



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Helminth infections induce immunomodulation : consequences and mechanisms**

Riet, P.H. van

### **Citation**

Riet, P. H. van. (2008, September 30). *Helminth infections induce immunomodulation : consequences and mechanisms*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/13120>

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/1887/13120>

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

# Samenvatting

## Hoofdstuk 1

Hoofdstuk 1 geeft een algemene introductie tot de immuunresponsen die worden opgewekt door helminthen; wormen, waarvan de meeste soorten parasitair zijn. Twee typen zijn te onderscheiden: T helper 2 (Th2) responsen en immuunsysteem regulerende responsen. Beide typen responsen zijn niet alleen gericht tegen de helminth maar ook tegen ongerelateerde immuunactiverende organismen of moleculen. Er wordt beschreven hoe de helminthen de immuunresponsen beïnvloeden die gericht zijn tegen a) andere infecties (bacterieel, viraal of parasitair), b) vaccins, c) allergenen of d) mogelijke zelf-antigenen. Verder worden de moleculaire mechanismen beschreven die een rol spelen in deze regulering van het immuunsysteem, waarbij de nadruk ligt op de modulering van de functie van dendritische cellen (DCs). Tevens wordt beschreven wat het effect is van helminth infectie op de maturatie van DCs, met aandacht voor de rol van Toll-like receptoren en de daarop volgende activering van MAP kinases, in het vormen van de immuun-regulerende eigenschappen van de DCs.

## Hoofdstuk 2

In hoofdstuk 2 is de aanwezigheid van specifieke antilichamen tegen glycolipiden van *Ascaris lumbricoides* bestudeerd in patiënten die geïnfecteerd waren met deze helminth. De hoogste IgG reactiviteit tegen glycolipiden werd gevonden in kinderen met zware infecties, in vergelijking met kinderen met een lichte of geen infectie. Een aanzienlijk deel van de reactiviteit van de IgG antilichamen tegen de (glyco)proteïnen was gericht tegen phosphorylcholine eenheden. Voor glycolipiden was de rol van phosphorylcholine nog groter; na verwijdering van de phosphorylcholine eenheden was de reactiviteit van de IgG antilichamen zo goed als verdwenen. In infecties met helminthen wordt de aanwezigheid van de subklasse IgG4 geassocieerd met gevoeligheid voor de terugkeer van infecties na behandeling, terwijl IgE in verband gebracht wordt met resistentie tegen terugkerende infecties. Bepaling van de IgG4 en IgE isotypen toonde aan dat er geen reactiviteit van IgG4 tegen glycolipiden van *Ascaris* was, maar dat er wel verhoogde IgE responsen waren in kinderen met lichte of geen *Ascaris* infecties. Dit zou kunnen betekenen dat IgE responsen tegen glycolipiden een rol spelen in het inperken van deze parasitaire infectie.

### Hoofdstuk 3

In hoofdstuk 3 is het verschil in effectiviteit van vaccinatie met een trivalent influenza vaccin bestudeerd in kinderen afkomstig uit twee verschillende gebieden in Gabon; een ruraal gebied, met een hoge prevalentie van helminth infecties, en een verstedelijkt gebied, waar helminth infecties minder vaak voorkomen. Tegen de verwachting in werd geconstateerd dat in alle kinderen al voor de vaccinatie antilichamen gericht tegen influenza aanwezig waren. Dit duidt er op dat influenza virussen recent gecirculeerd hebben in deze gebieden. Na vaccinatie waren de hoeveelheden antilichaam significant toegenomen in zowel de kinderen uit het rurale als het verstedelijkte gebied. Voor twee van de drie influenza stammen waren de niveaus van de antilichamen een maand na de vaccinatie significant hoger in de kinderen uit het verstedelijkte gebied dan in de kinderen uit het rurale gebied. Echter, de antilichaamresponsen specifiek voor de derde stam (H3N2) waren juist hoger in de kinderen uit het rurale gebied. De extreem hoge titers tegen deze stam die al voor de vaccinatie aanwezig waren duiden op een recente epidemie en, hoewel dit speculatief is, dit zou kunnen betekenen dat het immunologisch geheugen recent sterker gestimuleerd is in de kinderen in het rurale gebied. Verder zijn na de vaccinatie de influenza specifieke cytokine responsen gemeten en deze vertoonden een Th2 type profiel in kinderen uit het rurale gebied: meer IL-5 en minder IFN- $\gamma$  in vergelijking met de kinderen uit het verstedelijkte gebied. In theorie zou voor een goede respons tegen influenza juist een Th1 respons gewenst zijn. De exacte rol van parasitaire infecties in het verschil in responsen tussen kinderen uit het rurale en het verstedelijkte gebied dienen in een nieuwe studie met grotere aantallen kinderen onderzocht te worden. Wel waren er in deze studie al aanwijzingen dat de kinderen uit het verstedelijkte gebied met een helminth infectie minder anti-H1N1 antilichamen aanmaakten in vergelijking met kinderen uit hetzelfde gebied zonder een helminth infectie. Bovendien onderdrukte een infectie met malaria, geconstateerd voor of binnen 2 weken na de vaccinatie, de antilichaam responsen tegen de H1N1 stam in de kinderen uit het rurale gebied. Samenvattend wekte het influenza vaccin zwakkere responsen op in schoolkinderen uit een ruraal gebied dan in kinderen uit een verstedelijkt gebied in Gabon.

