



Heterogenne właściwości i różnicowane funkcje IgE

w pokrzywce przewlekłej spontanicznej i innych schorzeniach z autoagresji

Heterogenic properties and diverse functions of IgE in chronic spontaneous urticaria and the other autoimmune diseases

SUMMARY

Recent studies have shed new light on the involvement of IgE in immune responses, they have shown that the monomer IgE molecule has heterogeneous properties and diverse functions. IgE functions not only relate to an immediate allergic reaction, but also include phenomena of mastocyte / basophil activity increase without bridging connected to FcεRI IgE by both a specific allergen or autoreactive IgG anti-IgE. Monomeric IgE has the property of inducing the number, survival time and activity of mastocytes / basophils only by occupying FcεRI, but without degranulation of these cells, thus promoting their potential for rapid inflammatory response (priming).

It has also been found that IgE, especially in chronic spontaneous urticaria (idiopathic), may exhibit the properties of an autoreactive antibody directed against internal self-antigens found in many autoimmune conditions. Particular interest is focused on auto-reactive IgE in autoimmune thyroid disease (anti-TPO, anti-TG), but many reports indicate the presence of autoreactive IgE in systemic lupus, rheumatoid arthritis and pemphigus.

Badania ostatnich lat rzuciły nowe światło na udział IgE w reakcjach immunologicznych, wykazały, że monomeryczna cząsteczka IgE posiada heterogenne właściwości i różnicowane funkcje. Funkcje IgE, poza jej udziałem w natychmiastowej reakcji alergicznej, obejmują również zjawiska wzrostu aktywności mastocyta/bazofila bez mostkowania połączonej z FcεRI IgE przez swoisty alergen, albo przez autoreaktywne IgG anti-IgE. Monomeryczna IgE posiada bowiem właściwości indukowania liczby, czasu przeżycia i aktywności mastocytów/bazofilów tylko przez okupowanie FcεRI, ale bez degranulacji tych komórek, promując w ten sposób ich potencjał szybkiego reagowania zapalnego (priming). Okazało się również, że IgE, szczególnie w pokrzywce przewlekłej spontanicznej (idiopatycznej) może wykazywać właściwości przeciwciała autoreaktywnego skierowanego przeciwko autoantygenom wewnętrznym obecnym w wielu schorzeniach autoimmunologicznych. Szczególne zainteresowanie skupia się na autoreaktywnych IgE w chorobie autoimmunologicznej tarczycy (IgE anti-TPO, anti-TG), ale wiele doniesień wskazuje na obecność autoreaktywnych IgE w toczniu układowym, reumatoidalnym zapaleniu stawów i pęcherzycy.

Panaszek B: Heterogenne właściwości i różnicowane funkcje IgE w pokrzywce przewlekłej spontanicznej i innych schorzeniach z autoagresji. *Alergia*, 2018, 3; 29-31

Ugruntowane znaczenie immunoglobuliny E, jako cząsteczki odpowiedzialnej za natychmiastową reakcję immunologiczną uległo w ostatnich latach istotnej modyfikacji, ponieważ zostały odkryte inne właściwości i funkcje IgE.

Nowe funkcje IgE wpisują się w zjawiska autoimmunizacji występujące w klasycznych chorobach autoimmunologicznych oraz w procesy autoimmunologiczne widoczne w pokrzywce przewlekłej spontanicznej (PPS) [1]. Nowe funkcje IgE wynikają również z możliwości indukowania liczby, czasu przeżycia i aktywności mastocytów/bazofilów przez monomeryczną cząsteczkę immunoglobuliny, bez ich degranulacji, na zasadzie promowania potencjału szybkiego reagowania zapalnego tych komórek (priming) [2].

Przez wiele lat problem autoimmunizacji z udziałem IgE, zwłaszcza w PPS rozpatrywano w aspekcie obecności IgG

anti-IgE oraz anti-FcεRI [3]. W ostatnim czasie wykazano wysoką skuteczność omalizumabu, monoklonalnego anti-IgE w chorobach skóry, szczególnie w PPS, co spowodowało nowe podejście w rozumieniu patomechanizmu tego złożonego zespołu chorobowego [4].

