

8. Eriksson NE, Wihl JA, Arrendal H, Strandhede SO. Tree pollen allergy. II. Sensitization to various tree pollen allergens in Sweden. A multi-centre study. *Allergy* 1984; 39 (8): 610-7.
9. Spieksma FThM. Daily hay fever forecast in the Netherlands. Radio broadcasting of the expected influence of the weather or subjective complaints of hay fever sufferers. *Allergy* 1980; 35 (7): 593-603.
10. Dahl A, Strandhede SO, Wihl JA. Ragweed - An allergy risk in Sweden? *Aerobiologia* 1999; 15: 293-7.
11. Spieksma FThM, Corden JM, Detandt M, Millington WM, Nikkels H, Nolard N, et al. Quantitative trends in annual totals of five common airborne pollen types (*Betula*, *Quercus*, *Poaceae*, *Urtica*, and *Artemisia*), at five pollen-monitoring stations in western Europe. *Aerobiologia* 2003; 19: 171-84.

## Summary

Weger LA de. *Pollen allergy in the Netherlands. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2008; 33: 21-25.

A substantial part of the Dutch population (15-20%) suffers from pollen-induced allergic reactions. Several pollen components that cause the allergic response (i.e. pollen allergens) have been cloned and characterized. The number of airborne pollen has been recorded in Leiden since 1969 based on daily sampling of ambient air. As a result, the relationship between specific pollen exposure and symptoms, flowering periods of several plants and trees as well as long term trends and changes in flowering season have been documented. The pollen types that are important for allergic patients in the Netherlands (alder, birch, grass, and mugwort) or that are (possibly) increasing in number (ambrosia) are discussed in more detail in this article.

*Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2008; 33: 25-29

## De rol van de dendritische cel in astma

M.A.M. WILLART en B.N. LAMBRECHT

**Dendritische cellen zijn cruciaal voor de beslissing tussen tolerantie en immunologische reactie als een allergeen in de longen ingeademd wordt. Antigeen presentatie door mDC's leidt tot Th2-sensitizatie die karakteristiek is voor allergische aandoeningen. Het wordt steeds duidelijker dat DC's ook na de sensitizatie een functie hebben in antigeenpresentatie. Hierdoor zijn deze cellen uitermate interessant als nieuw target in de ontwikkeling van medicijnen voor astma, gericht op de bron van de ontstekingsreactie.**

T-lymfocyten spelen een belangrijke rol in veel verschillende longziekten zoals allergisch astma, sarcoidose en overgevoeligheidspneumonitis (extrinsieke allergische alveolitis). Deze T-cellen reageren alleen op lichaamsvreemde antigenen als deze worden gepresenteerd als kleine peptides in de context van MHC-moleculen op het celmembraan van professioneel antigeen presenterende cellen (APC), zoals dendritische cellen, macrofagen en B-cellen. Dendritische cellen (DC's) zijn de belangrijkste antigeen presenterende cellen in het lichaam en zijn uitzonderlijk in staat om een primaire immunoreactie te induceren (figuur 1). Chemokines zoals MCP1, RANTES en MIP3 $\alpha$  trekken DC's naar ontstoken weefsel waar het antigeen zich bevindt. In de weefsels nemen de DC's het antigeen op en worden geactiveerd als het antigeen bestaat uit (of gecontamineerd is met) bacteriële producten, die worden herkend door Toll-Like receptoren (TLR). Door herkenning van gevaarlijke antigenen migreren

