

Potencjalne możliwości immunoglobuliny E

w kreowaniu reakcji autoimmunologicznych

Potential possibilities of immunoglobulin E in creating autoimmune reactions

SUMMARY

IgE can participate in many immune responses and exhibit diversified functions in chronic autoimmune diseases as an autoreactive IgE that reacts with internal antigens. The list of internal antigens for IgE continues to expand, but few have been identified so far in classical autoimmune diseases. The results of recent years' research clearly suggest the importance of autoreactive IgE in the pathogenesis and course of classic autoimmune diseases such as systemic lupus, Hashimoto's disease, pemphigus and rheumatoid arthritis. The effect of autoreactive IgE on the immune response is probably based on switching activity of antigen presenting cells towards phenomena controlled by Th2 cells, in terms of autoreactive B lymphocyte and target cells for IgE, i.e. mastocytes and basophils function.

IgE może uczestniczyć w wielu reakcjach immunologicznych oraz wykazywać zróżnicowane funkcje w przewlekłych chorobach z autoagresji, jako autoreaktywna IgE, która reaguje z antygenami wewnętrznymi. Lista antygenów wewnętrznych dla IgE ciągle rozszerza się, ale niewiele z nich zostało do tej pory zidentyfikowanych w klasycznych schorzeniach autoimmunologicznych. 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. Wpływ autoreaktywnej IgE na odpowiedź immunologiczną polega, prawdopodobnie, na przełączeniu aktywności komórek prezentujących antygen w kierunku zjawisk kontrolowanych przez limfocyty Th2, w zakresie funkcji autoreaktywnych limfocytów B oraz komórek docelowych dla IgE to jest mastocytów i bazofilów.

Panaszek B: Potencjalne możliwości immunoglobuliny E w kreowaniu reakcji autoimmunologicznych. *Alergia*, 2019, 2; 19-21

W ostatnich latach obserwuje się szereg publikacji wskazujących na pleiotropowe działanie omalizumabu, monoklonalnego przeciwciała skierowanego, w założeniu, przeciwko swoistej immunoglobulinie E (IgE) [1,2]. Okazało się jednak, że szerokie możliwości terapeutyczne omalizumabu znacznie wykraczają poza hamowanie natychmiastowej reakcji alergicznej zależnej od IgE. W niektórych schorzeniach wyraźnie widać depresyjne działanie omalizumabu na zjawiska autoagresji, związane z autoreaktywną IgE bez względu na stężenie i swoistość tej immunoglobuliny [3,4]. Powyższe spostrzeżenia spowodowały zainteresowanie udziałem IgE w klasycznych chorobach autoimmunologicznych (autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, toczeń układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, pęcherzyca) [5] oraz w schorzeniach, w których zjawiska autoagresji wydają się wysoce prawdopodobne tak jak w przewlekłej pokrzywce spontanicznej (PPS) oraz indukowanej i obrzęku naczynioruchowym [6].

Współczesne badania wykazały, że wielokierunkowe działanie monomerycznej IgE może wynikać również z jej zdolności do indukowania, przeżycia i aktywacji komórek tucznych bez udziału swoistego alergenu i degranulacji mastocytów [7].

Okazało się również, że IgE może wykazywać autoreaktywne właściwości wobec autoantygenów obecnych w organizmie nie tylko w PPS, ale także w wielu chorobach autoim-

munologicznych [5]. U pacjentów z objawami PPS wykrywa się w surowicy autoreaktywne IgE przeciwko peroksydazie tarczycowej (TPO) i innym autoantygenom takim jak dwuniciowy DNA (dsDNA) [1,8]. Wynikiem tych zjawisk jest promowanie aktywności komórek tucznych / bazofilów, które łatwo degranulują i uwalniają prozapalne mediatory oraz cytokiny pod wpływem różnych antygenów wewnętrznych w obecności autoreaktywnej IgE [9].

Identyfikacja i funkcje autoreaktywnej IgE

Identyfikacja autoreaktywnych IgE wymaga zastosowania złożonych metod molekularnych, które umożliwiają wytworzenie antygeny wewnętrznego reagującego z IgE w sposób podobny do czynnika wewnętrznego w chorobach, demonstrujących cechy autoimmunologiczne.

