

REVISIÓN DE TEMA

El camarón como una fuente de alérgenos

Marlon Múnera, Luis Gómez, Leonardo Puerta

Instituto de Investigaciones Inmunológicas, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia

La alergia a los mariscos es una de las alergias alimentarias de mayor prevalencia en muchos países, especialmente la inducida por el consumo o contacto con los camarones. A varias especies de camarón se les conoce la capacidad de inducir alergias; sin embargo, el conjunto de alérgenos que producen no se conoce y pocos de ellos se han caracterizado completamente.

Este trabajo se llevó a cabo para conocer los avances recientes en la caracterización de los alérgenos del camarón y su relación con alérgenos de otros artrópodos de importancia en las alergias. Se hace énfasis en la especie *Litopenaeus vannamei*, la de mayor consumo en Colombia. A los alérgenos de los camarones mayormente caracterizados se les nombra según la nomenclatura oficial, aunque se les conoce más por la función biológica asociada.

La tropomiosina, el alérgeno principal y más estudiado en diferentes especies de camarón, participa en la reacción cruzada entre el camarón y otros artrópodos, como los ácaros domésticos. Los otros alérgenos caracterizados parecen contribuir poco en este tipo de reacción. El potencial alergénico del camarón *L. vannamei* no está completamente dilucidado y unos pocos de sus alérgenos se han caracterizado, mientras que otros recientemente identificados, como la hemocianina y las proteínas de unión a ácidos grasos, se empiezan a investigar. Los resultados preliminares sugieren que participan en la reacción cruzada entre el camarón y los ácaros. La caracterización molecular e inmunológica del conjunto de alérgenos presentes en el camarón, ayudaría a conocer mejor su papel alergénico.

Palabras clave: alergia e inmunología, alérgenos, reacción cruzada, inmunoglobulina E.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v33i2.795>

Shrimp as an allergen source

Allergy to shellfish is one of the most prevalent food allergies in several countries, especially the one induced by consuming or having contact with shrimp. Several shrimp species are known to induce allergy diseases. However, the whole spectrum of allergens they contain is unknown and few of them have been completely characterized.

This study was done in order to know the recent advances in the characterization of shrimp allergens and its relationship with allergens from other arthropods of importance in allergic diseases. We emphasize the species *Litopenaeus vannamei*, the most consumed shrimp in Colombia. Well characterized shrimp allergens are named following an official classification; nevertheless, they are better known according to the biological function associated with them.

Tropomyosin, the main and most studied allergen in different shrimp species, is involved in cross-reactivity among shrimp and other arthropods like domestic mites. The other characterized allergens seem to have a minor participation in this cross-reactivity. The allergenic potential of *L. vannamei* is not well known and few of its allergens have been characterized, whilst others that were recently identified such as the hemocyanin and the fatty acid binding proteins are beginning to be studied.

Preliminary results suggest that these allergens are involved in the cross-reactivity between shrimp and domestic mites, which deserves further evaluation. The molecular and immunological characterization of all allergens present in shrimp would help understanding its allergenic role.

Key words: Allergy and immunology, allergens, cross-priming, immunoglobulin E.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v33i2.795>

Contribución de los autores:

Marlon Múnera: búsqueda bibliográfica y redacción de aspectos moleculares de los alérgenos y la reacción cruzada, elaboración del cuadro y las figuras; participó en los análisis de la composición alergénica de los extractos de camarón y de la prevalencia de reacción al camarón en la población alérgica del trabajo de investigación relacionado en esta revisión.

Luis Gómez: búsqueda bibliográfica y redacción de los aspectos epidemiológicos de la alergia al camarón, y discusión general del texto propuesto.

Leonardo Puerta: propuso el tema y su organización, hizo la revisión y la corrección del texto; es el investigador principal de los dos proyectos que apoyan este trabajo.

Especies de camarón

Varias especies de camarón se han estudiado en diferentes poblaciones desde el punto de vista de su capacidad de inducir alergia. Las especies estudiadas corresponden a aquellas que por su mayor consumo o comercialización tienen un importante impacto en la salud. En Colombia y la Región Caribe, se han cultivado y se consumen diferentes especies de camarón. Entre estas especies, *Litopenaeus vannamei*, también conocida como camarón blanco del Pacífico, es de las más cultivadas y consumidas en la Región Caribe. Inicialmente, esta especie estuvo clasificada en el género *Penaeus*. Su distribución natural abarca la costa oriental del Océano Pacífico, desde Sonora, al norte de México, hacia Centroamérica y Sudamérica hasta Tumbes, en Perú, en aguas con temperaturas superiores a 20 °C durante todo el año (1).

Existen otras especies muy comercializadas, como *Farfantepenaeus duorarum*, *Litopenaeus stylirostris*, *L. vannamei* y *Penaeus monodon*, cultivadas en Colombia y sus alrededores (2); las de mayor éxito comercial son *L. vannamei* y *L. stylirostris*. Los cultivos de *L. stylirostris*, o camarón azul, empezaron en el área de Tumaco (Nariño), y luego se ubicaron en Cartagena (Bolívar). Las ciudades de Buenaventura y Tumaco han sido las de mayor comercio de *L. vannamei*. Esta especie es preferida entre los cultivadores de camarón debido a su rápido crecimiento y mayor supervivencia.

Los camarones pertenecen al filo Arthropoda y al subfilo Pancrustacea. Este subfilo contiene dos superclases, la Hexapoda, cuyo principal representante es la clase Insecta y la superclase Crustacea, a la cual pertenece la clase Melacostraca, que comprende camarones, cangrejos y langostas. Los géneros representativos del camarón son *Penaeus*, *Farfantepenaeus* y *Litopenaeus*, al cual pertenece *L. vannamei* (3) (figura 1). El género *Penaeus* está constituido por cerca de 65 especies, y, según los análisis de ADN mitocondrial, pudo haber surgido en las aguas del océano Indopacífico, desde donde se desplazó hacia los océanos Atlántico y Pacífico (4-5). La especiación del género *Penaeus* llevó a la colonización de ciertas áreas antes de

la formación del istmo de Panamá (6). Antes de este evento, la diversificación y colonización había alcanzado el hemisferio occidental con los géneros *Farfantepenaeus* y *Litopenaeus* (7).

Alergia al camarón, una de las alergias alimentarias más frecuentes

La prevalencia de alergia a los alimentos ha aumentado a nivel mundial, constituyéndose en un problema de salud pública. La producida por mariscos es una de las principales y puede, ocasionalmente, llevar a episodios fatales de anafilaxia (8). Entre los síntomas producidos por la alergia a alimentos, se encuentran la urticaria, el angiodema, la anafilaxia y molestias gastrointestinales, como el vómito (9).

El diagnóstico de las alergias alimentarias no es fácil, ya que los síntomas suelen confundirse con los inducidos por intoxicación, como son mareos, vómitos y diarreas. Para el diagnóstico se tienen en cuenta aspectos como la historia clínica, el tipo y la cantidad de comida consumida y el tipo de síntomas, entre otros (8).

El aumento en el consumo de mariscos parece estar asociado al de reacciones adversas reportadas, tanto alérgicas como tóxicas. Estas reacciones no solo incluyen las respuestas alérgicas mediadas por IgE, inducidas por la ingestión, contacto o inhalación de alérgenos (10,11), sino que también incluyen reacciones adversas generadas por toxinas o contaminantes infecciosos (8,12,13).

Se calcula que la prevalencia de la alergia a los mariscos es del 0,5 % al 2,5 % en la población general, lo cual puede depender del nivel de consumo, la edad y la región geográfica (8). La posibilidad de sensibilizarse aumenta, no solo con el consumo, sino también con el contacto directo debido a la manipulación. En el caso de los trabajadores de la industria alimentaria, la exposición a vapores derivados de la cocción de mariscos causa dermatitis por contacto, la cual se ha estimado en 29 % en personas que procesan camarones. De otra parte, la prevalencia de asma en estos trabajadores se ha calculado entre 2 % y 36 % (10). Sin embargo, los estudios sobre enfermedades ocupacionales provocadas por la exposición a mariscos son escasos.

