

Luchtweegepitheel is een integraal onderdeel van het afweersysteem

Airway epithelium is an integral part of the immune system

C.M. van Drunen¹

Samenvatting

Luchtweegepitheel is een integraal onderdeel van ons immuunsysteem. Het vormt niet alleen een passieve barrière, maar draagt ook actief bij aan de regulatie van onze afweer. Het kan reageren op factoren in onze omgeving en deze signalen vervolgens doorgeven aan immuuncompetente en structurele cellen in de lokale mucosa. Het epitheel verandert ook onder invloed van een ziektebeeld en expressieanalyse toont aan dat deze verschillen groot en stabiel zijn. In het geval van allergie lijkt het probleem op epitheelniveau veroorzaakt te worden doordat het epitheel de reactie op allergeenblootstelling niet kan stoppen. Met een scala aan KNO-ziektebeelden (allergie, chronische bijholteontstekingen en neuspoliepen) die alle een specifieke ontstekingsreactie hebben, liggen er interessante mogelijkheden om de rol van het epitheel bij de regulering van lokale immunoreacties nader in kaart te brengen.

(*Ned Tijdschr Allergie & Astma 2016;16:78-85*)

Summary

Airway epithelial cells are an integral part of our immune system. They are not only a passive barrier, but they also actively contribute to the regulation of local immune responses. The epithelium is able to respond to environmental factors and relaying these signals to local immune competent cells, as well as structural cells. Airway disease affects the expression profile of epithelial cells and data suggest that these intrinsic differences are substantial. In the case of allergy, these differences at the epithelial level can be best described as an inability to stop the response triggered by allergen. The multitude of ENT-related diseases (allergy, chronic rhinosinusitis and nasal polyposis), each with a defined inflammatory profile, offers a great prospect to study the potential contribution of airway epithelium to local immune regulation.

Inleiding

Er is de laatste jaren veel veranderd in onze inzichten betreffende de rol van luchtweegepitheel in de regulatie van lokale immune responsen.¹⁻⁴ Op een groot klinisch immunologie congres in Napels ruim tien jaar geleden, waren er vele presentaties over de allergische ontstekingsreactie. Al deze presentaties hadden een vergelijkbaar overzichtsplaatje (zie *Figuur 1 op pagina 79*), dat tussen de verschillende presentaties eigenlijk alleen verschilde in welk celtype of cytokine er centraal stond. Het was bijzonder om te zien hoe elke spreker vanuit zijn of haar eigen perspectief de allergische ontstekingsreactie kon

verklaren. Ook het epitheel kwam in deze overzichten voor, maar dan alleen als slachtoffer van inflammatoire cytokines en toxische afvalstoffen of als passieve barrière die ons slechts fysiek beschermt tegen de buitenwereld. Het is duidelijk dat een belangrijke reden waarom elke spreker de gehele ontstekingscascade vanuit het eigen perspectief kon verklaren veroorzaakt werd door het feit dat we met een netwerk van interacties te maken hebben. Interacties tussen verschillende celtypen aangestuurd door verschillende inflammatoire mediators. Alleen al vanuit dat perspectief zou het vreemd zijn als het epitheel geen actieve rol zou kunnen spelen.

¹Hoofd KNO onderzoekslaboratorium, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

