

De bron van specifiek IgE: B-geheugencellen en plasmacellen

The origin of specific IgE: memory B-cells and plasma cells

J.J. Heeringa¹, dr. M.C. van Zelm²

Samenvatting

Hoewel immunoglobuline E (IgE) centraal staat in de inductie van IgE-gemedieerde allergieën, is slechts een beperkt aantal therapieën gericht op een reductie van (specifiek) IgE. Een van de oorzaken hiervan is de beperkte kennis over het ontstaan van de cellen die (specifiek) IgE produceren: IgE⁺-B-geheugencellen en IgE⁺-plasmacellen. Recente inzichten laten zien dat IgE⁺-B-cellen direct kunnen uitrijpen vanuit naïeve B-cellen, of indirect via IgG⁺-B-geheugencellen. Ook in humaan perifeer bloed zijn recent IgE⁺-B-geheugencellen en IgE⁺-plasmacellen waargenomen. De directe uitrijping van IgE⁺-B-cellen is mogelijk zonder hulp van T-cellen in lokaal (mucosaal) weefsel, en deze B-geheugencellen lijken betrokken bij de abnormale afweerreactie bij patiënten met atopische dermatitis. Dankzij deze nieuwe inzichten kunnen de cellen die verantwoordelijk zijn voor de allergische sensitisatie nu beter worden bestudeerd. Dit is belangrijk voor het ontwikkelen en optimaliseren van behandelingen tegen productie van (specifiek) IgE, zoals immunotherapie of anti-IgE-antistoftherapie.

(*Ned Tijdschr Allergie & Astma* 2015;15:71-77)

Summary

Immunoglobulin E (IgE) plays a central role in the induction of IgE-mediated allergies. However, only a few therapies are aimed to reduce the production of (allergen-specific) IgE. This is largely due to the limited knowledge on the development of IgE-expressing cells: IgE⁺ memory B-cells and IgE⁺ plasma cells. Recent studies have shown that IgE⁺ B-cells can develop directly from naive B-cells, or indirectly through IgG⁺ memory B-cell intermediates. IgE⁺ memory B-cells and IgE⁺ plasma cells have also been detected in human blood. One memory-B-cell subset can be derived from local (mucosal) differentiation independent of T-cell help and seems involved in the allergic reaction of patients with atopic dermatitis. These new insights are important for the development and optimization of therapies aimed to reduce (specific) IgE, such as immunotherapy or anti-IgE antibodies.

Inleiding

Atopische aandoeningen zoals astma, hooikoorts, voedselallergieën en atopische dermatitis komen vaak voor met een gerapporteerde prevalentie van 10-30% in de algemene bevolking.¹ Centraal in deze overgevoeligheidsreacties is de herkenning van onschadelijke moleculen (allergenen) door antistoffen van het IgE-isotype. Aller-

geengebonden IgE zorgt voor activatie van mestcellen en basofielen en het vrijkomen van immuunmediatoren, zoals histamine, die voor ernstige klachten kunnen zorgen. Is contact met het allergeen niet te voorkomen, dan is behandeling mogelijk om symptomen te bestrijden, zoals met antihistaminica. Slechts enkele therapieën richten zich op het reduceren van allergeenspecifiek IgE,

¹onderzoeker-in-opleiding, ²universitair hoofddocent, afdeling Immunologie, Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam.