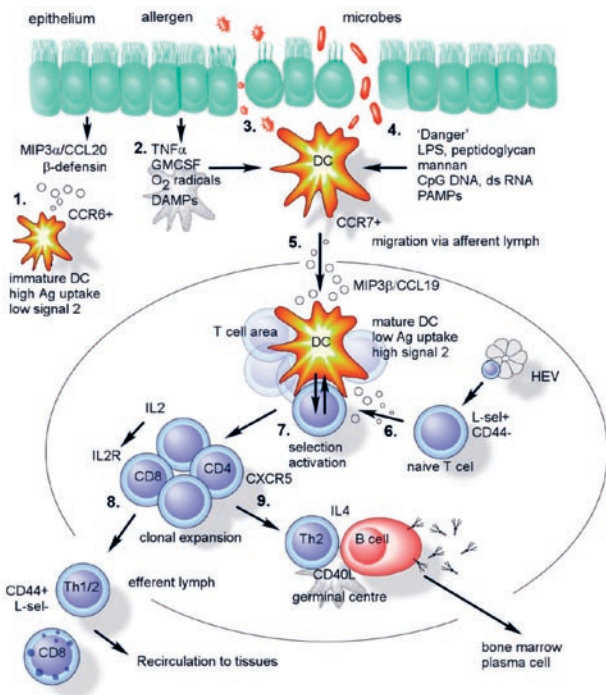
de DC's naar de drainerende lymfeklieren en stimuleren daar naïeve antigeen-specifieke T-cellen in de T-celzone van de lymfeklier. DC's stimuleren de T-cellen erg efficiënt door 3 signalen af te geven, namelijk: 1, MHC-peptide; 2, co-stimulatoire moleculen en 3, T-cel polariserende cytokinen (zie figuur 2 voor een gedetailleerd model van Th-polarisatie door DC's) (1). Het wordt steeds duidelijker dat DC's ook in staat zijn om bestaande effectorreacties te onderhouden en om die reden zijn ze waarschijnlijk ook cruciaal in het onderhouden van de ontstekingsreactie.

### Functie van dendritische cellen bij het ontstaan van allergische overgevoeligheid

Immature DC's zitten verspreid over de hele long en kunnen door hun antigeen onderscheidend vermogen en hun expressie van TLR-receptoren bepalen indien een immunoreactie dan wel -tolerantie optreedt na inhalatie van antigeen (2). DC's vormen in de long een dicht netwerk dat in staat is om alle ingeademde antigenen te vangen, op te nemen in de cel om vervolgens naar de drainerende lymfeklieren te migreren en daar naïeve T-cellen te stimuleren (1,3). De meeste allergenen veroorzaken geen immunologische reactie, vaak is de uitkomst dan ook tolerantie en ontstaat er geen ontstekingsreactie op chronische blootstelling aan deze allergenen (4). Daarom is het ook lang een puzzel geweest, hoe de overgevoeligheid tegen natuurlijke allergenen ontstaat. Een belangrijke ontdekking was het feit dat klinisch belangrijke allergenen, zoals het Der-p1-allergeen van huisstofmijt, proteolytische enzymen bevat die direct DC's of epitheelcellen kunnen activeren om zo het proces van tolerantie te doorbreken en een Th2-reactie op te wekken (5). Andere allergenen, zoals het experimentele kippenewit (ovalbumine, OVA-)allergeen, hebben deze eigenschap niet. Voor een reactie op

Correspondentie: ing. M.A.M. Willart, Afdeling Longziekten, Lab Immunoregulatie en Mucosale Immuniteit, Universiteit Gent, De Pintelaan 185, 9000 Gent, België  
E-mail : Monique.willart@ugent.be

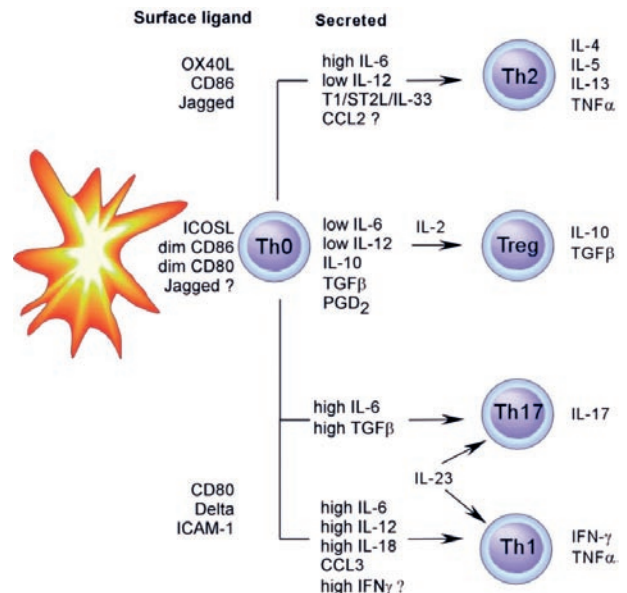
deze allergenen zijn contaminatie met andere moleculen of factoren uit de omgeving (respiratoire virussen, luchtvervuiling) nodig om de DC's te kunnen activeren (6). De meeste allergenen zoals huisstofmijt, kakkerlak en dierlijke uitwerpselen bevatten endotoxinen en ongetwijfeld ook andere TLR-agonisten (7).