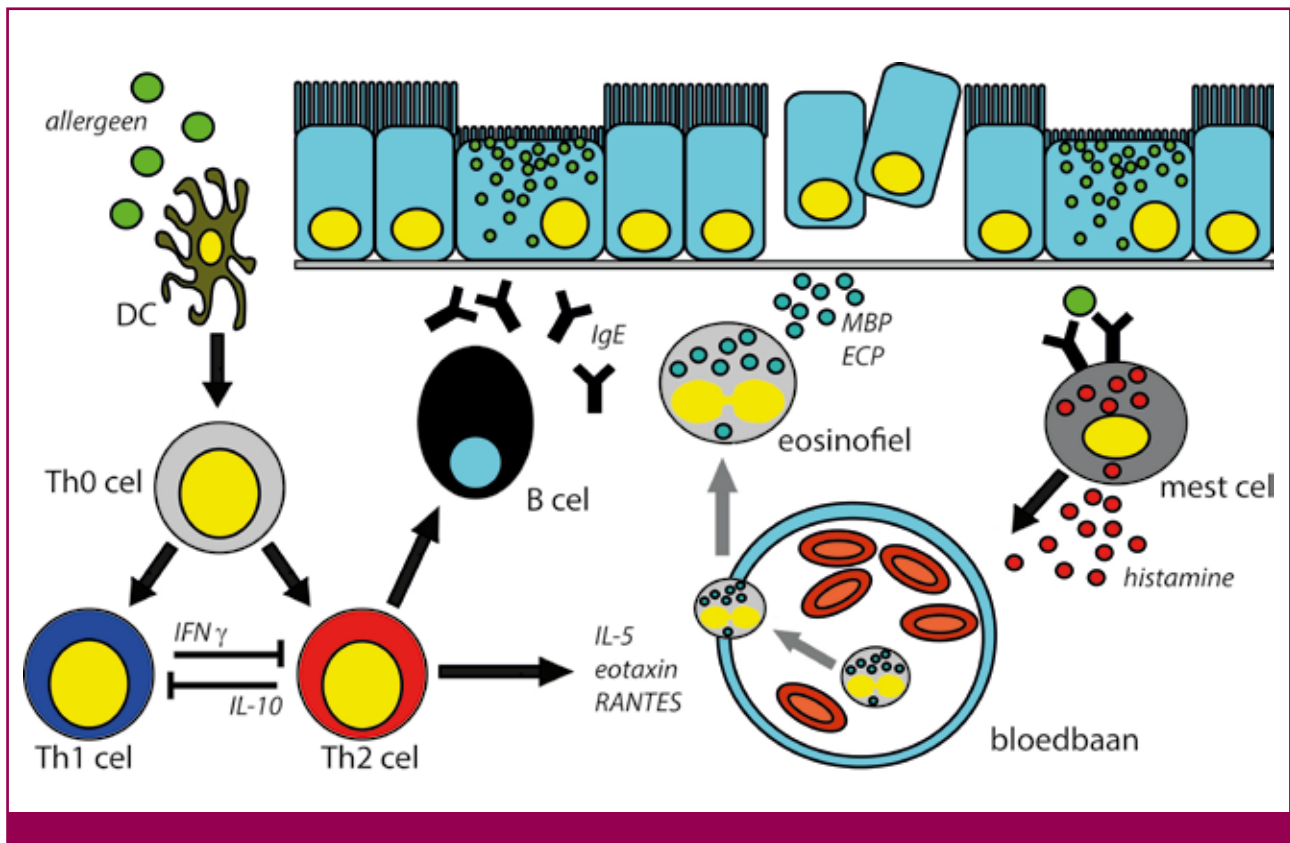
Correspondentieadres: dr. C.M. van Drunen, afdeling KNO, kamer L3-104-2, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, tel.: 020 5664721, e-mailadres: C.M.vanDrunen@amc.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: de afdeling KNO heeft recentelijk financiële ondersteuning ontvangen voor onderzoek en klinische studies vanuit de private (GSK, Allergopharma) en publieke (NWO, FWO, EU) sector.

Trefwoorden: allergie, astma, bijholteontstekingen, epitheel, immuunsysteem, kno, neuspoliepen, regulatie.

Keywords: allergy, asthma, chronic rhinosinusitis, ENT, epithelium, immune system, nasal polyps, regulation.

Ontvangen 1 april 2016; geaccepteerd 29 juni 2016.



Figuur 1. Overzicht van de allergische ontstekingsreactie anno 2002. Regulatorische T-cellen waren ontdekt, verguisd en raakten weer in zwang en de Th17/Th22-reacties moesten nog ontdekt worden. Elk cellype en mediator was de meest belangrijke component van het immuunsysteem, op het epitheel na, dat slechts slachtoffer was.

Onderzoek naar de rol van epitheel bij luchtwegziekten

In het KNO-gebied zijn de meest voorkomende ziektebeelden allergische rhinitis, chronische bijholteproblemen en neuspoliepen.⁵⁻⁷ Hoewel bij al deze ziektebeelden een ontstekingsreactie een belangrijke rol speelt, is het onderzoek naar een mogelijke rol van het epitheel bij allergische rhinitis eenvoudiger omdat bij dit ziektebeeld de trigger bekend is.⁸⁻¹¹ Een ander relevant aspect dat we niet over het hoofd mogen zien, is het feit dat de allergische ontstekingsreactie in principe een normale respons is en dus niet per definitie slecht. Deze machinerie is namelijk bedoeld om parasitaire infecties aan te pakken en niet om allergie te krijgen. Dit betekent dat bij patiënten met allergische rhinitis een bepaalde component van het immuunsysteem een verkeerde beslissing genomen heeft, zodat een onschadelijke stof zoals een graspol of huisstofmijtpoep per ongeluk wordt aangezien voor een ons bedreigende ziekteverwekker. Het is natuurlijk niet duidelijk wie of wat verantwoordelijk is voor deze foute beslissing en of in alle patiënten met allergische rhinitis dezelfde 'speler' de foute beslissing heeft genomen, maar het epitheel is

wel één van de eerste cellypen, dat in staat is om op de buitenwereld te reageren.

Het luchtwegepitheel van gezonde individuen en van allergiepatiënten kan op DNA-, RNA- of op eiwitniveau met elkaar vergeleken worden, methodes met elk duidelijke voor- en nadelen. Het bepalen van verschillen op DNA-niveau toont eerder verschillen aan die dichter bij de oorzaak van het ziektebeeld kunnen liggen, terwijl verschillen op RNA- en eiwitniveau ook de downstream consequenties van deze verschillen in kaart zal brengen. Wanneer bij verschillende allergische individuen niet één of een beperkt aantal genen direct verantwoordelijk is voor het ziektebeeld, zijn vaak grote patiëntengroepen nodig om deze verschillen op DNA-niveau boven water te krijgen, waarbij dan elk van de gevonden genen een beperkte bijdrage zal leveren aan deze verschillen. Daar een analyse op RNA- en eiwitniveau een afspiegeling c.q. samenvatting is van de verschillen op DNA-niveau, kan deze aanpak vaak met minder patiënten toe, afhankelijk van hoe groot de verschillen en de variantie in de expressie zijn. Gezien het gemak waarmee de expressie op RNA-niveau geautomatiseerd kan worden is een microarray een veel

