

# De B-celkant van allergieën en chronisch inflammatoire ziekten: studies naar de oorsprong van IgE en IgG4

The B-cell side of Allergy and Chronic Inflammatory Disease: Studies on the Source of IgE and IgG4

dr. J.J. Heeringa

## SAMENVATTING

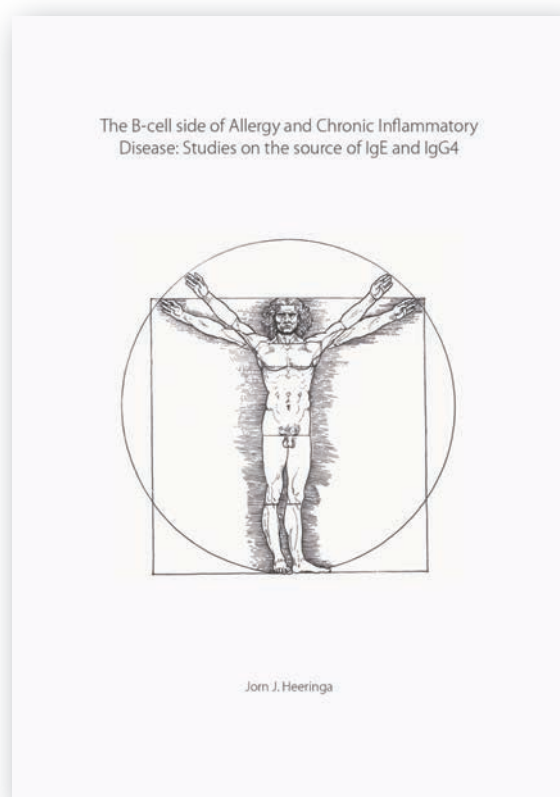
Op 30 oktober 2018 promoveerde Jorn Heeringa aan de Erasmus Universiteit te Rotterdam op het proefschrift getiteld: 'The B-cell side of Allergy and Chronic Inflammatory Disease: Studies on the Source of IgE and IgG4'. Het onderzoek werd verricht aan de afdelingen Kindergeneeskunde en Immunologie van het Erasmus MC en gedeeltelijk uitgevoerd aan de afdeling Immunology and Pathology van de Monash University te Melbourne, Australië. Het onderzoek werd begeleid door prof. dr. Johan C. de Jongste en prof. dr. Jacques J.M. van Dongen met supervisie van dr. Menno C. van Zelm. De belangrijkste resultaten en conclusies worden in deze proefschriftbespreking toegelicht.

(NED TIJDSCHR ALLERGIE, ASTMA, KLIN IMMUNOL 2020;20:73-75)

## SUMMARY

On the 30th of October 2018 Jorn Heeringa successfully defended his thesis entitled 'The B-cell side of Allergy and Chronic Inflammatory Disease: Studies on the Source of IgE and IgG4' at the Erasmus MC Rotterdam. The research was carried out at the departments of Immunology and Pediatrics of the Erasmus MC and was partially performed at the department of Immunology and Pathology of the Monash University in Melbourne. The studies were su-

pervised by prof. dr. Jacques J.M. van Dongen, prof. dr. Johan C. de Jongste and dr. Menno C. van Zelm. The most important results and conclusions are highlighted in this dissertation discussion.



Correspondentie graag richten aan: dhr. dr. J.J. Heeringa, AIOS Interne Geneeskunde, afdeling Interne Geneeskunde, Amphia Ziekenhuis Breda, Molengracht 21, 4818 CK, Breda, tel.: 076 595 50 72, e-mailadres: j.j.heeringa@erasmusmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: SKF S689.

**Trefwoorden:** allergie, B-cel, IgE, IgG4, plasmacel.

**Keywords:** allergy, B-cell, IgE, IgG4, plasma cell.

ONTVANGEN 18 DECEMBER 2018, GEACCEPTTEERD 19 MAART 2019.

