

Summary

The eosinophilic granulocyte: structure and function. Koenderman L. Ned Tijdschr Klin Chem 1996; 21: 197-200.

Eosinophilic granulocytes are involved in the host defense against invading parasites. These cells can kill these microorganisms via different cytotoxic mechanisms. Eosinophils can extravasate and migrate to an inflammatory locus in response to chemotaxins. Subsequently, the cells can bind and can kill its targets by the release of cytotoxic proteins and the

production of toxic oxygen metabolites. Next to the host defense against parasites, the eosinophil is involved in the pathogenesis of allergic diseases such as allergic asthma, rhinitis and dermatitis. In these diseases the cell extravasates and becomes activated in response to allergens instead of parasites. The processes involved in extravasation and activation are discussed.

Keywords: Eosinophilic granulocyte; function; priming; structure

Ned Tijdschr Klin Chem 1996; 21: 200-206

Morfologie en functie van basofiele granulocyten

E.F. KNOL

De basofiele granulocyt is de minst voorkomende witte bloedcel. Slechts $\pm 0,5\%$ van de witte bloedcellen zijn basofiele granulocyten. De basofiel is een unieke cel in het perifere bloed vanwege de aanwezigheid van histamine in korrels en de expressie van grote hoeveelheden van de hoge avide Fc receptor voor immunoglobuline E (IgE) (Fc ϵ R-I) op de plasmamembraan. Net als de mestcel, die zich in de weefsels bevindt, maakt de basofiel histamine vrij wanneer allergenen, zoals huisstofmijt of graspollen, binden aan specifiek IgE dat heeft gebonden aan de Fc ϵ RI. Naast histamine kunnen de basofielen ook andere ontstekingsmediatoren, zoals leukotriëen C4 en verschillende cytokinen, zoals interleukine 4 vrijmaken na stimulatie. De basofielen bewegen vanuit de bloedbaan naar de allergisch aangedane weefsels toe. Zowel producten uit de basofiel als de basofielen zelf zijn aangetoond in de huid, neus en longen tijdens allergische ziektebeelden. De eigenschappen van basofiele granulocyten geven aan dat deze mogelijk een belangrijk celtype zijn bij allergische ziekteprocessen.

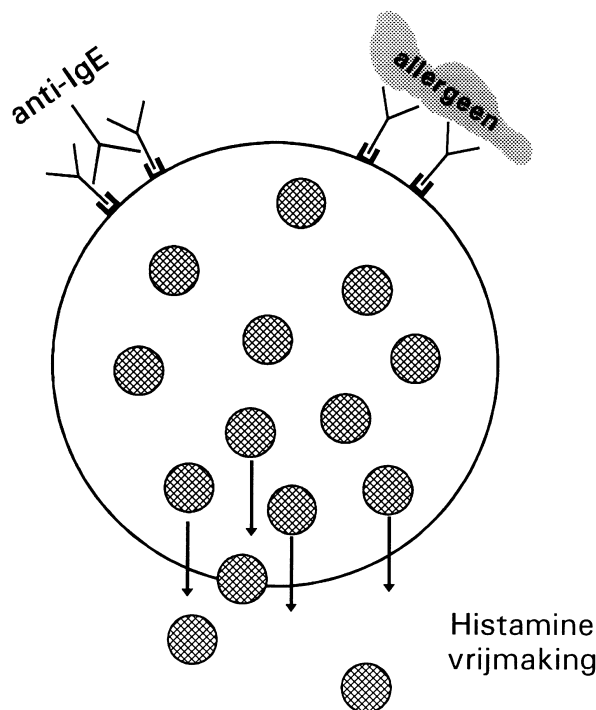
Trefwoorden: Basofielen; histamine vrijmaking; allergie; degranulatie

In 1879 werd door Paul Ehrlich een speciaal celtype in het bloed beschreven die korrels bevatte en na incubatie met een basische kleurstof een karakteristieke metachromatische kleuring te zien gaf. Deze eigenschappen gaven de naam aan deze cel: "basofiele granulocyt".

De leukocyten in het humane perifere bloed bestaan voor slechts ongeveer 0,5% uit basofiele granulocyten. Deze cellen synthetiseren en bevatten onste-

kingsmediatoren, zoals histamine en leukotriëen C4. Op de celmembraan van basofiele granulocyten bevinden zich receptoren die met hoge affiniteit het Fc gedeelte van het IgE binden (Fc ϵ R-I). Dit IgE kan specifiek zijn voor bepaalde allergenen, zoals graspollen of huisstofmijt. Wanneer een allergeen bindt aan het IgE en twee IgE moleculen met elkaar verbindt (crosslinkt) wordt de basofiel geactiveerd en kunnen opgeslagen, en nieuw gevormde, ontstekingsmediatoren worden vrijgemaakt (figuur 1).