gebruikte aanpak om complexe ziektebeelden in detail te analyseren.¹² Een belangrijk aspect is ook de ontwikkeling van analyse- en visualisatietechnieken die nodig zijn om zicht te krijgen op de vele gegevens die een microarray genereert. Daar waar vroeger alleen lange lijsten van statistisch significante genen werden gepubliceerd, gesorteerd op de mate van de verandering, is het nu mogelijk om ook naar de verbanden tussen de verschillende genen te kijken. Dit is zeer relevant aangezien de mate van de verandering van een gen niet altijd iets zegt over het belang van dat gen voor het ziekteproces. Sterker, we moeten er eerder aan denken hoe genen samenwerken in biologische processen of in signaleringspaden dan aan de rol van afzonderlijke genen. Dat betekent ook, dat wanneer veranderingen in een specifiek biologisch pad belangrijk zouden zijn voor een ziektebeeld, het goed zou kunnen, dat in verschillende individuen met hetzelfde ziektebeeld, verschillende genen van hetzelfde pad veranderd zijn.

De interactie van huisstofmijtallergeen met neusepitheel

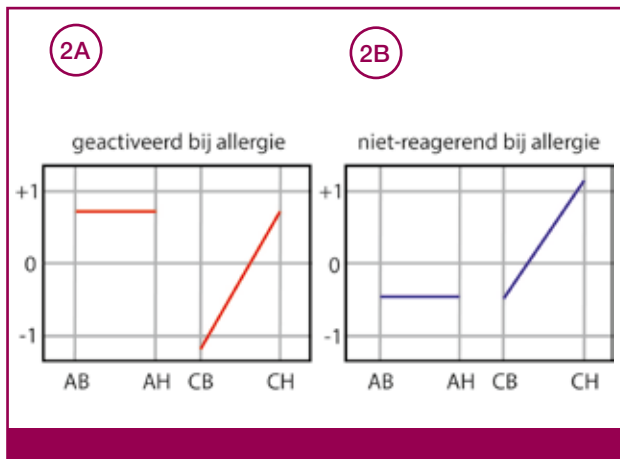
Vanuit een klinische perspectief wordt nu geen onderscheid meer gemaakt tussen allergiepatiënten op basis van het allergeen waar zij allergisch voor zijn, maar wordt er vooral gekeken naar de duur en ernst van de symptomen.⁵ Daar waar men vroeger sprak van 'perenniaal' of 'seizoengebonden' allergie (huisstofmijt/schimmel versus gras- en boompollen) spreekt de consensus nu over 'intermittent' of 'persistent' en over 'mild' of 'ernstig'. Natuurlijk staat in de kliniek de behandeling centraal en is deze verandering van de indeling goed te begrijpen. Vanuit een moleculair perspectief ligt het meer voor de hand om juist het allergeen waarvoor men allergisch is op de voorgrond te stellen. Dit omdat de aard van het eiwit waarvoor men allergisch is belangrijk is voor de moleculaire interactie met het epitheel en de daaruit voortvloeiende reactie.⁴ Aan de allergeenkant is er in het onderzoek naar de interactie met luchtwegepitheel de keuze tussen een recombinant eiwit of het complete mengsel van allergenen. Hoewel het recombinant eiwit het voordeel heeft dat men nauwkeurig de effecten van dat ene eiwit kan bepalen, worden wij in de dagelijkse praktijk blootgesteld aan complexe mengsels van allergenen. Dit maakt de keuze voor complexe mengsels relevanter voor de dagelijkse praktijk.

Wanneer neusepitheel van gezonde individuen en van patiënten met huisstofmijtallergie in vitro wordt blootgesteld aan huisstofmijtallergeen, zijn er twee belangrijke observaties.¹³⁻¹⁵ Het eerste dat in het oog springt

is dat gezond epitheel sterk op blootstelling reageert.¹⁵ In het totaal worden 228 genen beïnvloed, waarvan het grootste gedeelte van 206 genen na blootstelling hoger tot expressie komt. Deze sterke verandering is - in tegenstelling tot de klinische observatie dat gezonde individuen niet op allergeen reageren - op moleculair niveau echter prima te begrijpen. Daar waar klinische symptomen veroorzaakt worden door het cross-linken van IgE op mestcellen in het weefsel, kijken we hier hoe de eiwitten uit het huisstofmijtallergeenmengsel een reactie in het epitheel opwekken. Voor een gedeelte wordt dit veroorzaakt door de proteaseactiviteit van sommige van de componenten (Derp1, Derp3, Derp6 en Derp9) die in staat is om gespecialiseerde 'protease-activated receptors' (PAR) te activeren. Anderzijds kunnen ook suikergroepen van de zijketens van de allergenen herkend worden via lectine-achtige moleculen of kan Derp2 de signalering van lipopolysaccharide (LPS) via TLR4 stimuleren.⁴ Hoewel er dus in gezond epitheel een reactie optreedt, betekent dat niet dat er ook een allergische reactie geïnduceerd wordt. Sterker nog: we moeten waarschijnlijk aannemen dat de reactie in het epitheel er uiteindelijk toe leidt dat het immuunsysteem herkent dat de blootstelling ongevaarlijk is en er verder geen actie nodig is.

