

Кипарис



Код: t222

Латинское название: *Cupressus arizonica*

Источник: Пыльца

Семейство: Cupressaceae

Распространённые названия: Кипарис, аризонский кипарис

См. также:

Итальянский/средиземноморский/вечнозелёный кипарис t23 (*C. sempervirens*).

Распространённость аллергена

Существует около 30 разновидностей кипариса, отличающихся ареалом обитания и внешним видом листвы, коры и шишек.

Аризонский кипарис - единственный кипарис, растущий на юго-западе Северной Америки; он также широко распространён во всём мире, особенно в Европе. Это остроконечное хвойное вечнозеленое растение, достигающее высоты более 25 м, с листьями от бледно-зелёного до серо-голубого цвета и маленькими, неприметными жёлтыми цветками. Кипарис – однодомное растение (однополые мужские цветки (тычиночные) и женские (пестичные) находятся на одном растении), опыляется ветром. Коричневая кора отшелушивается тонкими полосками и со временем становится серой.

Итальянский вечнозелёный кипарис – традиционное растение Средиземноморья, также завезённое в такие страны, как Австралия, США, Новая Зеландия, Чили, Китай и Индия. Это более высокое, зеленое и долгоживущее дерево, чем аризонский кипарис, но очень сходное с ним по аллергенным свойствам. Итальянский кипарис издревле использовался при украшении кладбищ и захоронений.

Самым распространенным кипарисом в странах Средиземноморья является итальянский кипарис, за ним следует аризонский кипарис, и от их распространённости зависит паттерн сенсibilизации на пыльцу. На юго-западе США основной причиной сезонной аллергии, более значимой, чем аризонский кипарис, является горный кедр - еще один член семейства *Cupressaceae*, в Европе произрастающий только на Балканах и в Крыму (1, 2).

Аризонский кипарис, как и ряд других кипарисов (в том числе итальянский), часто используется в качестве ветро- и шумозащитных экранов, для благоустройства в садов и парков, а также для предотвращения эрозии почвы. Иногда его используют как Рождественское дерево в южной и западной части Соединенных Штатов. Вид можно встретить в хвойных лесах на грубых, очень сухих и очень каменистых почвах.

Аллергены

Аллергены аризонского кипариса выделены и охарактеризованы, установлено их диагностическое значение. (3) Пыльца растений семейства *Cupressaceae* в целом имеет 2 важные характеристики: низкую концентрацию белка и высокое содержание углеводов.

Были охарактеризованы следующие аллергенные молекулы:

- **Cup a 1**, 43-кДа, мажорный аллерген, пектат-лиаза. (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15)
- **Cup a 2**, полигалактуроназа. (6, 16)
- **Cup a 3**, 21 кДа, тауматин-подобный белок. (17, 18, 19, 20)
- **Cup a 4**, кальций-связывающий белок. (21, 22)

В близкородственном растении *C. sempervirens* (итальянский вечнозелёный кипарис) был недавно идентифицирован белок с молекулярной массой 14 кДа, имеющий термостабильные конформационные эпитопы. Этот белок обнаруживается в большем количестве у *C. sempervirens*, чем у *C. arizonica* и *Cryptomeria japonica*. Перекрестной реактивности между белком пыльцы кипарисовых массой 14 кДа и белками из пыльцы других семейств обнаружено не было. (23) Этот белок, вероятно, относится к белкам-переносчикам липидов. (24)

Был выделен мажорный аллерген кипариса – белок с молекулярной массой 35 кДа. В коммерческих экстрактах он может содержаться в недостаточном количестве. (25, 26, 27)

Было продемонстрировано, что **Cup a 1** является мажорным аллергеном: в сыворотках 19 из 33 (57%) пациентов, страдающих аллергией на кипарис, наблюдалось связывание IgE с очищенным **Cup a 1**, (9) и в сыворотках 14 из 17 пациентов – связывание IgE с нативным аллергеном. (12)

Cup a 3, тауматин-подобный белок с молекулярной массой 21 кДа, также является мажорным аллергеном. (19)

У 63% из 104 пациентов с аллергией на кипарис были обнаружены специфические IgE-антитела к **rCup a 3**. Сообщается, что усиленная экспрессия **Cup a 3** связана с загрязнением воздуха в районе сбора пыльцы.

В исследовании, посвященном сравнению аллергенных свойств итальянского вечнозелёного кипариса и аризонского кипариса, первый показал более широкое разнообразие аллергенов, а последний - более высокое содержание мажорного аллергена с молекулярной массой 43 кДа. (28)

Недавнее исследование показало, что в большом количестве сывороток от индивидуумов с аллергией на аризонский кипарис, реагирующих с основным аллергеном **Cup a 1**, происходит распознавание только углеводных эпитопов. IgE-антитела из этих сывороток индуцировали выброс гистамина базофилами, и авторы исследования предположили, что они могут играть функциональную роль в клинических проявлениях аллергии. (12) В значительной степени IgE-реактивность у пациентов с аллергией на кипарис была ассоциирована с углеводными остатками *C. arizonica*, схожими с бромелайном и фосфолипазой A2. (7)

Потенциальная перекрёстная реактивность

Предполагается наличие широкой перекрёстной реактивности между отдельными видами рода, чему существует немало подтверждений. (29, 30)

Сообщается о выраженной перекрёстной реактивности между итальянским вечнозелёным кипарисом, аризонским кипарисом и горным кедром. (31) Например, при проведении *in vivo*-диагностики аллергии на кипарис, экстракт пыльцы горного кедра продемонстрировал чувствительность 95%, специфичность 100%, отрицательное прогностическое значение 96%, и положительное прогностическое значение 100%. (1) В то время как итальянские вечнозелёные кипарисы и аризонские кипарисы обычно встречаются в

средиземноморских регионах, горный кедр в Европе встречается только на Балканах и в Крыму, но является значимой причиной аллергии в США.

