

De oorsprong van allergische ziekten en de vroege ontwikkeling van het immuunsysteem

The origin of allergic diseases and the early development of the immune system

Auteurs: S.B.E.A. Hoeks, I.M. de Kleer

Trefwoorden: allergie, epigenetische regulatie, genexpressie, prenatale programmering immuunsysteem, sensibilisatie

Keywords: allergy, epigenetic regulation, gene expression, prenatal programming immune system, sensibilisation

Samenvatting

Allergische symptomen treden vaak al op de kinderleeftijd op. Het zich ontwikkelende immuunsysteem is zeer gevoelig voor de invloed van omgevingsfactoren. Het risico op het ontstaan van allergische aandoeningen wordt daarom al vroeg in het leven bepaald. Hoewel er nu grotendeels consensus is dat sensibilisatie niet voor de geboorte optreedt, zijn er wel voldoende aanwijzingen dat het immuunsysteem van kinderen die later een allergie zullen ontwikkelen al prenatiaal anders geprogrammeerd is. Blootstelling in utero aan endogene en exogene maternale omgevingsfactoren kan stabiele epigenetische veranderingen in genexpressie induceren en deze doorgeven aan nakomelingen in volgende generaties. Veel van deze factoren werden eerder al geassocieerd met effecten op het perinatale immuunmatuatieproces of in epidemiologische studies met allergie. Het betreft vooral genen die coderen voor enzymen betrokken bij oxidatieve stress en voor eiwitten betrokken bij metabole en immunologische processen. De concepten van epigenetische regulatie hebben geleid tot een beter inzicht in de wijze waarop omgevingsfactoren genexpressie en daarmee de predispositie, maar ook het fenotype van allergische ziekten beïnvloeden. Verder onderzoek naar de invloed van omgevingsfactoren op de regulatie van genen is van groot belang om allergische aandoeningen beter te begrijpen.

(Ned Tijdschr Allergie & Astma 2012;12:145-154)

Auteurs: mw. dr. I.M. de Kleer, kinderarts en postdoctoraal fellow, Department for Molecular Biomedical Research, VIB-Universiteit Gent, België, mw. drs. S.B.E.A. Hoeks, kinderarts, UMC Utrecht, Wilhelmina kindziekenhuis, Center for Molecular and Cellular Intervention, Utrecht. Correspondentie graag richten aan: mw. dr. I.M. de Kleer, kinderarts en postdoctoraal fellow, Department for Molecular Biomedical Research, VIB-Universiteit Gent, Technologiepark 927 B-9052 Gent (Zwijnaarde), België; e-mail: ismedk@dmbr.UGent.be.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: I.M. de Kleer is aan de Universiteit van Gent aangesteld op een Marie Curie Intereuropean Fellowships grant (EU FP7-people-2009-IEF, grant agreement number 253370) en ERS/Marie Curie Joint Research Fellowships grant van de European Respiratory Society (MC 1231-2009). Mw. S.B.E.A. Hoeks is betrokken bij project T1-214 van Top Instituut Pharma.

Summary

Allergic symptoms often present in childhood. The developing immune system is highly susceptible to the impact of environmental factors. Therefore, the risk for allergic diseases is determined very early in life. There seems to be a consensus of opinion that sensitization does not take place prenatally. However, several studies indicate that the immune system of children, who will develop allergy later in life, has been subjected to different prenatal programming. In utero exposition to endogenous and exogenous maternal environmental factors may induce stable epigenetic changes in gene expression that are transgenerationally transmitted. Many of these environmental factors were previously associated with effects on perinatal immune maturation or in epidemiological studies with allergy. Especially genes are targeted that encode for anti-oxidative enzymes and proteins involved in metabolic and immunological processes. The concepts of epigenetic regulation have improved the understanding on how environmental factors influence gene expression and therefore predisposition, but also phenotype, of allergic diseases. Future studies that address the influence of environmental factors on gene regulation are pivotal to a better understanding of allergic diseases.

Inleiding

De bijzondere maturatiestatus van het immuunsysteem van het jonge kind en de invloed die omgevingsfactoren daarop kunnen uitoefenen, vormen samen een specifiek risico op sensibilisatie.

In deze beschouwing wordt besproken waarom er juist in de vroege kinderjaren een verhoogd risico op allergie bestaat, of sensibilisatie voor allergenen prenaal kan optreden dan wel dat dit pas na de geboorte gebeurt, hoe pre- en postnatale factoren het risico op allergie verhogen en wat de onderliggende biologische mechanismen zijn. Het zal duidelijk worden dat het noodzakelijk is meer inzicht te krijgen in de vroege maturatie van het immuunsysteem en hoe omgevingsfactoren dit proces kunnen beïnvloeden om effectieve preventieve strategieën voor allergische ziekten te kunnen ontwikkelen.

Het perinatale immuunsysteem

Het immuunsysteem van jonge kinderen wordt onterecht vaak geduid als immatuur en nog onvoldoende bewapend om krachtige immunoresponsen op te wekken. Dit komt door een verhoogde gevoeligheid voor neonatale infecties,^{1,2} minder afstoting van transplantaten bij neonatale muizen³ en mensen⁴ maar ook door problemen om kinderen te vaccineren.⁵ Jonge kinderen, zelfs foetussen, zijn echter in staat tot zeer gesofisticeerde immunoresponsen^{6,7} en het perinatale immuunsysteem vormt juist een prachtige

aanpassing aan de eerste vereisten die er in deze levensfasen gesteld worden om te kunnen overleven. Zo kan het afstoting door de moeder tijdens de zwangerschap voorkomen en na de geboorte tolerantie induceren voor de snelle en plotse expositie aan commensale bacteriën en aan voedsel- en inhalatieallergenen.

