

allergie voor kippenewit. Een 'split dose'-protocol kan worden toegepast bij patiënten met een eerdere anafylactische reactie op kippenewit of bij patiënten met ongecontroleerd astma. Geadviseerd wordt om dergelijke patiënten tenminste 60 minuten te observeren na vaccinatie en forse inspanning gedurende de eerste 24 uur zoveel mogelijk te vermijden. De A/H1N1-vaccinatie bestaat uit 2 doses met 3 weken tussentijd. Mocht de eerste injectie zonder problemen zijn verlopen, dan kan de tweede injectie in 1 gift worden gegeven.

Discussie

De huidige in Nederland beschikbare griepvaccins Pandemrix® en Focetria® bevatten respectievelijk

3,75 µg en 7,5 µg kippenewit per 0,5 ml dosis. Dit is duidelijk hoger dan de dosering die in bovenstaand artikel als veilig wordt genoemd. Allergie voor kippenewit blijft daarom een relatieve contra-indicatie voor vaccinatie met bovenstaande vaccins totdat meer gegevens beschikbaar komen over de veiligheid van deze middelen. Voor mensen met een kippenewit-allergie zou uitgeweken kunnen worden naar Celvapan®. Dit vaccin is met behulp van nieuwe technieken gekweekt in Verocellen (continue cellijn van zoogdierlijke oorsprong). In Nederland is Celvapan® echter niet beschikbaar, omdat de fabrikant niet in staat was dit in grote hoeveelheden te leveren. In Duitsland is het vaccin wel te verkrijgen.

BASOFIELE GRANULOCYTEN FUNCTIONEREN ALS TH2-STURENDE ANTIGEENPRESENTERENDE CELLEN EN ZIJN ZO BELANGRIJK VOOR DE INDUCTIE VAN EEN ALLERGISCHE IMMUNRESPONS

Bron

- Perrigoue JG, Saenz SA, Siracusa MC, Allenspach EJ, Taylor BC, Giacomini PR, et al. MHC class II-dependent basophil-CD4+ T cell interactions promote T(H)2 cytokine-dependent immunity. *Nat Immunol* 2009;10:697-705.
- Yoshimoto T, Yasuda K, Tanaka H, Nakahira M, Imai Y, Fujimori Y, et al. Basophils contribute to T(H)2-IgE responses in vivo via IL-4 production and presentation of peptide-MHC class II complexes to CD4+ T cells. *Nat Immunol* 2009;10:706-12.
- Sokol CL, Chu NQ, Yu S, Nish SA, Laufer TM, Medzhitov R. Basophils function as antigen-presenting cells for an allergen-induced T helper type 2 response. *Nat Immunol* 2009;10:713-20.
- Wynn TA. Basophils trump dendritic cells as APCs for T(H)2 responses. *Nat Immunol* 2009;10:679-81.

Door

Dhr. dr. Edward F. Knol, medisch bioloog/immunoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

Inleiding

Af en toe worden in de wetenschappelijke tijdschriften zogenoemde 'back-to-back'-artikelen gepubliceerd. Dit is het geval wanneer 2 onderzoeksgroepen belangrijke gegevens hebben verzameld over hetzelfde mechanisme. Recent werd in een unieke drievoudige serie 'back-to-back'-artikelen in *Nature Immunology* een belangrijke doorbraak gemeld in de functionele capaciteit van basofiele granulocyten in de inductie van een allergische immuunrespons.

In de onderstaande tekst wordt de beschreven sterke Th2-sturende en antigeenpresenterende capaciteit van basofiele granulocyten in verschillende modellen besproken.

