

Functionele rol van IgE-antistoffen specifiek voor gecitrullineerde eiwitten in reumatoïde artritis

Bron: Schuerwegh AJM, Ioan-Facsinay A, Dorjée AL, Roos J, Bajema IM, Van der Voort EI, et al, Toes REM. Evidence for a functional role of IgE anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:2586-91.

Auteur: E.F. Knol

(Ned Tijdschr Allergie & Astma 2010;2:118-9)

Inleiding

Al lange tijd suggereren verschillende studies en proefdieronderzoeken, maar ook analyses van humane aangedane weefsels, een rol van mestcellen in reumatoïde artritis (RA). Zowel producten afkomstig uit mestcellen, als lokaal geactiveerde mestcellen zijn hierbij beschreven. Bij RA-patiënten blijkt de aanwezigheid van antistoffen tegen gecitrullineerde eiwitten specifiek voor RA, geassocieerd met de ontwikkeling van RA en gecorreleerd met de ernst van de gewrichtsschade. De gecitrullineerde eiwitten ontstaan door enzymgedeelde posttranslationale verandering van arginine in citrulline. In muizenmodellen is er een directe link tussen de antistoffen tegen de gecitrullineerde eiwitten 'anti-citrullinated protein antibodies', ACPA- en RA-pathogenese. Bij de mens is er echter nog veel onduidelijkheid over de functionele link tussen ACPA en RA. In de huidige studie werd onderzocht in hoeverre bij RA-patiënten IgE-antistoffen specifiek tegen ACPA een rol zouden kunnen spelen in RA.

Opzet studie

In de studie van Schuerwegh et al is de aanwezigheid van IgE-antistoffen bij RA-patiënten bepaald. Op basis van de aanwezigheid van IgE-antistoffen werden de RA-patiënten in 2 groepen verdeeld. De functionaliteit van de IgE-antistoffen werd aangetoond door activering van autologe basofiele granulocyten met gecitrullineerde eiwitten, evenals na beladen van rat basofiele leukemie (RBL)-cellen (een mucosale mestcellijn). Vervolgens werden in het synovium de mestcellen onderzocht op expressie van IgE, maar ook op de activeringsstaat en werd in het synovium de concentratie celvrij histamine bepaald.

Resultaten studie

In het serum van ongeveer de helft van de RA-patiënten waren IgE-antistoffen tegen gecitrullineerde eiwitten aantoonbaar. Deze IgE-antistoffen waren niet aanwezig in het serum van gezonde controles. Dat cross-linking van de ACPA-specifieke IgE-antistoffen met het antigeen kon plaatsvinden, werd aangetoond met de basofiel-activeringstest. Hierbij bleken alleen de basofielen in het bloed van de RA-patiënten bij wie vooraf de ACPA-antistoffen werden aangetoond, te degranuleren na activering met verschillende soorten gecitrullineerde eiwitten. De respons kon worden geremd na elutie van de IgE-antistoffen op het plasmamembraan van de basofielen met melkzuur. De IgE-antistoffen in het serum van de patiënten konden worden geladen op RBL-cellen die waren getransfected met de humane IgE-receptor. Hierna resulteerde de stimulatie van deze RBL-cellen met ACPA in degranulatie.

Deze min of meer ex-vivobepalingen werden vervolgd met analyse van de aangedane gewrichten bij RA-patiënten. Hieruit bleek dat de mestcellen in het synovium van de RA-patiënten met ACPA-specifieke IgE-antistoffen meer IgE op hun plasmamembraan dragen. Tevens werd in deze groep een toegenomen concentratie van celvrij histamine gevonden. Dit laatste was indicatief dat de mestcellen lokaal waren geactiveerd. Inderdaad bleek niet alleen dat, toen de mestcellen in het synovium werden onderzocht, er meer mestcellen aantoonbaar waren bij de IgE- + ACPA RA-patiënten, maar ook dat er een toename van geactiveerde mestcellen was in het synovium van deze patiënten. Dit suggereert dat in de aangedane gewrichten van RA-patiënten met IgE-antistoffen specifiek tegen ACPA, lokaal de mestcellen worden gestimuleerd.

Conclusie

In deze studie wordt gedemonstreerd dat een subgroep van RA-patiënten functionele IgE-antistoffen bezit, die gericht zijn tegen gecitrullineerde eiwitten. Hoewel de relaties tussen deze specifieke IgE-antistoffen en RA sterk lijken, is er nog geen bewijs voor de pathologische rol van deze IgE-antistoffen. Hier kunnen interventiestudies uitsluitend bieden.

Commentaar

Het is een opmerkelijke bevinding dat in een immunologisch Th17-gedreven ziekte nu een rol lijkt te bestaan voor IgE-antistoffen en mestcelactieve

ring. Een soortgelijke bevinding is niet geheel nieuw: IgE-antistoffen tegen hemidesmosomen in bulleuze pemfigus zijn al eerder beschreven.

Er zijn nog verdere vragen over deze IgE-antistoffen en antigeeninteracties. Zo is voor de basofiel activering 10 µg/ml antigeen nodig, terwijl normaliter, voor allergenen zoals pinda of huisstofmijt, concentraties van 1 ng/ml voldoende zijn. Het is niet helder of dit iets zegt over de affiniteit van het specifieke IgE voor ACPA, de kwaliteit van het antigeen of de aanwezigheid van blokkerende/remmende antistoffen. Voor verder bewijs voor de rol van het ACPA-specifieke IgE in RA zal het gebruik van anti-IgE verder inzicht geven.