Een van de meest opvallende karakteristieken van het neonatale adaptieve immuunsysteem is de preferentiële polarisatie naar Th2-effectorresponsen. Deze Th2-polarisatie heeft haar oorsprong prenaal, bestaat dan zowel bij de foetus als bij de moeder en kan onder andere worden herleid tot het foetoplacentaire weefsel. Dit weefsel produceert grote hoeveelheden adenosine, TGFβ en prostaglandine E2, wat samen met progesteron uit het gele lichaam de Th2-cytokineproductie bevordert.⁸ Daarnaast hebben foetale en neonatale T-cellen een sterk verminderde IFN-γ-gene expressie en zijn ze verhoogd gevoelig voor IL-4.⁹

Behalve de Th2-polarisatie worden er in het perifere bloed van zwangere vrouwen ook grote aantallen FOXP3-positieve Treg-cellen en hoge circulerende concentraties van het anti-inflammatoire cytokine IL-10 gevonden. Recent stelden wij vast dat ook neonaten een dergelijke Treg-polarisatie laten zien. Activatie van naïeve T-cellen in aanwezigheid van APC uit navelstrengbloed leidt tot een zeer hoge inductie van FOXP3 en bijbehorende regulatorische eigenschappen.¹⁰ Voor zoogdieren met een placenta zijn deze geïnduceerde Treg-cellen die buiten de thymus ontstaan cruciaal gebleken voor maternofetale

tolerantie en voor het in stand blijven van een gezonde zwangerschap.¹¹

Tot de belangrijkste karakteristieken van de innate arm van het neonatale immuunsysteem behoort de sterk gereguleerde respons van neonatale immunocellen op bacteriële lipopeptiden, dubbelstrengs RNA en LPS, de liganden voor respectievelijk TLR 2, 3 en 4.¹² Daarnaast brengen neonatale DC's minder MHC-I en MHC-II tot expressie, vertonen ze een sterk verminderde costimulatoire capaciteit en produceren ze niet of nauwelijks IL12-p35.¹³ Een lage concentratie IL12-p35, dat een Th1-polariserend cytokine is, draagt ook weer bij aan de perinatale Th2-polarisatie.

Het is inmiddels evident dat de Th2/Treg-polarisatie van moeder en foetus, maar waarschijnlijk ook de defecten in de innate arm van het foetale immuunsysteem, van groot belang zijn voor een succesvolle zwangerschap door enerzijds inflammatoire Th1- en Th17-responsen, die een abortus kunnen uitlokken, te onderdrukken en anderzijds de immunologische tolerantie voor allogene paternale eiwitten te bevorderen. Het is aannemelijk dat dezelfde mechanismen na de geboorte een belangrijke rol spelen bij de inductie van tolerantie voor de darm- en huidflora en voor voedsel- en inhalatieallergenen. Keerzijde van de medaille is dat de Th2-polarisatie van het perinatale immuunsysteem ook het risico op sensibilisatie zou kunnen verhogen.

Kan sensibilisatie al prenataal plaatsvinden?

De immuunpathologische basis voor allergische aandoeningen is sensibilisatie. Sensibilisatie is het proces waarbij een eerste contact met een allergeen leidt tot de inductie van allergeenspecifieke Th2-effector- en geheugencellen. Het sensibilisatieproces is dus te beschouwen als een fout in de immunologische programmering; onschuldige allergenen worden geclassificeerd als pathogenen die een Th2-gepolariseerde immuniteit vergen. Door de herhaaldelijke expositie aan het allergeen raken de Th2-cellen steeds verder gepolariseerd en is spontane omkering van dit proces steeds onwaarschijnlijker.

