



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Molecular interplay between dendritic cells and schistosomes : consequences for immune polarization

Everts, B.

Citation

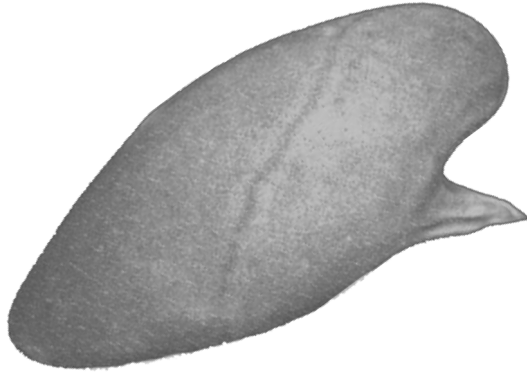
Everts, B. (2010, April 13). *Molecular interplay between dendritic cells and schistosomes : consequences for immune polarization*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/15222>

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/1887/15222>

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



Nederlandse samenvatting
voor niet ingewijden

Nederlandse samenvatting voor niet ingewijden

De rol van dendritische cellen in de afweerreactie tegen infecties

Het immuunsysteem is in de loop van de evolutie ontwikkeld om ons te beschermen tegen ziekteverwekkende micro-organismen, ook wel pathogenen genoemd. Ons immuunsysteem valt grofweg in te delen in twee takken: de aangeboren of aspecifieke afweer en de verkregen of specifieke afweer. De eerste tak omhelst een groep witte bloedcellen, de leukocyten, die een eerste algemene verdediging vormen tegen binnendringende pathogenen. Tegelijkertijd wordt ook de tweede tak van het immuunsysteem geactiveerd, waarin een andere groep leukocyten, de T cellen centraal staan. Deze cellen zijn specifiek gericht tegen het type pathogeen dat de infectie veroorzaakt en zijn zeer efficiënt in het bestrijden ervan. Ze vormen zodoende een tweede beschermingslinie, mocht de initiële afweerreactie niet voldoende zijn om de ziekteverwekker te doden. De cellen die een centrale rol spelen in het activeren van de T cellen tijdens een infectie zijn de zogenaamde dendritische cellen (DCs). DCs bevinden zich op plekken in het lichaam waar mogelijk pathogenen binnendringen, zoals in de huid, darmen of luchtwegen. Het unieke van DCs is dat ze in staat zijn om moleculen van verschillende pathogenen te herkennen en te onderscheiden van elkaar. Op het moment dat een DC zulke moleculen herkent, wat aangeeft dat er een ongewenste binnendringer is, raakt de DC geactiveerd en zal deze migreren naar lymfeklieren, en daar vervolgens T cellen aan te sturen om een specifieke afweerreactie te starten gericht tegen het pathogeen. Afhankelijk van het type pathogeen, activeert een DC een passende T cel-reactie, waarvan er tot op heden 4 hoofdtypen zijn beschreven: Th1 cellen verschaffen bescherming tegen intracellulaire infecties zoals door virussen en bacteriën, terwijl Th2 cellen juist bescherming kunnen bieden tegen wormeninfecties. Daarnaast is er een Th17-reactie, die betrokken lijkt bij de afweer tegen extracellulaire ziekteverwekkers zoals schimmels en bepaalde bacteriën. Als laatste zijn er ook nog de regulatoire T cellen die, zoals de naam al aangeeft, immunoreacties reguleren en waarvan gedacht wordt dat ze een veiligheidsmechanisme vormen door te sterke afweerreacties te onderdrukken die potentieel schadelijk kunnen zijn voor de gastheer.

Immunreactie tijdens infecties met parasitaire wormen

Naar schatting is een kwart van de wereldbevolking, met name in tropische landen geïnfecteerd met parasitaire wormen (helminthen) zoals met de platworm van het geslacht *Schistosoma*, waar dit proefschrift zich op richt. De afweerreactie die door helmintheninfecties wordt geactiveerd, wordt gekenmerkt door zowel een sterke Th2-reactie als een regulatoire T cel-reactie. De Th2-reactie wordt algemeen beschouwd als een reactie van de gastheer op de infectie en bij te dragen aan het bestrijden ervan.