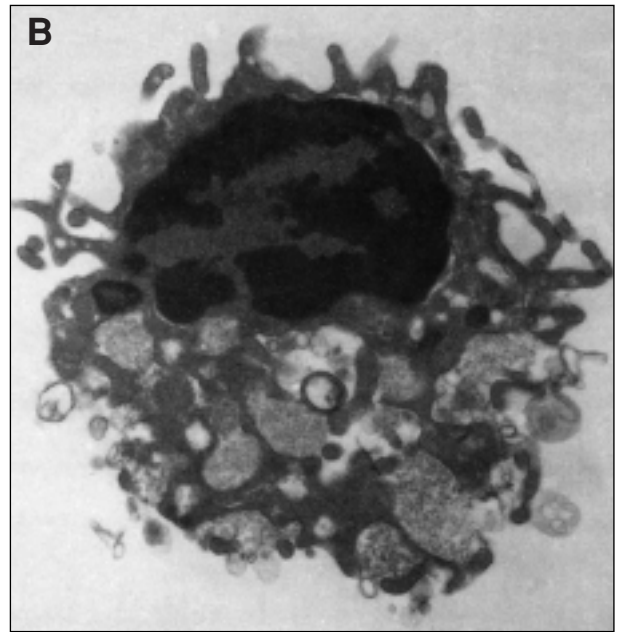
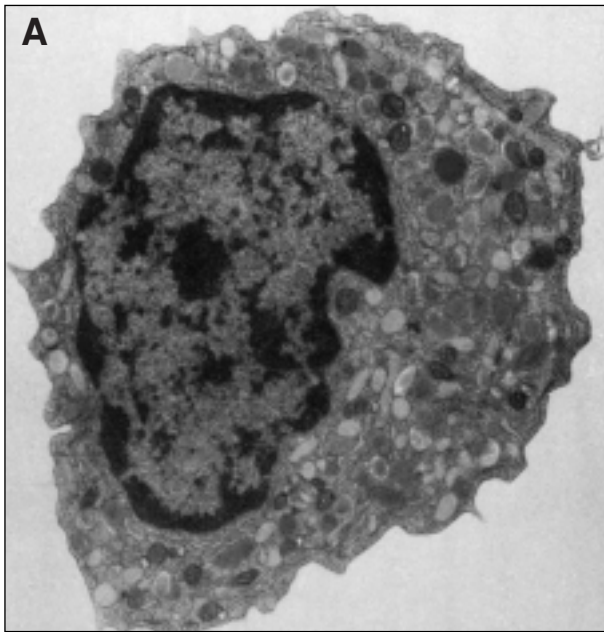
Er zijn veel overeenkomsten tussen de basofiel en de mestcel. Mestcellen hebben ook histamine opgeslagen dat kan worden vrijgemaakt na aggregatie van IgE receptoren. Echter mestcellen bevinden zich in de



Figuur 1. Schema van de degranulatie van de basofiel. Allergeen of anti-IgE crosslinkt IgE gebonden aan de Fc ϵ R-I en de cel degranuleert. Tijdens de degranulatie komt histamine uit de korrels vrij dat allergische symptomen veroorzaakt.

Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst van het Nederlandse Rode Kruis, en Laboratorium voor Experimentele en Klinische Immunologie, Universiteit van Amsterdam, Amsterdam

Correspondentie: E.F. Knol, CLB, Afdeling Stamcellaboratorium, Plesmanlaan 125, 1066 CX Amsterdam.



Figuur 2. Elektronen microscopische opname van een rustende (figuur 2a; vergroting 14.000x) en een geactiveerde basofiel (figuur 2b; vergroting 19.600x). De basofiel werd geactiveerd met 1 μ M fMLP. De opnamen zijn gemaakt door Dr. J. Calafat, Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam.

weefsels en onderscheiden zich in vele aspecten duidelijk van basofielen (zie later).

De eigenschappen van humane basofiele granulocyten geven aan dat deze cellen mogelijk een belangrijke circulerende cel zijn bij allergische ontstekingsprocessen.

Ontwikkeling van basofielen

Humane basofielen ontwikkelen zich uit hematopoïetische stamcellen. Kweken van stamcellen *in vitro* en analyse van leukemische aandoeningen hebben gegevens opgeleverd over de hematopoïetische ontwikkeling van basofielen en over de factoren die hierbij een rol spelen.

In vitro ontwikkeling en uitrijping van basofielen

Groei en differentiatie van basofielen is onderzocht bij voorlopercellen afkomstig uit beenmerg, perifeer bloed, navelstrengbloed en foetale lever. Tevens kunnen bepaalde humane cellijnen worden geïnduceerd tot differentiatie naar basofielen.

Interleukine (IL)-3, IL-5 en granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) hebben differentierende activiteit *in vitro* voor basofielen. IL-3 is de meest potente voor de inductie van basofiel differentiatie. Geen van deze cytokinen induceren uitrijping van alleen basofielen. Vooral de toename in eosinofielen tijdens deze kweken is opmerkelijk. Een indicatie voor een gemeenschappelijke voorloper van de eosinofiele- en de basofiele granulocyt is de vorming van hybride leukocyten tijdens deze kweken met zowel basofiele als eosinofiele kenmerken.