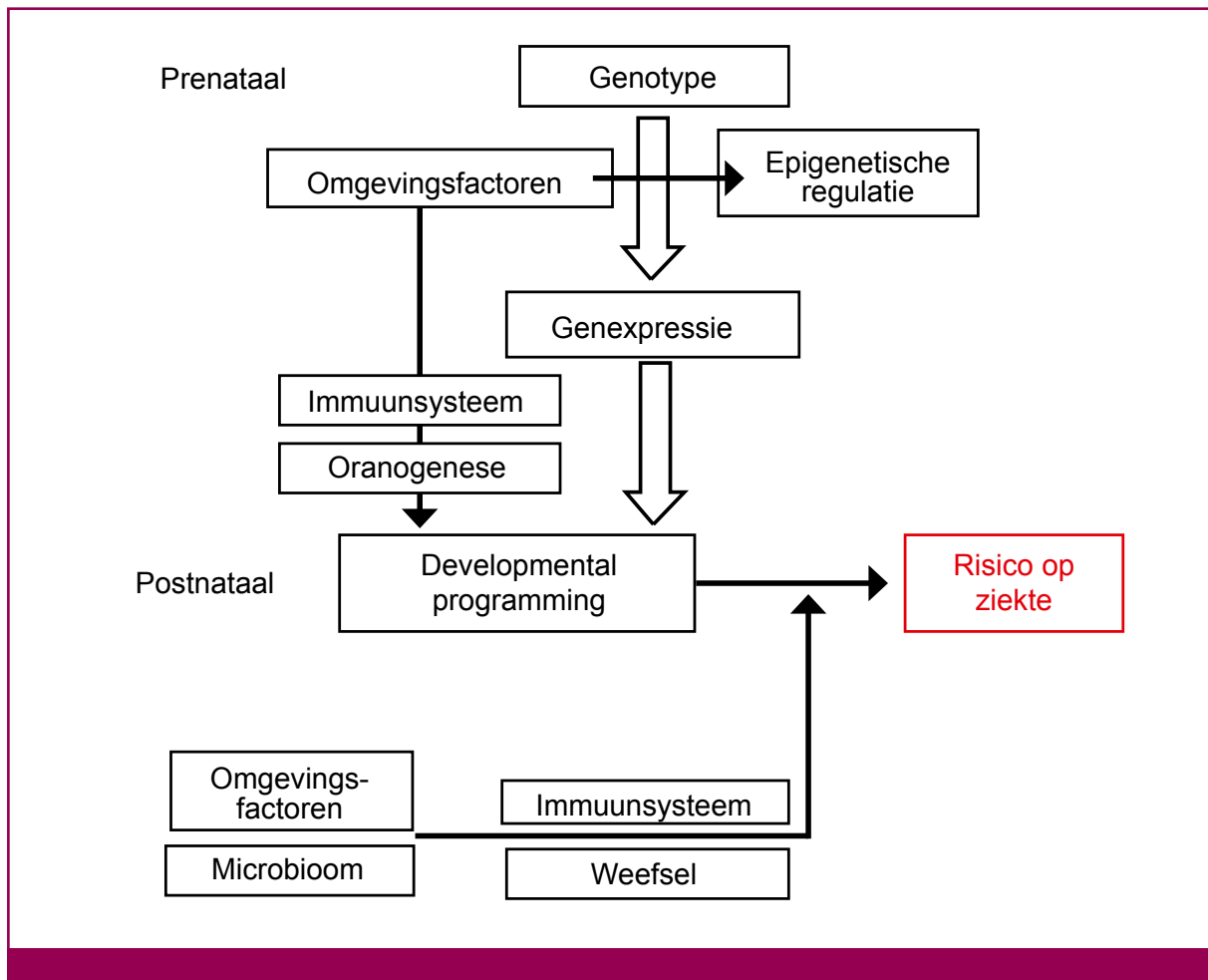
In de afgelopen jaren is er uitgebreid gedebatteerd over de vraag of sensibilisatie tegen allergenen alleen postnataal of ook al prenataal kan optreden. Kennis over de timing van de initiële sensibilisatie is van

belang om te bepalen in welke periode primaire preventieve therapieën en/of maatregelen geïmplementeerd zouden moeten worden. Sinds het begin van de jaren negentig zijn er vele studies verschenen die verhoogde IgE-waarden dan wel allergeenresponsieve T-cellen aantoonde in navelstrengbloed van kinderen met een verhoogd risico op atopie. Deze observaties suggereerden dat priming al in utero kan plaatsvinden door foetale blootstelling aan allergenen. Echter, in follow-upstudies bleek dit IgE een zeer lage voorspellende waarde te hebben voor het ontstaan van allergische ziekten op latere leeftijd.¹⁴ Bovendien kan IgE al in de 16e week na conceptie worden aangetoond in het vruchtwater en correleren de waarden van dit IgE gedurende de hele zwangerschap zeer nauw met die van de moeder. Maternale contaminatie door bloed-bloedcontact tijdens de bevalling of door een transamniotische overdracht van IgE lijkt dan ook de meest plausibele verklaring voor de verhoogde IgE-waarden in het navelstrengbloed van de kinderen.

Ook kunnen bij de allergeenresponsieve T-cellen in het navelstrengbloed vraagtekens gezet worden. Allergenen kunnen weliswaar de placenta passeren in de vorm van IgG-allergeencomplexen en daarmee een bron vormen voor de priming van foetale Th-cellen, een voorwaarde voor de initiatie van IgE-productie. Echter, recente studies suggereren dat foetale allergeenresponsieve T-cellen geen conventioneel geprimeerde Th-geheugencellen zijn, maar een populatie in transitie tussen thymocyten en volwassen T-cellen. Dergelijke cellen worden ook wel recente thymusemigranten (RTE's) genoemd. Hoewel deze cellen naïef zijn, kunnen ze door een breed spectrum aan antigenen/allergenen en al bij een lage affiniteit geactiveerd raken. Dientengevolge missen ze de specificiteit van conventionele Th-cellen. In navelstrengbloed zijn nog grote hoeveelheden van deze RTE's aanwezig. Tot nu toe is niet duidelijk wat de levensduur van deze cellen is en of ze kunnen bijdragen aan B-celpriming en IgE-productie. Al met al lijkt het zeer waarschijnlijk dat sensibilisatie postnataal optreedt, hoewel de mogelijkheid van transplacentaire translocatie van allergeen en priming van immature foetale T- en B-cellen nog niet volledig uitgesloten is.

Het immuunsysteem in ontwikkeling en het risico op sensibilisatie

In de eerste jaren na de geboorte rijpt het immuun-



Figuur 1. Complexe gen-omgevinginteracties reguleren genexpressie, predispositie en fenotype van allergische ziekten.

systeem geleidelijk uit naar een meer gebalanceerd immuunsysteem, dat beter bestand is tegen infecties. TLR-responsen worden krachtiger, het aantal DC's neemt toe en deze zijn beter in staat tot antigeenpresentatie door een toename van MHCI- en MHCII-expressie. Ook de costimulatoire capaciteit is krachtiger door een hogere expressie van onder andere CD40. Daarnaast neemt de productie van Th1-polariserende cytokines toe, waarbij volwassen niveaus pas bereikt worden in de adolescentie.¹⁵ Wat betreft de T-cellen zelf: de gevoeligheid voor IL-4 neemt af en het vermogen om IFN- γ te maken neemt toe.

