



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Mannose-binding lectin: The Dr. Jekyll and Mr. Hyde of the innate immune system.

Bouwman, L.H.

Citation

Bouwman, L. H. (2006, January 25). *Mannose-binding lectin: The Dr. Jekyll and Mr. Hyde of the innate immune system*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4277>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4277>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

NEDERLANDSE SAMENVATTING

De term immuniteit is afgeleid van het Latijnse woord *immunitas*, dat refereert aan de vrijstelling die Romeinse senatoren hadden van civiele verplichtingen, zoals bijvoorbeeld dienstplicht en wettelijk vastgelegde vervolging. Sinds het Romeinse tijdperk heeft de term immuniteit meer de betekenis gekregen van het resistent zijn tegen infecties. Het immuunsysteem is een complexe verzameling van cellen en moleculen, die het lichaam laat functioneren in een habitat vol ziekteverwekkers (pathogenen), zoals bacteriën en virussen.

Het immuunsysteem kan worden ingedeeld in natuurlijke en specifieke immuniteit. Deze indeling is gebaseerd op het vermogen van het specifieke deel van het immuunsysteem om bij herhaalde infecties een versterkte immuunrespons te genereren. Natuurlijke immuniteit is het deel van het immuunsysteem dat reeds bij de geboorte aanwezig is en continu is qua intensiteit bij herhaalde infecties.

Er zijn situaties waarin een te hard werkend immuunsysteem nadelig kan zijn. Twee voorbeelden waarin excessieve immuunrespons negatieve gevolgen heeft zijn auto-immuunziekten (bijvoorbeeld type 1 diabetes) en transplantatie. Het onvermogen om lichaamseigen cellen en eiwitten te onderscheiden van pathogene eiwitten en micro-organismen kan resulteren in auto-immuunziekten, welke leiden tot weefsel- en/of orgaanschade. Na een transplantatie kan het immuunsysteem het getransplanteerde orgaan als pathogeen herkennen en een immuunrespons initiëren, hetgeen kan leiden tot zowel acute- als chronische afstoting.

Het doel van dit proefschrift is om inzicht te verkrijgen in immunologische aspecten van transplantatie en diabetes. De nadruk ligt op Mannose Binding Lectin (MBL) als cruciaal onderdeel van de natuurlijke immuniteit.

Hoofdstuk 1 beschrijft de verschillende moleculaire en immunologische eigenschappen van Mannose Binding Lectin als onderdeel van het complementsysteem.

Het complementsysteem bestaat uit drie verschillende routes: de klassieke route, de alternatieve route en de lectine route. Hoewel alle drie routes van het complement systeem op verschillende wijzen worden geactiveerd, resulteren ze alle in activatie van het complement systeem. De vijf biologische functies van het complement systeem zijn 1) complement-gemedieerde cytotoxiciteit (celdood); 2) opsonisatie van lichaamsvreemde organismen; 3) activatie van ontsteking; 4) klaren van lichaamseigen- en lichaamsvreemde débris; 5) versterken van de specifieke immuunrespons (figuur 1, hoofdstuk 1).

De lectine route wordt geactiveerd wanneer MBL bindt aan koolhydraatstructuren welke aanwezig zijn op een groot aantal micro-organismen. In de algemene populatie bestaat er een grote variatie aan MBL-concentratie in het bloed. Dit concentra-

tierverschil is erfelijke bepaald door verschillende variante genen die leiden tot een lage MBL-productie en gestoorde MBL-functie.

Een deficiënte lectine route door een gestoorde MBL-functie dan wel een te lage MBL-concentratie, resulteert in vatbaarheid voor infectie. Een overdreven lectine route gemedieerde complementactivatie zou kunnen leiden tot weefsel- en orgaanschade. Deze bipolaire verhouding wordt in hoofdstuk 1 besproken aan de hand van een overzicht van verschillende ziekten, geassocieerd met een hoge dan wel lage MBL concentratie.

Moleculaire en immunologische karakteristieken van MBL

In **hoofdstuk 2** worden in drie delen functionele karakteristieken van MBL beschreven. Het eerste deel van dit hoofdstuk beschrijft de functionele karakterisatie van de lectine route in normaal humaan bloed. Een nieuwe techniek wordt beschreven waarmee complementactivatie via de lectine route kan worden gemeten. Het tweede deel beschrijft de relatie tussen MBL-genotype en MBL-functionaliteit. Verder wordt er in dit deel ingegaan op de observatie, dat humaan bloed antilichamen bevat die gericht zijn tegen mannan, een koolhydraat dat typisch door MBL wordt gebonden. De hoge frequentie aan variante MBL genen in de populatie zou een aanwijzing kunnen zijn, dat er een alternatief immuun mechanisme is, dat compenseert voor MBL deficiëntie. Om deze hypothese te staven werd complement activatie bestudeerd door middel van moleculen welke typisch worden gebonden door MBL (MBL-liganden). Hieruit bleek dat het prototypische MBL-ligand, mannan, complementactivatie kan bewerkstelligen via zowel de lectine route als de klassieke route. Verder kan ook het eiwit “protein 60” van de bacterie *Listeria monocytogenes*, zowel via de lectine route als via de klassieke route het complementsysteem activeren. Er kan geconcludeerd worden dat, tot op zekere hoogte, de klassieke route van het complement systeem kan compenseren voor een deficiëntie van de lectine route in MBL-deficiënte individuen.

Het laatste deel van dit hoofdstuk beschrijft de binding van MBL aan polymeer serum IgA als nieuw mechanisme van complement activatie via de lectine route. Deze vorm van complement activatie zou kunnen leiden tot een synergistisch effect op de antimicrobiële werking van MBL en IgA, met name in het mucosale immuunsysteem.