W atopowym zapaleniu skóry udało się wyizolować kompleks polipeptydowy alfa z oligopeptydów naskórkowego DNA [10], który w sposób swoisty łączy się z IgE podobnie jak alergen zewnętrzny.

Rekombinowany kompleks polipeptydowy alfa może również powodować, zależne od IgE zapalenie dróg oddechowych w astmie oskrzelowej niealergicznej, sugerując reakcję autoimmunologiczną w tym fenotypie choroby [11].

Wpływ autoreaktywnej IgE na odpowiedź immunologiczną polega, prawdopodobnie, na przełączeniu aktywności



Prof. dr hab. n. med.
Bernard Panaszek

Katedra i Klinika Chorób
Wewnętrznych
i Alergologii
UM Wrocław

Słowa kluczowe:
autoreaktywna IgE,
autoimmunizacja,
choroby
autoimmunologiczne

Key words:
autoreactive IgE,
autoimmunity,
autoimmune diseases

komórek prezentujących antygen w kierunku zjawisk kontrolowanych przez limfocyty Th2, w zakresie funkcji autoreaktywnych limfocytów B oraz komórek docelowych dla IgE to jest mastocytów i bazofilów [7]. Tego typu zjawiska obserwuje się w toczeniu układowym [5], w którym autoreaktywne IgE odgrywają ważną rolę patogenetyczną oraz w pęcherzycy, gdzie obserwuje się autoreaktywną IgE dla desmogleiny-3 [12]. Ponadto, w eksperymencie zwierzęcym oraz na modelu ludzkim toczenia układowego wykazano, że autoreaktywne

filu, bez udziału alergenu może promować aktywność tych komórek, manifestującą 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 [15]. Zjawisko powyższe zachodzi prawdopodobnie również w czasie występowania autoreaktywnej IgE w mikrośrodkowisku komórkowym, co wyraźnie widać

w PPS, w której mastocyty/bazofile wykazują podatność do degranulacji i produkcji czynników zapalnych w aktywnej fazie choroby [1]

Immunoregulacyjne właściwości autoreaktywnej immunoglobuliny E w chorobach autoimmunologicznych

