Maastricht University

Immunotoxiciteit: een zintuig uit balans

Citation for published version (APA):

van Loveren, H. (2003). *Immunotoxiciteit: een zintuig uit balans*. Universiteit Maastricht. https://doi.org/10.26481/spe.20030626hl

Document status and date:
Published: 26/06/2003

DOI:
10.26481/spe.20030626hl

Document Version:
Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

• A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
• The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
• The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

Link to publication

General rights
Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

• Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
• You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
• You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the “Taverne” license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy
If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 18 Apr. 2024

IMMUNOTOXICITEIT
Een zintuig uit balans

Illustratie omslag: J. Hoekman
Druk: Datawyse | Universitaire Pers Maastricht

ISBN 90 5278 385 3
© Henk van Loveren, Maastricht, 2003

IMMUNOTOXICITEIT
Een zintuig uit balans

Rede
Uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt
van bijzonder hoogleraar Immunotoxicologie
aan de Faculteit der Gezondheidswetenschappen
van de Universiteit Maastricht
op donderdag 26 juni 2003.

Henk van Loveren

Mijnheer de Rector Magnificus
Zeer geachte dames en heren

HET IMMUUNSYSTEEM

Functie

Stelt U zich voor: een voetbalveld, maar dan zonder een sprietje onkruid. Zonder kevertjes, slakjes, wormpjes. Geen schimmels, geen bacteriën. Alleen de door u gewenste grassprieten. Hoe goed moet u wel kijken om in dat hele veld al die ongerechtigheden om te beginnen maar eens te zien, laat staan te verwijderen. En als het u al lukt, wat een moeite moet u dan doen om het ook zo te houden. Vergelijkt u dan eens een voetbalveld met de longen. Als u alle longblaasjes waaruit de long is opgebouwd zou uitspreiden heeft u het oppervlak van een voetbalveld. En die longen zijn wel steriel. Er groeien als het goed is geen bacteriën in of virussen, of schimmels, of parasieten.

Om dat zo te houden wordt er minutieus gekeken of die ongerechtigheden soms toch toegang willen krijgen. Dat gebeurt door een systeem dat heel goed een zintuig genoemd kan worden, omdat het voortdurend kijkt of het lichaam wordt bedreigd. Dat systeem is het afweersysteem, of immuunsysteem. Niet alleen de longen maar alle oppervlakten die met de buitenwereld in contact staan worden door dit systeem voortdurend in de gaten gehouden. Denkt u aan de huid. Denk aan openingen in het lichaam zoals ogen, neus, urogenitaalopeningen. Hoe dacht u dat u een blaasontsteking opliep. Denk ook aan het maag-darm kanaal. U neemt minimaal drie maal daags voeding tot u, en die voeding is zeker niet steriel en toch wordt u meestal niet ziek. Het maag-darm kanaal is overigens zelf ook helemaal niet steriel. Er zitten tal van microben in, maar die zijn juist heel belangrijk want ze helpen bij de afbraak van het voedsel. Die zogenaamde microflora in uw maag-darmkanaal is niet schadelijk voor u, maar het kan voorkomen dat U bij het innemen van voeding toch wel degelijk schadelijke broeders mee naar binnen krijgt. U heeft dan iets verkeerd gegeten en het immuunsysteem ziet dat feilloos.

Behalve dat het immuunsysteem ziet wat er naar binnen probeert te komen, zorgt het er ook voor dat die binnendringers worden opgeruimd.

Hoe doet het immuunsysteem dat? Een eerste reactie op binnendringers wordt gegeven door ontstekingscellen. De snelste zijn de zogenaamde neutrofiele granulocyten. Dit zijn witte bloedlichaampjes, die onder de microscoop gekarakteriseerd worden door een gelobde kern en specifieke kleureigenschappen. Ze gaan naar de plek des onheils toe en proberen de microben op te nemen en te doden.

Ook macrofagen kunnen dit, ook dat zijn witte bloedlichaampjes die in de bloedcirculatie voorkomen, maar ook in tal van weefsels als vaste cellen aanwezig zijn en die in staat zijn allerlei ongerechtigheden op te nemen en af te breken. Vandaar hun naam: macrofagen betekent 'grote eters'. Bij deze functies van ontstekingscellen komen ontstekingsmediatoren vrij, en worden zuurstof radicalen, hele giftige verschijningsvormen van zuurstof gevormd, die een rol spelen bij het opruimen van de indringers, maar daarbij ook kunnen leiden tot schade aan de eigen weefsels waarin de infectie plaatsvindt. Die neutrofielen en macrofagen kunnen worden gezien als de grove opruimers: is er iets aan de hand dan ruimen zij de bulk van de rommel op. Maar microben zijn slimmerds, ze kunnen zich vermenigvuldigen, soms zelfs binnen in die ontstekingscellen zelf, en die eerste reactie is daarom toch vaak niet voldoende om een infectie te stoppen. Die ontstekingscellen worden dan geholpen door het zogenaamde specifieke immuunsysteem.

Het specifieke immuunsysteem wordt gevormd door lymfocyten. Bepaalde lymfocyten, B lymfocyten, maken antilichamen. Dat zijn eiwitten die een uiteinde hebben, waarmee ze hele specifieke structuurtjes op de membraan van een pathogeen kunnen herkennen. Die structuurtjes worden antigenen genoemd, en als een antilichaam zo'n antigeen op een microbe ontdekt, kan hij deze neutraliseren. Een bepaald antilichaam is in staat is om alleen maar eén specifiek antigen op een bepaald pathogeen te herkennen. Maar de verscheidenheid aan antigenen is bijzonder groot. Was u onder de indruk van het verhaal over het voetbalveld, zeker zo indrukwekkend is het vermogen van het immuunsysteem om heel veel verschillende antigenen te herkennen. Waar het oog, toch een zeer scherp zintuig, donker en licht, alsmede de drie primaire kleuren rood, geel, en blauw kan herkennen, kan het immuunsysteem honderdduizenden verschillende antigenen onderscheiden. Antilichamen worden geproduceerd door het aflezen van een stukje genoom dat zich bevindt in de celkern van

