

Is de afwezigheid van allergie bij het merendeel van de bevolking te danken aan een beschermende werking van kiemcentra?

Do germinal centres protect most of us from becoming allergic?

Prof. dr. R.C. Aalberse¹, prof. dr. R. Hoekzema²

SAMENVATTING

Het doel van dit artikel is een hypothese te bespreken waarmee kan worden verklaard waarom de meeste mensen NIET allergisch worden. Er zijn twee factoren die de vorming van IgE-producerende B-cellen beperken: 1) het ontbreken van (voldoende) IL-4 en TH2-contact die beide noodzakelijk zijn voor de klasse-switch naar IgE; 2) de onderdrukkende werking van actieve kiemcentra op IgE-producerende B-cellen. Inhalatieallergenen zijn zwakke antigenen die alleen bij (in immunologisch opzicht) de meest reactieve personen een B-celrespons induceren. Na een klasse-switch naar IgE is de overlevingskans van IgE-producerende B-cellen aangetast, vooral in actieve kiemcentra. Antigene stimulatie in de aanwezigheid van 'danger signals' leidt tot de vorming van volgroeide kiemcentra, waardoor IgG-producerende B-cellen worden gestimuleerd, maar IgE-producerende B-cellen worden geëlimineerd. Antigene stimulatie in de afwezigheid van 'danger signals' leidt meestal niet tot de vorming van volgroeide kiemcentra, waardoor IgE-producerende B-cellen kunnen ontsnappen en uitrijpen tot IgE-producerende plasmacellen. De IgE- en IgG-immunrespons tegen gehaalde allergenen zijn positief geassocieerd, maar dit resulteert in slechts een lage IgG/IgE-ratio.

(NED TIJDSCHR ALLERGIE, ASTMA, KLIN IMMUNOL 2019;19:95-102)

SUMMARY

A hypothesis is discussed to explain why most of us do not become allergic. There are two roadblocks on the way to IgE production: 1) the TH2/IL-4 dependent class switch and 2) active germinal centres that eliminate IgE-switched B-cells. Atopic airborne allergens (for example from pollen or mites) are weak antigens that induce a B-cell response only in immunologically the most reactive (=atopic) subjects. Survival of the IgE-switched B-cell is compromised, particularly in an active germinal centre. Antigenic stimulation in the presence of a danger signal induces germinal centres that stimulate Ig-switched B-cells, but eliminate IgE-switched B-cells. Antigenic stimulation in the absence of a danger signal fails to induce a mature germinal centre, which allows IgE-switched B-cells to escape and mature into plasma cells. The IgE and IgG immune responses to airborne atopic allergens are positive rather than inversely-related, but this results in an only low IgG/IgE ratio.

¹emeritus hoogleraar Immunologie, Universiteit van Amsterdam, ²hoogleraar Dermatologie AMC/VUmc.

Correspondentie graag richten aan: dhr. prof. dr. R.C. Aalberse, emeritus hoogleraar Immunologie, Universiteit van Amsterdam, Sanquin, afdeling Immuno-pathologie, Plesmanlaan 125, 1006 AD Amsterdam, tel.: +31-205123158, e-mailadres: r.aalberse@sanquin.nl

Belangenconflict en/of financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: allergie, B-cel, IgE-antistoffen, immunologie, kiemcentrum, plasmacel

Keywords: allergy, B-cell, germinal centre, IgE antibodies, immunology, plasma cell

ONTVANGEN 13 DECEMBER 2018, GEACCEPTEERD 25 APRIL 2019

INLEIDING

Niet iedereen die wordt blootgesteld aan allergenen maakt IgE-antistoffen aan tegen die allergenen. Een van de cruciale vragen betreffende allergie is: wat belemmert bij de meeste mensen de vorming van IgE-antistoffen tegen allergenen? Dit artikel beperkt zich tot de klassieke inhalatie-allergenen, zoals het graspollenallergeen Lol p 1 en het mijtenallergeen Der p 1 (voor dergelijke minder gangbare begrippen en afkortingen, zie *Tekstblok 1*). Voor andere allergenen, zoals die van voedingsmiddelen en insectengif, is de situatie in sommige opzichten anders. Dit artikel gaat alleen over de vorming van IgE-antistoffen, waarbij de klinische aspecten buiten beschouwing blijven. Daarmee blijft een heel belangrijke vraag onbeantwoord: waarom hebben mensen met IgE-antistoffen soms weinig of geen klachten, ondanks blootstelling?

