

Ο ρόλος της IgE στο άσθμα

Χ. ΑΝΑΜΑΤΕΡΟΥ¹, Σ. ΛΟΥΚΙΔΗΣ² MD FCCP

¹Φοιτήτρια 5ου έτους Ιατρικής σχολής ΕΚΠΑ, ²Λέκτορας Ιατρικής σχολής ΕΚΠΑ
Πνευμονολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»

Εισαγωγή

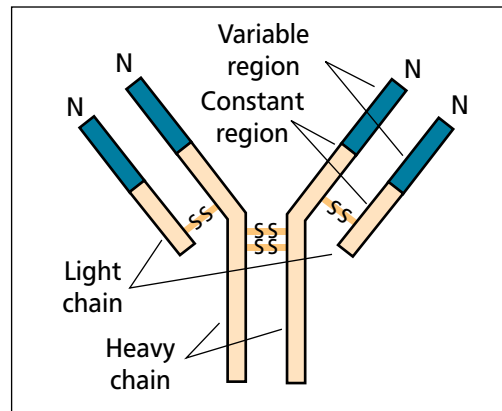
Το βρογχικό άσθμα είναι μια χρόνια φλεγμονώδης διαταραχή των αεραγωγών, στην οποία συμμετέχουν πολλά είδη κυττάρων, ιδιαίτερα τα μαστοκύτταρα, τα ηωσινόφιλα και τα Τ-λεμφοκύτταρα και πλήθος κυτταρικών παραγόντων. Η φλεγμονή αυτή προκαλεί υποτροπιάζοντα επεισόδια συριγμού, δύσπνοιας και βήχα, ιδιαίτερα τη νύχτα ή νωρίς το πρωί. Αυτά τα συμπτώματα συνήθως συνδέονται με εκτεταμένη αλλήλα μεταβαλλόμενη στένωση των αεραγωγών, η οποία αναστρέφεται, τουλάχιστον μερικώς, είτε αυτόματα είτε με θεραπεία. Η φλεγμονή, επίσης, προκαλεί αύξηση της αντιδραστικότητας των αεραγωγών σε διάφορα ερεθίσματα¹.

Είναι εύλογο ότι κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του άσθματος, αλλεργικού ή μη αλλεργικού, παίζει η φλεγμονή των αεραγωγών, η οποία διακρίνεται σε οξεία και χρόνια. Η οξεία φλεγμονή χωρίζεται σε τρεις φάσεις: την ευαισθητοποίηση στο αλλεργιογόνο, την πρώιμη ασθματική φάση (early - phase asthmatic reaction - EAR) και την όψιμη ασθματική φάση (late - phase asthmatic reaction - LAR). Η πρώιμη φάση καταλήγει σε βρογχόσπασμο, οίδημα του βλεννογόνου και αυξημένη παραγωγή βλήννης. Η φλεγμονή της όψιμης φάσης οδηγεί σε δομικές αλλαγές και πάχυνση των αεραγωγών με υπερπλασία και υπερτροφία των βλεννοπαραγωγών, επιθηλιακών και λείων μυϊκών κυττάρων. Τελικά, η χρόνια φλεγμονή καταλήγει στην υπεραντιδραστικότητα και την αναδιαμόρφωση των αεραγωγών².

Το μόριο της IgE

Κρίσιμος μεσοληβητής για την ανάπτυξη της φλεγμονής είναι η ανοσοσφαιρίνη Ε (IgE)³. Η IgE είναι μία από τις πέντε τάξεις ανοσοσφαιρινών με μοριακό βάρος 188 Kd. Όπως και οι άλλες ανοσοσφαιρίνες, η IgE αποτελείται από δύο πανομοιότυπες ελαφρές (L) και δύο πανομοιότυπες βαριές (H) αλυσίδες. Το μόριο της IgE μπορεί να διασπαστεί σε

ένα Fc τμήμα (κρυσταλλοποιούμενο τμήμα) και σε δύο Fab τμήματα (τμήματα πρόσδεσης του αντιγόνου). Το αντιγόνο συνδέεται στη Fab περιοχή της IgE μέσω απείρως διαφορετικών ακολουθιών αμινοξέων, γνωστές ως περιοχές καθορισμού συμπληρωματικότητας (CDR), οι



Σχηματική απεικόνιση της Ανοσοσφαιρίνης Ε.

οποίες συνδέονται με ειδικές περιοχές (ή επιτόπους) του αντιγόνου. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της IgE στον ορό περιορίζεται μόνο στις 2,5 μέρες⁴. Ωστόσο, σε ατοπικά άτομα, τα επίπεδά της στο πλάσμα είναι σημαντικά αυξημένα. Μάλιστα, η ατοπία, δηλαδή τα αυξημένα επίπεδα της ολικής και ειδικής σε κάποιο αλλεργιογόνο IgE, αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης άσθματος⁵. Μελέτες, τέλος, έδειξαν ότι οι μεσοληβούμενοι από την IgE μηχανισμοί συμμετέχουν στην παθογένεια τόσο του αλλεργικού όσο και του μη αλλεργικού (ενδογενούς) άσθματος^{6,7}.

