



Immunglobulin E

Akronym IgE
Material Serum, EDTA-Plasma oder Heparin-Plasma, 1 mL

Referenzbereich		[U/mL]
Erwachsene	Allergie unwahrscheinlich	< 20
	Allergie möglich	20 - 100
	Allergie wahrscheinlich	> 100
Kinder, Jugendliche	< 6 Monate	< 2,75
	6 - 24 Monate	< 3,75
	2 - 5 Jahre	< 16,0
	5 - 8 Jahre	< 26,2
	8 - 12 Jahre	< 34,6
	12 - 16 Jahre	< 26,3

Methode Fluoreszenz-Immuno-Assay, ImmunoCAP-System

Qualitätskontrolle Zertifikat

Siehe auch Antikörper-Isotypen

Anforderungsschein Download und Analysenposition

Auskünfte Endokrinologie / RIA-Labor

Analysenkosten EBM, GOÄ

Indikationen Diagnose und Differentialdiagnose allergischer Erkrankungen. Die Messung des Serum-IgE ist kein ausreichender Screening-Parameter für den Nachweis von Allergien. DD atopische Dermatitis (Neurodermitis) und seborrhoischer Dermatitis, DD allergisches Asthma bronchiale, chronische Rhinitis, Sinusitis. DD von Krankheitsbildern mit einem möglichen allergischen Hintergrund wie akute rezidivierende und chronische Urticaria, Quincke Ödem, Gastroenteritis, unklare Exantheme, Arzneimittelallergie. Eosinophile Lungeninfiltrate, allergische Aspergillose, allergische Alveolitis, Farmerlunge, Taubenzüchterkrankheit (siehe Antikörper bei exogen-allergischer Alveolitis). Churg-Strauss Syndrom, Morbus Wegener. Eosinophilie unklarer Genese. Verdacht auf Parasitosen (Toxocariasis, Filariose, Trichinose). Immundefektsyndrome, Hyper-IgE-Syndrom, Wiskot-Aldrich Syndrom. HIV-Infektion, Graft versus host Reaktion, Verbrennungen. Therapiekontrolle bei Hyposensibilisierung oder Allergeneliminierung.

Erhöhte Werte Bei sehr hohen IgE-Konzentrationen im Blut muss ein zellulärer Immundefekt ausgeschlossen werden. Allgemein höhere IgE-Konzentrationen können während der Pollenflugsaison beobachtet werden. Der erhöhte Wert ist aber kein Beweis für eine allergische Sensibilisierung.

Pathophysiologie Immunglobulin E (IgE, M_r 190 kDa) leitet seinen Namen von der Beobachtung ab, dass nach Injektion des Immunglobulins (oder des Serums eines Allergikers) in die Haut einer Versuchsperson und nachfolgender Injektion des Antigens (Allergens) an der Injektionsstelle eine passive kutane Anaphylaxie mit Ödem (edema) und Erythem auftritt (Prausnitz-Küstner-Reaktion). IgE kommt physiologischerweise nur in Spuren im Serum vor, seine Konzentration ist etwa 10.000 fach geringer als die des IgG, kann aber bei der atopischen Dermatitis Werte von 10.000 bis über 70.000 U/mL erreichen (entspricht bis 16,8 mg/mL, 1 U IgE = 2,4 ng IgE).



Immunglobulin E

Die IgE-Schwerkette besteht wie die IgM-Schwerkette aus 4 konstanten Domänen ($C\epsilon_1$ - $C\epsilon_4$), während IgG, IgA und IgD drei konstante Domänen besitzen. Die Inter-H-Ketten-Disulfidbindungen liegen am Anfang und Ende der zweiten konstanten Domäne, eine Disulfidbindung befindet sich zwischen $C\epsilon_1$ und $C\epsilon_2$, die zweite zwischen $C\epsilon_2$ und $C\epsilon_3$. Damit gehört das IgE zu den am wenigsten beweglichen Immunglobulinen. IgE ist glykosyliert, der Carbohydratanteil beträgt 13 % der Molekülmasse.

IgE kann mit seinem Fc-Teil an zwei Arten von Zellmembranrezeptoren, den hochaffinen $Fc\epsilon RI$ und den niederaffinen $Fc\epsilon RII$ (CD23) binden. Zellgebundenes IgE hat eine deutlich verlängerte Halbwertszeit von mehreren Monaten gegenüber Serum-IgE von 2 - 3 Tagen. Hieraus kann sich die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis einer Allergietestung *in vivo* (z. B. Hauttest) und der *in vitro*-Testung auf allergenspezifisches IgE erklären.