De eerste inductie van geheugenresponsen tegen allergenen gebeurt in deze immunologisch zeer dynamische context. Hoewel het aantal beschikbare longitudinale cohortstudies dat de relatie tussen immuunmaturing en het risico op allergie onderzocht heeft, schaars is en met name afkomstig van één onderzoeksgroep, wordt over het algemeen aange-

nomen dat de kinetiek van postnatale maturatie van de Th1-functie bij kinderen die uiteindelijk allergie ontwikkelen, vertraagd is. Een beperking van Th1-cytokineresponsen (IFN- γ) tijdens de vroege generatie van T-geheugenresponsen zou Th2-inductie bevorderen. Maar ook een verlaagde HLA-DR-expressie op APC,¹⁶ een verminderde IL-12-productie door DC¹⁷ en lage Treg-celaantallen¹⁸ zouden geassocieerd zijn met versterkte allergeenspecifieke Th2-responsen op de neonatale leeftijd en groepen kinderen met een verhoogd risico op allergie kunnen identificeren. De beschreven immunologische variaties kunnen voor een deel verklaard worden door genetische factoren. De vertraging van de Th1-functie is bijvoorbeeld geassocieerd met polymorfismen in de PRR-genen *CD14* en *TLR2*.^{19,20} Deze receptoren zijn belangrijke regulatoren van Th1-functie, met name via de productie van IFN- γ en IL-12. Ook zijn er polymorfismen beschreven in genen die coderen voor Th2-functie,

Wat is epigenetica?

Epigenetica bestudeert de invloed van omgevingsfactoren op genexpressie. De vertaling van DNA naar functionele producten voor de cel zoals eiwitten is zowel afhankelijk van de DNA-code zelf (genetica) als van omgevingsfactoren die de activiteit van genen (ook wel aangeduid als genexpressie) kunnen beïnvloeden. Sinds het eerste complete humane genoom in kaart is gebracht, blijkt dat de complexiteit om de activiteit van genen te reguleren veel groter is dan werd aangenomen op grond van alleen het klassieke DNA-RNA-eiwitparadigma.^{30,31} Er kunnen namelijk ook veranderingen in genenactiviteit optreden zonder veranderingen in de DNA-code. Epigenetica is daarmee dat deel van de genetica dat erfelijke veranderingen in genfunctie bestudeert zonder dat er veranderingen in de basenpaarvolgorde van het DNA zijn.^{32,33} Genetisch identieke stamcellen kunnen zo verschillende cellijnen voortbrengen met een grote diversiteit in morfologie en functie. De plasticiteit van genexpressie maakt bij omgevingsveranderingen snelle fenotypische aanpassingen mogelijk en deze veranderingen kunnen ook worden doorgegeven aan somatische dochtercellen waardoor epigenetische veranderingen in volgende generaties behouden blijven.

Voorbeelden van epigenetica zijn modificaties van het DNA door methylering (toevoegen van methylgroepen aan DNA-basen) en modificaties van zogeheten histoneiwitten die bij het inpakken (en daarmee de toegankelijkheid) van het DNA in chromosomen zijn betrokken. DNA-methylering is essentieel in de ontwikkeling en betrokken bij processen die leiden tot inactivatie van genen. Acetylering van histonen opent chromatine structuren waardoor verhoogde gentranscriptie kan plaatsvinden. Het verwijderen van acetylgroepen door histondeacetylase (HDAC) leidt tot inactivatie van genen. Ook de ontdekking dat op grote schaal transcriptie van het DNA plaatsvindt op locaties waar geen genen aanwezig zijn, waarbij niet-coderend RNA (ncRNA) ontstaat, geeft aan dat het reguleren van de genactiviteit complexer is dan gedacht. Onderdelen van dit ncRNA, het zogeheten microRNA, hebben ook grote invloed op de activiteit van tal van genen en bijbehorende ziekten zoals kanker en hart- en vaatziekten.³⁵ Ook ncRNA wordt tot het domein van de epigenetica gerekend maar het is nog onduidelijk of deze processen ook doorgegeven worden aan volgende generaties.

namelijk *IL13*, *IL4RA*, *STAT6* en *GATA3* en voor Treg-functie: *FOXP3* and *IL-10*.²¹ Dergelijke functionele genetische polymorfismen bepalen niet alleen de individuele gevoeligheid voor ziekte, ze zorgen er ook voor dat omgevingsinvloeden zoals microbiële stimuli een verschillend biologisch effect hebben op postnatale immuunmaturing.

De relatie tussen omgevingsfactoren, genen en het risico op allergie op jonge leeftijd is echter nog vele malen complexer dan het effect van polymorfismen op immuunmaturing alleen. Dat kan onder andere geconcludeerd worden uit studies die aantonen dat het immuunsysteem van kinderen die later een allergie ontwikkelen al *prenataal* anders geprogrammeerd kan zijn.

