Welche Rolle spielt IgE in der Atherogenese?

Freies IgE bindet über den FcεR1-Rezeptor an die Mastzelle und löst durch deren Aktivierung unter anderem allergische Prozesse aus. Doch auch Zelltypen, die im Rahmen der Atherogenese eine Rolle spielen, tragen einen FcεR1-Rezeptor. Eine Studie untersuchte mögliche Zusammenhänge an rund 1.000 Patienten.

Ausgangspunkt der chinesisch-amerikanischen Studie waren auffallend erhöhte IgE-Spiegel im Serum von Herzpatienten. Diese korrelierten mit dem Schweregrad der Krankheit und erreichten nach einem Infarkt die höchsten Werte. Bestätigt wurden die Befunde durch immunhistochemische Untersuchungen, die in atherosklerotischen Läsionen IgE sowie die Rezeptoruntereinheit FcεR1α in der Nähe von Makrophagenansammlungen erkennen ließen.

Um eine direkte Korrelation zwischen IgE und der Atherogenese zu untersuchen, kreuzten die Autoren atheroskleroseanfällige ApoE^{-/-}-Mäuse mit FcεR1^{-/-}-Mäusen. Deren ApoE- und

FcεR1-defiziente Nachkommen zeigten im Vergleich zu den ApoE-/FcεR1⁺-Eltern nicht nur bis zu 75 % geringere Fettablagerungen in den Gefäßen – es fanden sich auch eine verminderte Konzentration an Zytokinen sowie weniger Makrophagen und T-Zellen in atherosklerotischen Läsionen, was auf eine geringere Entzündungsreaktion in Abwesenheit des FcεR1-Rezeptors hinweist.

Ein ähnliches Bild zeigte sich, wenn anstelle des FcεR1-Rezeptors der TLR4-Rezeptor ausgeschaltet wurde. Letzterer ist im Zusammenspiel mit FcεR1 essenziell zur Na⁺/H⁺-Austauscher(NHE1)-vermittelten Aktivierung von Makrophagen, Endothel- und glatten Gefäß-

© Dron / Fotolia.com

Wenn das Herz nicht mehr mitmacht, kann ein erhöhter IgE-Spiegel dahinterstecken.

muskelzellen und leitet schließlich die Apoptose ein.

Fazit: Die erhöhten IgE-Werte im Serum und das Vorkommen in atherosklerotischen Läsionen von Patienten mit instabilen Plaques stützen die Vermutung, dass IgE nicht nur an der Aktivierung von Mastzellen, sondern auch von anderen Entzündungszellen sowie Endothel- und glatten Muskelzellen der Gefäße im Rahmen einer Atherogenese beteiligt ist.

Dr. Christine Starostzik

Wang J et al. IgE stimulates human and mouse arterial cell apoptosis and cytokine expression and promotes atherogenesis in ApoE^{-/-} mice. *J Clin Invest* 2011; 121: 3564–77

Der Histaminintoleranz auf der Gen-Spur

Die Symptome der Histaminintoleranz werden überwiegend durch eine verminderte Aktivität der Diaminoxidase verursacht. In einer genetischen Assoziationsstudie wurde nach auffälligen Einzelnukleotid-Polymorphismen bei verminderter Aktivität des Enzyms gesucht.

Histaminintoleranz wird heute als klinische Entität und häufige Ursache für eine Nahrungsmittelunverträglichkeit angesehen, verursacht durch einen verminderten Abbau von Histamin durch die Diaminoxidase (DAO). Symptome eines erhöhten Histaminspiegels sind u.a. gastrointestinale Störungen, Kopfschmerzen, Flushing, Rhinitis und ein asthmaähnliches Wheezing, die durch histaminarme Kost verhindert werden können. Etwa 1 % der Bevölkerung hat eine Histaminintoleranz, betroffen sind vor allem Frauen mittleren Alters.

Bei der genetischen Ursachensuche für eine verminderte DAO-Aktivität bei gesunden Personen wurden zwei Einzel-

nukleotid-Polymorphismen („single nucleotide polymorphisms“, SNPs) in den Genen von DAO und der Histamin-N-Methyltransferase (HNMT) identifiziert. In einer Fall-Kontroll-Assoziationsstudie wurden nun verschiedene DAO- und HNMT-SNPs von 285 Patienten mit Histaminintoleranz-Symptomen und 199 Kontrollpersonen untersucht.

Die DAO-Serumaktivität war signifikant mit sieben SNPs im DAO-Gen assoziiert. Reporter-Gen-Assays mit dem SNP an rs2052129 zeigten eine geringere Promotoraktivität des Minorallels ($p = 0,016$). Die DAO-mRNA-Expression in mononukleären peripheren Blutzellen bei homozygoten Trägern des Minor-

allels an rs2052129, rs2268999 und rs10156191 war signifikant niedriger ($p = 0,002$) als bei homozygoten Trägern des Majorallels. Variationen im DAO-Gen waren aber nicht assoziiert mit dem Phänotypus der Histaminintoleranz per se, sondern nur mit der DAO-Aktivität selbst sowie gleichzeitigem Vorliegen einer Histaminintoleranz und verminderter DAO-Aktivität.

Fazit: SNP-Varianten im DAO-Gen beeinflussen die DAO-Expression und die Aktivität. Die genetischen Varianten erscheinen aber nur als eine von mehreren Ursachen, die zur klinischen Manifestation einer Histaminintoleranz beitragen. Wahrscheinlich liegt auch bei dieser Erkrankung eine Wechselwirkung zwischen genetischen und Umweltfaktoren vor.

Dr. Barbara Kreutzkamp

Maintz L et al. Association of single nucleotide polymorphisms in the diamine oxidase gene with diamine oxidase serum activities. *Allergy* 2011; 66: 893–902