de lymfocyt. Echter, indien men berekent hoeveel DNA nodig zou zijn om te coderen voor al die verschillende antilichamen met al die verschillende specificiteiten, dan blijkt dat het hele genoom in de B lymfocyt bij lange na niet groot genoeg is. Daartoe beschikt het immuunsysteem dan over een zeer ingenieus mechanisme, waarbij in voorloper lymfocyten voorloper DNA in stukken wordt geknipt, terwijl verschillende delen dan weer opnieuw in elkaar worden gezet tot DNA dat voor de productie van antilichamen verantwoordelijk is. Die recombinatie is een at random proces: in elke lymfocyt komt een andere DNA configuratie terecht. Zo ontstaat een enorme diversiteit aan verschillende specificiteiten: alles wat herkend kan worden wordt ook herkend. Daarbij is dan ook tegelijkertijd sprake van een mogelijk probleem: antilichamen die antigenen op ziekteverwekkende microben herkennen zijn zeer gewenst, maar zodra ook lichaamseigen eiwitten worden herkend is Leiden in last. En hetzelfde geldt voor Maastricht en Bilthoven. Er moet dus een systeem bestaan om die ongewenste specificiteiten niet tot ontwikkeling te laten komen. Daarover straks meer.

Behalve B cellen, bestaat er een andere groep van lymfocyten, de zogenaamde T lymfocyten. Deze cellen maken geen antilichamen, maar hebben op hun membraan antigeen-herkennende receptoren. Ook voor T cellen geldt dat er een enorme diversiteit aan specificiteiten bestaat, die net als bij die B cellen door een proces van genherrangschikking tot stand komt. Die T cellen hebben verschillende functies. Een heel belangrijke is dat cellen waarop antigenen tot expressie komen, bijvoorbeeld cellen die zijn geïnfecteerd met een virus, door T cellen kunnen worden herkend en geëlimineerd, doordat er letterlijk een gaatje in wordt geprikt. Ook kunnen T lymfocyten allerlei producten afgeven, zogenaamde interleukinen, waarmee ze andere cellen, zoals bijvoorbeeld de eerder genoemde macrofagen, verder in hun activiteit stimuleren, waarbij de afweerfunctie wordt ondersteund. Verder kunnen T cellen B cellen stimuleren in hun activiteit antilichamen te produceren. Zonder deze hulp worden de meeste antilichamen niet eens gevormd.

Ook voor T cellen geldt dat bij de ontwikkeling van de diversiteit in specificiteiten mogelijk T cellen zouden kunnen worden aangelegd, die lichaamseigen structuren zouden kunnen herkennen. Als eerder aangegeven beschikt het immuunsysteem over een mechanisme waarmee die on-

gewenste specificiteiten worden uitgeschakeld. Dat gebeurt in de thymus, vandaar ook de naam T cellen. Voorlopercellen, afkomstig uit het beenmerg, bereiken de thymus via de cortex. In de cortex interageren ze met epitheliale cellen, tijdens welke interactie die voorlopercellen differentiëren. Er worden verschillende belangrijke receptoren op die cellen gezet en ook het proces van genherrangschikking vindt dan plaats. Cellen die een ongewenste specificiteit tot expressie brengen worden door die interactie herkend, ze redden het niet en gaan dood. Cellen die een gewenste specificiteiten tot expressie brengen, en die we dus voor afweer nodig zouden kunnen hebben gaan door, verlaten uiteindelijk de thymus, en komen in de circulatie terecht.

Van de verschillende lymfocyten met hun eigen specificiteiten zijn doorgaans slechts weinig exemplaren aanwezig. Pas indien nodig, wat blijkt als zo'n cel herkent dat er een antigeen in de buurt is en er dus actie is vereist, wordt hun aantal aanzienlijk verhoogd doordat ze gaan delen. Is er een infectie geweest dan neemt hun aantal doorgaans ook weer af, maar vooral cellen met een hoge affiniteit voor het betreffende antigeen blijven over, waardoor bij een nieuwe infectie heel snel gereageerd kan worden. Van dit mechanisme wordt gebruik gemaakt bij het vaccineren.

Balans

Er is sprake van een balans in immuunresponsen, die is gebaseerd op verschillende T lymfocyten. Daarbij is enerzijds Interferon-γ van belang, dat met name wordt geproduceerd door zogenaamde Th1 lymfocyten en IL-4 en –10, die worden geproduceerd door Th-2 lymfocyten. Th1 lymfocyten stimuleren met name cellulaire immuunresponsen (zoals cytotoxische T cellen en macrofagen), terwijl Th2 lymfocyten met name humorale immuunresponsen van het type IgE stimuleren. Die Th1 en Th2 lymfocyten beïnvloeden elkaars activiteit, hetgeen resulteert in een balans. Verstoring van de balans kan leiden tot ongewenste reacties. Bijvoorbeeld een toegenomen Th2 activiteit gepaard gaand met een afgenomen Th1 activiteit kan leiden tot een toegenomen IgE productie, gepaard gaand met respiratoire allergie, ten koste van weerstand die gebaseerd is op cellulaire immuniteit.

Ontsteking is een belangrijke component in afweer tegen infectieuze agentia en tumoren. Ontstekingscellen die naar een infectie of tumor-

haard worden aangetrokken en daar worden gestimuleerd brengen schade toe aan die pathogenen of tumorcellen. Het specifieke immuunsysteem is van belang bij het rekruteren en stimuleren van nog meer ontstekingscellen. Tevens reguleert het specifieke immuunsysteem de ontstekingsrespons zo, dat zodra het infectieuze agens is verdwenen de ontsteking stopt.