Der $Fc\epsilon RI$ findet sich auf Mastzellen, basophilen und eosinophilen Leukozyten, Langerhans'schen Zellen und aktivierten Monozyten. Die Aggregation rezeptorgebundener IgE-Moleküle durch polyvalente Allergene löst eine Degranulierung von Mastzellen und basophilen Leukozyten aus. Niederaffine $Fc\epsilon RII$ werden auf B- und T-Zellen, Makrophagen, natürlichen Killerzellen, follikulären dendritischen Zellen, Eosinophilen und Epithelzellen angetroffen. $Fc\epsilon RII$ ist ein Wachstums- und Differenzierungsfaktor für hämatopoetische Zellen, er reduziert die Apoptose von B-Zellen in den Keimzentren der Lymphknoten, dient der IgE-abhängigen Antigenpräsentation, der Regulierung der IgE-Expression und vermittelt die IgE-abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC). Beide Rezeptoren sind an der Synthese des allergenspezifischen IgE beteiligt. Die Immunglobulinklassen-Rekombination von IgM zu IgE bedarf der Stimulation durch Interleukin-4, das von aktivierten Th2-Zellen und Mastzellen synthetisiert wird. Wenn IgE mit Allergenen reagiert, binden IgE-Allergenkomplexe an den hochaffinen $Fc\epsilon RI$ -Rezeptoren auf Mastzellen, die degranulieren und Histamin, Lipidmediatoren und Interleukin-4 freisetzen. Interleukin-4 stimuliert die Entwicklung der Th0-Zellen in Th2-Zellen, die wiederum Interleukin-4 exprimieren. Parallel zu diesen Vorgängen vernetzen IgE-Allergenkomplexe auch die niederaffinen IgE-Rezeptoren (CD23) auf B-Lymphozyten, die Membran-IgM exprimieren. Das Allergen wird internalisiert, metabolisiert und von MHC Klasse II-Molekülen dem T-Zell-Rezeptor der Th2-Zellen angeboten. Der Zellkontakt induziert auf den Th2-Zellen die Expression von CD40L, das an das CD40 der B-Zellen bindet. Dieses Signal führt zusammen mit dem durch die Th2-Zellen produzierten Interleukin-4 zur Differenzierung und Rekombination der Immunglobulin-Isotypen der B-Zelle. Es entstehen Memory-B-Zellen oder IgE-sezernierende Plasmazellen.

Zu den biologischen (immunpathologischen) Funktionen des IgE gehört die Sensibilisierung von Mastzellen und Basophilen. Die Vernetzung der rezeptorgebundenen IgE-Moleküle durch Allergene führt innerhalb weniger Minuten zur Degranulierung der Zellen mit Freisetzung von Histamin und anderen Entzündungsmediatoren, wie Interleukin-4, Tumornekrosefaktor und Lipidmediatoren und zu einer mehrere Stunden andauernden Aktivierung der die Zytokine kodierenden Gene. Diese Reaktionen führen zur Vasodilatation, erhöhter Gefäßpermeabilität, zum Einstrom von Makromolekülen und Zellen in das Gewebe (Ödem, Infiltrat), zur Kontraktion der glatten Muskulatur des Respirationstraktes (Ziel: Verhinderung des Eindringens weiterer Allergene), verstärkter Darmmotilität (Ziel: Entfernung von Allergenen, Parasiten), zur vermehrten Expression von Adhäsionsmolekülen auf Endothelzellen mit Rekrutierung von Entzündungszellen. Hierdurch wird die Entzündungsreaktion auf den Ort des eingedrungenen Allergens mit dem Ziel seiner Eliminierung konzentriert.

Immunpathologie

Die Immunglobuline (Ig) werden aufgrund der unterschiedlichen Struktur ihrer Schwerekettenanteile in die Isotypen IgA, IgD, IgE, IgG und IgM unterteilt. IgG besteht aus den Subklassen IgG_1 - IgG_4 und IgA aus den Subklassen IgA_1 und IgA_2 . Kovalent an die Schwereketten gebunden sind die Ig-Leichtketten κ und λ . Die Ig-Schwer- und Leichtketten werden von unterschiedlichen



Immunglobulin E

Genen auf verschiedenen Chromosomen kodiert. Das komplette, eine Schwer- oder Leichtkette kodierende Gen wird aus verschiedenen Bereichen des Gens zusammengefügt (Genumordnung, Rekombination).

Die Ig-Leichtketten werden aus drei verschiedenen Genmodulen zusammengesetzt, der variablen Region der Leichtkette (VL), der Verbindungs (joining) -Region (JL) und der konstanten Region (CL). Analog dazu werden die Schwereketten-Genmodule als VH, JH und CH bezeichnet. Ein zusätzliches Schwereketten-Genmodul ist die Diversitäts-Region (D).

