

Mechanizmy regulacji syntezy immunoglobuliny E

Regulation of IgE production

MACIEJ CHAŁUBIŃSKI, MAREK L. KOWALSKI

Klinika Immunologii, Reumatologii i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Odkrycie IgE pod koniec lat 60. ubiegłego wieku dało początek intensywnym badaniom nad mechanizmami rozwoju alergii. Obecnie znajomość roli przeciwciał IgE w reakcjach alergicznych z praktycznego punktu widzenia jest niezwykle istotna. Choć współczesna wiedza z powodzeniem opisuje sposób oddziaływania przeciwciał anty-IgE, a wyrafinowane metody biologii molekularnej pozwalają na wytwarzanie IgE w laboratoriach, to same mechanizmy syntezy IgE zachodzącej w organizmie człowieka nadal stanowią tajemnicę. Synteza IgE jest wypadkową oddziaływania czynników endogennych (licznych cytokin i cząstek powierzchniowych) oraz środowiskowych (alergenów, pasożytów, leków), a u jej podłoża leżą uwarunkowania genetyczne. Poznanie mechanizmów rządzących generacją swoistych wobec alergenów przeciwciał IgE może doprowadzić do opracowania sposobów leczenia alergii nie tylko opartych na blokowaniu ich działania, ale na niedopuszczeniu do ich powstawania.

Słowa kluczowe: IgE, *alergia*, *IL-4*, *CD40L*

Summary

Discovery of IgE antibodies in 60's of XX century led to the intensive research on allergy mechanism development. Nowadays knowledge of IgE role in allergic responses plays a very important role. Although a lot is known about anti-IgE effectiveness in allergy treatment and sophisticated methods of molecular biology enable to obtain IgE synthesis in laboratories, complete mechanisms of IgE production in human body still remains unknown. IgE generation is a result of endogenous (cytokines, surface molecules) and environmental factors (allergens, parasites, medicines) as well as complicated genetic background. Understanding the mechanisms of specific IgE synthesis may help to invent novel treatments of allergy.

Key words: *IgE*, *allergy*, *IL-4*, *CD40L*

© *Alergia Astma Immunologia* 2009, 14(1): ????

www.alergia-astma-immunologia.eu

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Maciej Chałubiński
Klinika Immunologii, Reumatologii i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź
tel. (42) 675 73 09, fax (42) 678 22 92
e-mail: maciej.chalubinski@siaf.uzh.ch

Już w 1921 roku amerykańscy uczeni R. Cook i A. Coca wysunęli podejrzenie udziału surowicznych czynników w reakcji nadwrażliwości typu I według Gela-Coombsa. Czynniki te nazwali reaginami. W tym czasie O. Praustnitz i H. Küstner przeprowadzili doświadczenie potwierdzające biologiczną aktywność reagin. H. Küstner, uczulony na ryby, wstrzyknął podskórnie O. Praustnitzowi swoją surowicę, a następnie podał w to samo miejsce wyciąg białka ryby, co doprowadziło do powstania obrzęku i zaczerwienienia (reakcja Praustnitza-Küstnera). W 1966 roku reaginy zostały zidentyfikowane przez dwa zespoły: T. Ishizaka i K. Ishizaka oraz G. Johanssona i H. Benicha jako kolejna klasa immunoglobulin. Immunoglobulinie tej nadano nazwę „E” (IgE) [1,2].

Odkrycie IgE dało początek intensywnym badaniom nad mechanizmami rozwoju alergii, która już w tamtych czasach stanowiła poważny problem społeczny. Obecnie znajomość roli przeciwciał IgE w reakcjach alergicznych z praktycznego punktu widzenia jest niezwykle istotna. Na wykrywaniu w skórze i w surowicy krwi swoistych IgE świadczących o nadwrażliwości organizmu na alergen

opiera się bowiem współczesna diagnostyka alergii. Co więcej, od kilku lat w leczeniu niektórych chorób alergicznych stosuje się immunoglobuliny anty-IgE [2-4]. Choć współczesna wiedza z powodzeniem opisuje sposób oddziaływania przeciwciał anty-IgE, a wyrafinowane metody biologii molekularnej pozwalają na wytwarzanie IgE w laboratoriach, to same mechanizmy syntezy IgE zachodzącej w organizmie człowieka nadal stanowią tajemnicę.

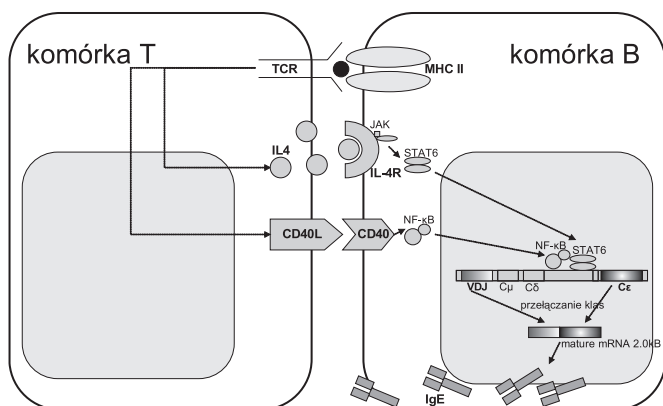
Udział IgE w patogenezie zapalenia alergicznego

Przeciwciała IgE, będące elementem swoistej odporności humoralnej, są jedną z pięciu klas immunoglobulin występujących u człowieka i stanowią poniżej 0.001% stężenia wszystkich pozostałych klas immunoglobulin, a okres półtrwania wynosi około 2,5 doby. Są one podstawowym elementem reakcji na alergen, w rozwój której zaangażowane są również inne elementy układu odpornościowego – począwszy od komórek, poprzez wykazujące plejotropizm cytokiny, skończywszy na mediatorach zapalnych oddziałujących nie tylko na komórki immunologiczne,

ale również na otaczające je tkanki [5]. Źródłem syntezy przeciwciał IgE skierowanych wobec alergenu są limfocyty B, które poddane oddziaływaniu zaktywowanych komórek Th różnicują się w plazmocyty. Przeciwciała IgE, wiążąc się z receptorami FcεRI i FcεRII, opłaszczają bogate w ziarnistości mastocyty i bazofile, szczególnie liczne w obrębie błony śluzowej układu oddechowego, pokarmowego oraz skóry właściwej. W następstwie kolejnych ekspozycji na alergen IgE zgromadzone na komórkach tucznych i granulocytach zasadochłonnych wiążą alergen, wskutek czego komórki te ulegają degranulacji, wydzielając do tkanek szereg mediatorów zapalnych, cytokin i czynników chemotaktycznych – chymazy, histaminy, tryptazy, jak również leukotrienów i prostacyklin – prowadzących do rozwoju ostrych objawów alergii: napadów kichania, wodnistej wydzieliny z nosa, łzawienia spojówek, jak również duszności, pokrzywki czy wstrząsu anafilaktycznego.

