

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-

vorderd. Deze eerste lijnsverdediging lijkt in belangrijke mate bedoeld om contact met het specifieke immuunafweer systeem te remmen en nodeloos activeren te voorkomen. Pas na passage van deze eerstelijns afweer zal de specifieke afweer geactiveerd worden.

De antigeen presenterende cellen

In het algemeen zal de immunrespons tegen lichaamsvreemde stoffen plaats vinden door opname van de antigenen door antigeenpresenterende cellen (APC). Slechts een gering aantal cellen blijken de CD4-positieve Th-cellen te kunnen activeren. Hiertoe behoren: de dendritische macrofagen en dendritische cellen die intra-epitheliaal gelegen zijn (dit zijn onder andere Langerhans cellen in de huid) en de monocyten.

Dendritische cellen worden gevonden in de huid en in zowel de bovenste als onderste luchtwegen, en dienen als vangnet voor binnendringende antigenen. In de huid en bovenste luchtwegen werd aangetoond dat deze cellen de hoog-affiene IgE-receptoren (FcεRI), op het oppervlak dragen. Deze dendritische cellen kunnen functioneren als antigeen- en allergeenpresenterende cel (APC), die het antigeen/allergeen opnemen, verwerken tot een klein peptide om het via het HLA-klasse II molecuul op het oppervlak van de cel te presenteren.

Regulatie van de immunrespons; T1 en T2 cellen

De immunrespons voor de IgE antilichamvorming vertoont dezelfde opbouw als voor andere antilichamen bekend is. De respons bevat een herkenningsfase (cognitieve fase), een versterkingsfase en een effectorfase.

Via de antigeenpresenterende cel wordt het HLA-klasse II peptide fragment aan de T-cel receptor (TCR) aangeboden. De hierbij betrokken TCR is veelal van het alfa-beta-type. De zwakke binding van het HLA-peptide-TCR-complex, wordt gestabiliseerd door middel van een aantal oppervlakte moleculen (CD4 en CD3) op de T-cel. Tevens is er een tweede co-signaal nodig, wil er sprake zijn van een volledig signaal. Dit vindt plaats door de interactie tussen het B7.1 resp B7.2 molecuul op de APC en het CD28 molecuul op de geactiveerde T-lymfocyt. Door deze onderlinge activatie van APC en T-cellen, wordt vervolgens door de APC tevens een aantal cytokines uitgescheiden die bijdragen tot de activatie en sturing van T-cellen. Hierbij zijn o.a. betrokken, IL-1, IL-6, IL-12, IL-15 en TNFα. Uit diermodelstudies zijn er aanwijzingen dat de interactie tussen het B7.1 en CTLA4 een sturing geeft tot een Th1 type expressie terwijl de interactie tussen B7.2 en CD28 op de T-lymfocyt daarentegen een sturing richting Th2 type expressie veroorzaakt.

Het is interessant dat in mucosale oppervlakken een ander type T cel voorkomt met een γδ-type TCR. Een belangrijke eigenschap van deze γδ-lymfocyten is dat zij evenals B-cellen het antigeen direct kunnen herkennen en dus geen processsing van het antigeen via een APC nodig hebben. Het blijkt dat dit type lymfocyten zowel een type 1 cel (INFγ productie) als een type 2 karakter (IL-4 productie) kunnen hebben.

Na stabilisatie en activatie van de T-cellen door recep-

tor-interacties en door middel van de cytokines afkomstig van de APC, vindt er activatie plaats van de T-cel door signaaltransductie-processen waarbij o.a. het CD3 molecuul een rol speelt. Bij deze intracellulaire activatie zijn een aantal signaaltransductie-systemen betrokken. De TCR en de cytokines blijken een aantal intracellulaire signaalroutes te kunnen activeren:

- activatie van het Phospholipase C (PLC) waardoor een verhoging plaatsvindt van de intracellulaire Ca²⁺ concentratie
- activatie van Proteïne Kinases (PK) en van het Tyrosine kinase (TK) waardoor phosphorylering van eiwitten plaatsvindt.

