



Immunologische Grundlagen der IgG4-RD

Auch wenn der Zusammenhang zwischen der IgG4-Produktion und der damit assoziierten Erkrankung noch nicht in allen Einzelheiten geklärt ist, sind vermehrte IgG4-positive Plasmablasten deren charakteristischer Befund. Für ein besseres Verständnis der IgG4-assoziierten Erkrankung ist es sinnvoll, die immunologische Funktion des IgG4 zu kennen, die von der Rolle anderer IgG-Subklassen deutlich abweicht.

IgG-Subklassen

Bereits in den 1960er-Jahren wurde mithilfe polyklonaler Antisera nachgewiesen, dass es innerhalb der Gruppe der IgG-Antikörper Unterformen gibt [11]. In den folgenden Jahrzehnten wurde gezeigt, dass es 4 IgG-Subklassen gibt, die man IgG1, IgG2, IgG3 und IgG4 nannte. Die 4 Subklassen sind in den konstanten Domänen ihrer Schwereketten zu über 95 % homolog. Sie unterscheiden sich hauptsächlich in der sog. Hinge-Region, dem Teil des Antikörpers, in dem Disulfidbrücken zwischen den beiden Schwereketten gebildet werden (Abb. 1) [20]. Diese Region bedingt die Flexibilität des Antikörpers [5], die sich in dem variablen Winkel zwischen den beiden Armen des IgG (den Fab-Fragmenten), der Rotationsmöglichkeit jedes dieser Arme um die Längsachse und dem Winkel zwischen den Fab-Fragmenten und dem Fc-Teil des Antikörpers manifestiert.

Funktion des IgG4

IgG4 ist eine ungewöhnliche IgG-Subklasse, deren immunologische Funktion

immer noch nicht völlig geklärt ist. Die Normwerte der Konzentration des IgG4 im Serum liegen bei Erwachsenen zwischen 0,08 und 1,4 g/l, die Halbwertszeit beträgt 21 Tage. IgG4 repräsentiert bei Gesunden ca. 1–5 % des gesamten IgG und ist damit die seltenste IgG-Subklasse ([10]; Tab. 1).

» IgG4 repräsentiert bei Gesunden ca. 1–5 % des gesamten IgG

IgG4 hat offenbar andere immunologische Funktionen als die Subklassen IgG1 bis IgG3. IgG4 aktiviert nicht die klassische Komplementkaskade [4, 5] und bindet auch nicht an niedrigaffine Fc-Rezeptoren [15]. IgG4 kann daher nicht die Effektorfunktionen des Immunsystems über die „antibody dependent cellular cytotoxicity“ (ADCC) bzw. über die „complement dependent cytotoxicity“ auslösen wie die anderen IgG-Subklassen. Die Bindung von IgG1 bis IgG3 an Antigene aktiviert dagegen Komplement, sodass Immunkomplexe aus dem Antigen und IgG1 bis IgG3 über Fc- und Kom-

plementrezeptoren phagozytiert werden. Zudem werden Immunzellen, die diese Rezeptoren exprimieren, wie z. B. Makrophagen, dendritische Zellen oder natürliche Killerzellen, durch den Kontakt weiter aktiviert und produzieren dann proinflammatorische Zytokine.

IgG4 kann auch über die konstante Domäne CH3 an IgG1 und an andere IgG4-Moleküle binden [22] und in Labortests dann als „falsch positiver“ Rheumafaktor identifiziert werden. Der eigentliche Rheumafaktor bindet im Gegensatz zum IgG4 über die variable Domäne an andere Immunglobuline. Die Funktion der Komplexbildung des IgG4 mit IgG1 ist noch unklar. Sie dürfte aber immunsuppressiver Natur sein, da die Komplexbildung die Bindung des IgG1 an Komplement bzw. Fc-Rezeptoren stören sollte.

