

## Een nieuw type innate lymfoïde cel met een potentiële rol in allergische ontsteking

**Bron:** Mjösberg JM, Trifari S, Crellin NK, et al. Human IL-25- and IL-33-responsive type 2 innate lymphoid cells are defined by expression of CCR4 and CD161. *Nat Immunol* 2011; 11:1055-62.

**Auteur:** E.F. Knol, medisch bioloog/immunoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

(*Ned Tijdschr Allergie & Astma* 2012;12:74-75)

### Inleiding

De klassieke indeling in de immunologie is in aangeboren (innate) en verworven (adaptieve) immunresponsen. De innate immunrespons onderscheidt zich vooral door zijn snelheid. Bij de innate immunrespons wordt bijvoorbeeld snel gereageerd op bacteriën door onder andere neutrofiële granulocyten.

De adaptieve immunrespons is beduidend trager, maar dit resulteert uiteindelijk in een efficiënte afweerreactie, zoals de antistofrespons die tijdens vaccinaties wordt ontwikkeld. In de allergiewereld heeft de interesse altijd gelegen bij de verworven afweer, omdat deze verantwoordelijk is voor de productie van allergeenspecifiek IgE door plasmacellen die worden gestimuleerd door interleukine 4 (IL-4) uit T-cellen. Meer recent is er echter ook steeds meer interesse in de rol van het innate type immunrespons gekomen in allergie. Dit is ingegeven door de hygiënehypothese waarin de effecten van omgevingsfactoren via reacties van het innate type de adaptieve immunrespons manipuleren. Een bekend voorbeeld is het endotoxine lipopolysaccharide (LPS) dat via type-4-toll-like-receptoren verschillende allergische adaptieve immunresponsen kan remmen.

Zeer recent zijn de innate lymfoïde cellen beschreven welke een belangrijke rol spelen bij weefselherstel en de innate afweer tegen pathogene en niet-pathogene micro-organismen. Opmerkelijk is dat er nu een preliminaire indeling bestaat van deze innate lymfoïde cellen (ILC), vergelijkbaar met die bij de T-helper-cellen, namelijk in ILC1 (maken IFN- $\gamma$ ), ILC2 (maken IL-13, IL-5), ILC17 (maken IL-17) en ILC22 (maken IL-22). In de publicatie van de groep van Hergen Spits uit Amsterdam wordt verder ingegaan op de eigenschappen van de ILC2 bij de mens

en wordt een interessante link gelegd naar weefsels die door allergie zijn aangedaan.

### Studieopzet

In deze studie is gekeken naar de aanwezigheid van de ILC2's in verschillende humane weefsels. Dit werd gedaan door middel van flowcytometrie op celsuspensies. Kenmerkend voor deze cellen is dat zogeheten 'lineage markers' ontbreken. Deze afwezigheid van lineage markers in combinatie met een aantal andere specifieke markers (zie verder) is specifiek voor de ILC2's. De aanwezigheid van de ILC2's werd onderzocht in foetale lever en darm, en in long, ileum en bloed van volwassenen. Tevens werd de aanwezigheid onderzocht in neuspoliepen van patiënten met chronische rinosinusitis. De activeerbaarheid van ILC2's door IL-25 en IL-33 werd nagegaan. Dit zijn cytokinen van het innate type, die vooral worden geproduceerd door weefselcellen, die steeds meer betrokken lijken bij allergische ontsteking. Activatie van de ILC2's werd bepaald door middel van uitscheiding van typerend cytokine IL-13.

### Studieresultaten

Naast het ontbreken van lineage markers werden de ILC2's gekenmerkt door de expressie van CD127 (de receptor voor IL-7) en 'chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on TH2 lymphocytes' (CRTH2). Om uit te sluiten dat dit geen basofiele granulocyten of mestcellen zijn, werd in de set lineage markers altijd een antistof tegen Fc $\epsilon$ RI bijgevoegd. Ook werd met verschillende natural-killer(NK)celmarkers (perforine, granzym B, CD94) ook uitgesloten dat dit een subset van NK-cellen was. Het percentage van deze cellen was in de gezonde weefsels en bloed van volwassenen slechts 0,01-0,1%. In foetale darm was dit veel hoger, namelijk 0,5-2,3%. Na activatie van de ILC2 met IL-25 of IL-33 in aanwezigheid van IL-2 produceerden de

ILC2's IL-13, maar geen IL-17, IL22, IFN- $\gamma$  en TNF. Tot slot bleek er een sterk verhoogd aantal van deze ILC2's aanwezig in neuspoliepen van patiënten met chronische rinosinusitis (0,1-3,6%), terwijl deze vrijwel niet waarneembaar waren in het neusweefsel van gezonde controlepersonen (0-0,1%).

### Conclusie

In het beschreven artikel wordt een unieke humane innate lymfoïde cel populatie beschreven die gevoelig is voor IL-25 en IL-33 en grote hoeveelheden IL-13 vrijmaakt na deze stimuli. Hoewel deze cellen in relatieve lage percentages aanwezig zijn in weefsel en bloed van controlepersonen, is er een duidelijke toename in allergisch ontstekingsweefsel in de neus.