Οι υποδοχείς της IgE

Η IgE ασκεί τη δράση της μέσω της σύνδεσής της με ειδικούς υποδοχείς στην επιφάνεια κυττάρων - στόχων. Χαρακτηριστικά, η Cε3 περιοχή του Fc τμήματος της IgE δεσμεύεται τόσο από έναν υψηλής συγγένειας (FceRI) όσο και από έναν χαμηλής συγγένειας υποδοχέα (FceRII) της κυτταρικής μεμβράνης⁸⁻¹⁰. Η σύνδεση γίνεται με τέτοιο τρόπο, ώστε η IgE να «πληγιάζει» πάνω στον υποδοχέα

της και η περιοχή σύνδεσης με το αντιγόνο να μένει εκτεθειμένη στον εξωκυττάριο χώρο^{8,9}. Ο FceRI διαμεσολαβεί για τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας τύπου Ι και φαίνεται ότι παίζει τον κύριο ρόλο για τις δράσεις της IgE στο άσθμα. Αποτελείται από τέσσερις υπομονάδες, μία α-, μία β- και δύο γ-αλυσίδες. Τα μαστοκύτταρα και τα βασεόφιλα εκφράζουν την ετεροτετραμερική μορφή του (αβγ2), ενώ τα μονοκύτταρα και τα δενδριτικά κύτταρα την ετεροτριμερική μορφή του υποδοχέα (αγ2). Εκφράζεται επίσης και σε ηωσινόφιλα, πολυμορφοπύρνα ουδετερόφιλα και αιμοπετάλια¹⁰. Ο FceRII (ή αλλιώς CD23) εκφράζεται στα ώριμα Β-κύτταρα, τα ενεργοποιημένα μακροφάγα, τα ηωσινόφιλα, τα δενδριτικά κύτταρα, τα λεία μυϊκά κύτταρα των αεραγωγών, τα αιμοπετάλια, τα μονοκύτταρα και τα Τ-κύτταρα. Υπάρχουν δύο τύποι CD23: CD23a και CD23b. Ο CD23a βρίσκεται στα Β-κύτταρα, ενώ ο CD23b στα υπόλοιπα κύτταρα. Ο CD23 αποτελεί έναν μοναδικό υποδοχέα ανοσοσφαιρίνης, που δεν είναι μέρος της υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών, αλλά ανήκει στην οικογένεια των υποδοχέων τύπου ηλεκτίνης^{11,12}. Υπάρχει κι ένας τρίτος τύπος υποδοχέα της IgE, υποδοχέας τύπου ηλεκτίνης, γνωστός ως Epsilon BP-Mac-2/IgE-Binding Protein ή AGE-R3 / galectin-3. Βρίσκεται στα μακροφάγα και στα πολυμορφοπύρνα ουδετερόφιλα και ο ρόλος του στο άσθμα παραμένει ασαφής¹².

Η IgE έχει την ικανότητα να ρυθμίζει την έκφραση των ίδιων των υποδοχέων της, FceRI και FceRII, ιδιαίτερα στα μαστοκύτταρα, τα βασεόφιλα και τα δενδριτικά κύτταρα. Η IgE - μεσοληβούμενη προς τα πάνω ρύθμιση των FceRI ενισχύει την ικανότητα των ευαισθητοποιημένων μαστοκυττάρων να απελευθερώσουν τα κοκκία τους σε απάντηση στην αντιγονική πρόκληση. Έτσι, η IgE επάγει ένα μηχανισμό θετικής ανατροφοδότησης (positive feedback), ο οποίος ενισχύει τις αντιδράσεις άμεσης υπερευαισθησίας. Επιπλέον, η προς τα πάνω ρύθμιση του FceRII ενισχύει τις αλλεργικές αντιδράσεις στο

⇒ βλεννογόνο των αεραγωγών, ενισχύοντας την πρόσληψη και παρουσίαση των αντιγόνων⁴.

Ο ρόλος της IgE στη φλεγμονώδη αντίδραση

Ρόλο - κλειδί έχει η IgE κυρίως στην οξεία φλεγμονή του άσθματος και μάλιστα σε τρία επίπεδα: στην ευαισθητοποίηση στο αλλεργιογόνο, στην πρώιμη φάση και στην κλινική έκφραση των συμπτωμάτων του άσθματος μετά την επανέκθεση στο συγκεκριμένο αλλεργιογόνο¹³. Σε πολυπληθές μελέτες έχει βρεθεί ότι η IgE δεν επιδρά στη χρόνια φλεγμονή, καθώς δεν έχει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της χρόνιας ηωσινοφιλικής φλεγμονής, στην υπεραντιδραστικότητα των βρόγχων και στην αναδιαμόρφωση των αεραγωγών. Ωστόσο, ο ρόλος αυτός βρίσκεται ακόμη υπό διερεύνηση⁴.

