

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/29019> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Ariotti, Silvia

Title: Function and behavior of CD8+ T cells in the skin

Issue Date: 2014-10-02

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Het immuunsysteem van gewervelde dieren biedt bescherming tegen infecties en is opgebouwd uit twee delen: het aangeboren en het adaptieve immuunsysteem. De cellen van het aangeboren immuunsysteem (macrofagen, neutrofielen, dendritische cellen etc.) brengen 'pattern recognition receptors' (PRR) tot expressie op hun celmembraan die in staat zijn om ziekteverwekkers te identificeren door de herkenning van bepaalde moleculaire karakteristieken die ziekteverwekkers gemeen hebben, maar niet voorkomen in de gastheer (pathogen associated molecular patterns, PAMPs). Hiermee beschermen ze de gastheer op een relatief aspecifieke manier tegen infecties veroorzaakt door andere organismen. Daarnaast kunnen deze receptoren moleculen herkennen, 'danger associated molecular patterns' (DAMPs), die gevormd worden of vrij komen in reactie op weefselschade; hierdoor zijn ze in staat ook een immuunrespons te initiëren wanneer het pathogeen niet direct herkend wordt. Cellen van het aangeboren immuunsysteem zijn overal in het lichaam van de gastheer te vinden waar ze fungeren als eerste lijn van verdediging.

Het adaptieve immuunsysteem bestaat uit T en B lymfocyten. Volgroeide naïeve T lymfocyten brengen elk, in de vorm van een specifieke T cel receptor, een van de vele mogelijke herkenningselementen tot expressie op hun celmembraan en recirculeren tussen bloed en lymfoïde organen, maar hebben geen toegang tot niet-lymfoïde organen. De migratie van deze cellen is strak gereguleerd door de expressie van chemokine receptoren die ze naar plekken kunnen dicteren waar de relevante chemokinen geproduceerd worden. Naïeve T cellen brengen bijvoorbeeld de receptor CCR7 tot expressie, die hun migratie naar de lymfeklieren bewerkstelligt (waar de liganden CCL19 en CCL21 worden geproduceerd). Daarnaast brengen ze de receptor S1PR1 tot expressie die, in tegenstelling tot CCR7, het verlaten van de lymfeklier en toegang tot het bloed reguleert, waar de concentratie van S1P (de ligand van S1PR1) hoger is. Deze cyclus van verhoogde/verlaagde gevoeligheid van chemokine receptor-ligand systemen reguleert de efficiënte circulatie van naïeve T cellen tussen de verschillende lymfeklieren in het lichaam.

Nadat een ziekteverwekker een infectie heeft veroorzaakt, verzamelen zogeheten 'antigen-presenterende cellen' (APC) van het aangeboren immuun systeem informatie over de binnenvallende microben (in de vorm van peptiden afkomstig van de ziekteverwekker die op MHC moleculen worden geladen) en migreren naar de drainerende lymfeklier. Hier worden deze peptiden aan een groot aantal naïeve T cellen gepresenteerd. T cellen die een APC tegenkomen die een peptide presenteert dat herkend wordt door hun T cel receptor verlaten tijdelijk de circulatie (opnieuw, door regulatie van chemokine receptor-ligand systemen) en ondergaan, in de lymfeklier waar de stimulatie plaatsvond, een proces van activering

als gevolg waarvan ze vervolgens prolifereren en cytotoxische capaciteit verwerven. Op dat moment zijn de effector T cellen volledig functioneel en klaar om hun dodelijke functie uit te voeren en moeten daarvoor naar perifere weefsels migreren waar de ziekteverwekker te vinden is. Hiertoe verwerven cytotoxische T cellen, als onderdeel van hun differentiatie programma, de capaciteit om op chemokine gradiënten te reageren die hen naar relevante gebieden begeleiden.

Hierboven zijn de eerste processen die nodig zijn voor T cel activering besproken. Dit proefschrift gaat over de stappen die daarop volgen en heeft twee doelstellingen: ten eerste hebben we beoogd om de motiliteit van cytotoxische effector T cellen te beschrijven die de circulatie hebben verlaten en perifere weefsels zijn betreden om een infectie op te ruimen; en ten tweede, hebben we ons ten doel gesteld om de karakteristieken en het gedrag van ‘memory’ CD8⁺ T cellen te beschrijven die na weefsel infiltratie de circulatie permanent verlaten en zich voor lange termijn vestigen in het voorheen geïnfecteerde weefsel.