De keerzijde van ontsteking is dat ook schade aan de omringende weefsels zelf wordt toebracht. Dit is vooral een probleem wanneer het ontstekingsproces ontspoort en een chronisch karakter krijgt. Een klassiek voorbeeld is tuberculose, waarbij de tuberkelbacteriën in staat zijn zich in de ontstekingscellen te handhaven, en als gevolg van een doorgaande en "gefrustreerde" ontstekingsrespons granuloomvorming in de longen optreedt. Ook kan het zijn dat het schadelijke agens reeds is verdwenen, maar de ontsteking door gaat. Bij atherosclerose treedt plaquevorming op in bloedvaten. Hieraan ligt een ontstekingsproces ten grondslag geïnitieerd door oxidatieve schade, depositie van geoxideerde lipiden, en wellicht ook als gevolg van infectieuze agentia (Chlamydia). Tijdens dit proces treden immuunresponsen op, wellicht gedeeltelijk gericht tegen de infectie, maar gaandeweg ook tegen andere componenten in de bloedvaten, en als zodanig is atherosclerose dan ook deels op te vatten als een auto-immuunziekte. Indien atherosclerose als een auto-immuunziekte wordt gezien lijdt uiteindelijk iedereen in min of meerdere mate aan de nadelige gevolgen van autoimmuniteit, voor sommigen met een fatale afloop. Bij allergisch astma is sprake van een respons op een allergeen (bv huisstofmijt) waarbij een ontsteking optreedt gekenmerkt door eosinofiele granulocyten. Deze laatste cellen zijn zeer potente ontstekingscellen, terwijl de allergenen zelf eigenlijk niet zo schadelijk zijn. Omdat huisstofmijt overal voorkomt, krijgt het ontstekingsproces een chronisch karakter.

Behoudens schade toegebracht door pathogenen kunnen ook andere agentia, zoals chemische stoffen of straling, aanleiding geven tot schade, zoals oxidatieve schade leidend tot veranderingen in eiwitten of DNA. Ook die weefselschade wordt doorgaans opgeruimd waarbij ontstekingscellen en daarmee het immuunsysteem betrokken zijn.

IMMUNOTOXICITEIT

Immuunsuppressie

Bij immunotoxiciteit, en dat is het gebied waarop de leerstoel zich begeeft, is sprake van beïnvloeding van het immuunsysteem door chemische of fysische factoren. Eén vorm van immunotoxiciteit is die waarbij verbindingen verschillende componenten van het immuunsysteem beschadigen. Het "zintuig immuunsysteem" ziet het allemaal niet meer zo scherp. Als voorbeeld kan dienen een verbinding waar erg veel aan is onderzocht, namelijk tributyltinoxide (1), heel bekend door het gebruik als antifowling in scheepsverven. Deze stof belemmert celdeling van lymfocyten waardoor ze in hun functie worden belemmerd.

Een ander voorbeeld wordt gevormd door een groep van verbindingen waarvan dioxine en ook PCB's deel uitmaken, u weet wel, een verontreinigend bestanddeel dat soms na gesjoemel in verhoogde concentraties in de voeding is aangetroffen. Deze stoffen hechten aan de zogenaamde Aryl hydrocarbon receptor, die op veel verschillende cellen aanwezig is. Een hoge dichtheid van die receptoren zit op epitheelcellen in de thymus, en als gevolg daarvan wordt de differentiatie van rijpe T cellen verstoord. Na blootstelling aan dergelijke verbindingen vindt dan ook een verminderde immuunrespons plaats (2).

Door Rik de Swart en Peter Ross in het RIVM (3, 4) is aannemelijk gemaakt dat in de via de voeding aan PCB's blootgestelde zeehonden populatie in de Waddenzee een verminderde weerstand tegen het zeehondenvirus mede ten grondslag lag aan de epidemie in de 80er jaren, die een belangrijk deel van de toenmalige populatie heeft uitgeroeid. Ook in de mens werden effecten van PCB's gevonden: verhoogde achtergrondblootstelling in kleine kinderen was geassocieerd met een toegenomen incidentie van middenoorinfecties zoals aangetoond door Nienke Weisgals-Kuperus uit Rotterdam (5).

Nog een heel ander voorbeeld is niet een chemische verbinding maar straling: gewoon: ultraviolette straling in zonlicht. Bestraling van de huid leidt tot DNA schade onder andere in cellen in de huid die doorgaans antigeen kunnen presenteren aan lymfocyten, en deze schade leidt tot verminderde immuunresponsen. Ook deze zogenaamde "directe" toxiciteit voor het immuunsysteem kan leiden tot verminderde weerstand tegen

infecties en tumoren, zoals gevonden door onder andere Wim Goettsch en Johan Garssen in het RIVM (6). Bekend is de koortslip, een virusinfectie die wordt gestimuleerd door ultraviolette straling. In een studie uitgevoerd door Fabian Termorshuizen en Alet Wijga (7) bleek dat bij éénjarige kinderen, waarbij zonverbranding had plaatsgevonden een toegenomen incidentie aan middenoorinfectie te zien was. Ik heb zelf een kleintje van nu 2 jaar, en ik vind het onbegrijpelijk dat ouders zo'n kleintje zo lang in de zon laten dat zonnebrand optreedt, maar het komt kennelijk voor.

Ik heb aangegeven dat het immuunsysteem een intensief regelmechanisme kent, waarbij verschillende componenten van het immuunsysteem elkaar in evenwicht houden. Soms leidt interactie tussen exogene factoren en het immuunsysteem tot een afname in de functie van verschillende onderdelen. Vaak is het echter zo dat door directe toxiciteit balansen worden ontregeld waardoor andere onderdelen juist excessief gaan functioneren. Het zintuig uit balans. In de literatuur is beschreven dat deeltjesvormige luchtverontreiniging kan leiden tot een verminderde weerstand tegen respiratoire infecties, wellicht door een afname in Th1-afhankelijke immuunresponsen, terwijl respiratoire allergie juist kan worden gestimuleerd, zoals onder andere gevonden door Peter Steerenberg in het RIVM en Maaike van Zijverden, samen met Raymond Pieters van IRAS in Utrecht (8, 9). Zij vonden meer IgE indien dieren aan een allergeen in aanwezigheid van dieseldeeltjes werden blootgesteld, in vergelijking tot dieren die alleen allergeen zagen. De toegenomen mortaliteit na een periode met verhoogde luchtverontreiniging zou voor een deel terug te voeren kunnen zijn op de interactie met respiratoire immunologische processen. Ik kan me voorstellen dat bij de besluitvorming betreffende de ondertunneling van de A2 rekening wordt gehouden met deze informatie.