Het tweede dat opvalt is dat, ondanks dat ook het epitheel van patiënten met huisstofmijtallergie reageert op blootstelling aan het allergeen, dat in vergelijking met gezond epitheel er veel minder genen reageren.¹⁵ Nu veranderen er slechts 99 genen waarvan er 62 hoger tot expressie komen en de rest lager. Een belangrijke reden, dat er minder genen van expressie veranderen kunnen we zien in *Figuur 2A, pagina 81*. Hier zien we het expressiepatroon van een aantal genen in allergiepatiënten en in gezonde controles voor en na blootstelling aan het allergeen. Daarbij valt op dat deze genen in vitro voor blootstelling aan het allergeen in de allergische patiënt al hoog tot expressie komen, terwijl deze genen in gezonde individuen pas na blootstelling met het allergeen een grote toename laten zien.¹⁵ Deze groep van genen bevat prototypische allergiegenen zoals IL8 en NFkB.

Daar gezonde individuen en allergische patiënten in het dagelijkse leven onvermijdelijk met huisstofmijt in aanraking komen, lijkt het er op, dat het epitheel van een allergisch individu al in een geactiveerde status is. Dit betekent dat op epitheelniveau het probleem in allergische mensen gezocht moet worden in het uitzetten van de respons op allergeen en niet in het aanzetten van deze respons. In nog ongepubliceerde experimenten hebben wij laten zien, dat een soortgelijke situatie



Figuur 2. Twee typische patronen worden duidelijk wanneer het expressieniveau van epitheliale genen die in gezonde (C) of allergische (A) individuen verschillen, tussen voor (B) en na allergeenblootstelling (H) worden weergegeven door middel van 'K-mean clustering'. Paneel A toont het expressiepatroon van de 46 genen (waaronder IL8 en NFkB) die op baseline in allergische individuen (AB) al geactiveerd zijn en paneel B laat het expressiepatroon zien van de negen genen (waaronder EGR1 en DUSP1) die alleen in gezonde individuen door allergeen (CH) worden geactiveerd.

zich ook voordoet bij patiënten met graspollenallergie, die ruim buiten het pollenseizoen bestudeerd worden. Blijkbaar kan deze geactiveerde status langdurig in stand gehouden worden.

Een andere groep van genen laat een ander interessant patroon zien (zie *Figuur 2B*). Hier zijn een aantal genen, die voor blootstelling aan het allergeen niet verschillen tussen gezonde individuen en allergische patiënten, maar die na blootstelling alleen geactiveerd worden in gezonde individuen en niet in allergische patiënten. Een tweetal van deze genen (DUSP1 en EGR1) zijn in andere ontstekingsmodellen beschreven als belangrijke regulatoren, die in staat zijn om ontstekingsreacties te beïnvloeden.^{16,17} Mogelijk kan dus een gedeelte van de geactiveerde status in het allergische epitheel verklaard worden door het niet activeren van een negatieve feedback-lus. Inderdaad laten vervolgentoelagen zien, dat, wanneer DUSP1 en EGR1 door miRNA-technologie in gezonde epitheelcellen worden uitgeschakeld, de respons op blootstelling aan het allergeen veel heftiger verloopt en veel langer aanhoudt.¹⁸ Interessant genoeg wordt dan ook de reactie op een virusachtige stimulus (polyIC) in deze cellen veel sterker. Deze observatie in de cellijn met een inactief DUSP1- of EGR1-gen wordt ook gezien in primair neus- en longepitheel, waar de reactie op polyIC veel sterker is in allergische individuen dan in gezonde individuen.¹⁹

Overigens is dit niet de enige link tussen een virale en allergische respons in het epitheel. Het blijkt dat blootstelling aan het allergeen ook leidt tot een veranderde expressie van TLR3 (de receptor verantwoordelijk voor het herkennen van dubbelstreng virus RNA (polyIC) en één van de downstream signaleringseiwitten).¹³⁻¹⁵ Daarnaast blijken vele transcriptiefactoren en mediators op vergelijkbare wijze door allergeen en virus geactiveerd te worden.²⁰ Al deze observaties tezamen zijn mogelijk een deel van de mechanistische verklaring waarom virusinfecties kunnen leiden tot een allergische exacerbatie.

