

## Voorspellende waarde van de preklinische IgE-respons tegen allergeencomponenten bij kinderen met hooikoorts

**Bron:** Hatzler L, Panetta V, Lau S, et al. Molecular spreading and predictive value of preclinical IgE response to *Phleum pratense* in children with hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:894-901.

**Auteur:** M.W.J. Schreurs, H. Hooijkaas, medisch immunologen, Erasmus MC, Rotterdam.

(*Ned Tijdschr Allergie & Astma* 2012;12:189-190)

### Inleiding

Hooikoorts ten gevolge van IgE-sensibilisatie tegen graspollen is zeer prevalent bij volwassenen en kinderen in geïndustrialiseerde landen. Gezien de heterogeniteit bij patiënten met hooikoorts van sensibilisatiepatronen op moleculair niveau, is nauwkeurige dissectie van allergeencomponentenspecifieke IgE-responsen essentieel voor specifieke diagnose en effectieve immunotherapie. De analyse van specifiek IgE tegen allergeencomponenten maakt inmiddels in vele centra onderdeel uit van het serologisch onderzoek bij type-I-allergie. In de hier besproken studie is bij kinderen met hooikoorts onderzoek gedaan naar de evolutie van IgE-activiteit tegen allergeencomponenten van timotheegras (*Phleum pratense*) in de preklinische fase. Tevens is gekeken naar de voorspellende waarde van deze preklinische activiteit op moleculair niveau voor het ontwikkelen van hooikoorts. Het onderzoek is uitgevoerd in een geboortecohort bestaande uit 820 kinderen, waarbij op 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 10- en 13-jarige leeftijd werd gekeken naar de aanwezigheid van graspollengeassocieerde hooikoorts. Tevens werd op betreffende tijdstippen bloed afgenomen voor analyse van specifiek IgE tegen allergeenextract alsmede acht allergeencomponenten van *P. pratense* (Phl p 1, 2, 4, 5, 6, 7, 11 en 12).

Van de 820 gevolgde kinderen ontwikkelden er 177 (21,6%) hooikoorts geassocieerd met IgE-sensibilisatie tegen *P. pratense*-graspollen. In deze groep bleek sprake van een toename in de tijd van het niveau van sensibilisatie gedurende de preklinische fase, de periode voor een klinisch overte hooikoorts. Specifiek IgE tegen *P. pratense*-pollenextract nam verder toe in de periode nadat de diagnose hooikoorts gesteld

was, waarbij een maximum bereikt werd vanaf drie jaar na diagnose. Nader onderzoek naar sensibilisatie op moleculair niveau liet zien dat het gemiddelde aantal door IgE herkende *P. pratense*-allergeencomponenten eveneens toenam in de tijd. In de preklinische fase werd specifiek IgE gemeten tegen gemiddeld 2,1 componenten, hetgeen toenam tot gemiddeld 3,3 componenten vanaf drie jaar na diagnose. De progressie van IgE-sensibilisatie tegen de verschillende componenten in de tijd liet een duidelijke trend zien. Gedurende de evolutie van de IgE-respons tegen *P. pratense* werd het allergeencomponent Phl p 1 doorgaans als eerste herkend (> 75% van de patiënten), gevolgd door de overige componenten in een bepaalde volgorde. Na Phl p 1 was in de preklinische fase sprake van activiteit tegen Phl p 4 en Phl p 5, in de vroege klinische fase tegen Phl p 2 en Phl p 6, en in de late klinische fase tegen Phl p 11 en Phl p 12 en tegen Phl p 7.

In het algemeen bleken concentratie, het aantal herkende allergeencomponenten en heterogeniteit van het sensibilisatieprofiel alle toe te nemen van de preklinische fase naar de diagnose hooikoorts alsmede van diagnose naar postklinische fase. Monosensibilisatie tegen Phl p 1 werd alleen waargenomen in de preklinische fase.