Die Schwereketten der IgG4-Moleküle unterscheiden sich von den Schwereketten der anderen IgG-Subklassen durch eine sehr kurze Hinge-Region, in der die beiden Schwereketten nur durch 2 Disulfidbrücken miteinander verbunden sind. Diese beiden Verbindungen sind aber instabil und können zugunsten von

Tab. 1 Eigenschaften der IgG-Subklassen

	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Serumkonzentration (Erwachsene) (g/l)	4,9–11,4	1,5–6,4	0,20–1,10	0,08–1,40
Halbwertszeit (Tage) (Morell)	21	21	7	21
Zahl der Aminosäuren in der Hinge-Region	15	12	62	12
Zahl der Disulfidbrücken zwischen den Schwereketten in der Hinge-Region	2	4	11	2
Komplementaktivierung	++	+	+++	-
Bindung an Fcγ-Rezeptoren				
- Fcγ RI (CD64:hochaffin)	++	-	+++	+
- Fcγ RII (CD32) und Fcγ RIII (CD16) (niedrigaffin)	++	++	+++	-

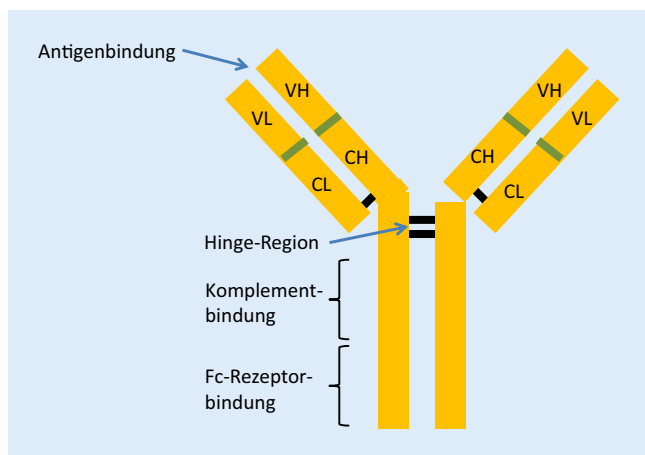


Abb. 1 ◀ Struktur des IgG4. CH Constant Heavy Chain, VH Variable Heavy Chain, CL Constant Light Chain, VL Variable Light Chain

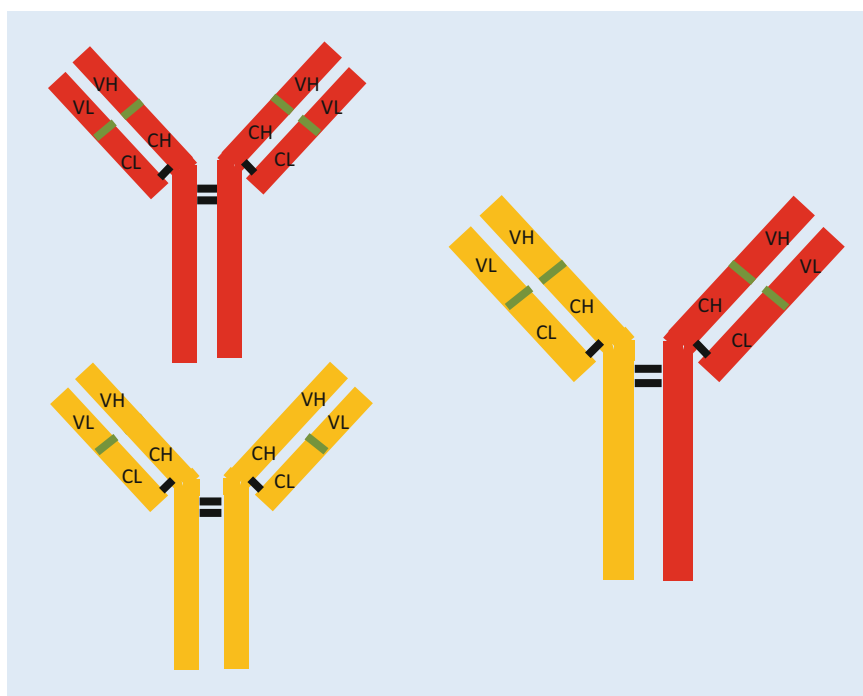


Abb. 2 ▲ Bildung von Hemimolekülen aus 2 IgG4-Antikörpern. CH Constant Heavy Chain, VH Variable Heavy Chain, CL Constant Light Chain, VL Variable Light Chain