Toename van basofielen tijdens leukemische aandoeningen

Een toename in het aantal basofielen is beschreven bij bepaalde maligniteiten zoals acute myeloïde leukemie (AML), chronische myeloïde leukemie (CML)

en acute nonlymfatische leukemie (ANLL). In ANLL is de t(6;9) translocatie en chromosomale afwijkingen van t(9,11)(p22,q23) in de basofielen beschreven. In AML is de t(15;17) translocatie en ook inversie van chromosoom 16 aangetoond, terwijl in CML de bcr herschikking en de Philadelphia chromosoom in de basofielen zijn aangetoond.

Ook bij deze leukemische aandoeningen wordt een gelijktijdige toename van eosinofielen vaak opgemerkt en kunnen hybride leukocyten met zowel eosinofiele als basofiele kenmerken worden gevonden.

Inhoud en morfologie van de basofiel

Inhoud van humane basofielen

Basofielen zijn ronde cellen met een diameter van \pm 10 μ m, een meervoudig gelobte kern en opvallende cytoplasmatische korrels met een diameter tot 1,2 μ m. Het cytoplasma bevat enkele mitochondria. Golgi apparaat en endoplasmatisch reticulum zijn bijna niet aanwezig.

De basofiel bevat 1 tot 2 pg histamine per cel dat in de korrels is opgeslagen. De typische metachromatische kleuring van de basofiel wordt veroorzaakt door de proteoglycanen in deze korrels. Deze proteoglycanen (voornamelijk chondroitin monosulfaat) verankeren het histamine aan de korrelmembraan. Basofielen bevatten, net als eosinofielen, het Charcot Leyden Crystal eiwit (een hexagonale, bipyramide structuur met lysophospholipase activiteit) en het Major Basic Protein opgeslagen in de korrels en vrij in het cytosol. Recentelijk zijn ook de cytokinen IL-4 en de chemokinen IL-8 en RANTES aangetoond in de basofiel. Figuur 2 toont een electronenmicroscopische opname van een ongestimuleerde basofiel (figuur 2a) en een basofiel na activatie met het chemoattractant fMLP (figuur 2b). Zwelling van de korrels en degranulatie is evident na de stimulatie met fMLP.

Nieuw gevormde mediators

Na activatie worden door basofielen verschillende ontstekingsmediators gevormd en vrijgemaakt. Het meest prominent is de potente ontstekingsmediator leukotrieen C4 (LTC4). LTC4 wordt gevormd uit het lipoxygenase pad. Tevens kunnen basofielen platelet-activating factor (PAF) en de 1-acyl analoog van PAF het 1-acyl-2-acetyl-sn-glycerol-3-phosphocholine (AAPC) vormen.

Oppervlaktestructuren

IgE receptor

IgE bindt met zijn Fc gedeelte met hoge affiniteit aan de basofiele IgE receptor. Deze receptor is de "FcεR-I" genoemd. De hoeveelheid IgE per basofiel is sterk verschillend tussen verschillende individuen en ligt tussen de 6.000 en 600.000 IgE moleculen per basofiel. Er is een positieve relatie tussen de hoeveelheid FcεR-I per basofiel en de concentratie IgE in het serum.

De FcεR-I bestaat uit een α keten, een β keten en twee γ ketens. De α keten is de enige keten met een groot extracellulair domein waar het IgE, via het Cε3 deel aan bindt. Via een kort cytoplasmatisch gedeelte heeft de α keten contact met de β keten. De β keten bevat 4 transmembrane lussen, twee korte extracellulaire gedeeltes en een cytoplasmatische staart. De twee γ ketens hebben elk een klein extracellulair gedeelte, een transmembraan gedeelte en een grote cytoplasmatische staart. De twee γ ketens zijn met elkaar verbonden via een disulfide brug. De γ ketens zijn belangrijk voor de verdere signalering vanaf de receptor in de cel.

IgG receptor

Op de celmembranen van humane leukocyten zijn 3 verschillende IgG receptoren beschreven. Alleen de 40 kD, lage affiniteits receptor voor IgG (FcγR-II) is aanwezig op de basofiel. Dit impliceert dat humane basofielen alleen IgG kunnen binden in complexen of in geaggregeerde vorm.

Complement receptoren

Fragmenten van complement zijn zeer potente activatoren van basofiel degranulatie. Analyse met monoclonale antistoffen heeft de aanwezigheid aangetoond van receptoren voor C3bi (CR3, CD11b/CD18), C3b (CR1, CD35) en voor C5a (CD88). Basofielen bezitten niet de receptor voor C3d/C4d (CR2, CD21).

