>59,60</sup> por lo que, aunque en *Hev b 11* sea de baja frecuencia de reactividad IgE, la posibilidad de reactividad cruza-

da con alimentos lo convierte en un alérgeno de interés médico.

### Hev b 12

Este grupo de alérgenos tiene propiedades bioquímicas en el transporte de lípidos de bajo peso molecular (LTP por sus siglas en inglés). Las LTP son ampliamente conocidas como alérgenos importantes en frutas aptas para el consumo humano, y muestran homología estructural, altamente conservada, relacionada con gran capacidad de reactividad cruzada.<sup>61</sup> Se ha clonado y expresado como una proteína recombinante, con bajo peso molecular de 9.3, kDa; representa el alérgeno de *H. brasiliensis* más pequeño, y muestra una frecuencia de reactividad IgE del 24%.<sup>62,63</sup> Algunos estudios sugieren que *Hev b 12* expresa reactividad IgE baja en frecuencia y en intensidad, como resultado de la reactividad cruzada con otros alérgenos de propiedades bioquímicas similares: *Pru p 3*, *Cor a 8* y *Pru av 3*.<sup>63</sup> Entre estos alérgenos se comparten epítopes conservados, que solo difieren en un residuo de aminoácidos, por ejemplo: entre *Hev b 12* y *Pru p 3* se conserva la secuencia 71 a 80 (GKCGVSIPLYK), y difieren solo en la posición de aminoácido 76, donde una S (serina) se reemplaza por un residuo N (asparagina) en *Hev b 12*.<sup>63</sup> Los estudios con el alérgeno *Cor a 8* muestran que se comparte identidad del 100% en las secuencias de aminoácidos para ciertos epítopes.<sup>63</sup> Éstos son los alérgenos homólogos a *Hev b 12* clínicamente más relevantes en la respuesta alérgica y manifestación de síntomas a este tipo de proteínas alérgicas.<sup>63</sup> Estos resultados indican que su aplicación en el diagnóstico de alergia al látex es limitada, pues algunos reportes indican que no se ha detectado IgE en ningún paciente sensibilizado a *H. brasiliensis*.<sup>64</sup> Sin embargo, se requieren más estudios al respecto, porque existe controversia con hallazgos realizados por Faber y sus colaboradores, quienes determinaron mediante pruebas de activación de basófilos y otras, que *Hev b 12* tienen relevancia clínica en la respuesta a alérgenos del grupo de lípidos de bajo peso molecular.<sup>65</sup>

### Hev b 13

Este alérgeno pertenece al grupo de las esterasas lipolíticas, con peso molecular de 43 kDa.<sup>66</sup> A nivel estructural muestra el clásico plegamiento de este grupo de proteínas, un haz central de cinco hebras beta parale-

las rodeadas por cinco hélices alfa asociadas con dos segmentos de hélice alfa más cortos. Se han mapeado hasta ocho epítopes de unión a IgE de tipo lineal. Una característica particular de estos epítopes es que todos se encuentran expuestos en la superficie.<sup>67</sup> Aunque se considera un alérgeno mayor de *Hevea brasiliensis*, pues se ha reportado que el 50% de los sujetos sensibilizados a esta fuente presentan IgE a Hev b 13, algunos estudios no coinciden con esta idea. Esto se debe a que cuando se ha estudiado la unión de IgE al alérgeno altamente purificado solo se detecta un 27% de frecuencia de IgE.<sup>29</sup> Aunque es un alérgeno relacionado con unión a carbohidratos, su alergenicidad no depende de este tipo de asociación. En conjunto con el alérgeno *Hev b 5*, el *Hev b 13* se ha estudiado como potencial marcador para el riesgo de alergenicidad de productos derivados del látex (guantes).<sup>17</sup> Las razones para la discrepancia entre las frecuencias de reactividad IgE se desconocen, aunque ponen de relieve la importancia de refinar el diagnóstico basado en componentes, pueden haber variaciones en las estimaciones de este tipo de alergias. Finalmente, este alérgeno está implicado en la sensibilización al látex en trabajadores de esta industria, donde más del 56% de expresa IgE a *Hev b 13*.<sup>36</sup>

