Universiteit Leiden
The Netherlands

Overlapping patterns and unique differences: a study into immunological variation within and between populations

Dorst, M.M.A.R. van

Citation
Dorst, M. M. A. R. van. (2025, November 25). *Overlapping patterns and unique differences: a study into immunological variation within and between populations*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/4283713

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/1887/4283713

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

&

Nederlandse samenvatting
Acknowledgements/Dankwoord
Curriculum vitae
List of publications

Nederlandse samenvatting

Verstedelijking, levensstijlveranderingen en het immuunsysteem
Wereldwijd wonen steeds meer mensen in een stad of nemen een stedelijke levensstijl aan, dit heet verstedelijking. In eerste instantie vond deze ontwikkeling vooral in hoge-inkomenslanden plaats. Echter neemt het aantal stedelingen in lage- en midden-inkomenslanden inmiddels ook snel toe. Het wonen in een stad heeft vaak veel voordelen, maar kan verschillen tussen arm en rijk ook vergroten. Vooral in lage-inkomenslanden zijn er daarom binnen één stad grote verschillen tussen mensen met een hoge en lage sociaal economische status (SES), wat een gecombineerde waardering is van opleidingsniveau, inkomen en type beroep van een persoon. Deze verschillen zijn niet alleen terug te zien in welvaart, maar zorgen ook voor verschillen in welzijn en gezondheid.

Verstedelijking gaat gepaard met levensstijlveranderingen zoals wijzingen in de voedselinname, mate van fysieke activiteit en de blootstelling aan landbouwomgevingen. Door deze veranderingen komen stedelingen in aanraking met minder/andere microben en parasieten. Dit kan zorgen voor veranderingen in de darm flora, ook wel microbioom genoemd, en implicaties hebben voor de prevalenties van ziektes. Zo wordt verstedelijking in verband gebracht met de toenemende prevalentie van niet-overdraagbare aandoeningen, waaronder allergieën. Gedacht wordt dat dit komt door verminderde blootstelling aan microben en parasieten. Door deze verminderde blootstellingen wordt het immuunsysteem onvoldoende getraind om onderscheid te maken tussen gevaarlijke en onschuldige lichaamsvreemde stoffen (antigenen). Dit heeft toch gevolg dat het immuunsysteem ook op onschuldige antigenen zoals allergenen gaat reageren, wat leidt tot een allergische reactie. Regulatie van het immuunsysteem is dus belangrijk, maar te veel remming kan ook nadelig zijn. Te veel remming van het immuunsysteem, bijv. door een parasitaire infectie, kan er namelijk voor zorgen dat het immuunsysteem in mindere mate reageert op antigenen. Hierdoor beschermen vaccins minder goed. Het immuunsysteem wordt dus sterk beïnvloed door levensstijl en moet in balans zijn om ziektes te voorkomen en vaccins goed te laten werken.

Om allergieën te voorkomen en te zorgen dat vaccins goed werken, is het belangrijk om te weten wat de invloed van levensstijl op het immuunsysteem is. Om hier inzicht in te krijgen, is het in kaart brengen van het immuunsysteem van mensen die blootgesteld worden aan verschillende omgevingen belangrijk. Dit kan bijvoorbeeld door mensen uit verschillende landen of geografische gebieden met elkaar te vergelijken. Vergelijking van

het immuunsysteem van mensen uit lage- en midden-inkomenslanden met die uit hoge-inkomenslanden laat zien dat het immuunsysteem van mensen uit lage- en midden-inkomenslanden anders en minder sterk reageert, waardoor vaccins mogelijk ook minder goed werken. Daarnaast is er recent meer aandacht voor verschillen binnen landen, voornamelijk tussen mensen van het platteland en de stad. Ondanks het feit dat deze mensen afkomstig zijn uit hetzelfde land, zijn ook hier verschillen in het immuunsysteem te vinden. Het immuunsysteem van stedelingen lijkt meer ontstekingsbevorderend te zijn, terwijl het immuunsysteem van mensen op het platteland vaak (te) sterk gereguleerd is en daardoor geremd wordt. In welke mate deze verschillen ook invloed hebben op hoe het immuunsysteem reageert op bijvoorbeeld vaccines is echter nog iets wat verder moet worden uitgezocht.