Okazało się również, że IgE, szczególnie w PPS może wykazywać właściwości przeciwciała autoreaktywnego skierowanego przeciwko autoantygenom wewnętrznym obecnym w wielu schorzeniach autoimmunologicznych. Szczególne zainteresowanie skupia się na autoreaktywnych IgE w chorobie autoimmunologicznej tarczycy (IgE anti-TPO, anti-TG) [5], ale wiele doniesień wskazuje na obecność autoreaktywnych IgE w toczniu układowym [6], reumatoidalnym zapaleniu stawów [7] i pęcherzycy [8]. Autoantygeny (dsDNA, ss-DNA, Sm, SS-B, SSA-Ro) reagujące z IgE również promują aktywność mastocytów/bazofilów, które z łatwością degranulują pod wpływem różnych czynników



Prof. dr hab. n. med.
Bernard Panaszek

Katedra i Klinika Chorób
Wewnętrznych
i Alergologii
UM Wrocław

Kierownik Katedry i Kliniki:
Prof. dr hab. n. med.
Bernard Panaszek

Słowa kluczowe:
autoimmunizacja,
autoreaktywne IgE,
pokrzywka przewlekła
spontaniczna,
promowanie
mastocytów/bazofilów

Key words:
autoimmunity,
autoreactive IgE,
chronic spontaneous
urticaria, mastocyte/
basophil priming

wewnętrznych (auto-IgG anti- IgE i FcεRI) i zewnętrznych (zimno, ciepło, ucisk) [6,9]. Wspomniane wyniki badań dają nowy pogląd, oparty na zjawisku promowania mastocytów/bazofilów, na rolę autoimmunizacji z udziałem autoreaktywnych IgE w PPS, szczególnie w odniesieniu do autoantygenów wewnętrznych i autoreaktywnych IgE.

Autoantygeny reagujące z IgE

Autoantygeny stanowią cechę rozpoznawczą choroby autoimmunologicznej, odgrywając kluczową rolę w wywołaniu odpowiedzi autoimmunologicznej, związanej ze zmie-

interesujące powiązania pomiędzy autoreaktywnymi IgE oraz autoantygenami wyraźnie widoczne w PPS, sugerują podobieństwo pokrzywki przewlekłej do chorób autoimmunologicznych, między innymi toczenia systemowego (SLE – systemic lupus erythematoses), zapalenia tarczycy typu Hashimoto, zespołu Sjögrena oraz reumatoidalnego zapalenia stawów [10]. W tym schemacie PPS z autoreaktywnymi IgG oraz IgE wydaje się mieć charakter choroby autoimmunologicznej, albo odzwierciedlać kliniczną manifestację schorzenia z autoagresji, w którym autoantygeny reagujące z IgE mogą być spustowymi czynnikami wewnętrznymi, aktywującymi albo degranulującymi mastocyty/bazofile [11].

1 Tab. Choroby przewlekłe oraz ich antygeny wewnętrzne (autoantygeny) najczęściej reagujące z autoreaktywnymi IgE

| SCHORZENIA | Antygeny wewnętrzne |
|-------------------------|--|
| Choroba Hashimoto | - TPO, - TG |
| Pokrzywka przewlekła | -TPO; -TG; - dsDNA; - tioredoxin; peroxiredoxin |
| Atopowe zapalenie skóry | - LEDGF/DFS70 |
| Stwardnienie rozsiane | -short (5-6-mers) myelin protein-derived peptides |
| Toczeń układowy | - dsDNA; - SM; - SSB/LA |
| Pęcherzyca | - desmoglein 3 |

nią tolerancją immunologiczną. Obniżenie tolerancji własnych antygenów powoduje produkcję autoprzeciwciał, głównie klasy IgG, które odpowiadają za autoimmunologiczny odczyn zapalny w chorobach z autoagresji. Badania ostatnich lat, coraz lepiej dokumentują udział innych klas immunoglobulin w patogenezie chorób autoimmunologicznych, co szczególnie dotyczy IgE. Między innymi, Dema, i wsp. [6] wykazali obecność szerokiego spectrum auto-przeciwciał IgE oraz ich powiązania z toczeniem systemowym, przebiegającym z przeważającymi objawami zajęcia nerek przez proces chorobowy. Podobne zjawisko opisano również w reumatoidalnym zapaleniu stawów [7].