**Figuur 1.** Inductie van primaire immunreactie door DCs.

1. Onder normale omstandigheden en tijdens blootstelling aan vreemde antigenen, produceert het epitheel MIP-3 $\alpha$  (CCL20) en  $\beta$ -defensin om CCR6<sup>+</sup>-immature DC's aan te werven uit de bloedbaan. 2. Residente cellen produceren moleculen die de ontsteking bevorderen en groeifactoren die de DC's aantrekken en activeren. 3. DC's vangen de allergenen en andere vreemde antigenen zoals bacteriën en virussen. 4. DC's kunnen onderscheid maken tussen 'gevaarlijke' en niet-pathogene antigenen, zoals zelfantigenen en waarschijnlijk de meeste allergenen, door de herkenning van bepaalde virale en bacteriële stoffen. 5. Herkenning van de infectie en weefselbeschadigingen geven meer expressie van CCR7 en CXCR4, zodat de DC's naar de T-celzones in de drainerende lymfklieren migreren, waar de liganden MIP3 $\alpha$  en SDF-1 tot expressie worden gebracht. Tijdens de migratie verliezen de DC's hun eigenschap om antigeen op te nemen, maar worden ze sterker in het stimuleren van naïeve T-cellen, door een hogere expressie in co-stimulatorische moleculen op het celmembran. 6. In de T-celzone produceren de DC's chemokinen om naïeve T-cellen aan te trekken, die continu de bloedbaan verlaten via de 'high endothelial venules' (HEV). 7. Naïeve T-cellen worden eerst tegengehouden en geselecteerd op antigeenspecificiteit. De herkenning van het juiste MHC-peptidecomplex zorgt voor activatie van de naïeve T-cellen, dat leidt tot verdere differentiatie in het functioneren van de DC. 8. Het activeren van de naïeve T-cellen heeft autocriene productie van IL-2 en de klonale expansie van specifieke CD4<sup>+</sup>- en CD8<sup>+</sup>-T-cellen tot gevolg. Deze cellen differentiëren in effector-T-cellen die de lymfeklier verlaten via efferente lymfevaten en migreren naar de perifere weefsel, zeker de ontstoken gebieden. 9. Tijdens het contact met DC's, brengen sommige antigeenspecifieke CD4<sup>+</sup>-T-cellen de CXCR5-receptor tot expressie en migreren vervolgens naar de B-celzones van de drainerende lymfeklier. Hier gaan ze meer interacties aan met 'germinal-centre' DC's om CD40L-afhankelijke B-celimmunoglobulineswisseling en -affiniteitmaturing te induceren. De meeste B-cellen met sterke affiniteit gaan naar het beenmerg en worden daar Ig-producerende plasmacellen.

Nu lijkt het dat de beslissing tussen tolerantie of overgevoeligheid (in de long) wordt bepaald door de staat van maturatie van de myeloïde DC's (mDC's) die interactie aangaan met naïeve T-cellen, een proces dat wordt gestuurd door signalen van het aangeboren immuunsysteem (8). Het verhaal werd echter recent complexer toen er werd gevonden dat tolerantie wellicht een functie was van plasmacytoïde DC's (pDC's) (4). Het verwijderen van pDC's uit muizen, door gebruik te maken van depletende antilichamen, leidde tot het doorbreken van de inhalatietolerantie op OVA en tot de ontwikkeling van astmatische ontsteking (4). Hoe de pDC's tolerantie promoten is op dit moment niet bekend, maar door de afwezigheid van pDC's, worden de mDC's meer immunogeen en induceren ze de vorming van effectorcytokinen door delende T-cellen (8). Een bijkomende vinding is dat pDC's een tryptofaanstofwisselingsenzym, indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO), kunnen produceren dat een sterk remmende werking heeft op T-celdelingen (9) en daardoor de ontsteking in de longen remt. Ex vivo promoten pDC's uit de long de vorming van regulatoire T-cellen (Treg-cellen) specifiek voor OVA (4). Ook bij de mens promoten de pDC's de IL-10 productie en het ontstaan van Tregs door hun hoge expressie van ICOS-ligand (10). Als pDC's de tolerantie promoten en mDC's de ontsteking, zou het logisch zijn om aan te nemen dan de balans tussen deze twee celtypen onder scherpe controle staat. De toediening van Flt-3-ligand, een cytokine dat de differentiatie in pDC's induceert, aan gesensitiseerde muizen remt alle eigenschappen van astma (11), terwijl de toediening van met GM-CSF gegroeide mDC's een versterkte sensitisatie en ontsteking laat zien (12), wat deze hypothese inderdaad ondersteunt.