Het immuunsysteem van kinderen met hoge en lage socio-economische status
Om te onderzoeken of het immuunsysteem van mensen die in dezelfde stad wonen ook van elkaar verschilt, hebben wij een aantal studies uitgevoerd die zijn beschreven in hoofdstukken 2, 3 en 4 van dit proefschrift. Deze studies vonden plaats in Makassar, de hoofdstad van het Indonesische eiland Sulawesi. Deze stad heeft een geschatte bevolking van 1.5 miljoen mensen en door de snelle verstedelijking zijn er grote sociaal economische verschillen in deze stad. De onderzoeksresultaten in **Hoofdstuk 2** laten zien dat zowel overgewicht als ondergewicht veel voorkomt bij basisschoolkinderen in Makassar en dat de voedingsstatus sterk samenhangt met SES. Zo gingen bijna alle kinderen met ondergewicht naar een school voor kinderen uit minder welvarende gezinnen, terwijl kinderen met overgewicht vaak hoogopgeleide ouders hadden en dus tot een hoge SES behoorden. Daarnaast laat deze studie zien dat overgewicht samenhangt met een verhoogde kans op een positieve huidreactie (SPT) tegen huisstofmijt, hetgeen wijst op gevoeligheid voor allergie. Voor de studie beschreven in **Hoofdstuk 3** werden nasosorptie monsters in de neusholte afgenomen bij een deel van deze kinderen om de bacteriën in de neus en de lokale immuunreacties te onderzoeken. Kinderen met een lage SES hadden een hogere dichtheid van bacteriën in hun neusholte dan kinderen afkomstig uit hoge SES-gezinnen. De dichtheid van deze bacteriën hing samen met de in de neusholte gemeten hoeveelheid cytokines, signalenmoleculen van het immuunsysteem. Na correctie voor de dichtheid van bacteriën bleek dat de hoeveelheid cytokines lager waren bij kinderen met een lage SES ten opzichte van een hoge SES. Dit wijst erop dat kinderen met een lage SES een minder sterke immuunreactie in de neusholte hebben, die nodig is om schadelijke bacteriën op te ruimen. **Hoofstuk 4** beschrijft hoe we met

behulp van slechts een kleine hoeveelheid bloed verzameld via de vingertop, het immuunsysteem van kinderen van hoge en lage SES hebben onderzocht om zo inzicht te krijgen in de verschillen in de immuun profielen waren van kinderen van lage en hoge SES.