VAN B-CEL NAAR IGE-PRODUCERENDE PLASMACELEN

De IgE-producerende B-cel/plasmacel staat centraal. *Tekstblok 2* beschrijft schematisch het ontwikkelingstraject beginnend bij de IgM-producerende naïeve B-cel via de IgE-geswitchte B-cel naar de uiteindelijke boosdoener: de plasmacel die de IgE-antistoffen produceert die we in plasma en serum kunnen aantonen. De vroege fase van sensibilisatie in de lymfknoep bij jonge kinderen is het centrale thema. Een belangrijke latere fase die leidt tot expansie van het IgE-repertoire zal later kort worden besproken.

HET EERSTE OBSTAKEL OP WEG NAAR IGE-PRODUCERENDE B-CELLEN

Het eerste obstakel is de afhankelijkheid van het cytokine IL-4 en van de IL-4-producerende TH2-cel. Deze afhankelijkheid van IL-4 en de IL-4-producerende TH2-cel bij allergische sensibilisatie (zie *Tekstblok 2*) is een onbetwist gegeven. Zonder deze hulp kan een B-cel niet switchen naar IgE. Het ligt voor de hand om te denken dat een blokkade in dit systeem het belangrijkste obstakel is voor de productie van IgE. Een ondersteunend argument is dat het risico op sensibilisatie kan worden verlaagd door blootstelling aan sommige microbiële factoren. Dit is de basis van de hygiënehypothese¹: microbiële factoren remmen de ontwikkeling van TH2-cellen, voorkomen dus de IgE-switch en verminderen zo de kans op IgE-producerende plasmacellen, met uiteindelijk resultaat een vermindering van de kans op allergie. Deze bescherming door microbiële factoren lijkt kortdurend. Om de vorming van IgE-antistoffen te voorkomen moeten de microbiële factoren aanwezig zijn zolang er blootstelling aan het allergeen is.² Het is echter niet waarschijnlijk dat dit het enige obstakel

op de weg naar allergie is. Als de blokkade in de TH2-ontwikkeling de enige rem op de ontwikkeling van IgE B-cellen zou zijn, is het moeilijk te verklaren waarom allergische kinderen niet tegen alle allergenen gesensibiliseerd raken. Kinderen met IgE tegen Lol p 1 hebben lang niet allemaal IgE tegen Der p 1. De polyklonaliteit van allergeen-specifiek-IgE is een ander argument dat de switch naar IgE niet de belangrijkste hindernis voor de vorming van IgE-antistoffen is. Als de IgE-switch een uitzonderlijke situatie zou zijn, zou een met IgG vergelijkbare expansie van deze zeldzame IgE-geswitchte B-cel verwacht worden. Dit zou leiden tot een oligoklonale IgE B-celpopulatie. Het blijkt echter dat de IgE-antistoffen polykonaal zijn: per allergeen, bijvoorbeeld Lol p 1, herkent het immuunsysteem van een allergisch kind een aantal verschillende epitopen. Omdat er per B-cel maar 1 epitop kan worden herkend, moeten er voor een polyklonale IgE-respons dus verschillende B-cellen naar IgE zijn geswitcht. Wanneer een allergeen een IgM-producerende B-cel activeert, is een klasse-switch van deze IgM-producerende B-cel naar IgE niet heel zeldzaam. Dat er in het lichaam toch zo weinig IgE wordt geproduceerd is te verklaren door aan te nemen dat de IgE-geswitchte B-cel veel minder klonale expansie ondergaat dan de IgG-geswitchte B-cel.³

HET TWEDE OBSTAKEL: EEN ACTIEF KIEMCENTRUM ELIMINEERT IGE-GESWITCHTE B-CELLEN EN ONDERDRUKT ZO IGE-PRODUCTIE

Dat er in het algemeen veel minder IgE-geswitchte B-cellen zijn in vergelijking met IgG zou kunnen wijzen op een effect dat pas optreedt na de klasse-switch naar IgE. Met andere woorden: een tweede barricade op de weg naar IgE-producerende plasmacellen. Hierbij zijn mogelijk kiemcentra van belang. Kiemcentra komen in de lymfoïde organen tot ontwikkeling bij voldoende sterke antigene stimulatie (zie *Tekstblok 3* op pagina 98). Voor IgG-geswitchte B-cellen geldt dat er in rijpe kiemcentra een explosieve klonale expansie van B-cellen optreedt. De bevinding dat IgE-geswitchte B-cellen slechts weinig dochtercellen produceren vergeleken met IgG-geswitchte cellen (zie hieronder) is een aanwijzing dat IgE-geswitchte B-cellen niet meedoen met de kiemcentrumreactie. Behalve het stimuleren van proliferatie van IgG-geswitchte B-cellen is de inductie van een differentiatie naar geheugencellen bij een deel van de B-cellen een andere functie van rijpe kiemcentra. Een kenmerkende eigenschap van geheugencellen is dat zij langdurig door het lichaam circuleren (via bloed naar lymfoïde organen en via de lymfe weer terug in de bloedbaan). Bij hernieuwd contact met

TEKSTBLOK 1. Gebruikte begrippen en afkortingen.