MBL en type I diabetes

Type 1 (insuline afhankelijke) diabetes mellitus (T1D) is een auto-immuunziekte, die gekarakteriseerd wordt door de specifieke destructie van insuline producerende bètacellen in het pancreas (alvleesklier). De rol van het specifieke immuunsysteem in het complexe auto-immuun dat resulteert in T1D is alom geaccepteerd. Er zijn

echter steeds meer aanwijzingen, dat ook de natuurlijke immuniteit betrokken is bij het ontstaan van T1D. **Hoofdstuk 3** beschrijft MBL in relatie tot type 1 diabetes. In deze studie werden juveniele type 1 diabetische patiënten bij de klinische presentatie van hun ziekte bestudeerd. Patiënten werden vergeleken met hun gezonde (niet-diabetische) broers of zussen (“familie controles”) en met gezonde bloeddonoren. Zowel MBL-bloedconcentratie als MBL-activiteit werden bepaald, alsook het MBL-genotype. Genetisch werden er geen verschillen aangetoond tussen de patiënten en de gezonde bloeddonoren. Echter, nadat zowel patiënten als hun familiecontroles ingedeeld waren aan de hand van hun genetische MBL achtergrond, bleken diabetische patiënten zowel een hogere MBL-bloedconcentratie te hebben als een hogere MBL-activiteit. Verder bleek de MBL-activiteit meer verhoogd te zijn dan verklaard kon worden aan de hand van MBL-concentratiestijging. Geconcludeerd wordt dat MBL-concentratie en activiteit verhoogd is bij T1D patiënten bij klinische presentatie, hetgeen een mogelijke rol voor MBL weglegt in de pathogenese (wijze waarop een ziekte ontstaat) van type 1 diabetes.

MBL en levertransplantatie

Infectie is de primaire doodsoorzaak na levertransplantatie. Om geen afstotingsreactie tegen het getransplanteerde orgaan te ontwikkelen, moeten transplantatiepatiënten geneesmiddelen innemen die het immuunsysteem onderdrukken. Omdat deze geneesmiddelen de specifieke immuniteit onderdrukken, vallen de patiënten voor een groot deel terug op hun natuurlijke immuniteit om infecties te voorkomen. In **hoofdstuk 4** wordt het effect beschreven van MBL-deficiënte genotypen op de vatbaarheid van infecties na levertransplantatie. Verder wordt getoetst of de lever de voornaamste producent is van MBL, zoals wordt aangenomen. Negenenvoertig levertransplantatiepatiënten werden bestudeerd. MBL-concentratie in het bloed werd kort voor transplantatie en gedurende 1 jaar na transplantatie gemeten. Van zowel de donorlever als van de patiënt werd het volledig MBL-genotype bepaald. Gedurende een periode van 1 jaar na transplantatie werden levensbedreigende infecties gecorreleerd aan het MBL-genotype van de ontvanger en aan het MBL-genotype van de donorlever. De in dit hoofdstuk beschreven studie laat zien dat na transplantatie, de donorlever de MBL-serumconcentratie bepaalt, onafhankelijk van het genotype van de ontvanger. Verder toont deze studie dat patiënten die een MBL-deficiënte donorlever ontvangen een bijna viermaal hoger risico hebben op levensbedreigende infecties in het eerste jaar na transplantatie.

Specifieke immuniteit bij transplantatie van eilandjes van Langerhans

Zoals reeds besproken in hoofdstuk 3 is type 1 diabetes een auto-immuunziekte waarbij zowel specifieke- als natuurlijke immuniteit betrokken zijn, die uiteindelijk

resulteert in destructie van insuline-producerende bètacellen in het pancreas. Een nieuwe en hoopgevende therapie voor T1D is het transplanteren van bètacellen in eilandjes van Langerhans. Echter, om een dergelijke transplantatie succesvol te laten zijn moeten twee grote obstakels worden overwonnen. Ten eerste moet de terugkeer van het auto-immuunproces, leidend tot bètacedestructie, worden voorkómen (hoofdstuk 3). Ten tweede moet worden voorkómen dat er afstoting plaats vindt van de getransplanteerde eilandjes. Hoofdrolspeleers in de specifieke immuniteit en in afstootreacties zijn de T-cellen van het immuunsysteem. Om een goede overleving van de getransplanteerde eilandjes te krijgen is het van groot belang de reactie van T-cellen te bestuderen, om zo gericht geneesmiddelen te kunnen ontwikkelen om de afstootreactie tegen te kunnen gaan.

De werking van T-cellen berust op het herkennen van HLA-moleculen. Dit zijn moleculen die op (bijna) alle cellen van het lichaam aanwezig zijn en aangeven of een cel lichaamseigen, dan wel lichaamsvreemd is. In **Hoofdstuk 5** wordt het onderzoek beschreven waarin de immunreactie van T-cellen wordt onderzocht aan de hand van het verschil van HLA-moleculen tussen T-cellen en eilandjes. Geconcludeerd wordt dat reeds bij geringe verschillen van HLA tussen T-cellen van de ontvanger en donoreilandjes een T-cel immunrespons waarneembaar is. Deze immunrespons treedt niet op wanneer T-cellen van de ontvanger HLA-identiek zijn aan de donoreilandjes.

In de klinische praktijk is implementatie van basaal wetenschappelijke onderzoeksresultaten een zeer moeizame onderneming. In dit proefschrift is getracht de consequenties van basaal wetenschappelijke bevindingen voor de kliniek in kaart te brengen. De toekomst moet leren of deze vertaalslag van fundamentele wetenschap naar klinische praktijk waardevol is gebleken.

