

## University of Groningen

### Adembenemende intolerantie

Oosterhout, Antoon J.M. van

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2006

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Oosterhout, A. J. M. V. (2006). *Adembenemende intolerantie*. s.n.

**Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

**Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

## **Adembenemende intolerantie**

Antoon J.M. van Oosterhout

Groningen, 6 juni 2006

Mijnheer de Rector Magnificus,

Zeer gewaardeerde toehoorders,

Hoewel de titel van mijn oratie, adembenemende intolerantie, in deze tijd zeker ook op maatschappelijke ontwikkelingen in Nederland zou kunnen slaan, ga ik geen politieke rede houden. In deze rede zal ik in grote lijnen uitleggen wat allergie en astma voor ziekten zijn en daarna zal ik ingaan op de genetica van astma, de rol van luchtwegepitheelcellen, de balans tussen ziekteverwekkende- en ziektedempende T-cellen en nieuwe behandelings- en preventiemogelijkheden.

### *Astma en COPD*

De luchtwegziekten astma en COPD zijn letterlijk adembenemende ziekten. COPD staat voor “chronic obstructive pulmonary diseases” en is breder bekend onder de namen chronische bronchitis en longemfyseem. Zowel bij astma als COPD wordt de ziekte meestal veroorzaakt door een abnormale reactie op ingeademde stoffen, respectievelijk allergenen en sigarettenrook. Opmerkelijk is dat de meeste mensen tolerantie vertonen voor deze stoffen en géén luchtwegziekte krijgen. Het is een uitdaging om te weten te komen waarom sommige mensen íntolerant zijn en een abnormale reactie vertonen die leidt tot ziekte, maar een even grote uitdaging is het om te achterhalen waarom de meeste mensen tolerant zijn, wellicht ligt daar de sleutel tot preventie of genezing. Wat betreft COPD is de goedkoopste, meest werkzame en bewezen preventie nu en in de toekomst het niet roken van sigaretten.

Zowel astma als COPD zijn veel voorkomende ziekten. Ongeveer 10% van de Nederlandse bevolking lijdt aan astma waarmee dit de meest voorkomende chronische ontstekingsziekte is. Aan COPD lijdt ongeveer 2% van de Nederlandse bevolking en deze ziekte is inmiddels gestegen tot doodsoorzaak nummer drie in Nederland. Bij het Groningen Research

Instituut voor Astma en COPD, kortweg GRIAC genoemd, waar mijn laboratorium onderdeel van is, behoren beide ziekten tot de speerpunten van het wetenschappelijk onderzoek. Het GRIAC is uniek omdat er vele verschillende vakgebieden in samenwerken en onderzoek plaatsvindt met patiënten, met cellen of weefsels afkomstig van patiënten en met proefdieren. Voor mij een ideale plek om de uitkomsten van proefdieronderzoek te vertalen naar wetenschappelijk onderzoek bij de patiënt en andersom.

### *Wat is allergie en wat is astma?*

Mijn onderzoek heeft zich tot nu toe voornamelijk gericht op de immunologische basis van allergisch astma en mijn rede zal dan ook voornamelijk over astma gaan met hier en daar een verwijzing naar COPD. De meeste astmapatiënten zijn allergisch voor één of meer allergenen zoals huisstof, pollen of kattenharen. Ongeveer 20% van de volwassenen tot wel 30% van de kinderen in Nederland zijn allergisch. Slechts eenderde hiervan is ook astmatisch. De allergie wordt gekenmerkt door de aanmaak van IgE-antilichamen, die als een sleutel op een slot op het betreffende allergeen passen, anders gezegd er specifiek aan binden. Dit IgE wordt geproduceerd door de zogenoemde B-cel, een bepaald type witte bloedcel. De geproduceerde IgE-antilichamen circuleren in het bloed en binden aan het oppervlak van mestcellen die zich in de weefsels, zoals de long, bevinden. Hierdoor kunnen deze mestcellen na hernieuwd contact met het betreffende allergeen heel specifiek en explosief hierop reageren. Die explosiviteit wordt veroorzaakt door het acuut vrijzetten van o.a. histamine door de mestcel, waarin het normaliter veilig opgeborgen is. Dit acute vrijzetten van histamine is het gevolg van de binding van het allergeen door het aan het oppervlak van de mestcel gebonden specifieke IgE. Het vrijgezette histamine leidt tot de karakteristieke allergische reacties zoals niezen, snotteren en jeukende en tranende ogen. Bij astmapatiënten voltrekt deze reactie zich in de long waar het histamine o.a. de gladde spiercellen rond de luchtwegen doet samentrekken met benauwdheid en piepende ademhaling als gevolg. Wat de patiënt niet direct merkt is dat door herhaaldelijk inademen van allergeen er chronische klachten ontstaan zoals luchtwegontsteking, verhoogde mucus-oftewel slijmproductie en niet-specifieke hyperreactiviteit van de luchtwegen.

