

## Het immuunsysteem in balans: inhibitoire immuunreceptoren in de klinische praktijk

Balancing the immune system: inhibitory receptors in clinical practice

L.L. van den Hoogen<sup>1</sup>, dr. L. Meyaard<sup>2</sup>

### Samenvatting

Inhibitoire receptoren op immuuncellen remmen en reguleren de immuunrespons. De meeste inhibitoire receptoren bevatten een 'tyrosine-based inhibitory motif' (ITIM), dat via de rekrutering van fosfatasen in staat is een cellulaire respons af te remmen. Het belang van inhibitoire receptoren voor een adequaat immuunsysteem blijkt uit dierproeven waarin deze receptoren worden uitgeschakeld. Dergelijke dieren ontwikkelen heftiger verlopende infecties en zijn gevoeliger voor de inductie van auto-immuniteit. Bij mensen zijn polymorfismen in enkele genen die coderen voor inhibitoire receptoren geassocieerd met het ontstaan van auto-immuunziekten en astma. Door blokkade van een inhibitoire receptor wordt een immuunrespons bevorderd; van dit principe wordt al gebruikgemaakt bij de behandeling van maligniteiten. De diverse inhibitoire receptoren worden tot expressie gebracht op verschillende immuuncellen, waaronder mestcellen. Medicijnen die inhibitoire receptoren stimuleren, zouden in de toekomst kunnen worden gebruikt als gerichte immunosuppressiva bij de behandeling van verschillende ziekten zoals auto-immuunziekten, allergieën en astma.

(Ned Tijdschr Allergie & Astma 2014;14:136-42)

### Summary

Various inhibitory receptors are expressed on immune cells and capable of downregulating an immune response. Most inhibitory receptors signal through the activation of immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motifs (ITIM), which recruit intracellular phosphatases which dephosphorylate activated signaling pathways. Inhibitory receptor knock-out mice usually display a more severe clinical phenotype when infected with pathogens and are more prone to developing autoimmune diseases. Polymorphisms in some inhibitory receptor genes are associated with the development of auto-immune diseases and allergic asthma. Currently, blocking of inhibitory receptors or their ligands leading to an increased immune response is already used therapeutically in the treatment of malignancies. Various immune cells like mast cells express different inhibitory receptors which can downregulate its activation and therefore form an interesting target for immunosuppressive therapy in the future.

<sup>1</sup>L.L. van den Hoogen, arts-onderzoeker, afdeling Reumatologie en klinische immunologie & Laboratorium voor translationele immunologie, afdeling Immunologie, UMC Utrecht, <sup>2</sup>prof. dr. L. Meyaard, Laboratorium voor translationele immunologie, afdeling Immunologie, UMC Utrecht.

Correspondentie graag richten aan: mw. prof. dr. L. Meyaard, Laboratorium voor translationele immunologie, afdeling Immunologie, UMC Utrecht, Lundlaan 6, kamer KC02.085.2, 3584 EA Utrecht, e-mailadres: l.meygaard@umcutrecht.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** abatacept, allergie, astma, auto-immuunziekten, CTLA-4, immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif, inhibitoire receptor, ipilimumab, ITIM, lambrolizumab, maligniteiten, nivolumab, PD-1

**Keywords:** abatacept, allergy, asthma, auto-immune diseases, CTLA-4, immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif, inhibitory receptor, ipilimumab, ITIM, lambrolizumab, malignancies, nivolumab, PD-1

Ontvangen 15 november 2013, geaccepteerd 26 mei 2014.

## Inleiding

Cellen van het immuunsysteem bevatten verschillende receptoren waarmee een immuunrespons kan worden geïnitieerd. Voorbeelden van dergelijke receptoren zijn 'pattern recognition receptors' (PRR's) zoals toll-like-receptoren, maar ook de T- en B-celreceptoren. Al deze receptoren zijn gericht op de herkenning van pathogenen of beschadigd weefsel. Deze herkenning leidt tot activering van de cel door bijvoorbeeld verschillende cytokinen te produceren of tot effectorfuncties zoals cytotoxiciteit.

