

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/32035> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Kleijwegt, Fleur

Title: Immune regulation in type 1 diabetes : towards a tissue specific cell therapy

Issue Date: 2015-02-10

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Immuunregulatie in type 1 diabetes: naar een weefselspecifieke cel therapie

Introductie

Type 1 diabetes is een T-cel gemedieerde auto-immuunziekte waarbij de insuline producerende cellen in de eilandjes van Langerhans worden vernietigd. De meeste patiënten met type 1 diabetes behalen niet de gewenste glucosewaardes, ondanks de (strikte) insulinentherapie. Dit leidt tot hogere risico's op diabetische complicaties. Tot op heden bestaat er geen curatieve behandeling voor type 1 diabetes, doch vele mogelijkheden voor curatieve behandelingen worden onderzocht. Veel studies onderzoeken mogelijkheden in de systemische immuunsuppressie, hoewel antigeen specifieke therapieën ook een goed alternatief kunnen zijn, sinds systemische immuunsuppressie tevens invloed heeft op de sterkte van het immuunsysteem bij infectie en oncologie. Door de heterogeniteit van type 1 diabetes en de agressiviteit van het immuunsysteem is het lastig om immuunregulatie te bewerkstelligen. In dit proefschrift heb ik enkele mogelijkheden welke leiden tot remming van het immuunsysteem in type 1 diabetes onderzocht. De focus lag hier op tolerogene dendritische cellen beladen met eiland-antigeen als cel therapie voor type 1 diabetes, aangezien dit een nieuwe antigeenspecifieke manier zou kunnen zijn het beta cel specifieke immuunsysteem regulerend in plaats van activerend te kunnen maken.

Resultaten

Er zijn verschillende methodes zijn gebruikt om te interveniëren in het afweersysteem. Het onderdrukken van functies van het aspecifieke deel van het afweersysteem door de cytokines TNF of IL1-beta te remmen, heeft weinig tot geen effect in type 1 diabetes (hoofdstuk 2.1; 2.3 en 2.4). Door de verscheidenheid aan acties van TNF op immuniteit en immuunregulatie is dit cytokine mogelijk te onvoorspelbaar voor onderdrukking in de context van type 1 diabetes. Aangezien, de grootste genetische predispositie in type 1 diabetes ligt in het HLA (het specifieke immuunsysteem), tezamen met een uitblijvend effect van remming van het aspecifieke immuunsysteem, het meest aannemelijk dat het adaptieve systeem de beste target zou kunnen zijn in type 1 diabetes.

Dendritische cellen (DCs) zijn de natuurlijke dirigenten van het immuunsysteem, welke beslissen welk soort actie T-cellen moeten nemen mits zij opnieuw een impuls van het immuunsysteem krijgen. Als DCs gemoduleerd worden met 1,25(OH)₂ Vitamine D3 en dexamethason (tolerogene dendritische cellen; tDCs) verlagen effector moleculen en verhogen inhibitorische moleculen op de oppervlakte van de DCs (Hoofdstuk 3.1). De tDCs kunnen op verschillende wijzen de T-cellen veranderen, omdat ze meerdere inhibitorische moleculen gebruiken zoals IL-10, TLR2, ILT3, PD-L1 en mTNF (membraangebonden TNF). Tevens bezitten tDCs het chemokine CXCR3, welke belangrijk is om naar de pancreas te migreren, aangezien de beta-cellen bij stress IP-10 maken, waar CXCR3 aan bind

(hoofdstuk 2.2 en 3.1). mTNF en PD-L1 zijn belangrijk voor het induceren van regulatoire T-cellen (Hoofdstuk 2.4 en 3.1). Hiernaast wordt beschreven dat op functioneel niveau en eiwit niveau de gecombineerde werking van vitamine D3 en dexamethason samen het sterkste is, waarbij vitamine D3 de grootste invloed heeft (Hoofdstuk 3.1 en 3.2).

Om de tolerogene dendritische cellen weefsel-specifiek te maken worden de dendritische cellen beladen met eiland-antigeen. Hierdoor werd het mogelijk voor de tDCs om drie soorten antigeen specifieke regulatoire T-cellen te induceren (iaTregs) (Hoofdstuk 4.1). De divisie van de verschillende subtypen was gebaseerd op de expressie van IL-10, CTLA-4 en granzyme B, welke direct correleren met de afzonderlijke functies van de iaTreg subtypes. De Tr1-iaTreg heeft hoge secretie van IL-10, is in staat monocyten te doden en remt T-cel activatie. Dit in tegenstelling tot Tr2-iaTregs, welke beide expressie heeft van IL-10 en CTLA-4, niet in staat is tot het doden van monocyten, maar wel zowel naïeve als effector T-cellen kan remmen. De Tr0-iaTregs hebben hoge expressie van Granzyme B en kunnen relatief goed monocyten vernietigen, zij zijn echter niet in staat tot het remmen van T-cel activatie. Toch zijn deze cellen qua fenotype anders dan effector T-cellen. De eiwitten IL-10, CTLA-4 en Granzyme B onderscheiden polyclonale geïnduceerde regulatoire T-cellen van effector cellen, die gebruikt kunnen worden ter beoordeling van inductie van regulatoire T-cellen in vivo. De iaTregs kunnen alleen effector T-cellen onderdrukken wanneer het eigen epitoom op een MHC moleculen van dezelfde APC zit (Hoofdstuk 4.2). Hiernaast blijkt dat tDCs verhoogde expressie geven van ICOSL en B7H op mature DCs via de iaTregs. Deze veranderde mature DCs (@DCs) geven verminderde proliferatie van autoreactieve T-cellen en induceren IL-10 producerende CD4 T-cellen uit naïeve T-cellen. Om naast de mogelijkheid van het beladen van DCs met CD4 T-cel eiland-antigeen, het beladen van tDCs met CD8 eiland antigeen te bestuderen, werd gebruikt gemaakt van een HLA-klasse I epitoom. Het bleek dat tDCs niet in staat waren om naïeve T-cellen tot primaire activatie aan te zetten, hiernaast werden mature CD8 T-cellen verminderd door tDCs (Hoofdstuk 5). Echter, tolerogene DCs beladen met CD8 epitoom werden ook vernietigd door CD8 cytotoxische T-cellen, wat de cel therapie negatief zou beïnvloeden.

Conclusie

Tolerogene DCs induceren drie type iaTregs welke via verschillende mechanismen pro-inflammatoire reacties kunnen tegengaan. Door de heterogeniteit van type 1 diabetes zou een cel therapie met tolerogene DCs meer kans op succes kunnen hebben dan monotherapie.

Een vermeerdering van de hoeveelheid insulineproducerende beta-cellen is nodig teneinde genoeg insulineproductie te behalen. Dit is echter moeizaam als de oorzaak (het vernietigen van beta-cellen door het immuunsysteem) nog niet is weggehaald. Deze weefsel-specifieke interventie cel therapie met tolerogene DCs zou een nieuwe mogelijkheid kunnen zijn voor het remmen van de auto-immuniteit in mensen met type 1 diabetes.