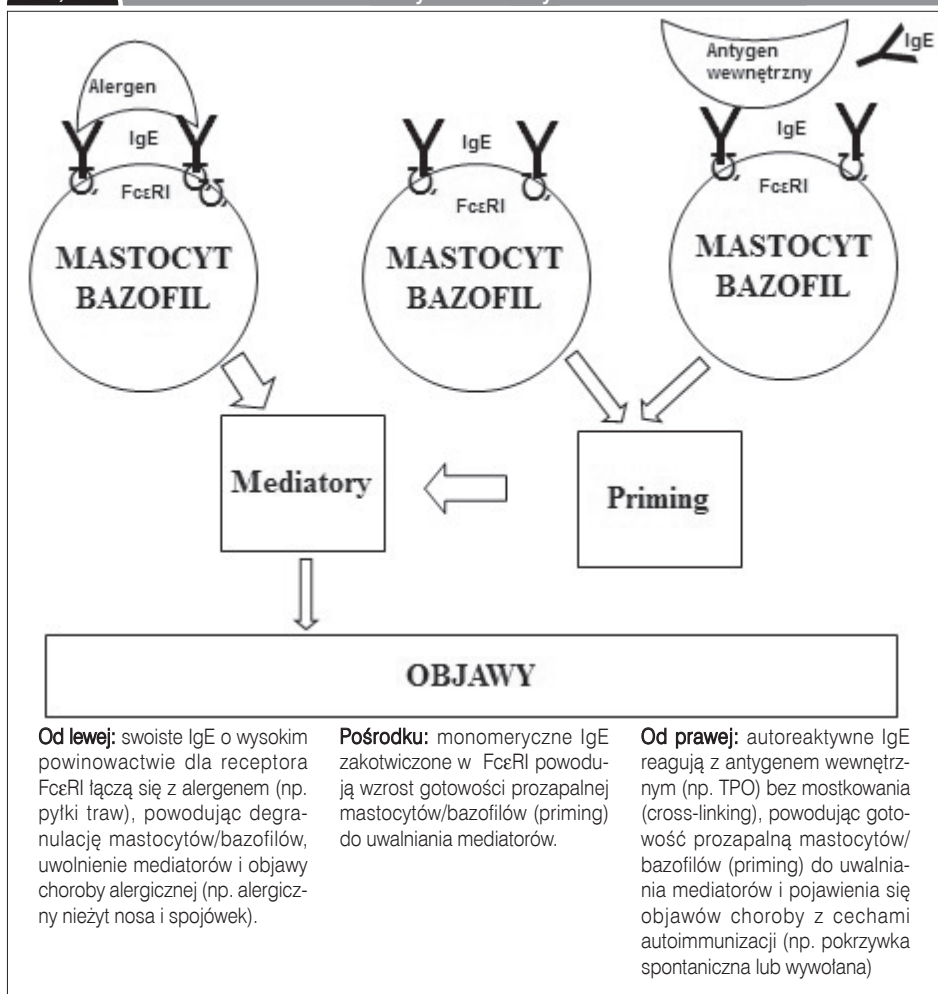
Zjawiska autoagresji z udziałem autoreaktywnych IgE zachodzą w obecności IgE oraz autoantygenów z nią reagujących, co stanowi atrybut choroby autoimmunologicznej. Nie wykazano do tej pory, aby autoreaktywne IgE tworzyły klasyczne kompleksy immunologiczne widoczne w konfiguracji z innymi auto-przeciwciałami klasy IgG oraz IgM z udziałem dopełniacza [16]. Wydaje się, że koegzystencja autoreaktywnych IgE z autoprzeciwciałami IgG i IgM skutkuje wzmocnieniem reakcji autoimmunologicznych, wynikającym z kontaktu autoreaktywnych IgE z antygenami wewnętrznymi, z którymi IgG oraz IgM tworzą klasyczne kompleksy immunologiczne [5]. Przykładem takiej koegzystencji są choroby autoimmunologiczne jak toczeń układowy, czy choroba Hashimoto, w których autoreaktywne IgE nasilają autoimmunologiczne zapalenie, zmiany chorobowe i objawy w tych schorzeniach [1,5]. Innym wymiarem tej koegzystencji jest wpływ autoprzeciwciał klasy IgG na zjawiska związane z możliwością stymulacji pobudzenia komórek, tj. mastocytów i bazofilów, posiadających na swojej powierzchni receptor o wysokim powinowactwie do IgE (FcεRI) oraz

bezpośredni kontakt z IgE (IgG anti-IgE) [16].

Immunoregulacyjne właściwości autoreaktywnych IgE w chorobach autoimmunologicznych, skutkujące progresywnym uszkodzeniem wielu narządów wewnętrznych obserwuje się u chorych z toczeniem układowym, w którym autoreaktywne IgE przeciwko autoantygenom takim jak dwuniciowy kwas dezoksyrybonukleinowy (dsDNA), antygen Smitha (Sm) i rozpuszczalny antygen jądrowy typu SS-B (SSB-La) biorą istotny udział w patogenezie toczniowego zapalenia nerek [5].

Jednocześnie, stwierdza się aktywację bazofilów w obecności autoreaktywnych IgE ze zwiększeniem produkcji autoprzeciwciał toczniowych, co udowodniły badania eksperymentalne zarówno na modelu zwierzę-

1 Rys. Różnorodne funkcje Immunoglobuliny E cytofilnej dla komórek efektorowych mastocytów i bazofilów



IgE w kooperacji z bazofilami zwiększają produkcję pozostałych klas immunoglobulin, wchodzących w skład kompleksów immunologicznych wpływających na patogenezę i przebieg schorzenia [13].

Wydaje się, że komórkami docelowymi dla autoreaktywnej IgE, podobnie jak monomerycznej IgE są mastocyty i bazofile, które ulegają aktywacji w obecności tej immunoglobuliny (Rys. 1). Klasycznie, zjawisko aktywacji mastocytów/bazofilów zachodzi w czasie kontaktu alergenu zewnętrznego ze specyficzną IgE oraz komórkami docelowymi, które są cytofilne dla kompleksu IgE-alergen w procesie mostkowania receptorów o wysokim powinowactwie dla IgE [14].