Lista autoantygenów stymulujących produkcję IgE, ulega stałemu rozszerzeniu, obejmując, między innymi, antygeny przeciwnuklearne (anti-nuclear antigens -ANA), dwuniciowy kwas dezoksyrybonukleinowy (dsDNA) i jednoniciowy kwas dezoksyrybonukleinowy (ssDNA) w toczeniu systemowym [6], antygen Smitha (Sm) w toczeniu systemowym, rozpuszczalny antygen jądrowy typu SS-B (SSB-La) w zespole Sjögrena, rozpuszczalny antygen jądrowy typu SS-A (SSA-Ro) w zespole Sjögrena, anty-BP180 oraz anty-BP230 w pęcherzycy [8], anty-TPO i anty-TG w chorobie Hashimoto (Tab. 1) [5].

Zjawisko promocji bazofila/mastocyta

Zależna od IgE odpowiedź na alergen wiąże się z połączeniem alergenu z fragmentem Fab swoistej immunoglobuliny E, która okupuje receptor o wysokim powinowactwie do tej immunoglobuliny - FcεRI na powierzchni mastocyta/bazofila [12]. Sygnałem do aktywacji bazofilów/mastocytów i wydzielania mediatorów zapalnych jest pomostowe (krzyżowe) połączenie dwóch lub więcej cząsteczek IgE złączonych z receptorem FcεRI przez alergen (bridging, cross-linking) [13]. Przeniesienie sygnału z FcεRI następuje poprzez system kinaz i fosfataz, które wpływają na ekspresję trifosforanu inozytolu (IP-3) w komórkach i mobilizują jony wapnia - Ca²⁺ z siateczki endoplazmatycznej [14]. Zagęszczenie wewnątrzkomórkowych fragmentów receptorów Fc, krzyżowo złączonych z IgE skutkuje określoną kolejnością reakcji, prowadzących do aktywacji mastocyta/bazofila, jego degranulacji, a ostatecznie – uwolnienia histaminy, sulfidoleukotrienów oraz interleukin, które odpowiadają za reakcję alergiczną [13,15].

Badania ostatnich lat sugerują, że sama IgE, złączona z FcεRI na mastocycie/bazofilu, bez udziału alergenu może promować aktywność tych komórek, manifestując się zwiększoną proliferacją i wydłużonym czasem ich przeżycia, obniżeniem progu uwalniania mediatorów, zwiększeniem wrażliwości na czynniki stymulujące i gotowości do syntetyzowania de novo zapalnych mediatorów oraz cytokin [16].

Bazofile i mastocyty, odgrywające główną rolę komórek docelowych w patogenezie PPS, mogą wykazywać podatność do degranulacji i produkcji czynników zapalnych w aktywnej fazie choroby, co ma znamiona promowania tych krwinek do zachowań prozapalnych [9].

Współczesne badania podkreślają rolę bazofilów w nasileniu objawów PPS, ponieważ w aktywnej fazie choroby obserwuje się redukcję liczby tych komórek we krwi obwodowej, spowodowaną sekwestracją oraz eliminacją bazofilów zależną od auto-przeciwciał z przemieszczaniem się bazofilów do skórnych zmian pokrzywkowych [17].

Dotychczas nie wykazano czynników zewnętrznych, które mogłyby aktywować bazofile w tej sytuacji, zatem można przypuszczać, że czynnikiem spustowym może być wewnętrzny autoalergen reagujący z autoreaktywną IgE [1,9]. Uczestniczące w tym procesie mastocyty skórne i bazofile krwi obwodowej wydają się bardziej wrażliwe



i niestabilne, gotowe do prozapalnej odpowiedzi na czynniki obecne w ich mikrośrodoisku [1].

Spektakularna skuteczność terapeutyczna przeciwciała monoklonalnego anti-IgE, omalizumabu, w redukcji objawów PPS, niezależnie od ich etiologii, wydaje się potwierdzać przedstawione powyżej zależności [4].