Gevolgen van een ziektebeeld op het expressieprofiel van luchtwegepitheel

De resultaten hierboven laten niet alleen zien dat het epitheel van gezonde en allergische individuen verschillend reageert op blootstelling aan allergeen, maar het is daarnaast ook opvallend dat men tevens voor blootstelling niveauverschillen kan zien. Als men zich realiseert dat na afname van het biopt of brush en de epitheelisolatie, deze cellen nog gedurende een tweetal weken worden opgegroeid, zijn er blijkbaar belangrijke intrinsieke verschillen tussen het epitheel van gezonde en allergische individuen. Het is nu duidelijk dat deze verschillen in stand gehouden worden door epigenetische mechanismen. Hierbij kan men denken aan stabiele veranderingen in het transcriptiepotentieel van genen door veranderingen op DNA-methyleringsniveau of aan een positieve autofeedback-loop, waarbij een geïnduceerde expressie van een inflammatoire mediator het epitheel in een geactiveerde staat houdt. Dit is dan ook een belangrijk positief aspect van het eerst in vitro groeien van het luchtwegepitheel. Wanneer men het epitheel direct na isolatie zou analyseren, zal het epitheel van allergische patiënten door de alom aanwezige inflammatie in het weefsel extra geactiveerd zijn ten opzichte van gezond epitheel en zullen intrinsieke verschillen als gevolg van het ziektebeeld mogelijk naar de achtergrond verdwijnen. Natuurlijk lijkt dit experimenteel model nog maar gedeeltelijk op de in vivo situatie. In een kweekfles zijn de epitheelcellen niet functioneel gedifferentieerd en mist het model zowel trilhaardragende epitheelcellen alsmede slijmproducerende gobletcellen, die normaliter in het slijmvlies aanwezig zijn. De ontwikkeling van een 'air-liquid interface'-kweekmodel, dat wel deze normale opbouw nabootst, is een belangrijke aanvulling op het onderzoeksrepertoire.

Dat het epitheel epigenetische veranderingen onder-

gaat bij een ziekte, zoals we nu bij allergie hebben gezien, stelt ons mogelijk ook in staat om de functie van epitheel in kaart te brengen, zonder dat er een specifieke stimulatie gebruikt hoeft te worden. In een studie waarbij het expressieprofiel van neus en longepitheel in afzonderlijke individuen zonder enige blootstelling met elkaar werd vergeleken, bleken er overeenkomsten en verschillen te zijn.²¹ Deze aanmerkelijke verschillen waren het grootst (1988 genen) tussen de neus en long van gezonde individuen. Deze verschillen werden kleiner in patiënten met allergische rhinitis (301 genen) en waren het kleinst in patiënten, die naast allergische rhinitis ook astma (40 genen) hadden. Deze observatie kunnen we op verschillende manieren zien in het licht van de 'united airway'-hypothese, daar blijktbaar het allergische ziektebeeld een effect op de luchtwegen als geheel heeft. Opvallend is dat in patiënten met allergische rhinitis ook het expressiepatroon in het epitheel van de long verandert en dat bij astma ook het neusepitheel verandert.²¹ Overigens blijkt ook hier dat de verschillen door het ziektebeeld functionele consequenties te hebben. De reactie op de virusachtige trigger poly(IC) is in allergische epitheel namelijk veel sterker dan in gezond epitheel.¹⁹ Dit is dus geheel overeenkomstig met de situatie in de epitheelcellijn, waar de negatieve regulatiegenen van de allergische respons DUSP1 en EGR1 zijn uitgeschakeld.¹⁸

De potentiële epigenetische veranderingen in epitheel, gedicteerd door een onderliggend ziektebeeld, kan ook gebruikt worden in situaties waar de ziekteverwekkende trigger niet altijd bekend is. In de KNO moeten wij daarbij vooral denken aan chronische bijholteproblemen (rhinosinusitis), neuspoliepen (polyposis) en niet-allergische rhinitis.^{5,7,22} In al deze gevallen is er een lokale ontstekingsreactie, waarbij mogelijk ook het epitheel betrokken is. Hoewel het epitheel natuurlijk niet noodzakelijk de veroorzaker van de problemen is, kunnen de verschillende aard van deze ziektebeelden mogelijk een imprint in het epitheel achterlaten, die mogelijk wel iets zegt over het onderliggend ziekteproces. Binnenkort hopen wij te kunnen rapporteren over de epigenetische verschillen in het epitheel bij deze verschillende ziektebeelden.

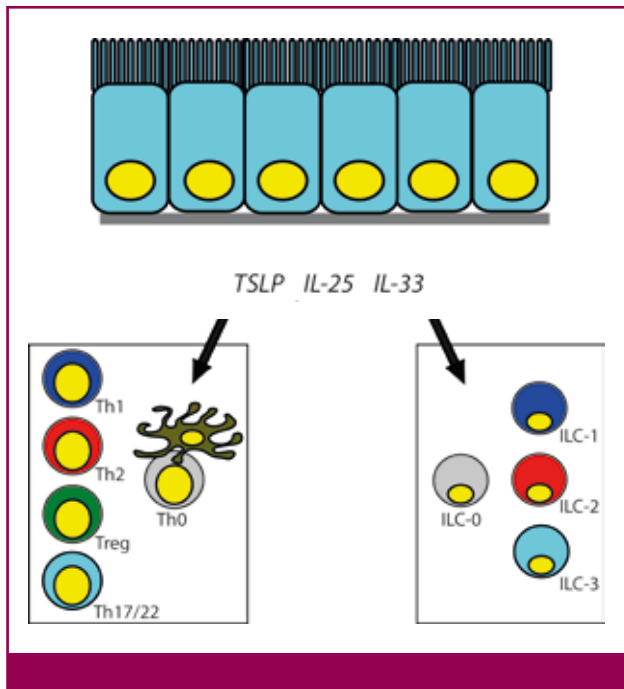
Vanuit een systeembioologisch oogpunt vormen de KNO-ziektebeelden een interessante combinatie.^{12,23} Er is een zekere mate van overeenkomst in de klachten die de patiënten ervaren, zodat van een patiënt met een verstopte neus of een loopneus het niet op voorhand duidelijk is of deze patiënt verkouden is, een allergie heeft, of bijholteproblemen heeft. Deze overeenkomsten in klachten, de verschillen in de uiteindelijke oor-