Na stimulatie van naïve CD4⁺-T-cellen door antigeenpresenterende cellen via het antigeen op MHC-II kunnen de T-cellen worden onderverdeeld in Th1-, Th2- en Th17-cellen. Alhoewel deze onderverdeling in muizen uitgesproken is, zijn deze subgroepen iets minder expliciet in de mens. Karakteristiek voor de

Th2-cellen is de productie van interleukine (IL)-4, IL-5 en IL-13. Deze 3 cytokinen zijn belangrijk in de ontwikkeling van allergie, onder andere door middel van het stimuleren van de IgE-productie, de uitrijping van eosinofiele granulocyten en de inductie van lokale ontsteking. Alhoewel er verschillende factoren zijn die antigeen presenterende cellen helpen in het sturen van naïeve T-cellen naar Th1-cellen, zoals bijvoorbeeld bacteriële producten, is het eigenlijk niet duidelijk hoe nu de antigeen presenterende cellen selectief de Th2-cellen kunnen induceren. Voor de inductie van Th1-cellen is de afgifte van IL-12 door de antigeen presenterende cellen belangrijk, terwijl IL-4, een cytokine dat niet door antigeen presenterende cellen kan worden gemaakt, voor de Th2-cellen van belang is.

Bespreking van de studies

In de studie van Sokol en medewerkers werd de protease-activiteit van allergenen en parasieten nabootst met papain. Door papain werd een sterke Th2-respons geïnduceerd. Het bleek dat het verwijderen van de dendritische cellen hierbij geen effect had, terwijl voor anderen Th1- en Th17-geïnduceerde responsen de aanwezigheid van antigeen presenterende cellen essentieel was. Basofielen waren wel essentieel voor de protease-geïnduceerde Th2-inductie, wat een aantal maanden eerder al was aangetoond in een publicatie van dezelfde groep. In de huidige studie bleek dat basofielen niet alleen MHC-II tot expressie brachten, maar ook de machinerie bezitten om antigenen op te nemen, en na afbraak van deze antigenen, de residuele peptiden te kunnen laden in MHC-II en zo aan T-cellen te presenteren. In de studie van Perrigou en medewerkers werd de Th2-respons door middel van infectie met de gastrointestinale nematode parasiet *Trichuris muris* geïnduceerd. Ook hierbij bleek dat basofiele granulocyten via MHC-II, de antigene peptiden van de nematode presenteren aan naïeve T-cellen en door vrijmaking van IL-4 deze T-cellen naar een Th2-fenotype sturen. Voor de Th2-respons waren

de basofielen absoluut noodzakelijk, want depletie van de basofiele granulocyten in het perifere bloed met de Mar 1-antistof blokkeerde de ontwikkeling van Th2-lymfocyten.

Het belang van IL-4-productie van de basofiele granulocyten in deze reacties werd aangetoond in de studie van Yoshimoto. Deze groep heeft de rol van basofielen in een infectiemodel met de nematode *Strongyloides venezuelensis* onderzocht. Naast de essentiële rol van de basofiele granulocyten in de ontwikkeling van een Th2-respons, toonde deze groep ook aan dat de productie van IL-4 door de basofiele granulocyten hierbij belangrijk is. Tevens bleek dat ook basofielen zonder IgE deze responsen kunnen induceren. Dit impliceert dat basofielen wellicht aan de basis staan van de zeer vroege inductie van IgE.

Commentaar

Vanaf het moment dat bekend werd dat basofiele granulocyten en mestcellen potente en snelle producenten zijn van IL-4, nu bijna 20 jaar geleden, is gesuggereerd dat deze cellen een rol spelen bij de ontwikkeling van Th2-cellen en de daar aan gekoppelde ontwikkeling van allergie. Goede studies die dit aantoonen waren echter nog niet beschikbaar. De hierboven beschreven artikelen geven duidelijke indicaties voor de mechanismen die door basofiele granulocyten worden gebruikt in de inductie van Th2-cellen. Hiervoor blijkt naast MHC-II ook IL-4 essentieel. Deze studies zijn uitgevoerd in diverse muizenmodellen. Tot nu toe zijn er vraagtekens bij de extrapolatie van deze studies naar de mens. Enerzijds, omdat tot nu toe de expressie van MHC-II nooit kon worden aangetoond op humane basofiele granulocyten. Anderzijds, tonen de basofiele granulocyten van de muis morfologisch weinig overeenkomsten met de menselijke basofiel. Door deze recente studies is de interesse in onderzoek naar de basofiele granulocyt ook in de mens verhoogd en zal snel duidelijk worden of de bovengenoemde cellulaire eigenschappen van de murine basofiele granulocyt ook gelden voor de humane cellen.

NA 2 TRAPPEN BUITEN ADEM?

DOE DE TEST OP WWW.HEBIKOPD.NL