Экстракты *C. arizonica* и *C. sempervirens* обладают выраженной перекрёстной реактивностью и имеют ряд общих эпитопов. Показано, что два основных IgE-реактивных компонента с молекулярными массами около 43 кДа и 36 кДа присутствуют в обоих экстрактах. (32) *C. sempervirens* показывает более широкое разнообразие аллергенов, тогда как в *C. arizonica* более высокое содержание мажорного аллергена с молекулярной массой 43 кДа. (28) Сообщалось, что перекрестная реактивность между этими двумя видами семейства обусловлена наличием как чувствительных, так и устойчивых к периодатам эпитопов. (33)

Перекрёстная реактивность также встречается между другими видами семейства кипарисовых. К ним относятся колючий можжевельник (*J. oxycedrus*), японский (ложный) кипарис (*Chamaecyparis obtusa*) и западный красный кедр (*Thuja plicata*). (10)

Показано, что рекомбинантный **Cup a 1**, мажорный аллерген пыльцы *C. arizonica*, высокоомологичен основным аллергенам горного кедра (Jun a 1), японского кипариса (Cha o 1) и японского кедра (Cry j 1). Исследование, демонстрирующее различную степень связывания IgE с гликозилированным и негликозилированным белком, указывает на важную роль углеводных фрагментов в сайте связывания IgE. (8)

Было показано, что пыльца *Juniperus oxycedrus* (колючего можжевельника) также имеет широкую перекрестную реактивность с другими видами семейства. (34) Рекомбинантный Jun o 2, один из аллергенов этой пыльцы, имеет значительное сходство аминокислотной последовательности с калмодулинами. Тесты на ингибирование, проведённые методом иммуноблоттинга, показали, что экстракты пыльцы *J. oxycedrus*, *J. ashei*, *C. arizonica*, *C. sempervirens*, *Parietaria judaica*, *Olea europaea* и *Lolium perenne* способны ингибировать связывание IgE с rJun o 2 в различных концентрациях. (35) Из этого следует, что, если существует перекрёстная реактивность между *J. oxycedrus* и другими видами семейства кипарисовых, то существует и вероятность перекрестной сенсibilизации к деревьям этого вида у пациентов с аллергией на *Parietaria judaica* и другие растения семейства *Urticaceae* (например, крапиву).

В другом исследовании высокий уровень ингибирования связывания IgE с экстрактом пыльцы оливы продемонстрировали экстракты пыльцы березы, полыни, сосны и кипариса, что свидетельствует о наличии в них белков с общими эпитопами, с которыми реагируют IgE-антитела сывороток пациентов с аллергией на пыльцу оливы. (36)

Белок **Cup a 2** относится к семейству полигалактуроназ и является мажорным аллергеном пыльцы кипарисовых деревьев. (6) Полигалактуроназы также присутствуют в пыльце злаковых трав (группа 13 аллергенов злаков) и пыльце лондонского платана (Pla a 2). (37)

Cup a 3, тауматин-подобный стресс-активируемый белок, имеет гомологию с аллергенами, найденными в горном кедре (Jun a 3), вишне (Pru a 2), яблоке (Mal d 2) и зараженных вирусом табачных листьях. (19) Было установлено, что аминокислотная последовательность **Cup a 3** высокоомологична аминокислотной последовательности Jun a 3. (19)

Недавно был идентифицирован белок с молекулярной массой 14 кДа, который может быть связан с аллергической реакцией на персик и другие пищевые продукты, содержащие белки-переносчики липидов у пациентов, сенсibilизированных к аризонскому кипарису. (24)

Предполагается, что высокая степень перекрестной реактивности между семействами *Cupressaceae* и *Taxodiaceae* объясняется сходством аминокислотных последовательностей и некоторых сложных гликановых структур. (9)

Клинический опыт

IgE-опосредованные реакции

Аризонский кипарис, как и другие члены семейства *Cupressaceae*, является важным источником аллергенов, вызывающим респираторные проявления аллергии у сенсibilизированных лиц - симптомы астмы, сенной лихорадки и аллергического конъюнктивита. (8, 34)

Авторы предположили, что реальная распространенность аллергии на кипарис недооценивается. Это частично может быть объяснено: 1) отсутствием качественных диагностических экстрактов; 2) влиянием экологических и антропогенных факторов на аллергенные свойства пыльцы; 3) схожестью аллергических симптомов с симптомами, вызванными сезонными простудными заболеваниями; и 4) присутствие в атмосфере субмикронных векторов аллергенов, происходящих из пыльцевых мешков кипариса, называемых орбикулами. (38)

