

Samenvatting

Meerdere factoren, zoals anatomische afwijkingen, verminderd mucociliair transport, veranderingen in de samenstelling van neussceet, defecten in de humorale en cellulaire immuniteit, kunnen een rol spelen bij het ontstaan van chronische bovenste luchtweginfecties. Bij patiënten met chronische purulente rhinosinusitis zijn afwijkingen in de cellulaire immuniteit aangetoond die konden worden geassocieerd met de aanwezigheid van eiwitten die gerelateerd zijn aan het retrovirale, transmembrane, eiwit p15E. In dit proefschrift wordt de rol van p15E-achtige eiwitten en afwijkingen in de cellulaire immuniteit bij het ontstaan van chronische bovenste luchtweginfecties besproken.

In *hoofdstuk 1* wordt een overzicht gegeven van de afweermechanismen die aanwezig zijn in de bovenste luchtwegen. Tevens wordt de anatomie van de neus en neusbijholten beschreven.

In *Hoofdstuk 2* wordt de distributie van p15E-achtige eiwitten in normaal, ontstoken en neoplastisch humaan weefsel door middel van immuunhistochemische technieken onderzocht. De resultaten werden gecorreleerd aan de aanwezigheid van deze eiwitten in het serum van de patiënten. De aanwezigheid van p15E-achtige eiwitten in het serum van patiënten met chronische bovenste luchtweginfecties en van patiënten met carcinomen in het hoofd/hals gebied bleek uitsluitend overeen te komen met de aanwezigheid van p15E in normaal en pathologisch epitheel van de bovenste luchtwegen. p15E kon niet worden aangetoond in normaal, ontstoken of neoplastisch epitheel elders. Deze resultaten suggeren dat chronische stimulatie en/of neoplastische veranderingen van het epitheel van de bovenste luchtwegen de lokale productie en uitscheiding van p15E-achtige immuunsuppressieve eiwitten stimuleren.

Hoofdstuk 3 beschrijft de aanwezigheid van enkele afwijkingen in de cellulaire immuniteit, n.l. verminderde huidreacties volgens het vertraagde overgevoeligheidstype (type IV) ten aanzien van commensale micro-organismen van de bovenste luchtwegen en verminderde monocyt-polarisatie, bij 3 verschillende patiëntengroepen, allen met chronische bovenste luchtweginfecties: 1) patiënten met primaire ciliaire dyskinesie (PCD), een aangeboren afwijking van de trilharen op het epitheel, resulterend in afwezigheid van mucociliair transport en daardoor in chronische luchtweginfecties (PCD); 2) patiënten met chronische rhinosinusitis met normaal functionerende trilharen en de aanwezigheid van neuspoliepen (PPN); 3) patiënten met chronische

rhinosinusitis met normaal functionerende trilharen en zonder de aanwezigheid van neuspoliepen (CPR). De resultaten laten zien dat in alle patienten groepen de meerderheid van de patienten afwijkingen hebben in de cellulaire immuniteit die gerelateerd zijn aan de aanwezigheid van p15E-achtige eiwitten in het serum van deze patienten. De afwijkingen waren van dezelfde grootte en kwaliteit. Defecten in de cellulaire immuniteit zijn dus niet gerelateerd aan een specifieke aandoening van de bovenste luchtwegen, maar gerelateerd aan chronische bovenste luchtweginfecties in het algemeen.

Naar aanleiding van deze resultaten hebben we onderzocht of er al afwijkingen aanwezig waren op het niveau van de inductie van de immuunrespons bij patienten met chronische bovenste luchtweginfecties. In de inductiefase van de immuunrespons spelen dendritische cellen een belangrijke rol door het initiëren van T cel reacties, hetgeen gebeurt in celclusters van dendritische cellen en T cellen. In *hoofdstuk 4* worden de adhesiereceptoren beschreven die een rol spelen bij de adhesie van dendritische cellen en T cellen. De expressie van adhesiereceptoren op het celoppervlak van dendritische cellen werd geanalyseerd. Dendritische cellen brengen tot expressie LFA-1 (CD11a/18), ICAM-1 (CD54), LFA-3 (CD58), en CD44 maar zijn negatief voor VLA-4 (CD49d) en VCAM-1. LFA-1 bleek een grote rol te spelen in de adhesie tussen dendritische cellen en T cellen.

De analyse van de cluster capaciteit van dendritische cellen van patienten met chronische bovenste luchtweginfecties wordt beschreven in *hoofdstuk 5*. In alle patienten groepen (PCD, PPN, CPR) werd een verminderde cluster capaciteit aangetoond die wederom kon worden gerelateerd aan de aanwezigheid van immuunsuppressieve p15E-achtige eiwitten in het serum van deze patienten. Tevens werd door middel van electronen microscopisch en immunocytochemisch onderzoek gekeken naar de aanwezigheid van eventuele morfologische veranderingen van de dendritische cellen van patienten met chronische bovenste luchtweginfecties. Een morfologische verklaring voor het verminderd functioneren van de dendritische cellen kon niet worden gevonden.

Hoofdstuk 6 beschrijft de verbetering van de cluster capaciteit van dendritische cellen en het chemotactisch vermogen van monocysten na behandeling (endoscopische verwijdering van ontstoken slijmvlies gevolgd door postoperatief gebruik van locale corticosteroiden) van patienten met neuspoliepen (PPN) en patienten met chronische purulente rhinosinusitis (CPR). Deze verbetering gaat samen met een vermindering van remmende activiteit van p15E-achtige eiwitten in het serum van deze patienten. Deze gegevens ondersteunen de hypothese dat het chronisch ontstoken slijmvlies van de neus en neusbijholten de voornaamste bron is van immuunsuppressieve retroviraal p15E-achtige eiwitten die voorkomen bij patienten met chronische bovenste luchtweginfecties. Deze eiwitten veroorzaken partiële afwijkingen in de cellulaire immuniteit en kunnen de infecties verergeren. Deze bevindingen benadrukken nogmaals dat adequate therapie van chronische bovenste luchtweginfecties noodzakelijk is.