Las diferencias de prevalencia de alergias a mariscos se asocian con el nivel de consumo. En los países asiáticos, donde el consumo es bastante alto, la prevalencia es mayor (14). En los Estados Unidos, según una encuesta telefónica, se estimó

Correspondencia:

Leonardo Puerta, Instituto de Investigaciones Inmunológicas, Universidad de Cartagena, Campus de Zaragocilla, Edificio Biblioteca, piso 1, Cartagena de Indias, Colombia
Teléfono: 656 3456
lpuertall@yahoo.com

Recibido: 27/08/12; aceptado: 04/12/13

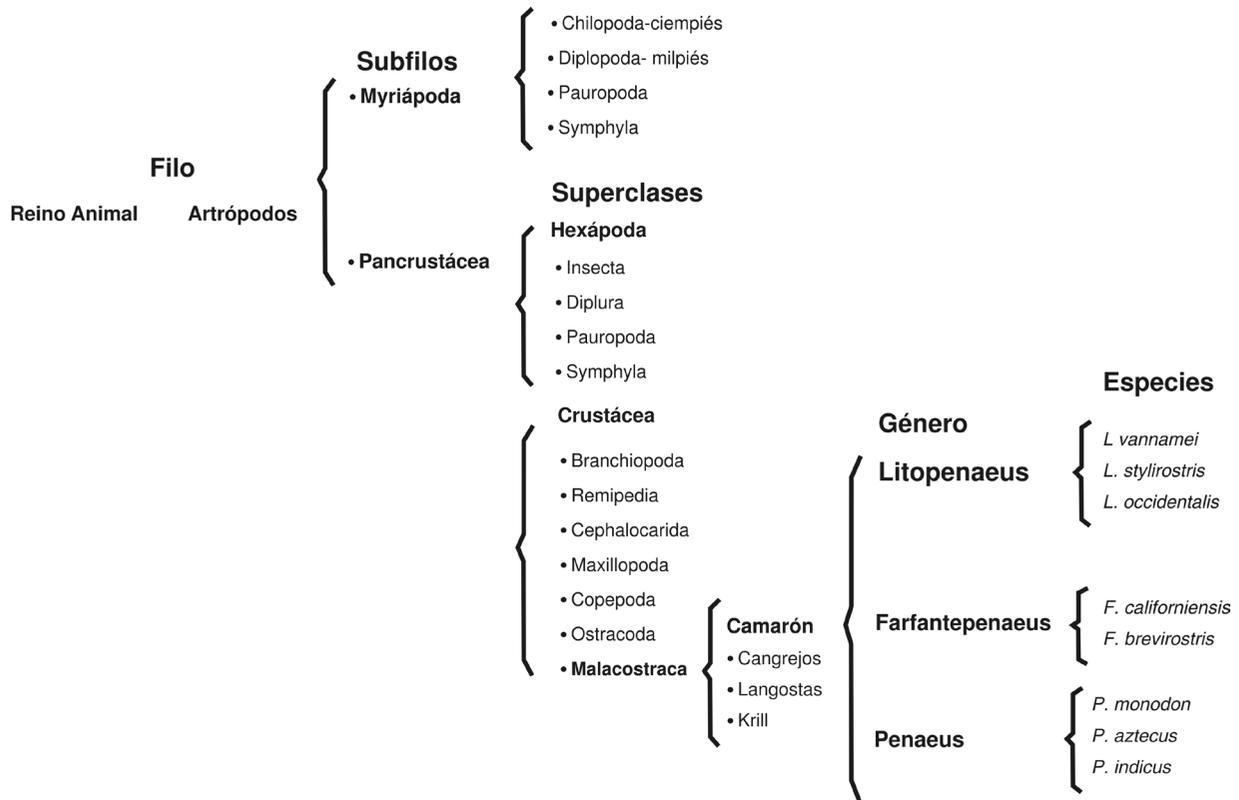


Figura 1. Filogenia del camarón y su relación con otros artrópodos

que la prevalencia de alergia a los mariscos era del 38 %, y era más frecuente en adultos que en niños y en hombres que en mujeres (15). En los países europeos se estima que la prevalencia de alergia al camarón es de 2,3 % (16). En un estudio de 8.203 individuos de los Estados Unidos, en los que se determinaron los niveles séricos de IgE específica contra cacahuete, leche de vaca, huevo y camarón, se halló que el 2,5 % presentaba algún tipo de alergia, y la alergia al cacahuete era la más frecuente, con una prevalencia de 2,7 % en niños de 6 a 19 años, mientras que la alergia al camarón tenía una prevalencia de 0,9 a 1,2 % en adultos de 20 a 59 años y, en adultos mayores de 60 años, de 0,7 % (17,18).

En Colombia no se conocen registros de prevalencia de alergias producidas por mariscos, dado que ha sido un tema muy poco estudiado. En un estudio de autopercepción de alergia alimentaria llevado a cabo en 461 sujetos de Cartagena, el 14,9 % reportó tener este tipo de alergia, siendo más frecuente en las personas que habían reportado alguna enfermedad atópica (19). En este estudio, la alergia a vegetales y frutas se señaló como la más frecuente (41,8 %), seguida por la alergia

a los mariscos, con 26,6 %. La autopercepción de alergias a los alimentos se relacionó con el desarrollo de síntomas gastrointestinales (diarrea, vómito y náuseas) y síntomas cutáneos (picazón, enrojecimiento y erupciones). Hacen falta estudios con pruebas más objetivas que confirmen estos hallazgos.

Componentes alérgicos en los extractos preparados para diagnóstico

La capacidad alérgica del camarón es ampliamente conocida; sin embargo, la identificación del espectro de sus componentes alérgicos no se ha completado. Su contenido alérgico puede alterarse por diversos factores, como infección por virus, estrés por hipoxia y dieta en los cultivos de camarón (20-23). En hemocitos del camarón *L. vannamei* se identificaron varios grupos de proteínas cuya expresión es regulada por la infección con el virus del síndrome de Taura (*Taura Syndrome Virus*, TSV) (24). Algunas de las proteínas alteradas participan en la respuesta inmunitaria del camarón, en transducción de señales, en el metabolismo de carbohidratos y en estrés celular; entre estas, se identificaron los alérgenos conocidos,

como la tropomiosina y la arginina-cinasa. En el hepatopáncreas de *Fenneropenaeus chinensis* (conocido también como camarón blanco chino), se identificaron proteínas que aumentaron su expresión en presencia del virus de la mancha blanca. Entre estas, se hallaron proteínas precursoras de los receptores de tipo *toll* (*Toll-Like Receptors, TLR*), proteínas con repeticiones ricas en leucina, peroxinectinas y serina-proteasas. Sin embargo, se disminuyó la expresión de otras proteínas como las de choque térmico, la subunidad beta de la ATPasa-sintetasa y la trombospondina (21). En la especie *P. monodon* las infecciones por la bacteria *Vibrio harveyi* aumentan la expresión de algunas proteínas diferentes a las que son reguladas por el TSV en *L. vannamei*. Los camarones infectados con esta bacteria tienen aumento de la expresión de hemocianinas, arginina-cinasa, profelonixidasa, serina-proteasa y la proteína de choque térmico (22,25).

Las condiciones de cultivo, como la hipoxia y el tipo de alimentación del camarón, tienen impacto sobre la expresión de sus proteínas. Jian, *et al.* (21), identificaron en el proteoma de *F. chinensis* alrededor de 33 proteínas que cambiaron su expresión en los camarones sometidos a estrés por hipoxia. Las proteínas reguladas hacen parte del citoesqueleto, proteínas relacionadas con la producción de energía (arginina cinasa), proteínas del metabolismo, proteínas del sistema inmunitario, proteínas antioxidantes y chaperonas. Este fenómeno puede afectar la preparación de los extractos usados para el diagnóstico, ya que se modificaría la presencia de alérgenos importantes. Al evaluar la influencia de la dieta sobre la expresión de proteínas en cultivos de *L. vannamei*, Chávez-Calvillo, *et al.* (20), encontraron que el cambio de una dieta rica en proteínas animales por una rica en proteínas vegetales o viceversa produce un cambio en el perfil de expresión en diferentes tejidos. Así, en el hepatopáncreas se afectó la expresión de seis genes que codifican para proteínas relacionadas al metabolismo, y elementos reguladores de la transcripción. A nivel muscular se afectaron los niveles de proteínas relacionadas con el citoesqueleto, el sistema inmunitario y la señalización celular (20); entre estas proteínas se encuentran la tropomiosina y las arginina-cinasas, dos alérgenos importantes. Todo lo anterior puede impactar el contenido alérgenico de los camarones y de los extractos preparados a partir de estos, para el diagnóstico de alergias a este crustáceo.