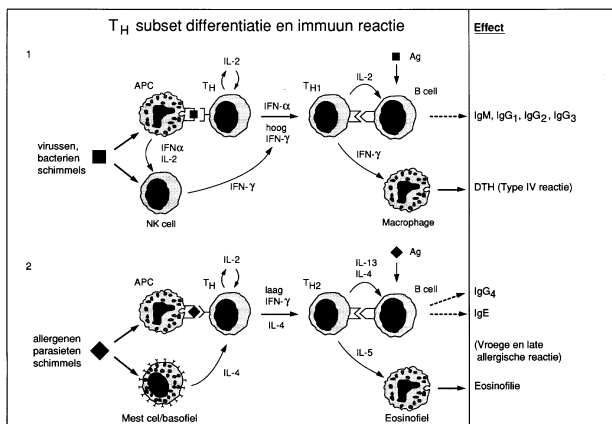
De activatie van de intracellulaire signaalroutes leiden tot een veelheid van processen waaronder proliferatie, transcriptie van diverse genen, expressie van oppervlakte moleculen en receptoren en excretie van cytokines. Hiermee ontstaat het vermogen tot het aansturen van een aantal regulerende functies van de immunrespons zoals:

- sturing van de specifieke humorale immunrespons
- initiëring van de ontstekingsreacties
- de aanmaak van hematopoietische cellen uit het beenmerg

Sturing van de humorale immunrespons; T1 en T2 cellen

De productie van cytokines blijkt een belangrijke rol te spelen bij de aansturing van de humorale en inflammatoire allergische respons. Het blijkt dat de dendritische cellen rustende T-cellen antigeen-specifiek kunnen activeren tot T1- resp T2 subtype van T-cellen (figuur 1). T1 en T2 type cellen onderscheiden zich van elkaar door verschillen in productie van cytokines. Zowel CD4 als CD8 alsook de CD4- CD8-γδ+ cellen kunnen zich tot een T1 als T2 type ontwikkelen. Naast een aantal cytokines die door beide celtypen uitgescheiden worden (zoals IL-2, IL-3, IL-13), produceren T1 cellen tevens in belangrijke mate INFγ en IL-2 terwijl de T2 cellen tevens overwegend IL-4, IL-5 en IL-10 uitscheiden. De cytokines van de T2 cellen zijn belangrijk voor de stimulatie van eosinofiele cellen uit het beenmerg (IL-5), proliferatie en uitrijping van mestcellen (IL-3, IL-4) en de isotype switching van onrijpe B-cellen tot IgE-vormende B-cellen (IL-4, IL-13, figuur 1). Bij allergische personen blijken T2-subtype T-cellen meer aanwezig te zijn in vergelijking met controle personen.

Evenals bij de activatie van T cel is er bij B cellen sprake van een herkenningsfase, activatie- en effectorfase. Tijdens de cognitieve fase wordt het allergeen door de antigeen specifieke B-cel receptoren (BCR, IgM en IgD?) herkend en na opname en intracellulaire verwerking door HLA-klasse II moleculen gepresenteerd en aan de TCR van geactiveerde CD4+ Th cellen aangeboden. Deze fase wordt versterkt door IL-4 en IL-13 die zorgen voor verhoogde expressie van HLA-DRII en CD23 receptoren. De CD23 receptor is een low-affinity IgE receptor die in staat is om met IgE-immuuncomplexen te reageren.



Figuur 1. TH subsets differentiatie en immuunreactie.

Inderdaad blijkt uit recent onderzoek dat de in-vitro IgE productie aanzienlijk versterkt wordt als het allergeen als IgE-allergeencomplex wordt aangeboden. Dat betekent dat als er eenmaal een IgE-vorming in-vivo heeft plaatsgevonden bij hernieuwd contact de gevormde IgE-allergeencomplexen de IgE-immunrespons sterk kunnen verhogen.

Net als bij de T-cel activatie moet ook hier de zwakke cel-cel binding (van de HLA-DRII- DCR interactie) versterkt worden door middel additionele cel-cel contacten waarbij onder andere het CD40 molecuul op de B cel en het gp39 (het CD40 ligand) op de geactiveerde T cel, een zeer belangrijke rol speelt. Na stabilisering van het contact vindt er intracellulaire activatie plaats waarbij soortgelijke signaaltransducties plaatsvinden zoals deze bij de T cellen werden beschreven. Bij verhindering van de gp39 CD40 interactie kan er tolerantie-inductie optreden.

T2 cellen en allergische inflammatie

IL-3 en IL-4 afkomstig van geactiveerde T2 cellen blijken krachtige stimuli tot de rijping van voorloper mestcellen uit beenmerg en vervolgens de uitrijping en proliferatie in weefsels te kunnen bevorderen. Dit wordt in-vivo vooral waargenomen na het optreden van late-fase-reacties na expositie aan het allergeen. Deze toename van mestcellen kan aanleiding zijn tot ernstiger allergische reacties. De mestcel blijkt vervolgens een belangrijke producent van meerdere cytokines, onder andere $TNF\alpha$ en IL-3, IL-4 en IL-5 die een belangrijke rol kunnen spelen in de aansturing van allergische inflammatoire reacties.