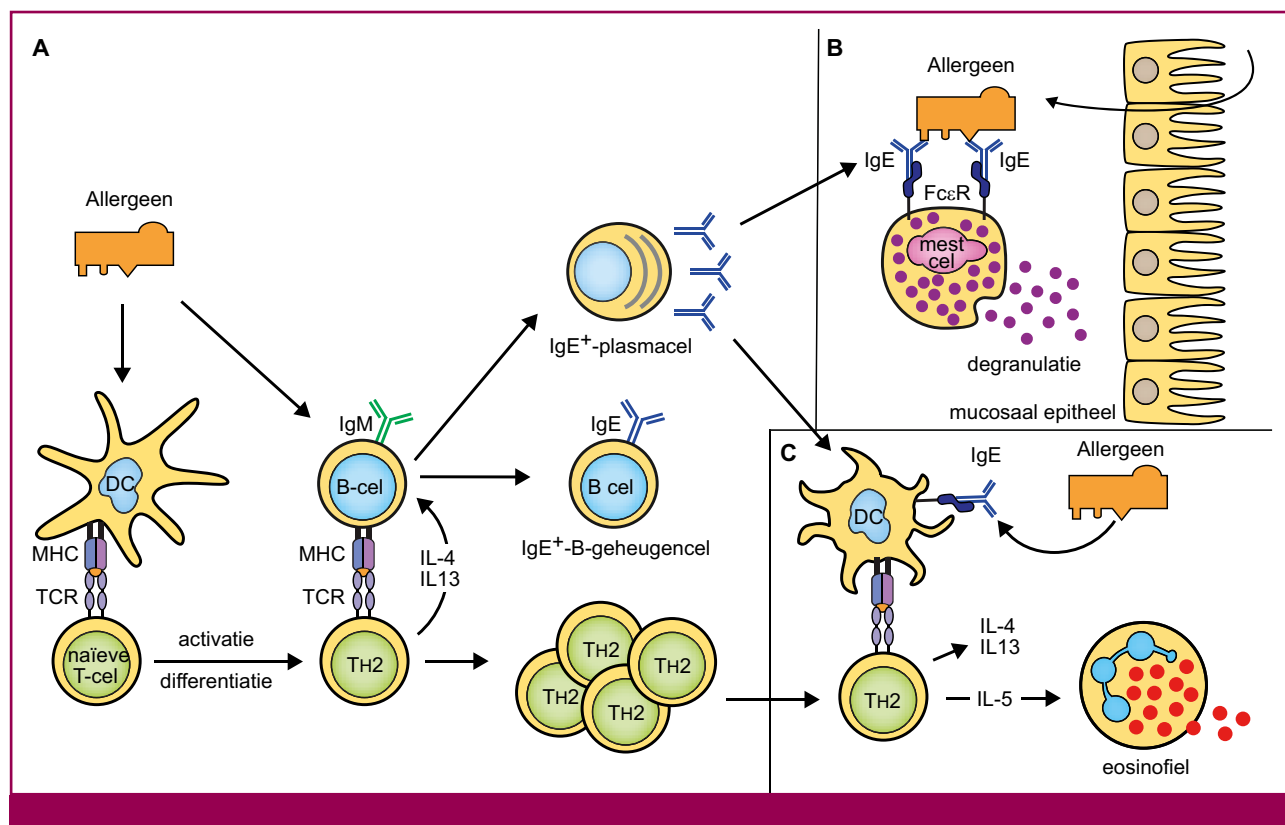
Correspondentie graag richten aan: dr. M.C. van Zelm, afdeling Immunologie, Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam, Wytemaweg 80, kamer Na-1207, 3015 CN Rotterdam, e-mailadres: m.vanzelm@erasmusmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: project S689 van het Sophia Kinderziekenhuis Fonds (SKF).

Trefwoorden: allergie, atopische dermatitis, B-geheugencel, IgE, plasmacel

Keywords: allergy, atopic dermatitis, IgE, memory B cell, plasma cell

Ontvangen 21 april 2015, geaccepteerd 11 mei 2015.



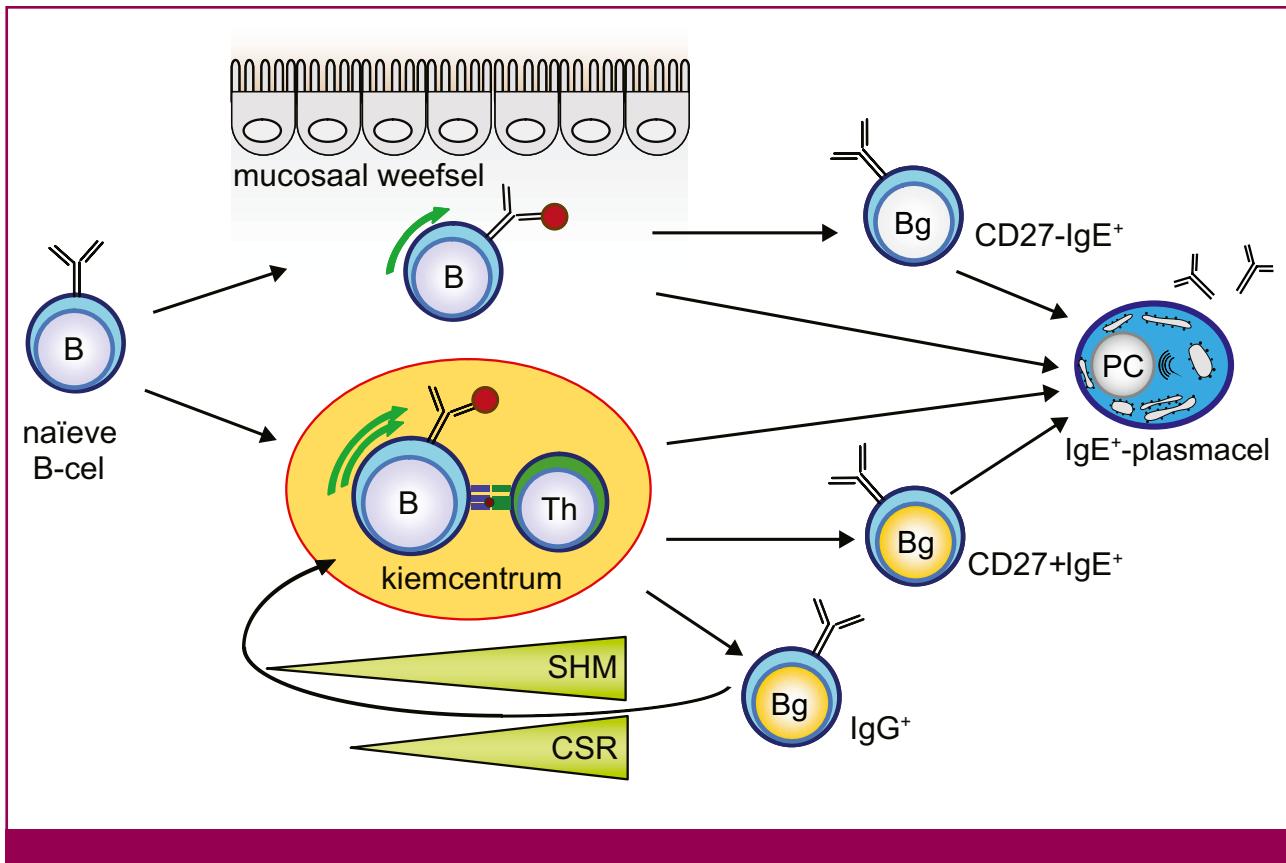
Figuur 1. Een centrale rol voor IgE-producerende B-cellen in de allergische reactie. (A) Vorming van IgE⁺-B-geheugencellen en plasmacellen in een T-celafhankelijke reactie in de lymfeklier na een eerste contact met antigeen. **(B)** Directe reactie in lokaal weefsel van mestcellen, die mediators vrijgeven na herkenning van het allergeen bij vernieuwd contact met IgE gebonden aan Fcε-receptoren. **(C)** Late reactie van Th2-cellen die door middel van cytokineproductie infiltratie van eosinofielen induceren in lokaal weefsel.