Los análisis de extractos completos han ayudado a identificar diferentes componentes alérgenicos en las especies *P. monodon* y *P. latisulcatus*, en las que se han detectado entre 11 y 14 proteínas con capacidad de unir anticuerpos IgE de pacientes alérgicos al camarón y con peso molecular entre 15 y 200 kDa (26). Nosotros hemos detectado, por lo menos, 18 componentes alérgenicos en extractos completos de la especie *L. vannamei*, y diferencias en el patrón de proteínas del extracto crudo en comparación con el hervido, con nuevos componentes proteicos de bajo peso molecular en esta condición (figura 2).

De manera similar, el patrón de reacción IgE de cada extracto es diferente, pero hallándose proteínas que reaccionan en las dos condiciones de preparación de los extractos. El potencial alérgenico del extracto de camarón hervido parece ser mayor que el del crudo; ya hay estudios que reportan niveles séricos de IgE específica al extracto de camarón hervido, significativamente mayores que los obtenidos con el extracto de camarón crudo (27). Las condiciones de preparación de los extractos son importantes para preservar la estabilidad de muchos alérgenos; se ha reportado que el calentamiento y la sonicación de los extractos disminuyen su capacidad alérgica y su valor de capacidad diagnóstica (28-30).

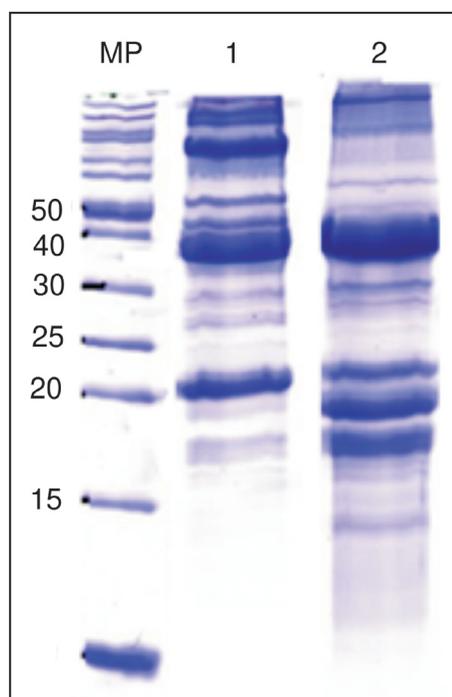


Figura 2. Electroforesis en geles de poliacrilamida al 15 % MP: marcador de peso molecular; 1: extractos de camarón crudo; 2: extracto de camarón hervido.

Los extractos comercialmente disponibles suelen hacerse de camarones desvenados y pelados, lo cual hace que se pierdan alérgenos específicos de estos órganos y disminuya la representación de alérgenos en el extracto; por ejemplo, se pueden perder los alérgenos presentes en el cefalotórax y se dificulta el diagnóstico en pacientes que solo responden a alérgenos de esta región, como se ha reportado en la literatura científica (31,32). La preparación de los extractos que contengan diferentes partes del camarón debería tenerse en cuenta para aumentar la sensibilidad en el diagnóstico; la exposición a los alérgenos del cefalotórax tendría más impacto en los trabajadores de la industria del camarón, quienes procesan este tipo de alimento en su forma completa (33). De otra parte, mediante la ingestión hay mayor exposición a los alérgenos del músculo, por el procesamiento que tiene el alimento.

Alérgenos caracterizados en diferentes especies de camarón

Mediante clonaje molecular y proteómica se han aislado y caracterizado varios alérgenos en diferentes especies de camarón; algunos de ellos han logrado el registro y la denominación de acuerdo con el subcomité de nomenclatura de alérgenos de la OMS (<http://www.iuisonline.org/iuis/index.php>) (cuadro 1). Una manera práctica de relacionarlos es a partir de su función biológica demostrada o inferida por homología con otras proteínas; ambos criterios se usarán para describirlos.

Tropomiosina

La tropomiosina es una proteína miofibrilar identificada como alérgeno en diferentes organismos, como insectos, crustáceos y parásitos. En el camarón es uno de los alérgenos principales debido a su alta frecuencia de reacción IgE entre los alérgicos a este alimento (34). La tropomiosina sensibiliza tanto por inhalación como por ingestión. Se identificó por primera vez en la especie de camarón *Penaeus indicus*, por lo que se denominó Pen i 1. Este alérgeno tiene una identidad en la secuencia de aminoácidos del 86 % con la tropomiosina de otras especies de camarón y de insectos como la mosca *Drosophila melanogaster* (34). En la especie *L. vannamei* se ha caracterizado el Lit v 1 (34), al igual que el Pen i 1, presenta epítomos IgE lineales, distribuidos a lo largo de su secuencia, lo cual influye en su gran capacidad alérgica (34,35). Los epítomos con mayor frecuencia de reacción IgE son los contenidos entre los aminoácidos 1 a 63, con una frecuencia de 65 % a 60 % (35). En un estudio en Estado Unidos se halló que la frecuencia de reacción IgE hacia la tropomiosina en niños alérgicos al camarón es de 94 %, mientras que en adultos alcanzó el 61 %. Esto sugiere que la sensibilización hacia este alérgeno disminuye con la edad; sin embargo, esto es un tema controversial (35). Entre las tropomiosinas de los crustáceos existe un alto grado de identidad en las secuencias de aminoácidos y las regiones de

Cuadro 1. Alérgenos descritos en diferentes especies de camarón

Alérgeno	Peso molecular (kDa)	Actividad biológica	Frecuencia de reacción por IgE	Referencia
Lit v 1 (<i>Litopenaeus vannamei</i>)	32,8	Tropomiosina	España/EUA (61-94 %)	34
Pen m 1 (<i>Penaeus monodon</i>)	32,8	Tropomiosina	EUA (54,5 %)	
			España (63,8 %)	
			Japón (81,2 %)	35
Pen i 1 (<i>Penaeus aztecus</i>)	37	Tropomiosina	No hay datos disponibles	34
Met e 1 (<i>Metapenaeus ensis</i>)	31,7	Tropomiosina	No hay datos disponibles	
Lit v 2	40,1	Arginina-cinasa	España/EUA (21-67 %)	35
Pen m 2	40,1	Arginina-cinasa		42
		Japón (62,5)		
Cra c 2 (<i>Crangon crangon</i>)	40,1	Arginina-cinasa	Alemania/España/Suiza (29,0 %)	
			EUA (100 %)	43-45
Lit v 3	19,2	Miosina de cadena ligera	EUA (31-70 %)	50
Lit v 4	22,0	Proteína de unión al calcio	España/EUA (21-59 %)	51
Cra c 4	22,0	Proteína de unión al calcio	Alemania/España/Suiza (35,4 %)	
			EUA (75 %)	43
Cra c 6	16,8	Troponina C	Alemania/España/Suiza (29,0 %)	
			USA (87.5%)	43
Cra c 8	26,9	Triosafofato-isomerasa	Alemania (22,5 %)	
			EUA (100 %)	43

los epítomos están muy conservadas, con algunas sustituciones de un solo aminoácido. Entre las tropomiosinas de *P. monodon*, *L. vannamei* y *Penaeus aztecus* existe un alto grado de identidad en las regiones que contienen los epítomos (36), lo que parece explicar la gran frecuencia de reacción cruzada entre estos alérgenos.

En los ácaros domésticos, el grupo 10 de los alérgenos ha sido asignado a los homólogos a la tropomiosina. Así, el derivado de *Dermatophagoides pteronyssinus* se denomina Der p 10. La tropomiosina en los extractos de ácaros presenta baja concentración, lo que parece explicar la poca frecuencia de sensibilización a este grupo de alérgenos en la población alérgica a los ácaros, en la cual se ha reportado frecuencia de sensibilización, aproximadamente, de 15 % (37). Sin embargo, la frecuencia de reacción IgE a la tropomiosina en *Metapenaeus ensis* y las especies de cangrejos *Charybdis feriatius*, *Homarus americanus* y *Panulirus stimpsoni* es alta en la población alérgica a los mariscos (38).