El estudio y caracterización de *Hev b 13* no se limita solo a la respuesta alérgica, también se ha sugerido un papel preponderante en la respuesta antiinflamatoria, porque su aplicación en modelos murinos ha mostrado reducción de la artritis.<sup>68</sup> Incluso se han reportado propiedades similares en estudios experimentales con la colitis.<sup>69</sup>

### Hev b 14

*Hev b 14*, también conocido como hevamina o quitinasas, es un alérgeno menor del árbol de caucho, que cuenta con una sola isoforma (Hev b 14.0101) y peso molecular de 22.164 Da.<sup>53</sup> Biológicamente tiene función de quitinasas y en su estructura tridimensional consta de 9 hélices alfa y 5 hebras beta. Aunque su relevancia clínica es desconocida, en el año 2010, el estudio de Lee y colaboradores demostró que la hevamina y *Hev b 1* son los principales alérgenos del látex en Taiwán.<sup>23</sup> Con la participación de 12 sujetos alérgicos y 5 no alérgicos, se identificó mediante ELISA la prevalencia de reactividad IgE a *Hev b 1* recombinante (rHev b 1) y hevamina recombinante (rhevamina), del 92 (11/12) y 67% (8/12), respectivamente.<sup>23</sup>

De igual forma, se encontró que las concentraciones de *Hev b 1* y hevamina fueron de 0.60 a 7.76 µg/g y de 0.07 a 2.94 µg/g, lo que correspondió a 5-73% y 0.5-8.5% del total extraíble del contenido de proteína en extractos de guantes NRL, respectivamente.<sup>70</sup> Estos datos sugieren que *Hev b 1* y hevamina son mejores indicadores de alergenicidad que el contenido total de proteínas extraíbles *in vivo* en Taiwán).

### Hev b 15

Aunque su relevancia clínica y alergenicidad es desconocida, se sabe que junto con *Hev b 14* es un alérgeno menor de *Hevea brasiliensis*, comúnmente llamado inhibidor de la serina proteasa, con fuerte acción inhibidora en la subtilisina A y débilmente en la tripsina.<sup>53</sup> Tridimensionalmente, su estructura consta de 2 cadenas alfa y 1 cadena beta. Además, tiene una única isoforma conocida (Hev b 15.0101) y peso molecular de 7.489 Da.<sup>53</sup>

## CONCLUSIONES

Desde el punto de vista clínico, *Hevea brasiliensis* es una fuente alérgica importante, sobre todo como un alérgeno clave en medicina ocupacional, con múltiples vías de exposición (cutánea y respiratoria). Esto hace que las manifestaciones alérgicas varíen desde reacciones cutáneas hasta respiratorias, incluso desenlaces mortales, como anafilaxia. Los alérgenos más importantes de esta fuente tienen naturaleza bioquímica y estructural amplia, y muestran similitud estructural y reactividad cruzada con otras fuentes comunes y ubicuas (frutas e insectos), lo que resalta su relevancia como sensibilizante primario.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Financiamiento

No hay financiamiento que declarar.

## REFERENCIAS

1. Venkatachalam P, Jayashree R, Rekha K, Sushmakumari S, et al. Rubber Tree (*Hevea brasiliensis* Muell. Arg). *Methods Mol Biol.* 2006; 344: 153-64.