- **Lol p 1:** een van de allergene eiwitten van graspollen.
- **Der p 1:** een van de allergene eiwitten van de huisstofmijt.
- **Plasmacel:** volledig uitgerijpte naïeve B-cel. Plasmacellen zijn de bron van alle antistoffen die in het lichaam circuleren.
- **Kiemcentrum:** conglomeraat van cellen, waaronder veel snel delende B-cellen, dat in de lymfklieren en de milt een paar dagen na contact met antigeen tot ontwikkeling komt.
- **TH2-cel:** T-cel die na antigene stimulatie IL-4 uitscheidt.
- **IL-4:** eiwit dat nodig is om het DNA in een B-cel zo te veranderen dat de B-cel een andere klasse antistof (bijvoorbeeld IgE in plaats van IgM of IgG) gaat maken.
- **Klasse-switch:** bovengenoemde verandering in het DNA van een B-cel. Gebruikt bij gebrek aan een begrijpelijk Nederlands equivalent, vooral als werkwoord 'switchen'.
- **Danger signals:** Het gaat om een aantal heel verschillende signalen van binnen of buiten het lichaam die een 'er is iets niet pluis'-signaal afgeven aan zowel het specifieke als het niet-specifieke afweersysteem. Gebruikt bij gebrek aan een begrijpelijk Nederlands equivalent.

TEKSTBLOK 2. Van B-cel naar IgE-producerende plasmacel

- Het onderwerp van dit artikel is de ontwikkeling van een B-cel naar een IgE-producerende plasmacel.
- Het beeld dat gebruikt is, is dat van een weg met obstakels. Het eerste obstakel is de klasse-switch, het tweede obstakel is het rijpe kiemcentrum.
- Aanvankelijk maakt elke B-cel IgM-antistoffen.
- Na antigene stimulatie kan de B-cel switchen van IgM naar bijvoorbeeld IgG of IgE. Dit is een onomkeerbaar proces.
- Na antigene stimulatie in de lymfknoop kunnen de B-cellen zich verder ontwikkelen in een kiemcentrum.
- De drie belangrijkste uitkomsten van die ontwikkeling zijn differentiatie tot plasmacel, tot geheugencel, of celdood.
- De door plasmacellen geproduceerde antistoffen worden naar de extracellulaire ruimte uitgescheiden en circuleren door het lichaam.

het antigeen zorgen deze geheugencellen voor een snellere en sterkere secundaire antistofrespons. Bij proefdieren en bij de mens zijn IgE-positieve geheugencellen zeldzaam. Dit past bij de bevinding dat injectie van allergeen (bij klassieke immunotherapie) een veel geringere toename van IgE-antistoffen geeft dan van IgG-antistoffen (tweevoudig versus 10-100-voudig).^{5,6}

Op basis van deze observaties is in 2004 gepostuleerd dat IgE-geswitchte B-cellen worden verdreven of geëlimineerd bij de ontwikkeling van een rijp kiemcentrum.⁷ Deze hypothese was gebaseerd op indirecte bewijsvoering. In 2012-2013 werd door drie groepen⁸⁻¹⁰ aangetoond dat in muizenmodellen de ontwikkeling van IgE- en

IgG-geswitchte B-cellen bij een primaire immuunrespons verschillend verloopt. Om dit proces te kunnen volgen was het van belang om deze geswitchte cellen op een gevoelige en specifieke manier te kunnen zien. Voor deze experimenten werd gebruik gemaakt van transgene muizen die een fluorescerend membraan-verankerd eiwit gingen produceren na de IgE-klasse-switch. Tot aan het einde van de eerste week na immunisatie ontwikkelen IgE-geswitchte B-cellen zich zoals IgG-geswitchte B-cellen. Maar dan, bij het goed op gang komen van de kiemcentrumreactie en de IgG-expansie in de exponentiële fase komt, neemt het aantal IgE-geswitchte B-cellen snel af.¹¹⁻¹³

TEKSTBLOK 3. Het kiemcentrum

- Een kiemcentrum is een conglomeraat van cellen, dat zich in een lymfknoop of de milt kan vormen na antigene stimulatie van B-cellen en T-cellen.
- De ontwikkeling van een 'onrijp' naar een 'rijp' kiemcentrum duurt een paar dagen.
- De naam verwijst naar de explosieve proliferatie van B-cellen in het rijpe kiemcentrum. Van deze B-cellen differentieert een deel tot geheugencel of plasmacel.