Wewnątrzkomórkowy mechanizm syntezy IgE

Mechanizm syntezy swoistych przeciwciał IgE jest złożony [6,7] (ryc. 1). Po wchłonięciu alergenu przez komórkę B do cytoplazmy poprzez powierzchniowe IgM dochodzi do endosomalnego przetworzenia obcego białka i związania z cząstkami MHC klasy II, co umożliwia jego prezentację. W konsekwencji oddziaływania prezentowanego oligopeptydu na receptor TCR limfocyt T generuje dwa sygnały niezbędne do podjęcia syntezy IgE – zwiększenie powierzchniowej ekspresji cząstek CD40L (ligand dla cząstki CD40) oraz uwolnienie IL-4. Te sygnały stymulują komórkę B do produkcji IgE i proliferacji. Ponadto interakcja cząstki CD40L z CD40 zwiększa ekspresję białek CD80 na komórce B, które następnie wiążą się z markerami CD28 limfocytu T i nasilają syntezę IL-4 [8].



Rycina 1. Schemat wewnątrzkomórkowej regulacji syntezy IgE (na podstawie [8])

Oddziaływanie IL-4 i cząstek CD40L na limfocyt B inicjuje kaskadę wewnątrzkomórkowej transdukcji sygnału w kierunku genów kodujących strukturę IgE. Po przyłączeniu IL-4 do receptora IL-4R kinazy Jak1 i Jak3, strukturalnie związane z cytoplazmatycznymi domenami receptora, fosforylują reszty tyrozynowe domen służące jako miejsce przyłączenia czynnika STAT6 [9]. Ten, zwiąawszy się z receptorem, również ulega fosforylacji i tworzy homodi-

mery. Cząstki STAT6 (*signal transducers and activators of transcription*) wędrują do jądra komórkowego, gdzie łączą się z regionem promotorowym genu kodującego łańcuch ϵ . Odpowiedzialna za przełączenie klas przeciwciał IL-4 indukuje w ten sposób transkrypcję genu dla łańcucha ciężkiego $C\epsilon$ – w konsekwencji powstaje tzw. ϵ germline transcript (1,8kb) – pierwotny mRNA, będący niepełną wersją transkryptu białka IgE.

Dlatego, aby doszło do syntezy dojrzałego mRNA IgE, musi zadziałać sygnał pochodzący z cząstki CD40 – powierzchniowej glikoproteiny limfocytu B, należącej do nadrodziny receptora TNF. Z jej cytoplazmatyczną domeną związane są czynniki TRAF-2, 3, 5, 6 (*TNF-receptor associated factors*), które w konsekwencji pobudzenia białka CD40 aktywują czynnik transkrypcyjny NF- κ B [10-12]. NF- κ B oddziałuje następnie na region promotorowy genu $C\epsilon$, do którego wcześniej przyłączył się STAT6 [13]. Dopiero ten sygnał, powstający po związaniu się CD40 z cząstką CD40L w trakcie prezentacji antygeny, umożliwia syntezę „dojrzałego transkryptu” $C\epsilon$ (*mature transcript*) (2,0kb), który tworzy matrycę zarówno dla części stałych C, jak i zmiennych VDJ; pełny transkrypt IgE powstaje w procesie deletional switch recombination [8,9].

STAT6 wraz z NF- κ B wydają się odgrywać zasadniczą rolę w kontrolowaniu promotora genu ϵ , bowiem u myszy pozbawionych STAT6 transkrypcja łańcucha pierwotnego (germline), a tym samym przełączanie klas przeciwciał w kierunku IgE są zaburzone [14,15]. U gryzoni pozbawionych NF- κ B (podjednostki p50) przełączanie klas przeciwciał w kierunku IgE nie zachodzi w ogóle [16]. Natomiast komórki myszy nie mających I- κ B (inhibitora NF- κ B) wykazują zwiększoną produkcję IgE [17]. W regionie promotorowym genu dla CD40L znajdują się sekwencje GRE (*glucocorticoid response element*) dla receptora glikokortykosteroidowego (GR), jak i białek transkrypcyjnych związanych z cAMP: NF-AT (*nuclear factor of activated T-cells*), CREB (*cAMP-response binding protein*) oraz C/EBP (*CCAAT enhancer binding protein*), leżących na szlaku sygnałowym receptora β 2-adrenergicznego [18-20]. Powyższa informacja świadczy o tym, że oprócz IL-4 i CD40L istnieją inne czynniki mogące bezpośrednio wpływać na regulację syntezy IgE.

Czynniki endogenne nasilające syntezę IgE

Najważniejszym endogennym czynnikiem indukującym produkcję IgE jest IL-4 [7]. (tab. I) Zaobserwowano, że komórki T CD4(+) oraz CD8(+) chorych na astmę oskrzelową wydzielają większe ilości IL-4 w porównaniu do osób zdrowych [21]. Poza tym, źródłem IL-4 są limfocyty Th2, komórki dendrytyczne, mastocyty i eozynofile. Komórki te uwalniają również IL-3, 5, 6, 9 i 13 oraz mediatory zapalne [8]. Zwiększone wydzielanie wymienionych cytokin u chorych na alergiczny nieżyt nosa i astmę oskrzelową prowadzi w konsekwencji oddziaływania alergenu do polaryzacji lokalnego środowiska w kierunku Th2 i przyczynia się do zwiększonej syntezy przeciwciał IgE [22]. Z drugiej strony swoiste IgE mogą faworyzować rozwój odpowiedzi Th2 zarówno poprzez aktywację komórek tucznych do syntezy IL-4 i IL-13, jak i ułatwienie komórkom B prezentacji antygeny [23].

