



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Immune modulation by schistosomes: mechanisms of regulatory B cell induction and inhibition of allergic asthma

Obieglo, K.

Citation

Obieglo, K. (2019, February 28). *Immune modulation by schistosomes: mechanisms of regulatory B cell induction and inhibition of allergic asthma*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/69117>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/69117>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/69117> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Obieglo, K.

Title: Immune modulation by schistosomes: mechanisms of regulatory B cell induction and inhibition of allergic asthma

Issue Date: 2019-02-28

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Continu krijgen we allerlei stoffen en microben binnen via bijvoorbeeld het voedsel dat we eten of de lucht die we inademen. Ons afweersysteem beschermt ons lichaam tegen mogelijk schadelijke stoffen of ziekteverwekkers zoals bacteriën, virussen en parasieten. Om dit te kunnen bewerkstelligen heeft het afweersysteem verschillende strategieën ontwikkeld om onderscheid te maken tussen schadelijke deeltjes, die ziekten veroorzaken, en onschadelijke deeltjes en goede bacteriën. Meestal kiest het afweersysteem de juiste respons. Soms slaagt het er echter niet in om ziekteverwekkers te elimineren voordat ze schade aan het lichaam kunnen toebrengen, of reageert het juist te heftig op onschadelijke stoffen of zelfs op het eigen lichaam. Hierdoor kunnen bijvoorbeeld astma of auto-immuunziekten ontstaan. Astma is een chronische ontsteking van de longen, waarbij klachten zoals benauwdheid en een piepende ademhaling voorkomen. Allergisch astma, een veel voorkomende vorm van astma en onderwerp van dit proefschrift, wordt veroorzaakt door een reactie van het afweersysteem tegen bepaalde ingeademde stoffen (allergenen) zoals uitwerpselen van de huisstofmijt of stuifmeelkorrels.

Schistosoma (in de volksmond bekend als bilharzia), is een parasitaire platworm die in zoetwaterslakken te vinden is en waarvan de larven de gastheer via de huid binnendringen. De volwassen wormen leven en paren in het bloedvatenbed van de darm of blaas. Hier leggen zij vervolgens tientallen eieren per dag die uitgescheiden worden via de feces of urine. Wormen zoals *Schistosoma* zijn unieke parasieten omdat ze een zeer lange tijd in het menselijk lichaam kunnen verblijven. Deze langdurige infecties hebben echter niet alleen nadelige effecten voor de menselijke gastheer, maar kunnen soms ook juist een gunstige werking hebben. Wormen onderdrukken namelijk de afweerreacties van de gastheer om hun eigen overleving te veilig te stellen. En passant worden ook andere afweerreacties onderdrukt waardoor bescherming wordt geboden tegen een spectrum van ziekten veroorzaakt door een overactief afweersysteem. Hieronder vallen de hierboven genoemde astma en auto-immuunziekten. Parasitaire wormen beïnvloeden het afweersysteem op verschillende manieren, waaronder de aanmaak van afweercellen die tolerantie opwekken, zoals regulatoire B cellen. Terwijl 'normale' B-cellen antilichamen produceren en ons tegen binnendringende micro-organismen beschermen, onderdrukken regulatoire B cellen het afweersysteem. Een beter begrip van de activatie en functie van deze cellen kan helpen om de behandeling van bijvoorbeeld astma en auto-immuunziekten te optimaliseren.

Onderzoek in dit proefschrift

Het eerste deel van dit proefschrift richt zich op de rol van regulatoire B cellen in de bescherming tegen allergisch astma tijdens chronische *Schistosoma mansoni* infecties. Tevens wordt geprobeerd de signalen en moleculen afkomstig van de schistosoma worm parasieten te ontrafelen die de ontwikkeling van regulatoire B cellen verder aansturen.

Een chronische infecties met *S. mansoni* bevordert de aanmaak van regulatoire B cellen zowel in de milt als in de longen. B cellen uit de milt onderdrukken de ontwikkeling van allergisch astma door het uitscheiden van het tolerantie-opwekkend molecuul interleukine (IL)-10, terwijl B cellen uit de long dit onafhankelijk van IL-10 lijken te doen. Wij hebben de eigenschappen van deze long B cellen verder gekarakteriseerd en vonden dat zij zowel qua uiterlijke kenmerken als in hun afweer onderdrukkende werking verschillend zijn van de klassieke regulatoire B cellen uit de milt (**hoofdstuk 2**). Dit werk toont het bestaan aan van verschillende typen regulatoire B cellen die opgewekt kunnen worden door een en dezelfde parasiet.

