

IgA bij allergie en atopisch eczeem: relevantie van IgA-subtype en locatie

Relevance of IgA in allergy, regulation by mucosal factors

Auteur: G. den Hartog

Trefwoorden: atopisch eczeem, huisstofmijtallergie, IgA, IgA1, IgA2, IgE-epitopen, IgE-kruisreactiviteit, mucosa, tropomyosine

Keywords: atopic eczema, cross-reactivity, house dust mite allergy, IgA, IgA1, IgA2, IgE-epitopes, mucosa, tropomyosin

Samenvatting

Op 8 februari 2013 promoveerde Gerco den Hartog aan de Wageningen University op het proefschrift getiteld *Relevance of IgA in allergy, regulation by mucosal factors*. Zijn promotor was prof. dr. ir. H.F.J. Savelkoul en zijn copromotor was dr. R.J. Joost van Neerven. Dit artikel is gebaseerd op de hoofdstukken 2, 4 en 6 van het proefschrift.

(*Ned Tijdschr Allergie & Astma* 2013;13:164-166)

Summary

On the 8th of February 2013, Gerco den Hartog defended his PhD thesis, entitled *Relevance of IgA in allergy, regulation by mucosal factors* at Wageningen University. His promotor was prof. dr. ir. H.F.J. Savelkoul and his copromotor was dr. R.J. Joost van Neerven. This report describes the most important findings of chapter 2, 4 en 6.

Bepaling van allergeenspecifiek IgE is een belangrijk onderdeel van de diagnostiek van allergie. Naast het feit dat de aanwezigheid van specifiek IgE nodig is voor een allergische reactie, is het cross-linken van IgE op mestcellen en basofielen nodig voor het ontstaan van de klinische klachten van allergie. Cross-linken van IgE op deze cellen wordt sneller gerealiseerd wanneer één allergeen meerdere IgE-epitopen heeft. De aanwezigheid van meerdere IgE-epitopen speelt ook een rol bij klinisch relevante kruisreactiviteit van IgE tegen allergenen van verschillende herkomst, zoals we onderzocht hebben voor het allergeen tropomyosine.¹

Tropomyosine is een van de belangrijkste allergenen van garnaal, en komt ook veel voor in gerelateerde dier-

soorten.² Opvallend in dit verband is dat allergie voor garnaal (*Crustacea*) veel frequenter is en ernstiger klachten veroorzaakt dan allergie tegen mollusksoorten zoals de mossel. Dit kan mogelijk verklaard worden doordat de concentraties tropomyosine in garnaal veel hoger zijn dan in mossel, en doordat de samenstelling van garnaal- en mosseltropomyosine-IgE-epitopen niet hetzelfde is. Ook spelen mogelijk de manier van bereiding en industriële verwerking – garnalen worden vaak aan boord van schip gekookt, terwijl een mossel levend gekocht en gekookt wordt door de consument – en frequentie van consumptie een rol. Over garnaal-tropomyosine zijn meerdere IgE-epitopostudies verschenen, waaruit het bestaan van vijf IgE-epitopen (regio's) blijkt.³⁻⁵ Deze vijf

Auteur: : dhr. dr. G. den Hartog, postdoc, ten tijde van het onderzoek werkzaam bij Leerstoelgroep Celbiologie en immunologie aan de Wageningen University, nu: postdoc aan de University of California San Diego, Department of Medicine, San Diego, VS.

Correspondentieadres: dhr. prof. dr. ir. H.F.J. Savelkoul, Leerstoelgroep Celbiologie en immunologie, Wageningen University, Postbus 338, 6700 AH Wageningen; e-mail: huub.savelkoul@wur.nl.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.

epitopen bevinden zich op regelmatige afstand (ongeveer 70 Å tussenruimte) van elkaar, een afstand die voldoende is om tegelijkertijd IgE te binden, zoals bepaald op basis van het 'docken' van IgE-Fab-fragmenten in een 3D-model. Vier van de vijf IgE-epitopen bevatten aminozuurverschillen tussen garnaal en mossel die mogelijk veroorzaken dat er verminderde kruisreactiviteit is en relatief weinig klinisch relevante klachten zijn wanneer patiënten met een allergie voor garnaal mosselen eten. Het feit dat serologische bepaling van allergeenspecifiek IgE slechts beperkt correleert met het klinisch beeld van een patiënt, kan dus deels verklaard worden door het aantal epitopen dat het IgE van een patiënt herkent.