Tabela I. Czynniki regulujące syntezę IgE

Czynniki nasilające syntezę IgE	endogenne	IL-4, IL-13, IL-6, CD40L, sCD23
	egzogenne	alergeny, pasożyty, EBV, DiAg, LPS, TSST, EDs
Czynniki hamujące syntezę IgE	endogenne	IL-12, IFN- γ , IL-10, IL-15, sCD14, CD23
	egzogenne	CpG DNA

Generację IgE stymuluje też IL-13 – uwalniana przez limfocyty Th i B, mastocyty oraz komórki dendrytyczne, indukuje syntezę pierwotnego transkryptu C ϵ [8,14,24]. Nasilając ekspresję MHC II i cząstki CD23 na monocytach i komórkach B oraz promując ich rozwój i dojrzewanie, pełni podobne funkcje, co IL-4 [25]. Obie cytokiny działają przez podobne strukturalnie, choć niezależne receptory; receptor dla IL-13 (IL-13R) zawiera łańcuch IL-4R α , wspólny dla IL-4R. Ponieważ nie wykazano ani synergistycznego, ani addytywnego współdziałania IL-13 i IL-4 na syntezę IgE, wydaje się, że korzystają one z tych samych wewnątrzkomórkowych szlaków transdukcji sygnału. IL-13 nasila syntezę IgE 2-5-krotnie słabiej [26]. Zaobserwowano, że indukcja generacji IgE przez IL-4 wymaga obecności IL-6. Eliminacja monocytów, bogatego źródła IL-6, z populacji PBMCs in vitro obniża potencjał IL-4 do indukcji syntezy IgE. Podobnie, przeciwciała anty-IL-6 zmniejszają produkcję IgE [27,28]. Odnotowano również zależność poziomu IgE w surowicy krwi od stężenia IL-5 [29]. IL-10 także wykazuje właściwości stymulujące syntezę IgE in vitro [30,31].

W regulacji syntezy IgE ważną rolę odgrywają cząstki kostymulujące, warunkujące zajście bezpośrednich interakcji między komórkami. Zaobserwowano, że przeciwciała anty-CD40, które imitują działanie cząstki CD40L, znacznie nasilają syntezę IgE przez PBMCs i komórki B [32,33]. Natomiast rozpuszczalne markery sCD40 tę syntezę hamują, bowiem wiążą „naturalne” CD40L, nie dopuszczając do oddziaływania CD40L – CD40 [34]. Ekspresję cząstek CD40L można wykazać przede wszystkim na aktywowanych limfocytach T, choć pojawiają się one również na powierzchni aktywowanych mastocytów, bazofili oraz komórek B [35]. Wagę interakcji CD40L – CD40 między limfocytami B i T w syntezie IgE ukazują obserwacje pacjentów z zespołem hiper-IgM, u których przy bardzo wysokim poziomie przeciwciał IgM w surowicy krwi stwierdza się minimalne stężenia immunoglobulin innych klas, w tym IgE, lub ich całkowity brak. Przyczyną niedoboru IgE jest defekt genetyczny, w wyniku którego komórki T tych chorych nie produkują cząstki CD40L [36].

W generacji IgE istotną rolę odgrywają również interakcje między cząstkami CD80 i CD86, a CD28 i CTLA-4. Komórki B pacjentów z wypryskiem atopowym wykazują znacznie większą ekspresję CD80 i CD86 zarówno w warunkach spoczynkowych, jak i po stymulacji IL-4 i przeciwciałami anty-CD40 w porównaniu z osobami zdrowymi [37]. Natomiast oddziaływanie CD70 z komórki T na CD27

na komórce B powoduje różnicowanie się jej w kierunku plazmocyta produkującego IgE [38].

Czynniki endogenne hamujące syntezę IgE

Generację przeciwciał IgE hamują cytokiny profilu Th1 stanowiącego przeciwwagę dla fenotypu Th2. Wykazano, że IL-12 i IFN- γ zmniejszają syntezę IgE przez hamowanie uwalniania IL-4 i IL-13. Zaobserwowano, że eliminacja limfocytów Tc (cytotoksycznych) z puli PBMCs in vitro prowadzi do zmniejszenia produkcji IFN- γ z równoległym zwiększeniem uwalniania IL-4 i nasileniem generacji IgE [39]. IL-15 oraz IL-18 hamują syntezę IgE, wzmagając produkcję IFN- γ i tworząc lokalne środowisko o profilu Th1. U chorych na wyprysk atopowy niskiemu stężeniu IL-15 towarzyszy wysoki całkowity poziom IgE w surowicy krwi [40]. Kolejną cytokiną zmniejszającą syntezę IgE jest IL-21 [41].

Generację IgE przez aktywowane antygenem komórki B i PBMCs hamuje również rozpuszczalna forma receptora CD14 (sCD14) – poprzez obniżenie ekspresji białka CD40 na limfocytach B oraz zmniejszenie produkcji IL-6 [42]. Zaobserwowano ujemną korelację między stężeniem sCD14, a całkowitym poziomem IgE w surowicy krwi [42]. W regulacji syntezy IgE zaangażowana jest również cząstka CD23 (Fc ϵ RII – receptor niskiego powinowactwa dla immunoglobuliny E); jej rozpuszczalne monomery CD23 hamują produkcję IgE, natomiast oligomery ją nasilają [43,44].

Genetyczna regulacja syntezy IgE

Przebieg syntezy IgE zależy od ekspresji genów cytokin, receptorów oraz rozpuszczalnych form cząstek powierzchniowych. Zaobserwowano, że wariant C-589T w regionie promotorowym genu IL-4 wiąże się z podwyższonym całkowitym poziomem IgE w surowicy krwi [45]. Gen ten wchodzi w skład genów „klasteru IL-4” (chromosom 5q31-33) kodujących cytokiny zaangażowane w regulację zapalenia alergicznego (IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 oraz GM-CSF) [22]. Związek z atopią wykazuje również zamiana glutaminy na argininę w pozycji 576 receptora IL-4 (IL-4R). U chorych na pyłkowicę stwierdzono silną zależność między wysokim stężeniem IgE w surowicy krwi, a obecnością haplotypu HLA-DRB1*01 oraz alleli HLA-DRB1*0701 i HLA-DRB1, zatem produkcja IgE w odpowiedzi na alergen wydaje się podlegać jego kontroli [46].

W procesie modulacji syntezy IgE biorą udział receptory Toll-podobne (TLR; Toll-like receptors) oraz cząstka CD14.