zaak van deze gedeelde klachten en de betrokkenheid van een lokale ontstekingsreactie, bieden een goede mogelijkheid om overeenkomsten en verschillen op genexpressieniveau bij de verschillende ziektebeelden te duiden. Een vergelijkbare aanpak maakt het dan ook mogelijk om potentiële endotypen in een ziektebeeld op te sporen of de mate van gevoeligheid voor therapie in kaart te brengen.²⁴ Op deze manier hoeft deze aanpak niet noodzakelijk een verklaring voor de verschillen op te leveren, maar kan het wel helpen om een differentiatie tussen patiënten mogelijk te maken of een verbeterde diagnose te geven.

Interactie tussen epitheel en het immuunsysteem

Het is nu duidelijk dat het epitheel meer is dan een passieve barrière of slechts een slachtoffer van de lokale ontstekingsreactie.¹⁻⁴ Het kan tevens actief reageren op omgevingsfactoren, hoewel het zeker ook beïnvloed wordt door het lokale milieu. De reactie van het epitheel heeft belangrijke consequenties voor het immuunsysteem. Dankzij epitheliale mediators worden immuuncompetente cellen gerekruteerd en geactiveerd in het lokale weefsel. Wanneer wij ons richten op de start van de immuunrespons is het meeste onderzoek gewijd aan de dendritische cel. In alle schema's vormen zij de brug tussen de 'innate' en de 'adaptive' immuunrespons dankzij hun mogelijkheid om potentiële gevaren te herkennen, op te nemen en te presenteren aan T-lymfocyten. Uiteindelijk leidt dit tot de productie van immunoglobulines, die helpen het potentiële gevaar in te tomen. Vele epitheliale mediators kunnen deze dendritische cellen beïnvloeden. Zo wordt recruitment naar het weefsel gestuurd door CCL20, kan TGFβ monocyten omvormen tot Langhans' cellen en spelen TSLP, IL33 en IL25 een belangrijke rol in het ontwikkelen van de voor allergie cruciale Th2-reactie. De interactie tussen epitheel en de dendritische cel wordt ook fraai geïllustreerd door experimenten met muizen, die laten zien, dat voor het goed functioneren van de Th2-reactie zowel dendritische cellen als TLR4 op epitheel noodzakelijk zijn.²⁵ Daar deze laatste receptor bacteriële celwandbestanddelen kan herkennen, zou deze relatie mede een rol kunnen spelen bij een mechanistische verklaring voor de hygiënehypothese, waarbij veranderingen in de mate waar wij aan potentiële pathogenen worden blootgesteld, een effect heeft op het ontwikkelen van allergie en andere immuunziekten.²⁶

De laatste jaren staat een nieuw ontdekt celtype volop in de belangstelling als een nieuwe link tussen de 'in-



Figuur 3. Overzicht van de voornaamste veranderingen in de ontstekingsreactie die anno 2016 aan de initiatiekant van de immuunreactie gevonden kunnen worden. Voor de aansturing van de Th2-reactie blijken de epitheliale factoren TSLP, IL25 en IL33 van het grootste belang, maar de grootste toevoeging is de ontdekking van een geheel nieuw celtype, de 'innate lymphoid cell' (ILC). Dit celtype lijkt op de normale T-lymfocyt, kent vergelijkbare subtypen, maar ontbeert de T-cel receptor en wordt daardoor tot de 'innate' respons gerekend. De belangrijkste taak lijkt het creëren van een correct T-helper subtype milieu in het lokale weefsel. Zo speelt de ILC-2 cel niet alleen een rol bij allergie, maar verklaart zijn aanwezigheid in neuspoliepen ook het lokale Th2-fenotype in afwezigheid van systemische allergie. Bijzonder is dat dezelfde epitheliale factoren die dendritische cellen helpen de Th2-subtype te vormen, direct op de ILC-0 werken met een vergelijkbare uitkomst (ILC-2).