Para el diagnóstico de las alergias al camarón se ha sugerido el uso de la tropomiosina recombinante, ya que los niveles de IgE específica a este alérgeno pueden ser un buen marcador para este tipo de alergia. La determinación de IgE mediante ELISA hacia el recombinante Pen a 1 posee un valor diagnóstico positivo de 0,72 y un valor diagnóstico negativo de 0,91, lo que sugiere su utilidad en el diagnóstico (39). Yan, *et al.* (40), apoyan su utilidad para el diagnóstico de alergia al camarón en vez del uso de extractos completos, debido a su eficacia diagnóstica de 88,5 % comparada con la obtenida con el extracto alérgico que fue de 65,7 %. El alérgeno Lit v 1 es termoestable y capaz conservar su reacción IgE aún después de ser sometido a altas temperaturas, mientras que otros componentes del extracto se deterioran disminuyendo su capacidad alérgica y su utilidad para el diagnóstico (28,41).

Arginina-cinasa

Los alérgenos del grupo 2 de los camarones tienen actividad de arginina-cinasa y su función biológica se asocia a la generación de energía y un posible rol en el sistema inmunitario del camarón. El alérgeno Lit v 2 presenta una frecuencia de reacción IgE de 67 % en niños y de 21 % en adultos alérgicos a los camarones, en diferentes poblaciones del mundo. En esta reacción IgE se han identificado siete epítomos de unión a IgE que participan en el desarrollo de la respuesta alérgica (35). En *P.*

monodon, la arginina-cinasa (Pen m2) es capaz de unir anticuerpos IgE de 62 % de las personas alérgicas (42). Este alérgeno presenta 92 % de identidad en la secuencia de aminoácidos con Lit v 2 y Cra c 2 del camarón *Crangon crangon*, hecho que podría tener relevancia en la reacción cruzada entre estas especies (43-45).

En el camarón, la arginina-cinasa es un alérgeno importante, al igual que en la cucaracha y el gusano de seda (*Bombix mori*), cuya frecuencia de reacción alcanza hasta el 100 %. La arginina-cinasa de este insecto presenta reacción cruzada con la arginina-cinasa de la cucaracha, lo cual puede ser relevante, ya que en poblaciones como la tailandesa, representa una importante fuente de alérgenos (46,47). Algunos autores consideran que la arginina-cinasa es un panalérgeno importante de invertebrados, y es de gran relevancia en la alergia a insectos como la cucaracha y arácnidos como *Holocnemus pluchei* (48).

En el ácaro *Dermatophagoides farinae* se identificó la arginina-cinasa como un alérgeno capaz de unir la IgE de personas alérgicas al camarón con una frecuencia de 39 %. Este hallazgo, asociado a la identidad de 78 % en la secuencia de aminoácidos entre las arginina-cinasas de estos dos organismos, sugiere la existencia de reacción cruzada (49).

Miosina de cadena ligera

En el 2008 se reportó la miosina de cadena ligera de *L. vannamei* como un alérgeno con un peso molecular de 20 kDa y se denominó Lit v 3 (50). El Lit v 3 presenta hasta 70 % de frecuencia de reacción IgE en individuos alérgicos al camarón (35), lo que sugiere que puede ser importante para el desarrollo de la respuesta alérgica. Todavía no se han identificado alérgenos homólogos en otras especies de camarón.

Proteína de unión al calcio del sarcoplasma (SCBP)

Este alérgeno se identificó en las especies de camarón *L. vannamei*, *P. monodon* y *C. crangon*, y en la nomenclatura oficial corresponde al grupo 4 (42,43,51). El alérgeno de *L. vannamei*, Lit v 4, tiene un peso molecular de 20 kDa y presenta tres epítomos lineales de unión a IgE (51). La estructura 3-D de esta molécula contiene un dominio de unión al calcio, hélice-asa-hélice. Aunque se han descrito homólogos funcionales en otras fuentes alérgicas, como cangrejo, langosta y ácaros, los ensayos de inhibición sugieren que no existe reacción cruzada entre estos (51). La ausencia de

reacción cruzada se puede explicar por la existencia de poca homología estructural entre ellas.

El Lit v 4 presenta frecuencia de reacción por IgE de 59 % en niños y de 21 % en adultos alérgicos a *L. vannamei* (35,51), lo que sugiere que tiene relevancia en el desarrollo de alergias a temprana edad. La SCBP de *P. monodon* (Pen m 4) presenta una frecuencia de reacción por IgE de 50 % en una población del Japón. Al alérgeno Cran c 4 se le ha demostrado una frecuencia de reacción de 35,4 % en diferentes poblaciones de Europa, mientras que, en una población de Estados Unidos, se halló una de 75 % (42,43).

Troponina C

Una proteína homóloga a la troponina C de 16,8 kDa, con capacidad de unión a IgE, se describió por primera vez en la especie *C. crangon*, la cual se denominó Cran c 6 (43). La frecuencia de reacción por IgE a este alérgeno en población alérgica al camarón varía de 29,3 a 87 % (43). En los ácaros domésticos, la troponina C también es un alérgeno y parece contribuir a la reacción alérgica cruzada observada entre camarón, cucaracha y ácaros (52). En la especie de cucaracha *Blattella germanica* se ha caracterizado un alérgeno homólogo a la troponina C, denominado Bla g 6. En población alérgica a la cucaracha se ha reportado entre 33 y 45,8 % de sensibilización a este alérgeno (53,54).

Triosafosfato-isomerasa (TIM)

En el camarón *C. crangon* se ha descrito el alérgeno Cra c 8, el cual presenta un peso molecular de 26,9 kDa y homología con la triosafosfato-isomerasa, enzima que cataliza la conversión reversible de los isómeros de triosa-fosfato y 3 fosfato D-gliceraldehído, que juega un papel importante en la glucólisis y es necesaria para la eficiente producción de energía. En personas sensibilizadas a esta especie de camarón, la frecuencia de reacción por IgE al Cra c 8 puede alcanzar hasta 22,5 % (43).

Alérgenos menos caracterizados

ARN de transferencia

En 1987, Nagpal, *et al.* (55), publicaron que el ARN de transferencia (*Transfer RNA, tRNA*) del camarón *P. indicus* tenía capacidad de inducir una respuesta mediada por IgE en modelos de ratón y en el ser humano. Teniendo en cuenta las propiedades inmunológicas y fisicoquímicas de esta molécula, se dedujo que su naturaleza no era proteica como el resto de alérgenos del camarón, ya que

poseía absorbancia a 250 nm, típica de este tipo de ácidos nucleicos, y resistencia a la degradación por proteasas. Su importancia en el desarrollo de alergias y su epidemiología se desconocen y no se tiene información sobre este tipo de alérgenos en otras especies de camarón.

Hemocianina

La hemocianina es una proteína que ayuda al transporte de oxígeno y la respiración celular de moluscos, arácnidos y crustáceos. Es una molécula estimuladora del sistema inmunitario, por lo que se ha aplicado en el tratamiento de cáncer de vesícula (56). La hemocianina del camarón parece mediar la reacción cruzada con la hemocianina de la cucaracha (57). En la cucaracha *Periplaneta americana*, la hemocianina es un alérgeno principal, denominado Per a 3; la sensibilización a esta especie es de 82,7 % (58,59).

La naturaleza oligomérica de Per a 3 podría influir en su capacidad alérgica, ya que los alérgenos con esta propiedad aumentan el entrecruzamiento de receptores de IgE sobre la membrana de mastocitos y basófilos (60,61). La posible reacción cruzada entre la hemocianina de la cucaracha y la del camarón puede tener implicaciones clínicas, ya que la hemocianina de la cucaracha es termoestable y puede permanecer largos períodos en el polvo de las casas, sirviendo como agente desencadenante de las alergias en individuos sensibilizados al camarón.