Autoreactive IgE w chorobach skóry

Dobrze udokumentowane publikacje, przedstawiające powiązania pomiędzy autoantygenami oraz autoreaktywnymi IgE w PPS, dotyczą koincydencji obecności autoreaktywnych IgE dla dsDNA, tioredoksyny, peroksyreduksyny, tyreoglobuliny (TG) oraz peroksydazy tarczycowej (TPO) [5,11].

Autoreaktywne IgE wykazano również u chorych ze skazą atopową manifestującą się głównie objawami atopowego zapalenia skóry, w którym obserwuje się obecność tych przeciwciał dla nabłonkowego czynnika wzrostu (LEDGF/DS70) stymulującego prozapalnie keratynocyty [17].

Występowanie autoreaktywnych IgE stwierdzono także w pęcherzycy – ciężkiej autoimmunologicznej chorobie skóry, w której główną rolę odgrywają autoprzeciwciała klasy IgG przeciwko desmogleinie 3. (dsg-3), ale w ostrym początkowym okresie choroby obserwuje się sterowane Th2 specyficzne autoprzeciwciała IgE przeciwko desmogleinie 3. [18]. W cytowanym powyżej badaniu, autoprzeciwciała IgE wykryto również w formie depozytów wewnątrzkomórkowych w naskórku pacjentów w ostrej fazie schorzenia, co sugerowało właśnie ich zależność od aktywności limfocytów Th2.

Autoreaktywne IgE w schorzeniach autoimmunologicznych

Koegzystujące z autoprzeciwciałami IgG, autoreaktywne IgE, spotyka się w wielu chorobach klasycznie autoimmunologicznych. Autoprzeciwciała IgE powodują wzmocnienie procesów zapalnych w tych schorzeniach, wykorzystując swoje immunoregulacyjne właściwości, co skutkuje progresywnym uszkodzeniem wielu organów wewnętrznych [19]. Szczególnie pacjenci z toczeniem układowym wykazują obecność autoreaktywnych IgE przeciwko autoantygenom dsDNA, -Sm i -SSB/LA w okresie nasilenia objawów choroby, a ich funkcja, zależna od Th2 i aktywacji autoreaktywnych limfocytów B, bierze istotny udział w patogenezie toczniowego zapalenia nerek. [6]. Ponadto, badania eksperymentalne zarówno na mode-

lu zwierzęcym jak i ludzkim nad patomechanizmem tocznia układowego, udowodniły, że aktywacja bazoofilów w obecności kompleksów, zawierających autoreaktywne IgE, zwiększa produkcję autoprzeciwciał toczniowych, wykazując istotny wpływ na patogenezę i przebieg choroby [19].

W niektórych schorzeniach przewlekłych ośrodkowego układu nerwowego obserwuje się występowanie autoreaktywnych IgE, wśród których stwardnienie rozsiane może być typowym przykładem udziału tych autoprzeciwciał w patogenezie schorzenia. Mianowicie stwierdzono wyższe stężenie autoreaktywnych IgE przeciwko peptydom mielinowym w surowicy pacjentów chorych na stwardnienie rozsiane w porównaniu z grupą kontrolną [20]. Przytoczone badania sugerują, że autoreaktywne IgE skierowane przeciw elementom mieliny, mogą mieć znaczenie zarówno w zrozumieniu patomechanizmu stwardnienia rozsianego oraz w diagnostyce choroby demielinizacyjnej.

Podsumowanie

IgE może uczestniczyć w wielu reakcjach immunologicznych oraz wykazywać zróżnicowane funkcje w przewlekłych chorobach z autoagresji, jako autoreaktywne IgE. Wyniki badań ostatnich lat dobitnie sugerują znaczenie autoreaktywnych IgE w patogenezie i przebiegu klasycznych chorób autoimmunologicznych takich jak toczeń układowy, choroba Hashimoto, pęcherzyca i reumatoidalne zapalenie stawów [5-8].

