



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Langerhans cell histiocytosis : clues on pathogenesis and steps towards therapy

Bechan, I.G.

Citation

Bechan, I. G. (2013, March 6). *Langerhans cell histiocytosis : clues on pathogenesis and steps towards therapy*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/20594>

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/1887/20594>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/20594> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Bechan, Indiradevi Gitanjali

Title: Langerhans cell histiocytosis : clues on pathogenesis and steps towards therapy

Issue Date: 2013-03-06

ADDENDUM

Samenvatting

Curriculum Vitae

Acknowledgements

List of Publications

Samenvatting

Het doel van dit proefschrift was het inzicht te vergroten in de ziektemakende processen, welke verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van Langerhans Cel Histiocytose (LCH). In de beschreven studies is hiervoor gebruik gemaakt van gezonde dendritische cellen (DC), LCH cellen en een muis model van histiocytose. Hiernaast hebben we een eerste stap gemaakt in het evalueren van een humaan anti-CD1a monoclonaal antilichaam als mogelijke therapie voor LCH.

LCH cellen zijn onrijp en geactiveerd van aard. Recentelijk is de betrokkenheid van de Wnt/beta-catenine signaleringsroute bij de differentiatie en maturatie van humane hematopoietische voorloper cellen tot DCs en ook van muis beenmerg voorloper cellen tot DCs beschreven. Deze bevindingen brachten ons tot een studie naar een mogelijke rol voor beta-catenine in LCH cellen en in de differentiatie en rijping van monocyt tot monocyte-afgeleide DCs (moDCs), welke wordt beschreven in **Hoofdstuk 3**. De aanwezigheid van transcriptieel actief beta-catenine blijkt cruciaal te zijn in de eerste stadia van monocyte differentiatie en afwezigheid van transcriptieel beta-catenine leidt tot remming van expressie van rijpingsmarkers. Hieruit hebben wij geconcludeerd dat de afwezigheid van beta-catenine in LCH cellen mogelijk een belangrijke factor kan zijn welke verantwoordelijk is voor het onrijpe fenotype van deze pathologische cellen. Ons voorstel zou zijn om verder uit te zoeken of activatie van transcriptieel actief beta-catenine in LCH cellen leidt tot differentiatie en rijping.

In **Hoofdstuk 4** wordt een muis model van maligne histiocytose, welke in de jaren 80 van de vorige eeuw was gecreëerd, opnieuw geëvalueerd. Dit model werd gemaakt door BALB/c en DDD muizen te infecteren met het Maligne Histiocytose Sarcoma Virus (MHSV). De reden voor herevaluatie was de toegenomen kennis over het mononucleaire fagocyten systeem en de histiocytair ziekten. In de initiële beschrijving van het MHSV model werd virale transformatie van rijpe macrofagen gerapporteerd. Onze fenotypische analyse van de aangedane cellen en de hier van afgeleide cellijnen liet echter zien dat CD8 α ⁺Langerin⁺ DCs in de milt samen met andere myeloïde subsets, inclusief precursor cellen en macrofagen (M ϕ), geïnfecteerd waren. Herintroductie van primaire tumor-afgeleide cellijnen in gezonde muizen liet zien dat deze tumor cellen in staat zijn om verschillende organen te infiltreren en hun fenotype aan te passen aan het micro-milieu door DC

and M ϕ cel oppervlakte markers in meer of mindere mate tot expressie te brengen. De conclusie van onze herevaluatie was dat het MHSV model een heterogene neoplastische ziekte representeert met karakteristieken van M ϕ /DC sarcomas.

LCH is een heterogene ziekte die zich kan presenteren als een lesie in 1 orgaan waarvoor bijna tot geen interventie nodig is, maar ook als een uitgebreide aandoening welke levensbedreigend kan zijn als het niet wordt behandeld met meerdere chemotherapeutische middelen. De medicatie die wordt gebruikt is niet specifiek gericht tegen het ziekteproces in LCH, maar voor het tegengaan van algemene processen zoals afweerreacties en vermeerdering van cellen. Deze medicatie kan potentieel voor ernstige bijwerkingen zorgen. Het is daarom van belang om specifieke therapie voor LCH te ontwikkelen. In **Hoofdstuk 5** wordt de evaluatie van een complete humaan anti-humaan anti-CD1a monoclonaal antilichaam genaamd CR2113 beschreven. CD1a is een cel oppervlakte marker aanwezig op LCH cellen. Hierdoor zou CD1a een zeer specifiek doel kunnen zijn in de behandeling van LCH. Het anti-CD1a antilichaam werd getest op affiniteit en specificiteit voor het CD1a molecuul. Hiernaast werd de cytotoxische potentie van het antilichaam getest op CD1a-positieve cellen. CR2113 bleek specifiek te binden aan CD1a en doodde CD1a-positieve cellen. Dit anti-CD1a monoclonale antilichaam zou om deze redenen verder getest moeten worden in een pre-klinische setting voor potentiële bruikbaarheid als therapeutisch middel voor LCH.

Verkorte telomeren zijn karakteristiek voor premaligne aandoeningen en kanker. In **Hoofdstuk 6** zijn telomeer lengtes in LCH cellen, geïsoleerd uit locale, multisysteem en systemische LCH lesies, geanalyseerd en vergeleken met telomere lengtes in Langerhans cellen (LCs) geïsoleerd uit gezonde huid en reactieve lymfeklieren. LCH cellen blijken significant kortere telomeren te hebben in alle vormen van de ziekte in vergelijking met de controle cellen. Dit zou kunnen betekenen dat een mogelijke intrinsieke en fundamentele verandering, zoals bij neoplastische aandoeningen, een mogelijke rol speelt in de etiologie en/of pathogenese van LCH.