Cellen van het immuunsysteem bevatten echter ook verschillende inhibitoire immuunreceptoren (in het vervolg inhibitoire receptoren) die een belangrijke rol spelen in de regulatie en de remming van de immuunrespons. Veertig jaar geleden bleek al dat de Fc-staarten van antilichamen naast activerende ook inhiberende signalen kunnen afgeven aan B-cellen<sup>1</sup>, via de toen nog onbekende inhibitoire receptor FcγRIIB. Natural killer- of NK-cellen bleken inhibitoire signalen te ontvangen van MHC-I-moleculen op andere cellen.<sup>2</sup>

Verscheidene inhibitoire receptoren op NK-cellen en andere immuuncellen, waaronder de eerder genoemde FcγRIIB zijn daarna gekarakteriseerd en beschreven.<sup>3,4</sup> Elke inhibitoire receptor heeft een ander ligand. Binding van het ligand aan de inhibitoire receptor zal leiden tot een remmend signaal aan de cel. Dergelijke liganden kunnen zich op het oppervlak van (andere) cellen bevinden, maar ook in het bloed of de extracellulaire matrix voorkomen.

## Inhibitoire receptoren: van herkenning naar remming

Na binding van het ligand vindt signaaltransductie plaats via het cytoplasmatische gedeelte van de receptor. In het algemeen worden intracellulaire enzymen door kinasegemedieerde fosforylering geactiveerd, en geïnactiverd door fosfatasegemedieerde defosforylering. De meeste inhibitoire receptoren bevatten in het cytoplasmatische deel van hun receptor één of meerdere aan een vaste aminozuursequentie te herkennen 'immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif' (ITIM), in tegenstelling tot activerende receptoren met 'immunoreceptor tyrosine-based activation motif' (ITAM). Wanneer het ligand wordt herkend door de inhibitoire receptor, vindt na clustering van de receptoren, fosforylering van deze ITIM plaats door Src-family-kinases. Dit leidt ertoe dat tyrosinefosfatasen SHP-1 en SHP-2 en de inositolfosfatase SHIP worden gerekruteerd. Deze fosfatasen kunnen andere al gefosforyleerde en daarmee geactiveerde moleculen defosforyleren. Dit leidt tot een rem op de

geactiveerde cel (*Figuur 1*).<sup>5,6</sup> Hoewel de meerderheid van de inhibitoire receptoren één of meerdere ITIM's bevat, hebben niet alle inhibitoire receptoren een ITIM in hun cytoplasmatische gedeelte. Een voorbeeld van zo'n inhibitoire receptor zonder ITIM is CTLA-4. CTLA-4 gaat de competitie aan met CD28, welke beide tot expressie komen op T-helpercellen, om te binden aan de costimulatoire moleculen CD80/86 op antigeenpresenterende cellen (APC's). Als CD28 bindt aan de costimulatoire moleculen van APC, dan wordt de T-cel geactiveerd, terwijl als CTLA-4 bindt aan de costimulatoire moleculen, dan wordt de T-cel geremd. CTLA-4 is dus in staat de binding tussen CD28 en de costimulatoire moleculen te voorkomen en een remmend signaal af te geven aan de cel.<sup>6</sup> Van deze remmende capaciteit van CTLA-4 wordt therapeutisch gebruikgemaakt, wat later wordt besproken.

