

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/38587> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Suurmond, Jolien

Title: Immune regulation by mast cells

Issue Date: 2016-03-22

A grayscale electron micrograph showing a cross-section of biological tissue. The image displays a complex network of membranes and structures. In the lower half, there are several large, circular, electron-dense structures with concentric internal layers, resembling mitochondria or lipid droplets. The surrounding cytoplasm is filled with a fine, granular texture and various smaller membrane structures. The overall appearance is that of a highly organized cellular environment.

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Chapter 15

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Mestcellen zijn onderdeel van het afweersysteem, en zijn het meest bekend vanwege de rol die ze spelen in allergie. Tijdens een acute allergische reactie kunnen mestcellen degranuleren, het proces waarbij ze hun granules, vol met stoffen die een afweerreactie kunnen induceren, binnen enkele seconden kunnen uitscheiden. Het is deze functie van mestcellen dat maakt dat ze een beruchte reputatie hebben. Echter, er is nog weinig bekend over de functie van mestcellen buiten de degranulatie om. In de laatste jaren is het steeds meer duidelijk geworden dat mestcellen ook een rol spelen in andere afweerreacties, zoals tijdens chronische allergie en auto-immuunziekten. In dit proefschrift hebben we de functie van mestcellen tijdens deze reacties onderzocht.

ACTIVATIE VAN MESTCELLEN VIA HET AANGEBOREN EN AANGELEERDE AFWEERSYSTEEM

Toll like receptoren (TLR) zijn moleculen die aanwezig zijn in immuuncellen en werken als een sensor voor de aanwezigheid van pathogenen zoals bacteriën en virussen. Als een TLR wordt geactiveerd kan dit een afweerreactie opwekken. In het eerste deel van dit proefschrift hebben we de functie onderzocht van TLR in mestcellen en een ander celtype dat betrokken is bij allergie, de basofiel. In **Hoofdstuk 2, 4, en 5** laten we zien dat zowel mestcellen als basofielen TLR tot expressie brengen, en dat stimulatie van deze receptoren tot activatie van mestcellen en basofielen leidt.

Activatie van TLR door pathogenen is een aangeboren eigenschap van het afweersysteem. Wanneer iemand echter herhaaldelijk geïnfecteerd raakt met hetzelfde pathogeen leidt dit normaal gesproken tot een snellere en betere afweerreactie, doordat het aangeleerde afweersysteem een specifieke reactie voor dat pathogeen heeft opgebouwd. Deze bescherming bestaat onder andere uit de productie van antilichamen. Antilichamen kunnen via stimulatie van Fc receptoren ervoor zorgen dat cellen van het afweersysteem het pathogeen direct kunnen herkennen en daardoor een snelle afweerreactie kunnen initiëren om het pathogeen uit te schakelen. Mestcellen brengen verschillende Fc receptoren tot expressie, zoals Fc ϵ RI, de receptor voor IgE antilichamen, en Fc γ RIIA, een receptor voor IgG antilichamen. In **Hoofdstuk 2, 4, en 5** vroegen wij ons daarom af of de afweerreactie van mestcellen en basofielen verandert als TLR en Fc receptoren tegelijkertijd geactiveerd worden. We hebben laten zien dat de activatie van mestcellen en basofielen sterk verhoogd is onder deze omstandigheden. De mestcellen en basofielen produceerden veel grotere

hoeveelheden cytokines en chemokines. Deze signaalstoffen staan bekend om hun functie om andere immuuncellen te recruteren en activeren en zo een afweerreactie in gang te zetten. Deze synergie in productie van cytokines kan hierdoor bijdragen aan een betere bescherming tegen pathogenen.

Er is echter ook een andere kant aan dit mechanisme. Zowel TLR als antilichamen spelen namelijk ook een rol bij allergie en auto-immuunziekten. Allergie wordt meestal veroorzaakt door IgE antilichamen die een allergeen herkennen. Allergenen zijn eiwitten die overgevoeligheid kunnen veroorzaken. Als een allergisch persoon wordt blootgesteld aan het allergeen leidt dit tot degranulatie van mestcellen en basofielen en wordt zo een allergische reactie in gang gezet. Infectie kan een allergische reactie verergeren, maar het mechanisme waardoor dit gebeurt is niet bekend. In **Hoofdstuk 2** en **4** laten we zien dat de activatie van mestcellen en basofielen door TLR en allergeen leidt tot een versterkte activatie en daardoor kan bijdragen aan verhoogde allergische reacties tijdens infecties.