**Figuur 2.** Polarise van de immunrespons door DCs

Afhankelijk van het type cytokines en costimulatorische moleculen die gemaakt worden door de DC in de lymfeklier, kunnen naïeve T-cellen uitrijpen tot Th2 (van belang bij allergie en afweer tegen parasieten en extracellulaire bacteriën), Treg (van belang voor immunoregulatie en controle van chronische ontsteking), Th17 (van belang bij auto-immunreacties) en Th1 (van belang bij afweer tegen intracellulaire pathogenen en kanker).

### Dendritische cellen in allergisch astma

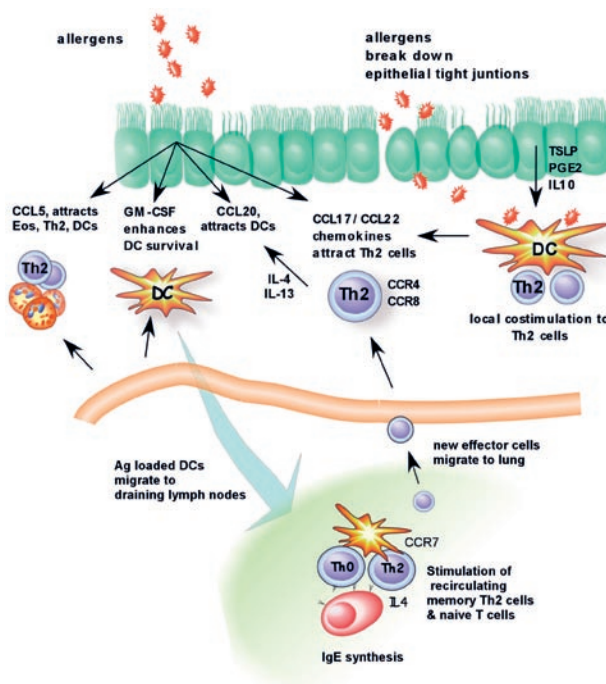
De DC's spelen niet alleen een rol in de primaire immunreactie op ingeademde allergenen (sensitisatie), maar ze zijn ook van cruciaal belang voor het onderhouden van de effectorfase en de allergische ontsteking bij astma. Het aantal mDC's in de luchtwegen neemt inderdaad toe bij gesensitizeerde en allergiegeprovoceerde muizen, tijdens de acute fase van de reactie (13, 14). De rol van de mDC's wordt vooral ondersteund door het feit dat door deletie van deze cellen ten tijde van de blootstelling aan het allergeen, alle eigenschappen van astma werden opgeheven, inclusief luchtwegontsteking, slijmbekerhyperplasie en BHR (15, 16). Ook hier kon dit effect worden hersteld door een intratracheale injectie van mDC's. Daarom is het aannemelijk dat mDC's belangrijk zijn in secundaire immunreacties op allergeen (zie figuur 3 voor een schematische presentatie van celinteracties in astma). Co-stimulatoire moleculen, die door DC's tot expressie worden gebracht, spelen een belangrijke rol in astma. DC's in de longen brengen CD40, CD80, CD86, ICOS-L, PD-L1 en PD-L2 hoger tot expressie tijdens een eosinofiele luchtwegontsteking, vooral tijdens het contact met Th2-cellen (15). Co-stimulatoire moleculen zijn betrokken bij het activeren van effector-T-cellen in de weefsels. In allergeen blootgestelde muizen, lijken mDC's een prominente bron van chemokines, zoals CCL17 en CCL22, die betrokken zijn bij het aantrekken van CCR4<sup>+</sup>-Th2-cellen naar de longen. Het pro-allergische cytokine TSLP induceert de productie van grote hoeveelheden CCL17 door mDC's en levert daarmee een belangrijke bijdrage aan de recrutering van Th2-cellen naar de luchtwegen, waarmee mogelijk kan worden verklaard hoe TSLP de ontsteking versterkt (17).