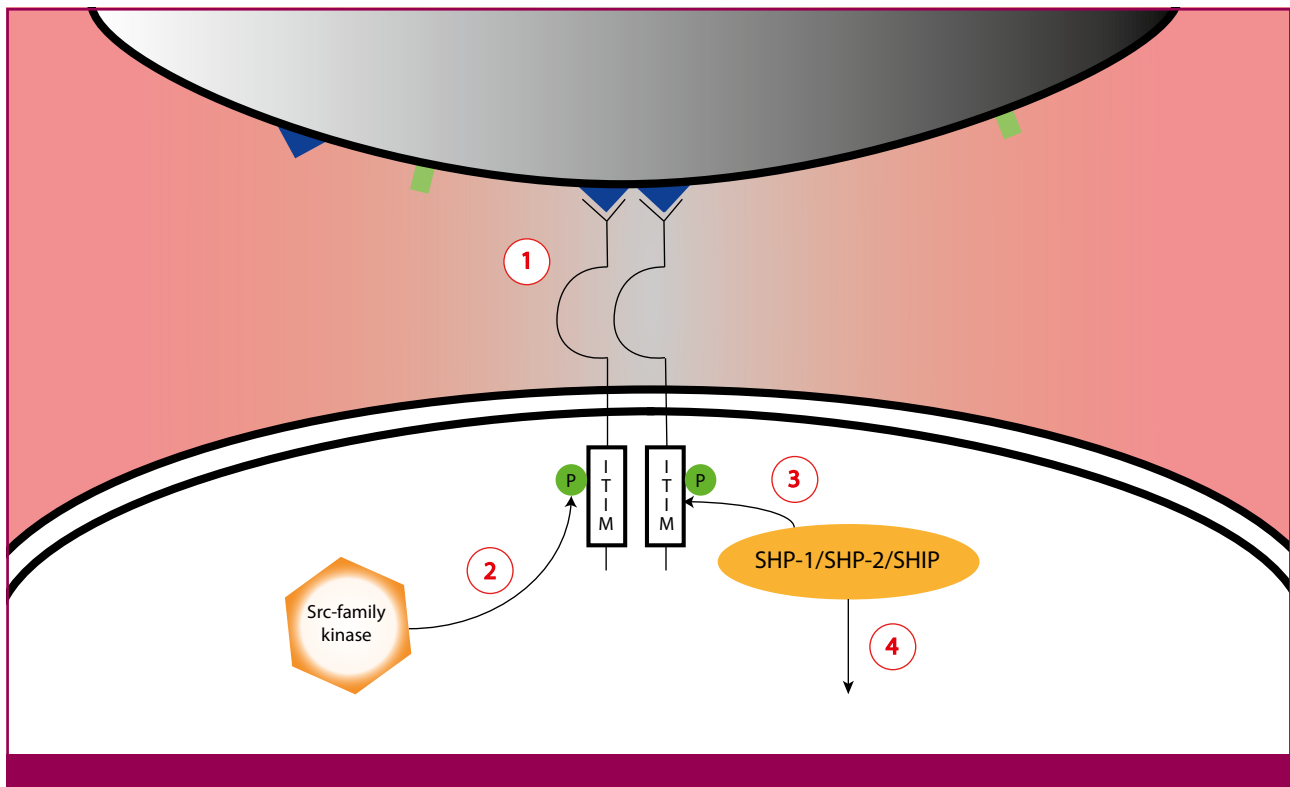
Een tweedeling in activerende en inhibitoire receptoren op basis van ITAM- of ITIM-sequenties is niet zwart-wit. Er zijn namelijk ook ITIM's beschreven die kunnen leiden tot activatie en ITAM's die leiden tot inhibitie van een cel.<sup>7</sup> De meeste receptoren met een ITIM zijn echter inhibitoir.

Inhibitoire receptoren kunnen worden ingedeeld op basis van hun moleculaire structuur. Zo behoort een groot deel van deze receptoren tot de zogeheten immunoglobulinesuperfamilie (IgSF), die zelf ook weer is in te delen in verschillende subgroepen op basis van bijvoorbeeld ligandherkenning: Siglecs herkennen suikergroepen, KIR's herkennen HLA. Een andere grote groep inhibitoire receptoren maakt deel uit van de c-type lectinen.

Er zijn ruim zestig verschillende inhibitoire receptoren gekarakteriseerd, elk met een eigen ligand en expressiepatroon, die soms afhankelijk zijn van de activatiestatus van de cel. In het humane genoom kunnen driehonderd sequenties worden gevonden die coderen voor membraanmoleculen met een ITIM,<sup>8</sup> wat erop duidt dat nog lang niet alle inhibitoire receptoren bekend zijn.