WAT MAAKT DE VROEGE FASE VAN ATOPISCHE SENSIBILISATIE BIJZONDER?

De hierboven geschetste controlerende rol van het kiemcentrum verklaart (in combinatie met de TH2/IL-4 afhankelijkheid) waarom IgE-antistoffen meestal helemaal niet, of alleen in minimale hoeveelheden worden geproduceerd. Het is daarmee nog niet vanzelfsprekend waarom sommige mensen toch allergisch worden. Een mogelijke aanwijzing is dat de vorming van kiemcentra wordt gestimuleerd door prikkels van microbiële oorsprong.⁴ In afwezigheid van dergelijke 'danger signals' is het B-cel signaal bij contact met een antigeen dermate zwak, dat alleen de meest reactieve mensen er (soms) op reageren. Een schematisch overzicht van de werkhypothese is weergegeven in *Tekstblok 4* en de bijbehorende cartoon (zie *Figuur 1*). De tweeledige hypothese is dat 1) klassieke atopische allergenen (uit bijvoorbeeld graspollen of de huisstofmijt) bij de primaire fase van allergische sensibilisatie een zwakke antigene stimulatie geven; 2) een relatief sterke B-celrespons op een dergelijk zwakke antigene stimulatie karakteristiek is voor een atopische constitutie. Dit immunologische proces is afhankelijk van T-cel-hulp (IL-4-producerende CD4-cellen), die op hun beurt afhankelijk zijn van de actieve hulp van antigeen-presenterende cellen (dendritische cellen). In tegenstelling tot dit laatstgenoemde TH2-aspect zijn de hierna te bespreken aspecten niet algemeen geaccepteerd en zullen daarom in meer detail worden besproken.