nate' en de 'adaptive' immuunrespons (zie *Figuur 3*). Deze 'innate lymphoid cells' (ILCs) lijken op T-lymfocyten, maar ontberen de T-cel receptor.²⁷ Dezelfde epitheliale factoren, die zo belangrijk zijn voor de ontwikkeling en regulatie van dendritische cellen, zijn dat ook voor deze ILCs. Hoewel er door het ontbreken van de T-cel receptor er dus geen allergeen-specificiteit is, zorgen TSLP, IL33 en IL25 wel voor een Th2-fenotype in het lokale milieu. Naast deze Th2-achtige cellen (ILC2) zijn ook ILC1 beschreven, die een Th1-fenotype hebben en ILC3, die een Th17/Th22-fenotype hebben. Op die manier lijken deze cellen het lokale milieu te primen voor de uiteindelijke Th1-, Th2- of Th17/Th22-respons. Interessant is dan ook de door ons beschreven aanwezigheid van ILC2 in neuspoliepen.²⁸ Hoewel dit

ziektebeeld niet gerelateerd is aan allergie, was wel al langer bekend, dat het lokale milieu Th2-geskewd is.⁷ Er is niet alleen aan de start van een immuunrespons een rol weggelegd voor het epitheel, maar ook tijdens de effectorfase. Denk daarbij aan recruitment en activatie van eosinofielen, neutrofielen, macrofagen en mestcellen. Er is zelfs een rol voor het epitheel in de interactie met niet-immuuncompetente cellen. De belangrijkste daarvan is mogelijk de interactie met gladde spiercellen of (myo)fibroblasten in astma, waarbij de wederkerige activatie tussen deze beide celtypen een belangrijke rol speelt bij het lokale remodeleringsproces.²⁹

Epitheel: diagnose en behandeling

Wanneer we een stap terug zouden doen om te bezien welke bijdrage dit epitheelonderzoek zou kunnen leveren aan de alledaagse kliniek, dan springen er waarschijnlijk een tweetal zaken uit. Het eerste punt is algemeen. Naar mate wij meer weten van de regulatie van immuunreacties zullen er ook meer potentiële aangrijpingspunten voor behandeling worden gevonden.³⁰ De aansturing van de allergische reactie door het door het epitheel geproduceerde 'thymic stromal lymphopoietin' (TSLP) is daar al een voorbeeld van. Intraveneuze injecties met een monoclonaal antilichaam gericht tegen TSLP laten in een fase 1-studie een verlaagde reductie van de FEV1 zien na allergeenprovocatie in patiënten met milde astma, alsmede een verlaagde sputum- en bloed-eosinofilie. Het behandelen van het epitheel heeft een aantal potentiële voordelen: Gezien de locatie van epitheel zal het relatief eenvoudig zijn om de medicatie ter plekke te krijgen en gezien de rol van het epitheel in de initiatie en regulatie van een immuunreactie grijpt de behandeling relatief vroeg aan en zou ook preventie binnen handbereik kunnen komen. Een tweede punt waaraan het epitheelonderzoek een bijdrage zou kunnen leveren is in het stellen van een diagnose of bij het voorspellen van het succes van een behandeling. Zoals hierboven al eerder beschreven is er een interactie tussen het epitheel en de bij een ziektebeeld onderliggende ontstekingsreactie. Niet alleen dat het epitheel de ontstekingsreactie aanstuurt, maar vice versa wordt het epitheel ook door de ontstekingsreactie beïnvloed. Dit betekent dat het epitheel gebruikt kan worden om de status van het immuunsysteem vast te leggen. Omdat dit tussen verschillende ziektebeelden anders is, en mogelijk ook anders tussen de diverse patiënten, die al dan niet op een behandeling reageren, kan het epitheel dus ook gebruikt worden bij het stellen van een diagnose. Inderdaad hebben wij nu de eerste aanwijzingen gevonden dat wij op deze manier

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Epitheel is een actieve component van ons afweersysteem.
2. In tegenstelling tot wat in de kliniek gezien wordt, reageert gezond epitheel sterk op allergeenblootstelling.
3. Ziektebeelden veranderen het expressiepatroon in het epitheel en dit zou gebruikt kunnen worden bij het stellen van een diagnose.
4. Allergie op epitheelniveau is een probleem van het niet kunnen uitzetten van de response op allergeenblootstelling.
5. De reactie van het epitheel op virus en allergeen kent vele overeenkomsten.

mogelijk kunnen voorspellen welke patiënten al dan niet op immunotherapie zullen reageren. Verder, dat patiënten met een graspollenallergie verschillen van patiënten met een huisstofmijtallergie en dat ook patiënten met idiopathische niet-allergische rhinitis een afwijkend expressiepatroon in hun neusepitheel hebben.

Conclusie

De immuunrespons heeft er in het epitheel een speler bij gekregen en de recente ontdekking van de 'innate lymphoid cell' laat zien, dat mogelijk deze lijst misschien nog wel langer kan worden. Natuurlijk is geen van de spelers het meest belangrijk, maar heeft elk een unieke rol in het wankel evenwicht, dat wij met onze omgeving vormen. Paradoxaal genoeg lijkt het er op dat, om een ziektebeeld beter te begrijpen, we ook zullen moeten bestuderen waarom we meestal gezond blijven.

Acknowledgment

Dank aan I.L. van de Laar.