Silnie związanemu z atopią genotypowi homozygotycznemu CC -159 (CD14 -159C→T) genu CD14 towarzyszy bowiem podwyższony poziom IgE w surowicy krwi. Warto zwrócić uwagę na fakt, że u pacjentów uczulonych na alergeny roztocza kurzu domowego istnieje odwrotna zależność między poziomem rozpuszczalnej cząstki sCD14, a stężeniem swoistych przeciwciał IgE [47]. Ponadto dzieci z allelem CC CD14/-159 mają wyższy całkowity poziom IgE w surowicy w porównaniu z dziećmi z allelami CT oraz TT [48]. U dzieci mających kontakt ze zwierzętami domowymi wykazano związek między wyższym całkowitym poziomem IgE oraz stężeniem swoistych IgE na alergeny wziewne, a obecnością wariantu CD14/-220 CC (C-T). Homozygotyczny wariant CC warunkuje niższą ekspresję białka CD14, które jest receptorem dla bakteryjnych lipopolisacharydów (LPS), prowadząc do słabszej syntezy IL-12 i IL-18 przez komórki APC indukowane LPS i torując drogę dla rozwoju odpowiedzi typu Th2, uwalniania IL-4 i w konsekwencji produkcji IgE [49].

Aktywacja szlaków transdukcji sygnału z receptora CD14 wymaga również obecności receptora TLR4 w kompleksie błonowym. Istnieją dowody wykazujące związek polimorfizmu genu TLR4 z występowaniem cech atopii. U dzieci z allelem TLR4/1196CC wykazano wyższy całkowity poziom IgE, niższy zaś u dzieci „CT” i „TT”. Ponadto obecność allela AG lub GG w pozycji 896 wiąże się z większym stopniem ciężkości atopii określanym na podstawie liczby i wielkości odczynów testów skórnych oraz poziomu swoistych IgE w surowicy krwi [50].

Wydaje się, że w regulacji syntezy IgE może być zaangażowany również polimorficzny receptor β 2-adrenergiczny (β 2-RA), którego ekspresję w obrębie dróg oddechowych wykazują przede wszystkim komórki mięśni gładkich oskrzeli; znaleziono go również na komórkach układu odpornościowego. Woszczek i wsp. wykazali wyższe całkowite stężenie IgE w surowicy krwi chorych na pyłkowicę posiadających warianty 46 A/A oraz 79 C/C genu β 2-RA [51].

Czynniki egzogenne wpływające na syntezę IgE – patogeny i czynniki środowiskowe

Najistotniejszym czynnikiem egzogennym wywołującym syntezę swoistych przeciwciał IgE jest alergen. To w wyniku jego oddziaływania zostają zapoczątkowane wewnątrzkomórkowe mechanizmy prowadzące do uwalniania swoistych IgE. Mechanizmy te opisano powyżej. Na syntezę przeciwciał IgE wpływają również inne czynniki egzogenne, jak patogeny i ich fragmenty oraz czynniki środowiskowe. Wykazują one zazwyczaj zróżnicowane działanie – albo bezpośrednio na komórki B, albo pośrednie przez stymulację syntezy cytokin profilu Th2 lub zahamowanie wydzielania cytokin typu Th1.

Do nasilonej syntezy IgE oraz aktywacji komórek tucznych i granulocytów kwasochłonnych prowadzą niektóre infekcje pasożytnicze. Uważa się, że w ich przebiegu dochodzi do produkcji przeciwciał IgE swoistych wobec patogenu, jak i do poliklonalnej generacji IgE związanej ze wzmożoną odpowiedzią Th2 [52]. Poliklonalna synteza IgE indukowana przez związki pochodzące od pasożytów

zachodzi prawdopodobnie w wyniku ich bezpośredniego oddziaływania na wiele klonów komórek B. W badaniach *in vitro* ekstrakt z *B. xylophilus* stymulował mysie limfocyty B do nieswoistej produkcji IgE. Wykazano, że ekstrakt podany myszom podwyższał poziom IgE w surowicy krwi. Podobne zjawiska zaobserwowano na ludzkich komórkach. Antygen DiAg wyizolowany z pasożyta *Dilofilaria immitis* indukował poliklonalną syntezę IgE przez splenocyty oraz wzmacniał ekspresję CD23 na komórkach B. DiAg jest agonistą cząstki CD40, zatem oddziałuje prawdopodobnie na komórki B, imitując cząstkę CD40L, stymuluje bowiem produkcję IgE niezależnie od obecności limfocytów T [53].

Poliklonalną syntezę IgE obserwuje się również w przypadku oddziaływania wirusa EBV na ludzkie komórki B [54]. EBV może posiadać tę właściwość dzięki obecności w swojej strukturze białka LMP-1 (*latent infection membrane protein-1*) należącego do nadrodziny receptora TNF. Cytoplazmatyczna część LMP-1 jest strukturalnie homologiczna z wewnątrzkomórkową domeną CD40 i również wiąże się z białkami TRAF i kinazą Jak3, poprzez co aktywuje czynnik transkrypcyjny NF- κ B. Imituje zatem pobudzenie cząstki CD40 [55].

Wpływ na generację IgE mogą mieć również czynniki bakteryjne oddziałujące na elementy odporności nieswoistej. Zaobserwowano bowiem, że komórki dendrytyczne poddane działaniu fragmentów CpG-DNA hamowały drogą receptorów TLR9 indukowaną przez owalbuminę syntezę swoistych przeciwciał IgE prawdopodobnie drogą promowania odpowiedzi Th1. W badaniach nad PBMCs osób zdrowych i atopowych wykazano, że sekwencje CpG-DNA zmniejszały poliklonalną produkcję IgE poprzez nasilenie uwalniania IFN- γ oraz IL-12 [56]. Natomiast lipopolisacharydy (LPS) podane gryzoniom zwiększały produkcję IgE [57], a toksyna paciorkowcowa (TSST-1) indukowała syntezę IgE poprzez nasilenie ekspresji cząstki B7.2 na komórkach B [58].

Wyniki ostatnich badań wykazują, że na generację IgE mogą mieć wpływ tzw. endocrine disrupters – hormonopodobne czynniki środowiskowe oddziałujące na układ odpornościowy [59]. Zaobserwowano, że ekspozycja myszy na działanie pochodnych ftalowych (DEHP, DINP, hydroquinon) prowadziła do wzrostu poziomu IgE w surowicy krwi [60,61]. Ponadto wykazano, że wysokie stężenia genisteiny i daidzeiny – sojowych fitoestrogenów – nasilają syntezę IgE przez PBMCs i przez mysie splenocyty *in vitro* poprzez zwiększenie uwalniania IL-4 przez komórki T [62,63].