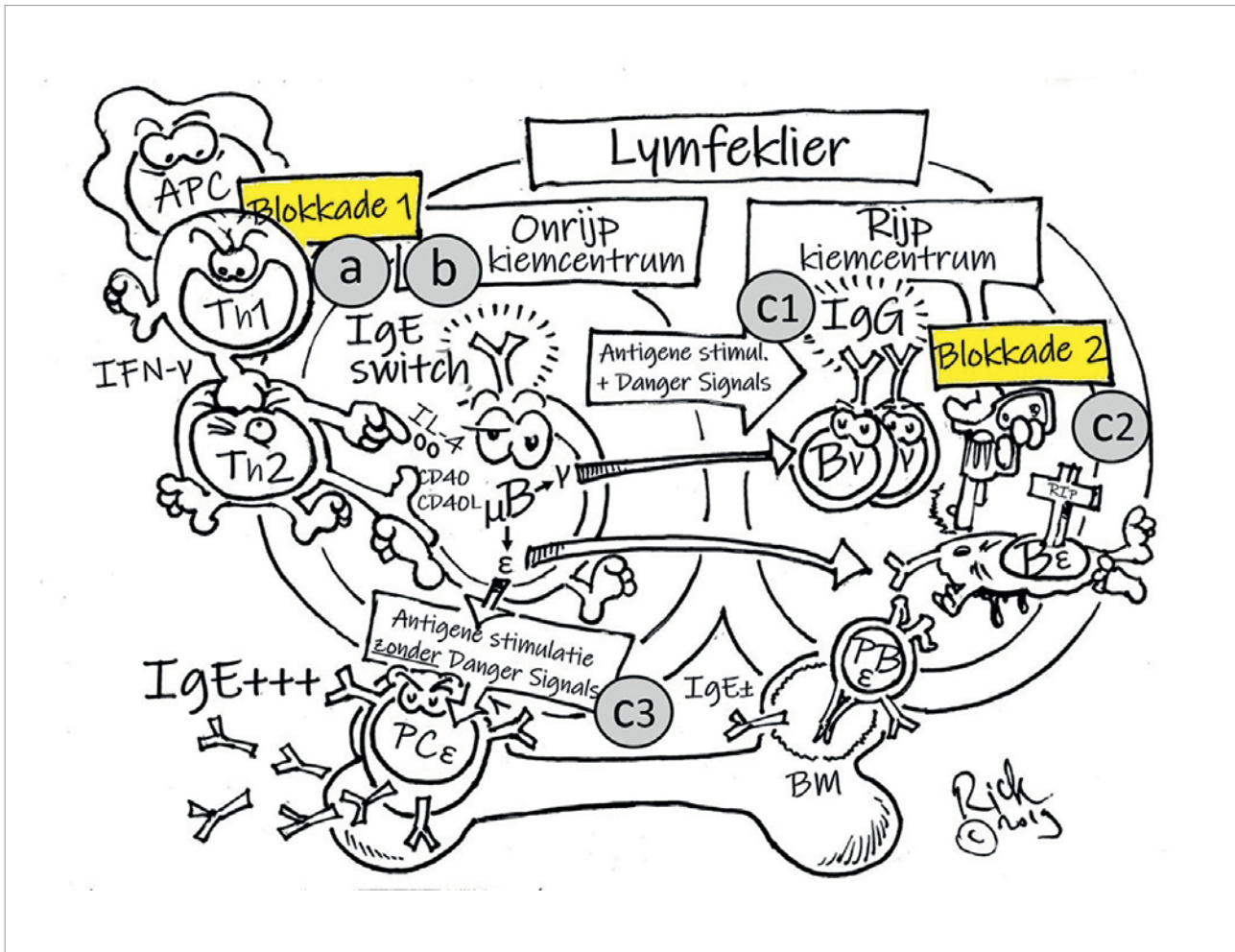
DEELHYPOTHESE 1: ATOPISCHE ALLERGENEN ZIJN ZWAKKE ANTIGENEN

De meer algemeen verspreide mening is dat allergenen bijzonder zijn. Een belangrijke verdediger van deze stelling is Heimo Breiteneder, die al vele jaren diepgravende studies heeft gedaan naar familieverbanden tussen eiwitten.¹⁴ Deze familieverbanden zijn gebaseerd op evolutionaire en structurele gronden. Een van zijn argumenten is dat allergenen tot een kleine, selecte groep eiwitfamilies behoren

en dat de meeste eiwitfamilies dus geen allergenen zouden bevatten. Het tegenargument is, dat we pas weten of een eiwit een allergeen is wanneer het immuunsysteem van atopische personen op een adequate manier met dat eiwit wordt geconfronteerd. Voor inhalatieallergenen betekent dit onder meer dat het eiwit wateroplosbaar moet zijn en het niet te klein en niet te groot is (het molecuulgewicht van allergene eiwitten is meestal groter dan 6.000 en kleiner dan 50.000 Dalton, ofwel 50-400 aminozuren).¹⁵ Om het allergeen te kunnen inademen is een drager nodig, want losse eiwitmoleculen worden alleen in uitzonderlijke situaties ingeademd. Stuifmeel en andere stoffige deeltjes zijn in principe vaak geschikte dragers, maar moeten ook weer aan eisen voldoen (bijvoorbeeld grootte, eiwitbindende capaciteit gekoppeld aan een snelle afgifte van het gebonden eiwit en afwezigheid van TH2-onderdrukkende immuunreacties). Allergene eiwitten moeten aan bepaalde eisen voldoen, maar zijn verre van zeldzaam. Het enige bijzondere is misschien dat ze immunologisch 'saaier' zijn dan pathogene bacteriën en virussen en dat B-cellen meestal niet reageren op hun aanwezigheid.¹⁶

DEELHYPOTHESE 2: EEN ATOPISCHE CONSTITUTIE GAAT GEPAARD MET EEN LAAGDREMPelige B-CELACTIVERING

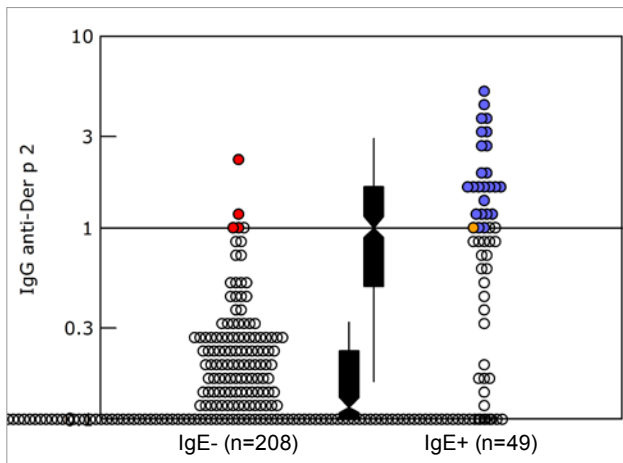
Deelhypothese 1 stelt dat allergenen immunologisch gezien weinig stimulerende eiwitten zijn, maar er zijn situaties waarbij toch de prikkeling net sterk genoeg is om een reactie bij de B-cel op te roepen. Dit gebeurt vaker bij personen met een genetisch wat reactiever immuunsysteem (atopici).¹⁷ Ook bij deze groep mensen zal een dergelijke confrontatie tussen allergenen en B-cel vaak ongemerkt voorbijgaan. Als de B-cel toch geprikkeld raakt, leidt dit tot een zwakke respons die de neiging heeft om als een nachtkaars uit te gaan, voordat er volledig actieve kiemcentra zijn gevormd. In de afwezigheid van actieve kiemcentra kunnen niet alleen de IgG-geswitchte B-cellen, maar ook de IgE-geswitchte B-cellen het onrijpe kiemcen-



FIGUUR 1. Schematische weergave van de besproken werkhypothese. Zie Tekstblok 4 voor toelichting.

