



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Apoptotic cell clearance by macrophages and dendritic cells : immunoregulation in the context of innate immunity

Xu, W.

Citation

Xu, W. (2007, September 26). *Apoptotic cell clearance by macrophages and dendritic cells : immunoregulation in the context of innate immunity*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/12354>

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/1887/12354>

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

Samenvatting (Dutch summary)

Systemische lupus erythematosus (SLE) is een auto-immuunziekte met reactiviteit tegen verschillende lichaamseigen weefsels en oplosbare moleculen. De oorzaak van deze ziekte is nog niet volledig opgehelderd. De betrokkenheid van zowel T en B cellen als antigen presenterende cellen (APC's) is genoegzaam aangetoond. Ook cytokines en chemokines lijken een rol te spelen, zowel bij de inductie als tijdens de progressie van de ziekte. Daarnaast is duidelijk aangetoond dat de autoantilichamen tegen lichaamseigen componenten zoals tegen DNA, histonen, ribonucleaire eiwitten en tegen complement factoren van belang zijn bij deze ziekte. Een belangrijk aantal van deze antigenen is afkomstig van cellen die een geprogrammeerde celdood (apoptose) hebben ondergaan. Het is bekend dat dagelijks miljarden cellen in het menselijke lichaam in apoptose gaan om de homeostase in stand te houden. De gedachte is dat bij patiënten met SLE er een abnormale presentatie en/of verwerking van apoptotisch materiaal plaatsvindt waardoor er een abnormale immuunreactie optreedt. In dit proefschrift is vooral aandacht besteed aan de rol die het natuurlijk immuunsysteem speelt in de wijze waarop cellen die dood gaan het immuunsysteem beïnvloeden.

In **hoofdstuk 2** wordt de stand van zaken aangaande de verwerking van dode cellen door dendritische cellen (DC's) en macrofagen (Mø's) samengevat. Er zijn duidelijke aanwijzingen dat zowel in vitro als in vivo verschillende subpopulaties van DC's en Mø's bestaan die allen direct betrokken zijn bij de klaring van dode cellen. Verder onderzoek is nodig om na te gaan hoe en in welke mate deze verschillende subpopulaties van DC's en Mø's betrokken zijn bij het proces van klaring en het effect van deze dode cellen op de DC's en Mø's zelf.

Om deze vragen te benaderen hebben we 3 typen van fagocyten, nl. DC's, Mø1 en Mø2 in parallel van dezelfde donoren vergeleken aangaande hun vermogen om verschillende soorten dode cellen te herkennen en te elimineren (**hoofdstuk 3**). Gevonden werd dat M-CSF-gedreven Mø2 zeer potente fagocyten zijn met een uniek vermogen om preferentieel vroeg apoptische cellen te binden en op te nemen. Deze macrofaag subpopulatie heeft intrinsiek anti-inflammatoire eigenschappen met een hoge productie van IL-10, in de afwezigheid van de productie van pro-inflammatoire cytokines zoals IL-6 en TNF- α . Terwijl de productie van pro-inflammatoire cytokines zoals IL-6 en TNF- α door Mø1 geremd wordt door opname van apoptische cellen, wordt de productie van het anti-inflammatoire cytokine IL-10 door Mø2 juist versterkt. In dit proces lijkt de herkenning van apoptische cellen door deze macrofaag subpopulaties gereguleerd te worden door CD14, dat in hoge dichtheid op het oppervlak van Mø2 gevonden wordt. Daarnaast werd gevonden dat Mø2 ook sterke macropinocytose vertoonde verleden met Mø1 en DC's. Daarom denken wij dat onder normale fysiologische

omstandigheden vooral IL-10 producerende Mø2 een prominente rol spelen in de klaring van apoptische cellen.

De vraag die zich voordoet is of er ook vergelijkbare subpopulaties van macrofagen te vinden zijn in vivo. Een eerste aanwijzing dat dat inderdaad zo is, werd gevonden uit onderzoek bij patiënten met een nierziekte die behandeld worden met peritoneaal dialyse. Deze patiënten worden frequent gespoeld met dialyse vloeistof die ingebracht wordt in hun peritoneum. Na de dialyseperiode wordt deze vloeistof geledigd uit het peritoneum. Uit de vloeistof van verschillende patiënten werden macrofagen geïsoleerd en onderzocht op membraan kenmerken en functie. Gevonden werd dat peritoneaal macrofagen duidelijke karakteristieken gemeen hebben met Mø2 (**hoofdstuk 4**). De peritoneaal macrofagen produceren ook grote hoeveelheden IL-10 na stimulatie met LPS. Ook hebben deze cellen een lage expressie van CD86 en hebben ze een geringer vermogen om T cellen te stimuleren. Dus peritoneaal macrofagen lijken in vele opzichten op de subpopulatie van in vitro gegenereerd Mø2. We stellen daarom voor dat peritoneaal macrofagen de equivalent zijn van anti-inflammatoire Mø2, betrokken bij de handhaving van de normale homeostase in het peritoneum.

Wij werden geïntrigeerd door de tegenovergestelde functie van Mø1 en Mø2. Daarom vroegen wij ons af of deze twee subpopulaties van macrofagen een stabiel phenotype hebben. In **hoofdstuk 5** beschrijven wij dat na generatie van Mø1 en Mø2 in vitro en vervolgens stimulatie met de tegenovergestelde stimulus resulteert in een reversibel fenotype en functie van beide typen macrofagen suggererend dat Mø1 en Mø2 geen eindtype fenotypes zijn en dat deze macrofagen onderhevig kunnen zijn aan dynamische veranderingen, mogelijk geïnduceerd door lokale omstandigheden in het micromilieu.

Een nieuwe dimensie aan de herkenning van apoptische cellen en regulatie van DC's en macrofagen werd ingegeven door onze vondst dat properdine, een positieve regulator van het complement systeem, bindt aan laat apoptische en necrotische cellen. Interessant is dat de binding van properdine aan apoptische cellen een gelijksoortig patroon van binding vertoont als andere moleculen van het natuurlijk immuunsysteem zoals MBL, C1q, CRP en SAP. De literatuurgegevens over de betrokkenheid van het natuurlijke immuunsysteem bij de klaring van apoptische cellen is uitgebreid samengevat in **hoofdstuk 6**. In **hoofdstuk 7** beschrijven wij dat DNA mogelijk de bepalende factor is in de binding van properdine aan apoptische cellen en necrotische cellen. Belangrijk is de observatie dat properdine binding leidt tot een anti-inflammatoire reactie van macrofagen en DC's op herkenning van apoptisch materiaal. Deze bevindingen samen met onze observaties over de differentiële effecten van subpopulaties van fagocyten suggereren dat de herkenning en de daaropvolgende immuunrespons een delicate balans vormen tussen de verschillende spelers in dit veld. Daarom zal bij mogelijke

therapeutische interventies een tussenweg gevonden moeten worden om bij ziekte de balans op de juiste wijze te corrigeren, zonder dat de herstelde homeostase weer verstoord wordt.

Uit het onderzoek beschreven in dit proefschrift is het ook duidelijk geworden dat de initiële hypothese dat een beperkt aantal spelers in het immunologische veld van belang zijn voor de klaring van dood materiaal te simpel is en dat systematisch onderzoek van belang is om ons inzicht in dit complexe proces verder te verscherpen. De uitdaging voor de komende tijd is om deze en nog te verkrijgen resultaten op een begrijpelijke wijze te integreren.