Wpływ glikokortykosteroidów i agonistów receptora β 2-adrenergicznego na syntezę IgE

Wpływ agonistów receptora β 2-adrenergicznego (β 2-RA) i glikokortykosteroidów na syntezę IgE był przedmiotem badań na przełomie XX i XXI wieku, jednak mechanizmów tego zjawiska oraz jego konsekwencji immunologicznych jak dotąd nie wyjaśniono. Większość wyników wykazujących wpływ β 2-mimetyków i glikokortykosteroidów na syntezę IgE pochodzi głównie z nielicz-

nych prac in vitro obejmujących niewielkie grupy pacjentów. H. Jabara i C. Wu odnotowali, że hydrokortyzon (HC) nasilał syntezę IgE przez PBMCs i komórki B w obecności z IL-4 in vitro [64,65]. Wykazano również, że prednizon zwiększał generację przeciwciał IgE wobec alergenów *D. farinae* in vitro przez PBMCs chorych z alergią atopową, u których poziomy swoistych IgE w surowicy krwi były wyjściowo wysokie oraz wzmagał poliklonalną generację IgE zarówno u pacjentów atopowych, jak i zdrowych [66]. Natomiast lek ten nie był w stanie podnieść syntezy IgE przez PBMCs osób z zespołem hiper-IgE, gdzie już spontaniczne wydzielanie IgE było bardzo duże [55]. H. Jabara i wsp. wykazali wzrost ekspresji mRNA CD40L na PBMC oraz komórkach T i B inkubowanych z hydrokortyzonem w obecności IL-4, sugerując mechanizm, w którym glikokortykosteroidy mogą nasilać syntezę IgE [55].

W naszym ośrodku zaobserwowaliśmy, że budezonid zwiększa syntezę IgE in vitro poprzez receptor GR drogą wpływu przez komórki T CD40L(+) oraz poprzez nasilenie różnicowania limfocytów B w komórki plazmatyczne. Odnotowany przez nas udział czynnika NF- κ B, kinazy białkowej A (PKA) oraz kinazy tyrozynowej (PTK) wskazuje, że synteza IgE indukowana glikokortykosteroidem wymaga aktywacji ścieżki sygnałowej z białka CD40 i receptora IL-4 oraz sugeruje istnienie kilku dróg jej wewnątrzkomórkowej regulacji [67,68].

Wpływ agonistów β 2-RA na syntezę IgE nie jest jednoznaczny. Co prawda, w badaniach in vitro O. Coqueret i wsp. zaobserwowali, że salbutamol i fenoterol nasilał syntezę IgE przez PBMCs osób zdrowych poprzez zwiększenie syntezy cAMP – przekaźnika II rzędu m.in. receptora β 2-RA [69,70], to wyniki naszych badań przeprowadzonych na grupie 37 pacjentów wykazały, że fenoterol zależnie od stężenia powodował wzrost, spadek lub nie wpływał na syntezę IgE przez PBMCs zarówno u chorych z alergią atopową, jak i osób zdrowych [67].

Nie badano wspólnego oddziaływania agonistów β 2-RA i glikokortykosteroidów na generację IgE mimo, że obecnie leczenie astmy oskrzelowej opiera się na ich łącznym stosowaniu [71]. Wyniki naszych badań potwierdzają hipotezę, że β 2-mimetyki mogą modulować wpływ glikokortykosteroidów na wytwarzanie IgE w warunkach in vitro, oddziałując poprzez receptor β 2-RA [72]. Rodzaj wpływu – synergistyczny lub antagonistyczny – zależy od

stężenia β 2-mimetyku i prawdopodobnie polimorfizmu receptora β 2-RA [67].

Wyniki badań in vitro uzasadniają postawienie pytania o wpływ β 2-mimetyków i glikokortykosteroidów na syntezę IgE in vivo u chorych na astmę oskrzelową i inne choroby obturacyjne przyjmujących wyżej wymienione leki. U chorych na astmę przyjmujących przez 7 dni prednizon G. Zieg i wsp. zaobserwował wzrost całkowitego poziomu IgE w surowicy krwi, który jednak nie przełożył się na pogorszenie funkcji układu oddechowego, ani stanu klinicznego pacjentów [66]. Nie stwierdzono wzrostu stężenia swoistych IgE wobec alergenów sezonowych, co wskazuje na to, że synteza przeciwciał miała charakter poliklonalny. Ostatnio ukazały się wyniki czteroletniej obserwacji ponad 300 dzieci, które wykazały, że przyjmowanie glikokortykosteroidów wziewnych prowadzi do podniesienia całkowitego poziomu IgE w surowicy krwi w zależności od wariantu polimorficznego receptora Fc ϵ R1I (niskiego powinowactwa) i, co więcej, wiąże się z większą częstością zaostrzeń astmy [73]. Wydaje się zatem, że glikokortykosteroidy mogą nasilać syntezę IgE in vivo.

Wyniki badań in vivo nie potwierdziły wpływu terapii β 2-mimetykiem na wzrost syntezy IgE. J. Corne i wsp. nie zaobserwowali istotnych różnic w całkowitym poziomie IgE w surowicy krwi i popłuczynach z nosa u chorych na astmę oskrzelową i alergiczny nieżyt nosa uczulonych na alergeny traw, którzy przez 6 miesięcy przyjmowali dostunnie salbutamol w porównaniu z grupą placebo [74]. Co ciekawe, praca Woszczka i wsp. wskazuje na zależność między całkowitym poziomem IgE w surowicy krwi u chorych z alergią pyłkową, a poszczególnymi haplotypami polimorficznego receptora β 2-RA [51]. Bez przeprowadzenia odpowiednich badań implikacje kliniczne zaobserwowanego zjawiska pozostają nieznane.

Synteza immunoglobuliny IgE jest wypadkową oddziaływania czynników endogennych i środowiskowych, a u jej podłoża leżą uwarunkowania genetyczne. Poznanie mechanizmów rządzących generacją swoistych wobec alergenów przeciwciał IgE może doprowadzić do opracowania sposobów leczenia alergii nie tylko opartych na blokowaniu ich działania, ale na niedopuszczeniu do ich powstawania.