Niet-specifieke hyperreactiviteit uit zich door het buitensporig samentrekken van de gladde spieren in de luchtwegen als reactie op andere prikkels dan het allergeen, zoals koude lucht of prikkelende stoffen in de lucht en bijvoorbeeld ook histamine, dat in reactie op het allergeen wordt vrijgezet. Uit onderzoek bij mensen en muizen is de laatste 15 jaar duidelijk geworden dat zowel de aanmaak van IgE-antilichamen als de chronische klachten worden gedirigeerd door een bepaald type witte bloedcel, de type 2 T-helper-cel, kortweg Th2-cel genoemd. Ik kom daar later op terug.

### *De genetische opmaak oftewel het genoom van de mens*

Wat is nu de reden dat sommige mensen intolerant zijn voor allergenen? Allergisch astma blijkt vaker voor te komen in bepaalde families wat duidt op erfelijke aanleg, oftewel genetische factoren, die een grote rol spelen. Voor astma is berekend dat de erfelijke aanleg voor ongeveer 60% aan het risico bijdraagt. Op een persconferentie op 26 juni 2000 meldden de premier van Engeland Tony Blair en de toenmalige president van de Verenigde Staten Bill Clinton dat het genoom van de mens volledig in kaart was gebracht en dat allerlei ziekten nu wel in korte tijd begrepen zouden worden. Bovendien voorspelden zij dat dit zou leiden tot een ware revolutie in de behandeling van ziekten. Hiermee werd de suggestie gewekt dat de genetische oorzaak van ziekten zoals astma snel opgehelderd zou worden en er nieuwe behandelingen in het verschiet lagen. Niets is echter minder waar. De complexiteit van de biologische processen in het menselijke lichaam wordt wel vaker zwaar onderschat.

Het genoom van de mens bevat ongeveer 30.000 genen. Wat is er nu precies bekend geworden? Om dit duidelijk te maken kan men dit genoom vergelijken met ongeveer 3 miljard letters. Dat komt overeen met ongeveer 7000 boeken van 250 pagina's. Met de opheldering van het genoom van de mens kennen we dus de volgorde van alle letters in deze boeken. Maar stelt u zich voor dat dit in een nog grotendeels onbekende taal is geschreven. Dan weten we dus niet wat de meeste afzonderlijke woorden, dus naar analogie genen, betekenen, terwijl genen net als woorden vaak meer dan één betekenis hebben, mede afhankelijk van de context. Kunnen we nu dit geneticaboek van het leven begrijpen? Dat lijkt me niet dus! De klus om te

begrijpen wat de schrijver bedoeld heeft, is vele malen moeilijker dan het ophelderen van het genoom van de mens. Hiermee wil ik echter het belang van het ophelderen van het genoom van de mens niet bagatelliseren, want het is een enorme mijlpaal die bereikt is en het maakt het genetische onderzoek nú vele malen eenvoudiger dan voorheen, hoewel het nog steeds complex blijft en zal blijven.