Naast andere immunologische aspecten (onder meer gevoeligheid van mestcellen en basofielen, epitheelintegriteit) kan ook de aanwezigheid van IgG een rol spelen doordat het de interactie van IgE met het allergeen kan blokkeren doordat het vergelijkbare epitopen op het allergeen bindt als IgE. Aangezien de meerderheid van de allergenen in eerste instantie in contact komt met het mucosale weefsel van de luchtwegen of het maag-darmstelsel, is het een logische gedachte dat IgA een beschermende rol kan spelen bij allergie. De rol van IgA-antistoffen bij allergie is in het verleden ook onderzocht, maar met wisselend succes, en een blokkerende functie zoals voor IgG4 kon niet aangetoond worden.⁶ Dit duidde al op een differentiële regulatie van IgA-productie in vergelijking met IgE- (en IgG4-)productie.⁷⁻⁹ Voor dit doeleinde was echter IgA uit serum gebruikt.

De wisselende resultaten met betrekking tot IgA en allergie zouden verklaard kunnen worden doordat het IgA in serum een andere herkomst heeft dan het IgA in de mucosale weefsels. Verder worden bij de mens, in tegenstelling tot de muis, twee subklassen IgA geproduceerd, te weten IgA1 en IgA2. IgA1 en IgA2 komen in verschillende concentraties voor in verschillende weefsels. Bloed bevat vooral IgA1. Ook in het ileum wordt voornamelijk IgA1 aangetroffen, terwijl in het colon de meerderheid van het IgA bestaat uit IgA2.¹⁰ Dat de distributie van IgA1 en IgA2 verschilt tussen locaties suggereert dat ze (in ieder geval deels) via een ander mechanisme geïnduceerd kunnen worden. In dat geval zou dus ook de specificiteit van IgA1 in bloed en IgA2 in weefsels kunnen verschillen. Om de mogelijke rol van serum- of mucosaal IgA bij allergie te bestuderen, zijn serum en speeksel van huisstofmijtallergische patiënten en niet-allergische controlepersonen geanalyseerd op de aanwezigheid van huisstofmijtspecifiek IgA1 en IgA2. In de relatief kleine studie (negentien patiënten

en tien controlepersonen), was IgA1 licht verlaagd (niet significant) en IgA2 significant verlaagd in speeksel. Dit werd niet gezien in IgA1- of IgA2-spiegels in serum. Echter, bij de analyse van de progressie van allergie door de aanwezigheid van atopisch eczeem, bleek huisstofmijtspecifiek IgA2 in serum significant verlaagd te zijn ten opzichte van controlepersonen en allergische patiënten zonder eczeem. Dit werd niet gezien voor IgA1 in serum of IgA1 of IgA2 in speeksel. Huisstofmijtspecifiek IgA2 was nog verder verlaagd wanneer patiënten naast eczeem ook astma hadden. Deze bevindingen laten dus zien dat er wel degelijk een verband zou kunnen zijn tussen allergeenspecifiek IgA en allergie. Hier kan echter geen causaliteit mee aangetoond worden. Het is dan ook zinnig de studie uit te breiden of te herhalen, met mogelijk ook andere inhalatieallergenen. Ook analyse van de aanwezigheid van IgA1- en IgA2-B-cellen in de huid en zo mogelijk uit biopten in mucosaweefsels waar de allergenen mee in contact komen, zou zinnig zijn om een indruk te krijgen van het mechanisme tussen eczeem en IgA2. Verder is het interessant om te bestuderen of verlaagde IgA-niveaus voorspellend kunnen zijn voor het risico op het ontwikkelen van allergie of voor de progressie van allergie, en of er een vergelijkbaar verband is voor voedselallergenen.

Er is weinig literatuur die verschillen beschrijft voor inductie van IgA1- versus IgA2-productie. Wel is recent een interessante studie verschenen die T-helpercelafhankelijke factoren beschreef voor inductie van IgA-productie, die zowel bij de muis als de mens voorkomen.¹¹ Interessant was daarbij dat met name IgA2- en in veel mindere mate IgA1-productie geïnitieerd werden door onder andere APRIL ('a proliferation inducing ligand'). In onze kweken van B-cellen geïsoleerd uit bloed vonden we de hoogste niveaus van IgA1 in aanwezigheid van BAFF ('B cell activating factor'), en de hoogste niveaus van IgA2 in aanwezigheid van APRIL.¹¹ Interessant gegeven is dat in de huid van patiënten met allergisch eczeem verhoogde niveaus van BAFF en verlaagde niveaus van APRIL zijn gevonden.¹² In atopisch enzymatische huid werden verhoogde niveaus van TSLP ('thymic stromal lymphopoietin') aangetroffen.¹³ Als we in onze B-celkweken TSLP toevoegden, zagen we dat productie van beide IgA-subklassen (IgA1 sterker dan IgA2) geremd werd.