2. Guerra NB, Sant'Ana Pegorin G, Boratto MH, de Barros NR, et al. Biomedical applications of natural rubber latex from the rubber tree *Hevea brasiliensis*. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2021; 126: 112126.
3. Nguyen K, Kohli A. *Latex Allergy*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
4. Pfaar O, Ankermann T, Augustin M, Bubel P, Böing S, et al. Guideline on allergen immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2K Guideline of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), Society of Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), Medical Association of German Allergologists (AeDA), Austrian Society of Allergology and Immunology (ÖGAI), Swiss Society for Allergology and Immunology (SSAI), German Dermatological Society (DDG), German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHN-KHC), German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), Society of Pediatric Pulmonology (GPP), German Respiratory Society (DGP), German Professional Association of Otolaryngologists (BVHNO), German Association of Paediatric and Adolescent Care Specialists (BVKJ), Federal Association of Pneumologists, Sleep and Respiratory Physicians (BdP), Professional Association of German Dermatologists (BVDD). *Allergol Select*. 2022; 6: 167-232.
5. Cabañes N, Igea JM, de la Hoz B, Agustín P, et al. Latex allergy: Position Paper. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012; 22 (5): 313-30.
6. Vandenplas O, Froidure A, Meurer U, Rihs HP, et al. The role of allergen components for the diagnosis of latex-induced occupational asthma. *Allergy*. 2016; 71 (6): 840-9.
7. Nucera E, Mezzacappa S, Buonomo A, Centrone M, et al. Latex immunotherapy: evidence of effectiveness. *Postepy Dermatol Alergol*. 2018; 35 (2): 145-50.
8. Parisi CAS, Kelly KJ, Ansotegui IJ, Gonzalez-Díaz SN, et al. Update on latex allergy: New insights into an old problem. *World Allergy Organ J*. 2021; 14 (8): 100569.
9. De Queiroz M, Combet S, Bérard J, Pouyau A, et al. Latex allergy in children: modalities and prevention. *Paediatr Anaesth*. 2009; 19 (4): 313-9.
10. Srinivasan R, Karaoz U, Volegova M, MacKichan J, et al. Use of 16S rRNA gene for identification of a broad range of clinically relevant bacterial pathogens. *PLoS One*. 2015; 10 (2): e0117617.
11. Taylor JS, Erkek E. Latex allergy: diagnosis and management. *Dermatol Ther*. 2004; 17 (4): 289-301.
12. Pollart SM, Warniment C, Mori T. Latex allergy. *Am Fam Physician*. 2009; 80 (12): 1413-8.
13. Raulf M. Current state of occupational latex allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020; 20 (2): 112-6.
14. Buyukozturk S, Gelincik A, Ozşeker F, Colakoğlu B, et al. Latex sublingual immunotherapy: can its safety be predicted? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010; 104 (4): 339-42.
15. Poulos LM, O'Meara TJ, Hamilton RG, Tovey ER. Inhaled latex allergen (Hev b 1). *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109 (4): 701-6.
16. Chardin H, Chen Z, Raulf-Heimsoth M, Mayer C, et al. Identification of Hev b1 in natural latex mattresses. *Int Arch Allergy Immunol*. 2000; 121 (3): 211-4.
17. Yeang HY, Arif SA, Raulf-Heimsoth M, Loke YH, et al. Hev b 5 and Hev b 13 as allergen markers to estimate the allergenic potency of latex gloves. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114 (3): 593-8.
18. Banerjee B, Kanitpong K, Fink JN, Zussman M, et al. Unique and shared IgE epitopes of Hev b 1 and Hev b 3 in latex allergy. *Mol Immunol*. 2000; 37 (12-13): 789-98.
19. Chen Z, Van Kampen V, Raulf-Heimsoth M, Baur X. Allergenic and antigenic determinants of latex allergen Hev b 1: peptide mapping of epitopes recognized by human, murine and rabbit antibodies. *Clin Exp Allergy*. 1996; 26 (4): 406-15.
20. Wagner B, Krebitz M, Buck D, Niggemann B, et al. Cloning, expression, and characterization of recombinant Hev b 3, a *Hevea brasiliensis* protein associated with latex allergy in patients with spina bifida. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 104 (5): 1084-92.
21. Chen Z, Cremer R, Posch A, Raulf-Heimsoth M, et al. On the allergenicity of Hev b 1 among health care workers and patients with spina bifida allergic to natural rubber latex. *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 100 (5): 684-93.
22. Rihs HP, Chen Z, Schumacher S, Rozynek P, et al. Recombinant Hev b 1: large-scale production and immunological characterization. *Clin Exp Allergy*. 2000; 30 (9): 1285-92.
23. Lee MF, Chen YH, Lin HC, Wang HL, et al. Identification of heveamine and heve B 1 as major latex allergens in Taiwan. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006; 139 (1): 38-44.
24. Hufnagl K, Wagner B, Winkler B, Baier K, et al. Induction of mucosal tolerance with recombinant Hev b 1 and recombinant Hev b 3 for prevention of latex allergy in BALB/c mice. *Clin Exp Immunol*. 2003; 133 (2): 170-6.
25. Rodríguez-Romero A, Hernández-Santoyo A, Fuentes-Silva D, Palomares LA, et al. Structural analysis of the endogenous glycoallergen Hev b 2 (endo- $\beta$ -1,3-glucanase) from *Hevea brasiliensis* and its recognition by human basophils. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. 2014; 70 (Pt 2): 329-41.
26. Jiménez-Carrillo CE, Piña-Ramos KM, Meza-Arrayales C, Villaruel-Flores KP, et al. [Latex allergy: therapeutic options]. *Rev Alerg Mex*. 2022; 69: Suppl 1: s55-s68.
27. Yagami T, Sato M, Nakamura A, Komiyama T, et al. Plant defense-related enzymes as latex antigens. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 101 (3): 379-85.