### *Astmagenen*

Waarin verschillen nu mensen met aanleg voor astma in genetisch opzicht van mensen die geen astma ontwikkelen? We hebben allemaal dezelfde genen, oftewel we gebruiken in vergelijking met een boek allen dezelfde woorden. In het boek van de genetica wordt echter gemiddeld één op de honderd á duizend letters fout getypt, fouten in genen ontstaan door mutaties. De meeste typefouten of mutaties hebben geen grote gevolgen. Van een woord met een typefout kunnen we meestal nog wel begrijpen wat de betekenis is en daardoor de betreffende zin verder begrijpen. Maar er zijn mutaties die wel de betekenis van het woord veranderen of, wellicht nog erger, leiden tot een onbegrijpelijk en dus niet functioneel woord. Zo ook met mutaties in genen waarvan slechts een deel functionele gevolgen heeft. De erfelijke code, d.w.z. de genen van de mens, inclusief mutaties, ligt opgeslagen in de kern van iedere cel in de vorm van DNA-moleculen. Deze moleculen zijn verdeeld over de 23 paar chromosomen. Van elk paar chromosomen, dus ook van elk paar genen, is er één afkomstig van de moeder en één van de vader. Een astma-gen is nu een gen dat gezonde personen ook bezitten, maar met zodanige typefouten dat de kans op het ontwikkelen van astma beduidend groter wordt. Het is een uitdaging om die typefouten op te sporen. Maar dat is niet gemakkelijk, want astma is een zogenaamde complexe genetische ziekte, dat wil zeggen dat de kans op het ontwikkelen van de ziekte niet slechts door één astma-gen wordt bevorderd, maar door meerdere genen die elk op zich de kans op het krijgen van astma verhogen. Als je dus één of meerdere astma-genen hebt, wil dat niet zeggen dat je die ziekte ook met zekerheid krijgt. Dat is dus anders dan bij zogenoemde monogenetische ziekten, die door één afwijkend gen worden veroorzaakt en bij dragers ervan vroeger of later met zekerheid tot de

betreffende ziekte leidt. Een voorbeeld daarvan is taaislijmziekte. Astmapatiënten hebben dus niet allemaal dezelfde combinatie van astmage-  
nen waardoor ze, in reactie op blootstelling aan luchtwegallergenen, de ziekte  
hebben ontwikkeld. De kracht van genetisch onderzoek is nu dat je uitkomt bij  
genen die de kans op het ontwikkelen van deze ziekte vergroten zonder  
vooraf ooit een gefundeerd vermoeden voor een rol van dergelijke genen  
gehad te hebben. Na de ontdekking van het eerste astmagen, ADAM33, zijn  
er inmiddels nog 5 astmagenen gevonden. Van al deze genen had inderdaad  
niemand vooraf vermoedt dat ze belangrijk waren voor astma. Genetisch  
onderzoek leidt daardoor vaak tot nieuwe hypotheses en gedachten over het  
ontstaan van de ziekte.

### *Muizenstammen*

De jacht op astmagenen is echter nog niet afgelopen. We weten nu dat  
er naast de reeds gevonden genen nog veel meer genen moeten zijn die de  
kans op het krijgen van astma vergroten. Een van de manieren om deze nog  
onbekende astmagenen te vinden is gebruik te maken van proefdieren. De  
muis is hiervoor uitermate geschikt omdat er vele inteeltstammen van zijn,  
d.w.z. stammen waarbij alle muizen genetisch identiek zijn. Je zou het ook  
klonen van zichzelf kunnen noemen. Het kruisen van muizen om bepaalde  
inteeltstammen te verkrijgen was een hobby in het 17<sup>e</sup> eeuwse Azië.  
Toentertijd vond men het hebben van een albino-, dwerg-, of zelfs “dansende”  
muis net zo gemakkelijk als tegenwoordige hondenbezitters die een voorkeur  
hebben voor het hebben van een labrador of pitbullterriër. Op de gekte voor  
“fancy” muizen is begin 1900 ingespeeld door Abbie Lathrop, een voormalige  
lerares uit de Verenigde Staten. Zij teelde allerlei nieuwe stammen door de  
Aziatische inteeltmuizen te kruisen met de Europese muis. Alle huidige  
ingeteelde laboratoriumstammen zijn hiervan afkomstig. In 1902 startte de  
zoöloog William Castle van de Harvard Universiteit in de Verenigde Staten als  
eerste genetisch onderzoek in dieren om na te gaan of de wetten van Mendel,  
zoals u weet gevonden door kruisingsstudies met erwten, ook daar opgingen.  
Hij gebruikte hiervoor de van Abbie Lathrop afkomstige muizenstammen en  
koos voor de haarkleur als te onderzoeken genetisch kenmerk. Het gebruik  
van ingeteelde muizenstammen om ziekteverwekkende genen op te sporen is