Πρόσληψη & Παρουσίαση του αντιγόνου

Η οξεία φλεγμονώδης απάντηση ξεκινά όταν ένα από τα εισπνεόμενα αντιγόνα καταφέρνει να διαφύγει από την κάθαρση των κροσσωτών κυττάρων του αναπνευστικού βλεννογόνου και προσλαμβάνεται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs). Τα APCs που επικρατούν στο βρογχικό βλεννογόνο των ασθματικών, είναι δενδριτικά κύτταρα (DCs) του μυελώδους φαινότυπου (CD8-, CD11bbright). Τα δενδριτικά κύτταρα επεξεργάζονται το αντιγόνο και μεταναστεύουν στους επιχώριους ηεμφαδένες του μεσοθωρακίου, όπου το επεξεργασμένο αντιγόνο παρουσιάζεται στα T-ηεμφοκύτταρα. Μετά την παρουσίαση του αντιγόνου, τα αδιαφοροποιήτα T-ηεμφοκύτταρα ενεργοποιούνται, διαφοροποιούνται σε Th2-ηεμφοκύτταρα και πολυπληθασιάζονται^{2,4}.

Th2-απάντηση

Οι μηχανισμοί της Th2 υπεροχής δεν είναι εντελώς σαφείς. Ωστόσο, η προαγωγή της Th2 απάντησης φαίνεται να αποτελεί κομβικό σημείο της φλεγμονής στο άσθμα και είναι αποτέλεσμα της δράσης πολλών κυττάρων και κυτοκινών. Χαρακτηριστικά, τα δενδριτικά κύτταρα του μυελώδους φαινότυπου^{4,14,15} και ειδικά κύτταρα φυσικοί φονείς (NK1.1) του αναπνευστικού βλεννογόνου^{4,16,17} προάγουν την Th2 απάντηση. Επίσης, η τοπική παραγωγή κυτοκινών, όπως οι IL-4 και IL-13 στο βρογχικό βλεννογόνο ενισχύει την Th2 απάντηση. Πηγές της IL-4 είναι

τα ίδια τα Th2 κύτταρα, τα NK1.1 κύτταρα και τα μαστοκύτταρα. Η IL-4 ενισχύει άμεσα τη διαφοροποίηση και την εξάπλωση των Th2 κυττάρων. Αντίθετα, η IL-13 επιδρά έμμεσα στη διαφοροποίηση των Th-κυττάρων (επειδή τα T-κύτταρα δεν έχουν υποδοχέα για την IL-13), πιθανώς μέσω της ρύθμισης της λειτουργίας των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων. Ο ρόλος της IgE στην προαγωγή της Th2 απάντησης φαίνεται να είναι η συμμετοχή στην έκκριση IL-4 από τα μαστοκύτταρα μετά τη σύνδεση της IgE με τον FCεRI στην επιφάνειά τους. Επιπλέον, η ειδική προσχηματισμένη IgE, η οποία συνήθως απαντάται στα ατοπικά άτομα,

Ρόλο - κλειδί έχει η IgE κυρίως στην οξεία φλεγμονή του άσθματος και μάλιστα σε τρία επίπεδα: στην ευαισθητοποίηση στο αλλεργιογόνο, στην πρώιμη φάση και στην κλινική έκφραση των συμπτωμάτων του άσθματος μετά την επανέκθεση στο συγκεκριμένο αλλεργιογόνο.

μπορεί να ευαισθητοποιήσει παθητικά τα B-ηεμφοκύτταρα μέσω της σύνδεσής της με τον FcεRII/CD23 υποδοχέα της και να ενισχύσει την αντιγονοπαρουσιαστική ικανότητα των B-κυττάρων και κατά συνέπεια την Th2 απάντηση^{5,15}. Ωστόσο, σημαντικότερο ρόλο στην Th2 υπεροχή παίζουν τα ρυθμιστικά T-κύτταρα (Treg cells-T-regulatory cells), ένας πληθυσμός T-κυττάρων που ήρθε πρόσφατα στο φως και κατάφερε να εξηγήσει αυτό που από μόνη της η διαταραχή της ισορροπίας Th1 / Th2 κυττάρων αδυνατούσε να εξηγήσει σε πολλές προκλινικές παρατηρήσεις. Προτάθηκε, έτσι, ως πιθανή αιτία της υπεροχής των Th2 κυττάρων η ελαττωματική ανοσοολογική ρύθμιση και όχι η μείωση των Th1 κυττάρων. Φαίνεται, λοιπόν, ότι στο άσθμα υπάρχει, για λόγους που δεν είναι ακόμη γνωστοί, μειωμένη καταστολή των Th2 κυττάρων από τα Treg κύτταρα^{4,17,18}.

Ηωσινοφιλική φλεγμονή

Τα Th2-κύτταρα, με τη σειρά τους, εκκρίνουν χαρακτηριστικές Th2-κυτοκίνες, όπως οι IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10,

IL-13 και ο GM-CSF, καθώς και χυμοκίνες. Η IL-3 και η IL-5 επάγουν την ενεργοποίηση και τον πολυπληθασισμό των ηωσινοφίλων, ενώ ο GM-CSF παρατείνει την επιβίωσή τους. Η ηωσινοφιλική φλεγμονή είναι κρίσιμης σημασίας για το άσθμα και χαρακτηρίζει την όσιμη ασθματική αντίδραση².