Piśmiennictwo

- Ishizaka, K. and Ishizaka, T., Identification of gamma-E-antibodies as a carrier of reaginic activity. *J Immunol* 1967. 99: 1187-1198.
- Johansson, S. G. and Bennich, H., Immunological studies of an atypical (myeloma) immunoglobulin. *Immunology* 1967. 13: 381-394.
- Karnell, A., [Xolair is approved in the USA and the EU]. *Lakartidningen* 2006. 103: 1450; author reply 1450-1451.
- Kopp, M. V., Stenglein, S., Kamin, W., Friedrichs, F., von Berg, A., Zielen, S., Hamelmann, E., Wahn, U. and Kuehr, J., Omalizumab (Xolair) in children with seasonal allergic rhinitis: leukotriene release as a potential in vitro parameter to monitor therapeutic effects. *Pediatr Allergy Immunol* 2007. 18: 523-527.
- Kowalski, M., *Immunologia kliniczna*. Mediton, Łódź 2000.
- Vercelli, D., Immunoglobulin E regulation in humans, 1989-1994. *Allergy* 1995. 50: 5-8.
- Vercelli, D., Jabara, H. H., Arai, K. and Geha, R. S., Induction of human IgE synthesis requires interleukin 4 and T/B cell interactions involving the T cell receptor/CD3 complex and MHC class II antigens. *J Exp Med* 1989. 169: 1295-1307.
- Bacharier, L. B. and Geha, R. S., Molecular mechanisms of IgE regulation. *J Allergy Clin Immunol* 2000. 105: S547-558.
- Oettgen, H. C. and Geha, R. S., IgE regulation and roles in asthma pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2001. 107: 429-440.
- Cheng, G., Cleary, A. M., Ye, Z. S., Hong, D. I., Lederman, S. and

- Baltimore, D., Involvement of CRAF1, a relative of TRAF, in CD40 signaling. *Science* 1995. 267: 1494-1498.
- 11 Berberich, I., Shu, G. L. and Clark, E. A., Cross-linking CD40 on B cells rapidly activates nuclear factor-kappa B. *J Immunol* 1994. 153: 4357-4366.
- 12 Nakano, H., Oshima, H., Chung, W., Williams-Abbott, L., Ware, C. F., Yagita, H. and Okumura, K., TRAF5, an activator of NF-kappaB and putative signal transducer for the lymphotoxin-beta receptor. *J Biol Chem* 1996. 271: 14661-14664.
- 13 Iciek, L. A., Delphin, S. A. and Stavnezer, J., CD40 cross-linking induces Ig epsilon germline transcripts in B cells via activation of NF-kappaB: synergy with IL-4 induction. *J Immunol* 1997. 158: 4769-4779.
- 14 Shen, C. H. and Stavnezer, J., Interaction of stat6 and NF-kappaB: direct association and synergistic activation of interleukin-4-induced transcription. *Mol Cell Biol* 1998. 18: 3395-3404.
- 15 Shimoda, K., van Deursen, J., Sangster, M. Y., Sarawar, S. R., Carson, R. T., Tripp, R. A., Chu, C., Quelle, F. W., Nosaka, T., Vignali, D. A., Doherty, P. C., Grosveld, G., Paul, W. E. and Ihle, J. N., Lack of IL-4-induced Th2 response and IgE class switching in mice with disrupted Stat6 gene. *Nature* 1996. 380: 630-633.
- 16 Sha, W. C., Liou, H. C., Tuomanen, E. I. and Baltimore, D., Targeted disruption of the p50 subunit of NF-kappa B leads to multifocal defects in immune responses. *Cell* 1995. 80: 321-330.
- 17 Chen, C. L., Singh, N., Yull, F. E., Strayhorn, D., Van Kaer, L. and Kerr, L. D., Lymphocytes lacking I kappa B-alpha develop normally, but have selective defects in proliferation and function. *J Immunol* 2000. 165: 5418-5427.
- 18 Lobo, F. M., Xu, S., Lee, C. and Fuleihan, R. L., Transcriptional activity of the distal CD40 ligand promoter. *Biochem Biophys Res Commun* 2000. 279: 245-250.
- 19 Stutz, A. M. and Woisetschlager, M., Functional synergism of STAT6 with either NF-kappa B or PU.1 to mediate IL-4-induced activation of IgE germline gene transcription. *J Immunol* 1999. 163: 4383-4391.
- 20 Adcock, I. M., Stevens, D. A. and Barnes, P. J., Interactions of glucocorticoids and beta 2-agonists. *Eur Respir J* 1996. 9: 160-168.
- 21 Cho, S. H., Stanciu, L. A., Holgate, S. T. and Johnston, S. L., Increased interleukin-4, interleukin-5, and interferon-gamma in airway CD4+ and CD8+ T cells in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005. 171: 224-230.
- 22 Mansur, A. H., Bishop, D. T., Markham, A. F., Britton, J. and Morrison, J. F., Association study of asthma and atopy traits and chromosome 5q cytokine cluster markers. *Clin Exp Allergy* 1998. 28: 141-150.
- 23 Toru, H., Pawankar, R., Ra, C., Yata, J. and Nakahata, T., Human mast cells produce IL-13 by high-affinity IgE receptor cross-linking: enhanced IL-13 production by IL-4-primed human mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1998. 102: 491-502.