Cytokinen/chemokinen receptoren

Een verscheidenheid van cytokinen en chemokinen hebben activerende en differentierende effecten voor basofielen. Hoge affiniteits receptoren voor IL-3 zijn aangetoond op basofielen. Binding van GM-CSF en IL-5 aan basofielen is beschreven. IL-3 kan de binding van GM-CSF of IL-5 aan basofielen remmen, als gevolg van een gezamenlijke β keten van de IL-3-, IL-5- en GM-CSF receptor in de basofiel. Effecten van IL-2 en IL-4 op basofielen zijn zeer mild of niet aanwezig, maar de receptoren voor IL-2 en IL-4 zijn aangetoond op de basofiel.

Van de chemokinen zijn receptoren aangetoond voor

IL-8, MIP-1α, MIP-1β, MCP-1, MCP-2, MCP-3, RANTES, PF4 en CTAP-III.

Structuren betrokken bij hechting

Binding van basofielen aan geactiveerd bloedvatendotheel wordt geremd door CD18 antistoffen gericht tegen β2 integrinen. Analyse van membraaneiwitten met monoclonale antistoffen tegen het leukocyt adhesie complex heeft zowel de gemeenschappelijke β keten (CD18), als de LFA-1 (CD11a), CR3 (CD11b) en p150.95 (CD11c) α keten van de β2 integrinen aangetoond. Basofielen hebben ook ICAM-1 (CD54), de tegenstructuur voor LFA-1, op de celmembraan. In tegenstelling tot neutrofiële granulocyten hebben de basofielen ook VLA-4 (CD49d), een β1 integrine, op hun membraan. VLA-4 kan binden aan VCAM-1 op geactiveerd endotheel. De basofielen hebben ook L-selectine op de membraan, belangrijk voor het rollen van leukocyten over endotheelcellen.

Diverse oppervlakte markers

Amino-peptidase N (CD13) and dipeptidylpeptidase (CD26) hebben enzymatische activiteit en zijn aanwezig op de celmembraan van basofielen. Enkele myeloïde-specifieke suikerstructuren zijn ook op basofielen aangetoond, zoals leukosialin (CD43), lactosylceramide (CD17) en het VIM-2 reactieve ganglioside (CD65). HLA klasse 1, maar niet klasse 2 is aanwezig op basofielen. Verder binden CD9, CD38, CD31 (trombocyten glycoproteïne IIa), CD45 (pan leukocyt antigeen), maar niet CD45R antistoffen aan de basofielen. Het BSP-1 antigeen, een niet gekarakteriseerd 45 kd eiwit, lijkt een specifieke marker voor basofielen.

Veranderingen in celmembraan markers na activatie

Na stimulatie van de basofiel treden veranderingen op in de vorm en structuur van de celmembraan (figuur 2). De adhesiestructuren die worden herkend door CD11a/CD18 en CD11b/CD18 antistoffen nemen toe na activatie. Verder is een sterke toename van de binding van CD63 aangetoond na activatie. CD63 herkent een structuur die aanwezig is in de korrelmembraan van de basofiel. Het L-selectine op de celmembraan neemt af na activatie, waarschijnlijk als gevolg van enzymatische splitsing.

Activatie van basofielen

IgE receptor gemedieerd

Zoals hiervoor besproken is een bijzondere eigenschap van de basofiel de binding van IgE aan de FcεR-I. Binding van een bepaald allergeen aan IgE specifiek voor dat allergeen veroorzaakt degranulatie van basofielen. De verbinding, ook wel "crosslinking" genoemd, tussen verschillende IgE moleculen op de membraan door een allergeen, induceert clustering van de FcεR-I, dat de belangrijkste gebeurtenis is voor de degranulatie. Een belangrijke indicatie hiervoor werd verkregen uit de degranulerende eigenschappen van divalente anti-IgE antistoffen, F(ab')₂ fragmenten van anti-IgE of divalente haptenen, terwijl monovalente haptenen en Fab fragmenten van

Tabel 1. Verschil tussen anti-IgE-, fMLP- en C5a geïnduceerde activatie van humane basofielen

Eigenschap/remmer	anti-IgE	C5a	fMLP
Vrijmaking	histamine en LTC4	histamine	histamine en LTC4
Snelheid van degranulatie	$t_{1/2}$: ongeveer 4 min	$t_{1/2}$: < 20 sec	$t_{1/2}$: < 20 sec
[Ca ²⁺] _i verandering	30 sec respons tijd; een aanhoudende verhoging	Direct; een snelle tijdelijk toename	Direct; een tijdelijk toename gevolgd door een aanhoudende verhoging
Cyclisch AMP toename	Remming	Geen effect	Geen effect
Glucocorticoiden	Remming	Remming	Geen effect
Pertussis toxine	Geen effect	Remming	Remming
Remming van PKC	Geen effect/lichte remming	Geen effect	Geen effect/lichte potentiatie
Wortmannine (PI3-kinase remmer)	Remming	Geen effect	Geen effect