28. Yagami T, Osuna H, Kouno M, Haishima Y, et al. Significance of carbohydrate epitopes in a latex allergen with beta-1,3-glucanase activity. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002; 129 (1): 27-37.
29. Palosuo T, Lehto M, Kotovuori A, Kalkkinen N, et al. Latex allergy: low prevalence of immunoglobulin E to highly purified proteins Hev b 2 and Hev b 13. *Clin Exp Allergy.* 2007; 37 (10): 1502-11.
30. Wagner B, Buck D, Hafner C, Sowka S, et al. Hev b 7 is a *Hevea brasiliensis* protein associated with latex allergy in children with spina bifida. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108 (4): 621-7.
31. Bohle B, Wagner B, Vollmann U, Buck D, et al. Characterization of T cell responses to Hev b 3, an allergen associated with latex allergy in spina bifida patients. *J Immunol.* 2000; 164 (8): 4393-8.
32. Kurup VP, Yeang HY, Sussman GL, Bansal NK, et al. Detection of immunoglobulin antibodies in the sera of patients using purified latex allergens. *Clin Exp Allergy.* 2000; 30 (3): 359-69.
33. Sunderasan E, Bahari A, Arif SA, Zainal Z, et al. Molecular cloning and immunoglobulin E reactivity of a natural rubber latex lecithinase homologue, the major allergenic component of Hev b 4. *Clin Exp Allergy.* 2005; 35 (11): 1490-5.
34. Kolarich D, Altmann F, Sunderasan E. Structural analysis of the glycoprotein allergen Hev b 4 from natural rubber latex by mass spectrometry. *Biochim Biophys Acta.* 2006; 1760 (4): 715-20.
35. Malik A, Arif SA, Ahmad S, Sunderasan E. A molecular and in silico characterization of Hev b 4, a glycosylated latex allergen. *Int J Biol Macromol.* 2008; 42 (2): 185-90.
36. Bernstein DI, Biagini RE, Karnani R, Hamilton R, et al. In vivo sensitization to purified *Hevea brasiliensis* proteins in health care workers sensitized to natural rubber latex. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111 (3): 610-6.
37. Beezhold DH, Hickey VL, Sussman GL. Mutational analysis of the IgE epitopes in the latex allergen Hev b 5. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 107 (6): 1069-76.
38. Akasawa A, Hsieh LS, Martin BM, Liu T, et al. A novel acidic allergen, Hev b 5, in latex. Purification, cloning and characterization. *J Biol Chem.* 1996; 271 (41): 25389-93.
39. Slater JE, Vedvick T, Arthur-Smith A, Trybul DE, et al. Identification, cloning, and sequence of a major allergen (Hev b 5) from natural rubber latex (*Hevea brasiliensis*). *J Biol Chem.* 1996; 271 (41): 25394-9.
40. de Silva HD, Sutherland MF, Suphioglu C, McLellan SC, et al. Human T-cell epitopes of the latex allergen Hev b 5 in health care workers. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105 (5): 1017-24.
41. Beezhold DH, Hickey VL, Slater JE, Sussman GL. Human IgE-binding epitopes of the latex allergen Hev b 5. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103 (6): 1166-72.