Sensibilisatie

Naast directe toxiciteit voor het immuunsysteem kan ook sprake zijn van indirecte immunotoxiciteit. Sommige verbindingen kunnen specifiek worden herkend door het immuunsysteem, en er treedt dan een specifieke immuunrespons tegen die stof op, die in feite een normale respons is. Echter, omdat immuunresponsen gepaard gaan met schade aan het eigen weefsel, en omdat bij hernieuwd contact met de verbinding de responsen

plaats kunnen vinden bij lagere concentraties, kan de schadelijkheid van de immuunrespons de eventuele directe schadelijkheid van de verbinding verre overtreffen. Ook dan dus geen gebalanceerde respons. In dat geval is sprake van chemisch-geïnduceerde overgevoeligheid of allergie. Daarbij kan het gaan om verbindingen met een laag molecuulgewicht die doorgaans, maar niet altijd, huidsensibilisatie induceren. Verbindingen met een hoger molecuul gewicht, proteïnen, induceren doorgaans (maar ook niet uitsluitend) humorale, IgE afhankelijke immuunresponsen.

Naast huidallergie en respiratoire allergie als schadelijke, en derhalve immunotoxische, effecten van verbindingen is een specifieke vorm van allergie nog voedselallergie. Voedselallergie onderscheidt zich van voedselintolerantie, omdat het bij voedselallergie gaat om immunologisch specifieke responsen (vaak IgE responsen) tegen specifieke allergenen, meestal eiwitten. Voedselallergie kan worden veroorzaakt door proteïnen die kunnen voorkomen in de voeding. Vrijwel ieder lichaamsvreemd eiwit kan immuunresponsen opwekken. Doorgaans ontwikkelt deze immuunrespons zich niet tot een allergische respons. Echter, onder bepaalde omstandigheden ontstaat toch voedselallergie. De omstandigheden kunnen te maken hebben met het eiwit zelf; sommige eiwitten zijn meer in staat tot het induceren van voedselallergie dan andere.

De prevalentie van voedselallergie is 2 tot 3 procent, bij kinderen iets hoger, ongeveer 6 procent. Doorgaans zijn de verschijnselen niet ernstig, maar in sommige gevallen kunnen de reacties zo hevig zijn dat men in een shock raakt en overlijdt.

De beste bescherming tegen voedselallergie is voedsel waarin de voor jou allergene componenten zitten te mijden, maar dat is heel erg lastig: zoek maar eens uit in welk voedsel pinda's worden gebruikt, wat je dan dus niet moet eten. U zult versteld staan. Toch is het probleem van voedselallergie niet zo heel groot; in die zin dat we de belangrijkste voedselallergenen wel kennen: pinda's, ei, melk, schaaldieren, amandelen, paranoten. Voor het voorspellen of bepaalde voedingsbestanddelen allergeen zullen zijn bestaan er eigenlijk geen goede methoden. Dat is wel een probleem, met name voor nieuwe voedingsmiddelen waarbij door middel van gentechnologieën, nieuwe eiwitten in voedingsgewassen worden gebracht. De Starlink affaire, waarbij een eiwit in voedingsmaïs werd ingebracht dat afkomstig was van een schimmel en dat maïs een verhoogde weerstand

gaf, waardoor bestrijdingsmiddelen minder nodig waren, kan dienen als een voorbeeld. Hoewel niet aangetoond bestond er angst voor inductie van voedselallergie, en toen deze transgene maïs in de menselijke voedselketen terecht kwam is het van de markt gehaald.

Verwacht kan worden dat behalve de aard van de eiwitten zelf ook condities in de voeding een rol spelen bij het ontwikkelen van voedselallergie. Daarbij valt te denken aan de matrix waarin de eiwitten zich bevinden. Pinda's en pindakaas zijn niet hetzelfde. Ook is het denkbaar dat immunomodulerende componenten in de voeding, of immunotoxische contaminanten, de ontwikkeling van immuunresponsen tegen potentieel allergene eiwitten kunnen beïnvloeden. Tenslotte moet worden genoemd dat individuen heel verschillend op voedselallergenen kunnen reageren: ikzelf kan zonder bezwaar de pinda te lijf maar dat geldt niet voor iedereen. Om meer inzicht in risicofactoren voor voedselallergie te verkrijgen wordt in opdracht van de Keuringsdienst van Waren van de Voedsel en Waren Autoriteit een AIO project opgestart.

Niet door iedereen wordt overigens chemisch-geïnduceerde allergie tot het gebied van de toxicologie gerekend. Dan wordt doorgaans toxiciteit als een beperkt begrip opgevat, als een niet specifiek insult uiteindelijk leidend tot celdood, terwijl de schadelijke gevolgen van immuunresponsen op een verbinding tot het gebied van de allergologie of immunologie worden gerekend. Soms heb ik daarbij het gevoel dat andere dan wetenschappelijke argumenten, misschien wel belangen, bepalend zijn voor de positie die wordt betrokken. In mijn beleving is ieder schadelijk effect van een lichaamsvreemde verbinding te beschouwen als toxiciteit, en reken ik chemisch-geïnduceerde allergie dan ook tot aandachtspunt voor mijn leerstoel. Ik heb er geen enkel bezwaar tegen dat anderen genoemde fenomenen ook tot de allergologie of immunologie wensen te rekenen, voor mij ondersteunt dat alleen maar de noodzaak om vanuit de verschillende disciplines, en dan liefst gezamenlijk, tegen deze materie aan te kijken.

Autoimmuniteit

Een derde vorm van immunotoxiciteit is chemisch-geïnduceerde autoimmuniteit. Indien lichaamseigen componenten zo door verbindingen worden veranderd dat het immuunsysteem ze ziet als lichaamsvreemd kan autoimmuniteit ontstaan. Dit fenomeen treedt onder andere op na be-

handeling met sommige geneesmiddelen. Ontwikkeling van immuunresponsen tegen exogene agentia kan ook tot gevolg hebben dat lichaamseigen componenten herkend gaan worden; iets dergelijks kan plaatsvinden indien dat lichaamsvreemde product en de lichaamseigen component een antigene overeenkomst vertonen. Dit is vooral bekend van bacteriële producten. Mogelijkerwijs kan ook een effect op het niveau van selectie van specificiteiten van lymfocyten, zoals dit in de thymus optreedt, tot autoimmuniteit leiden. In experimentele modellen met het geneesmiddel cyclosporine, dat een effect op de architectuur van de thymus kan hebben, is dit wel aangetoond.