zoals immunotherapie of monoklonale antilichamen tegen IgE. De effectiviteit van deze behandelingen is helaas nog niet optimaal en vaak is langdurige behandeling nodig om patiënten klachtenvrij te houden.² Een grote beperking van dergelijke therapieën is het gebrek aan inzicht in de bron: IgE producerende plasmacellen en B-geheugencellen.^{3,4} In dit artikel bespreken we de meest recente inzichten in het ontstaan van deze cellen, hun rol in de allergische ziekte en hoe deze kennis in de behandeling toegepast kan worden.

Immunologie van de allergische reactie

De IgE-gemedieerde allergische reactie is een typische T-helper(Th)2-celgemedieerde reactie (figuur 1A). Na contact met een allergeen in bijvoorbeeld de mucosa of na schade aan de huid, wordt dit opgenomen door dendritische cellen (DC's), die vervolgens migreren naar lymfeklieren, en allergeenpeptiden via hun major histocompatibility complex (MHC)-II-moleculen aan naïeve T-cellen presenteren. De T-cellen die specifiek het MHC-II-peptidecomplex herkennen met hun T-cel-

receptor (TCR) zullen vervolgens, onder invloed van de DC's, differentiëren in Th2-cellen. Naïeve B-cellen in de lymfeklier kunnen het allergeen direct, zonder tussenkomst van een DC herkennen met hun B-cel-receptor (BCR), en peptiden hiervan via MHC-II-moleculen presenteren aan de geactiveerde Th2-cellen. De door de DC's geactiveerde Th2-cellen produceren vervolgens cytokinen (met name interleukine(IL)-4, IL-13 en IL-21) en kunnen hiermee de differentiatie van naïeve B-cellen sturen naar B-cellen die antistoffen van het IgE-isotype maken. Dit allergeenspecifieke IgE bindt aan hoogaffiene receptoren (FcεRI) op onder andere mestcellen en basofiele granulocyten. Hiermee is het immuunsysteem gesensitiseerd voor een bepaald allergeen. Als het lichaam een volgende keer in aanraking komt met dit allergeen, zal het allergeenspecifieke IgE op mestcellen en basofielen dit binden en de cellen activeren met een allergische reactie als gevolg (figuur 1B). In een later stadium spelen ook eosinofielen een rol en bij chronische stimulatie kunnen er veranderingen in het weefsel optreden, zoals luchtwegremodellering bij astma (figuur 1C).



Figuur 2. Uitrijping van IgE⁺-B-geheugencellen en plasmacellen. Lokale reacties op antigeen (Ag) zonder T-celhelp leiden tot de vorming van CD27-B-geheugencellen (Bg) en plasmacellen (PC). Daarnaast kunnen IgE⁺-B-geheugencellen en IgE⁺-plasmacellen in een kiemcentrumreactie differentiëren vanuit B-cellen of via een IgG⁺-B-geheugencel. In beide typen reacties worden somatische hypermutaties (SHM) gevormd in de Ig-variabele domeinen en vindt Ig-klasseswitchrecombinatie (CSR) naar IgE plaats.

