

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 transplantatirejectie. 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-

sitie aan pinda leidde vervolgens tot kliniek die gestandaardiseerd gescoord werd (van 1: onrust tot 5: dood van het proefdier). Daarnaast werden effecten als hypothermie, cytokineproductie en specifiek IgE- en IgG1-productie ook gemeten. Voor luchtweginflammatie werden muizen na twee intraperitoneale injecties met ovalbumine blootgesteld aan ovalbumine in aerosolvorm. Naast eerder genoemde parameters werd ook eosinofilie in de longen onderzocht. Tolerantie werd geïnduceerd door covalent aan miltcellen gebonden antigeen (Ag-SP). In eerdere studies is aangetoond dat dit, in tegenstelling tot injectie van vrij antigeen, volkomen veilig is. In het preventieve model werd Ag-SP intraveneus geïnjecteerd voor de eerste pindasensibilisatie of voor ovalbumine-injectie. In het therapeutische model werden Ag-SP's na inductie van beide ziektemodellen geïnjecteerd.

De rol van regulatoire T-cellen werd bestudeerd door toediening van PC61, een anti-CD25-antistof.

Resultaten. Bij preventieve tolerantie-inductie werd in beide modellen de reactie vrijwel volledig onderdrukt. Zowel kliniek als IgE- en cytokineproductie en luchtwegeosinofilie waren vergelijkbaar met de negatieve controlegroep. Alleen in het pindamodel

werd een toegenomen IFN- γ geregistreerd. Bij therapeutische tolerantie inductie was het effect nog steeds duidelijk aanwezig, maar minder uitgesproken. Zoals bij patiënten stegen specifiek IgE en eosinofilie na de behandeling. De rol van regulatoire T-cellen was minder duidelijk: PC61 was alleen effectief in het pindamodel, en in het ovalbuminemodel werd geen enkel effect waargenomen. Mogelijk spelen regulatoire T-cellen wel een rol op de lange termijn, zoals eerder in transplantatie- en encefalitismodellen is beschreven.

Commentaar

De geïnjecteerde antigenen werden bij de proefdieren in de marginale zone van de milt teruggevonden. Mogelijk is het feit dat het antigeen in een immunologisch actieve regio terecht komt de verklaring voor de effectiviteit. Dit werd eerder beschreven bij injectie in inguinale lymfklieren. Gezien de korte behandelduur en gebrek aan bijverschijnselen lijkt deze methode een interessante behandeloptie voor de toekomst, mogelijk ook voor voedselallergie. Verschil in de rol van CD25+-cellen kan ons wellicht op het spoor brengen van de verschillen tussen inhalatie- en voedselallergie.