Proteínas de unión a ácidos grasos

La familia de las proteínas de unión a ácidos grasos (*Fatty Acid Binding Proteins, FABP*) son pequeñas proteínas citosólicas entre 14 y 15 kDa, que unen de forma no covalente ligandos hidrofóbicos, principalmente ácidos grasos, participan en su transporte y solubilidad, y tienen estructura y función biológica muy conservadas (62). En los humanos, estas proteínas se encuentran distribuidas en diferentes órganos, como corazón, cerebro y piel, entre otros (63). En las especies de ácaros *B. tropicalis* y *D. farinae*, se han caracterizado las FABP con propiedades alérgicas y se han denominado Blo t 13 y Der f 13, respectivamente (64-66). En las especies de camarón *P. monodon* (# acceso Genbank JN572542) y *L. vannamei* (# acceso Genbank 21390402), se han descrito genes codificadores de FABP con gran homología con las FABP de los alérgenos de los ácaros Blo t 13 y Der f 13 (67,68). Entre las FABP de ácaros y las de camarón existe hasta 46 % de identidad

en sus secuencias de aminoácidos claves para el anclaje de los ligandos lipídicos (figura 3). No se conocen las propiedades alérgicas de las FABP del camarón. Los resultados preliminares de nuestra investigación sugieren que este tipo de proteínas pueden intervenir en las alergias inducidas por camarones y en la reacción cruzada entre estos y los ácaros; hallamos una frecuencia de sensibilización al camarón *L. vannamei* de 52,12 % en una población alérgica de la isla de Martinica, seleccionada sobre la base de estar sensibilizada a los ácaros domésticos. La mayoría de estos presentaron reacción por IgE hacia la FABP del ácaro *Blomia tropicalis* (69).

Reacción alérgica cruzada entre el camarón y otras fuentes de alérgenos

La reacción cruzada es un fenómeno común entre alérgenos de diferentes orígenes y se presenta cuando anticuerpos IgE inducidos por un tipo de alérgeno son capaces de reaccionar con otro alérgeno similar de un organismo distinto (70). Este fenómeno en muchos casos tiene importancia clínica, ya que la sensibilización previa a un alérgeno y la posterior exposición a otro relacionado estructuralmente, puede llevar a la generación de una respuesta alérgica y su exacerbación. Entre el camarón y otros artrópodos, como la cucaracha y los ácaros domésticos, se ha señalado la existencia de reacción alérgica cruzada (37,71).

La exposición a ácaros del polvo es un factor de riesgo importante para el desarrollo de alergia y asma en la población colombiana (71,72), y los ácaros *B. tropicalis* y *D. pteronyssinus* son las especies más prevalentes en las casas de los asmáticos y las fuentes de alérgenos ambientales más relevantes para el desarrollo de alergia en nuestra región (72). Aunque el camarón es una fuente importante de alérgenos e inductor de alergia, el papel alérgico del camarón apenas se empieza a estudiar en nuestra población. Uno de los retos es establecer el papel de sensibilización directa inducida por la alimentación con mariscos y el grado de participación de alérgenos homólogos en ambas fuentes, ya que la reacción alérgica cruzada entre alérgenos de los ácaros domésticos y del camarón explica en algunos casos la sensibilización a ambas fuentes alérgicas (73,74).

En la reacción cruzada entre ácaros y camarón participan de manera muy importante los alérgenos de tipo tropomiosina, ya que la eliminación de este alérgeno en el extracto de camarón reduce significativamente su capacidad de reaccionar de manera cruzada con extractos de ácaros domésticos (75). Esta reacción cruzada puede desencadenar una respuesta alérgica en personas con alergia a los ácaros, cuando estos consumen alimentos como el camarón o el caracol (74). Existe alrededor de 81 % de

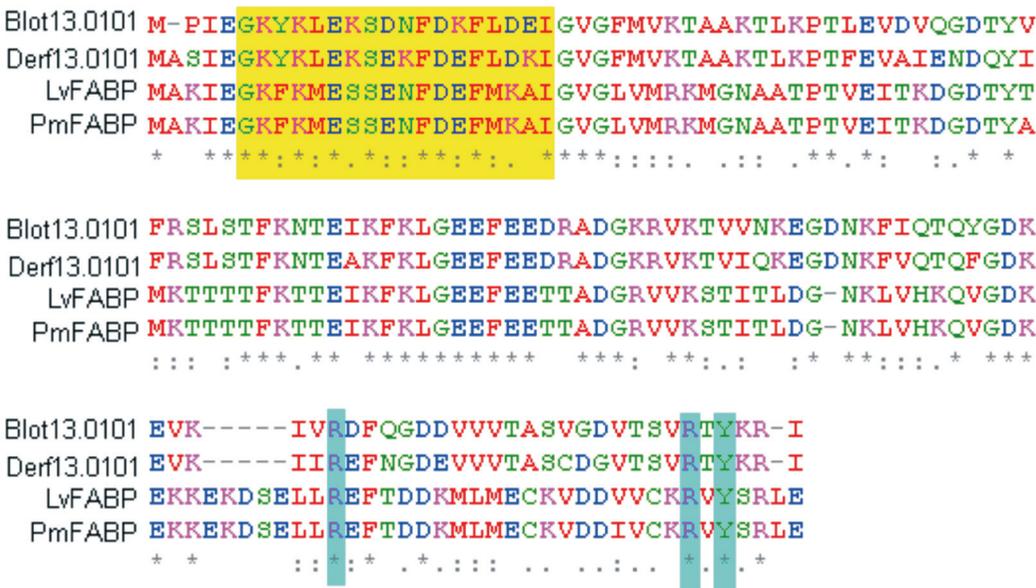


Figura 3. Alineamiento de las secuencias de aminoácidos de las proteínas de unión a ácidos grasos (FABP) de los ácaros *B. tropicalis* (Blo t 13.0101) y *D. farinae* (Der f 13.0101), con las secuencias de los camarones *L. vannamei* (LvFABP) y *P. monodon* (PmFABP). Se resaltan en azul los residuos R105, R125 y Y127 que están muy conservados en la familia de las FABP y que interactúan con el grupo COO- de los ligando lipídicos. En amarillo se resaltan las secuencias motivo carasterísticas de las FABP.

identidad en las secuencias de aminoácidos entre las tropomiosinas del ácaro *D. pteronyssinus* (Der p 10), la de la cucaracha *B. germanica* (Bla g 7) y la del camarón *P. monodon* (Pen m 1) (76). En este importante grado de homología estructural y la presencia epítomos antigénicos compartidos, reside parte de las bases inmunológicas de la reacción cruzada entre estas diversas fuentes de alérgenos. Santos, *et al.* (37), hallaron que la exposición a la tropomiosina de cucaracha es un factor de riesgo para el desarrollo de asma en poblaciones en las que el consumo de camarón o la exposición a ácaros son factor de riesgo para la exacerbación del asma (77).

La reacción cruzada entre diferentes tropomiosinas es la razón por lo cual la inmunoterapia con extractos de ácaros puede inducir, en algunos casos, sensibilización al camarón; dos de 17 pacientes alérgicos a los ácaros que recibieron inmunoterapia con extractos de ácaros, desarrollaron IgE contra tropomiosina, en los cuales se produjo una serie de síntomas alérgicos orales luego de la ingestión de camarón (73). La tropomiosina del camarón está involucrada en la capacidad alérgica cruzada observada con alimentos marinos, como los gasterópodos (abulón y buccino), bivalvos (mejillones, conchas, vieiras, ostras y almejas), crustáceos (langosta y cangrejo) y cefalópodos (sepia, calamar y pulpo) (78).

Además de los alérgenos homólogos a la tropomiosina, otros alérgenos pueden estar jugando un papel interesante en la reacción cruzada observada entre los artrópodos. Los resultados preliminares obtenidos por el grupo del doctor Tim en Singapore (79,80), sugirieron que los alérgenos homólogos a la arginina-cinasa pueden mediar una reacción cruzada entre ácaros y camarón. Se han identificado alérgenos de este tipo en diferentes especies de camarón y en el cangrejo *Chionoecetes opilio*, induciendo un grado importante de sensibilización en individuos alérgicos a los mariscos.