Αλληλαγή ιστύπου προς IgE

Από την άλλη μεριά, οι IL-3, IL-4, IL-9 και IL-13 ενεργοποιούν τα B-ηεμφοκύτταρα και διεγείρουν την ωρίμανσή τους σε ηεμφοκύτταρα και την παραγωγή της ειδικής για το αλλεργιογόνο IgE. Είναι πλέον σαφές ότι η παραγωγή της ειδικής IgE είναι αποτέλεσμα μιας πολυπλοκής αλληλεπίδρασης Th2 και B-κυττάρου, η οποία οδηγεί στην έκφραση πλήθους επιφανειακών μορίων στα δύο εμπλεκόμενα κύτταρα και τελικά στην παραγωγή IL-4, με αποτέλεσμα την αλληλαγή ιστύπου (isotype switch) των B-κυττάρων προς παραγωγή IgE. Δύο ξεχωριστά σήματα - και τα δύο από τα Th-κύτταρα - είναι απαραίτητα για την αλληλαγή του ιστύπου προς IgE. Το πρώτο σήμα δίνεται από τη σύνδεση της IL-4 στον υποδοχέα της IL-4R στο B-κύτταρο, ενώ η σύνδεση των επιφανειακών μορίων CD40 και CD40L αποτελεί το δεύτερο σήμα και επάγει την αλληλαγή ιστύπου προς ε βαριές αηυσίδες, τον πολυπληθασισμό των B-κυττάρων και την εξάπλωση του B-κλώνου που παράγει IgE⁴.

Τα B-κύτταρα, με τη σειρά τους, εκκρίνουν τον TNF-α, ο οποίος ενεργοποιεί τα ουδετερόφιλα. Τέλος, οι χυμοκίνες των Th2-κυττάρων (CCL1, CCL22) ενισχύουν τη χημειοταξία των Th2-κυττάρων και την έκκριση Th2-κυτοκινών και έτσι επάγουν έναν αυτοκρινή προφλεγμονώδη κύκλο².

IgE & Πρώιμη ασθματική αντίδραση (EAR)

Η, ειδική για το αλλεργιογόνο, IgE που έχει παραχθεί από τα B-ηεμφοκύτταρα απομακρύνεται από την κυκλοφορία και συνδέεται με τους ειδικούς υποδοχείς της στην επιφάνεια κυττάρων - στόχων. Κυρίαρχο ρόλο στο άσθμα παίζει η σύνδεση της προσχηματισμένης IgE στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων που υπάρχουν στους βρόγχους και των βασεόφιλων που υπάρχουν σε μικρό αριθμό στην κυκλοφορία.

Όταν ο ευαισθητοποιημένος οργανισμός επανεκτεθεί στο ίδιο αλλεργιογόνο, ενεργοποιείται ένας καταρράκτης αλληλεπιδράσεων φλεγμονωδών αντιδράσεων που οδηγεί στη στρατολόγηση ποι- ⇒

⇒ κίλων κυττάρων και στην απελευθέρωση κυτταρικών μεσολαβητών, που εκφράζεται με όλα τα κλινικά συμπτώματα του άσθματος. Ο καταρράκτης αυτός έχει ως απαρχή τη διασταυρούμενη σύνδεση του ειδικού αλλεργιογόνου με την IgE που είναι συνδεδεμένη στον FcεRI (και λιγότερο στον FcεRII) στην επιφάνεια των κυττάρων και χαρακτηρίζει την ασθματική αντίδραση πρώιμης φάσης, η οποία ενεργοποιείται αμέσως μετά την επανέκθεση. Η EAR χαρακτηρίζεται από τη συστολή των λείων μυϊκών κυττάρων των αεραγωγών (ASM), τη διαστολή των αγγείων του χορίου, την εξαγγείωση πλάσματος, την παραγωγή βλήννης από τους υποβλεννογόνιους αδένες και την υπεραντιδραστικότητα των βρόγχων. Η πρώτη αυτή αντίδραση διαρκεί τυπικά 30-60 λεπτά, αλλά 4-6 ώρες μετά την υποχώρηση των συμπτωμάτων, συχνά ακολουθείται από την όψιμη ασθματική αντίδραση^{2,4,19}.

Η αλληλεπίδραση της IgE με τα κύτταρα της φλεγμονής

Μαστοκύτταρα - Βασεόφιλα

Μετά την επανέκθεση, τα αλλεργιογόνα διασταυρώνονται (cross linking) με την ειδική IgE, που είναι συνδεδεμένη στον FcεRI στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων. Η σύνδεση αυτή πρέπει να είναι πολυσθενής, δηλαδή δύο μόρια IgE συνδέονται με το ίδιο αλλεργιογόνο. Με αυτή την ξεχωριστή σύνδεση, ενεργοποιείται μια σειρά από διαμεμβρανικά και κυτταροπλασματικά σηματοδοτικά μονοπάτια, τα οποία περιλαμβάνουν τη φωσφορυλίωση τυροσινών του υποδοχέα και την ενεργοποίηση κινασών τυροσίνης, συμπλεγμάτων πρωτεϊνών και δευτέρων αγγελιοφόρων με τελικό αποτέλεσμα την εκροή Ca^{2+} προς στο κυτταρόπλασμα. Τελικά, γίνεται πολυμερισμός της μικροτουμπούλίνης του κυτταρικού σκελετού και μετάθεση των κοκκίων προς την πλάσματική μεμβράνη με ένα μηχανισμό ανεξάρτητο από το Ca^{2+} και στη συνέχεια γίνεται η συνένωση των κοκκίων με την πλάσματική μεμβράνη με έναν Ca^{2+} -εξαρτώμενο μηχανισμό. Αποτέλεσμα αυτών των αντιδράσεων είναι η ενεργοποίηση και η αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων, καθώς και η αυξημένη επιβίωση και ο πολλαπλασιασμός τους^{20,21}.