Waarom de ene persoon na blootstelling aan een allergeen wél specifiek IgE aanmaakt en de andere persoon niet, is nog steeds niet helemaal duidelijk. Hier lijkt genetische predispositie een rol in te spelen en een verstoorde balans tussen Th1- en Th2-cellen, waardoor B-cellen meer gestimuleerd worden om te differentiëren naar IgE⁺-B-cellen.⁵ Door IgE⁺-B-cellen te bestuderen en te onderzoeken hoe deze cellen ontstaan bij gezonde mensen en mensen met een allergie, kan men nagaan welke processen hierin een rol spelen en welke processen verstoord zijn bij personen met een allergie.

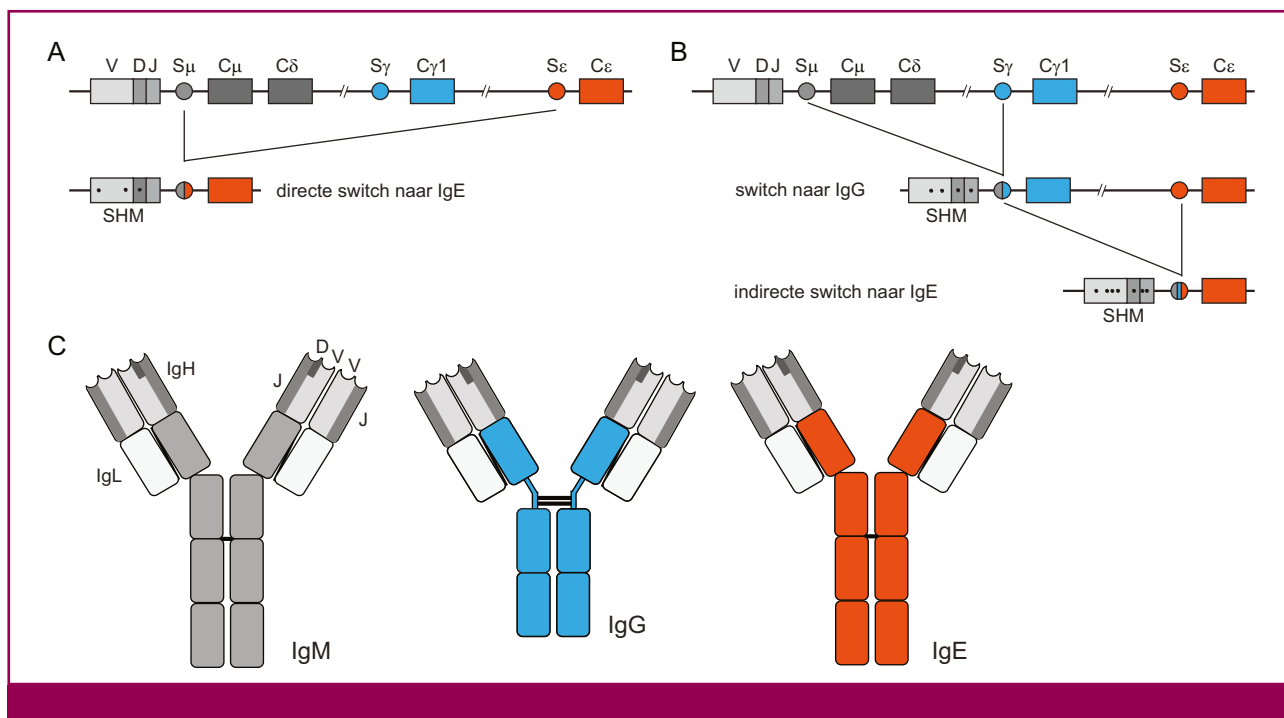
B-celontwikkeling

B-cellen worden continu aangemaakt in het beenmerg. Tijdens deze ontwikkeling staat de totstandkoming van een functionele BCR centraal. Deze membraangebonden variant van een antistof wordt niet direct gecodeerd door één functioneel gen. De Ig-zware- en Ig-lichteketen bevatten meerdere V-, D- en J-elementen die door middel van V(D)J-recombinatie op DNA-niveau aan elkaar gekoppeld worden om een functioneel eerste coderend exon te vormen. Dit gevormde exon codeert

voor het variabele domein met als resultaat dat elke B-cel een antigeenreceptor verkrijgt met een unieke specificiteit, en de totale B-cel populatie in staat is een zeer grote verscheidenheid aan antigenen te herkennen.

Als een B-cel in de periferie een antigeen herkent, kan deze met de juiste costimulatie van Th-cellen een kiemcentrumreactie in de lymfeklieren ondergaan. In een dergelijke reactie ondergaat de B-cel meerdere celdelingen (*figuur 2*). Tijdens deze celdelingen worden er met hoge frequentie willekeurige mutaties gevormd in de variabele exonen van de Ig-zware- en Ig-lichteketen, zogeheten somatische hypermutaties (SHM's). In combinatie met selectie voor antigeenbinding resulteert dit in affiniteitsmaturing: een populatie B-cellen wordt gegenereerd met een hoge affiniteit voor het antigeen.