recentelijk bij ziekten zoals hoge bloeddruk en suikerziekte, maar ook bij astma, met succes toegepast. Het genoom van de muis is inmiddels ook volledig opgehelderd en bevat 2,5 miljard letters, 14% minder dan het genoom van de mens. Het is opmerkelijk dat 99% van de genen van de muis ook bij de mens voorkomen. Maar we komen dan ook voort uit een gemeenschappelijke voorloper, *Eomaia scansoria*, het eerste zoogdier met een placenta dat evolutionair gezien slechts ongeveer 75 miljoen jaar geleden leefde.

#### *Genetica van astma in de muis*

Samen met mijn Utrechtse ex-collega's Dr. Peter Groot en Prescilla Jeurink hebben wij een groot aantal muizenstammen vergeleken en gezien dat hun gevoeligheid om astma te ontwikkelen sterk verschilde. Opmerkelijk is dat de verschillende astmakenmerken zoals IgE, chronische luchtwegontsteking en hyperreactiviteit van de luchtwegen genetisch vaak niet gekoppeld bleken te zijn. Dat wil zeggen dat deze astmakenmerken vaak niet en bloc overerven, met andere woorden voor elk astmakenmerk op zijn minst een afzonderlijk gen. Vervolgens hebben wij in samenwerking met de Australische geneticus Prof. Simon Foote, een gebied in het muizen-DNA op chromosoom 17 gevonden dat de ernst van álle astmakenmerken in sterke mate doet toenemen. Welk gen of welke genen hiervoor verantwoordelijk zijn, weten we nog niet. Dit was slechts een eerste stap, want op het betreffende deel van chromosoom 17 liggen nog honderden genen. Met een subsidie van het Nederlands Astma Fonds hoopt de promovendus Benoit Piavaux in een vervolgonderzoek één of meerdere voor de ernst van astma verantwoordelijke genen op te sporen. Inmiddels is al gebleken dat er meer dan één astmagen in dit gebied aanwezig is. Onlangs zijn er bij de mens ook al aanwijzingen gevonden voor de koppeling van astmakenmerken aan deze overeenkomstige plek in het DNA. Dit is niet verwonderlijk want het merendeel van verbanden tussen genoom en ziekte zoals gevonden in muismodellen blijkt ook bij de mens gevonden te worden. Deze overeenstemming varieert van ongeveer 60% voor astmakenmerken tot wel 100% voor hoge bloeddruk. De voordelen om dergelijk onderzoek ook bij de muis uit te voeren zijn naast de kosten en de snelheid van het vinden van

verbanden tussen genoomdelen en ziekte, ook de mogelijkheden om in het opgespoorde chromosomale gebied het uiteindelijk verantwoordelijke gen te vinden.

### *Rol van de omgeving*

Naast erfelijke aanleg, speelt ook de omgeving een cruciale rol bij het ontstaan van allergie en astma. Sinds de jaren 60 is er een enorme toename van het aantal allergie- en astmapatiënten, vooral onder kinderen. Een momenteel populaire theorie ter verklaring van deze sterke toename is de zogenaamde “hygiënehypothese”. Deze hypothese stelt dat door een te hygiënische levensstijl er te weinig infecties met bacteriën en virussen plaatsvinden, vooral in de eerste levensjaren, waardoor het afweersysteem verstoord raakt met als gevolg onvoldoende onderdrukking van afweerreacties tegen onschadelijke allergenen. Een aardige illustratie hiervan is het feit dat er nauwelijks astma voorkomt op boerderijen in het Zuid-Duitse Beieren waar de mensen in zeer nauw contact leven met het vee. Nu klinkt de “hygiënehypothese” in eerste instantie simpel, maar het zal nog lang duren voordat we hebben ontrafeld hoe deze precies in zijn werk gaat.