42. Yagami A, Suzuki K, Saito H, Matsunaga K. Hev B 6.02 is the most important allergen in health care workers sensitized occupationally by natural rubber latex gloves. *Allergol Int.* 2009; 58 (3): 347-55.
43. Galicia C, Mendoza-Hernández G, Rodríguez-Romero A. Impact of the vulcanization process on the structural characteristics and IgE recognition of two allergens, Hev b 2 and Hev b 6.02, extracted from latex surgical gloves. *Mol Immunol.* 2015; 65 (2): 250-8.
44. de Silva HD, Gardner LM, Drew AC, Beezhold DH, et al. The hevein domain of the major latex-glove allergen Hev b 6.01 contains dominant T cell reactive sites. *Clin Exp Allergy.* 2004; 34 (4): 611-8.
45. Drew AC, Eusebius NP, Kenins L, de Silva HD, et al. Hypoallergenic variants of the major latex allergen Hev b 6.01 retaining human T lymphocyte reactivity. *J Immunol.* 2004; 173 (9): 5872-9.
46. Breiteneder H, Sowka S, Wagner S, Krebitz M, et al. Cloning of the patatin-like latex allergen Hev b 7, its expression in the yeast *Pichia pastoris* and its immunological characterization. *Int Arch Allergy Immunol.* 1999; 118 (2-4): 309-10.
47. Sowka S, Hafner C, Radauer C, Focke M, et al. Molecular and immunologic characterization of new isoforms of the *Hevea brasiliensis* latex allergen hev b 7: evidence of no cross-reactivity between hev b 7 isoforms and potato patatin and proteins from avocado and banana. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104 (6): 1302-10.
48. Lehto M, Kotovuori A, Palosuo K, Varjonen E, et al. Hev b 6.01 and Hev b 5 induce pro-inflammatory cytokines and chemokines from peripheral blood mononuclear cells in latex allergy. *Clin Exp Allergy.* 2007; 37 (1): 133-40.
49. Nieto A, Mazón A, Boquete M, Carballada F, et al. Assessment of profilin as an allergen for latex-sensitized patients. *Allergy.* 2002; 57 (9): 776-84.
50. Ganglberger E, Radauer C, Wagner S, Ríordáin G, et al. Hev b 8, the *Hevea brasiliensis* latex profilin, is a cross-reactive allergen of latex, plant foods and pollen. *Int Arch Allergy Immunol.* 2001; 125 (3): 216-27.
51. Wagner S, Breiteneder H, Simon-Nobbe B, Susani M, et al. Hev b 9, an enolase and a new cross-reactive allergen from *hevea* latex and molds. Purification, characterization, cloning and expression. *Eur J Biochem.* 2000; 267 (24): 7006-14.
52. Wagner S, Sowka S, Mayer C, Cramer R, et al. Identification of a *Hevea brasiliensis* latex manganese superoxide dismutase (Hev b 10) as a cross-reactive allergen. *Int Arch Allergy Immunol.* 2001; 125 (2): 120-7.
53. Apweiler R, Bairoch A, Wu CH, Barker WC, et al. UniProt: the Universal Protein knowledgebase. *Nucleic Acids Res.* 2004; 32 (Database issue): D115-9.