Ook de constante regio van de Ig-zware keten kan veranderingen ondergaan, en een isotypeswitch ondergaan van het IgM-isotype naar IgA, IgG of IgE. Door middel van zogeheten klasseswitchrecombinatie (CSR) wordt op DNA-niveau het IgM-coderende deel verwijderd en een van de andere constante regio's direct achter het V(D)J-exon geplaatst (*figuur 3*). Dit proces heeft zo-



Figuur 3. Classeswitchrecombinatie naar IgE. De vorming van een IgE⁺-B-cel is het gevolg van veranderingen in het DNA van het Ig-zwareketenlocus. **(A)**. Directe switch van IgM naar IgE door DNA-recombinatie tussen switch(S)_μ en S_ε. Het variabele domein, gecodeerd door het gerecombineerde VDJ-exon, wordt dan direct voor de IgE-coderende exonen geplaatst. **(B)**. Indirecte IgE-switch via IgG1. Elke switch is geassocieerd met somatische hypermutaties (SHM) in het VDJ-exon. **(C)**. Schematische weergave van IgM-, IgG- en IgE-moleculen met weergave van de V-, D- en J-elementen in het variabele domein. IgH = Ig-zware keten; IgL = Ig-lichte keten.

doende geen invloed op het variabele domein waarmee het antigeen herkend wordt. Het isotype is leidend voor de afweerreactie, aangezien de constante domeinen zorgen voor binding aan receptoren en daardoor verschillende mediators activeren. Het immuunsysteem kan hiermee de afweerreactie sturen.

Ten slotte kunnen B-cellen uitrijpen in plasmacellen, welke oplosbare varianten van de BCR uitscheidt als vrije immunoglobulinen, of in geheugencellen, welke bij hernieuwde blootstelling aan hetzelfde antigeen een snellere en heftigere immunoreactie oproepen. Hierop berust het geheugenprincipe van het adaptieve immuunsysteem.

IgE⁺-B-geheugencellen zijn moeilijk te detecteren

Geheugencellen van de verschillende B-celisotypes zijn uitvoerig bestudeerd en daarbij is hun differentiatie in kaart gebracht.⁶ Over IgE⁺-B-geheugencellen is veel minder bekend, omdat ze moeilijk te detecteren zijn.⁴ De drie voornaamste redenen hiervoor zijn:

1. De veronderstelde lage aantallen van IgE⁺-B-cellen; analoog aan serum-IgE-waarden wordt verondersteld dat er aanzienlijk minder IgE⁺-B-cellen zijn dan andere B-geheugencellen.⁷

2. De lage membraanexpressie van IgE; suboptimale polyadenylatiesignalen distaal van de exonen coderend voor het cytoplasmatische gedeelte van IgE zorgen voor instabiel mRNA en daardoor een verlaagde membraanexpressie van IgE.⁸
3. Fout-positieve detectie van IgE⁺-B-cellen; door binding van IgE aan de laagaffiene receptor voor IgE (FcεRII) op naïeve B-cellen kunnen deze ten onrechte worden waargenomen als IgE-producerende B-cellen.⁹

Wat is er bekend over IgE⁺-B-cel-differentiatie?

Om de technische beperkingen te overkomen zijn specifieke muismodellen ontworpen die detectie van IgE-transcriptie dan wel IgE-membraanexpressie (beter) mogelijk maken.¹⁰⁻¹² Daarnaast zijn er ook strategieën om IgE-FcεRII-complexen te dissociëren met een korte incubatie van cellen in koud zuur,¹³ of IgE intracellulair te detecteren.¹⁴

Met deze modellen is aangetoond dat IgE⁺-B-cellen zowel direct kunnen uitrijpen uit naïeve IgM⁺-B-cellen als uit IgG⁺-B-geheugencellen (figuur 2). Bij directe differentiatie vindt directe CSR plaats van IgM naar IgE (figuur 3). Bij indirecte differentiatie vindt er eerst CSR

plaats van C μ naar bijvoorbeeld C γ 1 (IgG1) en pas in een secundaire afweerreactie switcht deze cel van IgG1 naar IgE. In welke mate directe dan wel indirecte differentiatie bijdraagt aan IgE⁺-B-celontwikkeling, is onderhevig aan discussie.