## De rol van inhibitoire receptoren bij infecties, auto-immuunziekten en allergieën

Het belang van inhibitoire receptoren voor de regulatie van een immuunrespons blijkt wanneer genen die coderen voor deze receptoren in muismodellen worden uitgeschakeld. In de meeste van deze knock-outmodellen ontwikkelen dergelijke muizen heftiger verloopende infecties of zijn gevoeliger voor het ontstaan van auto-immuunziekten.<sup>9</sup> CTLA-4-knock-outmuizen overlijden op korte



**Figuur 1. Schematische weergave werkingsmechanisme inhibitoire receptoren met een ITIM.** Na herkenning van het ligand door de inhibitoire receptor en clustering van de inhibitoire receptoren (1) fosforyleren Src-family-kinasen de ITIM in het cytoplasmatische gedeelte van de receptor (2). Dit leidt tot de rekrutering van fosfatasen zoals SHP-1, SHP-2 en SHIP (3). Deze fosfatasen zijn in staat moleculen uit al geactiveerde pathways te defosforyleren (4), wat leidt tot een remmend signaal.

termijn door een lymfoproliferatieve ziekte met afwijkingen in verscheidene orgaansystemen.<sup>10</sup> Uitschakelen van het ligand voor de inhibitoire receptor CD200R bij muizen leidt onder andere tot heftiger verloopende influenza-infecties met meer weefselschade,<sup>11</sup> wat erop wijst dat ook bij virusinfecties zoals influenza een adequate remming door inhibitoire receptoren noodzakelijk is om een juiste balans te vinden in de immuunrespons. Ook laten verschillende knock-outmuismodellen van inhibitoire receptoren een verhoogde gevoeligheid zien voor de inductie van auto-immunbeelden zoals in diermodellen voor artritis, multiple sclerose (MS), of systemische lupus erythematosus (SLE),<sup>9</sup> maar er zijn ook knock-outmodellen waarin (nog) geen verhoogde gevoeligheid voor auto-immuniteit is gevonden.<sup>12</sup> Blijkbaar heeft elke inhibitoire receptor een andere rol in de remming van het immuunsysteem. Al met al lijkt het aannemelijk dat polymorfismen in genen die coderen voor inhibitoire receptoren bijdragen aan het ontstaan van auto-immunziekten. Dergelijke polymorfismen zouden immers leiden tot minder remming en dus een sterker geactiveerd immuunsysteem. De bijdrage van dergelijke polymorfismen aan het ontstaan van ziekten kan worden onderzocht in genom-

brede associatiestudies. Relatief weinig van dergelijke polymorfismen in inhibitoire receptoren worden echter geïdentificeerd als risicofactor voor het ontwikkelen van verschillende auto-immunziekten bij dergelijke genom-brede associatiestudies. Enkele komen wel naar voren; zo worden polymorfismen in CTLA-4 geassocieerd met type-1-diabetes, de ziekte van Graves, coeliakie en reumatoïde artritis en polymorfismen in FC $\gamma$ RIIB met inflammatoire darmziekten en mogelijk SLE. Voor de grote meerderheid van inhibitoire receptoren wordt echter geen verband gevonden.<sup>9</sup>

Ook bij allergieën spelen inhibitoire receptoren een rol. Type-I-overgevoelighedsreacties ontstaan nadat allergeengebonden IgE bindt aan FC $\epsilon$ R op mestcellen en basofiele granulocyten, wat leidt tot degranulatie van ontstekingsmediatoren waaronder histamine en het aantrekken van andere ontstekingscellen waaronder eosinofiele granulocyten. Immunosuppressiva zoals corticosteroiden en antihistaminica worden ingezet in de behandeling van dergelijke reacties. Mestcellen en eosinofiele granulocyten brengen echter verschillende inhibitoire receptoren tot expressie en deze zijn in staat de degranulatie te remmen.<sup>13,14</sup> Zo komt de inhibitoire

**Tabel 1. Inhibitoire receptoren besproken in dit artikel en hun mogelijke relevantie voor de klinische praktijk.**

Inhibitoire receptor	Ligand	Belang voor klinische praktijk
FcγRIIB	IgG	Eerst beschreven inhibitoire receptor. Polymorfismen zijn geassocieerd met het ontstaan van inflammatoire darmziekten en mogelijk SLE.
CTLA-4	CD28	Polymorfismen zijn geassocieerd met het ontstaan van verschillende auto-immuunziekten en astma. Aangrijpingspunt voor medicatie (zie <i>Tabel 2</i> )
CD200R	CD200	Speelt een belangrijke rol in de immunrespons tegen influenzavirus (bij muizen). Verschillende tumoren brengen CD200 verhoogd tot expressie.
Allergin-1	?	Komt onder andere tot expressie op mestcellen uit neusswabs en BAL-vloeistof en is daarmee mogelijk een interessant aangrijpingspunt voor medicatie bij astma en allergieën
PD1	PD-L1	Verschillende tumoren brengen PD-L1 verhoogd tot expressie. Aangrijpingspunt voor medicatie (zie <i>Tabel 2</i> )
SIRL-1	?	Remt de oxidatieve burst in fagocyten en remt NETose bij SLE. Mogelijk een interessant aangrijpingspunt voor medicatie bij een verscheidenheid aan ziekten.