TEKSTBLOK 4. Werkhypothese atopische sensibilisatie: blokkades op weg naar IgE.

- a. Blokkade 1:** In tegenstelling tot IgG-productie is de productie van allergeenspecifiek IgE (sIgE) afhankelijk van TH2-cellen. Bij antigeencontact kunnen microbiële factoren ('danger signals') en interferon-gammaproducerende TH1-cellen de ontwikkeling van TH2-cellen onderdrukken.
- b.** Als TH2-cellen twee activerende signalen aan een naïeve B-cel geven via uitgescheiden IL-4 of IL-13 en via cel-celcontact (door CD40 ligand op de T-cel en CD40 op de B-cel) kan die B-cel van IgM (mu) naar IgE (epsilon) of naar IgG (gamma) switchen.
- c1 en c2.** Bij voldoende sterke stimulatie komen kiemcentra tot rijping.
- c1.** In rijpe kiemcentra worden IgG-producerende B-cellen gestimuleerd (klonale expansie, B-geheugencellen).
- c2. Blokkade 2:** Het lot van de IgE-producerende B-cellen is heel anders: de meeste IgE-geswitchte B-cellen worden in rijpe kiemcentra geëlimineerd, een enkele ontsnapt als plasmablast.
- c3. Atopiespecifiek:** In afwezigheid van sterke antigeenstimulatie en 'danger signals' sudderen onrijpe kiemcentra een tijdje door en gaan dan als een nachtkraak uit. Zowel voor IgE-producerende B-cellen als voor IgG-producerende B-cellen is de klonale expansie minimaal. Er komen dus maar weinig antistof-producerende plasmacellen in het beenmerg, maar die produceren genoeg IgE om allergische klachten te veroorzaken.



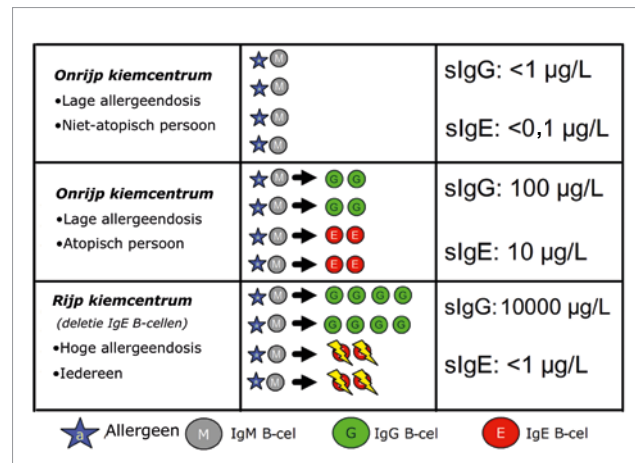
FIGUUR 2. IgG tegen inhalatieallergenen (bijvoorbeeld het mijtenallergeen Der p 2) is veel lager in mijt-negatieve personen (links) dan in mijt-positieve personen (rechts). Voor de statistische evaluatie is de mediaan van de IgG-spiegel bij de IgE-positieve personen gebruikt. De rode stippen geven aan dat IgG boven deze mediaan 25x minder vaak aanwezig is bij mijt-negatieve personen dan bij mijt-positieve personen (blauwe stippen): relatieve prevalentie van $IgG > \text{cutoff}$ in IgE-negatieve personen: 0,04 (met het 95% confidentie interval: 0,01-0,11). Figuur gebaseerd op de data uit Aalberse, et al.¹⁹

trum verlaten, migreren naar het beenmerg en differentiëren tot IgG- dan wel IgE-producerende plasmacellen.¹⁸

ZIJN DE RESULTATEN VAN MUIZENEXPERIMENTEN TOEPASBAAR BIJ ATOPISCHE MENSEN?