Naast het verhogen van allergische reacties, spelen TLR en antilichamen ook een rol bij auto-immuunziekten zoals reumatoïde artritis (RA). In RA patiënten worden vaak antilichamen gevonden die lichaamseigen eiwitten kunnen herkennen. De antilichamen die gecitrullineerde eiwitten (ACPA) herkennen hebben een sterke associatie met de ontwikkeling van RA. Daarnaast leidt de chronische ontstekingsreactie bij auto-immuunziekten tot uitscheiding van endogene moleculen die TLR kunnen activeren. Over de activatie van mestcellen tijdens auto-immuunziekten is nog niet veel bekend. Daarom hebben we in **Hoofdstuk 5** eerst bestudeerd of mestcellen ook geactiveerd kunnen raken door auto-antilichamen. We hebben laten zien dat mestcellen in het onstoken gewricht FcγRIIA tot expressie brengen, en dat mestcellen geactiveerd kunnen worden door ACPA als ze gecitrullineerd antigeen herkennen. In de aanwezigheid van endogene TLR liganden wordt de activatie van mestcellen door ACPA versterkt en wij veronderstellen daarom dat het effect van zowel auto-antilichamen alsmede TLR op de mestcellen kan bijdragen aan chronische ontsteking bij auto-immuunziekten.

Dat de interactie tussen het aangeboren en aangeleerde afweersysteem ook een regulerend effect op het afweersysteem kan hebben laten we zien in **Hoofdstuk 3** en **6**. Hier bestudeerden we het effect van het cytokine IL-33 op mestcel- en basofiel-activatie. IL-33 is een cytokine dat gerelateerd is met activatie en inhibitie van het afweersysteem, en in verhoogde hoeveelheden voorkomt bij zowel allergie als RA. We

hebben het effect bestudeerd van activatie van mestcellen en basofielen door IL-33 in combinatie met het activeren van FcεRI en FcγRIIA. Dit leidt bij beide celtypes tot activatie en productie van cytokines en andere moleculen. Echter, deze uitgescheiden cytokines zorgden voor inhibitie van de activatie van monocysten, en ander type immuuncel. Dit laat zien dat de activatie van het afweersysteem complex is en dat de interactie tussen het aangeboren en aangeleerde afweersysteem tot zowel activatie als inhibitie kan leiden.

We kunnen op basis van deze studies concluderen dat de activatie van mestcellen en basofielen via receptoren van het aangeboren afweersysteem versterkt wordt door receptoren van het aangeleerde afweersysteem. De mestcellen en basofielen kunnen zo bijdragen aan ontstekingsreacties bij allergie en autoafweerziekten, waarbij de specifieke afweerreactie die wordt geïnitieerd vooral bepaald wordt door de receptoren van het aangeboren afweersysteem.

MESTCELLEN SPELEN EEN ROL IN ACTIVATIE VAN T CELLEN EN EXPANSIE VAN TH17 CELLEN

T cellen zijn cellen van het aangeleerde afweersysteem. Deze cellen kunnen peptiden herkennen van lichaamsvreemde eiwitten door middel van hun T cel receptor. CD4⁺ T cellen herkennen alleen peptiden als ze gepresenteerd worden door HLA klasse II moleculen, die tot expressie komen op zogenaamde antigeen presenterende cellen. Wanneer CD4⁺ T cellen geactiveerd worden gaan ze cytokines produceren en vindt celdeling plaats. De cytokines die CD4⁺ T cellen produceren kunnen andere cellen van het afweersysteem reguleren en zo bepalen welke specifieke afweerreactie plaatsvindt. De herkenning van peptide door HLA klasse II noemen we ook wel signaal 1. Daarnaast hebben T cellen nog andere signalen nodig; co-stimulatie noemen we signaal 2. Hierbij is er een interactie tussen receptoren op de T cel met costimulatoire moleculen op de antigeen presenterende cel. Deze interactie verhoogd de signaaltransductie van de T cel receptor, en is benodigd voor volledige T cel activatie. Signaal 3 vindt plaats door middel van specifieke cytokines die worden geproduceerd door antigeen presenterende cellen. Deze cytokines kunnen vervolgens de specifieke cytokine respons van de T cellen reguleren, dit wordt het “skewen” of “sturen” van T cellen genoemd.

Over de interactie tussen mestcellen en T cellen is, met name in de mens, nog niet veel bekend. In **Hoofdstuk 7** en **8** hebben we eerst onderzocht of mestcellen ook kunnen functioneren als antigeen presenterende cellen. We hebben in **Hoofdstuk 7** laten zien

dat mestcellen HLA klasse II tot expressie brengen en peptide en eiwit kunnen presenteren aan CD4⁺ T cellen (signaal 1). In **Hoofdstuk 8** hebben we onderzocht of de mestcellen ook co-stimulatie kunnen geven aan CD4⁺ T cellen. Met deze studie hebben we laten zien dat mestcellen een sterk co-stimulatie signaal aan de T cellen kunnen geven, en dat deze co-stimulatie niet door de klassieke costimulatie via CD28 wordt gemedieerd.