### *Gen-omgeving-interactie*

Onze omgeving wordt dus hygiënischer waardoor we waarschijnlijk gemakkelijker allergie en astma ontwikkelen. Een veelgehoorde redenering is dat dit geen genetische grond kan hebben. Immers de snelheid waarmee mutaties in het DNA optreden is veel en veel langzamer dan de snelheid waarmee allergie en astma zijn toegenomen. Die redenering klopt slechts gedeeltelijk, want in een veranderde omgeving worden andere genen actiever of juist minder actief. Dergelijke veranderingen zouden het ontstaan van astma kunnen bevorderen. Met andere woorden, bepaalde astmagenen zullen alleen in een bepaalde omgeving astmatogeen zijn. De jacht op astmagenen zal dan ook nooit helemaal voltooid zijn, want onze omgeving verandert voortdurend waardoor nieuwe genen een rol kunnen gaan spelen. Een mooi voorbeeld van deze zogenaamde gen-omgeving-interactie is de ontdekking van het gen “X” als astmagevoeligheidsgeen door de GRIAC onderzoekers Dr. Gerard Koppelman en Prof. Dirkje Postma. De astmavariant



van dit gen vergroot met name het risico op het als kind krijgen van astma, vooral luchtweghyperreactiviteit, indien de ouders hebben gerookt tijdens de zwangerschap en eerste levensjaren van het kind.

### *Epitheel en astmagenen*

Hoe bevordert een astmagen nu het ontstaan van astma? Daarvoor is het nodig de biologische functie van een dergelijk gen te kennen net als je de betekenis van een woord moet kennen om een zin te kunnen begrijpen. Elk gen codeert voor een bepaald eiwit. De erfelijke informatie die vastligt in genen kan men voorstellen als een bouwtekening en de 30.000 eiwitten als de bouwvakkers die het werk uitvoeren. Hoewel in alle kernhoudende cellen van ons lichaam het volledige genoom in de celkern aanwezig is, is in iedere cel slechts een beperkt aantal genen actief om de eiwitten te kunnen maken die nodig zijn voor het uitvoeren van de specifieke functies van die cel. Het is dus belangrijk te weten in welke cellen astmagenen actief zijn. Het is opvallend dat de meeste tot nu toe ontdekte astmagenen in luchtwegslijmvlies oftewel epitheel actief zijn. In ons laboratorium is veel kennis aanwezig op het gebied van epitheelcellen, vooral opgebouwd door mijn voorganger, professor Henk Kauffman. Epitheelcellen zijn redelijk gemakkelijk in grote hoeveelheden verkrijgbaar door het afnemen van een zogenaamde brush bij patiënten en gezonde vrijwilligers en de hierin aanwezige epitheelcellen in een kweek te vermeerderen. Tevens zijn er goede epitheelcellijnen beschikbaar. Dit zijn cellen afkomstig van menselijk epitheel die in de reageerbuis onsterfelijk zijn gemaakt. Daardoor kan beschikt worden over een voortdurende bron van epitheelcellen om wetenschappelijke experimenten mee te doen.

### *ADAM33 en gen "X"*

Zoals gezegd worden de coderende eiwitten van de meeste tot nu toe gevonden astmagenen in epitheel aangemaakt. Wij hebben recent aangetoond dat de astmagenen ADAM33 en gen "X" in epitheelcellen actief zijn en dat de coderende eiwitten worden aangemaakt. De biologische functies van de eiwitten ADAM33 en "X" zijn echter nog nagenoeg onbekend, laat staan dat we weten hoe ze astma bevorderen. Alsof je een puzzelstukje in handen hebt maar nog niet weet waar het in de puzzel past. Onder leiding

van de ontdekker, Gerard Koppelman, wordt binnen het GRIAC nauw samengewerkt om de biologische functie van eiwit "X" te vinden, allereerst in luchtwegepitheelcellen. De biologische functie van ADAM-eiwitten in luchtwegepitheelcellen wordt in ons laboratorium ontrafeld door Jacobien Noordhoek, in samenwerking met collega's binnen het GRIAC. In epitheelcellen worden naast ADAM33 nog andere soorten ADAM-eiwitten aangemaakt zoals ADAM10 en 17. De laatste twee ADAM-eiwitten spelen vermoedelijk een belangrijke rol in het reguleren van de chronische ontsteking van de luchtwegen die zo karakteristiek is voor zowel astma als COPD.

