



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Innate host defense against intracellular pathogens

Vaart, M. van der

Citation

Vaart, M. van der. (2013, November 14). *Innate host defense against intracellular pathogens*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/22208>

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/1887/22208>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/22208> holds various files of this Leiden University dissertation

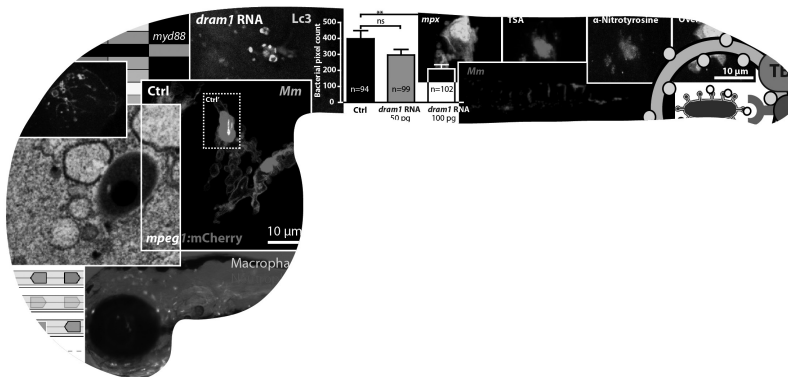
Author: Vaart, Michiel van der

Title: Innate host defense against intracellular pathogens

Issue Date: 2013-11-14

Chapter 7

Dutch summary (Nederlandstalige samenvatting)



Verdedigingsmechanismen van het aangeboren immuunsysteem tegen intracellulaire pathogenen

De mens wordt continu aangevallen door pathogenen, micro-organismen die potentieel ziekten kunnen veroorzaken. Bacteriën, schimmels, parasieten en virussen kunnen het lichaam van de gastheer binnendringen en daar een infectie starten. Ter verdediging tegen deze infecties heeft de mens de beschikking over twee afweersystemen: (1) het aangeboren immuunsysteem en (2) het adaptieve immuunsysteem. Het aangeboren immuunsysteem bestaat uit cellen en eiwitten die samen de eerste verdedigingslinie tegen binnendringers vormen. Hun functie is om zo snel mogelijk micro-organismen te elimineren die een fysieke barrière, zoals de huid, hebben doorbroken. Het adaptieve (of selectieve) immuunsysteem wordt geactiveerd wanneer de reactie van het aangeboren immuunsysteem alleen niet afdoende is om de infectie de kop in te drukken. Het adaptieve immuunsysteem produceert antilichamen die aan ziekteverwekkers kunnen binden en ze neutraliseren. Daarnaast worden zogenaamde T-cellen geactiveerd die pathogenen direct herkennen en uitschakelen. Het aangeboren immuunsysteem is al vroeg in de evolutie ontstaan en is aanwezig in zowel ongewervelde als gewervelde dieren. Het adaptieve immuunsysteem is later geëvolueerd en is alleen in de mens en andere gewervelde dieren aanwezig.

Dit proefschrift beschrijft de studie naar de werking van het aangeboren immuunsysteem in reactie op bacteriële infectie. Hiervoor hebben we gebruik gemaakt van het zebravisembryo als modelorganisme. In **Hoofdstuk 2** worden de receptoren besproken die het aangeboren immuunsysteem gebruikt om pathogenen te herkennen. Daarnaast worden de verschillende verdedigingsmechanismen beschreven die na herkenning van een microbiële infectie worden aangezet. Tenslotte blijkt in **Hoofdstuk 2** dat het immuunsysteem van de mens en de zebravis op cruciale punten overeen komt.

7

De best bestudeerde pathogeen-herkende receptoren zijn de Toll-achtige receptoren. De ontdekking dat deze receptoren verantwoordelijk zijn voor de activatie van het aangeboren en adaptieve immuunsysteem is recent bekroond met een Nobelprijs. In **Hoofdstuk 3** van dit proefschrift wordt een zebravismutant beschreven in een gen dat codeert voor een eiwit dat cruciaal is voor het doorgeven van signalen van Toll-achtige receptoren. Zonder dit eiwit, MyD88, komen de juiste genen niet tot expressie en blijft een groot gedeelte van de immunoreactie achterwege. Het was dan ook niet verwonderlijk dat zebravismutanten in het *myd88*-gen veel vatbaarder waren voor infecties veroorzaakt door de pathogene bacteriën *Salmonella typhimurium*, *Edwardsiella tarda* en *Mycobacterium marinum*. De mutant die in dit hoofdstuk beschreven wordt is een belangrijk hulpmiddel in het onderzoek naar de immunoreactie, zowel tijdens infecties als bij auto-immun- en ontstekingsziektes, maar ook bij het ontstaan van tumoren.

Mycobacterium marinum is een nauwe verwant van de menselijke pathogeen *Mycobacterium tuberculosis*, de veroorzaker van tuberculose. Tuberculose is een zeer gevaarlijke infectieziekte voor de mens, waar jaarlijks meer dan een miljoen mensen wereldwijd aan overlijden. Vooral de opkomst van bacteriestammen die resistent zijn tegen veelgebruikte antibiotica is zorgelijk. Meer onderzoek naar de interacties tussen gastheer en pathogeen is daarom noodzakelijk voor de ontwikkeling van nieuwe of complementaire geneesmiddelen.

Zowel *M. marinum* als *M. tuberculosis* zijn in staat om te overleven in immuuncellen van hun gastheren. Een potent verdedigingsmechanisme van immuuncellen tegen pathogene bacteriën is de productie van zuurstofradikalen en stikstofradikalen. In **Hoofdstuk 4** hebben we onderzoek gedaan naar het effect van productie van stikstofradikalen tijdens mycobacteriële infectie in de zebravis. Het blijkt dat MyD88 noodzakelijk is voor het activeren van dit afweersysteem. Helaas hebben *M. marinum*-bacteriën echter een methode ontwikkeld om deze productie vervolgens te remmen, waardoor ze de schadelijke effecten hiervan ontlopen. Opmerkelijk genoeg waren zebravisembryo's waarvan de stikstofradicalenproductie voorafgaand aan de infectie artificieel verhoogd was vervolgens beter beschermd tegen een mycobacteriële infectie.

In **hoofdstuk 5** hebben we de rol van een ander verdedigingsmechanisme tegen tuberculose onderzocht: autofagie, oftewel cellen die zichzelf opeten. Jarenlang werd dit proces gezien als hét huishoudelijke mechanisme van de cel, waarbij defecte organellen en andere overbodige dingen werden opgegeten en afgebroken. Inmiddels is bekend dat autofagie ook een belangrijke rol speelt bij het opruimen van pathogenen die binnen in een cel kunnen overleven. In **Hoofdstuk 5** hebben we aangetoond dat anti-mycobacteriële autofagie in zowel zebravisembryo's als in menselijke immuuncellen (macrofagen) afhankelijk is van Toll-achtige receptoren en MyD88. We hebben ontdekt dat een eiwit genaamd DRAM1 door MyD88 wordt geactiveerd en het autofagieproces controleert. Zodra we de hoeveelheid DRAM1-eiwit in zebravisembryo's verhoogden, waren ze significant beter in staat om zich te verdedigen tegen tuberculose. De resultaten gepresenteerd in **Hoofdstuk 4** en **Hoofdstuk 5** laten zien hoe een beter begrip van het ontstaan van ziektes hopelijk ooit kan leiden tot de ontwikkeling van nieuwe geneeskundige therapieën. In **Hoofdstuk 6** worden de bevinding uit dit proefschrift in het perspectief van bestaande kennis over het aangeboren immuunsysteem geplaatst.