Η, μεσολαβούμενη από την IgE, αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων είναι ένα κρίσιμο βήμα στη φλεγμονή του άσθματος. Οι μεσολαβητές που εκκρίνονται από τα μαστοκύτταρα ανήκουν σε τρεις κατηγορίες: στους προσχηματισμένους μεσολαβητές, στους νέας σύνθεσης λιπιδικούς

μεσολαβητές και στις κυτοκίνες και τους αυξητικούς παράγοντες. Οι προσχηματισμένοι μεσολαβητές είναι αποθηκευμένοι στα εκκριτικά κοκκία των μαστοκυττάρων και απελευθερώνονται μέσα σε λίγα λεπτά. Σε αυτούς περιλαμβάνονται η ισταμίνη που είναι υπεύθυνη για το βρογχοσπασμο, πρωτεάσες, (χυμάση, τρυπτάση) και πρωτεογλυκάνες (ηπαρίνη). Οι λιπιδιακοί μεσολαβητές περιλαμβάνουν τα παράγωγα του αραχιδονικού οξέος, δηλαδή προσταγλανδίνες και λευκοτριένια (ιδιαίτερα PGD2 και LTC4) και απελευθερώνονται σε ενδιάμεσο χρόνο. Τέλος, κυτοκίνες, όπως ο TNF-α, ο TGF-β, ιντερλευκίνες, όπως οι IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-16, χυμοκίνες, όπως οι CCL2, CCL3, CCL11-εοσταζίνη 1, και αυξητικοί παράγοντες, όπως ο GM-CSF και ο bFGF, συνδέουν την αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων με την όψιμη ασθματική φάση^{2,9}.

Και τα βασεόφιλα αποκοκκίωνονται με τους ίδιους μηχανισμούς και εκκρίνουν ισταμίνη, εικασανοειδή, λευκοτριένια, IL-4 και IL-13. Αποτελούν κυρίαρχη και ταχύτερη πηγή της IL-4, ενώ οι κυτοκίνες που απελευθερώνονται από τα βασεόφιλα είναι πιο σημαντικές στην όψιμη φάση².

Δενδριτικά κύτταρα

Σε ατοπικούς ασθενείς, τα δενδριτικά κύτταρα είναι αυξημένα και παρουσιάζουν αυξημένη έκφραση του FcεRI, ενώ εκφράζουν και τον FcεRII^{2,14}. Η διασταυρούμενη σύνδεση IgE-FcεRI οδηγεί στην ενδοκυττάρωση του συμπλέγματος, την επεξεργασία των αντιγόνων από την πρωτεάση καθεψίνη-S και τη "φόρτωση" των νεοσχηματισμένων MHC II με πεπτίδια, που θα παρουσιαστούν τελικά στην επιφάνεια του δενδριτικού κυττάρου. Αυτό το βήμα αποδεικνύει την καθοριστική σημασία της IgE στην πρόσληψη του αντιγόνου και αντιγονοπαρουσίαση από τα δενδριτικά κύτταρα και τελικά στην ανοσοποίηση^{13,14,22}. Μέσω της σύνδεσης της IgE με τον FcεRI, τα δενδριτικά κύτταρα μπορούν να σημάνουν την εκκίνηση της φλεγμονής και να παράγουν την Th2 απάντηση με την έκκριση μιας σειράς κυτοκινών και χυμοκινών. Ο CD23 ίσως παίζει ενισχυτικό ρόλο, τόσο στην αντιγονοπαρουσίαση όσο και στην στροφή προς την Th2-απάντηση^{14,22}.

B-λεμφοκύτταρα

Η IgE έχει την ικανότητα να ρυθμίζει την παραγωγή της και τα επίπεδά της στον ορό. Η ρύθμιση της IgE εξαρτάται από τον CD23a που εκφράζεται στην επιφάνεια των B-λεμφοκυττάρων, ο οποί-

ος αποτελεί φυσικό ρυθμιστή της σύνθεσης της IgE. Ο CD23 είναι υπεύθυνος για την έναρξη ενός ανασταλτικού σήματος έναντι της IgE, έλλειψη του CD23 οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή της IgE, ενώ υπερέκφραση του CD23 οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή IgE^{18,22,24}. Όμως, η σύνδεση του αλλεργιογόνου και της IgE με τον CD23a οδηγεί στην αυτοπρωτεόλυση του υποδοχέα. Το τμήμα που αποκόβεται αποτελεί το διαλυτό CD23 του ορού (serum CD23-sCD23). Ο sCD23 αλληλεπιδρώντας με τα μη ευαισθητοποιημένα B-κύτταρα οδηγεί στην ενεργοποίηση και στρατολόγησή τους, με αποτέλεσμα αύξηση της παραγωγής της ειδικής IgE²⁵. Τέλος, η ειδική προσχηματισμένη IgE στα ατοπικά άτομα, μπορεί να ευαισθητοποιήσει παθητικά τα B-λεμφοκύτταρα μέσω της σύνδεσής της με τον CD23 και να ενισχύσει την πρόσληψη του αντιγόνου και την αντιγονοπαρουσιαστική ικανότητα των B-κυττάρων και κατά συνέπεια την Th2 απάντηση^{11,26}.