- 24 Hajoui, O., Janani, R., Tulic, M., Joubert, P., Ronis, T., Hamid, Q., Zheng, H. and Mazer, B. D., Synthesis of IL-13 by human B lymphocytes: regulation and role in IgE production. *J Allergy Clin Immunol* 2004. 114: 657-663.
- 25 McKenzie, A. N., Culpepper, J. A., de Waal Malefyt, R., Briere, F., Punnonen, J., Aversa, G., Sato, A., Dang, W., Cocks, B. G., Menon, S. and et al., Interleukin 13, a T-cell-derived cytokine that regulates human monocyte and B-cell function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993. 90: 3735-3739.
- 26 LaPorte, S. L., Juo, Z. S., Vaclavikova, J., Colf, L. A., Qi, X., Heller, N. M., Keegan, A. D. and Garcia, K. C., Molecular and structural basis of cytokine receptor pleiotropy in the interleukin-4/13 system. *Cell* 2008. 132: 259-272.
- 27 Vercelli, D., Jabara, H. H., Arai, K., Yokota, T. and Geha, R. S., Endogenous interleukin 6 plays an obligatory role in interleukin 4-dependent human IgE synthesis. *Eur J Immunol* 1989. 19: 1419-1424.
- 28 Bjorck, P., Larsson, S., Andang, M., Ahrlund-Richter, L. and Paulie, S., IL-6 antisense oligonucleotides inhibit IgE production in IL-4 and anti-CD40-stimulated human B-lymphocytes. *Immunol Lett* 1998. 61: 1-5.
- 29 Crestani, E., Lohman, I. C., Guerra, S., Wright, A. L. and Halonen, M., Association of IL-5 cytokine production and in vivo IgE levels in infants and parents. *J Allergy Clin Immunol* 2007. 120: 820-826.
- 30 Jeannin, P., Lecoanet, S., Delneste, Y., Gauchat, J. F. and Bonnefoy, J. Y., IgE versus IgG4 production can be differentially regulated by IL-10. *J Immunol* 1998. 160: 3555-3561.
- 31 Uejima, Y., Takahashi, K., Komoriya, K., Kurozumi, S. and Ochs, H. D., Effect of interleukin-10 on anti-CD40- and interleukin-4-induced immunoglobulin E production by human lymphocytes. *Int Arch Allergy Immunol* 1996. 110: 225-232.
- 32 Jabara, H. H., Fu, S. M., Geha, R. S. and Vercelli, D., CD40 and IgE: synergism between anti-CD40 monoclonal antibody and interleukin 4 in the induction of IgE synthesis by highly purified human B cells. *J Exp Med* 1990. 172: 1861-1864.
- 33 Heine, G., Anton, K., Henz, B. M. and Worm, M., 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits anti-CD40 plus IL-4-mediated IgE production in vitro. *Eur J Immunol* 2002. 32: 3395-3404.
- 34 Fanslow, W. C., Anderson, D. M., Grabstein, K. H., Clark, E. A., Cosman, D. and Armitage, R. J., Soluble forms of CD40 inhibit biologic responses of human B cells. *J Immunol* 1992. 149: 655-660.
- 35 Liu, M. F., Chao, S. C., Wang, C. R. and Lei, H. Y., Expression of CD40 and CD40 ligand among cell populations within rheumatoid synovial compartment. *Autoimmunity* 2001. 34: 107-113.
- 36 DiSanto, J. P., Bonnefoy, J. Y., Gauchat, J. F., Fischer, A. and de Saint Basile, G., CD40 ligand mutations in x-linked immunodeficiency with hyper-IgM. *Nature* 1993. 361: 541-543.
- 37 Jirapongsananuruk, O., Hofer, M. F., Trumble, A. E., Norris, D. A. and Leung, D. Y., Enhanced expression of B7.2 (CD86) in patients with atopic dermatitis: a potential role in the modulation of IgE synthesis. *J Immunol* 1998. 160: 4622-4627.
- 38 Kobayashi, N., Nagumo, H. and Agematsu, K., IL-10 enhances B-cell IgE synthesis by promoting differentiation into plasma cells, a process that is inhibited by CD27/CD70 interaction. *Clin Exp Immunol* 2002. 129: 446-452.
- 39 Salagianni, M., Wong, K. L., Thomas, M. J., Noble, A. and Kemeny, D. M., An essential role for IL-18 in CD8 T cell-mediated suppression of IgE responses. *J Immunol* 2007. 178: 4771-4778.
- 40 Ong, P. Y., Hamid, Q. A., Travers, J. B., Strickland, I., Al Kerithy, M., Boguniewicz, M. and Leung, D. Y., Decreased IL-15 may contribute to elevated IgE and acute inflammation in atopic dermatitis. *J Immunol* 2002. 168: 505-510.
- 41 Wood, N., Bourque, K., Donaldson, D. D., Collins, M., Vercelli, D., Goldman, S. J. and Kasaian, M. T., IL-21 effects on human IgE production in response to IL-4 or IL-13. *Cell Immunol* 2004. 231: 133-145.
- 42 Arias, M. A., Rey Nores, J. E., Vita, N., Stelter, F., Borysiewicz, L. K., Ferrara, P. and Labeta, M. O., Cutting edge: human B cell function is regulated by interaction with soluble CD14: opposite effects on IgG1 and IgE production. *J Immunol* 2000. 164: 3480-3486.
- 43 McCloskey, N., Hunt, J., Beavil, R. L., Jutton, M. R., Grundy, G. J., Girardi, E., Fabiane, S. M., Fear, D. J., Conrad, D. H., Sutton, B. J. and Gould, H. J., Soluble CD23 monomers inhibit and oligomers