Behalve nadelige effecten kunnen verbindingen ook positieve effecten op het immuunsysteem hebben. Voorbeelden zijn onder andere visolievetzuren en vitaminen. Bij ontstekingsreacties is radicaalvorming door ontstekingscellen van belang. Zij spelen een rol bij het termineren van pathogenen, maar leveren tevens schade aan de omringende weefsels op. Vitamine E vangt radicalen weg, hetgeen derhalve ontstekingsremmmend werkt. Dat is een positief effect. Tegelijkertijd is het voorstelbaar dat ook de gewenste werking van de ontsteking teniet gedaan kan worden. Eén en ander impliceert dat er een kritische dosis voor Vitamine E moet bestaan: er is immers een zeker niveau van radicalen nodig om de pathogenen te doden, en teveel Vitamine E zou het gewenste ontstekingseffect kunnen belemmeren. Er is met andere woorden sprake van een fijne balans.

Van toevoeging van probiotica (bepaalde bacteriën zoals de Lactobacillus) aan voedingsproducten (u kent wellicht allemaal de bekertjes van Yacult) wordt geclaimd dat deze gezondheid zouden bevorderen door stimulatie van het immuunsysteem ten aanzien van weerstand tegen infecties en onderdrukking van allergie. Ook voor bewust nagestreefde beïnvloeding van het immuunsysteem geldt dat men zich moet realiseren dat het immuunsysteem balansen kent, en dat onderdrukking van allergie en stimulatie van weerstand wel eens negatieve effecten zou kunnen hebben, zoals bevordering van autoimmuniteit. Studies met hexachloorbenzeen in de rat ondersteunen dat: stimulatie van immuunresponsen kunnen eenvoudig worden aangetoond in het proefdiermodel, maar even eenvoudig kan worden aangetoond dat HCB dosis-gerelateerd paralyse als gevolg van allergische encephalomyelitis, een model voor de auto-immuunziekte multipele sclerose in de mens, in ernstige mate kan bevorderen (10).

Mijn persoonlijke voorkeur voor een voedingspakket is dan ook: gebruik een gevarieerd menu. De welbekende schijf van vijf, of moderner: de voedingspyramide. Voldoende groenten en fruit, waardoor voldoende vitaminen. Voldoende vis. Niet al te veel rood vlees, verzadigd vet. Ook niet al te veel bestrijdingsmiddelen. En hoedt U voor al te veel pillen en poeiers: uw zoveelste zintuig, het immuunsysteem, kan uit balans.

Vaststellen van immunotoxiciteit: immuunsuppressie

Het onderzoek naar histologische veranderingen in de thymus, milt of lymfklier als gevolg van blootstelling aan toxische verbindingen, zoals bijvoorbeeld na blootstelling aan PCB's, die een duidelijke afname van thymocyten in de thymus induceren, of hexachloorbenzeen, dat juist een duidelijk toename van het aantal lymfocyten in de marginale zone in de milt induceert, is een startpunt voor de ontwikkeling van de immunotoxicologie geweest. Sjef Vos, nog altijd actief, heeft al in de jaren zeventig daarmee de basis voor de immunotoxicologie gelegd. Mede op grond van dat vroege werk zijn richtlijnen voor veiligheidsonderzoek aan milieuverontreinigende verbindingen en geneesmiddelen zo aangepast dat ook het immuunsysteem als potentieel doelwitorgaan voor toxiciteit wordt geëvalueerd.

Histopathologie is een semi-kwantitatieve analysevorm, en is als screening voor immunotoxiciteit zeer waardevol. Echter, in de internationale immunotoxicologische gemeenschap bestaat consensus dat de meest adequate manier om het functioneren van het immuunsysteem na blootstelling aan toxische verbindingen te onderzoeken is het testen van de functie van het immuunsysteem, bijvoorbeeld het immuniseren van dieren met een T-cel afhankelijk antigeen, om vervolgens naar de antilichaamrespons te kijken. De rationale is dat bij deze respons de belangrijkste aspecten van het immuunsysteem aan bod komen, en schade aan het immuunsysteem derhalve goed kan worden opgepikt. Het is moeilijk te verteren dat er, met name in sommige kringen van de chemische en farmaceutische industrie, veel weerstand bestaat tegen het opnemen van een dergelijke functionele parameter in het veiligheidsonderzoek. De veel gehoorde argumentatie daarbij is dat gegevens die met dergelijk onderzoek worden gegenereerd niet altijd goed te interpreteren zouden zijn. Bijvoorbeeld: wanneer is een afname in een antilichaamrespons een nadelig effect? En

hoe kan een effect in het proefdier worden vertaald naar mogelijke effecten in de mens? En ik kan begrijpen dat, waar grote financiële belangen op het spel staan, angst bestaat dat de toelating van bepaalde verbindingen op de markt wordt belemmerd door bepaalde bevindingen waarvan de relevantie voor de mens niet eenduidig vast staat. Tegelijkertijd ben ik ook altijd verbaasd over het gemak waarmee de conclusie dan getrokken wordt om functionele testen dan maar niet op te nemen. Sinds wanneer weten we meer als we minder weten? Mijn inzet is dat meer weten meer weten is, en dat het de uitdaging is de bevindingen juist en gebalanceerd te interpreteren. Zoals twee letters die ontbreken in de titel van de uitnodiging voor een oratie die uitnodiging niet uit balans brengen, zo is evenmin ieder marginaal effectje op het immuunsysteem een groot probleem; niet ieder effectje hoeft het op de markt brengen van een verbinding te belemmeren. Maar als er een effect wordt gevonden is het wel zaak alert te zijn bij het gebruik van het betreffende product, juist op dit gebied van immunotoxiciteit.

Belangrijk hulpmiddelen bij het vaststellen van de relevantie van immunotoxiciteit zijn ziektemodellen in het proefdier. In dat type onderzoek worden dieren na blootstelling aan de te onderzoeken verbinding geïnfecteerd met een infectieus agens, en wordt vervolgens het verloop van de infectie in kaart gebracht.