anti-IgE ondanks binding aan IgE geen degranulatie induceerde. Tevens wordt degranulatie van basofielen geïnduceerd na binding van dimeren van IgE. Antistoffen tegen de FcεR-1 induceren degranulatie, zelfs zonder dat IgE aan deze receptoren heeft gebonden. Immunoglobuline bindende bacteriecelwand producten, zoals protein A van *Staphylococcus aureus* of protein L van *Peptostreptococcus magnum* kunnen ook aan IgE binden en degranulatie induceren. Histamine-releasing factor (HRF) is een cytokine-achtige activiteit waarvan een subgroep afhankelijk is van het IgE op de membraan van de basofielen. Deze IgE afhankelijke HRF induceert mogelijk degranulatie via interactie met IgE. Cellulaire eigenschappen van de FcεR-1 gemedieerde stimulatie van basofielen staan verder vermeld in tabel 1.

Complement geïnduceerde activatie

Geactiveerd humaan serum stimuleert basofielen tot het vrijmaken van histamine. Het anaphylatoxine C5a is de meest actieve factor in het serum die aanzet tot deze degranulatie, alhoewel C3a ook degranulatie kan induceren, maar minder potent. C5a is een zeer potente activator voor basofiel degranulatie. Deze degranulatie is direct en hoog, echter LTC4 wordt, in tegenstelling tot histamine, niet vrijgemaakt. C5a en C3a maken alleen LTC4 vrij nadat de basofielen zijn voorbehandeld met IL-3.

Formyl-methionyl bevattende peptiden

Formyl-methionine bevattende tripeptiden worden geproduceerd door verschillende microben. Deze peptiden binden aan cellen via een speciale receptor en zijn chemotactisch voor vele celtypen waaronder basofielen. Stimulatie met formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine (fMLP) geeft degranulatie van basofielen. De karakteristieken van basofiel degranulatie na fMLP kent vele overeenkomsten met C5a. Zie verder tabel 1.

Cytokinen en chemokinen

De literatuur over effecten van cytokinen op basofielen is onduidelijk, omdat vele cytokinen zijn getest bij zeer hoge concentraties, in hoge concentraties Ca²⁺, op basofielen van geselecteerde groepen individuen of in de aanwezigheid van deuterium oxide. De huidige consensus is dat de enige cytokinen met een duidelijk effect IL-3, IL-5 en GM-CSF zijn. Deze cytokinen kunnen niet de degranulatie direct induceren, maar primen de basofielen. Dit wil zeggen dat deze zelf geen histamine vrijmaking kunnen induceren, maar de respons op een andere stimulus kunnen verhogen. Tevens kan na priming met veel lagere concentraties stimuli (bijvoorbeeld anti-IgE, allergeen of fMLP) degranulatie worden geïnduceerd. De chemokinen IL-8 is de enige uitzondering en induceert alleen degranulatie nadat de basofielen zijn gepreïncubeerd met IL-3, IL-5 of GM-CSF. Stimulatie van basofielen met C5a geeft een hoge histamine vrijmaking, maar geen vrijmaking van LTC4. Na preincubatie van basofielen met IL-3, IL-5 of GM-CSF vindt naast histamine ook LTC4 vrijmaking plaats.

Van de chemokinen is vooral de C-C familie van chemokinen potent in het induceren van degranulatie van basofielen. Het meest potent zijn MCP-1 en MCP-3, terwijl RANTES, MIP-1α en MCP-2 iets minder, maar nog steeds aanzienlijke degranulatie van basofielen kunnen induceren. Over de potentie van de C-X-C familie van chemokinen heerst onduidelijkheid. Indien histamine vrijmaking wordt geïnduceerd is dit zeer matig. PF4, CTAP-III, GRO's en IL-8 zijn de vertegenwoordigers van deze familie die de basofielen stimuleren.

Diverse stimuli voor basofielen

Histamine releasing factors (HRF) is een verzamelnaam voor activiteiten in supernatanten van humane cellen die degranulatie van basofielen kunnen induceren. Deze activiteiten zijn tevens aangetoond op de

plaatsen waar basofielen naar toe migreren tijdens een allergische reactie en kunnen een belangrijke fysiologische rol spelen in allergische ontsteking. Enkele van de HRF activiteiten zijn later gekarakteriseerd als chemokinen (vooral MCP-1, PF4, CTAP-III) of cytokinen (vooral IL-3). Sommige van deze HRF's, de zogenaamde IgE-afhankelijke HRF's, zijn afhankelijk van het soort IgE wat op de basofiel aanwezig is. Deze activiteit is recentelijk gecloneerd en is het P21 eiwit.

Activatie van basofielen met phorbol-myristaat-acetaat (PMA) activeert intracellulair protein kinase C (PKC) en is een (trage) stimulus voor degranulatie van basofielen. Verhoging van cytosolische Ca^{2+} concentraties met Ca^{2+} ionofoor A23187 of met ionomy-cine induceert ook histamine vrijmaking.

