

# Dichtbij de én het

Het is één van de lijfspreuken van de Groningse hoogleraar Antoon van Oosterhout: *in vivo veritas*. Vrij vertaald: vooral onderzoek bij patiënten en proefdieren levert de ware kennis op. Maar hoe haal je die kennis boven water? *In vitro necessitas*. Anders gezegd: *in vitro* tests op 'levend' materiaal zijn noodzakelijk.

**E**r gaat niets boven Groningen. Die slogan geldt sinds februari 2005 ook voor immunoloog/farmacoloog Antoon van Oosterhout, die na bijna twintig jaar onderzoek aan de Universiteit Utrecht vorig jaar de overstap maakte naar het Universitair Medisch Centrum Groningen. Deels een carrièrekwestie, want Van Oosterhout kon er hoogleraar worden in het vakgebied dat hem sinds jaar en dag fascineert: de immunologie van luchtwegaandoeningen, in het bijzonder astma en COPD (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, beter bekend als de 'rokerslong'). Tegelijkertijd kwam zijn keuze voor Groningen voort uit de extra wetenschappelijke armslag die hij er kon krijgen. De nog jonge prof (1959) staat binnen het UMCG namelijk tevens aan het hoofd van het Laboratorium voor Allergologie en Longziekten, een groot lab waar veel onderzoek en diagnostiek plaatvindt. "Dat laatste vind ik erg belangrijk, want samenwerking tussen wetenschappers en klinici blijft essentieel om vooruit te komen in het medisch onderzoek", vertelt Van Oosterhout. "Vergeleken met de mogelijkheden die ik hier als onderzoeker heb in het befaamde *Groningen Research Institute for Asthma and COPD*, zat ik in Utrecht veel meer geïsoleerd van de kli-

niek omdat we daar niet tot de medische faculteit behoorden. Binnen mijn huidige lab zijn de lijntjes met de klinici heel kort. Sterker nog, we voeren hier op hun verzoek voortdurend klinische tests uit. We zitten dus dichtbij de patiënten en het patiëntenmateriaal, iets wat onmisbaar is voor onze research naar longaandoeningen. *In vivo veritas*, zo wordt niet voor niets gezegd."

### Wisselwerking

Een belangrijke focus van het Groningse onderzoek ligt bij het verklaren van het ontstaan en verergeren van allergisch astma. Uiteindelijk moet dat leiden tot betere therapieën tegen deze aandoening. Van Oosterhout: "Aankankelijk was het onderzoek naar de allergische component van astma (IgE) en de hyperreactiviteit van de longen gescheiden in twee verschillende onderzoeksdisciplines, de immunologie en de farmacologie. De afgelopen decennia is echter duidelijk geworden dat het afweersysteem ook in grote mate betrokken is bij de hyperreactiviteit van de longen."

Vast staat dat lymfocyten hierbij een cruciale rol spelen. Om preciezer te zijn: een verstoorde balans van zogeheten T-helper lymfocyten (Th1 en Th2) ligt aan de basis van het ontstaan en de progressie van allergisch astma. "Die T-cellen zijn betrokken bij de aanmaak van cytokines en sturen daarvoor ontstekingsreacties aan. Vandaar ook dat zogeheten *specifieke immunotherapie* in potentie een manier is om allergie en zelfs astma langdurig te onderdrukken of te genezen. Wel heeft deze aanpak momenteel nog veel nadelen; het

is een langdurige behandeling die nog weinig effectief is", vertelt Van Oosterhout. "Het idee achter specifieke immunotherapie is echter vrij eenvoudig. Door in te grijpen op de T-lymfocyten rem je de aanmaak van cytokines en daarmee ontstekingsreacties. Uiteindelijk zou dat de allergische respons van het lichaam moeten verminderen."

Dit blijkt slechts een deel van het verhaal te zijn. Van Oosterhout: "Lange tijd hebben we gedacht dat het effect van immunotherapie toe te schrijven valt aan veranderingen in de aanmaak van immunoglobulinen, de zogeheten IgE's. Inmiddels hebben we sterke aanwijzingen dat daarbij een belangrijke rol is weggelegd voor regulerende T-cellen ofwel T<sub>reg</sub>-cellen. Zo hebben wij afgelopen jaar via een muizenmodel ontdekt dat deze *master*-regulatoren niet alleen de IgE-productie kunnen onderdrukken, maar tevens de luchtweghyperreactiviteit van onze proefmuizen."