receptor allergin-1 tot expressie op mestcellen in het bloed maar ook op mestcellen uit neusswabs van patiënten met allergische rinitis en tevens in de bronchoalveolaire lavagevloeistof van patiënten met verscheidene longziekten. Deze inhibitoire receptor is in staat de IgE-gemedieerde degranulatie van mestcellen te remmen.<sup>15</sup> Ook zijn andere inhibitoire receptoren in staat de productie van antistoffen, waaronder IgE te remmen.<sup>16</sup> Hiermee vormen inhibitoire receptoren een toekomstig doelwit in de behandeling van allergieën en astma. Conform auto-immuunziekten coderen ook polymorfismen in genen voor inhibitoire receptoren, in dit geval CTLA-4 en Siglec-8, die zijn geassocieerd met het ontwikkelen van astma,<sup>17,18</sup> hoewel dit niet in alle studies wordt gevonden.<sup>19</sup> De verminderde remmende werking van inhibitoire receptoren door genetische polymorfismen leidt zo tot een verhoogd risico op het ontwikkelen van astma.

### **Maligniteiten trappen zelf op de rem van het immuunsysteem**

Het eigen immuunsysteem speelt naast de afweer tegen pathogenen een rol bij de afweer tegen maligne cellen. In de praktijk blijkt dit uit het verhoogde risico op het ontstaan van maligniteiten bij de behandeling met immuunsuppressiva of bij hiv-geïnduceerde immuunsuppressie. Tumorcellen proberen een immuunrespons te omzeilen, bijvoorbeeld door downregulatie van MHC-I-moleculen. Ook blijken verschillende tumoren liganden voor inhibitoire receptoren verhoogd tot expressie te

brengen, waardoor de tumor probeert een immuunrespons die tegen zichzelf is gericht, te remmen.<sup>4</sup>

Door met medicijnen de binding tussen inhibitoire receptor en deze liganden te blokkeren, kan een immuunrespons gericht op de tumor worden versterkt, wat leidt tot een antitumoreffect. Meerdere studies laten hoopvolle resultaten zien bij medicijnen die gebruikmaken van dit mechanisme.<sup>20</sup> Maar er zijn ook tumoren die liganden voor inhibitoire receptoren juist verminderd tot expressie brengen,<sup>4</sup> waardoor ze uit zichzelf al effectiever geklaard kunnen worden door het immuunsysteem. Toekomstig preklinisch en klinisch onderzoek zal moeten uitwijzen welke inhibitoire receptor wanneer geblokkeerd kan worden ter bevordering van de tumorgerichte immuunrespons en wat daarvan de gevolgen zijn voor de rest van het immuunsysteem.

### **Medicamenteus op de rem trappen of deze juist loslaten**

Bovengenoemde voorbeelden geven aan dat inhibitoire receptoren een rol spelen in het ontstaan van auto-immuunziekten en allergieën en daarnaast een immuunrespons kunnen afremmen. De immuunrespons kan juist worden versterkt door de binding tussen inhibitoire receptor en zijn ligand te blokkeren. Inhibitoire receptoren vormen daarmee een doelwit voor immunotherapieën bij verschillende ziektebeelden. Hierna volgen enkele klinische voorbeelden en mogelijkheden van het therapeutisch gebruik van inhibitoire receptoren.

Tabel 2. Geneesmiddelen besproken in dit artikel die aangrijpen op inhibitoire receptoren.