In **Hoofdstuk 9** hebben we onderzocht of mestcellen ook een effect hebben op het skewen of sturen van T cellen. Activatie van mestcellen leidt tot specifieke expansie van Th17 cellen, T cellen die het cytokine IL-17 produceren. We hebben laten zien dat het cytokine IL-1beta geproduceerd door mestcellen voornamelijk verantwoordelijk was voor dit effect.

Deze studies laten zien dat mestcellen een rol kunnen spelen in het initiëren van aangeleerde afweerreacties, door activatie van T cellen en expansie van Th17 cellen. Th17 cellen spelen een rol bij de bescherming tegen extracellulaire pathogenen zoals bacteriën en schimmels, and onze resultaten suggereren daarom dat mestcel activatie kan bijdragen tot betere bescherming tegen zulke pathogenen. De Th17 cellen worden echter ook geassocieerd met auto-immuunziekten en sommige allergiën, en zo kan T cel activatie door mestcellen ook schadelijke effecten hebben.

DE ROL VAN MESTCELLEN TIJDENS CHRONISCHE ONTSTEKING

Chronische ontsteking speelt een belangrijke rol bij verschillende chronische ziektes, zoals chronisch allergiën en auto-immuunziekten. In **Hoofdstuk 11** en **12** beschrijven we hoe de samenwerking tussen TLR en antilichamen kunnen bijdragen aan de chroniciteit van auto-immuunziekten zoals RA en Systemische lupus erythematosus (SLE). De antilichamen die een rol spelen in auto-immuunziekten kunnen namelijk vaak antigenen herkennen die tegelijkertijd TLR kunnen activeren. Zoals we in deel 1 van dit proefschrift hebben laten zien kan dit ertoe leiden dat mestcellen, alsmede andere immuuncellen, sterk geactiveerd worden door de combinatie van TLR liganden en antilichamen tijdens auto-immuunziekten.

Hoewel er steeds meer duidelijk wordt over de verschillende receptoren die een rol spelen bij chronisch ontsteking, is er nog weinig bekend over de veranderingen die immuuncellen ondergaan in de context van een chronische activatie van het afweersysteem. In **Hoofdstuk 10** hebben we daarom onderzocht hoe de functie van mestcellen verandert als er een herhaaldelijke activatie plaatsvindt via FcεRI. Onze

hypothese was dat herhaaldelijke activatie via FcεRI zou kunnen leiden tot intrinsieke veranderingen in de mestcel die reflecteren wat er gebeurt tijdens chronisch ontsteking. De resultaten van deze studie lieten zien dat er verscheidene veranderingen in het phenotype en de functie van mestcellen plaatsvonden, en dat deze veranderingen waren gerelateerd aan veranderingen in weefsel van patiënten met chronische allergie. Dit bevestigt onze hypothese en suggereert dat herhaaldelijke activatie van het afweersysteem via Fc receptoren kan bijdragen aan veranderingen in weefsel tijdens chronische ontsteking.

CONCLUSIES EN KLINISCHE IMPLICATIES

In **Hoofdstuk 13** beschrijven we hoe we kunnen komen tot een nieuwe therapeutische aanpak van auto-immuunziekten. Het doel van nieuwe therapeutische strategieën zou moeten liggen in het aanpakken van de chronische activatie van het afweersysteem zonder daarbij het totale afweersysteem te onderdrukken en daarbij het risico op infecties te verhogen. Auto-immuunziekten zijn getypeerd door een samenspel van vele verschillende immuuncellen en vereisen daarom een aanpak van verschillende onderdelen van het afweersysteem. Hoewel de studies in dit proefschrift met name verricht zijn met mestcellen en basofielen, zijn meerdere van deze processen ook gevonden in andere cellen van het myeloïde afweersysteem en zijn de mechanismes dus breder toepasbaar.

We hebben de volgende strategieën geïdentificeerd die kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe behandelingen voor auto-immuunziekten: 1) modulatie van antigeen presentatie aan cellen van het aangeleerde afweersysteem; 2) veranderen van de B cel selectie in de germinal centers; en 3) het gebruik van decoy antigeen om te de formatie van pro-inflammatoire immuuncomplexen te voorkomen. De resultaten van dit proefschrift suggereren dat met name de eerste en derde strategie de bijdrage van mestcellen aan chronische ontsteking kunnen verminderen.

Samenvattend, in dit proefschrift hebben we laten zien dat mestcellen een significante bijdrage kunnen leveren aan chronische ontsteking door middel van activatie via Fc receptoren en TLR, alsmede door hun interactie met CD4⁺ T cellen. Deze studies dragen daarom bij aan ons begrip van de rol van mestcellen in allergie en auto-immuunziekten en kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe behandelstrategieën voor deze ziekten.

