

SAMENVATTING VOOR DE NIET-IMMUNOLOOG

Allergische patienten zijn gevoelig (gesensibiliseerd) voor allergenen (zoals bijvoorbeeld graspollen, katten of huisstofmijten). Tegen dit allergeen worden allergische afweerstoffen (immuunglobuline E, IgE antistoffen) gemaakt, die aangetoond kunnen worden: 1) in het bloed van de patient en 2) op het oppervlak van de allergische cellen in het bloed (basofielen) en in de weefsels (mestcellen). Wanneer een allergische patient in contact komt (bijvoorbeeld via de luchtwegen bij astma) met allergeen, worden de IgE antistoffen op het oppervlak van de mestcellen in het weefsel (in bijvoorbeeld de longen) van de patient met elkaar verbonden door het allergeen. De mestcellen worden hierdoor geactiveerd en stoten stoffen uit die binnen 5-10 minuten de allergische klachten (zoals benauwdheid) bij de patient veroorzaken (de vroege allergische reactie). Bovendien trekken de door de mestcellen uitgescheiden stoffen afweercellen (neutrofielen, eosinofielen, basofielen, lymfocyten en monocyten) uit de bloedbaan aan. Wanneer deze afweercellen uit het bloed in het weefsel (bijvoorbeeld de long bij astma) zijn aangekomen, worden ze geactiveerd en gaan op hun beurt vele stoffen uitscheiden, die bij sommige allergische patienten 6-11 uur na het eerste contact met het allergeen nogmaals klachten kunnen veroorzaken (de late allergische reactie). Deze late allergische reactie kan soms weken voortduren (de chronische allergische reactie). De wijze waarop afweercellen in de late en chronische allergische reactie in het weefsel worden gestimuleerd is niet geheel duidelijk. In de studies beschreven in dit proefschrift is gekeken naar het mogelijk bestaan van andere IgE-bindende factoren behalve allergenen, die een rol zouden kunnen spelen in de late en chronische allergische reactie. Dit zouden dan lichaamseigen eiwitten zijn waartegen IgE antistoffen bestaan, hetgeen op het bestaan van autoallergie zou kunnen wijzen.

De allergische cellen in het bloed (basofielen) hebben, net als de mestcellen in de weefsels, IgE antistoffen op hun oppervlak. In de literatuur is beschreven dat basofielen kunnen worden geactiveerd door lichaamseigen eiwitten uitgescheiden door afweercellen (lymfocyten en monocyten). Deze lichaamseigen eiwitten worden histamine vrijmakende factoren ("histamine-releasing factors", HRFs) genoemd. Wij hebben deze HRFs nader onderzocht en gekeken of de basofielen direct via het

celoppervlak werden geactiveerd door HRF (IgE-onafhankelijk) of via de IgE antistoffen gebonden op het oppervlak van de cel (IgE-afhankelijk). Gebleken is dat de basofielen op beide wijzen geactiveerd werden door HRFs (hoofdstuk 2). De activatie direct via het oppervlak van de cel is gekwantificeerd door de hoeveelheid van een van deze IgE-onafhankelijke HRFs, het zogenaamde MCP-1, te meten. Na verwijdering van de IgE-onafhankelijke HRFs met behulp van heparine-agarose werden de IgE-afhankelijke HRFs duidelijker aantoonbaar (hoofdstuk 3).

In hoeverre deze IgE-afhankelijke HRFs van belang zijn voor de allergische patienten werd onderzocht in een groep patienten met allergisch astma, een groep patienten met niet-allergisch astma, een groep patienten met allergische klachten in de neus en bij een groep gezonden als controles (hoofdstuk 4). Hieruit is gebleken dat een gedeelte van de allergische patienten reageerden op stimulatie met de IgE-afhankelijke HRFs in tegenstelling tot patienten met niet-allergische astma en de controles. Bovendien is bij patienten met astma een associatie aangetoond tussen een sterke overgevoeligheid van de longen en een reactie met de IgE-afhankelijke HRFs.

Het is nog niet duidelijk welk eiwit verantwoordelijk is voor de IgE-afhankelijke reactie met HRF. Een eiwit dat in alle lichaamscellen voorkomt is profiline. Een onderzoeksgroep heeft beschreven dat allergische patienten die IgE antistoffen hebben tegen profiline uit berkepollen ook IgE antistoffen tegen profiline uit menselijke cellen hebben. Wij hebben onderzocht of dit menselijk profiline misschien een IgE-afhankelijke HRF is. Aangezien wij het bestaan van deze IgE antistoffen tegen menselijk profiline niet hebben kunnen reproduceren, is profiline niet een IgE-afhankelijke HRF (hoofdstuk 5).

Voor verder onderzoek naar de identiteit van de IgE-afhankelijke HRF is geprobeerd een praktischere testsysteem te ontwikkelen. Hiervoor is met behulp van recombinant DNA technieken het DNA dat codeert voor het menselijk eiwit dat het IgE op het oppervlak van basofielen en mestcellen bindt, gebracht in een onsterfelijke cellijn (getransfecteerd) afkomstig van een ratte basofiel tumor (hoofdstuk 6). Aan deze getransfecteerde cellijn kunnen IgE antistoffen van patienten worden gebonden. Hiermee zal in de toekomst worden geprobeerd de IgE-afhankelijke HRF uitgescheiden door lymfocyten en monocyten te isoleren, te karakteriseren en de betekenis ervan verder te onderzoeken.