Prenatale programmering van het immuunsysteem

Er is in de laatste jaren een groeiend aantal omgevingsfactoren geïdentificeerd die bij prenatale blootstelling, de organogenese en/of de ontwikkeling van

het immuunsysteem kunnen beïnvloeden en zo het risico op het ontstaan van allergische aandoeningen later in het leven kunnen verhogen (zie *Figuur 1*). De meest bekende risicofactor is expositie aan sigarettenrook, vooral door roken van de moeder tijdens de zwangerschap, maar ook door meer roken via derden. Expositie aan sigarettenrook is geassocieerd met verlaagde cytokinen en TLR-responsen op microbiële stimuli in navelstrengbloed.²² Andere antenatale exposities geassocieerd met veranderde neonatale immunoresponsen zijn maternale ziekten, zoals astma²³ en type-2-diabetes,²⁴ het geboorteseizoen²⁴ en het maternale dieet. Dat laatste kan door effecten op de foetale immunologische ontwikkeling het risico op astma bij nakomelingen zowel verhogen (methylatoren zoals foliumzuur en vitamine B₁₂) als verlagen (antioxidanten, vitamine D, meervoudig onverzadigde vetzuren).²⁵⁻²⁸ Hoe deze exposities de immunologische ontwikkeling en/of organogenese precies beïnvloeden, is niet bekend, maar het is heel waarschijnlijk dat epigenetische mechanismen hierbij een rol spelen (zie *Kader*).²⁹⁻³³

Tabel 1. Endogene en exogene maternale factoren, epigenetica en het risico op allergie.

Blootstelling	Mechanisme	Effect in nageslacht	Model	Ref
<i>dieetfactoren:</i> methylendonoren*	hypermethylatie waardoor een verminderde transcriptie van immuunregulatorische genen (<i>Runx3</i>)	verhoogd risico op allergie luchtwegen	humaan, muis	52,53
<i>oxidatieve stress:</i> — roken	1. globale hypermethylatie genen in placenta en navelstrengbloed 2. verlaagde HDAC-activiteit waardoor verminderde histonacetylering en toename NF- κ B geïnduceerde expressie pro-inflammatoire cytokinen in longweefsel	verhoogd risico op allergie verhoogd risico op allergie (en andere inflammatoire ziekten) luchtwegen	humaan humaan	48,49 50,55†
— luchtvervuiling	3. toename methylering FOXP3 en verlaagd aantal Treg-cellen 1. <i>diesel</i> : prenatale blootstelling aan dieselpartikels en <i>Aspergillus fumigatus</i> leidt tot hypermethylatie IFN- γ -promoter en hypomethylatie IL-4-promoter 2. <i>PAH</i> : hypermethylating ACSL3	verhoogd risico op allergie verminderd risico op allergie luchtwegen verhoogd risico op allergie luchtwegen	humaan muis humaan	19 54,56† 51
<i>maternale conditie:</i> — allergie/astma	toename methylering FOXP3 en verlaagd aantal Treg-cellen	verhoogd risico op allergie	humaan	47
— stress	methylering glucocorticoidreceptorgen	verhoogd risico op allergie	humaan	57-59†
<i>microbiële blootstelling</i>	1. drinken van verse melk leidt tot hypomethylatie van het TSDR-locus en toename van Treg-cellen 2. prenatale inname van <i>A. lwoffii</i> leidt tot toename van histonacetylering in de IFN- γ -promoter	geen klinisch effect lange termijn bekend verminderd risico op allergie luchtwegen	humaan muis	47 44,46

* Methylendonoren zijn rijk aanwezig in onder andere vlees en vis (vitamine B₁₂), lever, tuinbonen en spinazie (foliumzuur), tarweproducten, schaaldieren en kristalsuiker (choline, betaïne).
† Indirecte associatie.

Epigenetische veranderingen en het risico op allergie

Voor de zich ontwikkelende foetus vormt de moeder de eerste omgeving. Zowel exogene maternale factoren (zoals expositie aan sigarettenrook, dieet en medicatie) als endogene maternale factoren (zoals maternale ziekte) zijn dan ook van invloed op de ontwikkeling van het foetale immuunsysteem. Van

een aantal van deze maternale factoren is inmiddels bekend dat ze in staat zijn stabiele epigenetische veranderingen in genexpressie te induceren en deze door te geven aan nakomelingen in volgende generaties.^{34,35} Ze grijpen aan op genen die gevoelig blijken voor epigenetische veranderingen. Dit zijn genen die coderen voor ontgiftende enzymen die betrokken zijn bij effecten van oxidatieve stress

(sigarettenrook en luchtvervuiling) en voor eiwitten die betrokken zijn bij metabole en immunologische processen. Overigens kunnen omgevingsinvloeden ook op volwassen leeftijd epigenetische effecten hebben. Er lijkt echter een verhoogde gevoeligheid te bestaan in de prenatale periode maar ook direct postnataal en in de adolescentie.³⁶⁻³⁸

Epigenetische regulatie van T-celdifferentiatie

T-celdifferentiatie staat onder epigenetische controle. Hierdoor ontstaat plasticiteit in de ontwikkeling van T-cellen en zijn snelle aanpassingen van specifieke immuunresponsen mogelijk.³⁹ Het maakt vroege T-celontwikkeling echter ook kwetsbaar voor gebeurtenissen tijdens de ontwikkeling. Het belangrijkste epigenetische mechanisme dat Th1-expressie controleert, is methylering van de IFN- γ -promoter. Dit wordt zowel in maternale, foetale als neonatale CD4⁺-T-cellen gezien en resulteert in een verminderde afschrijving van mRNA dat codeert voor IFN- γ .⁴⁰ Na de geboorte volgt een leeftijdsafhankelijke maturatie van deze T-cellen door een progressieve demethylering waardoor de productie van IFN- γ toeneemt.