Hoe onderzoek je nu de biologische functie van een gen en het coderende eiwit? Eén van de mogelijkheden om de rol van een specifiek gen in een cel te bestuderen is om de aanmaak van het werkpaardje, het coderende eiwit, geheel of gedeeltelijk te remmen. Met behulp van een tamelijk nieuwe techniek, RNA-interferentie of RNAi genoemd, is het relatief eenvoudig om selectief de aanmaak van een eiwit zoals ADAM33 of eiwit "X" te blokkeren. Op die manier kan je functies vergelijken van epitheelcellen waarin dit eiwit actief is met epitheelcellen waarin dit eiwit niet aanwezig is. Deze techniek blijkt in onze handen uitstekend te werken met epitheelcellen in de reageerbuis. Samen met Dr. Anke Huckriede van de vakgroep Moleculaire Virologie onderzoeken wij of virosomen, de lege omhulsels van influenza-virussen, gebruikt kunnen worden om RNAi selectief af te leveren in het epitheel van de muis. Het mooie van influenza-virosomen is dat ze heel goed in staat zijn epitheelcellen te infecteren en zodoende RNAi in de cellen af te leveren, zoals reeds gebleken is uit studies met epitheelcellen in de reageerbuis. Als dit ook in het muismodel voor astma lukt, kunnen we de rol van een gegeven astmagen in het luchtwegepitheel bij astma onderzoeken.

### *Epitheel en tolerantie*

Het epitheel is de eerste cellaag die in contact komt met ingeademde allergenen of sigarettenrook en is onderdeel van de aangeboren afweer. Deze aangeboren afweer omvat allerlei typen cellen en stoffen die gezamenlijk de basale verdediging vormen tegen ziekteverwekkende bacteriën en virussen. Allereerst zorgen epitheelcellen voor een fysieke barrière waardoor ziekteverwekkers, maar ook ingeademde allergenen, niet het lichaam

binnendringen. Vaak wordt gezegd dat allergie en astma een overmatige reactie is op ONschadelijke allergenen die ingeademd worden. Zijn allergenen echter wel zo onschadelijk? Vele, zo niet alle, allergenen hebben namelijk het vermogen om schade aan epitheel toe te brengen doordat ze eiwitafbrekende enzymactiviteit bezitten of prikkelen tot de aanmaak van zuurstofradicalen in de cel. Dit soort schade aan het epitheel wordt door het afweersysteem opgevat als zogenaamde alarm- of "danger"-signalen, welke een soort fiat geven voor het in gang zetten van de verworven afweer. We kennen allemaal de verworven afweer door vaccinatie tegen ziekteverwekkers, zoals het poliovirus, waardoor je langdurig bescherming verwerft tegen infectie met dit virus. De verworven afweer begint met dendritische cellen die allergeen opnemen en presenteren aan T-cellen. Simpel gezegd zijn er voor de T-cellen die het allergeen herkennen twee reacties mogelijk: een ziekteverwekkende reactie leidend tot allergie en astma of een ziektedempende reactie die tolerantie voor het allergeen veroorzaakt. De tolerantie ontstaat als dendritische cellen niet gelijktijdig met het allergeen een alarmsignaal ontvangen. De dendritische cellen dirigeren dan de T-cellen om zich te specialiseren tot zogenoemde regulerende T-cellen. Eenmaal gevormd zorgen deze regulerende T-cellen ervoor dat er tegen het betreffende allergeen geen ziekteverwekkende Th2 reactie op gang komt, dit noemen we immunologische tolerantie. Zo is in de muis aangetoond dat inhalatie van een onschadelijk eiwit zoals ovalbumine leidt tot specifieke regulerende T-cellen die voorkomen dat het dier astmatische verschijnselen gaat ontwikkelen. Daarentegen leidt inhalatie van huisstof door de muis tot astmaverwekkende Th2-cellen. De door het schadelijke huisstof opgeroepen alarmsignalen hebben de dendritische cellen aangezet om T-cellen te instrueren zich te specialiseren tot Th2-cel. Hoewel nog grotendeels onbekend spelen alarmsignalen en het micromilieu in de long, zoals de stoffen aangemaakt door epitheelcellen, een cruciale rol bij de specialisatie tot Th2-cel dan wel tot regulerende T-cel. Het is heel goed denkbaar dat astmagevoeligheidsgenen die, zoals gezegd, o.a. in epitheelcellen actief zijn, deze aansturing en specialisatie van T-cellen beïnvloeden waardoor de balans tussen astmaverwekkende Th2-cellen en ziektedempende regulerende T-cellen verstoord is. Zo heeft Dr. Irene Heijink recent in ons laboratorium aangetoond