Als voorbeeld kan dienen een experiment uitgevoerd met de al eerder genoemde verbinding TBTO, en de weerstand tegen de infectie met een parasiet Trichinella spiralis (1). Uit dat experiment blijkt dat TBTO een vermindering van weerstand oplevert, blijkend uit een toegenomen aantal larven na infectie. Een klinisch heel relevant effect derhalve, althans voor de rat die hier als proefdier is gebruikt. Relevantie van in proefdieronderzoek gevonden immunotoxiciteit kan wellicht het allerbest worden vastgesteld in de mens zelf, maar blootstelling van de mens aan de betreffende stof is één ding, het opzettelijk infecteren is een ander. Op grond van het idee dat het functioneren van het immuunsysteem adequaat kan worden vastgesteld door middel van sensibilisatie met een T-cel afhankelijk antigeen en analyse van de antilichaamrespons is voorgesteld immunotoxiciteitonderzoek in de mens uit te voeren met behulp van vaccinatie. Zo heeft de al eerder genoemde Nienke Weisglas-Kuperus (5) aangetoond

dat blootstelling aan verhoogde achtergrondconcentraties PCB's in kinderen leidde tot een afgenomen respons op mazelenvaccinatie.

Daarbij moet worden opgemerkt dat een afgenomen vaccinatierespons niet onmiddellijk behoeft te leiden tot afgenomen bescherming. De bandbreedte bij vaccinatie is groot, gelukkig maar. Een afgenomen vaccinatierespons geeft wel aan dat er sprake is van een functioneel effect. Tegen lang niet alle pathogenen wordt gevaccineerd, en het is voorstelbaar dat een afgenomen functionaliteit van het immuunsysteem, aangetoond met behulp van vaccinatieresponsen, repercussies heeft voor weerstand tegen pathogenen waartegen niet wordt gevaccineerd. Als voorbeeld weer de PCB's: door Nienke Weisglas werd niet alleen een afgenomen mazelenvaccinatie respons waargenomen geassocieerd met blootstelling aan PCB's, ook werd een toename in de incidentie van middenoorinfecties gezien.

In onderzoek naar de repercussies van blootstelling aan immunotoxische pesticiden in de bevolking wordt, in internationaal verband en in Maastricht samen met Gerard Swaen, Ludo van Amelsvoort en Danielle Mohren, het model van vaccinatie toegepast.

We weten dat verschillende muizenstammen in verschillende mate gevoelig zijn voor de immuunsuppressieve activiteit van bijvoorbeeld dioxine, een illustratie van de invloed van genetische achtergrond.

Bij de experimenten met UV uitgevoerd in de mens door Annemarie Sleijffers was ook sprake van een genetisch effect. In een groep van 200 vrijwilligers zag zij geen effect van ultraviolette straling op de vaccinatierespons tegen Hepatitis B. Zij zag dit pas, nadat zij de vrijwilligers opdeelde in verschillende groepen, gebaseerd op een bepaalde genetische achtergrond, in haar geval een polymorfisme voor het IL-1β gen. Met name in personen met een bepaalde verschijningsvorm van dat gen bleek dat effecten van UV heel duidelijk tot expressie kwamen. Dit geeft aan dat de ene mens de andere niet is (11).

Er zijn natuurlijk veel meer genen die van belang zullen zijn voor de immunologische reacties op toxische verbindingen. De ontsluiting van het menselijke genoom, maar ook dat van proefdieren, zal in de toekomst veel meer informatie gaan opleveren over mechanismen van toxiciteit, en dus ook van immunotoxiciteit. Tevens zal deze informatie bijdragen aan het inzicht in het risicoprofiel dat personen met zich meedragen.

Vaststellen van immunotoxiciteit: sensibilisatie

Voor het vaststellen van sensibiliserende eigenschappen wordt tegenwoordig heel vaak de zogenaamde "Local Lymph Node Assay", kortweg LLNA, gebruikt. In deze test wordt de verbinding op het oor van een muis aangebracht, en wordt de immuunrespons als proliferatie van lymfocyten in de drainerende lymfklieren gemeten. Door het vaststellen van dosis respons relaties kan een indruk worden gekregen van het relatieve sensibiliserende vermogen van de verbindingen. Deze test is verder ontwikkeld in die zin, dat niet alleen proliferatie kan worden gemeten, maar ook de interleukine respons in die lymfklieren in kaart kan worden gebracht. Deze aanpak, waaraan in het RIVM is gewerkt door Francois van Och, Rob Vandebriel, en Wim de Jong, geeft informatie over de karakteristiek van de immuunrespons, met name de eerder genoemde Th1/Th2 balans: hebben we te maken met een contact-sensitizer, zoals bijvoorbeeld DNCB, of juist met een respiratoir allergeen zoals TMA (12).

De LLNA wordt gehanteerd voor het vaststellen van sensibiliserende eigenschappen van stoffen, maar tegelijkertijd is het natuurlijk ook een functionele test van het immuunsysteem, die de extremen van de immunologische balans kan exploreren, door gebruik te maken exclusief Th1-afhankelijke en exclusief Th2-afhankelijk antigenen zoals DNCB en TMA. Het ligt dan ook voor de hand om de functionele effecten van immunotoxiciteit van verbindingen te onderzoeken met deze test. Dit is een nieuwe aanpak, die elegant is door zijn eenvoud en door het integrale beeld dat wordt gemaakt van effecten van stoffen op de balansen in het immuunsysteem. Preliminaire resultaten worden reeds geboekt in samenwerking met Harry van Steeg, in zijn onderzoek naar een mogelijk relatie van carcinogenese met immunotoxiciteit. Het model zal ook worden toegepast in onderzoek naar mogelijke gunstige dan wel nadelige effecten van probiotica voor het immuunsysteem, gedeeltelijk uitgevoerd in samenwerking met Ad Peijnenburg van RIKILT in Wageningen.