Disulfidbrücken innerhalb der jeweiligen Schwerketten zerfallen [23]. Der Zerfallsprozess wird auch durch den Austausch einer Aminosäure in der Hinge-Region (Serin anstatt Prolin) begünstigt, der bei den anderen 3 IgG-Subklassen nicht vorkommt und zusätzlich für die Instabilität der Verbindung der beiden Schwerketten sorgt. IgG4 kann spontan in 2 Hemimoleküle aus jeweils einer Schwer- und einer Leichtkette zerfallen (Abb. 2). Beide Hemimoleküle können sich dann mit anderen Hemimolekülen wieder zusammenfügen, die aber jeweils andere Antigenspezifitäten ha-

ben können. Auf diese Weise entstehen Immunglobuline, die mit den beiden variablen Regionen an verschiedene Antigene binden [28]. Diese bispezifischen IgG4-Moleküle können nicht wie die IgG-Subklassen 1–3 identische Antigene kreuzvernetzen und große Immunkomplexe bilden, die das Immunsystem aktivieren würden.

Angesichts der fehlenden Bindung des IgG4 an Komplement- und Fc-Rezeptoren, der Blockade der Bindung anderer IgG-Subklassen an Antigene und der oft fehlenden Kreuzvernetzung von Antigenen sollte IgG4 eine antiinflammato-

rische Funktion haben. Eine IgG4-Produktion wird folgerichtig v. a. im Kontext der immunologischen Toleranzinduktion und bei allergischen Reaktionen zusammen mit einer IgE-Bildung beobachtet. Bei der Desensibilisierung gegen Allergene, z. B. gegen Bienen- oder Wespengift, ist die Bildung von IgG4 mit dem Erfolg der Therapie assoziiert [2]. IgG4 und IgE werden oft zusammen bei Allergien gebildet, jedoch mit gewissen Unterschieden: Die Bildung des IgE findet meistens vor der des IgG4 statt [1]. Beide Immunglobuline werden unter dem Einfluss der Zytokine IL-4 und IL-13 gebildet [21]. Bei der zusätzlichen Anwesenheit von IL-10, das von Th2-Zellen und v. a. von regulatorischen T-Zellen produziert wird, wird dagegen nur IgG4 und kein IgE gebildet [14].

» IgG4 hat eine immun-suppressive Funktion

Bei der normalen Immunantwort entstehen unter den proinflammatorischen Bedingungen initial v. a. IgG1-Antikörper. Erst nach längerer Antigenexposition treten regulatorische Zellen in den Vordergrund, die durch veränderte Zytokinproduktion die Bildung der IgG1-Antikörper inhibieren und stattdessen das antiinflammatorische IgG4 begünstigen. Alle diese Beobachtungen unterstützen die Hypothese, dass IgG4 eine immun-suppressive Funktion hat.

Auslöser der IgG4-RD

In Untersuchungen an japanischen Patienten mit IgG4-RD wurde eine genetische Prädisposition für IgG4-RD nachgewiesen. Zu den Risikogenen zählten MHC-Klasse-II-Antigene, Polymorphismen des „nuclear factor- κ B“ (NF- κ B), des „Fc receptor-like 3“ und des *CTLA4*-Gens [6, 16, 27]. Darüber hinaus werden Infektionen als Auslöser der Erkrankung vermutet. In diesem Zusammenhang wurden Assoziationen der IgG4-RD mit *Helicobacter pylori* [12], gramnegativen Bakterien [24] und mit *Mycobacterium tuberculosis* [17] beschrieben.