Daarentegen denkt men dat de inductie van een regulatoire immuunreactie een strategie vertegenwoordigt die helminthen hebben ontwikkeld om het immuunsysteem van de gastheer te onderdrukken om zodoende hun eigen overlevingskansen te vergroten. Het succes van dit mechanisme blijkt uit het feit dat helmintheninfecties veelal chronisch van aard zijn. Niet alleen heeft de worm baat bij de activering van deze afweer reactie, maar ook de gastheer zelf, aangezien een te sterke Th2 reactie ook schadelijk kan zijn voor de gastheer. Hieruit valt af te leiden dat het voor zowel de parasiet als de gastheer van essentieel belang is dat er een goede balans is tussen de verschillende typen afweerreacties tijdens de infectie en dat die strikt gereguleerd dient te worden. Er is alleen nog relatief weinig bekend over hoe precies parasitaire wormen infecties, zoals veroorzaakt door *Schistosoma* wormen, deze Th2 en regulatoire afweerreacties teweegbrengen. Aangezien DCs een centrale rol spelen in de regulering van afweerreacties, zal het onderzoeken van hoe DCs worden beïnvloed door, en functioneren tijdens, deze infecties een belangrijke bijdrage leveren aan het ontrafelen van de mechanismes die aan T cel-sturing en regulering tijdens wormeninfecties ten grondslag liggen. In dit proefschrift staat een aantal onderzoeken beschreven dat zich daarop heeft gericht.

Onderzoek beschreven in dit proefschrift

Om een beter beeld te krijgen van wat de gevolgen zijn van *Schistosoma*-infectie bij mensen op de functionele eigenschappen van DCs hebben we een veldstudie uitgevoerd in Gabon, in centraal Afrika, waar *Schistosoma haematobium* infectie nog veel voorkomt. In **Hoofdstuk 2** staat dit onderzoek beschreven. De twee typen DCs die voorkomen bij mensen in bloed bleken beide in lagere frequenties terug te vinden te zijn in *S. haematobium* geïnfecteerde mensen dan in ongeïnfecteerde individuen die in hetzelfde gebied leven. Daarnaast, werd duidelijk dat een van de twee typen onderzochte DCs van geïnfecteerde mensen in vergelijking tot dezelfde type DCs afkomstig van de ongeïnfecteerde controle groep minder goed geactiveerd raken door componenten van bacteriën en zijn geremd in hun capaciteit om T cellen te activeren. Deze bevindingen suggereren sterk dat deze parasitaire infectie de functie van DCs onderdrukt. Dit kan deels een verklaring geven voor het feit dat tijdens chronische infecties met *Schistosoma*-wormen T cel-reacties vaak zijn onderdrukt. Tevens is het interessant om te speculeren dat het onderdrukken van de functie van DCs en daarmee potentiële afweerreacties tegen wormen een van de mechanismes is die *Schistosoma*-wormen hebben ontwikkeld om hun kansen om te overleven in de gastheer te vergroten.

Dit type experimenten kan een goed idee kan geven van de consequenties van wormeninfecties op de eigenschappen van DCs. Echter, om op moleculair niveau uit kunnen zoeken hoe moleculen afkomstig van parasitaire wormen DCs beïnvloeden en wat voor gevolgen dat heeft voor de T cel reactie die ze activeren, is in **hoofdstuk 3, 4 en 5** gebruik gemaakt van een *in vitro* DC model. Hiermee wordt bedoeld dat DCs gekweekt worden in het lab, vervolgens blootgesteld aan wormmoleculen en daarna gekweekt met T cellen om te kunnen bepalen wat voor type T cel reactie ze activeren als gevolg van de eerdere blootstelling aan de wormmoleculen. In **hoofdstuk 3** werden DCs, gestimuleerd met Th2-stimulerende vetzuren afkomstig van de helminthen *Ascaris* en *Schistosoma*, vergeleken met Th1-activerende bacteriële componenten. Dit had als doel een beter beeld te krijgen wat de moleculaire kenmerken en verschillen tussen bacterie- en worm-gestimuleerde DCs en hoe zich dat vertaalt in de T cel-reactie die deze DCs activeren. Zowel de bacteriële componenten als de wormvetzuren activeerden dezelfde receptor op DCs, genaamd Toll-like receptor 2 (TLR2), een type receptor waarvan bekend is dat het een belangrijke rol speelt in de activering van DCs en daarmee tot het aanzetten van afweerreacties. Ondanks dat zowel de componenten van de wormen als de bacteriën via TLR2 signaleerden hadden de vetzuren op moleculair niveau een heel ander effect op de DCs dan de bacteriële extracten met een tegenovergestelde T cel sturing tot gevolg. In de eerste plaats bleek de activering van het signaleringsmolecuul p38 door de twee wormvetzuren te worden geremd maar door de bacteriële componenten juist versterkt. De mate van activering correleerde sterk met respectievelijk Th2- en Th1-sturende eigenschappen van de DCs. Daarnaast was de genexpressie van Notch ligand Delta-4, een factor geassocieerd met Th1-sturing, verlaagd, en van transcriptiefactor c-fos, een eiwit dat een rol speelt in Th2-sturing, juist verhoogd in DCs die zijn blootgesteld aan wormvetzuren. De bacteriële extracten hadden echter een omgekeerd effect op de expressie van deze factoren. Samenvattend kan gesteld worden dat TLR2-activerende pathogeen-extracten van bacteriële en helminth-origine al kort na stimulatie een zeer verschillend moleculair profiel activeren in DCs wat vervolgens een sterk voorspellende waarde heeft voor het type T cel reactie dat de DCs activeren.