## INLEIDING

Immunoglobuline E (IgE) staat centraal in de inductie van IgE-gemedieerde allergieën, maar slechts een beperkt aantal therapieën is gericht op een reductie van (specifiek) IgE. Dit komt met name doordat beperkt kennis aanwezig is over het ontstaan van de cellen die (allergeenspecifiek) IgE produceren: IgE<sup>+</sup>-B-geheugencellen en IgE<sup>+</sup>-plasmacellen. Tijdens dit promotietraject zijn nieuwe testen ontwikkeld om deze IgE<sup>+</sup>-B-cellen op cellulair en moleculair niveau te onderzoeken en hiermee is bekeken op welke manier deze cellen verschillen tussen gezonde personen en allergiepatiënten. Daarnaast zijn deze testen toegepast om B-cellen die IgG4 tot expressie brengen te onderzoeken. Deze toepassing is zo uitgevoerd omdat het IgG4-isotype geassocieerd is met een verbetering van allergische aandoeningen na immunotherapie. Ook is het IgG4-isotype mogelijk een belangrijke ziektemarker bij patiënten met de chronisch inflammatoire aandoening IgG4-gerelateerde ziekte ('IgG4 related disease', IgG4-RD).

## HET AANTONEN VAN IGE<sup>+</sup>-B-CELLEN EN HUN CELLULAIRE KARAKTERISTIEKEN

Met behulp van een nieuwe flowcytometriestrategie is een methode ontwikkeld waarmee IgE<sup>+</sup>-B-cellen in het bloed kunnen worden aangetoond.<sup>1</sup> In onze eerste studies is aangetoond dat deze cellen op basis van uiterlijke eigenschappen kunnen worden onderscheiden in 2 verschillende IgE<sup>+</sup>-B-geheugencelpopulaties, die ofwel het typische geheugenoppervlaktmolecuul CD27 tot expressie brengen (CD27<sup>+</sup>), ofwel de CD27-expressie missen (CD27<sup>-</sup>). Beide IgE<sup>+</sup>-B-geheugencelpopulaties werden gesorteerd op deze CD27-expressie en daaropvolgend geanalyseerd op moleculaire eigenschappen op DNA-niveau. Hierbij bleken CD27<sup>+</sup>IgE<sup>+</sup>-B-geheugencellen kenmerken te vertonen van een T-celafhankelijke rijping. Deze geheugencellen waren een verhoogd aantal celdelingen ondergaan en toonden een verhoogde somatische hypermutatie (SHM) status. Ook kwamen ze tot stand door meer indirecte klassewisselende ('class switching') recombinatie. Daarentegen lijkten CD27<sup>-</sup>IgE<sup>+</sup>-B-geheugencellen zich te ontwikkelen via een T-celónafhankelijke route. Zij vertoonden een significant lager aantal celdelingen, significant minder SHM en waren vaker via directe klassewisselingen gedifferentieerd tot IgE<sup>+</sup>-B-cel. Dit werd bevestigd bij patiënten met een CD40L-mutatie, een aandoening waarbij patiënten geen T- en B-celinteractie kunnen ondergaan, waarbij toch CD27<sup>+</sup>IgE<sup>+</sup>-geheugencellen konden worden aangetoond. Tenslotte hadden volwassenen met atopische dermatitis een verhoogd aantal CD27<sup>+</sup>IgE<sup>+</sup>-B-geheugencellen in hun bloed ten opzichte van gezonde personen. Het aantal

CD27<sup>+</sup>IgE<sup>+</sup>-B-geheugencellen was wel vergelijkbaar tussen deze groepen.<sup>2,3</sup> Ook bij patiënten met het syndroom van Netherton, een zeldzame aandoening die gepaard gaat met huidafwijkingen en een verminderde barrièrefunctie van de huid, werd een verhoogd aantal CD27<sup>+</sup>IgE<sup>+</sup>-B-geheugencellen gevonden in het bloed. Het is dus mogelijk dat een verhoogde blootstelling aan allergenen in lokaal weefsel specifiek de differentiatie van CD27<sup>+</sup>IgE<sup>+</sup>-B-geheugencellen versterkt en dat juist dit IgE een rol speelt bij de sensibilisatie voor een allergie.

## HET EFFECT VAN BEHANDELING OP HET PERIFERE IMMUNOSYSTEEM BIJ IGE-GEMEDIEERDE ALLERGIEËN

In de daarop volgende studies is gekeken naar het effect van behandeling op het immuunsysteem. In de eerste studie werden kinderen onderzocht met matige tot ernstige atopische dermatitis. Een deel van deze kinderen werd in Nederland, op zeeniveau, behandeld middels een intensieve poliklinische behandeling. De andere groep kinderen ontving een intramurale behandeling in een alpine klimaatomgeving in Davos, Zwitserland.<sup>4</sup> Beide strategieën bestonden uit een 6 weken durende multidisciplinaire behandeling met bloedafname vóór en direct ná de behandelperiode. De resultaten toonden een klinisch voordeel aan van beide behandelingen met verminderde ziekteactiviteit. Daarnaast resulteerden beide behandelingsprotocollen in een vermindering van circulerende regulatoire T-cellen, transitionele B-cellen en plasmablasten. De behandelingen hadden echter geen invloed op IgE<sup>+</sup> (zowel CD27<sup>-</sup> als CD27<sup>+</sup>)-B-cellen.