Ηωσινόφιλα κύτταρα

Τα ηωσινόφιλα εκφράζουν τον FcεRI, αλλά σε μικρό ποσοστό, περίπου 45% του FcεRI των βασεόφιλων. Η IgE φαίνεται ότι προσκολλητάται στα ηωσινόφιλα, αλλά ο ρόλος αυτής της σύνδεσης δεν είναι ακόμη σαφής. Ωστόσο, έχει βρεθεί ότι η IgE δεν επάγει την παραγωγή LTC4 ή ανιόντων υπεροξειδίου από τα ηωσινόφιλα ούτε διεγείρει την απελευθέρωση ηωσινόφιλικής κατιονικής πρωτεΐνης (ECP) ή γενικά την αποκοκκίωσή τους. Τα ηωσινόφιλα φαίνεται να ενεργοποιούνται περισσότερο από την IgG και την IL-5 απ' ό,τι από την IgE. Επιπλέον, η ηωσινόφιλη φλεγμονή και η επακόλουθη υπεραντιδραστικότητα των βρόγχων παρατηρούνται στους ασθματικούς ασθενείς και χωρίς τη μεσολάβση της IgE²⁷.

Τα ηωσινόφιλα εκφράζουν, όμως, και τον FcεRII. Η σύνδεση της IgE με τον FcεRII οδηγεί στην ενεργοποίηση και αυξημένη μετανάστευσή τους και στην έκφραση μορίων προσκόλλησης στην επιφάνειά τους (VLA-4, Mac-1). Αντίστοιχα, αυξάνεται η έκφραση των VCAM-1 & ECAM-1 στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η συγγένεια του VCAM-1 με την VLA-4 παρέχει έναν πιθανό μηχανισμό για την εισροή ηωσινόφιλων στους αεραγωγούς στην LAR^{19,28}.

Ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα κύτταρα

Η ουδετεροφιλική φλεγμονή χαρακτηρίζει το σοβαρό και συνήθως το ενδογενές άσθμα. Έχει βρεθεί ότι τα ουδετερόφι-

⇒ Ηα εκφράζουν τόσο τον FcεRI όσο και τον FcεRII. Ωστόσο, κυρίαρχο ρόλο στο άσθμα παίζει ο FcεRI. Έχει βρεθεί ότι υπάρχει IgE - εξαρτώμενος μηχανισμός για την απελευθέρωση της IL-8 (σοβαρό άσθμα)²⁹ καθώς και της μυελοπεροξειδάσης και ελαστάσης των ουδετερόφιλων (MPO, ελαστάση)³⁰, γεγονός που ισχυροποιεί τη φλεγμονή στο άσθμα. IgE - εξαρτώμενη είναι και η παραγωγή και έκκριση της ECP από τα ουδετερόφιλα και μάλιστα μέσω του CD23³¹. Τέλος, η IgE καθυστερεί την απόπτωση των ουδετερόφιλων και ενισχύει την ουδετεροφιλική φλεγμονή. Αυτό το μονοπάτι, ωστόσο, δεν εξαρτάται από τη σύνδεση IgE-FcεRI³².

Λεία μυϊκά κύτταρα

Η έκφραση του FcεRI αυξάνεται στα λεία μυϊκά κύτταρα των ασθματικών ασθενών. Η διασταυρούμενη σύνδεση αντιγόνων-IgE-FcεRI στην επιφάνεια των λείων μυϊκών κυττάρων οδηγεί στην κινητοποίηση του ελεύθερου Ca²⁺ από τις αποθήκες ασβεστίου στο σαρκοπλασματικό δίκτυο, με αποτέλεσμα τη συστολή των λείων μυϊκών ινών και την πρόκληση βρογχόσπασμου. Επιπλέον, το cross - linking αντιγόνων-IgE-FcεRI οδηγεί στην έκκριση κυτοκινών από τα λεία μυϊκά κύτταρα³³. Τα λεία μυϊκά κύτταρα των αεραγωγών εκφράζουν, όμως, και τον FcεRII. Η αυξημένη έκφραση του CD23b οδηγεί στην IgE - μεσολαβούμενη υπερτροφία των λείων μυϊκών κυττάρων και στην αυξημένη σύνδεση πρωτεϊνών³⁴.

Μακροφάγα

Τα κυψελιδικά μακροφάγα εκφράζουν τον FcεRII και έχουν την ικανότητα να παράγουν όχι μόνο προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (TNF-α, IL-1, IL-6), αλλά και αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες. Η IgE ενεργοποιεί τα κυψελιδικά μακροφάγα και προωθεί τη φλεγμονή των αεραγωγών μέσω της προνομιακής επίδρασής της στις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, γεγονός που συνδέουν την IgE με την όψιμη ασθματική φάση. Επιπλέον, η IgE μεσολαβεί μέσω του CD23 και στην αντιγονική παρουσίαση από τα μακροφάγα³⁵.