Pathophysiologie

Es ist unklar, ob die IgG4-RD eher autoimmun oder eher allergisch bedingt sind. Die oben genannten möglichen infektiösen Auslöser und genetischen Assoziationen sprechen eher für eine autoimmune Komponente, die oft zusätzlich zur IgG4-Erhöhung auftretende Eosinophilie und Erhöhung der IgE-Konzentration im Serum für eine allergische. Nach Triggerung der Erkrankung, vermutlich durch Infektionen, werden Aktivierungen im angeborenen Immunsystem beobachtet. Insbesondere werden Toll-like-Rezeptoren aktiviert, die normalerweise Infektionen erkennen und die dann bei den Patienten mit IgG4-RD zur Produktion des „B cell activating factor“ (BAFF) und zu dem profibrotischen Zytokin IL-13 führen [30]. Im nächsten Schritt wird das spezifische Immunsystem mit den T- und B-Zellen aktiviert. Ob Autoantigene an dieser Aktivierung beteiligt sind, ist noch unklar, auch wenn bereits mehrere diesbezügliche Kandidaten wie Lactoferrin oder Carboanhydrase II [26] vorgeschlagen wurden. In einer kürzlichen Arbeit wurden IgG4-Antikörper gegen Prohibitin bei 73 % der Patienten mit IgG4-RD, aber nur bei 1 % der Blutspender nachgewiesen [8]. Eine unabhängige Bestätigung dieser Beobachtung steht noch aus.

» Die Zahl der Plasmablasten korreliert mit der Krankheitsaktivität des IgG4-RD

Unter den T-Zellen werden besonders die Subpopulationen der Th2-, der Tfh2- und der regulatorischen T-Zellen aktiviert. Th2-Zellen produzieren die Zytokine IL-4, IL-5 und IL-13 und regulatorische T-Zellen IL-10 und TGF- β [31]. Die Th2-Zytokine und IL-10 aktivieren zusammen mit dem B-Zell-Wachstumsfaktor BAFF die Differenzierung von B-Zellen in IgG4 und IgE produzierende Plasmazellen, die bei den IgG4-RD-Patienten meist beide erhöht sind. Auch die bei den Patienten mit IgG4-RD deutlich vermehrten Tfh2-Zellen [3] produzieren IL-4 und steuern die Aktivierung und Differenzierung von B-Zellen in den

Z Rheumatol DOI 10.1007/s00393-016-0123-1
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

T. Witte

Immunologische Grundlagen der IgG4-RD

Zusammenfassung

IgG4 bindet nicht wie die anderen IgG-Subklassen an niedrigaffine Fc-Rezeptoren und aktiviert nicht die klassische Komplementkaskade. Es ist zudem instabil und kann spontan in 2 Hemimoleküle zerfallen. Auch wenn diese Daten für eine immunsuppressive Rolle des IgG4 sprechen, gibt es andererseits wenige Beispiele, in denen IgG4-Antikörper eine immunaktivierende Funktion ausüben. Die immunologische Funktion des IgG4 im Rahmen der IgG4-assoziierten Erkrankungen ist daher noch nicht völlig geklärt. Auch die Auslöser der IgG4-RD (allergisch oder

autoimmun) sind noch umstritten. In der Pathophysiologie der Erkrankung spielt die Aktivierung der Th2-Zellen und der regulatorischen T-Zellen eine wichtige Rolle, die dann über die Produktion von Zytokinen einerseits zur Bildung des IgG4 und andererseits zur Gewebefibrosierung beitragen.

Schlüsselwörter

Immunsuppression · Hemimoleküle · Komplement · T-Zellen · Zytokine

Immunological principles of IgG4 related diseases

Abstract

In contrast to the other IgG subclasses, IgG4 does not bind to low affinity Fc receptors or activate the classical complement pathway. In addition, it is unstable and can dissociate into two hemimolecules; therefore, IgG4 most likely has an immunosuppressive role. On the other hand, there are a few examples of an immunostimulatory role of IgG4 antibodies; therefore, the function of IgG4 in IgG4 related diseases is not yet entirely clear. The trigger factors of IgG4 related diseases (allergic or

autoimmune) are still under debate. The activation of T helper (Th) 2 and regulatory T cells has been shown to be important in the pathophysiology of IgG4 related diseases as they produce cytokines which contribute to the formation of IgG4 and to fibrosis of various tissues.