Referenties

1. Toppila-Salmi S, van Drunen CM, Fokkens WJ, et al. Molecular mechanisms of nasal epithelium in rhinitis and rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15:495.
2. Golebski K, Röschmann KI, Toppila-Salmi S, et al. The multifaceted role of allergen exposure to the local airway mucosa. *Allergy* 2013;68(2):152-60.
3. Van Tongeren J, Reinartz SM, Fokkens WJ, et al. Interactions between epithelial cells and dendritic cells in airway immune responses: lessons from allergic airway disease. *Allergy* 2008;63:1124-35.
4. Vroiling AB, Fokkens WJ, Van Drunen CM. How epithelial cells detect danger: aiding the immune response. *Allergy* 2008;63:1110-23.
5. Bousquet J, Schönemann HJ, Samolinski B, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol* 2012;30:1049-62.
6. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe - an underestimated disease. A GA2LEN study. *Allergy* 2011;66:1216-23.
7. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl* 2012;1-298.
8. Bachert C, Van Bruaene N, Toskala E, et al. Important research questions in allergy and related diseases: 3-chronic rhinosinusitis and nasal polyposis - a GA2LEN study. *Allergy* 2009;64:520-33.
9. Hox V, Maes T, Huvenne W, et al. A chest physician's guide to mechanisms of sinonasal disease. *Thorax* 2015;70:353-8.
10. Van Drunen CM, Mjösberg JM, Segboer CL, et al. Role of innate immunity in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis: progress and new avenues. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012;12:120-6.
11. Van Drunen CM, Reinartz S, Wigman J, et al. Inflammation in chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29:621-9.
12. Van Drunen CM, Vroiling AB, Rinia AB, et al. Considerations on the application of microarray analysis in rhinology. *Rhinology* 2008;46:259-66.
13. Vroiling AB, Jonker MJ, Breit TM, et al. Comparison of expression profiles induced by dust mite in airway epithelia reveals a common pathway. *Allergy* 2008;63:461-7.
14. Vroiling AB, Duinsbergen D, Fokkens WJ, et al. Allergen induced gene expression of airway epithelial cells shows a possible role for TNF-alpha. *Allergy* 2007;62:1310-9.
15. Vroiling AB, Jonker MJ, Luiten S, et al. Primary nasal epithelium exposed to house dust mite extract shows activated expression in allergic individuals. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008;38:293-9.
16. McMahon SB, Monroe JG. The role of early growth re-

- sponse gene 1 (*egr-1*) in regulation of the immune response. *J Leukoc Biol* 1996;60:159-66.
17. Wang X, Liu Y. Regulation of innate immune response by MAP kinase phosphatase-1. *Cell Signal* 2007;19:1372-82.
18. Golebski K, Van Egmond D, De Groot EJ, et al. *EGR-1 and DUSP-1 are important negative regulators of pro-allergic responses in airway epithelium. Mol Immunol* 2015;65:43-50.
19. Wagener AH, Zwinderman AH, Luiten S, et al. *dsRNA-induced changes in gene expression profiles of primary nasal and bronchial epithelial cells from patients with asthma, rhinitis and controls. Respir Res* 2014;15:9.
20. Golebski K, Luiten S, Van Egmond D, et al. *High degree of overlap between responses to a virus and to the house dust mite allergen in airway epithelial cells. PLoS One* 2014;9:e87768.
21. Wagener AH, Zwinderman AH, Luiten S, et al. *The impact of allergic rhinitis and asthma on human nasal and bronchial epithelial gene expression. PLoS One* 2013;8:e80257.
22. Bousquet J, Fokkens W, Burney P, et al. *Important research questions in allergy and related diseases: nonallergic rhinitis: a GA2LEN paper. Allergy* 2008;63:842-53.
23. Rinia AB, Kostamo K, Ebbens FA, et al. *Nasal polyposis: a cellular-based approach to answering questions. Allergy* 2007;62:348-58.
24. Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, et al. *Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. Eur Respir J* 2015;46:1308-21.
25. Hammad H, Chieppa M, Perros F, et al. *House dust mite allergen induces asthma via Toll-like receptor 4 triggering of airway structural cells. Nat Med* 2009;15:410-6.
26. Schuijs MJ, Willart MA, Vergote K, et al. *Farm dust and endotoxin protect against allergy through A20 induction in lung epithelial cells. Science* 2015;349:1106-10.
27. McKenzie AN, Spits H, Eberl G. *Innate lymphoid cells in inflammation and immunity. Immunity* 2014;41:366-74.
28. Mjösberg JM, Trifari S, Crellin NK, et al. *Human IL-25- and IL-33-responsive type 2 innate lymphoid cells are defined by expression of CRTH2 and CD161. Nat Immunol* 2011;12:1055-62.
29. Holgate ST, Davies DE, Puddicombe S, et al. *Mechanisms of airway epithelial damage: epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. Eur Respir J Suppl* 2003;44:24s-9s.
30. Boyman O, Kaegi C, Akdis M, et al. *EAACI IG Biologicals task force paper on the use of biologic agents in allergic disorders. Allergy* 2015;70:727-54.