Por otra parte, en nuestro estudio reciente, en una población de Martinica alérgica a los ácaros *B. tropicalis* y *D. pteronyssinus*, se encontró que el 52,1 % presentó IgE específica al extracto de camarón *L. vannamei* (69). Creemos que en este cuadro clínico de importante co-sensibilización pueden estar involucrados tanto la sensibilización primaria por exposición directa a alérgenos propios de cada fuente alérgica como el fenómeno de la reacción cruzada entre ácaros y camarón. Presentamos la hipótesis de que, entre los alérgenos de reacción

cruzada que contribuyen a esta cosensibilización, también participan los alérgenos homólogos a las FABP. En este estudio se observó que 65 % de los sensibilizados a los ácaros y al camarón presentaron sensibilización al alérgeno del ácaro *B. tropicalis* Blo t 13.0101, de la familia de las FABP; la importancia de la inducción y manifestación clínica de alergia al camarón, merece investigarse (69).

Los resultados preliminares del grupo de Sun AW (81) mostraron una inhibición de la reacción por IgE por parte de Der p 1, un alérgeno principal del ácaro *D. pteronyssinus*, frente a extractos de camarón y abulón, lo que sugiere que los homólogos de este alérgeno en el camarón y abulón podrían ser importantes en la generación de la respuesta alérgica; sin embargo, en el camarón no se ha reportado un alérgeno con actividad enzimática similar a la del Der p 1. Nuestros resultados preliminares mediante inhibición de la prueba ELISA muestran que la reacción por IgE frente al extracto de camarón es inhibida por el extracto del ácaro *B. tropicalis* hasta en 30 %. Actualmente, adelantamos trabajos para conocer los alérgenos que contribuyen a este grado de reacción cruzada.

Conclusiones

La alergia al camarón es una de las alergias alimentarias más frecuentes. El papel alérgico de diferentes especies de camarón se ha evaluado en varias poblaciones mediante el uso de extractos alérgicos completos o alérgenos purificados. En los extractos, se han identificado más de una decena de fracciones alérgicas, lo que indica que este alimento es una fuente rica de alérgenos. Sin embargo, el espectro total de todas las proteínas capaces de inducir respuesta IgE no se ha completado. Mediante clonaje molecular y bioquímica convencional, se han aislado y caracterizado algunos alérgenos los cuales, además, tienen asociada una función biológica; la tropomiosina sobresale como el alérgeno más caracterizado y comprometido en las reacciones alérgicas de la población sensibilizada al camarón.

En la especie de camarón *L. vannamei*, se han aislado y caracterizado molecularmente cuatro alérgenos, Lit v 1, Lit v 2, Lit v 3 y Lit v 4, con funciones de tropomiosina, arginina-cinasa, miosina de cadena ligera y la proteína de unión al calcio del sarcoplasma, respectivamente. Parece que otros alérgenos recientemente identificados, como la hemocianina y las proteínas de unión a ácidos grasos, pueden estar involucrados en la alergia inducida por esta especie y contribuir a la reacción cruzada

observada entre el camarón y otros artrópodos, como los ácaros domésticos y la cucaracha.

Dada la percepción de una gran frecuencia de alergia a los mariscos, la gran variedad de alérgenos presentes en los camarones y el impacto que la alergia al camarón puede tener sobre la alergia a otros fuentes como la de los ácaros domésticos por el fenómeno de la reacción cruzada, es importante que se investigue la prevalencia de alergia provocada por el camarón en Colombia, así como el papel alergénico de la especie *L. vannamei*, y contribuir a completar la caracterización del espectro de sus alérgenos.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Financiación

Este trabajo fue financiado por la Universidad de Cartagena (contrato 032-2010) y Colciencias (contrato 368-2011).

Referencias

- Enciclopedia Cubana en la Red.** Camarón blanco del Pacífico. 2012. Fecha de consulta: 28 de abril 2012. Disponible en: http://www.ecured.cu/index.php/Camar%C3%B3n_blanco_del_Pac%C3%ADfico.
- Álvarez-León R, Gutiérrez-Bonilla FP.** Situación de los invertebrados acuáticos introducidos y trasplantados en Colombia: antecedentes, efectos y perspectivas. *Rev Acad Colomb Cienc.* 2007;31:558-74.
- Martin JW, Davis GE.** An updated classification of the recent crustacea. California: Natural History Museum of Los Angeles County; 2001.
- Burkenroad M.** The higher taxonomy and evolution of decapoda (crustacea). *Trans San Diego Soc Nat Hist.* 1981;19:251-68.
- Burkenroad M.** The evolution of the eucarid (Crustacea: Eumalacostraca) in relation to the fossil record. *Tulane Stud Geol.* 1963;2:3-16.
- Baldwin JD, Bass AL, Bowen BW, Clark WH.** Molecular phylogeny and biogeography of the marine shrimp *penaeus*. *Mol Phylogenet Evol.* 1998;10:399-407. <http://dx.doi.org/10.1006/mpev.1998.0537>
- Lavery S, Chan TY, Tam YK, Chu KH.** Phylogenetic relationships and evolutionary history of the shrimp genus *Penaeus* s.l. derived from mitochondrial DNA. *Mol Phylogenet Evol.* 2004;31:39-49. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ympev.2003.07.015>
- Woo C, Bahna S.** Not all shellfish "allergy" is allergy! *Clin Transl Allergy.* 2011;1:3. <http://dx.doi.org/10.1186/2045-7022-1-3>
- Lipozencic J, Wolf R.** Life-threatening severe allergic reactions: Urticaria, angioedema, and anaphylaxis. *Clin Dermatol.* 2005;23:193-205. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2004.06.009>
- Jeebhay MF, Robins TG, Lehrer SB, Lopata AL.** Occupational seafood allergy: A review. *Occup Environ Med.* 2001;58:553-62. <http://dx.doi.org/10.1136/oem.58.9.553>
- Ramírez DA Jr., Bahna SL.** Food hypersensitivity by inhalation. *Clin Mol Allergy.* 2009;7:4. <http://dx.doi.org/10.1186/1476-7961-7-4>
- Wu JY, Zheng L, Wang JH.** Contamination of shellfish from Shanghai seafood markets with paralytic shellfish poisoning and diarrhetic shellfish poisoning toxins determined by mouse bioassay and HPLC. *Food Addit Contam.* 2005;22:647-51. <http://dx.doi.org/10.1080/02652030500137017>
- James KJ, Carey B, O'Halloran J, van Pelt FN, Skrabakova Z.** Shellfish toxicity: Human health implications of marine algal toxins. *Epidemiol Infect.* 2010;138:927-40. <http://dx.doi.org/10.1017/S095026881000085>
- Chiang WC, Kidon MI, Liew WK, Goh A, Tang JP, Chay OM.** The changing face of food hypersensitivity in an Asian community. *Clin Exp Allergy.* 2007;37:1055-61. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02752.x>
- Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Sampson HA.** Prevalence of seafood allergy in the United States determined by a random telephone survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:159-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2004.04.018>
- Woods RK, Abramson M, Bailey M, Walters EH.** International prevalences of reported food allergies and intolerances. Comparisons arising from the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) 1991-1994. *Eur J Clin Nutr.* 2001;55:298-304.
- Bock SA.** Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics.* 1987;79:683-8.
- Arbes SJ Jr., Gergen PJ, Elliott L, Zeldin DC.** Prevalences of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:377-83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2005.05.017>
- Marrugo J, Hernández L, Villalba V.** Prevalence of self-reported food allergy in Cartagena (Colombia) population. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2008;36:320-4.
- Chávez-Calvillo G, Pérez-Rueda E, Lizama G, Zúñiga JJ, Gaxiola G, Cuzon G, et al.** Differential gene expression in *Litopenaeus vannamei* shrimp in response to diet changes. *Aquaculture.* 2010;300:197-41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aquaculture.2009.11.027>
- Jiang H, Li F, Xie Y, Huang B, Zhang J, Zhang J, et al.** Comparative proteomic profiles of the hepatopancreas in *Fenneropenaeus chinensis* response to hypoxic stress. *Proteomics.* 2009;9:3353-67. <http://dx.doi.org/10.1002/pm.200800518>
- Somboonwiwat K, Chaikeeratisak V, Wang HC, Fang Lo C, Tassanakajon A.** Proteomic analysis of differentially expressed proteins in *Penaeus monodon* hemocytes after *Vibrio harveyi* infection. *Proteome Sci.* 2010;8:39. <http://dx.doi.org/10.1186/1477-5956-8-39>.
- Chai YM, Yu SS, Zhao XF, Zhu Q, Wang JX.** Comparative proteomic profiles of the hepatopancreas in *Fenneropenaeus chinensis* response to white spot syndrome virus.