Die konstante Region der Schwerekette kennzeichnet die Immunglobulin-Klasse (Isotyp) bzw. Subklasse und ist einheitlich für alle Immunglobuline einer Ig-Klasse oder -Subklasse. Sie bestimmt die verschiedenen Effektorfunktionen der Immunglobuline wie Komplementbindung, Placentapassage oder die Bindung an zelluläre Rezeptoren (Fc-Rezeptoren auf Granulozyten, Basophilen, Leukozyten, Mastzellen). Die J- und D-Region liegen zwischen den V- und C-Regionen. Die variablen Regionen der Schwer- und Leichtketten tragen die Antigenbindungsstellen, die von je drei Sequenzmotiven auf den Schwer- und Leichtketten gebildet werden. Sie werden als Komplementarität determinierende Regionen (complementarity determining regions, CDR1, CDR2 und CDR3) bezeichnet.

Die genomische Organisation der Leicht- und Schwereketten ist vergleichbar. Der κ -Lokus auf Chromosom 2 besteht aus 49 funktionell aktiven V- κ -Genen. Die V- κ -Gene sind gefolgt von 5 J- κ -Genen und einem C- κ -Gen. Der λ -Lokus auf Chromosom 22 besteht aus 33 funktionellen aktiven V- λ -Genen, 7 J- λ -Genen und 7 C- λ -Genen (einige davon sind Pseudogene). Der Schwereketten-Genlocus auf Chromosom 14 besteht aus 39 funktionell aktiven VH-Genen, 27 D-Genen, 6 JH-Genen und 9 CH-Genen. Jedes dieser CH-Gene kodiert eine Ig-Klasse oder -Subklasse.

Während der Ontogenese kommt es zu einer nur für Immunzellen typischen Rekombination der kodierenden Gene. Diese für das Immunsystem einzigartige im Verlauf der Ontogenese stattfindende genetische Rekombination ist der grundlegende Entwicklungsprozess, der die außerordentliche Diversität des Immunsystems (Erkennung von 10^9 verschiedenen Antigeneterminanten) gewährleistet. Diese Rekombination ist notwendig, um exprimierbare Schwer- und Leichtkettengene zu erhalten. Die einzelnen, zufällig ausgewählten Genmodule werden durch den Prozess der Rekombination neu zusammengefügt. Bei der Schwereketten-D-JH-Umlagerung wird das 3' Ende der D-Region an das 5' Ende der JH-Region angefügt. Als nächstes wird das 3' Ende der VH-Region an das rekombinierte DJH-Gen angehängt (V-DJH-Rekombination). Die Leichtketten benötigen nur eine VL-/JL-Rekombination.

Antikörperdiversität An der Ausbildung der Antikörperdiversität sind mehrere genetische Prozesse beteiligt:

- ▶ Es bestehen multiple V, D und J Gene (Keimbahn-kodierte Diversität): Bei der VDJH-Rekombination können 39 funktionelle VH-Gene, 27 D-Gene und 6 JH-Gene kombiniert werden. Jede VH-Region kann mit jeder D-Region und jede D-Region mit jeder JH-Region kombinieren, so können theoretisch 6084 unterschiedliche VDJ-Einheiten entstehen. Durch eine entsprechende Kombination der Leichtkettengene ergeben sich weitere diverse Moleküle.
- ▶ Eine weitere Möglichkeit zur Diversifizierung liegt in der unpräzisen Verbindung der Genmodule (rearrangement diversity). Die Verbindung zwischen der D- und JH-Region und der VH- und DJH-Region (analog dazu bei der Leichtkette, VL und JL) kann in den verschiedenen B-Lymphozyten an unterschiedlichen Positionen der Gensequenz erfolgen. Das Ergebnis sind differente Codons durch unterschiedliche Leseraster und variierende Längen der Gensegmente.



Immunglobulin E

- ▶ Anfügen von nicht keimbahnkodierten Nukleotiden (N-Regionen). Nukleotide, die nicht von der genomischen DNA kodiert sind, können durch die terminale Deoxyribonukleotidyltransferase zusätzlich an den Gensegment-Verbindungen angehängt werden. Dies kann zu einer weiteren Diversität im Protein-Leseraster führen.
- ▶ Kombination der unterschiedlichen Schwer- und Leichtkettengene (kombinatorische Diversität). Durch die Diversität der Schwer- und Leichtketten (39 funktionelle VH-Gene und 82 κ - und λ -Gene) ergeben sich 3198 mögliche Kombinationen. Da jedoch nicht alle Kombinationen funktionelle Antikörper liefern, wird nur eine 15- bis 30-fache Erhöhung der Diversität gegenüber der keimbahnkodierten Diversität erreicht.