Keywords

Immunsuppression · Hemimolecules · Complement · T cells · Cytokines

Keimzentren. Eine genauere Analyse der B-Zell-Subpopulationen bei den Patienten mit IgG4-RD ergab, dass die Plasmablasten (in der Durchflusszytometrie entsprechend CD19⁺CD20⁺CD27⁺CD38⁺-Zellen) deutlich erhöht sind [29]. Diese Zellen entstehen nach Antigenexposition in Keimzentren aus CD20⁺-Vorläufern, zirkulieren im Blut und wandern dann in Nischen im Knochenmark, in denen sie zu Antikörper produzierenden Plasmazellen ausdifferenzieren. Durch Sequenzierung der Immunglobuline der Plasmablasten konnte gezeigt werden, dass die Zellen oligoklonal vermehrt und daher mutmaßlich durch Antigene aktiviert wurden [19]. Die Zahl der Plasmablasten korreliert mit der Krankheitsaktivität des IgG4-RD [29] und ist auch bei anderen Autoimmunerkrankungen wie dem systemischen Lupus erythematoses (SLE) erhöht [13]. Plas-

mablasten könnten zur Pathogenese der IgG4-RD entweder über die Produktion pathogener Antikörper oder als antigenpräsentierende Zellen über die Aktivierung von T-Zellen beitragen.

Die Fibrose gehört zu den auffälligsten Merkmalen der IgG4-RD. Die Fibrosierung wird vermutlich durch vermehrte Produktion der profibrotischen Zytokine TGF- β , IL-4, IL-5, IL-10 und IL-13 ausgelöst. Diese werden von Th2-Zellen und von regulatorischen T-Zellen produziert, die bei den IgG4-RD aktiviert sind.

Aktivierende IgG4-Autoantikörper

Es ist nicht auszuschließen, dass die durch das Zytokinemilieu bei den IgG4-RD begünstigte erhöhte Bildung des IgG4 nicht nur, wie oben beschrieben,

immunsuppressiv wirkt, sondern doch eine aktive pathogene Rolle spielen kann. Bei Kindern mit membranöser Glomerulonephritis konnten Immunkomplexe aus IgG1, aber auch aus IgG4 und bovinem Serumalbumin nachgewiesen werden [7]. Das bovine Serumalbumin wird zusammen mit IgG subepithelial abgelagert. Die Immunkomplexe aus dem Albumin und u. a. IgG4 scheinen daher bei der membranösen Nephritis pathogen zu sein. Auch bei ca. 70 % der Patienten mit membranöser Glomerulonephritis treten Autoantikörper gegen den Phospholipase-A2-Rezeptor auf, die überwiegend vom IgG4-Typ sind. Da diese Antikörper nicht den klassischen Komplementweg aktivieren, war ihre pathophysiologische Rolle auf den ersten Blick unklar. Mittlerweile gibt es aber einige Hinweise, dass die IgG4-Autoantikörper an Mannan-bindendes Lektin (MBL) binden und damit den Lektin-Komplement-Pfad aktivieren können [25]. MBL aktiviert eigentlich Komplement nach Bindung an einige bakterielle Zuckermoleküle und ist v. a. an der Abwehr bakterieller Infektionen beteiligt. Die mögliche Interaktion des MBL mit IgG4 würde aber eine Rolle dieser Subklasse in der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen erklären.

Mögliche Autoantigene bei IgG4-assoziierten Erkrankungen

Bei der IgG4-assoziierten Pachymeningitis wurden die Antikörper im Liquor analysiert. Dabei konnten oligoklonale Banden aus IgG4 nachgewiesen werden [9]. Auch bei der IgG4-assoziierten Cholangitis wurde eine oligoklonale Expansion von B-Zellen mittels Next-Generation-Sequenzierung identifiziert [18]. Diese Beobachtungen deuten auf eine durch Antigen getriggerte Reifung von B-Zellen und deren IgG4-Produktion hin. Die Autoantigene wurden bislang aber noch nicht identifiziert.

Fazit für die Praxis

- Die präzise Rolle des IgG4 im Rahmen der IgG4-assoziierten Erkrankungen ist noch unklar.

