



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Novel insights in MHC class II antigen presentation

Hoorn, B.M. van den

Citation

Hoorn, B. M. van den. (2011, April 6). *Novel insights in MHC class II antigen presentation*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/16694>

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/1887/16694>

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

Nederlandse samenvatting
voor geïnteresseerden buiten het vakgebied

MHC klasse II antigeen presentatie – tot in detail

MHC klasse II moleculen - waar zijn ze goed voor?

Het genereren van een afweerreactie is één van de taken van het immuunsysteem. MHC klasse II moleculen spelen hierbij een cruciale rol. Ze informeren het immuunsysteem in geval van bacteriële infecties en tumoren. Ze zijn aanwezig in speciale antigeen presenterende cellen, die bacteriën en dode cellen kunnen opnemen. Deze worden in de cel verknipt tot antigenen. Het best passende antigeen wordt op het MHC klasse II molecuul gezet. Vervolgens wordt dit molecuul naar de buitenkant van de cel gebracht. Dit heeft als doel om het antigeen aan de T- en B-cellen van het immuunsysteem te presenteren, die op hun beurt een afweer reactie zullen initiëren. Zo gaat het lichaam de strijd aan tegen infecties en tumoren.

Zoektocht naar het onbekende

Het MHC klasse II antigeen presentatie proces is al grotendeels bekend. Maar, hoe meer we over antigeen presentatie weten, hoe beter. Nieuwe informatie over de regulatie van dit proces zal positief bijdragen aan de ontwikkeling van geneesmiddelen die de afweerreactie tegen infecties en tumoren kunnen verbeteren. De zoektocht naar nieuwe regulerende moleculen kan op twee manieren worden ingezet: (1) een onderdeel van het MHC klasse II antigeen presentatie proces bestuderen met behulp van moderne apparatuur waarmee veel details zichtbaar gemaakt kunnen worden, of (2) het hele genoom doorzoeken naar nieuwe regulatoren in het MHC klasse II antigeen presentatie proces. In dit proefschrift illustreren we de resultaten die beide manieren van onderzoek hebben opgeleverd.

Nieuwe regulerende moleculen ontdekt

Door middel van het toepassen van onderzoeksmanier (1) hebben we met behulp van een geavanceerde microscopische techniek gevonden dat MHC klasse II en ook zijn chaperonne DM een interactie aangaan met tetraspanin moleculen. Dit zijn moleculen die zich in heel regelmatige structuren organiseren. We denken dat tetraspanin moleculen CD63 en CD82 een ondersteunende functie hebben bij de belading van MHC klasse II met antigenen en bij het sorteren van antigeen beladen MHC klasse II voor transport naar de buitenkant van de cel. In het onderzoek op manier (2) hebben we selectief alle genen van het menselijk genoom één voor één uitgeschakeld en het effect daarvan op MHC klasse II antigeen presentatie uitgelezen. We vonden 276 eiwitten die betrokken zijn bij MHC klasse II antigeen presentatie. Om hun specifieke functie te identificeren deden we voor al die 276 eiwitten een MHC klasse II transcriptie (gen expressie) test en een MHC klasse II transport test. We vonden negen eiwitten die MHC klasse II gen expressie reguleren en een complex netwerk vormen. Daarnaast hebben we aan alle 276 eiwitten een MHC klasse II transport fenotype kunnen toekennen. Met behulp van biochemische experimenten hebben we de relatie van een groep eiwitten rondom een nog onbekend transporteiwit ARF7 opgehelderd. Samen zijn zij verantwoordelijk voor transport van MHC klasse II naar de buitenkant van antigeen presenterende cellen. De meest effectieve MHC

klasse II regulatoren gevonden in deze studies kunnen als doelwit dienen voor ontwerp van geneesmiddelen die MHC klasse II antigeen presentatie kunnen manipuleren. Hierdoor levert deze studie een positieve bijdrage aan de strijd tegen infecties en tumoren