Eine zusätzliche Steigerung der Diversität wird bei der Rekombination der dritten Komplementarität-determinierenden Regionen (CDR3) erhalten. CDR1 und CDR2 sind in der 5' Region der V-Gene kodiert und stellen die wichtigste keimbahnkodierte Sequenzdiversität dar. CDR3 erstreckt sich vom 3' Ende der VH-Region über die D-Region bis zum 5' Ende der JH-Region. CDR3 wird im Gegensatz zu den präformierten CDR1 und CDR2-Regionen während der VDJ-Umlagerung der Ig-Segmente (V, D, J) gebildet. Hierbei können weitere Modifikationen der Keimbahnsequenz auftreten, die zu einer zusätzlichen Diversifizierung der Immunglobulinmoleküle führt.

- ▶ Somatische Mutationen sind ein weiterer wichtiger Mechanismus zur Erzeugung von Variationen in den V-Regionen, besonders den CDR's nach Umlagerung von VH und VL. Ein Gen kann so noch von weiteren Mutationen betroffen sein, die zum Teil zu einem Aminosäureaustausch führen und so die Affinität oder die Antigen-Spezifität verändern. Dieser Prozess ist für die Affinitätsreifung von Antikörpern von Bedeutung.
- ▶ Ein gene replacement kann nach der VDJ-Umlagerung während der Reife der B-Zellen und der Antikörperbildung eintreten (sekundäre Ig-Rekombination). Antikörper mit geringer Affinität können durch diesen sog. receptor editing Prozess eine höhere Affinität und Spezifität erreichen.
- ▶ Allel-Ausschluss (allelic exclusion): Von jedem Gen existieren in der Zelle zwei Kopien, somit wäre es möglich, dass die B-Zelle zwei verschiedene Ig-Schwerketten oder -Leichtketten produziert. Dies würde dazu führen, dass eine Zelle verschiedene Antikörper hervorbringt, was durch den Prozess des Allel-Ausschlusses verhindert wird. In den Vorläufer-B-Zellen findet die D-JH-Umlagerung auf beiden Schwerketten-Loci statt. Wenn auf dem ersten Chromosom eine V-DJH-Umlagerung stattgefunden hat, wird eine vollständige IgM-Schwerketten mRNA transkribiert, IgM-Schwerkettenprotein synthetisiert und auf der Zelloberfläche der Prä-B-Zelle exprimiert. Die Genumlagerung (V-DJH) auf dem zweiten Chromosom wird unterdrückt. Ist die erste IgM-Umlagerung erfolglos, kann der Locus auf dem zweiten Chromosom umgelagert werden. Sind beide Umlagerungen erfolglos, kann die Zelle keinen Antikörper synthetisieren und stirbt ab. Sobald die Schwerketten-Umlagerung abgeschlossen ist, erfolgt die Umlagerung der Leichtkettengene. Gewöhnlich rekombinieren die κ - vor den λ -Ketten. Eine erfolgreiche κ -Kettenrekombination ermöglicht dann die Synthese eines kompletten Antikörpers. Falls die κ -Kettenrekombination erfolglos bleibt, rekombinieren die λ -Ketten.
- ▶ Immunglobulinklassen-Wechsel: Reife B-Zellen produzieren IgM und IgD. Der Wechsel zur IgG-, IgA- oder IgE-Synthese wird als Klassen-Switch bezeichnet. Es handelt sich dabei um eine stabile Veränderung im Genom unter Beibehaltung der Antigen-spezifität. Die parallele Synthese von IgM und IgD ist durch alternatives Spleißen der mRNA möglich. Der Ig-Klassenwechsel ist dagegen mit dem Vorgang der VDJH-Umlagerung vergleichbar.



Immunglobulin E

- ▶ Wechsel von membranständigem Ig zu sezerniertem Ig. Der Unterschied zwischen diesen beiden Ig-Molekülen liegt in der C-terminalen Sequenz, wobei das membranständige Ig-Molekül einen Membranankeranteil besitzt, der dem sezernierten Ig-Molekül fehlt. Diese beiden verschiedenen Moleküle werden durch alternatives Spleißen ihrer mRNA erzeugt.
- ▶ Klonale Verteilung der B-Zellen. Jede reife B-Zelle repräsentiert einen genetisch distinkten Klon mit einer einzigartigen, einmaligen Ig-Schwer-, Leichtketten-Umlagerung und H-, L-Kettenkombination. Ausgehend von einer Vorläufer-B-Zelle entstehen durch klonale Expansion genetisch identische Zellen. Während der klonalen Expansion können jedoch Veränderungen wie ein Klassenswitch oder somatische Mutationen in den V-Genen auftreten und so neue Klone erzeugen.

H.-P. Seelig