dat huisstofallergeen de onderlinge contacten tussen menselijke epitheelcellen in een kweekschaaltje aantast waardoor allergenen makkelijker toegankelijk worden voor cellen van het afweersysteem. Bovendien bleken de epitheelcellen aangezet te worden tot de productie van eiwitten zoals TARC en TSLP. TSLP activeert dendritische cellen, waardoor ze T-cellen aansturen tot Th2-specialisatie en TARC is in staat astma-verwekkende Th2-cellen naar de longen te lokken. In vervollexperimenten bleek dat ADAM-eiwitten betrokken zijn bij deze directe activatie van epitheelcellen door huisstofallergeen. Of ADAM33 of andere ADAM-eiwitten hierbij een rol spelen moet nog verder worden onderzocht.

### *Regulerende T-cellen*

Als regulerende T-cellen een zodanig belangrijke rol blijken te spelen bij het in bedwang houden van astmaverwekkende Th2 cellen, biedt dat wellicht ook preventieve en therapeutische mogelijkheden in de vorm van een soort vaccin. De “heilige graal” voor een nieuwe behandeling van astma ligt dan ook bij de T-cel. In tegenstelling tot de huidige symptomatische behandeling, zou een vaccin dat het aantal regulerende T-cellen verhoogt mogelijk astma kunnen voorkomen of genezen. Dr. Alex Motta onderzoekt, met een subsidie van het Nederlands Astma Fonds, deze mogelijkheid in het muizenmodel voor astma. Nu zijn er verschillende typen regulerende T-cellen en zijn onderzoek richt zich vooral op de regulerende T-cel die gekenmerkt wordt door het eiwit foxp3. Dit is een regulerende T-cel die van nature voorkomt in het bloed van alle gezonde personen en muizen. Er zijn sterke aanwijzingen dat een tekort aan deze cellen bijdraagt aan het ontstaan van allergie en astma bij de mens. Bovendien hebben wij in de muis aangetoond dat deze regulerende T-cellen astmakenmerken zoals luchtweg-hyperreactiviteit en aanmaak van IgE-antilichamen sterk kunnen afremmen. Eén van de mogelijkheden die momenteel wordt onderzocht is of het aantal van deze cellen verhoogd kan worden in het bloed, of nog beter, in de long. Zo wordt o.a. in samenwerking met Dr. Marianne Rots van de vakgroep Therapeutische Genmodulatie, onderzocht of we normale T-cellen kunnen transformeren naar deze regulerende T-cellen door ze te voorzien van een artificiële transcriptiefactor waardoor ze het eiwit foxp3 gaan maken en een

regulerende functie verwerven. Of deze benadering ook toepasbaar zal zijn bij de astmapatiënt zal gaandeweg moeten blijken en dat is een lange weg, want in de muis lukken dit soort dingen helaas vaak gemakkelijker dan in de mens. Bovendien is het wel oppassen geblazen, want je moet voorkomen dat gewenste afweerreacties tegen ziekteverwekkende bacteriën of virussen geremd worden.