- stimulate IGE synthesis in human B cells. *J Biol Chem* 2007. 282: 24083-24091.
- 44 Mayer, R. J., Bolognese, B. J., Al-Mahdi, N., Cook, R. M., Flamberg, P. L., Hansbury, M. J., Khandekar, S., Appelbaum, E., Faller, A. and Marshall, L. A., Inhibition of CD23 processing correlates with inhibition of IL-4-stimulated IgE production in human PBL and hu-PBL-reconstituted SCID mice. *Clin Exp Allergy* 2000. 30: 719-727.
- 45 Rosenwasser, L. J., Klemm, D. J., Dresback, J. K., Inamura, H., Mascali, J. J., Klinnert, M. and Borish, L., Promoter polymorphisms in the chromosome 5 gene cluster in asthma and atopy. *Clin Exp Allergy* 1995. 25 Suppl 2: 74-78; discussion 95-76.
- 46 Ulbrecht, M., Eisenhut, T., Bonisch, J., Kruse, R., Wjst, M., Heinrich, J., Wichmann, H. E., Weiss, E. H. and Albert, E. D., High serum IgE concentrations: association with HLA-DR and markers on chromosome 5q31 and chromosome 11q13. *J Allergy Clin Immunol* 1997. 99: 828-836.
- 47 Jackola, D. R., Basu, S., Liebler, C. L., Willaert, R., Luah, S. S., Oetting, W., King, R. A. and Blumenthal, M. N., CD14 promoter polymorphisms in atopic families: implications for modulated allergen-specific immunoglobulin E and G1 responses. *Int Arch Allergy Immunol* 2006. 139: 217-224.
- 48 Leung, T. F., Tang, N. L., Sung, Y. M., Li, A. M., Wong, G. W., Chan, I. H. and Lam, C. W., The C-159T polymorphism in the CD14 promoter is associated with serum total IgE concentration in atopic Chinese children. *Pediatr Allergy Immunol* 2003. 14: 255-260.
- 49 Vercelli, D., The functional genomics of CD14 and its role in IgE responses: an integrated view. *J Allergy Clin Immunol* 2002. 109: 14-21.
- 50 Fageras Bottcher, M., Hmani-Aifa, M., Lindstrom, A., Jenmalm, M. C., Mai, X. M., Nilsson, L., Zdolsek, H. A., Bjorksten, B., Soderkvist, P. and Vaarala, O., A TLR4 polymorphism is associated with asthma and reduced lipopolysaccharide-induced interleukin-12(p70) responses in Swedish children. *J Allergy Clin Immunol* 2004. 114: 561-567.
- 51 Woszczek, G., Borowiec, M., Ptasinska, A., Kosinski, S., Pawliczak, R. and Kowalski, M. L., Beta2-ADR haplotypes/polymorphisms associate with bronchodilator response and total IgE in grass allergy. *Allergy* 2005. 60: 1412-1417.
- 52 Kaji, H., Kawada, M., Tai, A., Kanzaki, H. and Yamamoto, I., Augmentation by *Bursaphelenchus xylophilus*, a pine wood nematode, of polyclonal IgE production induced by lipopolysaccharide plus interleukin-4 in murine splenocytes. *J Pharmacol Sci* 2003. 91: 158-162.
- 53 Imai, S., Tezuka, H., Furuhashi, Y., Muto, R. and Fujita, K., A factor of inducing IgE from a filarial parasite is an agonist of human CD40. *J Biol Chem* 2001. 276: 46118-46124.
- 54 Uchida, J., Yasui, T., Takaoka-Shichijo, Y., Muraoka, M., Kulwicht, W., Raab-Traub, N. and Kikutani, H., Mimicry of CD40 signals by Epstein-Barr virus LMP1 in B lymphocyte responses. *Science* 1999. 286: 300-303.
- 55 Jabara, H. H., Brodeur, S. R. and Geha, R. S., Glucocorticoids upregulate CD40 ligand expression and induce CD40L-dependent immunoglobulin isotype switching. *J Clin Invest* 2001. 107: 371-378.
- 56 Fujieda, S., Iho, S., Kimura, Y., Yamamoto, H., Igawa, H. and Saito, H., Synthetic oligodeoxynucleotides inhibit IgE induction in human lymphocytes. *Am J Respir Crit Care Med* 2000. 162: 232-239.
- 57 Ormstad, H., Groeng, E. C., Duffort, O. and Lovik, M., The effect of endotoxin on the production of IgE, IgG1 and IgG2a antibodies against the cat allergen Fel d 1 in mice. *Toxicology* 2003. 188: 309-318.
- 58 Hofer, M. F., Harbeck, R. J., Schlievert, P. M. and Leung, D. Y., Staphylococcal toxins augment specific IgE responses by atopic patients exposed to allergen. *J Invest Dermatol* 1999. 112: 171-176.
- 59 Chalubinski, M. and Kowalski, M. L., Endocrine disrupters--potential modulators of the immune system and allergic response. *Allergy* 2006. 61: 1326-1335.
- 60 Lee, M. H., Chung, S. W., Kang, B. Y., Kim, K. M. and Kim, T. S., Hydroquinone, a reactive metabolite of benzene, enhances interleukin-4 production in CD4+ T cells and increases immunoglobulin E levels in antigen-primed mice. *Immunology* 2002. 106: 496-502.
- 61 Lee, M. H., Park, J., Chung, S. W., Kang, B. Y., Kim, S. H. and Kim, T. S., Enhancement of interleukin-4 production in activated CD4+ T cells by diphthalate plasticizers via increased NF-AT binding activity. *Int Arch Allergy Immunol* 2004. 134: 213-222.
- 62 Han, D., Denison, M. S., Tachibana, H. and Yamada, K., Effects of estrogenic compounds on immunoglobulin production by mouse splenocytes. *Biol Pharm Bull* 2002. 25: 1263-1267.
- 63 Chalubinski M, Makowska J, Grzegorzczak J, Jarzebska M, Leynaert B, Kowalski ML A soy phytoestrogens association with allergic asthma and in vitro IgE generation. GA2LEN Annual Conference Abstract Book, London 2007.
- 64 Jabara, H. H., Ahern, D. J., Vercelli, D. and Geha, R. S., Hydrocortisone and IL-4 induce IgE isotype switching in human B cells. *J Immunol* 1991. 147: 1557-1560.
- 65 Wu, C. Y., Sarfati, M., Heusser, C., Fournier, S., Rubio-Trujillo, M., Peleman, R. and Delespesse, G., Glucocorticoids increase the synthesis of immunoglobulin E by interleukin 4-stimulated human lymphocytes. *J Clin Invest* 1991. 87: 870-877.
- 66 Zieg, G., Lack, G., Harbeck, R. J., Gelfand, E. W. and Leung, D. Y., In vivo effects of glucocorticoids on IgE production. *J Allergy Clin Immunol* 1994. 94: 222-230.
- 67 Chalubinski, M., Wpływ agonisty receptora β_2 -zdrenergicznego i glikokortykosteroidu na syntezę IgE przez jednojądrowe komórki krwi obwodowej chorych z alergią atopową i osób zdrowych Rozprawa doktorska. Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź 2008, pp 156, .
- 68 Chalubinski M, J. Grzegorzczak J, Grzelak A, Jarzebska M, Kowalski ML Intracellular pathways involved in glucocorticoid-induced IgE synthesis by human mononuclear cells. *Allergy* 2007. 62: 472
- 69 Coqueret, O., Demarquay, D. and Lagente, V., Role of cyclic AMP in the modulation of IgE production by the beta 2-adrenoceptor agonist, fenoterol. *Eur Respir J* 1996. 9: 220-225.
- 70 Coqueret, O., Dugas, B., Mencia-Huerta, J. M. and Braquet, P., Regulation of IgE production from human mononuclear cells by beta 2-adrenoceptor agonists. *Clin Exp Allergy* 1995. 25: 304-311.
- 71 Światowa Strategia Rozpoznawania, Leczenia i Prewencji Astmy (GINA 2006). *Medycyna Praktyczna* 2007. 2007/01.
- 72 Chalubinski M, Grzegorzczak J, Jarzebska M, Kowalski ML, Synergistic effect of glucocorticosteroids and beta2-agonists on IgE generation in vitro. *Centr Eur J Immunol* 2005. 30.
- 73 Tantisira, K. G., Silverman, E. S., Mariani, T. J., Xu, J., Richter, B. G., Klanderman, B. J., Litonjua, A. A., Lazarus, R., Rosenwasser, L. J., Fuhlbrigge, A. L. and Weiss, S. T., FCER2: a pharmacogenetic basis for severe exacerbations in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007. 120: 1285-1291.
- 74 Corne, J. M., Linaker, C. H., Howarth, P. H., Lau, L. C., Merrett, T., Beasley, R. and Church, M., Effect of systemic beta-agonist therapy on IgE production in allergic subjects in vivo. *J Allergy Clin Immunol* 1998. 102: 727-731.