Een allergeenblootstelling bij astmapatiënten leidt tot een toename van mDC's, maar niet van pDC's in de longen. Dit gaat samen met een afname van circulerende CD11c<sup>+</sup>-cellen, waardoor wordt aangetoond dat deze cellen uit de bloedbaan worden aangetrokken in reactie op allergeenprovocatie (18). In stabiel astma is het aantal CD1a<sup>+</sup>-DC's toegenomen in het luchtwegepitheel en de lamina propria, na behandeling met geïnhaleerde corticosteroiden zijn aantallen verminderd (19). Gebaseerd op de bovenstaande astmastudies in muizen, is het erg aannemelijk dat de werkzaamheid van de geïnhaleerde corticosteroiden ten dele berust op het verminderen van de functies van DC's in de luchtwegen. Abnormaal functioneren van epitheelcellen, veroorzaakt door langdurige astmatische ontsteking, leidt volgens de huidige gedachte tot epitheliale uitscheiding van pro-fibrotische cytokinen, zoals epidermale groeifactoren en TGF- $\alpha$  die invloed hebben op fibroblasten en gladspierweefsel. Hierdoor wordt het evenwicht verstoord tussen schade en herstel van het epitheel. Mogelijk maakt het epitheel van astmapatiënten factoren vrij, zoals GM-CSF, TSLP of chemokines die de overleving van DC's en/of hun functie sterk beïnvloeden (zie figuur 3). De precieze consequentie van deze epitheelveranderingen op het functioneren van DC's is nu nog niet bekend. Tot slot, worden veel ontstekingcellen, zoals mestcellen, basofielen en eosinofielen aangetrokken naar de lucht-

wegen in chronisch astma. Deze cellen scheiden vele signaalmoleculen uit, zoals cytokinen, neuropeptiden, enzymen en leukotriënen, die ook de functie van DC's sterk kunnen beïnvloeden, dat de bestaande ontsteking versterkt (2).

### Dendritische cellen als target voor het ontwikkelen van nieuwe medicijnen voor allergische ziekten

Als dendritische cellen zo belangrijk zijn in immunologische reacties tijdens de bestaande ontsteking in de long, neus en huid, zou het beïnvloeden van de functie van deze cellen een mogelijk nieuwe vorm van behandeling van allergische ziekten kunnen betekenen. Farmacologische beïnvloeding van DC's zouden fundamenteel de balans kunnen herstellen in de allergische immunreactie in het voordeel van de Tregs en zou daardoor kunnen leiden tot een langdurig effect op allergische ontsteking. Corticosteroiden zijn op dit moment nog de hoeksteen van de ontstekingremmende behandeling voor allergische aandoeningen. Geïnhaleerde corticosteroiden zorgen voor een vermindering in aantal DC's in de neus en in de long van patiënten met allergisch astma. Recentelijk zijn er andere nieuwe moleculen aan het licht gebracht die de functie van DC's beïnvloeden in allergische ontsteking. De



**Figuur 3.** Interactie tussen epitheliale cellen en dendritische cellen bij astma.

Allergenen stimuleren de vrijstelling vanuit epitheelcellen van chemokines en groeifactoren voor DC's, Th2-lymfocyten en eosinofielke granulocyten. 'Thymic stromal lymphopoietin' (TSLP) en GM-CSF zijn zeer belangrijk in het stimuleren van het Th2-milieu in de long. Epitheliale 'tight junction'-eiwitten worden gekleefd door proteolytische enzymen in allergenen zoals huisstofmijtallergeen, en op deze manier is er toegang tot DC's. Aangekomen DC's worden door de cytokines geactiveerd en zijn op die manier in staat om Th2-cellen lokaal te restimuleren. Ook maken deze DC's te veel TARC en MDC en trekken op die manier teveel Th2-cellen aan, via de CCR4- en CCR8-receptor. Sommige DC's migreren dan weer naar de lymfeklieren om daar de circulerende geheugen Th2-cellen te stimuleren. Op die manier wordt ervoor gezorgd dat er een voortdurende aanlevering is van nieuwe effector-Th2-cellen die de ziekte onderhouden.