Naast vetzuren afkomstig van *Schistosoma*-wormen zijn het voornamelijk componenten van eieren van deze wormen die bekend staan om hun sterk Th2-sturende eigenschappen. Zo is al eerder beschreven dat een extract van *Schistosoma*-eieren (SEA) een van de sterkst Th2-sturende preparaten is, afkomstig van parasitaire wormen en dat SEA via DCs de Th2-reactie activeert. Echter, tot op heden was het nog niet bekend welke componenten uit dat mengsel nu precies hiervoor verantwoordelijk zijn. **Hoofdstuk 4** beschrijft de identificatie van een molecuul, omega-1 genaamd, dat aanwezig is in SEA en wordt uitgescheiden door de eieren. Dit molecuul bleek niet

alleen in staat te zijn als enkel eiwit een Th2 reactie te activeren door DCs te beïnvloeden op vergelijkbare manier als SEA in zijn geheel.

Er is nog relatief weinig bekend van moleculaire mechanismes achter Th2-sturing door *Schistosoma*-eieren en parasitaire wormen in het algemeen. De identificatie van omega-1 als een enkel zeer goed gedefinieerd molecuul met Th2-sturende eigenschappen maakte het mogelijk om in **hoofdstuk 5** uit te zoeken hoe omega-1 Th2 reacties activeert via DCs. Omega-1 heeft suikers (glycosylering) op zijn oppervlak en is een enzym met ribonuclease (RNase) activiteit, wat inhoudt dat het RNA kan afbreken. Na het weghalen van de suikers of het inactiveren van de RNase activiteit bleek omega-1 niet meer een Th2-reactie te kunnen activeren. Dus beide eigenschappen zijn cruciaal voor de Th2-sturing door omega-1. Verdere experimenten wezen uit dat de suikers op omega-1 essentieel zijn voor de binding van omega-1 aan twee verschillende suiker-bindende receptoren die op het oppervlak van DCs aanwezig zijn: Mannose receptor (MR) en DC-SIGN. Binding aan DC-SIGN resulteerde in een signaleringsroute in DCs die de activering van genen moduleert. Deze modulatie bleek echter geen rol te spelen bij het programmeren van DCs voor het activeren van Th2-reacties door omega-1. In plaats daarvan hebben we gevonden dat omega-1 wordt opgenomen door DCs volgens een MR-afhankelijk proces. Vervolgens bleek omega-1 in de cel met behulp van zijn RNase activiteit de eiwitaanmaak te remmen door de eiwitfabriekjes van een cel, de ribosomen, te inactiveren door ribosomaal RNA af te breken. Dit heeft een sterk effect op het functioneren van de DCs wat er toe leidt dat deze cellen Th2 reacties activeren. Concluderend blijken de suikers nodig te zijn voor MR-afhankelijke opname van omega-1 door DCs, waarna vervolgens de RNase activiteit de functie van DCs moduleert en aanstuurt tot het activeren van Th2-reacties. Deze bevindingen verschaffen belangrijke nieuwe aanknopingspunten voor het ontrafelen van de signalen die DCs gebruiken om T cellen richting Th2 te sturen. In deze context heeft men tot op heden vooral gezocht naar een verhoogde expressie van specifiek Th2-sturende factoren door DCs. Het feit dat omega-1 juist Th2-reacties activeert door actief de functie van DCs te remmen suggereert dat dit een belangrijk additioneel of alternatief mechanisme is waardoor schistosomen, en wellicht parasitaire wormen in het algemeen, DC-gemedieerde Th2 reacties activeren.

Conclusie

De studies beschreven in dit proefschrift dragen bij aan een beter begrip van hoe parasitaire wormen afweerreacties beïnvloeden door de functie van DCs te moduleren. Deze basale kennis is niet alleen van belang voor het verschaffen van nieuwe inzichten in immunologische processen tijdens wormeninfecties zelf, maar wellicht ook in de mechanismen die aan allergieën ten grondslag liggen, aangezien de

afweerreacties geassocieerd met allergische reacties door eenzelfde Th2-sturing gekenmerkt worden. Dit zal essentieel zal zijn voor het ontwikkelen van therapieën tegen allergieën die de oorzaak in plaats van de symptomen bestrijden.