Blootstelling van basofielen aan hyperosmolaire oplossingen induceert histamine vrijmaking. Deze reactie is sterk verschillend van de IgE-gemedieerde degranulatie. Allergische reacties als gevolg van radiocontrast vloeistoffen is een gevolg van hyperosmolaire stimulatie. Tevens is de hyperosmolaire stimulatie een mogelijke verklaring van de allergische respons tijdens de zogenaamde koude, droge lucht provocatie.

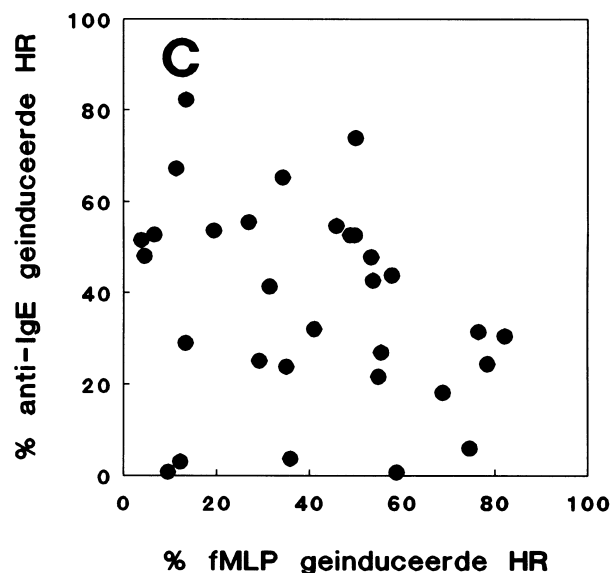
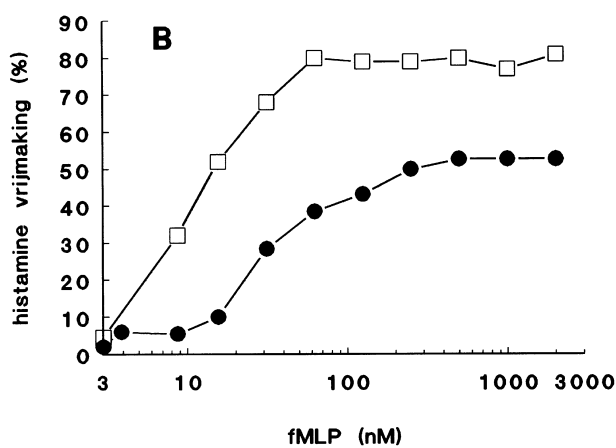
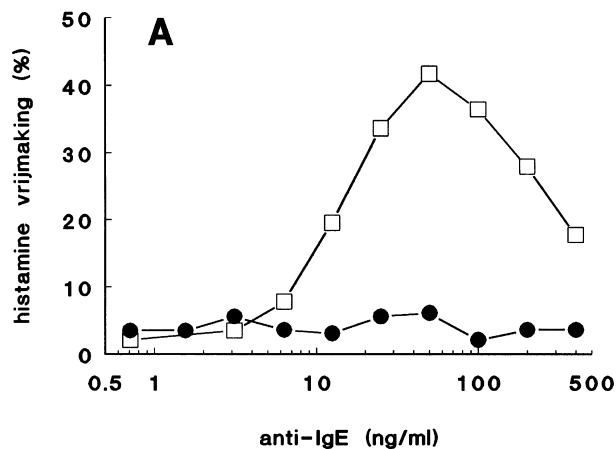
Polymeren van basische aminozuren, zoals polylysine en polyarginine induceren ook degranulatie van basofielen. Deze respons is onafhankelijk van het membraan gebonden IgE, maar de oppervlakte lading van de basofiel membraan is een belangrijke factor.

Platelet-activating factor (PAF) induceert histamine vrijmaking alleen van de basofielen van allergische individuen, in een onzuivere leukocyten suspensie of na prestimulatie met IL-3, IL-5 of GM-CSF. Ondanks dat PAF een verandering in de cytosolische Ca^{2+} concentratie induceert in gezuiverde basofielen van niet allergische individuen, treedt geen histamine release op.

Major basic protein (MBP) is een product van eosinofielen en basofielen en induceert ook basofiele degranulatie. De karakteristieken van de degranulatie lijken sterk op de polycation geïnduceerde degranulatie.

Donor-specifieke degranulatie

Een van de intrigerende eigenschappen van basofielen is de donor-specifieke histamine vrijmaking na crosslinken van het membraan gebonden IgE of na fMLP. De basofielen van 10-20% van normale, gezonde individuen degranuleren niet na IgE crosslinking en/of na binding van fMLP (figuur 3). Deze respons voor een bepaald individu blijft redelijk constant voor een periode van enkele jaren. Onderzoek bij mono- en dizygote tweelingen geeft aan dat een erfelijke component hierbij een rol speelt. Onderkenning van dit fenomeen is belangrijk wanneer met de basofielen degranulatie test de aanwezigheid van allergeen-specifiek IgE bij een individu wordt getest. Opvallend is dat, ondanks dat na IgE crosslinking geen degranulatie optreedt, andere cellulaire responsen, zoals activatie van protein kinase C, of homotypische aggregatie normaal plaatsvinden.