toediening van CPG-bevattende immunostimulerende DNA-sequenties (ISS) aan de longen van allergeengeprovoceerde muizen liet een remming zien van de expressie van co-stimulatorische moleculen. Dit is mogelijk een van de mechanismen, waardoor de ontsteking wordt onderdrukt. Het sphingosine-1-P-analoog FTY720 wordt momenteel gebruikt in klinische studies voor behandeling van multiple sclerose en voor vermijden van afstotingreacties bij transplantatie. Als deze stof echter in de longen van muizen met astma wordt gebracht, geeft het een sterke vermindering van de ontsteking (20). Ook selectieve agonisten van bepaalde prostaglandinereceptoren onderdrukken mogelijk de functie van DC's. BW245C, een agonist voor de prostaglandine-D2-receptor van het type 1 (DP1), veroorzaakt een sterke afname in de luchtwegontsteking en bronchiale hyperreactiviteit als deze wordt gegeven aan allergische muizen, door de remming van de maturatie van DC's in de long. Dendritische cellen die werden blootgesteld aan DP1-agonisten induceren de vorming van Foxp3<sup>+</sup>-Treg-cellen die de ontsteking onderdrukken (21). Een vergelijkbaar mechanisme is beschreven voor ingeademd iloprost, een prostacycline analoog die invloed heeft op de IP-receptor op het membraan van DC's in de long (22). Een specifiek, klein molecuulcomplex (VAF347) dat de functie van B-cellen en DC's blokkeert, bleek ook effectief in het onderdrukken van de allergische ontsteking in een muis model voor astma (23). Tot slot, specifieke remmers van *syk*-kinase laten remming zien van de DC-functie en herstellen de ontsteking (24).

Meer gedetailleerde informatie over de interacties tussen DC's en andere ontstekingscellen en signaal-moleculen zal zeker leiden tot de ontdekking van meer potentieel interessante geneesmiddelen. Met deze informatie in het achterhoofd is een studie naar de receptoren op long-DC's, niet alleen voor pathogeengeassocieerde moleculen, maar ook zekere schadegeassocieerde moleculen erg informatief. Recentelijk hebben we gevonden dat er ATP wordt vrijgemaakt in allergeengestimuleerde luchtwegen van muizen en patiënten. ATP stimuleert DC's om meer Th2-eigenschappen te ontwikkelen. Belangrijker nog, als wordt voorkomen dat ATP kan binden aan de receptoren op DC's worden de belangrijkste eigenschappen van astma afgeremd.

## Conclusie

Dendritische cellen zijn cruciaal voor de beslissing tussen tolerantie en immunologische reactie als een allergeen in de longen ingeademd wordt. Antigenpresentatie door mDC's leidt tot Th2-sensitizatie die karakteristiek is voor allergische aandoeningen. Het wordt steeds duidelijker dat DC's ook na de sensitizatie een functie hebben in antigeenpresentatie. Hierdoor zijn deze cellen uitermate interessant als nieuw target in de ontwikkeling van medicijnen voor astma, gericht op de bron van de ontstekingsreactie.