Ook Th2-, Treg- en Th17-responsen worden epigenetisch gereguleerd. GATA3-gemedieerde chromatinremodellering van de Th2-cytokinelocus (*IL4*, *IL5*, *IL13* en *RAD50*) is essentieel voor Th2-differentiatie.⁴¹ Hoewel dit mechanistisch nog niet geheel begrepen is, spelen veranderingen in histonmodificaties zeker een rol.⁴² Ook in de FOXP3-locus bepalen regulatoire elementen de expressie van FOXP3 en beïnvloeden daarmee de ontwikkeling van Treg-cellen.

De epigenetische regulatie van T-celdifferentiatie en de gevoeligheid van T-celdifferentiatie voor omgevingsinvloeden hebben tot het idee geleid dat factoren die deze 'pathways' verstoren, het risico op allergie kunnen vergroten. Onderbouwing van deze hypothese is momenteel vooral nog afkomstig van proefdieronderzoek. Verscheidene studies hebben aangetoond dat prenatale intranasale toediening van niet-pathogene microben aan zwangere muizen nakomelingen beschermt tegen allergische aandoeningen.⁴³⁻⁴⁵ Deze bescherming is te herleiden tot veranderingen in methylering van de IFN- γ -promoter⁴⁵ en door verhoogde expressie van regulatoire cytokinen (TGF β en IL-10) door TLR4 en in mindere mate ook door TLR2-stimulatie.⁴⁴ Een recente humane studie toonde verder aan dat maternale expositie aan hoge concentraties LPS op boerderijen tijdens de zwanger-

schap niet alleen hoge aantallen Treg-cellen induceert in het navelstrengbloed van het kind, maar ook een toegenomen methylering van DNA in de Treg-specifieke 'differentially methylated region' (TSDR).⁴⁶ Gezamenlijk suggereren deze observaties sterk dat het beschermende effect van maternale endotoxine-expositie op het risico op allergie bij het nageslacht gemedieerd wordt door epigenetische regulatie van T-celdifferentiatie. Het is te verwachten dat in de nabije toekomst veel meer relaties tussen perinatale omgevingsinvloeden, epigenetische veranderingen en het risico op allergie ontdekt zullen worden.

Epigenetische regulatie en orgaanontwikkeling

Naast genen betrokken bij immunologische processen zijn genen die coderen voor eiwitten die betrokken zijn bij metabole processen en oxidatieve stress extra gevoelig voor epigenetische veranderingen. Bij proefdieren is vastgesteld dat oxidatieve stress door blootstelling aan sigarettenrook en luchtvervuiling kan bijdragen aan NF- κ B-activatie en expressie van pro-inflammatoire cytokinen zoals IL-6 en IL-8 in het longweefsel door toename van de acetylering van histonen.⁴⁷⁻⁴⁹ Ook bij mensen is maternale blootstelling aan fijnstof geassocieerd met het ontstaan van astma bij kinderen doordat er hypermethylering optreedt van *ACSL3*. Dit gen behoort tot een familie van genen die codeert voor enzymen in het vetzuurmetabolisme en is van invloed op de functie van T-cellen en longweefsel. Ook lijkt een hoge inname van foliumzuur en andere methylendonoren, zoals vitamine B₁₂, choline en betaïne, tijdens de zwangerschap de kans op allergisch astma bij het nageslacht te verhogen door hypermethylering van DNA in longweefsel. Dit werd in muisstudies vastgesteld, maar komt ook overeen met bevindingen uit een groot-schalige Noorse cohortstudie (> 32.000 kinderen). Hierin werd aangetoond dat foliumzuur-suppletie tijdens de zwangerschap het risico op 'wheezes' en lagereluchtweginfecties in het nageslacht tot een leeftijd van 18 maanden significant verhoogt.^{50,51} Gezamenlijk suggereren deze bevindingen dat epigenetische processen ook het risico op allergische aandoeningen beïnvloeden door een direct effect op de ontwikkeling van organen. In *Tabel 1* is samengevat van welke endogene en exogene maternale factoren bekend is dat epigenetische mechanismen regulatie van genexpressie en het risico op allergie bepalen.^{18,43,45-57}

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Sensibilisatie is vooral een postnataal proces.
2. Een groot deel van het risico op sensibilisatie wordt al prenataal vastgelegd door expositie aan omgevingsfactoren die via epigenetische veranderingen de immunologische maturatie en/of orgaanontwikkeling beïnvloeden.
3. De prenatale en de vroege postnatale periode vormen daarom een zogeheten 'window of opportunity' voor preventieve maatregelen gericht op een gebalanceerde ontwikkeling van de organen en het immuunsysteem.
4. Verder epigenetisch onderzoek is noodzakelijk:
 - a) om die omgevingsfactoren te identificeren die het risico op allergische aandoeningen beïnvloeden via epigenetische veranderingen;
 - b) om de exacte stadia van foetale (en postnatale) ontwikkeling vast te stellen waarbinnen individuen verhoogd gevoelig zijn voor deze epigenetische veranderingen;
 - c) om te begrijpen hoe polymorfismen in allergiegerelateerde genen en epigenetische mechanismen elkaar beïnvloeden en verhoogde gevoeligheid voor omgevingsfactoren bepalen.
5. Gezien het verhoogde risico op 'wheezen' en lagereluchtweginfecties bij het nageslacht moeten vraagtekens gesteld worden bij de veiligheid van suppletie van methyl donor (zoals foliumzuur) tijdens de zwangerschap. Het is goed mogelijk dat verder onderzoek naar de epigenetische effecten van methyl donor in de voeding in de toekomst tot een aanpassing van de huidige adviezen over foliumzuur suppletie tijdens de zwangerschap zal leiden.