Inhibitoire receptor	Ligand	Medicatie	(Toekomstige) toepassing	Fase van onderzoek
PD-1	PD-1L	nivolumab (PD-1)	solide tumoren	fase I
		lambrolizumab (PD-1L)	solide tumoren	fase I
CTLA-4	CD28	ipilimumab	gemetastaseerd melanoom	geregistreerd in Nederland
		abatacept	reumatoïde artritis	geregistreerd in Nederland

### Blokkade van PD-1 en PD-L1 bij solide tumoren: nivolumab en lambrolizumab

PD-1 is een inhibitoire receptor die onder andere tot expressie komt op T-cellen en bindt aan PD-L1 en PD-L2, die verhoogd tot expressie komen op verschillende tumorcellen, waarmee een immuunrespons door de tumorcellen zelf wordt geremd. De binding tussen PD-1 en zijn ligand kan worden voorkomen door monoklonale antilichamen gericht tegen PD-1 (nivolumab) of PD-L1 (lambrolizumab). Twee fase-I-studies naar de behandeling met deze antilichamen gericht tegen PD-1 of PD-L1 lieten een gunstige respons zien bij patiënten met verschillende vergevorderde solide tumoren waaronder melanoom en niet-kleincellig longcarcinoom. Het is niet verwonderlijk dat de bijwerkingen van deze immuunrespons bevorderende medicatie met name bestonden uit immuungemedieerde klachten zoals huiduitslag en diarree.<sup>21,22</sup> Tot 52% van de patiënten met een gemetastaseerd melanoom die behandeld werden met lambrolizumab (anti-PD-1) lieten een respons zien in een fase-I-studie<sup>23</sup> en verdere klinische trials zullen de precieze effecten van deze middelen moeten uitwijzen.

### Blokkade van CTLA-4 bij gemetastaseerd melanoom: ipilimumab

Een ander middel dat aangrijpt op een inhibitoire receptor is al geregistreerd voor de behandeling van gemetastaseerd melanoom. Dit middel, ipilimumab, grijpt aan op CTLA-4. Het werkingsmechanisme van CTLA-4 in het remmen van een immuunrespons is eerder in dit artikel beschreven. Door met ipilimumab de werking van CTLA-4 te blokkeren, wordt een immuunrespons bevorderd. Een gerandomiseerde klinische trial onder 676 patiënten met gemetastaseerd melanoom behandeld met ipilimumab versus een groep behandeld met gp100 (een experimenteel vaccin) liet een mediane overleving zien van 10,1 maanden in de ipilimumabgroep tegen-

over 6,4 maanden in de gp100-groep. Ook bij deze behandeling komen immuungerelateerde bijwerkingen voor, zoals huiduitslag en diarree, namelijk bij 60% van de patiënten behandeld met ipilimumab tegenover 32% in de gp100-groep. Dergelijke bijwerkingen kunnen wel vaak afdoende worden behandeld met corticosteroiden.<sup>24</sup> Combinatie van ipilimumab en het eerder genoemde anti-PD-1 antilichaam (nivolumab) bij patiënten met stadium-III- of -IV-melanoom liet een vergelijkbaar bijwerkingenprofiel zien met een mogelijk additief klinisch effect.<sup>25</sup> Aangrijpen op verschillende inhibitoire receptoren bij de behandeling van maligniteiten is dus een interessante therapeutische optie en wordt al klinisch toegepast bij de behandeling van gemetastaseerd melanoom.

### Remmen van een immuunrespons met CTLA-4 bij reumatoïde artritis

Door een oplosbare vorm van CTLA-4 te gebruiken, wordt voorkomen dat CD80/86 aan CD28 bindt en kan dus het costimulatoire signaal aan T-helpercellen niet worden geleverd. Dit leidt, in tegenstelling tot ipilimumab, tot een immunosuppressieve werking. Abatacept is zo'n middel. Dit CTLA-4/humaan IgG1-fusie-eiwit is in Nederland geregistreerd voor de behandeling van reumatoïde artritis (RA) en polyarticulaire juveniele idiopathische artritis (JIA). Behandeling met abatacept leidde tot significant meer responders ten opzichte van placebo in een 'randomized controlled trial' bij patiënten met RA met een inadequate respons op TNF $\alpha$ -remmers,<sup>26</sup> hoewel het middel veel minder effectief is bij SLE<sup>27</sup> of bij allergeengeïnduceerde astma.<sup>28</sup> Abatacept vormt zo naast conventionele antireumatica, cytokineblokkers zoals TNF $\alpha$ -remmers en B-celdepletie therapie een optie in de behandeling van RA. Net als bij andere immunosuppressiva behoort een grotere gevoeligheid voor het ontwikkelen van infecties tot de bijwerkingen.