Hoewel bekend is dat chronische *S. mansoni* infecties regulatoire B cellen opwekken, zijn de worm-specifieke moleculen die dit beschermende effect kunnen bewerkstellingen nog niet geïdentificeerd. Bovendien is het niet bekend in hoeverre andere cellen betrokken zijn bij de ontwikkeling van regulatoire B cellen. Wij tonen aan dat de ontwikkeling van regulatoire B cellen in de milt tot stand



komt door *direct* contact met moleculen die door wormeieren worden uitgescheiden. Wij hebben geen betrokkenheid van andere afweercellen kunnen vinden, die nodig zijn om op de wormmoleculen te kunnen reageren. Tevens hebben we één worm-specifiek eiwit, IPSE/alpha-1, geïdentificeerd dat kan aanzetten tot de productie van het kenmerkende IL-10 in B cellen afkomstig van zowel muizen als mensen. We hebben ook aanwijzingen dat er nog meer moleculen zijn die dit kunnen (**hoofdstuk 3**).

De aanmaak van regulatoire B cellen wordt dus niet alleen tijdens een chronische worminfectie aangedreven, maar kan ook tot stand komen door één enkel molecuul zoals bijvoorbeeld IPSE/alpha-1. De ontwikkeling van regulatoire B cellen als reactie op geïsoleerde wormmoleculen is echter minder sterk in vergelijking met die als reactie op een volledige infectie. Om de bijdrage van verschillende signalen en routes in de aanzet van regulatoire B cellen te onderzoeken, hebben wij de genen in kaart gebracht die tot expressie komen in de verschillende typen B cellen van muizen met een chronisch *S. mansoni* infectie. Wij laten zien dat de ontwikkeling van regulatoire B cellen wordt gedreven door verschillende categorieën genen. Wij vonden aanwijzingen voor de betrokkenheid van de type I interferon-cytokinefamilie evenals bepaalde elementen van het aangeboren afweersysteem (**hoofdstuk 4**).

In navolging van de bevindingen in hoofdstuk 4 onderzochten wij de relatieve bijdrage van type I interferonen in de activering en aanmaak van regulatoire B cellen tijdens een chronische *S. mansoni* infectie. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat verschillende typen wormen de productie van deze type I-interferonen in gang kunnen zetten en dat ze belangrijk zijn voor de aanzet van menselijke regulatoire B cellen. Wij laten zien dat de aanwezigheid van type I interferonen de IL-10 productie door regulatoire B cellen als reactie op moleculen van *S. mansoni* wormen verbetert, wanneer dit wordt getest met behulp van celkweken. Echter, in muizenstudies lijkt het vooralsnog geen belangrijke bijdrage te leveren (**hoofdstuk 5**). Verder onderzoek is daarom nodig om de exacte omstandigheden te identificeren die leiden tot een optimale ontwikkeling en activering van regulatoire B cellen in het lichaam.

Het is bekend dat chronische *S. mansoni* infecties kunnen beschermen tegen allergisch astma in proefdiermodellen en dat ook geïnfecteerde mensen minder kans op het ontwikkelen van allergieën of astma lijken te hebben. Het tweede deel van dit proefschrift richt zich op de rol van moleculen afkomstig van *S. mansoni* wormen die bescherming bieden tegen de ontwikkeling van allergisch astma in proefdiermodellen. **Hoofdstuk 6** is een samenvatting en discussie van de wetenschappelijke literatuur met betrekking tot worm-gerelateerde bescherming tegen allergisch astma, met in het bijzonder de hierbij betrokken beschermingsmechanismen. Daarnaast worden studies beschreven die beschermende wormmoleculen hebben geïdentificeerd, evenals de rol van deze moleculen in de ontwikkeling van nieuwe behandelstrategieën voor allergisch astma.

In **hoofdstuk 7** tonen wij aan dat geïsoleerde eieren van *S. mansoni*, bij afwezigheid van een natuurlijke infectie met wormen, beschermen tegen de ontwikkeling van allergisch astma wanneer zij worden toegediend voorafgaand aan de blootstelling aan allergische stoffen. Daarnaast laten wij zien dat een vergelijkbaar beschermend effect bereikt kan worden door de behandeling met alleen het eiwit omega-1. Dit eiwit wordt uitgescheiden door eieren van *S. mansoni*. Een dergelijke rol voor omega-1 is nog niet eerder beschreven.

Concluderend laat het werk in dit proefschrift zien dat zowel de aanmaak van regulatoire B cellen als de bescherming tegen allergisch astma door een chronische worminfectie ook bereikt kan worden met individuele moleculen die door de eieren van *S. mansoni* wormen worden uitgescheiden. Tevens laat dit werk zien dat immunologische processen in reactie op een chronische worminfectie complex zijn en vaak in synergie optreden. Dit proefschrift draagt bij aan het begrip hoe parasiet-uitgescheiden moleculen enerzijds regulatoire B cellen kunnen opwekken en anderzijds bescherming kunnen bieden tegen allergisch astma. Een beter begrip van deze fundamentele immunologische

processen is noodzakelijk voor de ontwikkeling van nieuwe, op wormmoleculen gebaseerde, astma behandelmethoden.