### Commentaar

In dit artikel wordt een celtype getoond dat potentieel relevant is voor allergische ontsteking. De ILC2 is een innate type cel die na een stimulus (IL-25, IL-33, en recent is ook gebleken TSLP) veel IL-13 en waarschijnlijk ook IL-5 kan vrijmaken. In situaties van allergische ontsteking waar niet direct allergeen-IgE-interacties actief zijn, kunnen ILC2's verantwoordelijk zijn voor de lokale productie van IL-13 en IL-5. Het is van groot belang om te onderzoeken of deze cellen ook in andere weefsels aanwezig zijn die door allergie zijn aangedaan, zoals long en huid.

## Allergovit<sup>®</sup> SCIT verkorte bijsluiter

Allergopharma 

**Samenstelling:** Allergoïde van pollenallergenen voor de specifieke immunotherapie gestandaardiseerd in Therapeutische Eenheden (TE), aan aluminiumhydroxide geadsorbeerd, met 0,4% fenol geconserveerd in een fysiologische zoutoplossing gesuspenderd. Concentratie A bevat 1.000 TE/ml, concentratie B bevat 10.000 TE/ml.

**Indicatie:** Allergovit<sup>®</sup> is geïndiceerd voor de behandeling van IgE-gemedieerde allergie voor boom- en graspollen bij patiënten met allergisch rhinitis, conjunctivitis, en/of astma. Diagnose dient gebaseerd te zijn op zorgvuldige anamnese en bepaling van de allergie door middel van huidtest of RAST-onderzoek.

**Contra-indicaties:** Aandoeningen die de werking van het afweersysteem beïnvloeden (bijv. immunodeficiënties), maligniteit en auto-immuunziekten. Ernstige hart- en vaat-aandoeningen (coronaire ziekten, ernstige hypertensie). Aandoeningen die de therapietrouw negatief beïnvloeden. Leeftijd onder de 5 jaar of boven de 60 jaar Medicamenteus moeilijk te behandelen astma, met name bij een FEV1 < 70% van de voorspelde waarde ondanks optimale therapie en bij steroidafhankelijkheid. Gebruik van bèta-blokkers of immunosuppressiva. Zwangerschap. Een reeds aangevangen behandeling kan eventueel in overleg met de patiënte worden gecontinueerd. Overgevoeligheid voor een der hulpstoffen en waar relevant: overgevoeligheid voor aluminiumhydroxide. Patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (voor aluminiumhydroxide bevattende producten). Omdat adrenaline voor de behandeling van allergische bijwerkingen wordt aanbevolen, moet men rekening houden met eventuele contra-indicaties voor adrenaline.

**Bijwerkingen:** Lokale reacties zoals zwelling, roodheid en/of gevoeligheid rondom de injectieplaats kunnen zich voordoen. Systemische reacties, zoals conjunctivitis, rhinitis, urticaria, Quincke-oedeem, bronchoconstrictie, vermoeidheid, larynx oedeem en/of anafylactische shock kunnen optreden. Bij een zorgvuldige uitvoering en adequate individuele dosisstijging zijn allergische bijwerkingen zeldzaam en meestal mild van aard.

**Waarschuwingen en voorzorgen:** Na de injectie moet de patiënt 30 minuten onder controle van de arts blijven. Bijwerkingen kunnen ook enkele uren na toediening van de injectie optreden.

**Instelbehandeling:**  
2 flesjes Concentratie A 3 ml  
Concentratie B 3 ml

**Onderhoudsbehandeling:**  
1 flesje Concentratie B 3 ml

**Uitvoering:** De behandeling dient in principe individueel te worden ingesteld, een adviesdoseringsschema wordt meegeleverd.

**Instelbehandeling:** Tijdens de instelbehandeling wordt de dosering wekelijks verhoogd tot maximaal 0,6 ml concentratie B.

**Onderhoudsbehandeling:** Als het nog enkele weken of maanden duurt voor dat het pollenseizoen begint, kan er doorbehandeld worden met een maandelijks onderhoudsdosering. Maximale dosering is 0,6 ml concentratie B. Tijdens het pollenseizoen worden geen injecties toegediend. Na het pollenseizoen wordt de behandeling met een nieuwe instelbehandeling voortgezet.

**Bewaring:** Allergovit<sup>®</sup> moet tussen de +2°C en +8°C worden bewaard. Niet invriezen.



1. Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass-pollen immunotherapy in childhood. *Allergy* 2006;61:198-201. 2. Corrigan CJ for the Study Group, Kettner J, Doerner C, Cromwell O, Narkus A. Efficacy and Safety of preseasonal-specific immunotherapy with an aluminium-adsorbed six grass-pollen allergoid. *Allergy* 2005;60: 801-8. 3. Eng PA, Reinhold M, Gnehm HP. Long term efficacy of preseasonal grass-pollen immunotherapy in childhood. *Allergy* 2002;57:306-12. 4. Ranjbar A, Pizzulli A, Marashi MJ, Nayebeh Aghai Kashi M. Short term preseasonal pollen allergoid immunotherapy in the causal therapy of allergic asthma in children, a prospective, randomized controlled trial. *EAACI 2004, poster session 911, p 269*. 5. IB-tekst Allergovit<sup>®</sup>. 6. Thum-Oltmer S, Ullrich D, Meyer H, Müller-Scheven D. Kurzzeitimmuntherapie mit Allergoiden. *Allergologie* 2005;10:391-400.

Allergovit<sup>®</sup> SCIT 7 weken therapie

Allergopharma B.V. | Postbus 229, 3700 AE Zeist | tel. (030) 696 06 07  
fax (030) 696 23 25 | e-mail: info@allergopharma.nl | www.allergopharma.nl