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Medicijnen die aangrijpen op inhibitoire receptoren worden reeds gebruikt bij de behandeling van gemetastaseerd melanoom en reumatoïde artritis. Verschillende fase-I-studies laten gunstige resultaten zien bij de behandeling van maligniteiten.
2. Ook mestcellen en eosinofiele granulocyten bevatten meerdere inhibitoire receptoren die in staat zijn hun activatie te remmen. Toekomstig onderzoek moet uitwijzen of aangrijpen op inhibitoire receptoren een therapeutische optie vormt in de behandeling van astma en allergieën.

### Remmen van neutrofiële granulocyten door stimulatie van SIRL-1

NETose is een vorm van neutrofielactivatie waarin neutrofielen het eigen DNA en antimicrobiële peptiden in webvormige structuren uitscheiden in een poging pathogenen te vangen en te doden.<sup>29</sup> In de laatste jaren is duidelijk geworden dat NETose een belangrijke rol speelt bij het in stand houden van de immuunrespons bij SLE.<sup>30</sup> Ook lijkt deze vorm van neutrofielactivatie een rol te spelen in de pathofysiologie van verscheidene longaandoeningen waaronder cystische fibrose en allergisch astma.<sup>31</sup> Recent onderzoek liet zien dat NETose geremd kan worden door stimulatie van de inhibitoire receptor SIRL-1 bij SLE.<sup>32</sup> Eerder was al aangetoond dat SIRL-1 de oxidatieve burst in fagocyten kan remmen.<sup>33</sup> Hiermee is SIRL-1 een interessant doelwit voor therapeutische interventie voor een verscheidenheid aan ziekten waarbij de influx van neutrofielen via de productie van zuurstofradicalen of NETose leidt tot weefselschade.

Eerder genoemde opties vormen slechts een deel van de therapeutische mogelijkheden bij het aangrijpen op inhibitoire receptoren. De verwachting is dat in de toekomst meerdere therapieën gericht op inhibitoire receptoren worden ontwikkeld. Naast de al genoemde ziektebeelden zullen zij mogelijk ook bruikbaar zijn voor de behandeling van resectie van transplantatieorganen en sommige infectieziekten.

### Conclusie

Naast receptoren die na herkenning van hun ligand een activerend signaal afgeven dat leidt tot een immuunrespons, bevatten de diverse cellen van het immuunsysteem verschillende typen inhibitoire receptoren, die in staat zijn het immuunsysteem af te remmen. Deze inhibitoire receptoren zijn niet alleen van belang bij de regulatie van een normale immuunrespons, maar spelen ook een rol bij verscheidene ziektebeelden. Zo leiden polymorfismen in genen die coderen voor enkele van dergelijke inhibi-

toire receptoren tot een verhoogd risico op het ontstaan van auto-immuunziekten en bijvoorbeeld astma.

Daarnaast vormt aangrijpen op inhibitoire receptoren een interessante therapeutische optie voor de behandeling van verschillende ziektebeelden. Blokkade van de inhibitoire receptoren CTLA-4 en PD-1 heeft in onderzoek naar de behandeling van verschillende maligniteiten al een klinisch effect laten zien. Stimulatie van inhibitoire receptoren heeft een immuunsuppressieve werking en biedt mogelijkheden in de behandeling van auto-immuunziekten of astma en allergieën.