- Fish Shellfish Immunol. 2010;29:480-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fsi.2010.05.009>
24. **Chongsatja PO, Bourchookarn A, Lo CF, Thongboonkerd V, Krittanai C.** Proteomic analysis of differentially expressed proteins in *Penaeus vannamei* hemocytes upon taura syndrome virus infection. *Proteomics*. 2007;7:3592-601. <http://dx.doi.org/10.1002/pmic.200700281>
 25. **Rungrassamee W, Leelatanawit R, Jiravanichpaisal P, Klinbunga S, Karoonuthaisiri N.** Expression and distribution of three heat shock protein genes under heat shock stress and under exposure to *Vibrio harveyi* in *Penaeus monodon*. *Dev Comp Immunol*. 2010;34:1082-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dci.2010.05.012>
 26. **Sahabudin S, Misnan R, Yadzir ZH, Mohamad J, Abdullah N, Bakhtiar F, et al.** Identification of major and minor allergens of black tiger prawn (*Penaeus monodon*) and king prawn (*Penaeus latisulcatus*). *Malays J Med Sci*. 2011;18:27-32.
 27. **Boquete M, Iraola V, Morales M, Pinto H, Francisco C, Carballás C, et al.** Seafood hypersensitivity in mite sensitized individuals: Is tropomyosin the only responsible allergen? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;106:223-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2010.11.014>
 28. **Liu GM, Cheng H, Nesbit JB, Su WJ, Cao MJ, Maleki SJ.** Effects of boiling on the IgE-binding properties of tropomyosin of shrimp (*Litopenaeus vannamei*). *J Food Sci*. 2010;75:T1-5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1750-3841.2009.01391.x>
 29. **Li ZX, Lin H, Cao LM, Jameel K.** Effect of high intensity ultrasound on the allergenicity of shrimp. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2006;7:251-6. <http://dx.doi.org/10.1631/jzus.2006.B0251>
 30. **Pariyaprasert W, Visitsunthorn N, Vichyanond P, Jirapongsananuruk O.** Comparison of skin prick test to crude shrimp extract with prick-to-prick skin test to cooked shrimp for the diagnosis of shrimp allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:S250. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2007.12.991>
 31. **Rosa S, Prates S, Piedade S, Marta CS, Pinto JR.** Are there shrimp allergens exclusive from the cephalothorax? *Allergy*. 2007;62:85-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01242.x>
 32. **Cancelliere N, Guillen D, Olalde S, Caldern O, Caballero T, Fiandor A, Quirse S.** Crustacean allergy: A new allergen inside cephalothorax? *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:AB169.
 33. **Desjardins A, Malo JL, L'Archeveque J, Cartier A, McCants M, Lehrer SB.** Occupational IgE-mediated sensitization and asthma caused by clam and shrimp. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96:608-17. [http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749\(95\)70259-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749(95)70259-8)
 34. **Shanti KN, Martin BM, Nagpal S, Metcalfe DD, Rao PV.** Identification of tropomyosin as the major shrimp allergen and characterization of its IgE-binding epitopes. *J Immunol*. 1993;151:5354-63.
 35. **Ayuso R, Sánchez-García S, Lin J, Fu Z, Ibáñez MD, Carrillo T, et al.** Greater epitope recognition of shrimp allergens by children than by adults suggests that shrimp sensitization decreases with age. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:1286-93. [e3.http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.03.010](http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.03.010)
 36. **Zheng LN, Lin H, Pawar R, Li ZX, Li MH.** Mapping IgE binding epitopes of major shrimp (*Penaeus monodon*) allergen with immunoinformatics tools. *Food Chem Toxicol*. 2011;49:2954-60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2011.07.043>
 37. **Arlan LG, Morgan MS, Vyszenski-Moher DL, Sharra D.** Cross-reactivity between storage and dust mites and between mites and shrimp. *Exp Appl Acarol*. 2009;47:159-72. [10.1007/s10493-008-9199-x](http://dx.doi.org/10.1007/s10493-008-9199-x)
 38. **Leung PS, Chen YC, Gershwin ME, Wong SH, Kwan HS, Chu KH.** Identification and molecular characterization of *Charybdis feriatus* tropomyosin, the major crab allergen. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102:847-52. [http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749\(98\)70027-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749(98)70027-2)
 39. **Gámez C, Sánchez-García S, Ibáñez MD, López R, Aguado E, López E, et al.** Tropomyosin IgE-positive results are a good predictor of shrimp allergy. *Allergy*. 2011;66:1375-83. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02663.x>
 40. **Yang AC, Arruda LK, Santos AB, Barbosa MC, Chapman MD, Galvão CE, et al.** Measurement of IgE antibodies to shrimp tropomyosin is superior to skin prick testing with commercial extract and measurement of IgE to shrimp for predicting clinically relevant allergic reactions after shrimp ingestion. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:872-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.11.043>
 41. **Carnes J, Ferrer A, Huertas AJ, Andreu C, Larramendi CH, Fernández-Caldas E.** The use of raw or boiled crustacean extracts for the diagnosis of seafood allergic individuals. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;98:349-54. [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60881-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60881-2)
 42. **Shiomi K, Sato Y, Hamamoto S, Mita H, Shimakura K.** Sarcoplasmic calcium-binding protein: Identification as a new allergen of the black tiger shrimp *Penaeus monodon*. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008;146:91-8. <http://dx.doi.org/10.1159/000113512>
 43. **Bauermeister K, Wangorsch A, Garoffo LP, Reuter A, Conti A, Taylor SL, et al.** Generation of a comprehensive panel of crustacean allergens from the North Sea Shrimp *Crangon Crangon*. *Mol Immunol*. 2011;48:1983-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2011.06.216>
 44. **García-Orozco KD, Aispuro-Hernández E, Yepiz-Plascencia G, Calderón de la Barca AM, Sotelo-Mundo RR.** Molecular characterization of arginine kinase, an allergen from the shrimp *Litopenaeus vannamei*. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;144:23-8. <http://dx.doi.org/10.1159/000102610>
 45. **Yu CJ, Lin YF, Chiang BL, Chow LP.** Proteomics and immunological analysis of a novel shrimp allergen, Pen m 2. *J Immunol*. 2003;170:445-53.
 46. **Sookrung N, Chaicumpa W, Tungtrongchitr A, Vichyanond P, Bunnang C, Ramasoota P, et al.** *Periplaneta americana* arginine kinase as a major cockroach allergen among Thai patients with major cockroach allergies. *Environ Health Perspect*. 2006;114:875-80. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.8650>
 47. **Liu Z, Xia L, Wu Y, Xia Q, Chen J, Roux KH.** Identification and characterization of an arginine kinase as a major