Επιθηλιακά κύτταρα

Ο ρόλος των επιθηλιακών κυττάρων παραμένει ασαφής. Τα επιθηλιακά κύτταρα εκφράζουν τον FcεRII και τον Epsilon BP υποδοχέα της IgE³⁶. Σε μικρό ποσοστό ασθματικών ασθενών, εκφράζεται και ο FcεRI³⁷. Η αυξημένη έκφραση του Epsilon BP οδηγεί στον αυξημένο πολλαπλασια-

σμό των επιθηλιακών κυττάρων και στη μεταπλάση των βλεννοπαραγωγών κυττάρων, με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή βλεννών. Επιπλέον, η IgE προκαλεί την απελευθέρωση εικοσανοειδών, κυτοκινών και χυμοκινών από τα επιθηλιακά κύτταρα, συνδέοντας την IgE με την όψιμη ασθματική φάση³⁸.

Επίλογος

Συμπερασματικά, η IgE παίζει πρωταρχικό ρόλο στην παθογένεια του άσθματος, καθώς αλληλεπιδρά με όλα τα κύτταρα που συμμετέχουν στην οξεία φλεγμονώδη ασθματική αντίδραση. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι η IgE έχει έναν ακόμη λόγο να θεωρείται κρίσιμος μεσολαβητής στο άσθμα, καθώς μελέτες έχουν δείξει ότι περιπτώσεις θανατηφόρου άσθματος σχετίζονται με αυξημένη έκφραση του FcεRI και υψηλότερα επίπεδα FcεRI(+) κυττάρων³⁹.

Βιβλιογραφία

- NHLBI. Expert Panel Report 3: National Asthma Education and Prevention Program - Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma_Summary Report 2007.
- Bloemen K, Verstraelen S, Van Den Heuvel R, Witters H, Nelissen I, Schoeters G. The allergic cascade: Review of the most important molecules in the asthmatic lung. *Immunol Lett* 2007 Oct 31;113(1):6-18.
- Platts-Mills TA. The role of immunoglobulin E in allergy and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Oct 15;164(8 Pt 2):S1-5.
- Oettgen HC, Geha SR. IgE in asthma and atopy: cellular and molecular connections. *J Clin Invest* 1999 Oct;104(7):829-35.
- Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989 Feb 2;320(5):271-7.
- Humbert M, JA Grant, L Taborda-Barata, SR Durham, R Pfister, G Menz, J Barkans, S Ying and AB Kay. High-affinity IgE receptor (FcεRI) - bearing cells in bronchial biopsies from atopic and nonatopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 Jun;153(6 Pt 1):171-84.
- Humbert M, Durham SR, Ying S, Kimmitt P, Barkans J, Assoufi B, Pfister R, Menz G, Robinson DS, Kay AB, Corrigan CJ. IL-4 and IL-5 mRNA and protein in bronchial biopsies from patients with atopic and nonatopic asthma: evidence against "intrinsic" asthma being a distinct immunopathologic entity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 Nov;154(5):1497-504.
- Holgate ST. Asthma and allergy - disorders of civilization? *QJM* 1998 Mar;91(3):171-84.
- Harwood NE, McDonnell JM. The intrinsic flexibility of IgE and its role in binding FcεRI. *Biomed Pharmacother* 2007 Jan;61(1):61-7.
- Blank U, Ra C, Miller L, White K, Metzger H, Kinet JP. Complete structure and expression in transfected cells of high affinity IgE receptor. *Nature* 1989 Jan 12;337(6203):187-9.
- Conrad DH, Ford JW, Sturgill JL, Gibb DR. CD23: an overlooked regulator of allergic disease. *Curr Allergy Asthma Rep* 2007 Sep;7(5):331-7.
- Tunon de Lara JM. Immunoglobulins E and inflammatory cells. *Rev Mal Respir*. 1996;13(1):27-36.
- Strunk RC, Bloomberg GR. Omalizumab for Asthma. *N Engl J Med* 2006 Jun 22;354(25):2689-95.
- Bharadwaj AS, Bewtra AK, Agrawal DK. Dendritic cells in allergic airway inflammation. *Can J Physiol Pharmacol* 2007 Jul;85(7):686-99.
- Hammad H, de Vries VC, Maldonado-Lopez R, Moser M, Maliszewski C, Hoogsteden HC, Lambrecht BN. Differential capacity of CD8+ alpha or CD8- alpha dendritic cell subsets to prime for eosinophilic airway inflammation in the T-helper type 2-prone milieu of the lung. *Clin Exp Allergy* 2004 Dec;34(12):1834-40.
- Oki S, Miyake S. Invariant natural killer T (iNKT) cells in asthma: a novel insight into the pathogenesis of asthma and the therapeutic implication of glycolipid ligands for allergic disease. *Allergol Int* 2007 Mar;56(1):7-14.
- Meyer EH, Dekruyff RH, Umetsu DT. T Cells and NKT Cells