In een andere studie werd het effect van desensibilisatie door middel van sublinguale immunotherapie onderzocht. Ook hier toonden de resultaten aan dat IgE<sup>+</sup>-B-celaantallen niet werden beïnvloed door behandeling. Daarentegen zagen we dat IgG4<sup>+</sup>-B-celaantallen toenamen en hierdoor ook de IgG4<sup>+</sup>/IgE<sup>+</sup>-verhouding toenam. Dit behandelings-effect kan verantwoordelijk zijn voor de gunstige klinische effecten die werden waargenomen.

## DE ROL VAN IGG4<sup>+</sup>-B-CELLEN IN CHRONISCH INFLAMMATOIRE ZIEKTEN

Verhoogde IgG4-serumniveaus en weefselinfiltratie van IgG4-producerende plasmacellen kunnen ook worden gezien bij IgG4-RD. Deze ziekte wordt gekenmerkt door fibrose en een verminderde functie van het aangetaste orgaan. In onze studies werden verhoogde aantallen IgG4<sup>+</sup>-B-geheugencellen aangetroffen in het bloed van IgG4-RD-patiënten.<sup>5</sup> Deze patiënten vertoonden hierbij echter geen cellulaire of moleculaire kenmerken van ver-

sterkte B-celactivering in het bloed. Integendeel, de IgG4<sup>+</sup>-B-geheugencellen vertoonden een meer anergisch fenotype. Bovendien vertoonden transcripten van IgG4<sup>+</sup>-B-cellen geen aanwijzingen van antistofrijping. Deze specifieke kenmerken werden waargenomen in het bloed en kunnen mogelijk worden gebruikt voor het verder ondersteunen van de IgG4-RD-diagnose, die nu nog afhankelijk is van invasieve weefselbiopten. De exacte rol van IgG4<sup>+</sup>-B-geheugencellen in IgG4-RD moet nog wel verder worden opgehelderd.

## CONCLUSIE

Concluderend tonen de resultaten van dit proefschrift aan dat IgE-producerende B-cellen in het bloed kunnen worden geïdentificeerd en dat de aantallen IgE<sup>+</sup>-B-geheugencellen met een T-celonaafhankelijke rijpingsroute toenemen in patiënten met een allergische aandoening. Behandeling beïnvloedt niet direct de IgE<sup>+</sup>-B-geheugencel-aantallen. Immunotherapie leidt wél tot verhoogde aantallen IgG4<sup>+</sup>-B-cellen, wat resulteert in een gunstige IgE/IgG4-verhouding met daarbij een gunstig behandelresultaat.

Het aantal IgG4<sup>+</sup>-B-geheugencellen kan echter ook verhoogd zijn in de context van IgG4-RD. Of deze cellen daarbij ook rechtstreeks bijdragen aan de ziektepathogenese is nog niet geheel duidelijk.

## REFERENTIES

1. Berkowska MA, Heeringa JJ, Hajdarbegovic E, et al. Human IgE(+) B cells are derived from T cell-dependent and T cell-independent pathways. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:688-97 e6.
2. Heeringa JJ, Hajdarbegovic E, Thio HB, et al. Systemic B-cell abnormalities in patients with atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:317-8.
3. Heeringa JJ, Rijvers L, Arends NJ, et al. IgE-expressing memory B cells and plasmablasts are increased in blood of children with asthma, food allergy, and atopic dermatitis. *Allergy* 2018;73:1331-6.
4. Heeringa JJ, Fieten KB, Bruins FM, et al. Treatment for moderate to severe atopic dermatitis in alpine and moderate maritime climates differentially affects helper T cells and memory B cells in children. *Clin Exp Allergy* 2018;48:679-90.
5. Heeringa JJ, Karim AF, van Laar JAM, et al. Expansion of blood IgG4(+) B, TH2, and regulatory T cells in patients with IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1831-43 e10.