## Referenties

- Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998; 392: 245-252.
- Lambrecht BN, Hammad H. Taking our breath away: dendritic cells in the pathogenesis of asthma. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 994-1003.
- Vermaelen KY, Carro-Muino I, Lambrecht BN, Pauwels RA. Specific migratory dendritic cells rapidly transport antigen from the airways to the thoracic lymph nodes. *J Exp Med* 2001; 193: 51-60.
- Heer HJ de, Hammad H, Soullie T, Hijdra D, Vos N, Willart MA, Hoogsteden HC, Lambrecht BN. Essential role of lung plasmacytoid dendritic cells in preventing asthmatic reactions to harmless inhaled antigen. *J Exp Med* 2004; 200: 89-98.
- Hammad H, Charbonnier AS, Duez C, Jacquet A, Stewart GA, Tonnel AB, Pestel J. Th2 polarization by Der p 1-pulsed monocyte-derived dendritic cells is due to the allergic status of the donors. *Blood* 2001; 98: 1135-1141.
- Dahl ME, Dabbagh K, Liggitt D, Kim S, Lewis DB. Viral-induced T helper type 1 responses enhance allergic disease by effects on lung dendritic cells. *Nat Immunol* 2004; 5: 337-343.
- Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L, Maisch S, Carr D, Gerlach F, Bufe A, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002; 347: 869-877.
- Heer HJ de, Hammad H, Kool M, Lambrecht BN. Dendritic cell subsets and immune regulation in the lung. *Semin Immunol* 2005; 17: 295-303.
- Fallarino F, Asselin-Paturel C, Vacca C, Bianchi R, Gizzi S, Fioretti MC, Trinchieri G, Grohmann U, Puccetti P. Murine plasmacytoid dendritic cells initiate the immunosuppressive pathway of tryptophan catabolism in response to CD200 receptor engagement. *J Immunol* 2004; 173: 3748-3754.
- Ito T, Yang M, Wang YH, Lande R, Gregorio J, Perng OA, Qin XF, Liu YJ, Gilliet M. Plasmacytoid dendritic cells prime IL-10-producing T regulatory cells by inducible costimulator ligand. *J Exp Med* 2007; 204: 105-115.
- Edwan JH, Perry G, Talmadge JE, Agrawal DK. Flt-3 Ligand Reverses Late Allergic Response and Airway Hyper-Responsiveness in a Mouse Model of Allergic Inflammation. *J Immunol* 2004; 172: 5016-5023.
- Stampfli MR, Wiley RE, Scott Neigh G, Gajewska BU, Lei XF, Snider DP, Xing Z, Jordana M. GM-CSF transgene expression in the airway allows aerosolized ovalbumin to induce allergic sensitization in mice. *J Clin Invest* 1998; 102: 1704-1714.
- Rijt LS van, Prins JB, deVries VC, Leenen PJ, Thielemans K, Hoogsteden HC, Lambrecht BN. Allergen-induced accumulation of airway dendritic cells is supported by an increase in CD31<sup>hi</sup> Ly-6C<sup>neg</sup> hematopoietic precursors. *Blood* 2002; 100: 3663-3671.
- Koya T, Kodama T, Takeda K, Miyahara N, Yang ES, Taube C, Joetham A, Park JW, Dakhama A, Gelfand EW. Importance of myeloid dendritic cells in persistent airway disease after repeated allergen exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 42-55.
- Rijt LS van, Jung S, Kleinjan A, Vos N, Willart M, Duez C, Hoogsteden HC, Lambrecht BN. In vivo depletion of lung CD11c+ dendritic cells during allergen challenge abrogates the characteristic features of asthma. *J Exp Med* 2005; 201: 981-991.
- Lambrecht BN, Salomon B, Klatzmann D, Pauwels RA. Dendritic cells are required for the development of chronic eosinophilic airway inflammation in response to inhaled antigen in sensitized mice. *J Immunol* 1998; 160: 4090-4097.
- Zhou B, Comeau MR, De Smedt T, Liggitt HD, Dahl ME, Lewis DB, Gyarmati D, Aye T, Campbell DJ, Ziegler SF. Thymic stromal lymphopoietin as a key initiator of allergic airway inflammation in mice. *Nat Immunol* 2005; 6: 1047-1053.
- Upham JW, Denburg JA, O'Byrne PM. Rapid response of circulating myeloid dendritic cells to inhaled allergen in asthmatic subjects. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 818-823.

19. Moller GM, Overbeek SE, Helden-Meeuwse CG van, Haarst JM van, Prens EP, Mulder PG, Postma DS, Hoogsteden HC. Increased numbers of dendritic cells in the bronchial mucosa of atopic asthmatic patients: downregulation by inhaled corticosteroids. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 517-524.
20. Idzko M, Hammad H, Nimwegen M van, Kool M, Muller T, Soullie T, Willart MA, Hijdra D, Hoogsteden HC, Lambrecht BN. Local application of FTY720 to the lung abrogates experimental asthma by altering dendritic cell function. *J Clin Invest* 2006; 116: 2935-2944.
21. Hammad H, Kool M, Soullie T, Narumiya S, Trottein F, Hoogsteden HC, Lambrecht BN. Activation of the D prostanoid 1 receptor suppresses asthma by modulation of lung dendritic cell function and induction of regulatory T cells. *J Exp Med* 2007; 204: 357-367.
22. Idzko M, Hammad H, Nimwegen M van, Kool M, Vos N, Hoogsteden HC, Lambrecht BN. Inhaled iloprost suppresses the cardinal features of asthma via inhibition of airway dendritic cell function. *J Clin Invest* 2007; 117: 464-472.
23. Ettmayer P, Mayer P, Kalthoff F, Neruda W, Harrer N, Hartmann G, Epstein MM, Brinkmann V, Heusser C, Woisetschlager M. A novel low molecular weight inhibitor of dendritic cells and B cells blocks allergic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 599-606.
24. Matsubara S, Koya T, Takeda K, Joetham A, Miyahara N, Pine P, Masuda ES, Swasey CH, Gelfand EW. Syk activation in dendritic cells is essential for airway hyperresponsiveness and inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006; 34: 426-433.
25. Idzko M, Hammad H, Nimwegen M van, Kool M, Willart MA, Muskens F, Hoogsteden HC, Luttmann W, Ferrari D, Di Virgilio F, et al. Extracellular ATP triggers and maintains asthmatic airway inflammation by activating dendritic cells. *Nat Med* 2007; 13: 913-919.

*Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2006; 33: 29-34

## Kruisreactiviteit

L. ZUIDMEER en R. van REE

Kruisreactiviteit tussen allergenen betekent dat IgE-antistoffen aangemaakt tegen één allergeen, ook binden met andere allergenen. De term 'kruissensibilisatie' wordt gebruikt wanneer huidtesten en/of in-vitrotesten die specifieke IgE-antilichamen meten, zoals de RAST (radio-allergosorbenttest) of het Pharmacia CAP-systeem, door kruisreagerend IgE positief zijn voor verschillende allergenen. Kruisreactiviteit kan veroorzaakt worden door eiwitten of koolhydraatgroepen. IgE-antistoffen tegen eiwitten kunnen klinisch relevant zijn. IgE-antistoffen tegen koolhydraatgroepen lijken klinisch niet relevant en leiden tot fout-positieve CAP- en RAST-resultaten. Een primaire voedselallergie, veroorzaakt door sensibilisatie voor eiwitten in voedingsmiddelen, gaat vaak gepaard met allergie voor fylogenetisch verwante voedingsmiddelen. Bij de secundaire voedselallergie, veroorzaakt door sensibilisatie voor eiwitten in inhalatie-allergenen die ook in voedselallergenen voorkomen, komt kruissensibilisatie veel vaker voor dan allergie ten gevolge van deze kruisreactiviteit. In bepaalde situaties kunnen dergelijke kruisreactieve allergenen echter wel tot klinische reacties aanleiding geven. Sinds enkele jaren is er door de toename van inhalatieallergieën een duidelijke toename van de secundaire pollen-, latex- en huismijt-geassocieerde voed-

selallergieën. De diagnose steunt vooral op anamnese en priktests met verse voedingsmiddelen, soms aangevuld met RAST- of CAP-testen. In geval van twijfel kunnen eliminatie- en eventueel provocatietesten aangewend worden.

Allergie is een vorm van overgevoeligheid waarbij het immuunsysteem een rol speelt. In principe dient het immuunsysteem om ziekteverwekkers onschadelijk te maken, echter bij sommige mensen wordt het gestimuleerd tot het aanmaken van specifieke (IgE-)antilichamen tegen onschuldige eiwitten (allergenen). Dit type antistoffen kan binden aan specifieke receptoren op mestcellen, die met name aanwezig zijn in de mucosale oppervlakken. Nadat allergeenspecifiek IgE is gevormd in de sensibilisatiefase zal bij hernieuwd contact van het allergeen met mestcel-gebonden allergeenspecifiek IgE degranulatie van deze gesensibiliseerde mestcellen kunnen optreden, waarbij stoffen (o.a. histamine) kunnen vrijkomen die klinische problemen kunnen induceren. De aanwezigheid van allergeenspecifiek IgE is dus een belangrijke graadmeter voor het bestaan van allergische overgevoeligheid. Het aantonen van allergeenspecifiek IgE kan op meerdere manieren; in vivo, door middel van de huidtest, gebaseerd op allergeenspecifiek mestceldegranulatie in de huid, en in vitro met een RAST/CAP-test of immunoblots, waarbij allergeenspecifiek IgE direct in het serum wordt aangehouden. De (in)directe basofiele histaminereleasetest (BHR) is feitelijk een combinatie van deze twee. Deze in-vitrotests worden steeds vaker gebruikt om biologische activiteit van (gezuiverde recombinant)allergenen aan te tonen. Deze methoden zullen in de onderstaande alinea's nog aan de orde komen.

*Academisch Medisch Centrum Amsterdam, Afdeling Experimentele Immunologie, Amsterdam*

Correspondentie: L. Zuidmeer, Academisch Medisch Centrum, Afdeling Experimentele Immunologie, Allergie Laboratorium, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam  
E-mail: l.zuidmeer@amc.uva.nl