- in the Pathogenesis of Asthma. *Annu Rev Med* 2008 Feb 18;59:281-292.
- Larché M. Regulatory T cells in allergy and asthma. *Chest* 2007 Sep;132(3):1007-14.
- Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma: From Bronchoconstriction to Airways Inflammation and Remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 May;161(5):1720-45.
- Koretzky GA, Abtahian F, Silverman MA. Silverman. SLP76 and SLP65: complex regulation of signalling in lymphocytes and beyond. *Nat Rev Immunol* 2006 Jan; 6(1):67-78.
- Nishida K, Yamasaki S, Ito Y, Kabu K, Hattori K, Tezuka T, Nishizumi H, Kitamura D, Goitsuka R, Geha RS, Yamamoto T, Yagi T, Hirano T. FcεRI-mediated mast cell degranulation requires calcium-independent microtubule-dependent translocation of granules to the plasma membrane. *J Cell Biol* 170:115-126, 2005.
- Maurer D, Fiebiger E, Reininger B, Ebner C, Petzelbauer P, Shi GP, Chapman HA, Stingl G. Fc epsilon receptor I on dendritic cells delivers IgE - bound multivalent antigens into a cathepsin S - dependent pathway of MHC class II presentation. *J Immunol* 1998 Sep 15;161(6):2731-9.
- Kehry MR, Yamashita LC. Low-affinity IgE receptor (CD23) function on mouse B cells: role in IgE-dependent antigen focusing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989 Oct;86(19):7556-60.
- Campbell KA, Lees A, Finkelman FD, Conrad DH. Co - crosslinking Fc epsilon RII/CD23 and B cell surface immunoglobulin modulates B cell activation. *Eur J Immunol* 1992 Aug;22(8):2107-12.
- Rogala B, Rymarczyk B. Soluble CD23 in allergic diseases. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 1999;47(4):251-5.
- Squire CM, Studer EJ, Lees A, Finkelman FD, Conrad DH. Antigen presentation is enhanced by targeting antigen to the Fc epsilon RII by antigen-anti-Fc epsilon RII conjugates. *J Immunol* 1994 May 1;152(9):4388-96.
- Kita H, Kaneko M, Bartemes KR, Weiler DA, Schimming AW, Reed CE, Gleich GJ. Does IgE bind to and activate eosinophils from patients with allergy? *J Immunol* 1999 Jun 1;162(11):6901-11.
- Lantero S, Alessandri G, Spallarossa D, Scarso L, Rossi GA. Stimulation of eosinophil IgE low-affinity receptor leads to increased adhesion molecule expression and cell migration. *Eur Respir J* 2000 Nov;16(5):940-6.
- Gounni AS, Lamkhoued B, Koushik L, Ra C, Renzi PM, Hamid Q. Human neutrophils express the high - affinity receptor for immunoglobulin E (Fc epsilon RI): role in asthma. *FASEB J* 2001 Apr;15(6):940-9.
- Monteseirin J, Bonilla I, Camacho MJ, Conde J, Sobrino F. IgE-dependent release of myeloperoxidase by neutrophils from allergic patients. *Clin Exp Allergy* 2001 Jun;31(6):889-92.
- Monteseirin J, Vega A, Chacín P, Camacho MJ, El Bekay R, Asturias JA, Martínez A, Guardia P, Pérez-Cano R, Conde J. Neutrophils as a novel source of eosinophil cationic protein in IgE-mediated processes. *J Immunol* 2007 Aug 15;179(4):2634-41.
- Saffar AS, Alphonse MP, Shan L, Hayglass KT, Simons FE, Gounni AS. IgE modulates neutrophil survival in asthma: role of mitochondrial pathway. *J Immunol* 2007 Feb 15;178(4):2535-41.
- Gounni AS, Wellemans V, Yang J, Bellesort F, Kassiri K, Gangloff S, Guenounou M, Halayko AJ, Hamid Q, Lamkhoued B. Human airway smooth muscle cells express the high affinity receptor for IgE (Fc epsilon RI): a critical role of Fc epsilon RI in human airway smooth muscle cell function. *J Immunol* 2005 Aug 15;175(4):2613-21.
- Hakonarson H, Carter C, Kim C, Grunstein MM. Altered expression and action of the low-affinity IgE receptor FcεRII (CD23) in asthmatic airway smooth muscle. *J Allergy Clin Immunol* 1999 Sep;104(3 Pt 1):575-84.
- Gosset P, Tillie-Leblond I, Oudin S, Parmentier O, Wallaert B, Joseph M, Tonnel AB. Production of chemokines and proinflammatory and anti-inflammatory cytokines by human alveolar macrophages activated by IgE receptors. *J Allergy Clin Immunol* 1999 Feb;103(2 Pt 1):289-97.
- Campbell AM, Vignola AM, Chanez P, Godard P, Bousquet J. Low-affinity receptor for IgE on human bronchial epithelial cells in asthma. *Immunology* 1994 Aug;82(4):506-8.
- Campbell AM, Vachier I, Chanez P, Vignola AM, Lebel B, Kochan J, Godard P, Bousquet J. Expression of the high-affinity receptor for IgE on bronchial epithelial cells of asthmatics. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998 Jul;19(1):92-7.
- Riaz I, Zuberi, Daniel K. Hsu, Omer Kalayci, Huan-Yuan Chen et al. Critical Role for Galectin-3 in Airway Inflammation and Bronchial Hyperresponsiveness. *Am J Pathol* 2004 Dec;165(6):2045-53.
- Fregonese L, Patel a, van Schadewijk A, et al. Expression of the high-affinity IgE receptor (FcεRI) is increased in fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:A297.