Nieuwe technologieën

Een recente ontwikkeling op het gebied van het immunotoxicologisch onderzoek heb ik reeds vluchtig aangekondigd, toen ik sprak over genomgevingsinteracties. Het is zeer waarschijnlijk dat veel effecten van toxi-

sche verbindingen gepaard zullen gaan met effecten op de expressie van verschillende genen. Het ontsluiten van het genoom in mens en proefdier heeft een enorme ontwikkeling doorgemaakt en zal in de toekomst een grote bijdrage leveren aan kennis over fysiologische en pathofysiologische processen.

Nieuwe technologieën, met name de microarray techniek, waarbij op kleine glaasjes honderden of zelfs duizenden genen kunnen worden gespot, en waarmee verschillen in expressie na blootstelling aan toxische verbindingen kunnen worden gedetecteerd, zal het inzicht in gen-omgevingsinteracties een nieuwe dimensie geven. De uitdaging ligt erin de enorme hoeveelheid gegevens, die dit type onderzoek zal opleveren, te interpreteren in termen van klinisch relevante gezondheidseffecten. Dit nieuwe vakgebied, ook wel toxicogenomics genoemd, is een belangrijk aandachtspunt in het Maastrichtse, met name ook in de Capaciteitsgroep Gezondheid Risico Analyse en Toxicologie. De toepassing van deze technieken in de immunotoxicologie krijgt thans gestalte in een AIO project, dat wordt gesponsord door de Trans-Nationale Universiteit Limburg, in de persoon van Kristen Baken, en onder begeleiding van Joost van Delft, Annemiek de Vries, Harry van Steeg, en Rob Vandebriel.

Conclusie

Concluderend wil ik het volgende zeggen. Bij gezondheid en ongezondheid is het immuunsysteem van eminent belang. Meer dan de helft van alle individuen in de bevolking lijdt jaarlijks aan één of meerdere infecties, soms relatief onschuldig, soms zeker niet. Voortdurend wordt door het immuunsysteem, als ware het een zintuig, een surveillance uitgevoerd, en waar nodig wordt een gerichte actie ondernomen. Hoewel een verstoring van balansen in het immuunsysteem in ieder individueel persoon niet onmiddellijk hoeft te leiden tot ernstige consequenties, moet toch worden verwacht dat een dergelijke verstoring in de bevolking wel een impact kan hebben op incidenties van infecties en tumoren. Een klein immunotoxicologisch effect, dat op individueel nivo wellicht niet veel voorstelt, kan door de macht van het getal op populatie nivo een behoorlijk effect hebben. Rekent u maar eens uit wat een griepperiode die gemiddeld een halve dag extra duurt zou betekenen in termen van ziekteverzuim.

Verbindingen kunnen zelf allergie en autoimmuniteit induceren, maar kunnen ook allergie of autoimmuniteit die zijn oorzaak elders vinden beinvloeden. Dat in de bevolking een verstoring van de balans gaande lijkt wordt geïllustreerd door de toename in zowel allergische als autoimmuunaandoeningen. Daar komt bij dat immunotoxische stoffen elkaars effect mogelijk kunnen versterken.

Overigens is ook waar dat een effect van het ene agens heel goed een effect van een ander teniet kan doen. De lichte PCB belasting via de moedermelk weegt niet op tegen de voordelen van borstvoeding. Een lichte verontreiniging van vis met PCB's behoeft de positieve werking van visolievetzuren niet teniet te doen. Tenzij u zoveel vis eet dat u het optimum van de positieve effecten voorbij bent, en de schadelijke effecten van PCB's dominant kunnen worden. Een toestand die wellicht bij Eskimo kinderen in Noord-Canada wordt aangetroffen. Ook daar meer middenoorontstekingen als indicator voor gezondheidseffecten. In mijn optiek allemaal voldoende redenen om dit onderzoek te stimuleren.

De enige manier om inzicht in deze complexe materie te verkrijgen is het vergaren van kennis door middel van multidisciplinair onderzoek: fundamenteel onderzoek naar mechanismen van gezondheidseffecten, toegepast onderzoek waarbij dosis-effect relaties kunnen worden vastgesteld, onderzoek bij vrijwilligers, en epidemiologisch onderzoek. Voor de immunotoxicologie ligt aansluiting bij ontwikkelingen op het gebied van chronische ontstekingen binnen het Maastrichts University Centre for Health (MUCH) voor de hand. In het kader van een bijzondere leerstoel, bezet gedurende een dag per week, is het een illusie te denken dat het gehele veld kan worden omspannen. Door de inbedding van het onderzoek in Maastricht en in Bilthoven, alsmede in het nationale en internationale veld, zal toch een poging worden gedaan om ver te komen, met als speerpunten de genoemde AIO projecten.

Uit het voorgaande is u wellicht opgevallen dat immunotoxicologie in het RIVM een veel langere traditie kent dan in Maastricht, maar dat ik de toekomstige ontwikkelingen op dit gebied in Maastricht en Bilthoven tamelijk achteloos door elkaar heb behandeld. En zo wil ik het ook zien. Mijn streven is er op gericht de ontwikkeling van dit vakgebied vanuit beide instellingen gestalte te geven, uiteraard in beide instellingen vanuit hun eigen specifieke optiek, gericht op beleidsadvisering in het RIVM, en

meer fundamenteel in de Universiteit, maar waar mogelijk elkaar kruisbestuivend.

De enige manier waarop kennis op dit gebied kan worden doorgegeven en verder kan worden uitgebouwd, is dat U, dames en heren studenten, zich bij de keuze van uw studiepakket realiseert wat een belangwekkend, complex, maar daardoor ook spannend onderwerp immunotoxicologie is. Ik heb met vreugde nota genomen van de aandacht aan de Immunologie binnen de Opleiding Moleculaire Levenswetenschappen van de Transnationale Universiteit Limburg, onder andere door Jeff Raus, terwijl ook in het curriculum van de Post-doctorale Opleiding Toxicologie, waaraan bijgedragen door de vrijwel de gehele Nederlandse toxicologische gemeenschap, een module Immunotoxicologie is opgenomen.