De productie van het IL-5 door de Th2 cellen en mestcellen blijkt in belangrijke mate verantwoordelijk voor de eosinofilie die bij allergische patiënten wordt waargenomen.

Regulatie van T1 en T2 type expressie

De regulatie mechanismen die verantwoordelijk zijn voor de aanmaak van T1 resp. T2 type T-cellen zijn thans nog grotendeels onbekend.

Voor aansturing van beide wegen blijken een aantal cellen en belangrijke regulerende functie te kunnen spelen. Zo blijkt de Th1 respons versterkt te kunnen worden door IL-2 geactiveerde NK cellen die door productie van $INF\gamma$ en IL-12 de vorming van de Th1

cellen stimuleren (figuur 1). Het $INF\gamma$ geproduceerd door de Th1 cellen blijkt tevens een sterke remming te geven van de Th2 cellen en daarmee de cytokineproductie van de Th2 cellen te onderdrukken. Het resultaat van deze efficiënte suppressie (bij gezonde controle personen) is dat de IgE antilichaam concentratie ca 1000 x lager is (minder dan 1mg/ml) als de overeenkomstige IgG-productie. Een lagere $INF\gamma$ productie door Th1 cellen bij allergische patiënten lijkt een belangrijke rol spelen bij de dominante rol van de Th2 cellen bij allergische reacties.

Voor de Th2 celvorming lijkt vooral de mestcel een belangrijke versterkende rol te kunnen spelen (figuur 1). Zoals hierna nog besproken zal worden is de mestcel een belangrijke producent van veel cytokines, o.a. van IL-4. Het IL-4 blijkt hierbij een belangrijke rol te kunnen spelen in de aansturing tot meer Th2 celvorming. Hier hebben we te maken met een positieve feedback mechanisme, waarbij mestcel activatie/degranulatie, onder invloed van het allergisch proces, een versterking van het IgE vormend mechanisme kan veroorzaken. Omgekeerd zijn de cytokines van Th2 cellen (w.o. IL-4, IL-10 en IL-13) instaat om de $INF\gamma$ productie door NK en Th1 cellen te remmen. D.w.z. er blijkt een fijnzinnig evenwicht te bestaan tussen de Th1 en Th2 cel-activatie via diverse feedback koppelingen.

Hiermee hebben we echter nog geen fundamentele verklaring voor de dysregulatie tot Th2 type expressie, zoals deze wordt waargenomen. Wel hebben recente studies aangetoond dat het vermogen van allergische personen om IgE te maken erfelijk bepaald is en relaties vertoont met bindingsplaatsen op bijvoorbeeld het 5q en 11q chromosoom.

IgE receptoren en IgE dragende cellen

Het geproduceerde IgE kan met meerdere celtypen reageren door binding van de ϵ zware keten aan IgE-receptoren (Fc ϵ R) op het oppervlak van diverse cellen, waarbij we een tweetal typen IgE receptoren kennen. Allereerst de hoog-affiene IgE-receptor Fc ϵ RI die aanwezig is op mestcellen en basofiele cellen met een associatie constante (K_a) van $10^9/M^{-1}$. De Fc ϵ RI receptor is een 25 kD eiwit bestaande uit een α , een β en twee τ -ketens. De α keten behoort tot de Ig-superfamilie met een twee-domeinen bevattend extracellulair deel, een plasma-membraanbindend deel en een kort intracellulair deel. Cross-linking van de receptoren door middel van allergenen, anti-IgE of anderszins, leidt tot activatie van de mestcel gevolgd door een snelle degranulatie.

De Fc ϵ RII receptor (CD23) is een laag-affiene receptor met een associatie constante van $10^6-10^7/M^{-1}$. Deze receptor behoort niet tot de Ig-superfamilie maar is een 45 Kd eiwit dat behoort tot de familie van de Ca^{2+} afhankelijk lectines. Het extracellulaire lectine domein is het IgE-bindende deel dat na activatie door middel van een autoprotease zich afsplitst en als vrij CD23 (sCD23) in het bloed wordt aangetroffen. Deze receptor wordt op T en B cellen, NK cellen, bloedplaatjes, eosinofiele cellen, monocytten, macrofagen, en folliculaire dendritische cellen, aangetroffen. Binding van IgE zal in het algemeen aan multi-

mere immuuncomplexen (bijv. IgE op het oppervlak van parasieten) plaatsvinden waardoor de affiniteit van binding toeneemt.