Bij die proefdieren lukte het de Groningse onderzoekers zelfs om het effect van de immunotherapie te versterken door de activiteit van T<sub>reg</sub>-cellen te verhogen met een vitamine D3-derivaat. Van Oosterhout: "Hamvraag blijft natuurlijk of we het concept dat in onze proefdieren is aangetoond kunnen 'vertalen' naar patiënten met luchtwegproblemen. Een klinische trial zal duidelijk moeten maken of een dergelijke aanpak ook bij mensen soelaas biedt. Mocht dat het geval zijn, dan zou dat een belangrijke stap vooruit betekenen voor immunotherapie bij allergisch astma. Uiteindelijk willen we met ons onderzoek natuurlijk van *bench- to bedside*."

### Verfijnde diagnostiek

Van Oosterhout verwacht dat het diagnostisch onderzoek bij patiën-



**Samenwerking tussen wetenschappers en klinici essentieel**

# patiënten

# patiëntenmateriaal



Foto: Henxfotografie

Antoon van Oosterhout: "Binnen mijn lab zijn de lijntjes met de kliniek heel kort."

ten met astma en andere longziekten de komende jaren verder zal verfijnen. "Een mooi voorbeeld zijn de zogeheten *broncho-alveolaire lavages*", aldus de hoogleraar. "Daarbij spoelt men met een speciale bronchoscoop via de mond het diepe deel van de longen met fysiologisch zout. Op die manier krijg je een celsuspensie in handen die je na centrifugatie kan gebruiken voor cytologisch, biochemisch, immunologisch of bacteriologisch onderzoek. Op zich werkt dat goed, maar voor een longpatiënt is zo'n lavage een vrij belastende ingreep. In de toekomst zal dit soort diagnostiek waarschijnlijk gaan gebeuren op basis van een zogeheten *exhaled breath condensate* ofwel 'gecondenseerde uitademingslucht'. Daarbij moet de patiënt rustig in- en uitademen door een speciaal apparaat, waarna het vocht in de uitgeademde lucht direct wordt gecondenseerd. De diagnostische tests zijn inmiddels zó gevoelig dat in die monsters ontstekingsmediatoren en andere biomarkers aangetoond

## Effect van medicijnen monitoren

kunnen worden. Wij zijn bezig daar een systeem voor op te zetten. Vergeleken met lavage is deze aanpak veel minder invasief, al is de methode nog niet gevalideerd – en op dit moment dus nog niet bruikbaar in de kliniek." Een andere ontwikkeling die Van Oosterhout schetst is het beter monitoren van het effect van medicijnen bij astma- en COPD-patiënten. "In het *sputum* van deze patiënten kun je de mate van luchtwegontsteking bekijken door ontstekingscellen te kwantificeren.

Tevens kun je hierin cytokines zoals TNF-alfa en allerlei interleukines aantonen. De immuno-assays waarmee we die markers kunnen bepalen, worden steeds gemakkelijker en verfijnder, denk bijvoorbeeld maar aan de *multiplex-assays* en de flowcytometrische methoden. Binnen de allergologie is dat een belangrijke ontwikkeling, zowel voor het basale onderzoek als voor de diagnostiek in de kliniek. Er bestaat bijvoorbeeld een behoorlijke discrepantie – of beter heterogeniteit – binnen de IgE's. Wanneer je met een klassieke 'prik'-test in de huid géén allergische reactie uitlokt, kan je in het bloed toch vaak IgE's aantonen terwijl de patiënt duidelijk geen allergie heeft. Vandaar dat betere IgE-bepalingen met een grotere klinische voorspelbaarheid nodig zijn. Maar dat vergt eerst verder onderzoek."

## Meer kennis

Van Oosterhout pleit tot slot ook voor meer onderzoek naar COPD. "Er is veel meer kennis nodig over het effect van roken op de epitheelcellen in onze longen", vertelt hij. "Wat is bijvoorbeeld de genetica van COPD? Bestaat er zoiets als COPD-genen, die de kans op de aandoening vergroten? Dit is lastig onderzoek, omdat er zoveel tijd zit tussen oorzaak en gevolg. Maar dat maakt het niet minder hard nodig, want COPD staat in Nederland inmiddels op de derde plaats bij de meest voorkomende doodsoorzaken. In Groningen zijn we bezig met *in vitro* studies aan epitheelcellen van gezonde mensen en COPD-patiënten. Zo willen we achterhalen of er in het longepitheel een verschillende reactie is op sigarettenrook. In de toekomst hopen we dat uit te breiden naar klinische studies." ●

Arthur van Zuylen