Conclusie

De bijzondere maturatiestatus van het immuunsysteem van het jonge kind en de invloed die omgevingsfactoren daarop kunnen uitoefenen, vormen samen een specifiek risico op sensibilisatie en het ontwikkelen van allergische aandoeningen. Er is een algemene consensus dat sensibilisatie voor allergenen postnataal optreedt. Het risico op sensibilisatie wordt bepaald door de interactie tussen genetische factoren en omgevingsinvloeden. Vooral prenatale expositie aan endogene en exogene maternale factoren die stabiele epigenetische veranderingen van genexpressie bij de foetus teweegbrengen, lijkt een rol te spelen. Dit geldt in het bijzonder wanneer het genen betreft die betrokken zijn bij immunologische processen en orgaanontwikkeling.

Referenties

1. Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nat Rev Immunol* 2007;7:379-90.

2. Verboon-Maciolek MA, Krediet TG, Gerards JL, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of viral infections in a neonatal intensive care unit during a 12-year period. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:901-4.

3. Billingham RE, Brent L, Medawar PB. Actively acquired tolerance of foreign cells. *Nature* 1953;172:603-6.

4. West LJ. ABO-incompatible hearts for infant transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2011;16:548-54.

5. Voer RM de, Mollema L, Schepp RM, et al. Immunity against *Neisseria meningitidis* serogroup C in the Dutch population before and after introduction of the meningococcal c conjugate vaccine. *PLoS One* 2010;5:e12144.

6. Gill TJ, III, Repetti CF, Metlay LA, et al. Transplacental immunization of the human fetus to tetanus by immunization of the mother. *J Clin Invest* 1983;72:987-96.

7. Watts AM, Stanley JR, Shearer MH, et al. Fetal immunization of baboons induces a fetal-specific antibody response. *Nat Med* 1999;5:427-30.

8. Levy O, Coughlin M, Cronstein BN, et al. The adenosine system selectively inhibits TLR-mediated TNF- α production in the human newborn. *J Immunol* 2006;177:1956-66.

9. Early EM, Reen DJ. Antigen-independent responsiveness to interleukin-4 demonstrates differential regulation of newborn human T cells. *Eur J Immunol* 1996;26:2885-9.
10. Roock S de, Hoeks SB, Meurs L, et al. Critical role for programmed death 1 signaling and protein kinase B in augmented regulatory T-cell induction in cord blood. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1369-71.
11. Samstein RM, Josefowicz SZ, Arvey A, et al. Extrathymic generation of regulatory T cells in placental mammals mitigates maternal-fetal conflict. *Cell* 2012;150:29-38.
12. Belderbos ME, Bleek GM van, Levy O, et al. Skewed pattern of Toll-like receptor 4-mediated cytokine production in human neonatal blood: low LPS-induced IL-12p70 and high IL-10 persist throughout the first month of life. *Clin Immunol* 2009;133:228-37.
13. Goriely S, Van LC, Dadkhah R, et al. A defect in nucleosome remodeling prevents IL-12(p35) gene transcription in neonatal dendritic cells. *J Exp Med* 2004;199:1011-6.
14. Rowe J, Kusel M, Holt BJ, et al. Prenatal versus postnatal sensitization to environmental allergens in a high-risk birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1164-73.
15. Upham JW, Lee PT, Holt BJ, et al. Development of interleukin-12-producing capacity throughout childhood. *Infect Immun* 2002 Dec;70:6583-8.
16. Upham JW, Holt PG, Taylor A, et al. HLA-DR expression on neonatal monocytes is associated with allergen-specific immune responses. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1202-8.
17. Prescott SL, Taylor A, King B, et al. Neonatal interleukin-12 capacity is associated with variations in allergen-specific immune responses in the neonatal and postnatal periods. *Clin Exp Allergy* 2003;33:566-72.
18. Hinz D, Bauer M, Roder S, et al. Cord blood Tregs with stable FOXP3 expression are influenced by prenatal environment and associated with atopic dermatitis at the age of one year. *Allergy* 2012;67:380-9.
19. Baldini M, Lohman IC, Halonen M, et al. A Polymorphism* in the 5' flanking region of the CD14 gene is associated with circulating soluble CD14 levels and with total serum immunoglobulin E. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;20:976-83.
20. Lauener RP, Birchler T, Adamski J, et al. Expression of CD14 and Toll-like receptor 2 in farmers' and non-farmers' children. *Lancet* 2002;360:465-6.
21. Krogulska A, Borowiec M, Polakowska E, et al. FOXP3, IL-10, and TGF-beta genes expression in children with IgE-dependent food allergy. *J Clin Immunol* 2011;31:205-15.
22. Noakes PS, Hale J, Thomas R, et al. Maternal smoking is associated with impaired neonatal toll-like-receptor-mediated immune responses. *Eur Respir J* 2006;28:721-9.
23. Prescott SL, Clifton V. Asthma and pregnancy: emerging evidence of epigenetic interactions in utero. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:417-26.
24. Gold DR, Bloomberg GR, Cruikshank WW, et al. Parental characteristics, somatic fetal growth, and season of birth influence innate and adaptive cord blood cytokine responses. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1078-87.
25. West CE, Videky DJ, Prescott SL. Role of diet in the development of immune tolerance in the context of allergic disease. *Curr Opin Pediatr* 2010;22:635-41.
26. Dunstan JA, Mori TA, Barden A, et al. Fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal allergen-specific immune responses and clinical outcomes in infants at high risk of atopy: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:1178-84.
27. Allan K, Kelly FJ, Devereux G. Antioxidants and allergic disease: a case of too little or too much? *Clin Exp Allergy* 2010;40:370-80.
28. Erkkola M, Kaila M, Nwaru BI, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clin Exp Allergy* 2009;39:875-82.
29. Carninci P. Molecular biology: The long and short of RNAs. *Nature* 2009;457:974-5.
30. Cedar H, Bergman Y. Linking DNA methylation and histone modification: patterns and paradigms. *Nat Rev Genet* 2009;10:295-304.
31. Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet* 2007;8:253-62.
32. Lander ES, Linton LM, Birren B, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860-921.
33. Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291:1304-51.
34. Li YF, Langholz B, Salam MT, et al. Maternal and grand-maternal smoking patterns are associated with early childhood asthma. *Chest* 2005;127:1232-41.
35. Skinner MK, Manikkam M, Guerrero-Bosagna C. Epigenetic transgenerational actions of environmental factors in disease etiology. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21:214-22.
36. Gilliland FD, Berhane K, Li YF, et al. Effects of early onset asthma and in utero exposure to maternal smoking on childhood lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:917-24.
37. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Does environment mediate earlier onset of the persistent childhood asthma phenotype? *Pediatrics* 2004;113:345-50.
38. Mandhane PJ, Greene JM, Cowan JO, et al. Sex differences in factors associated with childhood- and adolescent-onset wheeze. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:45-54.