Vroege en late type I reacties

Na contact met allergeen kunnen vroege en late reacties optreden in diverse organen (neus-, diepere luchtwegen, huid).

De vroege-allergische reactie blijkt het meest overeen te komen met het klassieke type-I model, waarbij de mediators afkomstig van mestcellen en basofiele granulocyten centraal staan. Tijdens de eerste snelle fase van de vroege reactie (1-5 minuten) blijkt vooral histamine vrijgemaakt te worden, terwijl later (5-100 minuten) de vrijmaking van arachidonzuurmetabolieten (leukotriënes en prostaglandine D₂), de reactie onderhouden.

Naast het produceren van mediators door mestcellen die een rol spelen bij de directe reactie, blijkt de mestcel ook een belangrijke rol te spelen als producent van cytokines zoals IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF en TNF α . Het is van groot belang dat deze cytokines in de mestcel liggen opgeslagen in het granulum, zodat mestceldegranulatie tevens leidt tot de snelle vrijmaking van deze cytokines. Ook basofiele cellen blijken IL-4 te produceren en kunnen aldus mede de IgE productie versterken.

IL-3, IL-5 en GM-CSF zijn chemotactisch voor eosinofiele cellen, stimuleren de cytotoxiciteit van eosinofielen en verlengen hun levensduur (remmen de apoptose).

TNF α en IL-4 kunnen endotheelcellen activeren tot VCAM-1 expressie, waardoor adhesie en infiltratie van o.a. eosinofiele cellen wordt bevorderd.

Cellen betrokken bij de late inflammatoire allergische reactie

Bij de vroege reactie worden door de mestcellen, lymfocyten en mogelijk ook door andere cellen (o.a. epitheelcellen), chemotactische stoffen uitgescheiden. Kenmerkend voor een deel van de allergische patiënten is dat deze hierop reageren met infiltratie van eosinofiele cellen. Bij patiënten met late-allergische reacties na huisstofmijt-inhalatie werden verhoogde aantallen eosinofiele cellen in de bronchiale lavagevloeistof (BAL) waargenomen. De eosinofiele cel blijkt een beschadigende werking op zijn omgeving uit te oefenen. Hoewel in kwantitatieve zin minder duidelijk, worden er ook verhoogde aantallen T-lymfocyten, zowel CD4 als CD8 positieve cellen, waargenomen in longbiopten van patiënten met astma. Deze waarnemingen kloppen ook goed met de bevinding dat de behandeling met steroïden, de late-allergische reactie volledig kan blokkeren terwijl verminderde spiegels van eosinofielen chemotactische activiteit in de bronchoalveolaire lavage werden aangetoond.

Bij zowel allergische als parasitaire processen, wordt de circulerende eosinofiele cel vanuit een schijnbare rustsituatie via een aantal stadia veranderd in een agressieve cel. Hierbij blijkt de eosinofiele cel door middel van toxische basische eiwitten luchtwegcellen, met name de epitheelcellen, te kunnen beschadi-

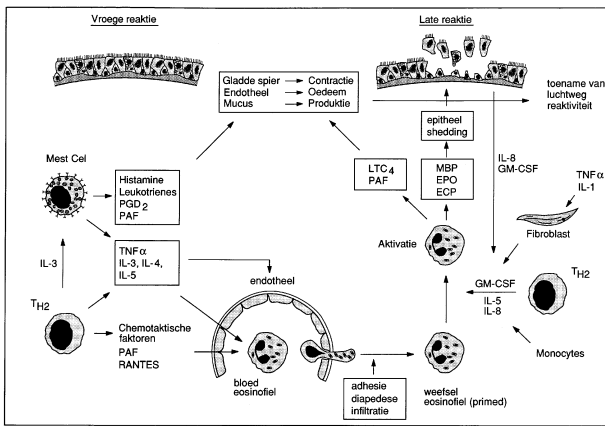
gen. Hiertoe moeten de eosinofiele cellen vanuit een rustfase in het bloed tot activatie gebracht worden.