Симптомы, вызванные пылением в зимнее время, можно спутать с реакцией на круглогодичные аллергены, такие как клещи домашней пыли. (39) Сезон палинации кипарисовых деревьев начинается достаточно рано: широко распространённый *C. arizonica* пылит в январе-феврале, а перекрестно-реагирующий *C. sempervirens* - с февраля до конца марта. (40) В исследовании за 8-летний период (1982-1989 гг.) в южной Италии наибольшая концентрация пыльцы кипарисовых отмечалась в течение зимы и ранней весны. В течение 2-летнего цикла были отмечены значимые колебания количества пыльцы кипарисовых деревьев. (45)

В качестве иллюстрации широкого распространения *C. arizonica* и его влияния примечателен случай 37-летнего мужчины из Литвы, работающего в Швейцарии, который жаловался на типичные симптомы аллергического риноконъюнктивита весной. Детальный сбор анамнеза показал, что пациент работал в здании агентства Организации Объединенных Наций, окруженном парком с многочисленными аризонскими кипарисами. Кожный тест на *C. arizonica* был резко положительным. (41)

В целом, виды семейства *Cupressaceae* (роды *Cupressus*, *Juniperus*, *Chamaecyparis*, *Callitris*, *Thuja* и *Libocedrus*) являются очень важной причиной аллергии (особенно риноконъюнктивита) в различных географических районах, особенно в Северной Америке, Японии и средиземноморских странах, таких как Франция, Италия и Израиль. (42) Особое значение имеет широкое распространение в этих странах деревьев, принадлежащих к роду *Cupressus*, особенно *C. sempervirens* и *C. arizonica*. (4) Сообщения об аллергии на кипарис появились с 1945 года. (43) *C. arizonica* и *Juniperus sabinooides*, или горный кедр, являются основными причинами респираторной аллергии в Техасе и на юго-западе Соединенных Штатов; в Австралии - преимущественно *C. sempervirens*. В Японии основным источником пыльцевых аллергенов является японский кедр (*Cryptomeria japonica*), принадлежащий близкородственному семейству *Taxodiaceae*.

Клинические и аэробиологические исследования показывают, что пыльцевая карта Европы меняется в результате культурных факторов (например, возросшая популярность международных путешествий и развитие системы рационального использования окружающей среды). В течение последних 30 лет аризонские кипарисы широко используются для лесовосстановления, создания ветро- и шумозащитных экранов и благоустройства садов и парков. *C. sempervirens* и *C. arizonica* распространены в южной Италии и Франции, *C. alba* присутствует в большинстве регионов Италии, а быстрорастущее вечнозеленое растение *C. lasioniana* встречается в Великобритании. (44) Наиболее распространенный род из семейства кипарисовых на юге Италии *Cupressus* представлен, в частности, *C. arizonica* и *C. sempervirens*. Авторы отметили, что за последние 40 лет использование этих деревьев для лесовосстановления и садово-паркового искусства значительно возросло. (45) Было также описано увеличение реактивности на пыльцу *Cupressaceae*, возможно, из-за увеличения аллергенной нагрузки, вызванной загрязнением воздуха. (42)

Недавнее исследование с применением кожных тестов, проведённое организацией GA2LEN, оценивающее клиническую значимость сенсibilизации к ингаляционным аллергенам в Европе, показало, что средняя стандартизованная скорость сенсibilизации (SSR) для Европы составляла 3,9%, а клинически значимая частота сенсibilизации (CRR) составляла 2,6%. Однако эти результаты варьировались в разных странах (Страна - SSR - CRR): Австрия - 1,5 - 0,3; Бельгия - 2 - 1,2; Дания - 5,8 - 3,7; Германия - 2,8 - 0,8; Греция - 5,6 -

3,7; Финляндия - 0 - 0; Франция - 8,7 - 5,3; Венгрия - 2,9-2,9; Италия - 8,1 - 6; Нидерланды - 1,5 - 1,5; Польша - 1,2 - 0,8; Португалия - 5,1 - 2,8; Швейцария - 1,4 - 1,4; Великобритания - 11.1 - 8.7. (46, 47)

Более ранние исследования являются иллюстративными.

Наиболее яркие свидетельства повышения реактивности на пыльцу кипарисовых деревьев поступают из Средиземноморского региона. Например, по результатам сравнительного исследования ежегодная средняя концентрация пыльцы кипарисовых деревьев в Лион-Броне, Франция (в умеренном регионе) увеличилась с 4,5 пыльцевых зерен на кубический метр воздуха в начале 1980-х годов до 13,7 пыльцевых зерен на начало XXI века (увеличение более чем на 200%); в Монпелье, Франция (в средиземноморском регионе) концентрация увеличилась с 43 пыльцевых зерен на кубический метр воздуха до 72 за тот же период. (48)