Immuunprofielen verschillen binnen populatie

In hoofdstukken 4 en 5 is het immuunsysteem van verschillende populaties nauwkeurig in kaart gebracht met mass cytometrie, een techniek waarmee tegelijkertijd veel verschillende kenmerken van individuele cellen gemeten mee kunnen worden. **Hoofdstuk 4** beschrijft de verschillen in de immuunprofielen van kinderen met een hoge en lage SES in Makassar, Indonesië. De resultaten lieten zien dat kinderen met een lage SES een relatief grotere hoeveelheid geactiveerde B cellen hadden, cellen die antistoffen produceren die beschermen tegen infecties. Daarnaast hadden kinderen met een lage SES relatief meer geactiveerde T helper 2 (Th2) cellen en sterk remmende regulatoire T cellen (Tregs), iets wat kan wijzen op een meer gereguleerd immuunsysteem en dat mogelijk gevolgen kan hebben voor de werkzaamheid van vaccins in deze populatie. **Hoofdstuk 5** beschrijft de studie waarin de immuun profielen werden onderzocht van 100 gezonde Tanzaniaanse vrijwilligers die in vier gebieden wonen, die verschillen in de mate van verstedelijking. De studieresultaten lieten zien dat mensen die op het platteland woonden een relatief grote hoeveelheid Th2 cellen en remmende Tregs hadden, wat overeenkomt met de resultaten in hoofdstuk 4 en eerdere studies. Ondanks het feit dat de geografische locatie veel van de variatie in het immuunsysteem kon verklaren, werd er ook variatie in het immuunsysteem gevonden tussen mensen die in hetzelfde gebied woonden. Om dit verder uit te zoeken, hebben we daarom voor elke individu een levensstijl score berekend op basis van wat iemand bezit (bijv. een auto), de kwaliteit van het huis waarin iemand woont (bijv. materiaal van de vloer) en wat iemand eet (bijv. hoeveelheid groente). Met behulp van deze score, werden nog andere groepen cellen geïdentificeerd die gerelateerd zijn aan een stedelijke levensstijl, waaronder CD8+ T cellen die naïef zijn en dus nog niet in aanraking zijn gekomen met antigenen. De resultaten lieten zien dat mensen met een meer stedelijke levensstijl, relatief meer van deze cellen hebben hetgeen wat zou kunnen betekenen dat deze mensen beter in staat zijn om te reageren op een antigeen of vaccin.

Voorspellen van immuunreactie op gele koorts vaccin

In **Hoofdstuk 7** worden de voorlopige resultaten beschreven van een vaccinstudie waarin vrijwilligers afkomstig uit Nederland en twee gebieden in Tanzania, één plattelandsgebied en één stedelijk gebied in Tanzania met elkaar werden vergeleken. Deze vrijwilligers werden gevaccineerd met het

gele koorts vaccin en 6 maanden gevolgd om de immuunreactie op dit vaccin te bepalen. De onderzoeksresultaten laten zien dat na 6 maanden, bijna alle Nederlandse vrijwilligers een goede immuunreactie hadden op het vaccin, terwijl dit bij Tanzaniaanse vrijwilligers maar bij de helft van de deelnemers het geval was. Dit was zowel bij de groep mensen afkomstig van het platteland als die uit de stad. Om te onderzoeken of het aangeboren immuunsysteem kenmerken bevat die de reactie op het gele koorts vaccin kan voorspellen, werd het aangeboren immuunsysteem voorafgaand aan de vaccinatie onderzocht. Vergelijking van het aangeboren immuunsysteem van Tanzaniaanse vrijwilligers die een goede vaccin reactie hadden met die met een slechtere reactie, liet zien dat de hoeveelheid en functie van dendritische cellen en monocyten samenhangt met de immuunreactie op gele koorts. Dendritische cellen zijn belangrijk voor het opstarten van een immuunreactie na infectie of vaccinatie, omdat ze pathogenen kunnen opnemen en stukjes ervan kunnen presenteren waardoor andere immuuncellen zoals monocyten geactiveerd worden. Ook monocyten spelen een belangrijke rol in de activatie van het immuunsysteem door de cytokines te produceren. Een relatief grotere hoeveelheid van deze type cellen bij mensen voorafgaand aan vaccinatie zou dus een mogelijke voorspeller kunnen zijn voor de reactie op het gele koorts vaccin, al is verdere analyse nodig om hier zeker van te zijn.

Conclusie

De onderzoeken beschreven in dit proefschrift laten zien dat levenstijl-veranderingen die gepaard gaan met verstedelijking een grote invloed kunnen hebben op het immuunsysteem en daarmee wellicht ook op het ontstaan van ziektes zoals allergieën en de werkzaamheid van vaccins. De onderzoeken in dit proefschrift dragen bij aan een beter begrip van de verschillen in het immuunsysteem van mensen die in hetzelfde geografische gebied wonen. Toekomstig onderzoek is echter nodig om het effect van deze verschillen op het ontstaan van ziektes en de werkzaamheid van vaccins beter te begrijpen.