Bij contact met allergenen worden er o.a. door Th-cellen, mestcellen en mogelijk epitheel cellen, cytokines (IL-5, TNF α , IL-8) vrijgemaakt. Het vrijkomen van TNF α en IL-4 leidt tevens tot expressie van vasculaire adhesie-moleculen (VCAM-1) op het oppervlak van endotheelcellen, zodat de eosinofiele cel aan de geactiveerde endotheelcellen van het cytokineproducerende orgaan (long, huid, darm) zal kunnen hechten en binnendringen (figuur 2). In de eerste primingsfase zal de cel nog niet gaan degranuleren of zuurstofradicalen gaan produceren, maar worden enzymsystemen gerecruteerd, zodat er een sterkere reactie zal volgen na stimulatie van de cel. Zo worden o.a. de componenten van het NADPH-dehydrogenase aan het membraan geassembleerd zodat O₂⁻ productie zal kunnen plaatsvinden en vindt er verhoogde expositie van adhesie-moleculen (CD11b) plaats waardoor de cel beter aan endotheel kan hechten.

Na infiltratie volgt verdere priming van de cel in het weefsel zodat deze doelgericht op de haard van ontsteking of allergeen depositie afgaat. Er worden tijdens de allergische infiltratie zoveel cytokine signalen en activerende stimuli afgegeven dat de eosinofiele cel tot degranulatie van de granulaire cytotoxische producten en productie van toxische zuurstofradicalen wordt aangezet. De influx van calcium-ionen, leidt tevens tot activatie van het cPLA₂. Het geactiveerde cPLA₂ maakt arachidonzuur vrij uit de membraanlipiden waardoor mediators zoals platelet activating factor (PAF) en leukotriene-C₄ (LTC₄) vrijkomen. Het leukotriene C₄ heeft een zeer sterk contraherende werking op gladde spiercellen. Tijdens de degranulatie van eosinofiele cellen komen cytotoxische stoffen, zoals het major basic protein (MBP), eosinophil-cationic protein (ECP), eosinophil-derived neurotoxine (EDN) en nog enige andere producten zoals collagenase vrij, die o.a. de beschermende epitheelcellen en het basaalmembraan aantasten (figuur 2). Door deze cytotoxische stress laten de epitheelcellen los hetgeen leidt tot expositie van zenuweinden, die hierdoor toegankelijker worden voor prikkels van buiten. Inderdaad worden er statistische relaties gevonden tussen de hoeveelheid van eosinofiele cellen in het longweefsel, de beschadiging van het trilhaarepitheel en de mate van bronchiale hyperreactiviteit. De eosinofiele cel blijkt bij de patiënt met obstructieve reacties een belangrijk beschadigende werking te hebben met toename van BHR.

De rol van weefselcellen bij IgE-gemedieerde inflammatoire reacties

Bevindingen in bronchiale lavage vloeistof en studies van biopten in de huid en bovenste en onderste luchtwegen hebben gedurende de laatste jaren geleid tot belangrijke wijzigingen in het denken over de rol van individuele cellen bij het totaal van het klinisch reageren. Zo blijken de in het weefsel constitutioneel aanwezige cellen zoals endotheelcellen, epitheelcellen, fibroblasten, mestcellen, etc. als ook de uit het perifere bloed infiltrerende cellen (lymfocyten, eosi-



Figuur 2. Betrokkenheid van inflammatoire- en weefselcellen bij de mechanismen die leiden tot vroege en late bronchus obstructieve reacties.

nofiele cellen, neutrofiele cellen), actief betrokken te zijn bij het totaal van het ontstekingsproces. Cytokines uitgescheiden door deze constitutioneel aanwezige cellen blijken alle cellen onderling te verbinden tot een samenhangend netwerk van interacties, waarbij activerende- en remmende feed-back mechanismen, het verloop van de reactie bepalen.

Epitheelcellen: barrière en brug tussen twee werelden

De epitheelcellen kunnen hun barrière functie onder stress condities ten dele verliezen door opening van de tight-junctions. Ook kan de beschermende werking verminderen doordat de epitheelcellen loslaten van het basaalmembraan (zgn. shedding), zoals kan worden waargenomen bij eosinofiele infiltraten in de luchtwegen, na virale luchtweginfecties en chronische bacteriële luchtweginfecties. Vermindering van de barrière functie kan resulteren in een verhoogde door-gankelijkheid van de allergenen tot het immunologisch apparaat. Tevens blijken epitheelcellen actief cytokines te kunnen produceren die het proces van inflammatie kunnen versterken (IL-6, IL-8 en GM-CSF). Deze productie wordt onder andere bevorderd door IL-1, TNF α (o.a. uit mestcellen). Het vrijgemaakte GM-CSF blijkt hierbij de aansturing van het immunologisch proces te kunnen versterken door de APC-cellen en de daaropvolgende activatie van Th2-cellen te stimuleren. IL-8 en GM-CSF functioneren tevens als chemokine voor neutrofiele en geprimeerde eosinofiele cellen Dit verklaart mogelijk waarom eosinofiele cellen bij patiënten met astma overwegend naar het basaalmembraan van de epitheelcellen migreren.