Аналогичным образом, в Риме заболеваемость аллергией на кипарис повысилась с 9,3% до 30,4% за 3 года. (49) В Италии ежегодный показатель сенсибилизации, продемонстрированный кожно-специфическими IgE к *C. sempervirens*, увеличился с 7,2% в 1995 году до 22% в 1998 году. (50) В другом крупномасштабном исследовании также сообщалось, что встречаемость аллергии на пыльцу кипарисовых деревьев в Италии за последние годы увеличилась. (39) По результатам эпидемиологического исследования, проведенного в 12 итальянских центрах с участием 3 057 пациентов с пыльцевой сенсибилизацией, распространенность положительных результатов кожных тестов со смесью пыльцы деревьев оказалась 9,2% на севере, 28,2% в центральной части и 20,1% на юге Италии. Моносенсибилизированные пациенты составляли только 14,7% всех пациентов с аллергией на кипарисовые, и их средний возраст которых был выше, чем у полисенсибилизированных пациентов (43,3 против 35,86). Наиболее распространёнными аллергенами по результатам прик-тестов были *Cupressus sempervirens* (90%) и *Cupressus arizonica* (88,9%). Авторы пришли к выводу, что распространённость аллергии на пыльцу деревьев семейства кипарисовых в Италии возрастает. (39)

Недавнее итальянское исследование, проведённое среди полисенсибилизированных пациентов с респираторной аллергией, живущих в ограниченном географическом районе на северо-западе Италии, показало, что из 70 обследованных пациентов 11 продемонстрировали положительные результаты кожных прик-тестов с пыльцой кипариса, и у 18 в сыворотке обнаружены специфические IgE-антитела к мажорному аллергену **Cup a 1**. (13)

Тем не менее, распространенность сенсибилизации к кипарису, по-видимому, сильно различается, хотя данные последовательно собираются в географических районах, где встречается данное растение. Некоторые авторы утверждают, что аллергия на кипарис недооценивается, так как растение пылит в зимнее время и симптомы аллергии на пыльцу могут быть приняты за сезонные вирусные инфекции. (42, 51). Другие исследователи заявляют, что распространенность сенсибилизации низкая, несмотря на высокую аллергенную нагрузку в изученных областях. (2, 52) Например, на Западной Лигурийской Ривьере кипарисы являются частью местной флоры, а также культивируются и высаживаются для декоративных и других целей. Из 1 735 пациентов только у 18 (1,04%) были положительные кожные тесты на кипарис. Из этих 18 пациентов только 5 были моносенсибилизированы, остальные 13 - полисенсибилизированы. Наиболее частым симптомом был риноконъюнктивит. У пациентов с полисенсибилизацией симптомы не были четко связаны с сезоном палинации кипариса и, вероятно, были вызваны пыльцой других растений. Количество пыльцы кипариса было высоким в течение всего сезона палинации, с тенденцией к росту в течение предыдущих 4 лет. Данные этого исследования показывают, что распространенность сенсибилизации к кипарису, по крайней мере, в этом географическом регионе, очень низкая, несмотря на большую концентрацию пыльцы и высокие пыльцевые пики. Это частично контрастирует с данными предыдущих исследований. (53) Например, в исследовании, проведенном в другом районе Лигурийской Ривьеры, (53) распространённость сенсибилизации была выше. (2)

Возможным объяснением недооценки распространенности аллергии на кипарисовые деревья может быть сложность экстракции аллергена из пыльцевых зёрен, что приводит к недостаточной стандартизации экстрактов. Другим возможным фактором является генетическая защита, особенно в тех популяциях, которые находятся в тесном контакте с кипарисами на протяжении веков. (54)

В большинстве исследований фигурировал либо «кипарис» как гомогенная группа растений, либо итальянский вечнозелёный кипарис. Это могло повлиять на результаты некоторых исследований. В 4-летнем итальянском исследовании с участием 1 393 пациентов были проведены кожные прик-тесты с экстрактом пыльцы *C. sempervirens*. В первые 2 года была зарегистрирована заболеваемость аллергией на кипарис приблизительно 10%, но когда к тесту был добавлен экстракт пыльцы *C. arizonica*, это показатель вырос до 24%. После дальнейших усовершенствований процедуры тестирования, к последнему году исследования аллергия на пыльцу кипариса была выявлена у 35,4% пациентов. Было установлено, что аллергия на кипарис недооценивается из-за её проявлений в зимнее время, и что ложноотрицательный диагноз может быть поставлен из-за плохого качества экстрактов аллергенов для диагностики *in vivo*. (51) Авторы другого исследования пришли к выводу, что использование большего количества экстрактов аллергенов из семейств *Cupressaceae* и *Taxodiaceae* увеличило бы диагностическую чувствительность тестов. (39)

Аллергия на пыльцу кипариса также очень распространена во Франции. В Монпелье авторы, исследовав пыльцу *C. sempervirens* и пациентов-аллергиков, сообщили, что у людей, страдающих от аллергии на эту пыльцу, отмечается высокая частота встречаемости аллергического конъюнктивита и низкая – бронхиальной астмы. (42) В более недавнем исследовании в том же регионе сообщалось, что 20,7% пациентов были сенсibilизированы к пыльце кипариса, и у 46,4% наблюдались аллергические симптомы в течение сезона палинации. Основными симптомами были риноконъюнктивит и астма. Оральный аллергический синдром при употреблении персика отмечался у 4% сенсibilизированных и симптоматических пациентов. Иммуноterapia для контроля симптомов заболевания требовалась в 57.9% случаев. (55)