Dankwoord

Ik kom aan het einde van mijn rede, en wil deze besluiten met een dankwoord. In de eerste plaats dank ik de Universiteit van Maastricht, en met haar de Faculteit der Gezondheidswetenschappen voor de toestemming aan het RIVM verleend de bijzondere leerstoel Immunotoxicologie in te stellen, en het vertrouwen in mij om mij daarvoor voor te dragen. Ik dank het RIVM dat zij het van belang geacht heeft deze leerstoel te willen instellen en mij daarop te benoemen. Ik dank Jos Kleinjans van de Capaciteitsgroep Gezondheidsrisicoanalyse en Toxicologie, die met het RIVM in de personen van Gerrit de Mik en Sjef Vos de initiële stappen heeft gezet om tot deze leerstoel te komen. Ik dank de Capaciteitsgroep GRAT, in de personen van Jos Kleinjans, Joost van Delft, Frederik-Jan Schooten, Marie-Claire van der Voort en andere collega's dat zij mij die ene dag per week zeer welwillend opnemen. Communicatie met andere collega's binnen het Maastrichtse is reeds aan het ontstaan, ik noem daarbij Gerard Swaen, Ludo van Amelsfoort, Danielle Mohren, Foekje Stelma, en Jan-Willem Cohen-Tervaert. Voor een deel in de Faculteit der Gezondheidswetenschappen en voor een deel in Geneeskunde: je zou kunnen zeggen dat wij al aan het vingeroefenen zijn voor het plan MUCH.

Ik wil Sjef Vos danken voor het feit dat hij mij introduceerde in de immunotoxicologie, en mij gedurende de jaren dat wij samenwerkten heeft gestimuleerd, soms zelf opgejaagd, om te komen waar ik nu ben. De vele collega's in het RIVM, inmiddels voor een deel ook daar buiten, die

ik niet alle met name zal noemen om niet het gevaar te lopen iemand te vergeten, dank ik voor hun soms jarenlange vruchtbare samenwerking, zonder welke niet tot stand zou zijn gebracht wat tot stand is gebracht. Ik wil Philip Askenase, van de Sectie Clinical Immunology and Allergy aan de Yale University bedanken voor zijn inspanning mij te vormen op het gebied van de immunologie en het doen van wetenschap; een basis voor die vorming werd overigens gelegd door Willem den Otter, mijn promotor in Utrecht, waarvoor ik hem dank.

Ik dank mijn ouders voor hun steun vooral tijdens mijn studieperiode. Het is jammer dat mijn vader fysiek niet in staat is bij deze plechtigheid aanwezig te zijn, en erger nog dat mijn moeder reeds is overleden, waardoor ze dit niet meer kan meemaken. Ze zou heel trots op me zijn geweest. Maar dan: ze was hoe dan ook heel trots op me, daar was ze mijn moeder voor.

Ik dank verder mijn gezin, mijn vrouw en mijn drie prachtige dochters voor het bieden van een thuishaven van waaruit het mogelijk is te doen wat ik doe.

Ik dank u allen voor uw aandacht.
Ik heb gezegd.

Referenties

1. Vos JG, De Klerk A, Krajnc EI, Van Loveren H, Rozing J. Immunotoxicity of bis(tri-n-butyltin)oxide in the rat: effects on thymus-dependent immunity and on nonspecific resistance following long-term exposure in young versus aged rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1990, 105, 144-155.
2. De Waal EJ, Schuurman HJ Van Loveren H, Vos JG. Differential effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, bis(tri-n-butyltin)oxide and cyclosporine on thymus histophysiology. Crit.Rev.Toxicol. 1997, 27, 381-430.
3. R.L. de Swart, P.S. Ross, E.J. Vedder, H. Timmerman, S.H. Heisterkamp, H. van Loveren, J.G. Vos, P.J.H. Reijnders, A.D.M.E. Osterhaus. Impairment of immunological functions of harbour seals (Phoca vitulina) feeding on fish from polluted coastal waters. AMBIO 1994, 2, 155-159.
4. Ross PS, De Swart RL, Van der Vliet H, Willemsen L, De Klerk A, Van Amerongen G, Groen J, Brouwer A, .Schipholt I, Morse DC, Van Loveren H, Osterhaus ADME, Vos JG. Impaired cellular immune response in rats exposed perinatally to Baltic Sea herring oil or 2,3,7,8-TCDD. Archives of Toxicology 1997, 17, 563-574.
5. Weisglas-Kuperus, N., Patadin, S., Berbers, GA., Sas, TC, Sauer PJ, Hooijkass H. Immunologic effects of background exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins in Dutch preschool children. Environ Health Perspect. 2000, 108, 1203-1207.
6. Garssen J, Van Loveren H. Effects of ultraviolet exposure on the immune system. Critical Reviews in Immunology, 2001, 21, 359-397.
7. Termorshuizen F, Wijga A, Gerritsen J, Nijens H, Van Loveren H. Exposure to ultraviolet radiatoion and respiratory tract symptoms in 1 year old children. Submitted for publication.
8. Steerenberg PA, Dormans JAMA, Van Doorn CCM, Middendorp S, Vos JG, Van Loveren H. A pollen model in the rat for testing adjuvant activity of air pollution components. Inhalation Toxicology 1999, 11, 1109-1122.
9. Van Zijverden M, De Haar C, Beelen A, Van Loveren H, Penninks A, Pieters R. Coadministration of antigen and particles optimally stimulates the immune response in an intranasal administration model in mice. Toxicology and Applied Pharmacology, 2001, 177, 174-178.
10. Michielsen CPPC, Van Loveren H, Vos JG. The role of the immune system in hexachlorobenzene-induced toxicity. Environmental Health Perspectives 1999, 107 (Suppl.5), 783-792.
11. Sleijffers A., Yucesoy B, Kashon M, Garssen J, De Gruijl FR, Boland GJ, Van Hattum J, Luster MI, Van Loveren H. Cytokiune polymorphisms play a role in susceptibility to ultraviolet B-induced modulation of immune responses after hepatitis B vaccination. J Immunol. 2003, 170, 3423-3428.
12. Van Och FMM, Van Loveren H, De Jong WH, Vandebriel RJ. Cytokine production induced by low-molecular-weight chemicals as a function of the stimulation index in a modified local lymph node assay: an approach to discriminate contact sensitizers from respiratory sensitizers. Toxicology and Applied Pharmacology 2002, 184, 46-56.