Fibroblasten en endothelcellen bij de allergische ontstekingsreactie

Evenals de epitheelcellen kunnen andere weefselcellen (zoals endothelcellen en fibroblasten) in een geactiveerde toestand raken door cytokines afkomstig van lymfocyten, monocyten en mestcellen. De belangrijkste activerende cytokines zijn TNF α en IL-1. Ten gevolge van deze activatie worden processen als de adhesie, infiltratie en migratie van inflammatoire cellen naar de plaats van contact met het allergeen

bevorderd. Dit gebeurt door:

- expressie van adhesie moleculen op de endothelcellen en mogelijk ook op fibroblasten
- uitscheiding van cytokine-bindende glucosaminoglycanen (GAG) op het celoppervlak (endothelcel, fibroblast, epitheelcellen)
- uitscheiding van primende en activerende cytokines waardoor de infiltrerende cellen in toenevende mate geactiveerd gaan raken bij het naderen van het centrum van het ontstekingsproces respectievelijk de plaats van allergene depositie.

De endothelcel draagt in rustfase een aantal glycoproteïnen die functioneren om zwakke reversibele bindingen aan te gaan met langskomende cellen, dit is het zgn. rollen van de cel over de endothelcellaag in het microvasculaire bed van het longweefsel of huid. Tot deze adhesie moleculen behoren de zgn. Selectines (P-, E-, en L-Selectins).

Na activatie worden er een aantal celadhesie-moleculen (CAM) op de endothelcellen tot expressie gebracht die een sterkere binding aangaan met de langrollende ontstekingscellen, waardoor deze lokaal gebonden raken. Hiertoe behoren o.a. ICAM-1, ICAM-2 en VCAM. Hierbij komen de L-selectines die op de eosinofiele en neutrofiele cellen voorkomen door afsplitsing vrij. De productie van het IL-4 (Th2 cellen, mestcellen) verhoogd specifiek de expressie van VCAM op de endothelcellen. Het versterkt daardoor de VLA-4-VCAM afhankelijke adhesie van eosinofiele en basofiele cellen. Dit verklaart in belangrijke mate de infiltratie van eosinofiele cellen bij patiënten met een overwegende Th2-type immunologische respons.

De verdere infiltratie in het weefsel verloopt via de andere weefselcellen waarbij ook de fibroblasten betrokken zijn. Het zijn vooral de cytokines IL-4, IL-5 en GM-CSF en de chemokines RANTES en IL-8, die bij dit infiltratie proces betrokken zijn en de eosinofiele cel geleiden naar het basaalmembraan en epitheelcellen. Tevens wordt het binnendringen van T-lymfocyten en monocyten waargenomen. Naast deze chemokinetische werking veroorzaken deze cytokines eveneens de activatie (toegenomen expressie van bijvoorbeeld het CD11b/CD18 op het celoppervlak) en degranulatie van de eosinofiele granulocyten in het allergisch ontstekingsweefsel. Tevens wordt de levenscyclus van deze cellen door bepaalde cytokines (IL-3, IL-5, GM-CSF) verlengd door remming van de apoptosis. Dit kan tevens verklaren waarom eosinofiele- en lymfocyttaire cellen zolang in verhoogde aantallen in het longweefsel van patiënten met niet-symptomatisch astma worden aangetroffen.

Literatuur

1. Allergologie. Monchy JGR de, Kauffman HF (eds). Wetenschappelijke Uitgeverij Bunge, Utrecht 1994.
2. Kauffman HF, Monchy JGR de. Allergologie. In: Klinische Immunologie. Hoofdstuk 8. The TH, Kallenberg CGM, Ley L de (eds). Bohn Stafleu van Lochum bv, Houten 1995; 243-300.
3. Monchy JGR de, Kauffman HF. Allergische mechanismen bij longziekten. Hoofdstuk 6. In: Longziekten. Sluiter HJ, Demets M, Dijkman JH, Hilvering C(eds), Van Gorcum, Assen/Maastricht. 1993; 91-104.