

sufficiently high to cause sensitization and/or symptoms via inhalation.

Samenvatting

De symptomen van inhalatie allergie worden bepaald door de mate van blootstelling aan allergenen, de hoeveelheid IgE antistoffen, de vrijmaking van mediators en de gevoeligheid van neus en longen voor deze mediators. Diagnostische testen voor allergie meten een of meerdere van deze factoren. Voor deze diagnostische testen wordt meestal gebruik gemaakt van allergeen-extracten. Deze allergeen-extracten zijn complexe mengsels van glycoproteïnen. Tussen patiënten zijn er duidelijke verschillen in herkenningsspatroon van de IgE respons op de verschillende glycoproteïnen. Door de ontwikkeling van monoclonale antilichamen is het mogelijk om zuivere allergenen te verkrijgen. Door deze zuivere allergenen, in plaats van complexe extracten, te gebruiken in diagnostische tests, is het mogelijk de interactie tussen IgE en allergeen in allergische reacties, te quantificeren. Een andere toepassing van monoclonale antistoffen is de ontwikkeling van specifieke en gevoelige immuno-assays voor detectie van allergenen.

De verschillende factoren die de allergische reactie beïnvloeden worden in dit proefschrift op twee manieren bestudeerd. Door verschillende testen in meerdere patiënten te vergelijken kan de invloed van factoren die in de ene test wel en in de andere test niet betrokken zijn, worden bepaald. Een andere manier om het belang van een enkele factor te bepalen is door binnen een patiënt deze factor te laten verschillen terwijl de andere factoren constant blijven.

In *hoofdstuk 2* bestudeerden we de relatie tussen RAST, histamine release test en huidtest in 43 patiënten met astma of rhinitis met behulp van gezuiverde allergenen (Der p 1, Der p 2, Fel d 1, Lol p 1 en Lol p 5). We vonden een vergelijkbare biologische activiteit voor de verschillende major allergenen. De hoeveelheid allergeen die nodig was voor een positieve huidtest, bij vergelijkbare hoeveelheid specifieke IgE antilichamen, verschilde meer dan een factor 100 tussen patiënten. Behalve de hoeveelheid specifieke IgE antilichamen, droegen ook de hoeveelheid totaal IgE en het type van de antilichaam respons (bijvoorbeeld affiniteit of epitoom herkenningsspatroon) significant bij aan de huidtestdrempel voor allergeen.

De invloed van specifieke IgG antistoffen, ontstaan door natuurlijke expositie, op de huidtest, wordt besproken in *hoofdstuk 3*. De relatie tussen huidtest en RAST voor het belangrijkste kat allergeen Fel d 1, werd bestudeerd in 59 kat allergische patiënten. Gevonden werd dat specifiek IgG titers tussen de 0.25 en 3.5 µg/ml, geïnduceerd door natuurlijke expositie, een remmend effect hadden op de vroege huidreactie.

In *hoofdstuk 4* bestudeerden we bronchiale reacties na een allergeen-provocatie in 20 individuen met een lage huid reactiviteit voor *D. pteronyssinus* of kat. In deze groep van

personen met een laag niveau van allergische sensitisatie werden significante vroege en late reacties en een inductie van aspecifieke bronchiale hyperreactiviteit gevonden na bronchiale allergeen provocatie.

Patiënten met astma hebben over het algemeen een sterkere aspecifieke bronchiale hyperreactiviteit dan patiënten met rhinitis. In *hoofdstuk 5* is onderzocht of dit verschil in bronchiale hyperreactiviteit is gerelateerd aan het soort of de ernst van de inhalatie-allergie. In 136 patiënten met allergisch astma werd een correlatie gevonden tussen de aspecifieke hyperreactiviteit en IgE tegen 'binnenshuis' allergeen en FEV₁ (% van voorspeld). De hoeveelheid specifieke IgE antilichamen verschilde tussen de patiënten met allergisch astma en de patiënten met allergische rhinitis. Na correctie voor de hoeveelheid specifiek IgE tegen 'binnenshuis' allergeen en FEV₁ (% van voorspeld), bleef er nog steeds een verschil in aspecifieke hyperreactiviteit tussen patiënten met astma en patiënten met rhinitis aantoonbaar.

Tot nu toe is het onduidelijk of allergie voor insecten van belang is in Nederland. Daarom is het voorkomen van IgE antistoffen tegen insecten onderzocht (*hoofdstuk 6*). Gevonden werd dat ongeveer 30% van de huisstofmijt positieve patiënten in Nederland IgE antistoffen tegen zilvervis, kakkerlak of rode muggelarve heeft. In allergische patiënten zonder IgE antistoffen tegen huisstofmijt heeft minder dan 5% IgE antistoffen tegen deze insecten. Kruisreactiviteit tussen *D.pteronyssinus* en insecten werd aangetoond.

In *hoofdstuk 7* beschrijven we een monoclonaal antilichaam tegen *D.pteronyssinus*, dat kruisreageert met een IgE-bindend antigeen in insecten en *Crustaceae*. Dit monoclonale antilichaam herkent waarschijnlijk tropomyosine waarvan aangetoond werd dat het betrokken is in kruisreactiviteit tussen huisstofmijt, garnaal en insecten.

Om geïnformeerd te zijn over expositie, ontwikkelden we twee immuno-assays voor insecten allergeen en maten insecten allergeen in huisstof (*hoofdstuk 8*). We detecteerden zilvervis antigenen in 42 van de 53 stof-monsters. Een tweede assay, die tropomyosine van invertebraten aantoonde, was geschikt voor een globale weergave van de hoeveelheid overblijfselen van artropoden in huisstof.

In *hoofdstuk 9* wordt een methode geëvalueerd om de hoeveelheid allergeen in huisstof per µg menselijk eiwit uit te drukken, als alternatief voor de gebruikelijke manier om expositie weer te geven als allergeen per gram stof. In maandelijks verzamelde stof-monsters van 13 huizen werd Der p 2 uitgedrukt per gram stof en per µg secretoir IgA. De seizoensvariatie van Der p 2 in huisstof is duidelijker wanneer de hoeveelheid Der p 2 wordt uitgedrukt per µg secretoir IgA.

Huisstof is een complex mengsel van verschillende allergeen. Bekende allergeen in huisstof zijn huisstofmijt, haren en schilvers van huisdieren, en schimmels. In *hoofdstuk 10* beschrijven we de aanwezigheid van de voedsleiwitten, ovomucoid (uit ei) en beta-lactoglobuline (uit melk), als mogelijke inhalatie allergeen, in huisstof. De hoeveelheid ovomucoid in 11 huisstof monsters varieerde van 170 tot 6300 ng/g stof. De hoeveelheid beta-lactoglobuline varieerde van <16 tot 71 ng/g stof. De hoeveelheid ovomucoid in sommige huisstof monsters is waarschijnlijk hoog genoeg om sensibilisatie en/of symptomen via inhalatie te veroorzaken.