Badania ostatnich lat sugerują jednak, że monomeryczna IgE, złączona z FcεRI na mastocycie/bazo-



cym jak i ludzkim nad patomechanizmem tocznia układowego [13].

Badania ostatnich lat znacznie rozszerzyły listę autoantygenu reagujących z IgE obejmujących również antygeny przeciwnuklearne (anti-nuclear antigens -ANA), jednoniciowy kwas dezoksyrybonukleinowy (ssDNA), antygen jądrowy typu SS-A (SSA-Ro), anty-BP180 oraz anty-BP230, epithelium derived growth factor / dense fine speckles (LEDGF/DFS70), oraz TPO i TG [5,17].

Powiązania autoreaktywnej IgE z chorobami z autoagresji

Korelacje autoreaktywnej IgE z chorobami autoimmunologicznymi charakteryzują złożone i wielokierunkowe powiązania.

Mianowicie autoreaktywne IgE pojawiają się w schorzeniach autoimmunologicznych, wpływając na ich przebieg tak jak w przypadku tocznia systemowego, choroby Hashimoto, reumatoidalnego zapalenia stawów czy zespołu Sjogrena, ale obecność autoreaktywnych IgE wiąże się także z częstszym współwystępowaniem schorzeń o zdefiniowanym autoimmunologicznym charakterze takich jak pęcherzyca, oraz chorób, w których obserwuje się zjawiska autoagresji, jednak bez jednoznacznej definicji schorzenia autoimmunologicznego jak w przypadku pokrzywki przewlekłej spontanicznej (PPS) i atopowego zapalenia skóry (AZS).

Wykazano pewną korelację pomiędzy pokrzywką przewlekłą spontaniczną, a chorobami autoimmunologicznymi, na przykład toczniem układowym, zapaleniem tarczycy typu Hashimoto, zespołem Sjogrena i reumatoidalnym zapaleniem stawów [6]. Dobrze udokumentowane publikacje, przedstawiające powiązania pomiędzy autoantygenuami oraz autoreaktywnymi IgE w PPS, dotyczą obecności autoreaktywnych IgE dla dsDNA, tioredoksyny, peroksyreduksyny, tyreoglobuliny (TG) oraz peroksydazy tarczycowej (TPO) [17,18].

Heterogenny zespół atopowego zapalenia skóry wykazuje w części mechanizmu patogenetycznego istotne znaczenie IgE w grupie pacjentów nadwrażliwych na alergen zewnątrzpochodne oraz wśród chorych z ciężką postacią AZS bez związku z uczuleniem na alergen środowiskowe

[19]. W tym drugim przypadku można spodziewać się reakcji nieimmunologicznych w patogenezie choroby, albo zjawisk związanych z zależną od IgE autoagresją wobec autoantygenu obecnych w tkankach naskórka chorych na AZS. Istotnie w surowicy tych chorych stwierdza się autoreaktywne IgE skierowane przeciwko proteinom wewnątrzkomórkowym, cytoplazmatycznym białkom, obecnym w uszkodzonym naskórku (Home s 1-5), które mogą zapoczątkować reakcję z autoagresji w niektórych przypadkach AZS. W efekcie obserwuje się uszkodzenie bariery naskórkowej zależne od zmniejszonej ekspresji filagryny spowodowanej działaniem limfopoetyny stromalnej (TLSP) i kontrolowanej przez limfocyty Th2/Th22 produkcji autoreaktywnej IgE [20]. Znaczenie IgE, w tym postaci autoreaktywnej IgE w patogenezie AZS, a zwłaszcza związku tej immunoglobuliny z ciężkim przebiegiem klinicznym choroby inicjuje próby zastosowania terapii anti-IgE. Podobnie jak w PPS stosuje się terapię biologiczną za pomocą przeciwciał monoklonalnych anti-IgE, głównie omalizumab, albo usunięcie IgE oraz jej izomerów -autoreaktywnych IgE poprzez zastosowanie immunoabsorpcji [21, 22]. Obniżenie stężenia całkowitego IgE w tym frakcji autoreaktywnych IgE drogą immunoabsorpcji poprawia stan kliniczny chorych na AZS, oceniany testem SCORAD oraz istotnie poprawia ich jakość życia