In het meest gangbare model is directe CSR naar IgE voornamelijk verantwoordelijk voor de productie van kortlevende IgE⁺-plasmacellen met een lage affiniteit.¹⁵ Indirecte CSR via IgG1⁺-B-cellen daarentegen, leidt tot de productie van IgE met een hoge affiniteit. De fase van IgG1⁺-B-celdifferentiatie is hierbij belangrijk voor de affiniteitsmaturatie.¹⁶ In beide gevallen is er een sterke predispositie voor uitrijping naar plasmacellen en worden er niet of nauwelijks IgE⁺-B-geheugencellen gevormd.¹² Dit is mogelijk het gevolg van een verstoorde BCR-functie, waardoor IgE⁺-B-cellen ongeschikt zijn om een conventionele kiemcelreactie te ondergaan.¹¹ IgE-geheugenfunctie lijkt dan ook voornamelijk aanwezig te zijn in de vorm van IgG1⁺-B-cellen, die vervolgens in een secundaire reactie snel kunnen uitrijpen naar IgE⁺-plasmacellen.¹⁶

Talay et al. toonden echter recent aan dat B-cellen in een kiemcentrumreactie zich direct kunnen ontwikkelen in IgE⁺-plasmacellen en in IgE⁺-geheugencellen.¹⁷ IgE⁺-geheugencellen kunnen daarnaast onafhankelijk van een kiemcentrumreactie differentiëren in IgE⁺-plasmacellen. In deze studies werd gebruikgemaakt van een artificieel muismodel waarin membraanexpressie van IgE verhoogd was.¹⁸ Wesemann et al. zien ook meer bewijs voor een directe CSR naar IgE, maar dan voornamelijk vanuit immature B-cellen.¹⁴ Deze cellen onderdrukken selectief het programma voor IgG1-differentiatie wat leidt tot een versterkte differentiatie naar IgE. Dit zou ook verklaren dat verhoogde serum-IgE-waarden vaker gevonden worden bij kinderen.

Tekortkomingen van deze studies zijn dat bij alle gebruik is gemaakt van andere muismodellen om IgE beter te kunnen detecteren; daarnaast zijn de gebruikte muizen vaak blootgesteld aan sensibilisatieschema's om allergie te induceren. In hoeverre de verschillende modellen bijdragen aan de verschillende uitkomsten en in hoeverre dit te vertalen is naar de mens, blijft daardoor moeilijk te concluderen.

IgE⁺-B-cellen in de mens

Slechts in enkele studies is getracht IgE⁺-B-cellen direct aan te tonen in de mens. In 1995 werden met behulp van flowcytometrie IgE⁺-cellen waargenomen in perifere bloed, maar gezien de afwezigheid van typische B-celmarkers zijn dit waarschijnlijk basofielen.¹⁹ In recentere studies zijn lage frequenties IgE⁺-B-cellen waarge-

nomen (1-5 per 1000 B-cellen).^{3,20} Waar Dullaers et al. geen gedetailleerd fenotype van deze cellen hebben bepaald,³ is het Berkowska et al. gelukt om met een stapsgewijze flowcytometrische strategie IgE⁺-plasmacellen en twee populaties van IgE⁺-B-geheugencellen te identificeren.²⁰ Immunofenotypisch verschilden de IgE⁺-B-geheugencelpopulaties door expressie van het membraanmolecuul CD27. Bij nader onderzoek bleken de CD27-IgE⁺-B-geheugencellen te ontstaan buiten een kiemcentrumreactie, onafhankelijk van T-celhelp en zeer waarschijnlijk in lokaal mucosaal weefsel. Deze cellen hadden relatief weinig celdelingen ondergaan, hadden een lagere frequentie van somatische hypermutatie en hadden vaker directe CSR ondergaan (*figuur 2*). CD27⁺IgE⁺-B-geheugencellen hadden zich daarentegen vaker gedeeld, hadden een hogere frequentie van somatische hypermutatie en waren vaker ontstaan door middel van indirecte CSR via IgG. Deze cellen lijken daarmee te differentiëren via een traditionele kiemcentrumreactie. Zowel bij de muis als bij de mens lijken er dus directe en indirecte differentiatiemechanismen voor IgE⁺-B-cellen te zijn. Echter, Berkowska et al. laten voor het eerst zien dat er naast IgE⁺-plasmacellen, ook IgE⁺-B-geheugencellen worden gevormd.

Bij onderzoek naar de frequentie van de IgE⁺-B-cellen bij gezonde mensen en mensen met atopische dermatitis, bleek dat de aantallen van CD27-IgE⁺-B-geheugencellen hoger waren bij patiënten met atopische dermatitis. Mogelijk is een lokale differentiatie van IgE⁺-B-cellen dan ook belangrijk voor het ontstaan van allergeen-specifiek IgE en het induceren van de allergische reactie.