39. Janson PC, Winerdal ME, Winqvist O. At the crossroads of T helper lineage commitment-Epigenetics points the way. *Biochim Biophys Acta* 2009;1790:906-19.
40. White GP, Watt PM, Holt BJ, et al. Differential patterns of methylation of the IFN-gamma promoter at CpG and non-CpG sites underlie differences in IFN-gamma gene expression between human neonatal and adult CD. *J Immunol* 2002;168:2820-7.
41. Holloway JW, Yang IA, Holgate ST. Genetics of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 Suppl 2):S81-S94.
42. Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. *Nat Rev Immunol* 2008;8:169-82.
43. Conrad ML, Ferstl R, Teich R, et al. Maternal TLR signaling is required for prenatal asthma protection by the nonpathogenic microbe *Acinetobacter lwoffii* F78. *J Exp Med* 2009;206:2869-77.
44. Schabussova I, Hufnagl K, Tang ML, et al. Perinatal maternal administration of *Lactobacillus paracasei* NCC 2461 prevents allergic inflammation in a mouse model of birch pollen allergy. *PLoS One* 2012;7:e40271.
45. Brand S, Teich R, Dicke T, et al. Epigenetic regulation in murine offspring as a novel mechanism for transmaternal asthma protection induced by microbes. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:618-25.
46. Schaub B, Liu J, Hoppler S, et al. Maternal farm exposure modulates neonatal immune mechanisms through regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:774-82.
47. Breton CV, Byun HM, Wenten M, et al. Prenatal tobacco smoke exposure affects global and gene-specific DNA methylation. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:462-7.
48. Dowling O, Rochelson B, Way K, et al. Nicotine inhibits cytokine production by placenta cells via NFkappaB: potential role in pregnancy-induced hypertension. *Mol Med* 2007;13:576-83.
49. Rahman I, Adcock IM. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. *Eur Respir J* 2006;28:219-42.
50. Hollingsworth JW, Maruoka S, Boon K, et al. In utero supplementation with methyl donors enhances allergic airway disease in mice. *J Clin Invest* 2008;118:3462-9.
51. Haberg SE, London SJ, Stigum H, et al. Folic acid supplements in pregnancy and early childhood respiratory health. *Arch Dis Child* 2009;94:180-4.
52. Liu J, Ballaney M, Al-alem U, et al. Combined inhaled diesel exhaust particles and allergen exposure alter methylation of T helper genes and IgE production in vivo. *Toxicol Sci* 2008;102:76-81.

Afkortingen

ACSL3	acyl-CoA synthetase long-chain family member 3
APC	antigenpresenterende cellen
DC	dendritische cel
DNA	desoxyribonucleïnezuur
FOXP3	forkhead box 3
GATA3	GATA-binding protein 3
IFN-γ	interferon-γ
IL-4	interleukine-4
LPS	lipopolysacchariden
MHC	major histocompatibiliteitscomplex
mRNA	messenger ribonucleïnezuur
NF-κβ	nuclear factor-κβ
PAH	polycyclic aromatic hydrocarbons
PRR	pattern recognition receptor
RTE	recente thymusemigranten
Runx3	runt related transcription factor
STAT6	signal transducer and activator of transcription 6
TGFβ	transforming growth factor β
TLR	toll-like receptor
Treg-cellen	regulerende T-cellen
TSDR	Treg-specifieke differentieel gemethyleerde regio

53. Martino D, Prescott S. Epigenetics and prenatal influences on asthma and allergic airways disease. *Chest* 2011;139:640-7.
54. Corson L, Zhu H, Quan C, et al. Prenatal allergen and diesel exhaust exposure and their effects on allergy in adult offspring mice. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:7.
55. Oberlander TF, Weinberg J, Papsdorf M, et al. Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics* 2008;3:97-106.
56. Perera F, Tang WY, Herbstman J, et al. Relation of DNA methylation of 5'-CpG island of ACSL3 to transplacental exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and childhood asthma. *PLoS One* 2009;4:e4488.
57. Wright RJ. Epidemiology of stress and asthma: from constricting communities and fragile families to epigenetics. *Immunol Allergy Clin North Am* 2011;31:19-39.

Ontvangen 26 juli 2012, geaccepteerd 20 september 2012.