De rol van de factoren APRIL, BAFF en met name TSLP zou het verband tussen IgA en atopisch eczeem kunnen verklaren. Ook het gegeven dat de cytokinen IL-10 en TGF-β1 cruciaal zijn voor IgA-productie zou nog een rol kunnen spelen, omdat mogelijk T-regulatorische

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Overeenkomst van IgE-epitopen van allergenen correleert met IgE-kruisreactiviteit.
2. IgA-niveaus in speeksel verschillen tussen mensen met en zonder huisstofmijtallergie.
3. IgA2, maar niet IgA1 in serum correleert met de aanwezigheid van atopisch eczeem.
4. Factoren betrokken bij de regulatie van IgA-productie verschillen tussen patiënten met en zonder atopisch eczeem.

cellen (Tregs) die IL-10 en TGF- β 1 maken, ook betrokken zijn bij IgA-productie en Tregs verminderd functioneren of aanwezig zijn bij allergie.^{9,14} Causaliteit van IgA en allergie zou onderzocht kunnen worden door analyse van mucosale IgA1- en IgA2-inductie na mucosale immunotherapie (bijvoorbeeld sublinguale immunotherapie). Al met al kunnen we stellen dat de aantallen en locatie van (kruisreactieve) IgE-epitopen, en mogelijk de aanwezigheid van IgA (en IgA2) in mucosale weefsels, bijdragen aan de verklaring van klinische klachten bij patiënten. Mucosale factoren die een rol spelen bij IgA-productie lijken verband te houden met de aan- of afwezigheid van atopisch eczeem, waarvan echter niet bekend is of het causaal is of een bijkomende effect van andere immuunmechanismen.

Referenties

1. Chatchatee P, Järvinen KM, Bardina L, et al. Identification of IgE- and IgG-binding epitopes on alpha(s1)-casein: differences in patients with persistent and transient cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:379-83.
2. Lehrer SB, Ayuso R, Reese G. Seafood allergy and allergens: a review. *Mar Biotechnol (NY)* 2003;5:339-48.
3. Reese G, Ayuso R, Carle T, et al. IgE-binding epitopes of shrimp tropomyosin, the major allergen Pen a 1. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;118:300-1.
4. Reese G, Ayuso R, Leong-Kee SM, et al. Epitope mapping and mutational substitution analysis of the major shrimp allergen Pen a 1 (tropomyosin). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:S307.
5. Shanti KN, Martin BM, Nagpal S, et al. Identification of tropomyosin as the major shrimp allergen and characterization of its IgE-binding epitopes. *J Immunol* 1993;151:5354-63.
6. Pilette C, Nouri-Aria KT, Jacobson MR, et al. Grass pollen immunotherapy induces an allergen-specific IgA2 antibody response associated with mucosal TGF-beta expression. *J Immunol* 2007;178:4658-66.
7. Orgel HA, Lenoir MA, Bazalal M. Serum IgG, IgA, IgM, and IgE levels and allergy in Filipino children in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 1974;53:213-22.
8. Hidvegi E, Cserhati E, Kereki E, et al. Serum immunoglobulin E, IgA, and IgG antibodies to different cow's milk proteins in children with cow's milk allergy: Association with prognosis and clinical manifestations. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:255-61.
9. Meiler F, Klunker S, Zimmermann M, et al. Distinct regulation of IgE, IgG4 and IgA by T regulatory cells and toll-like receptors. *Allergy* 2008;63:1455-63.
10. Kett K, Brandtzaeg P, Radl J, et al. Different subclass distribution of IgA-producing cells in human lymphoid organs and various secretory tissues. *J Immunol* 1986;136:3631-5.
11. He B, Xu W, Santini PA, et al. Intestinal bacteria trigger T Cell-independent immunoglobulin A(2) class switching by inducing epithelial-cell secretion of the cytokine APRIL. *Immunity* 2007;26:812-26.
12. Chen Y, Lind Enoksson S, Johansson C, et al. The expression of BAFF, APRIL and TWEAK is altered in eczema skin but not in the circulation of atopic and seborrheic eczema patients. *PLoS ONE* 2011;6:e22202.
13. Lee EB, Kim KW, Hong JY, et al. Increased serum thymic stromal lymphopoietin in children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:e457-60.
14. Ling EM, Smith T, Nguyen XD, et al. Relation of CD4+CD25+ regulatory T-cell suppression of allergen-driven T-cell activation to atopic status and expression of allergic disease. *Lancet* 2004;363:608-15.

Ontvangen 18 februari 2013, geaccepteerd 10 juni 2013.

Alle gepubliceerde artikelen kunt u vinden op onze website:

www.aries.nl

Tevens kunt u daar zoeken naar artikelen die in onze andere tijdschriften zijn gepubliceerd.