Аллергия на кипарис также была зарегистрирована в Испании, а пыльца кипарисовых деревьев на сегодняшний день является самой распространенной пыльцой (30%) в зимний период в Кордове. С января по апрель пыльца кипарисовых деревьев преобладает в таких областях, как Толедо, Барселона и Мадрид (11%) и является основной причиной симптомов, имитирующих простудные заболевания. Распространенность положительных результатов кожных прик-тестов с экстрактом *C. arizonica* составляет 20%. (56, 57, 58, 59). В исследовании отмечалось отсутствие моносенсibilизации. У 37% взрослых пациентов с аллергией на пыльцу была аллергия на кипарис, у 18% из них наблюдались респираторные симптомы. (56)

Исследование, проведенное с участием 121 испанского пациента с полипозом носа, показало, что кожные прик-тесты были положительными у 63,2%. Чаще всего вызывали положительные результаты прик-тестов аллергены клещей домашней пыли и пыльцы оливы (21,1%). Прик-тесты с *C. arizonica* были положительными у 15 (7.9%) пациентов. (60)

В Израиле итальянский кипарис является частью естественной флоры, но за последнее время были также дополнительно высажены миллионы этих деревьев, а также аризонских кипарисов и других видов семейства кипарисовых. Исследователи сообщают, что количество пыльцы в некоторых регионах может варьироваться от одной местности к другой и от месяца к месяцу, в зависимости от преобладающих ветров, влажности и других микроклиматических условий. (61)

В другом израильском исследовании отмечалось, что пациенты с аллергией на кипарис страдают от аллергических симптомов с февраля по апрель. 70% из них жаловались на ринит, 30% - на бронхиальную астму, и 18% - на конъюнктивит. Частота сенсibilизации к пыльце кипариса у пациентов с поллинозом варьировала от 26% в Тель-Авиве до 32% в Нецер-Серени и 24% в нижней Галилее. У пациентов, моносенсibilизированных к кипарису, иммуноterapia была успешной. (62)

Концентрация пыльцы аризонского кипариса увеличилась в воздухе Тусона, штат Аризона, из-за озеленения местности растениями в декоративных и барьерных целях. (63) Тем не менее, существует заметная нехватка исследований, связанных с аллергией на пыльцу аризонского кипариса в Соединенных Штатах, где это растение традиционно произрастает.

В более раннем исследовании концентрации пыльцы в Монтеррее, Мексика, кипарис занял 3-е место по распространенности. В обсервационном, поперечном и проспективном исследовании, оценивающим потенциальное воздействие пыльцы и возникновение аллергических симптомов, проводились кожные прик-тесты 256 пациентам (130-ти пациентам моложе 18 лет и 126-ти взрослым). Результаты прик-тестов были положительными у 39 пациентов (15,2%). Кипарис занял 7-е место по частоте встречаемости среди 36 используемых аэроаллергенов. У 97% пациентов с положительным результатом кожного теста с кипарисом имелся по крайней мере один положительный результат с другим аэроаллергеном. (64)

В исследовании, проведенном в Тегеране, Иран с целью выявления значимых аллергенов пыльцы *P. orientalis*, было обследовано 19 пациентов с реакцией на пыльцу *P. orientalis* в анамнезе. По результатам кожных прик-тестов все пациенты были полисенсibilизированы к аллергенам пыльцы трав и деревьев: *Ailanthus altissima* (16/19), *A. longifolia* (13/19), *C. arizonica* (11/19), *Fraxinus americana* (14/19), *Amaranthus retroflexus* (17/19), *Cynodon dactylon* (16/19), *Chenopodium album* (18/19), *Artemisia vulgaris* (16/19), *Salsola kali* (18/19), и *Phleum pratensis* (17/19). (65)

Описан случай сезонного эозинофильного бронхита, связанного с аллергией на пыльцу *C. arizonica*. (66)

У 66-летней женщины с симптомами аллергического ринита и астмы на пыльцу *C. arizonica* появились плотные пурпурные высыпания и зуд на обеих ногах после 2 лет поддерживающей иммунотерапии, через 48 часов после введения одной поддерживающей дозы аллергена (0,8 cc). По результатам биопсии был диагностирован лейкоцитокластический васкулит. Авторы предположили иммунную реакцию гиперчувствительности III типа. (67)

Потенциально эффективной может быть иммунотерапия при аллергии на пыльцу аризонского кипариса. (55, 67, 68)

Составлено доктором Харрисом Стейнманом.