IgE⁺-B-celdifferentiatie in lokaal weefsel

Perifere B-celdifferentiatie vindt normaal gesproken plaats in secundaire lymfoïde organen. Verscheidene studies hebben echter aangetoond dat lokaal neusslijmvliesweefsel bij patiënten met allergische rinitis en bronchiaal weefsel bij patiënten met allergisch astma kenmerken vertonen van lokale differentiatie van IgE⁺-B-cellen.²¹⁻²⁵ In het weefsel werd expressie van activatie-induced cytidine deaminase (AID) gezien, belangrijk voor CSR en somatische hypermutatie. Ook werden IgE-transcripten en S ϵ -S μ - en S ϵ -S γ -switchcirkels waargenomen, een teken van directe en indirecte CSR naar IgE. Deze data ondersteunen het model van Berkowska et al. waarbij een lokale differentiatie van IgE⁺-B-cellen centraal staat in het ontstaan van de allergie. Het is nog onbekend welke cellen in het weefsel bijdragen aan de lokale differentiatie van IgE⁺-B-cellen.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. IgE⁺-B-geheugencellen en IgE⁺-plasmacellen kunnen worden gedetecteerd in perifereer humaan bloed.
2. Patiënten met atopische dermatitis hebben verhoogde aantallen van IgE⁺-B-geheugencellen welke zijn ontstaan via differentiatie in lokaal (mucosaal) weefsel.
3. Het effect van immunotherapie en anti-IgE-antilichamentherapie op IgE⁺-B-geheugencellen en IgE⁺-plasmacellen is veelal nog onduidelijk, maar dit zijn interessante strategieën om desensitisatie te bewerkstelligen.

IgE⁺-B-cellen als doelwit van therapie

In hoeverre IgE⁺-B-geheugencellen daadwerkelijk een geheugenfunctie hebben en daarmee de allergie in stand houden, is niet helemaal duidelijk, maar in vitro kunnen humane IgE⁺-B-geheugencellen gestimuleerd worden om te differentiëren in IgE⁺-plasmacellen.²⁰ Gezien de functie van B-geheugencellen in het algemeen, waarop ook de werking van vaccinaties berust, is het aannemelijk dat IgE⁺-B-geheugencellen een drijvende kracht zijn achter de blijvende sensibilisatie van patiënten met een allergie. Om desensitisatie, en mogelijk zelfs genezing te bewerkstelligen is het dan ook belangrijk om therapieën te ontwikkelen die gericht zijn tegen deze IgE⁺-B-geheugencellen.

Recent is een anti-IgE-antistof ontworpen (quilizumab) die specifiek gericht is tegen humaan membraan-IgE, zoals dat op IgE-producerende B-cellen voorkomt: B-geheugencellen, en in mindere mate plasmacellen. In een muismodel waarin het epitoom van humaan IgE is ingebouwd in muis-IgE, kon worden aangetoond dat door dit anti-IgE-antistof niet alleen serum-IgE wordt verlaagd, maar dat ook aantallen van IgE producerende B-cellen verminderen, mogelijk door het induceren van apoptose.¹⁰ In welke mate ook omalizumab, primair gericht tegen het wegvangen van vrij IgE in het serum, bijdraagt aan een reductie van IgE⁺-B-geheugencellen, is nog niet onderzocht. Omalizumab kan wel degelijk membraangebonden IgE herkennen, dus het is aannemelijk dat bij voldoende hoge dosering IgE⁺-B-cellen kunnen worden aangepakt.²⁶

Immunotherapie kan allergische klachten ook langdurig onderdrukken. Verscheidene werkingsmechanismen zijn hiervoor verantwoordelijk, met een centrale rol voor een verhoogde productie van IL-10 en TGF- β .^{27,28} Als resultaat hiervan is onder andere ook een daling van allergeenspecifiek IgE beschreven, maar ook hier is het effect op IgE⁺-B-geheugencellen en IgE⁺-plasmacellen niet onderzocht.

Conclusie

Recente studies hebben geleid tot nieuwe inzichten in IgE⁺-B-cellen. Zowel bij de muis als bij de mens lijken deze cellen te kunnen ontstaan door directe uitrijping vanuit naïeve B-cellen, of door indirecte differentiatie via IgG⁺-B-cellen. Ondanks de zeer lage aantallen zijn IgE⁺-B-geheugencellen en IgE⁺-plasmacellen waar te nemen in humaan perifereer bloed. De directe uitrijping van IgE⁺-B-geheugencellen lijkt vooral plaats te vinden in lokaal mucosaal weefsel zonder T-celhelp, terwijl in lymfeklieren IgE⁺-B-cellen veelal uitrijpen vanuit IgG⁺-B-cellen. Patiënten met atopische dermatitis hebben meer IgE⁺-B-geheugencellen die zijn uitgerijpt in lokaal (mucosaal) weefsel met abnormaal hoge aantallen somatische hypermutatie, passend bij een chronische afweerreactie.

Het effect van huidige therapieën gericht tegen IgE-productie op de aantallen IgE⁺-B-geheugencellen en IgE⁺-plasmacellen is veelal onbekend. Mogelijk kan een voldoende hoge dosering van anti-IgE-antistoffen zorgen voor een directe afname van IgE⁺-B-cellen, resulterend in desensitisatie en een langdurige afname van de productie van allergeenspecifiek IgE. Afhankelijk van opgetreden weefselschade door chronische inflammatie kan dit bijdragen aan een aanzienlijke klachtenvermindering voor de patiënt.