- Die immunologische Rolle des IgG4 generell spricht dafür, dass das Molekül eher immunsuppressiv wirkt und seine erhöhte Bildung eher Folge des Zytokinmilieus im Rahmen der IgG4-assoziierten Erkrankungen ist, als dass die IgG4-Antikörper direkt pathogen sind.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. T. Witte

Klinik für Immunologie und Rheumatologie
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover,
Deutschland
witte.torsten@mh-hannover.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. T. Witte gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine vom Autor durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Aalberse RC, Gaag R van der, Leeuwen R van (1983) Serologic aspects of IgG4 antibodies. I. Prolonged immunization results in an IgG4-restricted response. *J Immunol* 130:722–726
- Akdis CA, Blesken T, Akdis M, Alkan SS, Wüthrich B, Heusser CH, Blaser K (1997) Induction and differential regulation of bee venom phospholipase A2-specific human IgE and IgG4 antibodies in vitro requires allergen-specific and nonspecific activation of T and B cells. *J Allergy Clin Immunol* 99:345–353
- Akiyama M, Suzuki K, Yamaoka K, Yasuoka H, Takeshita M, Kaneko Y, Kondo H, Kassai Y, Miyazaki T, Morita R, Yoshimura A, Takeuchi T (2015) Number of circulating follicular helper 2 T cells correlates with IgG4 and Interleukin-4 levels and plasmablast numbers in IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol* 67:2476–2481
- Bindon CI, Hale G, Bruggemann M, Waldmann H (1988) Human monoclonal IgG isotypes differ in complement activating function at the level of C4 as well as C1q. *J Exp Med* 168:127–142
- Burton DR, Gregory L, Jefferis L (1986) Aspects of the molecular structure of the IgG subclasses. *Monogr Allergy* 19:7–35
- Chang MC, Chang YT, Tien YW, Liang PC, Jan IS, Wei SC, Wong JM (2007) T-cell regulatory gene CTLA-4 polymorphism/haplotype association with autoimmune pancreatitis. *Clin Chem* 53:1700–1705
- Debiec H, Lefeu F, Kemper MJ, Naudet P, Deschênes G, Remuzzi G, Ulinski T, Ronco P (2011) Early-childhood membranous nephropathy due to cationic bovine serum albumin. *N Engl J Med* 364:2101–2110
- Du H, Shi L, Chen P, Yang W, Xun Y, Yang C, Zhao L, Zhou Y, Chen G (2015) Prohibitin is involved in patients with IgG4 related disease. *PLoS ONE* 10(5):e0125331
- Della-Torre E, Passerini G, Furlan R, Roveri L, Chieffo R, Anzalone N, Doglioni C, Zardini E, Sabbadini MG, Franciotta D (2013) Cerebrospinal fluid analysis in immunoglobulin G4-related hypertrophic pachymeningitis. *J Rheumatol* 40:1927–1929
- French M (1986) Serum IgG subclasses in normal adults. *Monogr Allergy* 19:100–107
- Grey HM, Kunkel HG (1964) H-chain subgroups of myeloma proteins and normal 7S-gammaglobulin. *J Exp Med* 120:253–266
- Guarneri F, Guarneri C, Benveniste S (2005) Helicobacter pylori and autoimmune pancreatitis: role of carbonic anhydrase via molecular mimicry? *J Cell Mol Med* 9:741–744
- Jacobi AM, Mei H, Hoyer BF, Mumtaz IM, Thiele K, Radbruch A, Burmester GR, Hiepe F, Dörner T (2010) HLA-DRhigh/CD27high plasmablasts indicate active disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 69:305–308
- Jeannin P, Lecoanet S, Delneste Y, Gauchat JF, Bonnefoy JY (1998) IgE versus IgG4 production can be differentially regulated by IL-10. *J Immunol* 160:3555–3561
- Jefferis R, Pound J, Lund J, Goodall M (1994) Effector mechanisms activated by human IgG subclass antibodies: clinical and molecular aspects. *Ann Biol Clin (Paris)* 52:57–65
- Kawa S, Ota M, Yoshizawa K, Horiuchi A, Hamano H, Ochi Y, Nakayama K, Tokutake Y, Katsuyama Y, Saito S, Hasebe O, Kiyosawa K (2002) HLA DRB1*04:05-DQB1*04:01 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology* 122:1264–1269
- Kawano M, Yamada K, Kakuchi Y, Ito K, Hamano R, Fujii H, Inoue R, Matsumura M, Takahira M, Zen Y, Yachie A, Nakashima A, Yamagishi M (2009) A case of immunoglobulin G4-related chronic sclerosing sialadenitis and dacryoadenitis associated with tuberculosis. *Mod Rheumatol* 19:87–90
- Maillette de Buy Wenniger LJ, Doorenspleet ME, Klarenbeek PL, Verheij J, Baas F, Elferink RP, Tak PP, Vries N de, Beuers U (2013) Immunoglobulin G4+ clones identified by next-generation sequencing dominate the B cell receptor repertoire in immunoglobulin G4 associated cholangitis. *Hepatology* 57:2390–2398
- Mattos H, Mahajan VS, Della-Torre E, Sekigami Y, Carruthers M, Wallace ZS, Deshpande V, Stone JH, Pillai S (2014) De novo oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol* 134:679–687
- Morell A, Terry WD, Waldmann TA (1970) Metabolic properties of IgG subclasses in man. *J Clin Invest* 49:673–680
- Punnonen J, Aversa G, Cocks BG, McKenzie AN, Menon S, Zurawski G, Waal R de, Vries JE de (1993) Interleukin 13 induces interleukin 4-independent IgG4 and IgE synthesis and CD23 expression by human B cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:3730–3734
- Rispens T, Ooievaar-De HP, Vermeulen E, Schuurman J, Neut Kolfschoten M van der, Aalberse RC (2009) Human IgG4 binds to IgG4 and conformationally altered IgG1 via Fc-Fc interactions. *J Immunol* 182:4275–4281
- Schuurman J, Perdok GJ, Gorter AD, Aalberse RC (2001) The inter-heavy chain disulfide bonds of IgG4 are in equilibrium with intra-chain disulfide bonds. *Mol Immunol* 38:1–8
- Siddiquee Z, Zane NA, Smith RN, Stone JR (2012) Dense IgG4 plasma cell infiltrates associated