Обзор литературы

1. Hrabina M, Dumur JP, Sicard H, Viatte A, Andre C. Diagnosis of cypress pollen allergy: in vivo and in vitro standardization of a Juniperus ashei pollen extract. Allergy 2003;58(8):808-13.
2. Fiorina A. Prevalence of allergy to Cypress. Allergy 2002;57(9):861-2.
3. Penon JP. Cypress arizona: allergic extracts with a diagnostic purpose. [French] Allerg Immunol (Paris). 2000;32(3):107-8.
4. International Union of Immunological Societies Allergen Nomenclature: IUIS official list <http://www.allergen.org>. Accessed November 2012.
5. Di Felice G, Caiaffa MF, Bariletto G, Afferni C, Di Paola R, Mari A, Palumbo S, Tinghino R, Sallusto F, Tursi A, et al. Allergens of Arizona cypress (Cupressus arizonica) pollen: characterization of the pollen extract and identification of the allergenic components. J Allergy Clin Immunol 1994;94(3 Pt 1):547-55.
6. Di Felice G, Barletta B, Tinghino R, Pini C. Cupressaceae pollinosis: identification, purification and cloning of relevant allergens. Int Arch Allergy Immunol 2001;125(4):280-9.
7. Afferni C, Iacovacci P, Barletta B, Di Felice G, Tinghino R, Mari A, Pini C. Role of carbohydrate moieties in IgE binding to allergenic components of Cupressus arizonica pollen extract. Clin Exp Allergy 1999;29(8):1087-94.
8. Aceituno E, Del Pozo V, Mínguez A, Arrieta I, Cortegano I, Cárdbaba B, Gallardo S, Rojo M, Palomino P, Lahoz C. Molecular cloning of major allergen from Cupressus arizonica pollen: Cup a 1. Clin Exp Allergy 2000;30(12):1750-8.
9. Alisi C, Afferni C, Iacovacci P, Barletta B, Tinghino R, Butteroni C, Puggioni EM, Wilson IB, Federico R, Schininà ME, Ariano R, Di Felice G, Pini C. Rapid isolation, characterization, and glycan analysis of Cup a 1, the major allergen of Arizona cypress (Cupressus arizonica) pollen. Allergy 2001;56(10):978-84.

10. Arilla MC, Ibarrola I, Garcia R, De La Hoz B, Martinez A, Asturias JA. Quantification of the Major Allergen from Cypress (*Cupressus arizonica*) Pollen, Cup a 1, by Monoclonal Antibody-Based ELISA. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;134(1):10-6.
11. Mistrello G, Roncarolo D, Zanoni D, Zanotta S, Amato S, Falagiani P, Ariano R. Allergenic relevance of *Cupressus arizonica* pollen extract and biological characterization of the allergoid. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;129(4):296-304.
12. Iacovacci P, Afferni C, Butteroni C, Pironi L, Puggioni EM, Orlandi A, Barletta B, Tinghino R, Ariano R, Panzani RC, Di Felice G, Pini C. Comparison between the native glycosylated and the recombinant Cup a1 allergen: role of carbohydrates in the histamine release from basophils. *Clin Exp Allergy* 2002;32(11):1620-7.
13. Rossi RE, Melioli G, Monasterolo G, Harwanegg C, Rossi L, Canonica GW, Passalacqua G. Sensitization profiles in polysensitized patients from a restricted geographical area: further lessons from multiplexed component resolved diagnosis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2011;43(6):171-5.
14. Iacovacci P, Butteroni C, Pironi L, Afferni C, Puggioni EM, Tinghino R, Barletta B, Ariano R, Panzani RC, Di Felice G. Comparison between recombinant cup a 11 and native cup a 1, the major *Cupressus arizonica* pollen allergen. *JACI* 2002;109(1):S132.
15. Rea G, Iacovacci P, Ferrante P, Zelli M, Brunetto B, Lamba D, Boffi A, Pini C, Federico R. Refolding of the *Cupressus arizonica* major pollen allergen Cup a1.02 overexpressed in *Escherichia coli*. *Protein Expr Purif* 2004;37(2):419-25.
16. Pico de Coana Y, Mistrello G, Roncarolo D, Raddi P, Fernandez-Caldas E, Carnes J, Alonso C. Cloning and expression of Cup a 2, a putative allergen of *Cupressus arizonica*. EMBL/GenBank/DDBJ databases <http://www.uniprot.org/uniprot/A0T2M4>. 2006. Accessed January 2013.
17. Suarez-Cervera M, Castells T, Vega-Maray A, Civantos E, del Pozo V, Fernandez-Gonzalez D, Moreno-Grau S, Moral A, Lopez-Iglesias C, Lahoz C, Seoane-Camba JA. Effects of air pollution on Cup a 3 allergen in *Cupressus arizonica* pollen grains. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101(1):57-66.
18. Togawa A, Panzani RC, Garza MA, Kishikawa R, Goldblum RM, Midoro-Horiuti T. Identification of italian cypress (*Cupressus sempervirens*) pollen allergen Cup s 3 using homology and cross-reactivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97(3):336-42.
19. Cortegano I, Civantos E, Aceituno E, Del Moral A, Lopez E, Lombardero M, Del Pozo V, Lahoz C. Cloning and expression of a major allergen from *Cupressus arizonica* pollen, Cup a 3, a PR-5 protein expressed under polluted environment. *Acta allergologica* 2004;59(5):485-90.
20. Palacín A, Rivas LA, Gómez-Casado C, Aguirre J, Tordesillas L, Bartra J, Blanco C, Carrillo T, Cuesta-Herranz J, Bonny JA, Flores E, García-Alvarez-Eire MG, García-Nuñez I, Fernández FJ, Gamboa P, Muñoz R, et al. The involvement of thaumatin-like proteins in plant food cross-reactivity: a multicenter study using a specific protein microarray. *PLoS One* 2012;7(9):e44088.
21. Pico de Coana Y, Mistrello G, Roncarolo D, Raddi P, Fernandez-Caldas E, Carnes J, Alonso C. Cloning and expression of Cup a 4, a putative allergen of *Cupressus arizonica*. EMBL/GenBank/DDBJ databases <http://www.uniprot.org/uniprot/A0T2M3> 2006. Accessed January 2013.
22. Pico de Coaña Y, Parody N, Fuertes MÁ, Carnés J, Roncarolo D, Ariano R, Sastre J, Mistrello G, Alonso C. Molecular cloning and characterization of Cup a 4, a new allergen from *Cupressus arizonica*. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;401(3):451-7.
23. Shahali Y, Sutra JP, Charpin D, Mari A, Guilloux L, Sénéchal H, Poncet P. Differential IgE sensitization to cypress pollen associated to a basic allergen of 14 kDa. *FEBS J* 2012;279(8):1445-55.
24. Sánchez-López J, Asturias JA, Enrique E, Suárez-Cervera M, Bartra J. *Cupressus arizonica* pollen: a new pollen involved in the lipid transfer protein syndrome? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21(7):522-6.
25. Shahali Y, Pourpak Z, Moin M, Mari A, Majd A. Immunoglobulin E reactivity to Arizona cypress pollen extracts: evidence for a 35-kDa allergen. *Allergy* 2009;64(11):1687-8.
26. Shahali Y, Pourpak Z, Moin M, Mari A, Majd A. Instability of the structure and allergenic protein content in Arizona cypress pollen. *Allergy* 2009;64(12):1773-9.
27. Shahali Y, Majd A, Pourpak Z, Tajadod G, Haftlang M, Moin M. Comparative study of the pollen protein contents in two major varieties of *Cupressus arizonica* planted in Tehran. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2007;6(3):123-7.