Er is nog geen goed muizenmodel voor allergie, zelfs niet voor de situatie waarbij we de symptomen buiten beschouwing laten en puur naar de inductie van IgE-productie kijken. Een belangrijk tekortkomen van vrijwel alle dierexperimentele modellen, is dat de gebruikte protocollen leiden tot een vrijwel 100% kans op IgE-vorming.⁸⁻¹⁰ Een van de essentiële aspecten van allergie is dat het een uitzonderings-situatie betreft. Het zou informatiever zijn om een aantal protocollen te zoeken waarbij maar een kwart van de proefdieren IgE maakt en dan te onderzoeken welke verschillen er tussen die groepen zijn.

Eén van de verschillen tussen de antistofrespons bij atopici en die bij muizenmodellen is de IgG/IgE-ratio. *Figuur 2*, gebaseerd op data uit referentie 19, toont de aangetroffen IgG-respons tegen het mijtenallergeen Der p 2 bij mensen met en zonder IgE-respons tegen dit allergeen. De IgG-res-



FIGUUR 3. De bovenste rij geeft de situatie aan bij een zwakke antigene prikkel in een niet-atopisch persoon: het immuunsysteem reageert niet. De middelste rij geeft de situatie aan bij een lage antigene prikkel, maar bij een atopisch persoon: het immuunsysteem reageert (soms) wel, maar de stimulus leidt hooguit tot een incomplete respons zonder kiemcentra, zodat IgE B-cellen niet worden verwijderd, maar waardoor weinig IgG wordt gevormd: bijna even weinig IgG als IgE. De onderste rij geeft de situatie aan bij een sterke antigene prikkel: het immuunsysteem reageert met de vorming van rijpe kiemcentra waardoor de IgG-producerende B-cellen prolifereren, maar de IgE-producerende B-cellen worden geëlimineerd.

pons is veel vaker afwezig bij de IgE-negatieve personen, zodat de IgG-respons bijna net zo goed als diagnosticum gebruikt zou kunnen worden als de IgE-respons. Als diagnostische test is IgE betrouwbaarder, maar dat is vooral omdat het meten van de IgG-respons in µg/L-concentraties om technische redenen (storend hoge, niet-specifieke achtergrondsignalen) veel lastiger is dan het meten van vergelijkbare lage concentraties IgE. Het grote verschil bij de muizenexperimenten is dat de gevonden IgG-spiegels veel hoger zijn dan bij atopische patiënten. Deze hoge IgG-spiegels wijzen op een immuunrespons met actieve kiemcentra in de proefdieren.^{11,18}

Een schematisch overzicht van situaties met verschillende IgG/IgE-ratio's staat weergegeven in *Figuur 3*.

DE TWEEDE FASE VAN ALLERGISCHE SENSIBILISATIE: EXPANSIE EN DIVERSIFICATIE

Immunologisch gezien is de situatie bij hernieuwd allergeencontact van een al gesensibiliseerd persoon anders dan de welbekende secundaire IgG-immuunrespons volgens de tekstboeken. Het belangrijkste verschil is dat

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

Zelfs als atopische sensibilisatie verloopt volgens de besproken hypothese, is er nog geen antwoord beschikbaar hoe dit gaat leiden tot een verbeterde preventie, diagnostiek, prognose of behandeling. Hopelijk zal deze bespreking bijdragen aan het verbeteren van de communicatie. Niet alleen tussen klinici en immunologen, maar ook tussen allergiebehandelaars en nieuwsgierige patiënten ('waarom is mijn zoontje allergisch, maar zijn zusje niet?'). Een deel van het antwoord is vermoedelijk 'soms heb je pech', maar de hier besproken aspecten kunnen verhelderend werken. En wie weet voert dat weer tot meer inzicht en effectieve ideeën.

IgE-geswitchte klassieke geheugencellen vrijwel ontbreken, omdat de vorming van B-cel geheugencellen plaatsvindt in het kiemcentrum. Toch is er een soort van secundaire IgE-respons, die vooral bekend is geworden door het onderzoek van Hannah Gould.²⁰ Anders dan bij de secundaire IgG-respons, waarbij de IgG-geheugencellen zelf prolifereren, worden bij de secundaire IgE-respons IgE-positieve B-cellen gegenereerd uit IgG-geheugencellen. Hiervoor is dus een tweede klasse-switch nodig: eerst van IgM naar IgG, en vervolgens van IgG naar IgE. In het geval van inhalatieallergenen vindt deze vorming van nieuwe IgE-producerende B-cellen uit IgG-geheugencellen vooral plaats in de slijmvliezen van de aan allergeen blootgestelde luchtwegen. Daarin ontwikkelen zich tertiaire lymfoïde structuren als onderdeel van de allergeengeïnduceerde TH2-ontsteking, waarbij vermoedelijk een belangrijke rol is weggelegd voor eosinofiele en basofiele granulocyten en mestcellen. Na de switch van IgG naar IgE kan de B-cel differentiëren tot IgE-producerende plasmacel. Deze plasmacellen kunnen zich in de ontstoken mucosale omgeving een paar maanden handhaven, maar sterven af wanneer de allergeenblootstelling stopt.^{11,18} Dit proces is onder meer belangrijk voor de tijdelijke toename van pollen-specifiek-IgE na het pollenseizoen. Deze tijdelijke toename in allergeen-specifiek-IgE kan worden voorkomen door interventies die het ontstaan van de allergeengeïnduceerde mucosale ontsteking tegengaan. Dit is waarschijnlijk een belangrijk effect van klassieke allergeen-specifieke immunotherapie.