54. Noorbakhsh R, Mortazavi SA, Sankian M, Shahidi F, et al. Cloning, expression, characterization, and computational approach for cross-reactivity prediction of manganese superoxide dismutase allergen from pistachio nut. *Allergol Int.* 2010; 59 (3): 295-304.
55. Rihs HP, Chen Z, Rozynek P, Cremer R. Allergenicity of rHev b 10 (manganese-superoxide dismutase). *Allergy.* 2001; 56 (1): 85-6.
56. O'Riordain G, Radauer C, Hoffmann-Sommergruber K, Adhami F, et al. Cloning and molecular characterization of the Hevea brasiliensis allergen Hev b 11, a class I chitinase. *Clin Exp Allergy.* 2002; 32 (3): 455-62.
57. Mishra A, Gaur SN, Singh BP, Arora N. In silico assessment of the potential allergenicity of transgenes used for the development of GM food crops. *Food Chem Toxicol.* 2012; 50 (5): 1334-9.
58. Rihs HP, Dumont B, Rozynek P, Lundberg M, et al. Molecular cloning, purification, and IgE-binding of a recombinant class I chitinase from Hevea brasiliensis leaves (rHev b 11.0102). *Allergy.* 2003; 58 (3): 246-51.
59. Volpicella M, Leoni C, Fanizza I, Placido A, et al. Overview of plant chitinases identified as food allergens. *J Agric Food Chem.* 2014; 62 (25): 5734-42.
60. Leoni C, Volpicella M, Dileo M, Gattulli BAR, et al. Chitinases as Food Allergens. *Molecules.* 2019; 24 (11).
61. San Bartolomé C, Oeo-Santos C, San Segundo-Acosta P, Muñoz-Cano R, et al. Epitope Mapping of Allergenic Lipid Transfer Proteins. *Methods Mol Biol.* 2021; 2344: 107-17.
62. Beezhold DH, Hickey VL, Kostyal DA, Puhl H, et al. Lipid transfer protein from Hevea brasiliensis (Hev b 12), a cross-reactive latex protein. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003; 90 (4): 439-45.
63. Rihs HP, Ruëff F, Lundberg M, Rozynek P, et al. Relevance of the recombinant lipid transfer protein of Hevea brasiliensis: IgE-binding reactivity in fruit-allergic adults. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006; 97 (5): 643-9.
64. Pamies R, Oliver F, Raulf-Heimsoth M, Rihs HP, et al. No rHev b 12-specific IgE-response in children sensitized to natural rubber latex. *Allergy.* 2005; 60 (5): 709-10.
65. Faber MA, Sabato V, Bridts CH, Nayak A, et al. Clinical relevance of the Hevea brasiliensis lipid transfer protein Hev b 12. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135 (6): 1645-8.
66. Arif SA, Hamilton RG, Yusof F, Chew NP, et al. Isolation and characterization of the early nodule-specific protein homologue (Hev b 13), an allergenic lipolytic esterase from Hevea brasiliensis latex. *J Biol Chem.* 2004; 279 (23): 23933-41.
67. Rougé P, Culerrier R, Campistron M, Granier C, et al. Allergenicity of Hev b 13, a major esterase allergen in natural rubber latex (Hevea brasiliensis) allergy, does not only depend on its carbohydrate moiety. *Mol Immunol.* 2010; 47 (4): 871-7.
68. De Bortoli Teixeira L, Aguillar Epifânio VL, Lachat JJ, Tiraboschi Foss N, et al. Oral treatment with Hev b 13 prevents experimental arthritis in mice. *Clin Exp Immunol.* 2012; 168 (3): 285-90.
69. Teixeira LB, Epifânio VL, Lachat JJ, Foss NT, et al. Oral treatment with Hev b 13 ameliorates experimental colitis in mice. *Clin Exp Immunol.* 2012; 169 (1): 27-32.
70. Lee MF, Wang NM, Han JL, Lin SJ, et al. Estimating allergenicity of latex gloves using Hev b 1 and heveamine. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010; 20 (6): 499-505.