28. Leduc V, Charpin D, Aparicio C, Veber C, Guerin L. Allergy to cypress pollen: preparation of a reference and standardization extract in vivo. [French] *Allerg Immunol (Paris)* 2000;32(3):101-3.
29. Yman L. Botanical relations and immunological cross-reactions in pollen allergy. 2nd ed. Pharmacia Diagnostics AB. Uppsala. Sweden. 1982: ISBN 91-970475-09.
30. Ariano R, Spadolini I, Panzani RC. Efficacy of sublingual specific immunotherapy in Cupressaceae allergy using an extract of *Cupressus arizonica*. A double blind study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2001;29(6):238-44.
31. Andre C, Dumur JP, Hrabina M, Lefebvre E, Sicard H. *Juniperus ashei*: the gold standard of the Cupressaceae. [French] *Allerg Immunol (Paris)* 2000;32(3):104-6.
32. Barletta B, Afferni C, Tinghino R, Mari A, Di Felice G, Pini C. Cross-reactivity between *Cupressus arizonica* and *Cupressus sempervirens* pollen extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98(4):797-804.
33. Barletta B, Tinghino R, Corinti S, Afferni C, Iacovacci P, Mari A, Pini C, Di Felice G. Arizona cypress (*Cupressus arizonica*) pollen allergens. Identification of cross-reactive periodate-resistant and -sensitive epitopes with monoclonal antibodies. *Allergy* 1998;53(6):586-93.
34. Iacovacci P, Afferni C, Barletta B, Tinghino R, Di Felice G, Pini C, Mari A. *Juniperus oxycedrus*: a new allergenic pollen from the Cupressaceae family. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(6 Pt 1):755-61.
35. Tinghino R, Barletta B, Palumbo S, Afferni C, Iacovacci P, Mari A, Di Felice G, Pini C. Molecular characterization of a cross-reactive *Juniperus oxycedrus* pollen allergen, Jun o 2: a novel calcium-binding allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(6 Pt 1):772-7.
36. Gonzalez EM, Villalba M, Rodriguez R. Allergenic cross-reactivity of olive pollen. *Allergy* 2000;55(7):658-63.
37. Andersson K, Lidholm J. Characteristics and immunobiology of grass pollen allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;130(2):87-107.
38. Shahali Y, Sutra J-P, Peltre G, Charpin D, Sénéchal H, Poncet P. IgE reactivity to common cypress (*C. sempervirens*) pollen extracts: evidence for novel allergens. *WAO Journal* 2010;3(8):229-34.
39. Italian Association of Aerobiology. An epidemiological survey of Cupressaceae pollenosis in Italy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2002;12(4):287-92.
40. D'Amato G, Spieksma FT, Liccardi G, Jäger S, Russo M, Kontou-Fili K, Nikkels H, Wüthrich B, Bonini S. Pollen-related allergy in Europe. *Allergy* 1998;53:567-78.
41. Taramarcaz P, Hauser C. Allergic seasonal rhinoconjunctivitis without indigenous pollen sensitization: the example of the Arizona cypress. [French] *Rev Med Suisse Romande* 2002;122(1):43-5.
42. Bousquet J, Knani J, Hejjaoui A, Ferrando R, Cour P, Dhivert H, Michel FB. Heterogeneity of atopy. I. Clinical and immunologic characteristics of patients allergic to cypress pollen. *Allergy* 1993;48(3):183-8.
43. Ordman D. Cypress pollinosis in South Africa. *S Afr Med J* 1945;19:143-6.
44. Emberlin JC. Grass, tree and weed pollen. In: Kay B, editor. *Allergy and allergic diseases*. Oxford: Blackwell Scientific, 1997:845-57.
45. Caiaffa MF, Macchia L, Strada S, Bariletto G, Scarpelli F, Tursi A. Airborne Cupressaceae pollen in southern Italy. *Ann Allergy* 1993;71(1):45-50.
46. Burbach GJ, Heinzerling LM, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, Bousquet J, Bousquet-Rouanet L, Bousquet PJ, Bresciani M, Bruno A, Canonica GW, Darsow U, Demoly P, Durham S, et al. GA(2)LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. *Allergy* 2009;64(10):1507-15.
47. Heinzerling LM, Burbach GJ, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, Bousquet J, Bousquet-Rouanet L, Bousquet PJ, Bresciani M, Bruno A, Burney P, Canonica GW, Darsow U, Demoly P, et al. GA(2)LEN skin test study I: GA(2)LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe. *Allergy* 2009;64(10):1498-506.
48. Calleja M, Farrera I. Cypress: a new plague for the Rhone-Alpes region? [French] *Allerg Immunol (Paris)* 2003;35(3):92-6.
49. Sposato B, Mannino F, Terzano C. Significant increase of incidence of cypress pollen allergy in the city of Rome. [Italian] *Recenti Prog Med* 2001;92(9):541.
50. Papa G, Romano A, Quarantino D, Di Fonso M, Viola M, Artesani MC, Sernia S, Di Gioacchino M, Venuti A. Prevalence of sensitization to *Cupressus sempervirens*: a 4-year retrospective study. *Sci Total Environ* 2001;270(1-3):83-7.

