

## SAMENVATTING

Allergische aandoeningen zoals astma, rhinitis, conjunctivitis en atopisch eczeem komen alsmaar vaker voor in Westerse, geïndustrialiseerde landen. De oorzaak van deze stijgende incidentie blijft ongekend. Daarnaast zijn de huidige behandelingen voor allergische aandoeningen gericht op het verlichten van de symptomen, zonder mogelijkheid tot genezen van deze aandoeningen. Gezien de grote morbiditeit van allergische aandoeningen is het van kapitaal belang onderzoek te verrichten naar immunologische mechanismen die aan de basis liggen van het ontstaan en het chronische karakter van deze ziekten.

Het inzicht in de pathofysiologie van allergische aandoeningen is grondig gewijzigd sinds de ontdekking dat T helper (Th) cellen van allergische patiënten voornamelijk interleukine (IL)-4, IL-5, IL-9 en IL-13 aanmaken. Secretie van deze zogeheten T helper (Th) 2 cytokinen door Th2 cellen, leidt tot de aanmaak van immuunglobuline E (IgE) en tot het ontstaan van luchtwegpathologie bij allergisch astma. Allergie van de lagere luchtwegen wordt hoofdzakelijk gekenmerkt door de episoden van luchtwegvernauwing, luchtweghyperreactiviteit en bronchiale eosinofiele inflammatie. In tegenstelling tot Th2 cellen, produceren Th1 cellen cytokinen die de allergische immuunrespons onderdrukken. Om het ontstaan van allergische aandoeningen te begrijpen, is het daarom nuttig onderzoek te verrichten naar factoren die de differentiatie van naïeve Th cellen naar Th1 of Th2 cellen beïnvloeden. Recent *in vitro* onderzoek toont aan dat interacties tussen antigeen-presenterende cellen (APC) en Th cellen de aktivatie en differentiatie van naïeve Th cellen bepalen. Hierbij spelen interacties tussen moleculen aan het oppervlak van APC en Th cellen, o.a. CD40-CD40 ligand (CD40L) en B7-C28/cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 (CTLA-4), een belangrijke rol. Om de functie van deze moleculen *in vivo* te bestuderen,

maken we gebruik van een diermodel van allergisch astma. Een muismodel van allergisch astma is zeer nuttig om inzicht te verwerven in immunologische mechanismen van humaan astma. Zoals allergische patiënten maken muizen van de BALB/c stam na sensibilisatie allergeen-specifiek IgE aan en stijgt de eosinofilie in het bloed. Wanneer gesensibiliseerde muizen vervolgens herhaaldelijk een verstoven oplossing met allergenen inhaleren, treden bronchiale overgevoeligheid en eosinofiele luchtwegontsteking op. Naast inductie van deze bronchiale ontsteking, leidt allergeeninhalatie bij gesensibiliseerde muizen tot het ontstaan van een nasaal eosinofiel ontstekingsinfiltraat. Deze vondst bevestigt de hypothese over het bestaan van globale luchtwegallergie en opent nieuwe mogelijkheden voor onderzoek en therapie bij patiënten met allergisch asthma. Daarnaast leidt allergeeninhalatie bij muizen met een bestaande eosinofiele luchtwegontsteking tot een laattijdige toename van bronchiale tonus, die in de tijd correleert met een bronchiale influx van neutrofielen. Dit bronchiaal antwoord na allergeeninhalatie vertoont sterke gelijkenissen met ernstige astma-aanvallen die optreden bij een subpopulatie van asthmatische patiënten, enkele uren na allergeeninhalatie. Omwille van al deze gelijkenissen met humaan astma is het chronische muismodel van allergische luchtwegontsteking goed bruikbaar om modulatie van immunologische responsen na allergeencontact te bestuderen.

In het muismodel tonen we aan dat blokkeren van de functie van het CTLA-4 molecule aan het oppervlak van geactiveerde T lymphocyten door middel van neutraliserende anti-CTLA-4 monoclonale antistoffen (mAs) tijdens sensibilisatie, de sensibilisatie versterkt, en leidt tot een uitgesproken toename van eosinofiele luchtweginflammatie na herhaalde allergeeninhalatie. Hierbij spelen genetische factoren een belangrijke rol, aangezien er duidelijke verschillen worden waargenomen in de effecten

van neutraliserende anti-CTLA-4 mAs tussen BALB/c en C57BL/6 muizen. In tegenstelling tot CTLA-4, beïnvloedt blokkeren van het CD40L molecule op geactiveerde T lymphocyten tijdens sensibilisatie, noch tijdens herhaalde allergeeninhalatie, het ontstaan van eosinofiele luchtweginflammatie en luchtweghyperreactiviteit. Wanneer echter het CD40 molecule aan het oppervlak van de APC gestimuleerd wordt tijdens de sensibilisatie, onderdrukt dit sterk de ontwikkeling van experimenteel astma. Inderdaad, agonistische anti-CD40 mAs verhinderen het ontstaan van zowel eosinofiele ontsteking van de luchtwegen als van bronchiale hyperreactiviteit. Deze experimenten tonen aan dat interacties tussen APC en T lymphocyten tijdens het eerste contact met allergenen, tot op een zeker niveau bepalend kunnen zijn voor het immunologisch antwoord bij herhaald allergeencontact. Het lijkt daarom zinvol om in de toekomst onderzoek te verrichten naar factoren die het immunologische antwoord in het algemeen, en costimulatorische interacties in het bijzonder, beïnvloeden tijdens de sensibilisatie. Inzicht in deze mechanismen zal ongetwijfeld leiden tot een beter begrip van de toename in prevalentie van allergische aandoeningen en is noodzakelijk om deze opwaartse trend om te buigen.

Met het oog op de ontwikkeling van nieuwe behandelingen voor patiënten met allergisch astma, is het interessant dat anti-CD40 mAs de luchtweginflammatie onderdrukken, ook wanneer zij toegediend worden aan gesensibiliseerde muizen tijdens hun blootstelling aan allergenen. In tegenstelling tot onze verwachting, zijn de anti-CD40-gemedieerde effecten onafhankelijk van de inductie van IL-12, het prototype Th1 cytokine dat productie van Th2 cytokines onderdrukt. Verder onderzoek zal uitwijzen welke factoren verantwoordelijk zijn voor het therapeutische effect van anti-CD40 mAs in het muismodel, en of stimulatie van het CD40 signaal ook bij patiënten met allergisch astma de

luchtwegpathologie kan onderdrukken. Dit laatste luik van het onderzoek opent nieuwe therapeutische mogelijkheden voor allergisch astma en andere chronische allergische aandoeningen.