### Referenties

1. Chan PL, Sinclair NR. An analysis of the function of the fc portion of antibody in suppression of an immune response with respect to interaction with components of the lymphoid system. *Immunology* 1971;21:967-81.
2. Kärre K, Ljunggren HG, Piontek G, et al. Selective rejection of H-2-deficient lymphoma variants suggests alternative immune defence strategy. *Nature* 1986;319:675-8.
3. Lanier LL. NK cell recognition. *Annu Rev Immunol* 2005;23:225-74.
4. Lebbink RJ, Meyaard L. Non-MHC ligands for inhibitory immune receptors: Novel insights and implications for immune regulation. *Mol Immunol* 2007;44:2153-64.
5. Ravetch JV, Lanier LL. Immune inhibitory receptors. *Science* 2000;290:84-9.
6. Murphy K. *Janeway's immunobiology*. 8th ed. New York: Garland Science, 2012. p. 239-74.
7. Barrow AD, Trowsdale J. You say ITAM and I say ITIM, let's call the whole thing off: the ambiguity of immunoreceptor signalling. *Eur J Immunol* 2006;36:1646-53.
8. Daéron M, Jaeger S, Du Pasquier L, et al. Immunoreceptor tyrosine-based inhibition motifs: a quest in the past and future. *Immunol Rev* 2008;224:11-43.
9. Olde Nordkamp MJM, Koeleman BP, Meyaard L. Do inhibitory immune receptors play a role in the etiology of autoimmune disease? *Clin Immunol* 2014;150:31-42.
10. Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, et al. *Lymphopro-*

- liferative disorders with early lethality in mice deficient in *Ctla-4*. *Science* 1995;270:985-8.
11. Rygiel TP, Rijkers ESK, De Ruiter T, et al. Lack of CD200 enhances pathological T cell responses during influenza infection. *J Immunol* 2009;183:1990-6.
  12. Tang X, Tian L, Estes G, et al. Leukocyte-associated Ig-like receptor-1-deficient mice have an altered immune cell phenotype. *J Immunol* 2012;188:548-58.
  13. Sikh D, Munitz A. Regulation of allergic inflammatory responses by inhibitory receptors. *Clin Exp Allergy* 2010;40:700-9.
  14. Karra L, Levi-Schaffer F. Down-regulation of mast cell responses through itim containing inhibitory receptors. *Adv Exp Med Biol.* 2011;716:143-59.
  15. Nagai K, Tahara-Hanaoka S, Morishima Y, et al. Expression and function of allergin-1 on human primary mast cells. *PLoS ONE* 2013;8:e76160.
  16. Merlo A, Tenca C, Fais F, et al. Inhibitory receptors CD85j, LAIR-1, and CD152 down-regulate immunoglobulin and cytokine production by human B lymphocytes. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005;12:705-12.
  17. Sohn MH, Kim SH, Song TW, et al. Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 gene polymorphisms confer susceptibility to atopic asthma in Korean children. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:542-7.
  18. Gao PS, Shimizu K, Grant AV, et al. Polymorphisms in the sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin-8 (*Siglec-8*) gene are associated with susceptibility to asthma. *Eur J Hum Gen* 2010;18:713-9.
  19. Heinzmann A, Plesnar C, Kuehr J, et al. Common polymorphisms in the *CTLA-4* and *CD28* genes at 2q33 are not associated with asthma or atopy. *Eur J Immunogenet* 2000;27:57-61.
  20. Meyaard L, Smyth MJ. Liberating tumor immunity. *Curr Opin Immunol* 2012;24:204-6.
  21. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2443-54.
  22. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2455-65.
  23. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013;369:134-44.
  24. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23.
  25. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013;369:122-33.
  26. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor a inhibition. *N Engl J Med* 2005;353:1114-23.
  27. Merrill JT, Burgos-Vargas R, Westhovens R, et al. The efficacy and safety of abatacept in patients with non-life-threatening manifestations of systemic lupus erythematosus: results of a twelve-month, multicenter, exploratory, phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:3077-87.
  28. Parulekar AD, Boomer JS, Patterson BM, et al. A randomized controlled trial to evaluate inhibition of T-cell costimulation in allergen-induced airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:494-501.
  29. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 2004;303:1532-5.
  30. Bosch X. Systemic lupus erythematosus and the neutrophil. *N Engl J Med* 2011;365:768-60.
  31. Cheng OZ, Palaniyar N. NET balancing: a problem in inflammatory lung diseases. *Front Immunol* 2013;4:1-13.
  32. Avondt K van, Fritsch-Stork R, Derksen RH, et al. Ligation of signal inhibitory receptor on leukocytes-1 suppresses the release of neutrophil extracellular traps in systemic lupus erythematosus. *PLoS ONE* 2013;8:e78459.
  33. Steevels TA, Avondt K van, Westerlaken GH, et al. Signal inhibitory receptor on leukocytes-1 (*SIRL-1*) negatively regulates the oxidative burst in human phagocytes. *Eur J Immunol* 2013;43:1297-308.