Figuur 3. Histamine vrijmaking geïnduceerd door anti-IgE en fMLP van de basofielen van twee verschillende individuen. De basofielen zijn gedurende 45 minuten bij 37°C geïncubeerd met anti-IgE (figuur 3A) of fMLP (figuur 3B). Figuur 3C toont de histamine vrijmaking door basofielen van 31 donoren met anti-IgE of fMLP.

Tabel 2. Verschil tussen basofielen en mestcellen

Eigenschap	Basofiel	Mestcel*
Grootte	7-10 µm	14-20 µm
Kern	Meervoudig gelobt	Enkelvoudig gelobt
Korrels	Minder, maar groter dan mestcellen	Kleiner, maar meer dan basofielen
Locatie	Bloed, migreert in de weefsels	Weefsels
Histamine inhoud	1-2 pg/cel	1-15 pg/cel
Korrel inhoud	Major Basic Protein en Charcot Leyden Crystal eiwit	Geen Major Basic Protein of Charcot Leyden Crystal eiwit
Arachidonzuur metaboliëten	LTC4	LTC4, PGD2 en tromboxanen
Proteases	Geen	Tryptase
Oppervlakte markers (alleen wanneer de markers exclusief zijn voor een cel type)	CD11a, CD11b, CD17, CD18, CD25, CD32, CD35, CD38, VIM-2, BSP-1	KIM-3, MAX-1, MAX-24, MAX-11, YB5B8
Cytokinen receptoren	IL-3	Geen IL-3
Histamine receptoren	H1 en H2	H1
<i>Activatie</i>		
fMLP	Degranulatie	Geen effect
PMA/A23187	Degranulatie met een enkele stimulus	Alleen degranulatie indien beide zijn toegevoegd
Compound 48/80	Geen effect	Degranulatie
Substance P	Geen effect	Degranulatie
Morfine	Geen effect	Degranulatie
<i>Effect van farmacologische interventie</i>		
H2 agonisten	Remming	Geen effect
Steroiden	Remming	Geen effect
Indomethacine	Verhoging	Geen effect

*: In de mestcel populatie zijn verschillende celtypen beschreven. Sommige van deze eigenschappen gelden niet voor alle type mestcellen

De rol van basofielen tijdens allergische ontstekingsreacties

Een van de meest opvallende kenmerken van de allergische reactie is het ontstaan van een ontstekingsproces op de plaats waar een allergeen het lichaam binnen komt. Dit kan zijn in de longen bij allergisch astma, de huid tijdens allergisch eczeem en de neus tijdens hooikoorts. De initiërende cel in deze reacties is de mestcel die na crosslinken van het membraan gebonden IgE inflammatoire mediators en cytokinen vrijmaakt. Deze reactie wordt gevolgd door een ontstekingsreactie waar leukocyten de aangedane plaats binnentreden. Veel informatie over de allergische ontsteking is verkregen uit deze tweede fase, de zogenaamde late-fase reactie. Deze late fase treedt ongeveer 5-12 uur op na provocatie met een allergeen en wordt uitvoerig in laboratorium onderzoek geanalyseerd.

De aanwezigheid van basofielen is aangetoond in

huidlaesies van atopische dermatitis patiënten, in sputum en in longweefsel van allergische asthma patiënten en in nasale secreten van hooikoorts patiënten. Deze aanwezigheid van basofielen correleert met de ernst van het ziekteproces. Ook producten afkomstig uit basofielen kunnen worden aangetoond. De aanwezigheid van histamine en het gelijktijdig ontbreken van prostaglandine D2 en tryptase (mestcel producten) tijdens de allergische late-fase-reactie is een indicator van de aanwezigheid van actieve basofielen in allergische ontstekingen. De stimulus (of stimuli) die lokaal de basofiel activeert is (zijn) nog niet duidelijk.

Verschil tussen basofielen en mestcellen

Basofielen en mestcellen kleuren metachromatisch, hebben IgE gebonden aan FcεR-I op de celmembraan en scheiden, na binding van allergenen, opgeslagen histamine uit. Deze eigenschappen zijn uniek en lei-

den ertoe dat zeer frequent resultaten verkregen bij mestcellen worden geëxtrapoleerd naar basofielen en vice versa. Tevens wordt foutief gesuggereerd dat de basofiel de voorloper van de mestcel is. Tabel 2 toont de verschillen tussen basofielen en mestcellen.