### Hoofdstuk 4

In hoofdstuk 4 is gekeken naar immuunresponsen in kinderen uit een ruraal en een verstedelijkt gebied in Gabon na vaccinatie met een tetanus vaccin. De groep kinderen was dezelfde als die beschreven is in hoofdstuk 3. Net als voor influenza, werd er in de kinderen uit het rurale gebied ook in reactie op tetanus toxoid meer IL-5 en minder IFN- $\gamma$  aangemaakt. Echter, tegen tetanus toxoid werden sterkere antilichamen gevonden in de groep

rurale kinderen. Antigen specifiek totaal IgG, subklassen van het IgG1, IgG2, IgG3 en IgG4 isotype en de aviditeit van de dominerende IgG1 subklasse werden bepaald. Er werden verschillen gevonden in tetanus specifiek IgG1 en IgG3 tussen kinderen uit het rurale en het verstedelijkte gebied één maand na de vaccinatie; beide antilichamen waren in hogere mate aanwezig in de kinderen uit het rurale gebied. Aangezien kinderen uit de rurale gebieden vaker infecties oplopen, en dit ook voor tetanus het geval zou kunnen zijn, zou de verhoogde antilichaamrespons in de rurale kinderen in overeenstemming kunnen zijn met de bevindingen in hoofdstuk 3, waar de responsen tegen de recent aanwezige influenza H3N2 stam, geïnduceerd door vaccinatie, ook hoger waren in de kinderen uit het rurale gebied. Kinderen met malaria hadden grotere hoeveelheden IgG3, maar lineaire regressie analyse toonde aan dat malaria infecties niet het verschil in tetanus specifiek IgG3 tussen de kinderen uit het rurale en het verstedelijkte gebied kon verklaren. Ook konden aanwezige helminth infecties niet de verschillen tussen de twee groepen verklaren. Dit wijst erop dat andere omgevingsfactoren en/of de voorgeschiedenis van helminth infecties belangrijke factoren zouden kunnen zijn die de Th2 en sterkere antilichaam responsen in kinderen uit een ruraal gebied na een booster vaccinatie met tetanus vaccin zouden kunnen verklaren.

## Hoofdstuk 5

Om de immuunresponsen tegen lipiden geïsoleerd uit helminthen (hoofdstuk 2) en de *in vivo* responsen tegen vaccinatie in gebieden waar helminth infecties heersen (hoofdstuk 3 en 4) aan elkaar te kunnen liëren, werden dendritische cellen bestudeerd. Dendritische cellen (DCs) spelen een centrale rol in het immuunsysteem. Wanneer ze in aanraking komen met bijvoorbeeld ziekteverwekkers, zullen naïve DCs hun aanwezigheid opmerken en matureren. Deze “volwassen” DCs zullen vervolgens de witte bloedcellen (T en B cellen) instrueren hoe ze moeten handelen. In hoofdstuk 5 worden de routes in de DCs beschreven die geactiveerd worden door lipiden afkomstig van helminthen. De lipiden fracties van twee verschillende parasitaire wormen, *Schistosoma mansoni* en *Ascaris lumbricoides*, activeren een receptor op het oppervlak van de DCs, genaamd Toll Like Receptor 2 (TLR2). Activering van deze receptor is een belangrijke stap in de initiatie van een passende specifieke immuunrespons. Echter, er zijn verschillende liganden die TLR2 kunnen activeren en deze kunnen uiteenlopende effecten hebben op de sturing van de immuunrespons. Activering van DCs door zowel Th2 inducerende, van helminthen afkomstige liganden, als Th1 inducerende, van bacteriën afkomstige TLR2 liganden, werden gebruikt om DCs te activeren en het moleculaire profiel van deze DCs werd geanalyseerd. Activering van TLR2 leidt tot activering van andere moleculen die op hun beurt weer de volgende signaalmoleculen

in de route kunnen activeren. Een groep van enzymen die ook deel uitmaken van deze cascade zijn de "mitogen-activated protein kinases" (MAP kinases). Activering van de MAP kinases in de DCs was in overeenstemming met de effecten die deze DCs hadden op T cel polarisatie. Ofwel, the bacteriële liganden toonden een lage ratio van twee verschillende MAP kinases ( $p$ -ERK /  $p$ -p38), terwijl deze ratio hoog was voor zowel lipiden afkomstig van de helminthen, als voor SEA, een veel bestudeerd extract uit eieren van schistosomen. SEA verhoogt de  $p$ -ERK /  $p$ -p38 ratio door het verhogen van de hoeveelheid geactiveerd ERK, terwijl de lipiden juist de hoeveelheid geactiveerd p38 verlagen. Naast de verschillen in activering van eiwitmoleculen waren ook de expressieprofielen van messenger RNA (mRNA) erg verschillend tussen de Th1 en Th2 inducerende TLR2 liganden. Het meest in het oog springende resultaat was dat delta-4, een ligand van de notch receptor, geassocieerd was met Th1 polarisatie en dat de transcriptiefactor c-fos sterk geassocieerd was met een Th2 respons. Het mRNA profiel van de DCs geactiveerd met de twee Th1 inducerende bacteriële TLR2 liganden was erg vergelijkbaar, terwijl de lipiden een profiel in de DCs opwekten dat meer overeen kwam met dat geïnduceerd door SEA. Concluderend kan worden gezegd dat de activering van hetzelfde type TLR in de aanwezigheid van verschillende mixen van antigenen kan leiden tot een sterk verschillende polarisatie van het immuunsysteem. Bovendien kan het moleculaire profiel van de DCs gebruikt worden om de polariserende eigenschappen van deze stoffen te voorspellen.