-
- with chronic infectious aortitis: implications for the diagnosis of IgG4-related disease. *Cardiovasc Pathol* 21:470–475
25. Sinico RA, Mezzina N, Trezzi B, Ghiggeri G, Radice A (2016) Immunology of membranous nephropathy: from animal models to humans. *Clin Exp Immunol* 183:157–165
 26. Uchida K, Okazaki K, Nishi T, Uose S, Nakase H, Ohana M, Matsushima Y, Omori K, Chiba T (2002) Experimental immune-mediated pancreatitis in neonatally thymectomized mice immunized with carbonic anhydrase II and lactoferrin. *Lab Invest* 82:411–424
 27. Umemura T, Ota M, Hamano H, Katsuyama Y, Kiyosawa K, Kawa S (2006) Genetic association of Fc receptor-like 3 polymorphisms with autoimmune pancreatitis in Japanese patients. *Gut* 55:1367–1368
 28. Neut Kolfschoten M van der, Schuurman J, Losen M, Bleeker WK, Martínez-Martínez P, Vermeulen E, Bleker TH den, Wiegman L, Vink T, Aarden LA, Baets MH de, Winkel JG van de, Aalberse RC, Parren PW (2007) Anti-inflammatory activity of human IgG4 antibodies by dynamic fab arm exchange. *Science* 317:1554–1557
 29. Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M, Mahajan VS, Della Torre E, Lee H, Kulikova M, Deshpande V, Pillai S, Stone JH (2015) Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann Rheum Dis* 74:190–195
 30. Watanabe T, Yamashita K, Sakurai T, Kudo M, Shiokawa M, Uza N, Kodama Y, Uchida K, Okazaki K, Chiba T (2013) Toll-like receptor activation in basophils contributes to the development of IgG4-related disease. *J Gastroenterol* 48:247–253
 31. Zen Y, Fujii T, Harada K, Kawano M, Yamada K, Takahira M, Nakanuma Y (2007) Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* 45:1538–1546