### *Astmavaccin*

Voor de behandeling van patiënten met de allergische ziekte hooikoorts bestaan reeds vaccins. Deze behandeling wordt ook wel desensibilisatie of allergeen-immunotherapie genoemd en werd voor het eerst reeds in 1911 toegepast door Noon en collega's. De behandeling bestaat uit het herhaald onderhuids inspuiten van allergeen in telkens hogere doseringen. De behandeling is vrij intensief, want de patiënt moet vaak terugkomen voor de volgende injectie en de totale behandeling duurt jaren. Maar, het is wel een behandeling die als hij aanslaat jarenlang afname van klachten kan geven en daarin is deze behandeling uniek. De behandeling is echter niet bij alle patiënten succesvol en is ook veel minder effectief bij astma dan bij hooikoorts.

In de muis hebben wij enige jaren geleden, in samenwerking met Dr. Frank Weller en Prof. Martien Kapsenberg van het AMC in Amsterdam, een model ontwikkeld van deze immunotherapie. Het doel van dit model is om het werkingsmechanisme van immunotherapie beter te begrijpen en, mede op basis hiervan, de behandeling te verbeteren, zodat niet slechts hooikoortspatiënten, maar alle allergie- en astmapatiënten hier baat bij zouden hebben. Inmiddels weten we dat het eiwit interleukine-10, dat geproduceerd kan worden door regulerende T-cellen, cruciaal is voor de demping van astma als gevolg van immunotherapie in dit muizenmodel. De promovendus Yousef Taher doet momenteel verder onderzoek in dit muizenmodel naar het verbeteren van deze behandeling door de ontwikkeling van regulerende T-cellen tijdens immunotherapie te bevorderen. Door gelijktijdige injectie van het allergeen met het geneesmiddel calcitriol, een stof die de aanmaak van de transcriptiefactor NF- $\kappa$ B remt, blijkt de effectiviteit van

immunotherapie aanzienlijk verhoogd te worden. Tevens heeft hij laten zien dat deze remming volledig afhankelijk is van de werkzaamheid van de eiwitten IL-10 en TGF $\beta$ , stoffen waarmee regulerende T-cellen astmaverwekkende Th2-cellen remmen. Wij waren zo enthousiast over deze resultaten dat wij een onderzoek met patiënten zijn gestart, in samenwerking met Prof. Wytse Fokkens in het AMC en het bedrijf HAL Allergy. In dat onderzoek krijgen hooikoortspatiënten onderhuids gelijktijdig allergeen met calcitriol toegediend en worden ze vergeleken met hooikoortspatiënten die uitsluitend met allergeeninjecties behandeld worden. De resultaten van dit onderzoek laten nog even op zich wachten omdat dit nu eenmaal langdurige behandelingen zijn, maar worden in de zomer van 2007 verwacht. Ondertussen gaan wij verder met het ontrafelen van het werkingsmechanisme van immunotherapie in het muizenmodel en in het GRIAC in samenwerking met de allergologe Dr. Hanneke Oude Elberink binnenkort ook bij de mens.

Ik hoop dat ik duidelijk heb gemaakt dat astma een zeer complexe ziekte is, maar dat er ook grote vooruitgang is en wordt geboekt in het begrijpen hoe deze ziekte ontstaat. Allereerst speelt de erfelijke aanleg in samenhang met de omgeving een grote rol en zijn er inmiddels een aantal, maar nog lang niet alle, astmagevoeligheidsgenen gevonden. Deze astmagenen zijn vaak actief in epitheelcellen die, op het grensvlak met de buitenlucht, geprikkeld kunnen worden door ingeademde allergenen. Wellicht dat astmagenen hier een rol spelen in de reactie van deze epitheelcellen op allergeen waardoor, op hun beurt, dendritische cellen gealarmeerd worden en meer astmaverwekkende Th2 cellen dan ziektedempende T-cellen instrueren. Als we in staat zijn het aantal ziektedempende regulerende T-cellen weer te verhogen, dan zou dat kunnen leiden tot een astma vaccin dat, in potentie, gedurende lange tijd genezing zou kunnen bieden. Mede op basis van deze toegenomen kennis kunnen patiënten in de toekomst mogelijk beter worden behandeld en kan wellicht voorkomen worden dat men deze ziekte ontwikkelt. Mijnsinziens een haalbaar traject dat, hoewel van lange adem, in de toekomst het leven van heel veel mensen minder benauwd zal maken.

Hartelijk dank voor uw komst en aandacht voor deze rede.

Ik heb gezegd.