Motiliteit van effector CD8⁺ T cellen in perifere weefsels

In **Hoofdstuk 2** onderzoeken we de manier waarop effector CD8⁺T cellen, die perifeer weefsel hebben betreden, doelwitcellen lokaliseren. Gebruikmakend van de huid als modelorgaan voor niet-lymfoid weefsel, hebben we aangetoond - met behulp van de combinatie van experimentele data en mathematische modelering- dat geactiveerde T cellen chemotactische aanwijzingen volgen die resulteren in een subtiele directionele migratie, als gevolg waarvan de cellen in staat zijn de bron van infectie meer efficiënt te kunnen lokaliseren. Dit mechanisme van migratie wordt gemedieerd door de expressie van CXCR3 op geactiveerde T cellen en de productie van CXCL10 door geïnfecteerde cellen.

Gedrag van ‘tissue-resident memory’ T cellen na opruiming van infectie

De CD8⁺ T cellen die de circulatie hebben verlaten om perifere weefsels te infiltreren verliezen het vermogen om te recirculeren (omdat de expressie van S1PR1 is geïnhibeerd) en tegelijkertijd brengen ze bepaalde adhesie moleculen, zoals CD103, tot expressie die zorgen voor verankering in het weefsel. In **Hoofdstuk 3** beschrijven we het gedrag van de populatie van ‘tissue-resident memory’ T cellen. We hebben laten zien dat effector T cellen die perifeer weefsel zijn binnengedrongen en zich daar gevestigd hebben, zich continue tussen de weefselcellen door verplaatsen. Dit gedrag zorgt ervoor dat de cellen hun omgeving efficiënt kunnen surveilleren (‘patrouilleren’), waarmee mogelijk nieuwe doelwitcellen snel kunnen worden herkend. Op deze manier kunnen patrouillerende ‘tissue-resident memory’ CD8⁺ T cellen bijdragen aan de efficiënte controle van hernieuwde infecties.



Vervolgens geven we in **Hoofdstuk 4** een overzicht van de beschikbare data over 'tissue-resident memory' T cellen in verschillende perifere organen en bespreken we verscheidene aspecten van hun biologie.

Poortwachtersfunctie van 'tissue-resident memory' CD8⁺ T cellen

Na te hebben vastgesteld dat 'tissue-resident memory' CD8⁺ T cellen hernieuwde infecties efficiënt kunnen detecteren door middel van hun patrouilleergedrag, hebben wij beoogd de moleculaire mechanismen te identificeren waarmee T cel activatie leidt tot controle van infectie. In **Hoofdstuk 5** laten we zien dat na een antigeenspecifieke stimulus, 'tissue-resident memory' CD8⁺ T cellen locale specifieke immunoreacties door omliggende weefselcellen kunnen induceren. Dit gebeurt met name door de productie van IFN γ (en waarschijnlijk andere oplosbare factoren) waarmee ze hun omgeving instrueren om in staat van paraatheid te komen tegen eventuele binnendringende ziekteverwekkers, door de expressie van een groot scala aan breedspectrum antimicrobiële eiwitten. Dit systeem resulteert in een enorme amplificatie van het afweerproces, waarbij het 'alarmsignaal' van slechts een klein aantal cellen van het adaptieve immuun systeem betrokkenheid van een groot aantal cellen kan induceren.

In dit proefschrift heb ik bewijs gepresenteerd voor directionele migratie van effector CD8⁺ T cellen in perifeer weefsel, en voor het bestaan en gedrag van een nieuwe subset van 'tissue-resident memory' CD8⁺ T cellen. Daarnaast heb ik beschreven hoe de populatie van 'tissue-resident' T cellen bijdraagt aan de opruiming van locale infecties. Begrip van de interactie tussen groepen 'tissue-resident' en circulerende 'memory' T cellen zal essentieel zijn om mechanismen van lokale en systemische immuniteit te definiëren en zal daarmee bijdragen aan de rationele ontwikkeling van vaccinatiestrategieën.