- allergen from silkworm (*Bombyx mori*) larvae. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009;150:8-14. <http://dx.doi.org/10.1159/000210375>
48. **Bobolea I, Barranco P, Pastor-Vargas C, Iraola V, Vivanco F, Quirce S.** Arginine kinase from the cellar spider (*Holocnemus pluchei*): A new asthma-causing allergen. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;155:180-6. <http://dx.doi.org/10.1159/000319822>
 49. **Bi XZ, Chew FT.** Molecular, proteomic and immunological characterization of isoforms of arginine kinase, a cross-reactive invertebrate pan-allergen, from the house dust mite, *dermatophagoides farinae*. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:S226. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2004.01.266>
 50. **Ayuso R, Grishina G, Bardina L, Carrillo T, Blanco C, Ibáñez MD, et al.** Myosin light chain is a novel shrimp allergen, lit v 3. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:795-802. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2008.07.023>
 51. **Ayuso R, Grishina G, Ibáñez MD, Blanco C, Carrillo T, Bencharitwong R, et al.** Sarcoplasmic calcium-binding protein is an ef-hand-type protein identified as a new shrimp allergen. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:114-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.04.016>
 52. **Jeong KY, Kim CR, Un S, Yi MH, Lee IY, Park JW, et al.** Allergenicity of recombinant troponin C from *Tyrophagus putrescentiae*. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009;151:207-13. <http://dx.doi.org/10.1159/000242358>
 53. **Un S, Jeong KY, Yi MH, Kim CR, Yong TS.** IgE binding epitopes of bla g 6 from German cockroach. *Protein Pept Lett.* 2010;17:1170-6.
 54. **Hindley J, Wünschmann S, Satinover SM, Woodfolk JA, Chew FT, Chapman MD, et al.** Bla g 6: A troponin C allergen from *Blattella germanica* with IgE binding calcium dependence. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1389-95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2006.02.017>
 55. **Nagpal S, Metcalfe DD, Rao PV.** Identification of a shrimp-derived allergen as tRNA. *J Immunol.* 1987;138:4169-74.
 56. **Markl J, Lieb B, Gebauer W, Altenhein B, Meissner U, Harris JR.** Marine tumor vaccine carriers: Structure of the molluscan hemocyanins KLH and HTH. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2001;127(Suppl.2):R3-9.
 57. **Ayuso R, Grishina G, Pascal M, Sánchez-García S, Towle D, Smith C, et al.** Hemocyanin, troponin C and fatty acid-binding protein (FABP) may be cross-reactive allergens between crustaceans, cockroach and dust mites. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:AB235. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.12.934>
 58. **Wu CH, Lee MF, Liao SC, Luo SF.** Sequencing analysis of cDNA clones encoding the American cockroach Cr-P1 allergens. Homology with insect hemolymph proteins. *J Biol Chem.* 1996;271:17937-43. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.271.30.17937>
 59. **Mindykowski B, Jaenicke E, Tenzer S, Cirak S, Schweikardt T, Schild H, et al.** Cockroach allergens per a 3 are oligomers. *Dev Comp Immunol* 2010;34:722-33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dci.2010.01.011>
 60. **Verdino P, Westritschnig K, Valenta R, Keller W.** The cross-reactive calcium-binding pollen allergen, phl p 7, reveals a novel dimer assembly. *EMBO J.* 2002;21:5007-16. <http://dx.doi.org/10.1093/emboj/cdf526>
 61. **Schöll I, Kalkura N, Shedziankova Y, Bergmann A, Verdino P, Knittelfelder R, et al.** Dimerization of the major birch pollen allergen bet v 1 is important for its *in vivo* IgE-cross-linking potential in mice. *J Immunol.* 2005;175:6645-50.
 62. **Esteves A, Ehrlich R.** Invertebrate intracellular fatty acid binding proteins. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2006;142:262-74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbpc.2005.11.006>
 63. **Furuhashi M, Hotamisligil GS.** Fatty acid-binding proteins: Role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nat Rev Drug Discov.* 2008;7:489-503. <http://dx.doi.org/10.1038/nrd2589>
 64. **Caraballo L, Puerta L, Jiménez S, Martínez B, Mercado D, Avjiouglu A, et al.** Cloning and IgE binding of a recombinant allergen from the mite *Blomia tropicalis*, homologous with fatty acid-binding proteins. *Int Arch Allergy Immunol.* 1997;112:341-7. <http://dx.doi.org/10.1159/000237478>
 65. **Puerta L, Kennedy MW, Jiménez S, Caraballo L.** Structural and ligand binding analysis of recombinant blo t 13 allergen from *Blomia tropicalis* mite, a fatty acid binding protein. *Int Arch Allergy Immunol.* 1999;119:181-4. <http://dx.doi.org/10.1159/000024193>
 66. **Chan SL, Ong ST, Ong SY, Chew FT, Mok YK.** Nuclear magnetic resonance structure-based epitope mapping and modulation of dust mite group 13 allergen as a hypoallergen. *J Immunol.* 2006;176:4852-60.
 67. **Song YL, Yu CI, Lien TW, Huang CC, Lin MN.** Haemolymph parameters of pacific white shrimp (*Litopenaeus vannamei*) infected with taura syndrome virus. *Fish Shellfish Immunol.* 2003;14:317-31. <http://dx.doi.org/10.1006/fsim.2002.0440>,
 68. **Söderhäll I, Tangprasittipap A, Liu H, Sritunyalucksana K, Prasertsan P, Jiravanichpaisal P, et al.** Characterization of a hemocyte intracellular fatty acid-binding protein from crayfish (*Pacifastacus leniusculus*) and shrimp (*Penaeus monodon*). *FEBS J.* 2006;273:2902-12. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-4658.2006.05303.x>
 69. **Puerta L, Tudela JI, Múnera M, Cases B, Lafosse-Marín S, Fernández-Caldas E, Caraballo L.** Specific IgE to mite, shrimp and blo t 13 allergens in an allergic population from the Caribbean. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:AB167.
 70. **Aalberse RC.** Structural biology of allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:228-38. <http://dx.doi.org/10.1067/mai.2000.108434>
 71. **Miyamoto T, Oshima S, Mizuno K, Sasa M, Ishizaki T.** Cross-antigenicity among six species of dust mites and house dust antigens. *J Allergy.* 1969;44:228-38. [http://dx.doi.org/10.1016/0021-8707\(69\)90089-6](http://dx.doi.org/10.1016/0021-8707(69)90089-6),
 72. **Puerta L, Fernández-Caldas E, Lockey RF, Caraballo LR.** Mite allergy in the tropics: Sensitization to six domestic mite species in Cartagena, Colombia. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 1993;3:198-204.
 73. **van Ree R, Antonicelli L, Akkerdaas JH, Garritani MS, Aalberse RC, Bonifazi F.** Possible induction of food allergy during mite immunotherapy. *Allergy.* 1996;51:108-13. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.1996.tb04566.x>
 74. **van Ree R, Antonicelli L, Akkerdaas JH, Pajno GB, Barberio G, Corbetta L, et al.** Asthma after consumption of snails in house-dust-mite-allergic patients: A case of

- IgE cross-reactivity. *Allergy*. 1996;51:387-93. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.1996.tb04635.x>
75. **Witteaman AM, Akkerdaas JH, van Leeuwen J, van der Zee JS, Aalberse RC.** Identification of a cross-reactive allergen (presumably tropomyosin) in shrimp, mite and insects. *Int Arch Allergy Immunol*. 1994;105:56-61. <http://dx.doi.org/10.1159/000236803>
76. **Ayuso R, Reese G, Leong-Kee S, Plante M, Lehrer SB.** Molecular basis of arthropod cross-reactivity: IgE-binding cross-reactive epitopes of shrimp, house dust mite and cockroach tropomyosins. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;129:38-48. <http://dx.doi.org/10.1159/000065172>
77. **Santos AB, Chapman MD, Aalberse RC, Vailes LD, Ferriani VP, Oliver C, et al.** Cockroach allergens and asthma in Brazil: Identification of tropomyosin as a major allergen with potential cross-reactivity with mite and shrimp allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:329-37. [http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749\(99\)70375-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749(99)70375-1)
78. **Leung PS, Chow WK, Duffey S, Kwan HS, Gershwin ME, Chu KH.** IgE reactivity against a cross-reactive allergen in crustacea and mollusca: Evidence for tropomyosin as the common allergen. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98:954-61. [http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749\(96\)80012-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749(96)80012-1)
79. **Mohamad ZH, Misnanb R, Abdullaha N, Bakhtiara F, Aripa M, Murada S.** Identification of the major allergen of *Macrobrachium rosenbergii* (giant freshwater prawn). *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2012;2:50-4. [http://dx.doi.org/10.1016/S2221-1691\(11\)60189-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2221-1691(11)60189-5)
80. **Abdel AM, Kamath SD, Lopata AL, Robinson JJ, Helleur RJ.** Biomolecular characterization of allergenic proteins in snow crab (*Chionoecetes opilio*) and *de novo* sequencing of the second allergen arginine kinase using tandem mass spectrometry. *J Proteomics*. 2011;74:231-41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jprot.2010.10.010>
81. **Sun B, Wu A, Zhong N.** Cross-reactivity of shrimp, abalone and Derp1. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:S85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2003.12.288>