

## Intraveneus gammaglobuline onderdrukt ontstekingsreacties via een nieuwe Th2-route

**Bron:** Anthony RM, Kobayashi T, Wermeling F, Ravetch JV. Intravenous gammaglobulin suppresses inflammation through a novel TH2 pathway. *Nature* 2011;475(7354):110-3.

**Auteur:** dhr. dr. E.F. Knol, medisch bioloog/immunoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht

(*Ned Tijdschr Allergie & Astma* 2011;3:107-8)

### Inleiding

Intraveneus immunoglobuline (IVIG) wordt reeds lange tijd gebruikt om ontstekingsreacties, vooral bij auto-immuunziekten, te onderdrukken. In de afgelopen jaren zijn verschillende werkingsmechanismen gepostuleerd voor IVIG. Echter geen van deze verklaringen is geaccepteerd. In een publicatie in *Nature* beschrijft de groep van Ravetch uit New York een werkingsmechanisme van IVIG dat via verschillende stappen leidt tot inductie van een nieuw Th2-immunoregulatiepad en uiteindelijk tot verhoogde inductie van remmende Fc-receptoren.

Voorgaand onderzoek heeft laten zien dat de ontstekingsremmende activiteit van IVIG T-celonaafhankelijk is. Tevens is gevonden dat slechts een klein deel van het IVIG-preparaat de ontstekingsremmende werking bezit. Dit bleek een klein deel van de aanwezige IgG te zijn met specifieke suikerresiduen, namelijk glycaan met een zogeheten  $\alpha 2,6$  sialic acid (NL). Deze glycanen binden specifiek aan de 'dendritic-cell specific ICAM-3 grabbing non-integrin' (DC-SIGN; CD209) een in Nederland veel beschreven receptor.

### Studieopzet

Deze studie heeft de werking van IVIG in diverse muizenmodellen onderzocht. Een van de problemen hierbij was dat de expressie van DC-SIGN op veel meer celtypen voorkomt bij de mens dan bij de muis. Hiertoe is de humane DC-SIGN tot specifieke expressie gebracht bij de muis resulterend in expressie in dendritische cellen, macrofagen en monocytten in zowel bloed als ook beenmerg en milt. Door middel van een speciaal serum (K/BxN) werd vervolgens in de muizen een systemische artritisrespons geïnduceerd. De potentie van IVIG om deze artritisreactie te remmen werd vervolgens bepaald onder selectieve immunologische condities.

### Resultaten

De artritisscores werden sterk geremd door IVIG-toediening. Wanneer de expressie van DC-SIGN werd geblokkeerd, had IVIG geen effect meer. Een voor de hand liggend cytokine voor de ontstekingsremmende activiteit door de DC-SIGN-dragende cellen is IL-10. Echter IL-10-knock-outmuizen hadden na IVIG nog steeds een anti-inflammatoir effect. Daarentegen waren IL-4-knock-outmuizen ongevoelig geworden voor het IVIG-effect. Omdat al eerder was gebleken dat het effect van IVIG T-celonaafhankelijk was, moest worden gezocht naar een andere cellulaire bron, zoals mestcellen, eosinofiele granulocyten of basofiele granulocyten. Uit experimenten waarbij deze celtypen selectief werden gedepleteerd bleken de basofiele granulocyten essentieel voor het IVIG-geïnduceerde anti-inflammatoire effect. De basofielen werden tot IL-4-productie geïnduceerd door IL-33 afkomstig uit de DC-SIGN-dragende cellen. Het IVIG-geïnduceerde effect kon worden nagebootst door bij een muis IL-33-gestimuleerde basofielen in te spuiten. Het uiteindelijke ontstekingsremmende effect bleek de inductie van de inhibitorische IgG-receptor Fc $\gamma$ RIIB op effectorcellen, zoals macrofagen. Samenvattend verloopt de ontstekingsremmende werking van IVIG via de volgende stappen: IVIG => binding aan DC-SIGN => productie van IL-33 => productie van IL-4 door basofielen => expressieremmende Fc $\gamma$ RIIB-receptor op effectorcellen.

### Conclusie

In het beschreven artikel wordt een belangrijk inzicht beschreven in de werking van IVIG. Het is duidelijk dat verschillende sequentiële innate immunologieprocessen onderliggend zijn aan de remmende werking van IVIG. Dit verbeterd inzicht in het werkingsmechanisme van IVIG kan leiden tot een verbeterde toepassing van IVIG.

## Commentaar

Alhoewel dit artikel veel inzicht geeft, zijn er toch een paar punten van kritiek te maken. Deze hebben alle betrekking op de extrapolatie van resultaten in muismodellen naar de mens. Juist in de gebruikte modellen zijn daar veel vraagtekens. Zo kunnen veel van de veelbelovende resultaten met de basofiele granulocyten op TH2-modulatie uit muizenmodellen

niet of slecht worden geëxtrapoleerd naar de mens. Tevens is IL-33 veel potenter voor basofiele granulocyten van muizen dan op de basofielen van de mens. Als laatste is er een groot verschil in de expressie en functie van de verschillende Fc-receptoren. Het moge duidelijk zijn dat er grote behoefte is aan het reproduceren van deze gegevens bij de mens.