Deze secundaire IgE-respons is niet zozeer belangrijk vanwege de toename van de hoeveelheid allergeen-specifiek-IgE met dezelfde specificiteit als de al eerder gevormde IgE-antistoffen. Veel belangrijker is de diversificatie van het spectrum van de IgE-antistoffen. Die diversificatie kan op drie niveaus optreden, waarbij graspollen als voorbeeld worden gebruikt. Stel dat de initiële IgE-respons gericht is op het graspollen allergeen Lol p 1 kunnen bij deze secundaire respons nieuwe IgE-antistoffen gevormd worden te-

gen 1) andere epitopen van het Lol p 1 eiwit; 2) epitopen op andere graspollenallergenen; 3) epitopen op allergenen van andere bronnen, bijvoorbeeld onkruidpollen, die toevallig samen met graspollen werden ingeademd.

REFERENTIES

1. Von Mutius E. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: farm lifestyles and the hygiene hypothesis. *Clin Exp Immunol* 2010;160:130-5.
2. Grüber C, et al. Down-regulation of IgE and IgG4 antibodies to tetanus toxoid and diphtheria toxoid by co-vaccination with cellular Bordetella pertussis vaccine. *J Immunol* 2001;167:2411-7.
3. Brinkmann V, et al. T cell-dependent differentiation of human B-cells into IgM, IgG, IgA, or IgE plasma cells: high rate of antibody production by IgE plasma cells, but limited clonal expansion of IgE precursors. *Cell Immunol* 1993;152:323-32.
4. De Silva NS, et al. Dynamics of B-cells in germinal centres. *Nat Rev Immunol* 2015;15:137-48.
5. Lichtenstein LM, et al. IgE antibody measurements in ragweed hay fever. Relationship to clinical severity and the results of immunotherapy. *J Clin Invest* 1973;52:472-82.
6. Nouri-Aria KT, et al. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. *J Immunol* 2004;172:3252-9.
7. Aalberse RC, et al. Does a strong IgG response precede allergic sensitization? *Allergy* 2018;73:1924-1925.
8. Talay O, et al. IgE+ memory B-cells and plasma cells generated through a germinal-center pathway. *Nat Immunol* 2012;13:396-404.
9. Yang Z, et al. Fluorescent in vivo detection reveals that IgE(+) B-cells are re-trained by an intrinsic cell fate predisposition. *Immunity* 2012;36:857-72.
10. He JS, et al. The distinctive germinal center phase of IgE+ B lymphocytes limits their contribution to the classical memory response. *J Exp Med* 2013;210:2755-71.
11. Davies JM, et al. The enigma of IgE+ B-cell memory in human subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:972-6.
12. Yang Z, Robinson MJ, Allen CD. Regulatory constraints in the generation and differentiation of IgE-expressing B-cells. *Curr Opin Immunol* 2014;28:64-70.
13. Yang Z, et al. Regulation of B-cell fate by chronic activity of the IgE B-cell receptor. *Elife* 2016;9:5. pii: e21238.

14. Radauer C, et al. Allergens are distributed into few protein families and possess a restricted number of biochemical functions. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:847-52.
15. Matricardi PM, et al. EAACI molecular allergology user's guide. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27Suppl23:1-250.
16. Aalberse RC, et al. IgE-binding epitopes: a reappraisal. *Allergy* 2011;66:1261-74.
17. Aalberse RC, et al. Does a strong IgG response precede allergic sensitization? *Allergy* 2018;73:1924-5.
18. Aalberse RC, et al. The developmental history of IgE and IgG4 antibodies in relation to atopy, eosinophilic esophagitis, and the modified TH2 response. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016;16:45.
19. Aalberse RC, et al. sIgE and sIgG to airborne atopic allergens: coupled rather than inversely related responses. *Allergy* 2018;73:2239-2242.
20. Takhar P, et al. Class switch recombination to IgE in the bronchial mucosa of atopic and nonatopic patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:213-8.