Conclusie

De basofiele granulocyt is een unieke cel in het bloed. De metachromatische kleuring, FcεR-I en potentie tot het vrijmaken van histamine zijn exclusieve eigenschappen voor een leukocyt. De aanwezigheid van basofielen en hun producten tijdens allergische ontstekingsprocessen geven aan dat deze cellen een snel mobiliseerbare populatie van leukocyten zijn met potentie tot het lokaal vrijmaken van ontstekingsmediatoren en cytokinen, die mogelijk een rol spelen bij allergische aandoeningen.

Veel van mijn inzichten in de eigenschappen en functies van basofiele granulocyten zijn verkregen uit onderzoek verricht op de afdeling Bloedcelchemie in het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst in Amsterdam en het Johns Hopkins Asthma and Allergy Center in Baltimore, MD, USA. In het bijzonder wil ik Prof. dr. Dirk Roos bedanken voor de supervisie en Erik Mul voor de technische ondersteuning bij dit onderzoek. Ik bedank ook het Nederlands Astma Fonds en Glaxo b.v. voor hun financiële ondersteuning.

Literatuur

1. Baggiolini M, Dahinden CA. CC chemokines in allergic inflammation. *Immunol Today* 1994; 15: 127-133.
2. Knol EF. Cellular mechanisms in the activation of human basophilic granulocytes. Academic Thesis, University of Amsterdam, 1991.
3. Lichtenstein LM. Allergy and the immune system. *Sci Am* 1993; 269: 116-124.
4. MacGlashan DW Jr. Signal transduction: Mechanisms in basophils. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94, Suppl. 2: 1146-1151.
5. Massey WA, Lichtenstein LM. Role of basophils in human allergic disease. *Int Arch Allergy Immunol* 1992; 99: 184-188.
6. Metcalfe DD, Costa JJ, Burd PR. Mast cells and basophils. In: *Inflammation: Basic principles and clinical correlates*. Second edition. Gallin JL, Goldstein IM, Snyderman R, eds. Raven Press, New York, 1992; 709-725.
7. Valent P, Bettelheim P. The human basophil. *Crit Rev Oncol Hematol* 1990; 10: 327-352.
8. Valent P, Bettelheim P. Cell surface structures on human basophils and mast cells: Biochemical and functional characterization. *Adv Immunol* 1992; 52: 333-423.
9. Wardlaw AJ, Walsh GM, Symon FA. Mechanisms of eosinophil and basophil migration. *Allergy* 1994; 49: 797-807.

Summary

Morphology and function of basophilic granulocytes. Knol EF. Ned Tijdschr Klin Chem 1996; 21: 200-206.

Basophilic granulocytes represent only about 0.5% of the leukocyte population in human peripheral blood. The basophil is a unique cell type in peripheral blood due to the presence of histamine stored in granules and the large number of high affinity Fc receptors for immunoglobulin E (IgE). After binding of allergens, such as house-dust mite or grass pollen, to IgE on the basophils these cells, like the tissue-bound mast cells, release histamine. In addition to histamine, the basophils release other inflammatory mediators, such as leukotriene C4 and cytokines, such as IL-4. During allergic reactions basophils migrate towards the inflammatory tissue site. Basophils as well as their products have been located in affected allergic inflammatory sites, such as skin, nose and lungs. The properties of human basophils have led to the postulate that basophils are important circulating effector cells of allergic reactions.

Keywords: basophils; histamine release; allergy; degranulation

Ned Tijdschr Klin Chem 1996; 21: 206-210

Regulatie van de immuunrespons en cellulaire betrokkenheid bij allergische reacties

H.F. KAUFFMAN

Kenmerkend voor de allergische respons is dat bij dit klinisch-immunologisch reageren veelal mucosale oppervlakken betrokken zijn (oog, neus, mondholte, longen, darm). Er is tevens vaak sprake van een verhoogde doorlaatbaarheid van de mucosale oppervlakken voor de betreffende allergenen waardoor er een verhoogde expressie van het allergeen aan het immunologisch systeem kan ontstaan.

Laboratorium Allergologie, afd. Interne Geneeskunde, Academisch Ziekenhuis Groningen

Correspondentie: Dr. H.F. Kauffman, Afdeling Interne Geneeskunde, Academisch Ziekenhuis, Postbus 30001, 9700 RB Groningen

Bij het binnenkomen van soortvreemd materiaal via de bovenste en onderste luchtwegen en conjunctiva in het oog, komen microorganismen en antigenen eerst in aanraking met de eerstelijnsverdediging, bestaande uit een aantal eiwitten die direct of met hulp van de cellulaire verdediging helpen bij de niet-specifieke afweer. Een voorbeeld van de directe (niet-specifieke) afweer is het enzyme lysozyme dat in de meeste mucosale secreten voorkomt. Daarnaast ontwikkelt zich bij het jonge kind in de eerste levensjaren de vorming van een specifiek afweersysteem dat typerend bij mucosale oppervlakken hoort, dit is het sIgA dat gericht is tegen antigenen van soortvreemd materiaal. Door zich aan de antigenen te hechten wordt contact met epitheelcellen verhinderd en het transport naar de keelholte be-