



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Wiles and wanderings: immune-evasive maneuvers of skin-penetrating parasites

Winkel, B.M.F.

Citation

Winkel, B. M. F. (2021, October 5). *Wiles and wanderings: immune-evasive maneuvers of skin-penetrating parasites*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3214576>

Version: 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/1887/3214576>

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

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Parasieten die de huid penetreren hebben iets gemeen: stuk voor stuk moeten ze, voordat zij een infectie kunnen initiëren, het immuunsysteem in de huid van de gastheer omzeilen en daarmee voorkomen dat zij door dit immuunsysteem worden opgeruimd. Om dit te bewerkstelligen beschikken zij over de nodige slimme listen. Zo kunnen zij direct actie uitoefenen op afweercellen of hun migratiegedrag aanpassen aan de leefomstandigheden waarin zij zich bevinden. Dit proefschrift is erop gericht om de mechanismen van deze tactieken op te helderen.

Malaria en schistosomiasis (ook wel bilharzia genoemd) zijn twee dodelijke en belastende ziekten. Met respectievelijk meer dan 200 en 240 miljoen jaarlijkse infecties blijft de wereldwijde ziektelast zeer hoog en is de noodzaak voor een goedwerkend vaccin reeds lange tijd duidelijk. Levende, verzwakte parasieten kunnen worden gebruikt om mensen te vaccineren tegen parasitaire ziekten zoals bovenstaande. Echter, wanneer deze parasieten via de gebruikelijke route voor vaccintoediening worden toegediend (namelijk via de huid), resulteert dat in een verminderde werking van het vaccin. Wij stellen als hypothese dat deze verminderde werking wordt veroorzaakt door parasiet-gemedieerde immuun-regulatorische mechanismen en dat dit reeds bij de eerste interactie met het immuunsysteem in de huid gebeurt.

De huid is een belangrijk en actief orgaan in de menselijke afweer. Naast zijn barrièrefunctie is zijn belangrijkste taak om de immunologische balans te waarborgen tussen snelle en efficiënte eliminatie van ziekmakende microben (pathogenen) en tolerantie voor de goedaardige commensalen, de "goede" microben die op de huid wonen. Om deze functie goed uit te kunnen oefenen beschikt de huid over een grote variëteit in afweercellen. Enkele van deze cellen zijn antigeen-presenterende cellen (APCs). Deze cellen hebben de functie om lichaamsvreemde deeltjes (antigenen) op te nemen, te verwerken tot kleine fragmenten en te presenteren aan T cellen. T cellen kunnen hierop een afweer-aanval lanceren wanneer zij deze fragmenten als pathogeen herkennen. Het type T-celreactie, ofwel inflammatie (een actieve afweer-aanval) ofwel tolerantie, hangt mede af van signalen die APCs afgeven tijdens de presentatie van de antigeenfragmenten. Bepaalde moleculen op het oppervlak van de APCs kunnen een signaal afgeven aan de T cellen om tolerantie te induceren. Deze moleculen, genaamd "checkpoint moleculen" zoals PD-L1, kunnen T cellen deactiveren. Wij onderzochten of parasieten die de huid penetreren deze mechanismen in de humane huid exploiteren om zelf te kunnen overleven in de gastheer.

In het eerste gedeelte van dit proefschrift, “*wiles*” oftewel listen, demonstreren wij dat *Plasmodium falciparum* en *Schistosoma mansoni*, respectievelijk de veroorzakers van malaria en schistosomiasis, inderdaad bestaande APC-mechanismen in de huid exploiteren om T-celtolerantie te induceren. In **hoofdstuk 2 en 4** laten wij zien dat zowel *Plasmodium*-sporozoïten als *Schistosoma*-larven zorgen voor toename van PD-L1-expressie op het oppervlak van dermale APCs en deze cellen aanzetten tot het produceren van regulatoire signaalstoffen (cytokinen). Daarnaast bevestigen wij de regulatoire werking van deze cellen door het effect op T-celactivatie te bestuderen. In **hoofdstuk 3** onderzoeken wij of de methode van intradermale toediening van parasieten de APC-reactie beïnvloedt: in dit hoofdstuk vergelijken wij het effect van parasiettoediening via muggenbeten met dat van injectienaaldtoediening in humane huidexplantaten. In **hoofdstuk 4** laten we zien dat het verzwakken van *Schistosoma*-larven het regulatoire effect in de huid vermindert. Dit kan helpen verklaren waarom blootstelling aan verzwakte parasieten mensen kan beschermen, maar (herhaaldelijke) natuurlijke infectie niet.

In het tweede gedeelte van dit proefschrift, “*wanderings*” oftewel omzwervingen, gebruiken wij beeldvormende technieken om de motiliteit van malariaparasieten in de huid te karakteriseren. In **hoofdstuk 5** presenteren wij een semi-automatisch softwareprogramma dat *Plasmodium*-sporozoïten kan herkennen en deze kan volgen in microscopievideo's van parasieten in de humane huid. Deze methode leidde ertoe dat wij bewegingspatronen konden classificeren en kwantificeren en daarmee verzwakte parasieten met niet-verzwakte parasieten konden vergelijken. Onze resultaten laten zien dat verzwakking van sporozoïten door middel van bestraling (de meest gebruikte vorm van parasietverzwakking voor vaccinatie) tot veranderingen in bewegingspatronen leidt. Bestraalde parasieten toonden “default” bewegingspatronen, waarbij zij de variabiliteit in hun beweging en snelheid verloren. In **hoofdstuk 6** presenteren wij een nieuwe moleculaire beeldvormingstechniek die gebruikt kan worden om wild-type (niet genetisch gemanipuleerde) *Plasmodium*-parasieten aan te kleuren middels een kleurstof die de mitochondriën kleurt. Deze methode maakte het voor ons mogelijk om de motiliteit van wild-type parasieten in menselijke huid te onderzoeken.

Als laatste bediscussiëren wij in **hoofdstuk 7** onze bevindingen in de bredere context van de huidige inzichten in de afweer tegen parasieten. Hierbij worden tevens de implicaties van ons onderzoek voor de ontwikkeling van levende, verzwakte parasietvaccinaties besproken.