Szczególnie interesujące powiązania patogenetyczne wykazano pomiędzy autoreaktywnymi IgE chorób autoimmunologicznych, a PPS na podstawie badań populacyjnych [10]. Powyższe powiązania patogenetyczne wspólnie ze skłonnością PPS do ujawniania się zjawisk autoimmunologicznych i cech choroby z autoagresji, a nade wszystko niezwykła skuteczność terapii biologicznej anti-IgE w PPS, skłania do włączenia PPS w zakres chorób autoimmunologicznych [21].

Sprawą otwartą pozostaje ocena zjawiska autoimmunizacji w astmie oskrzelowej. Tymczasem dostępna jest wiedza oparta na badaniach obserwacyjnych oraz eksperymentalnych, które sugerują występowanie autoreaktywnych IgE, reagujących z antygenem wewnętrznym, odpowiedzialnych za dodatni odczyn skórny z surowicą autologiczną [22]. Nie ma jednak pewniejszych i powtarzalnych wyników badań nad astmą oskrzelową, aby problem autoimmunizacji w tej heterogennej chorobie przekroczył granice odważnych hipotez. ■

Prace nadesłano
25.08.2018
Zaakceptowano do
druku 05.09.2018

Konflikt interesów nie występuje.
Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo: 1. Panaszek B, et al. Autoreactive IgE in Chronic Spontaneous/Idiopathic Urticaria and basophil/Mastocyte Priming Phenomenon, as a Feature of Autoimmune Nature of the Syndrome. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2017;65:137-143 2. Panaszek B, Królewicz E, Gomulka K. Znaczenie reakcji IgE-zależnej w aktywacji bazoofilów w zespole pokrzywki kontaktowej wywołanej haptenem. *Public Health Forum* 2017;3:101-107 3. Horn MP, Pachlopnik JM, Vogel M, et al. Conditional autoimmunity mediated by human natural anti-Fc(epsilon)RIalpha autoantibodies? *Faseb J* 2001; 15:2268-2274. 4. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013; 368:924-35 5. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128; 202-209 6. Dema B, Pellefigues C, Hasni S, et al. Autoreactive IgE is prevalent in systemic lupus erythematosus and is associated with increased disease activity and nephritis. *PLoS One* 9:e90424. doi: 10.1371/journal.pone.0090424. eCollection 2014 7. Permin H, Wilk A. The prevalence of IgE antinuclear antibodies in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1978;86: 245-249. 8. Ishiura N, Fujimoto M, Watanabe R, et al. Serum levels of IgE anti-BP180 and anti-BP230 autoantibodies in patients with bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci* 2008; 49: 153-61 9. Chang TW, Chen C, Lin CJ, et al. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:337-342 10. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, et al. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1307-1313 11. Hatada Y, Kashiwakura J, Hayama K, et al. Significantly high levels of anti-dsDNA immunoglobulin E in sera and the ability of dsDNA to induce the degranulation of basophils from chronic urticaria patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;161 Suppl 2:154-158 12. Wang DY, Clement P. Pathogenic mechanisms underlying the clinical symptoms of allergic rhinitis. *Am J Rhinol* 2000;14:325-33 13. Kitaura J, Kawakami Y, et al. Regulation of mast cell survival by IgE. *Immunology*. 2001;114:791-800 14. Saini SS Basophil responsiveness in chronic urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009; 9:286-90. 15. Nagel A, Lang A, Engel D, et al. Clinical activity of pemphigus vulgaris relates to IgE autoantibodies against desmoglein 3. *Clin Immunol* 2010;134:320-30. 16. Charles N, Rivera J Basophils and autoreactive IgE in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11:378-387. doi: 10.1007/s11882-011-0216-5 17. Mikol DD, Dittlow C, Usatin D, et al (2006) Serum IgE reactive against small myelin protein-derived peptides is increased in multiple sclerosis patients. *Neuroimmunol* 180:40-9 18. Yalcin AD. An overview of the effects of anti-IgE therapies. *Med Sci Monit* 2014;20:1691-9. doi: 10.12659/MSM.890137 19. Tedeschi A, Asero R. Asthma and autoimmunity: a complex but intriguing relation. *Expert Rev Clin Immunol*. 2008 ;4:767-76