### Commentaar

De preklinische aanwezigheid van IgE-sensibilisatie tegen pollen, voorafgaand aan klinisch overte hooikoorts, is gebleken uit diverse (prospectieve) studies en dus geen onbekend fenomeen. De onderhavige studie bevestigt dit fenomeen, maar laat aanvullend zien dat de ontwikkeling van hooikoorts zich laat voorspellen op basis van de evolutie van het allergeencomponentenspecifieke sensibilisatiepatroon. Hierbij is sprake van een maturatietrend die verloopt van mono-

sensibilisatie in de preklinische fase naar polysensibilisatie in de klinische fase, via een periode van oligosensibilisatie. Analoog aan het bekende immunologische proces van 'epitope-spreading' kan het beschreven fenomeen gedefinieerd worden als 'molecular spreading' van de IgE-respons tegen een allergeenbron, in dit geval graspollen. Aangezien het proces doorgaans begint bij monosensibilisatie tegen één enkele allergeencomponent, is de verwachting dat interventie door middel van immunotherapie wellicht specifiek en effectiever is in de preklinische of vroege klinische fase dan in de late klinische fase waar doorgaans sprake is van complexere polysensibilisatie. Immunotherapie zou dientengevolge een meer preventief karakter krijgen, toegepast bij individuen met een hoge a-priorikans op het ontwikkelen van hooikoorts. In het geval van een hooikoorts in ontwikkeling tegen graspollen van *P. pratense* zou

het immunotherapeuticum goed gedefinieerd en gestandaardiseerd kunnen zijn, op basis van de component Phl p 1.

Zoals eerder aangegeven is de analyse van specifiek IgE tegen allergeencomponenten in opkomst en deze maakt inmiddels in vele centra onderdeel uit van het serologisch onderzoek bij type-I-allergie. Hierbij behoort zowel monoplex- als microarraygebaseerde multiplexanalyse tot de mogelijkheden. Analyse van specifiek IgE tegen allergeencomponenten, 'component-resolved diagnosis', blijkt de (klinische) specificiteit van het serologisch onderzoek bij type-I-allergie ten goede te komen. De studie van Hatzler et al. suggereert een additionele rol voor allergeencomponenten, namelijk in 'component-resolved prophylaxis' en 'component-resolved therapy' van type-I-allergie, en biedt een solide basis voor evaluatie in toekomstige klinische studies.

## Th2-tolerantie-inductie door middel van leukocytegebonden antigeen in muizenmodellen voor allergie

**Bron:** Smarr CB, Hsu CL, Byrne AJ, et al. Antigen-fixed leukocytes tolerize Th2 responses in mouse models of allergy. *J Immunol* 2011;187:5090-8.

**Auteur:** dr. E.H.G. van Leer, kinderarts-allergoloog, Groene Hart Ziekenhuis, Gouda.

(*Ned Tijdschr Allergie & Astma* 2012;12:190-191)

### Inleiding

Ondanks honderd jaar ervaring met, en onderzoek naar immunotherapie blijven vele vragen onbeantwoord. Wat is precies het mechanisme? Hoewel steeds duidelijker wordt dat immunotherapie regulatoire T-cellen beïnvloedt, zijn er nog altijd vragen over het wat en hoe. Hoe is de relatie (of het gebrek eraan) met specifiek serum-IgE? Waar klinisch de klachten afnemen, zien we allergeenspecifiek IgE niet dalen, soms zelfs stijgen. Waarom is de therapie niet effectief bij voedselallergie? De gebruikelijke technieken voor de behandeling van pollen en insectengif allergie leiden tot veel complicaties en maar weinig nuttig effect. Als er al resultaat wordt geboekt, beklijft dit niet. Na een korte tijd is de patiënt weer terug bij af. De hier besproken studie biedt zowel nieuwe perspec-

tieven voor therapie als nieuwe mogelijkheden voor onderzoek naar onderliggende mechanismen. Beïnvloeding van immuungemedieerde reacties door middel van leukocytegebonden antigeen was eerder bestudeerd in muizenmodellen voor auto-immunencefalomyelitis, type-1-diabetes en transplantaterejectie. Hier waren bevindingen dermate bemoedigend dat inmiddels de eerste klinische trials met patiënten met multipole sclerose zijn opgestart.

### Samenvatting

**Studieopzet.** Er werden twee muizenmodellen gebruikt, één voor voedselallergie en één voor luchtweginflammatie. In beide modellen werd zowel een preventief als therapeutisch effect bestudeerd. Als model voor voedsel-allergie werd pinda-allergie geïnduceerd door muizen pinda te voeren in combinatie met stafylokokken en terotoxine B. Effect van expo-