51. Mari A, Di Felice G, Afferni C, Barletta B, Tinghino R, Pini C. Cypress allergy: an underestimated pollinosis. *Allergy* 1997;52(3):355-6.
52. Agea E, Bistoni O, Russano A, Corazzi L, Minelli L, Bassotti G, De Benedictis FM, Spinozzi F. The biology of cypress allergy. *Allergy* 2002;57(10):959-60.
53. Ariano R, Passalacqua G, Panzani R, Scordamaglia A, Venturi S, Zoccali P, Canonica GW. Airborne pollens and prevalence of pollenosis in western Liguria: a 10-year study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1999;9(4):229-34.
54. Geller-Bernstein C, Lahoz C, Cardaba B, Hassoun G, Iancovici-Kidon M, Kenett R, Waisel Y. Is it 'bad hygiene' to inhale pollen in early life? *Allergy* 2002;57 Suppl 71:37-40.
55. Caimmi D, Raschetti R, Pons P, Dhivert-Donnadieu H, Bousquet PJ, Bousquet J, Demoly P. Epidemiology of cypress pollen allergy in Montpellier. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22(4):280-5.
56. Hernandez Prieto M, Lorente Toledano F, Romo Cortina A, Davila Gonzalez I, Laffond Yges E, Calvo Bullon A. Pollen calendar of the city of Salamanca (Spain). Aeropalynological analysis for 1981-1982 and 1991-1992. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1998;26(5):209-22.
57. Guerra F, Daza JC, Miguel R, Moreno C, Galan C, Dominguez E, Sanchez Guijo P. Sensitivity to Cupressus: allergenic significance in Cordoba (Spain). *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996;6(2):117-20.
58. Caballero T, Romualdo L, Crespo JF, Pascual C, Muñoz-Pereira M, Martin-Esteban M. Cupressaceae pollinosis in the Madrid area. *Clin Exp Allergy* 1996;26(2):197-201.
59. Subiza J, Jerez M, Jimenez JA, Narganes MJ, Cabrera M, Varela S, Subiza E. Allergenic pollen pollinosis in Madrid. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96(1):15-23.
60. Muñoz del Castillo F, Jurado-Ramos A, Fernández-Conde BL, Soler R, Barasona MJ, Cantillo E, Moreno C, Guerra F. Allergenic profile of nasal polyposis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19(2):110-6.
61. Waisel Y, Epstein V. Cypress pollen counts in Israel. *Allergie et Immunologie* 2000;31(3):121.
62. Geller-Bernstein C, Waisel Y, Lahoz C. Environment and sensitization to cypress in Israel. *Allerg Immunol (Paris)* 2000;32(3):92-3.
63. Sneller MR, Hayes HD, Pinnas JL. Pollen changes during five decades of urbanization in Tucson, Arizona. *Ann Allergy* 1993;71(6):519-24.
64. Leal Garcia LR, Gonzalez Diaz SN, Zarate Hernandez MC, Arias CA, Leal VL, Manrique Lopez MA, Valdes Burnes DA. Prevalence of hypersensitivity to Cupressus pollen in allergic patients in Monterey, Mexico. [Spanish] *Rev Alerg Mex* 2010;57(5):153-8.
65. Pazouki N, Sankian M, Nejadattari T, Khavari-Nejad RA, Varasteh AR. Oriental plane pollen allergy: identification of allergens and cross-reactivity between relevant species. *Allergy Asthma Proc* 2008;29(6):622-8.
66. Bobolea I, Barranco P, Sastre B, Fernandez-Nieto M, Del P, Quirce S. Seasonal eosinophilic bronchitis due to allergy to Cupressus arizonica pollen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106(5):448-9.
67. Sanchez-Morillas L, Reano MM, Iglesias CA, Perez PA, Rodriguez MM, Dominguez LA. Vasculitis during immunotherapy treatment in a patient with allergy to Cupressus arizonica. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005;33(6):333-4.
68. Wilson DR, Torres Lima M, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2005;60(1):4-12.