Referenties

1. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, et al. *The WAO White Book on Allergy (Update 2013)*. WAO Journal 2013.
2. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. *Allergen immunotherapy for asthma*. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4):CD001186.
3. Dullaers M, De Bruyne R, Ramadani F, et al. *The who, where, and when of IgE in allergic airway disease*. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:635-45.
4. Davies JM, Platts-Mills TA, Aalberse RC. *The enigma of IgE+ B-cell memory in human subjects*. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:972-6.

5. Grotenboer NS, Ketelaar ME, Koppelman GH, et al. Decoding asthma: translating genetic variation in *IL33* and *IL1RL1* into disease pathophysiology. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:856-65.
6. Berkowska MA, Driessen GJ, Bikos V, et al. Human memory B cells originate from three distinct germinal center-dependent and -independent maturation pathways. *Blood* 2011;118:2150-8.
7. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 Suppl 2):S73-80.
8. Karnowski A, Achatz-Straussberger G, Klockenbusch C, et al. Inefficient processing of mRNA for the membrane form of IgE is a genetic mechanism to limit recruitment of IgE-secreting cells. *Eur J Immunol* 2006;36:1917-25.
9. Acharya M, Borland G, Edkins AL, et al. *CD23/FcepsilonRIII*: molecular multi-tasking. *Clin Exp Immunol* 2010;162:12-23.
10. Brightbill HD, Jeet S, Lin Z, et al. Antibodies specific for a segment of human membrane IgE deplete IgE-producing B cells in humanized mice. *J Clin Invest* 2010;120:2218-29.
11. He JS, Meyer-Hermann M, Xiangying D, et al. The distinctive germinal center phase of IgE+ B lymphocytes limits their contribution to the classical memory response. *J Exp Med* 2013;210:2755-71.
12. Yang Z, Sullivan BM, Allen CD. Fluorescent in vivo detection reveals that IgE(+) B cells are restrained by an intrinsic cell fate predisposition. *Immunity* 2012;36:857-72.
13. Kumagai K, Abo T, Sekizawa T, et al. Studies of surface immunoglobulins on human B lymphocytes. I. Dissociation of cell-bound immunoglobulins with acid pH or at 37 degrees C. *J Immunol* 1975;115:982-7.
14. Wesemann DR, Magee JM, Boboila C, et al. Immature B cells preferentially switch to IgE with increased direct Smu to Sepsilon recombination. *J Exp Med* 2011;208:2733-46.
15. Erazo A, Kutchukhidze N, Leung M, et al. Unique maturation program of the IgE response in vivo. *Immunity* 2007;26:191-203.
16. Xiong H, Dolpady J, Wabl M, et al. Sequential class switching is required for the generation of high affinity IgE antibodies. *J Exp Med* 2012;209:353-64.
17. Talay O, Yan D, Brightbill HD, et al. IgE(+) memory B cells and plasma cells generated through a germinal-center pathway. *Nat Immunol* 2012;13:396-404.
18. Lafaille JJ, Xiong H, Curotto de Lafaille MA. On the differentiation of mouse IgE(+) cells. *Nat Immunol* 2012;13:623; author reply 623-4.
19. Donohoe PJ, Heddle RJ, Sykes PJ, et al. IgE+ cells in the peripheral blood of atopic, nonatopic, and bee venom-hypersensitive individuals exhibit the phenotype of highly differentiated B cells. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:587-96.
20. Berkowska MA, Heeringa JJ, Hajdarbegovic E, et al. Human IgE(+) B cells are derived from T cell-dependent and T cell-independent pathways. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:688-97 e686.
21. Cameron L, Gounni AS, Frenkiel S, et al. S epsilon S mu and S epsilon S gamma switch circles in human nasal mucosa following ex vivo allergen challenge: evidence for direct as well as sequential class switch recombination. *J Immunol* 2003;171:3816-22.
22. Coker HA, Durham SR, Gould HJ. Local somatic hypermutation and class switch recombination in the nasal mucosa of allergic rhinitis patients. *J Immunol* 2003;171:5602-10.
23. Takhar P, Smurthwaite L, Coker HA, et al. Allergen drives class switching to IgE in the nasal mucosa in allergic rhinitis. *J Immunol* 2005;174:5024-32.
24. Takhar P, Corrigan CJ, Smurthwaite L, et al. Class switch recombination to IgE in the bronchial mucosa of atopic and nonatopic patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:213-8.
25. Gevaert P, Nouri-Aria KT, Wu H, et al. Local receptor revision and class switching to IgE in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy* 2013;68:55-63.
26. Lowe PJ, Renard D. Omalizumab decreases IgE production in patients with allergic (IgE-mediated) asthma; PKPD analysis of a biomarker, total IgE. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:306-20.
27. Vissers JL, Esch BC van, Hofman GA, et al. Allergen immunotherapy induces a suppressive memory response mediated by IL-10 in a mouse asthma model. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1204-10.
28. James LK, Durham SR. Update on mechanisms of allergen injection immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1074-88.