Podsumowanie

Badania nad zjawiskiem autoimmunizacji mediowanej przez IgE, którą można nazwać autoalergią znajdują się w fazie początkowej [22]. Dotychczas wiadomo, że istnieje wysokie prawdopodobieństwo autoagresji zależnej od IgE w toczniu systemowym, pęcherzyca, pokrzywce przewlekłej i wywołanej. W odniesieniu do innych wyszczególnionych w tekście powyżej schorzeń to prawdopodobieństwo wydaje się mniej widoczne, jednak pojawia się coraz więcej badań przemawiających za istotnym znaczeniem autoreaktywnej IgE w chorobach autoimmunologicznych. Najważniejsze z tych badań odnoszą się do identyfikacji zarówno autoreaktywnych przeciwciał IgE jak i autoantygenu przeciwko którym są one skierowane takich jak białko wewnątrzkomórkowe - BP 180 i białko błonowe BP 230 w pęcherzyca. Ważnym empirycznym wskaźnikiem rozpoznawczym jest również skuteczność biologicznych oraz immunoabsorpcyjnych terapii anti IgE.

Prace nadesłano
15.04.2019
Zaakceptowano do
druku 17.04.2019

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

Piśmiennictwo: 1. 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 Feb;135(2):337-42 2. Yalcin AD. An overview of the effects of anti-IgE therapies. *Med Sci Monit*. 2014 Sep 22;20:1691-9. doi: 10.12659/MSM.890137 3. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:101-9. 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. 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*. 2014;9(2):e90424. doi: 10.1371/journal.pone.0090424. eCollection 2014 6. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1307-13. 7. Kitaura J, Song J, Tsai M, et al. Evidence that IgE molecules mediate a spectrum of effects on mast cell survival and activation via aggregation of the FcεpsilonRI. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:12911-6 8. Calamita Z, Pelá Calamita AB. Chronic spontaneous urticaria: epidemiological characteristics focusing on the histocompatibility profile and presence of antibodies. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2013 ;12:8-11. 9. Lourenço FD, Azor MH, Santos JC, et al. Activated status of basophils in chronic urticaria leads to interleukin-3 hyper-responsiveness and enhancement of histamine release induced by anti-IgE stimulus. *Br J Dermatol*. 2008;158:979-86 10. Mossabeh R, Seiberler S, Mittermann I, et al. Characterization of a novel isoform of alpha-nascent polypeptide-associated complex as IgE-defined autoantigen. *J Invest Dermatol*. 2002;119:820-9. 11. Tedeschi A, Asero R. Asthma and autoimmunity: a complex but intriguing relation. *Expert Rev Clin Immunol*. 2008 ;4:767-76 12. 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. 13. Charles N, Rivera J. Basophils and autoreactive IgE in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11:378-87. 14. Twaroch TE, Curin M, Valenta R, et al. Mold allergens in respiratory allergy: from structure to therapy. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7: 205-220 15. Asai K, Kitaura J, Kawakami Y, et al. Regulation of mast cell survival by IgE. *Immunity*. 2001;14:791-800 16. 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 17. 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 18. 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 19. Altrichter S, Kriehuber E, Moser J, et al. Serum IgE autoantibodies target keratinocytes in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2008;128:2232-9 20. Furue M, Chiba T, Tsuji G, et al. Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. *Allergol Int*. 2017;66:398-403. 21. Kasperkiewicz M, Schmidt E, Ludwig RJ, et al. Targeting IgE Antibodies by Immunoabsorption in Atopic Dermatitis. *Front Immunol*. 2018 Feb 19;9:254 22. Maurer M, Altrichter S, Schmetzer O, et al. Immunglobulin E-Mediated Autoimmunity. *Front Immunol*. 2018 Apr 9;9:689