

Nederlandse samenvatting voor niet-ingewijden



Signaleringsroutes bij de herkenning van micro-organismen door het immuunsysteem

Inleiding

Het immuunsysteem beschermt ons lichaam tegen infecties met micro-organismen zoals bacteriën, virussen en schimmels. Verantwoordelijk voor een goede afweer tegen deze micro-organismen zijn de witte bloedcellen. Witte bloedcellen komen voor in een grote variatie verschillende soorten, met allemaal hun eigen specifieke functie. Een zeer belangrijke soort witte bloedcel voor de herkenning van micro-organismen is de dendritische cel. Zodra een micro-organisme het lichaam binnendringt wordt het door deze cel herkend. Door herkenning van het micro-organisme wordt de dendritische cel geactiveerd en verplaatst hij zich naar de lymfeklier, waar grote aantallen T-cellen aanwezig zijn. De geactiveerde dendritische cel activeert vervolgens specifieke T-cellen, die daardoor gestimuleerd worden zich te delen en zich te ontwikkelen tot actieve T-cellen die in staat zijn om het micro-organisme te bestrijden. De dendritische cel speelt dus een belangrijke rol bij het op gang brengen van een goede afweerreactie tegen micro-organismen door het stimuleren van specifieke T-cellen.

Echter, voor een effectieve afweer tegen verschillende micro-organismen zijn verschillende soorten T-helpercelreacties nodig. Tot dusver zijn er vier typen T-helpercelreacties geïdentificeerd: T-helper 1 voor virussen en micro-organismen die in cellen verblijven; T-helper 2 voor parasieten; T-helper 17 voor schimmels en bacteriën die buiten cellen verblijven; en regulatoire T-helpercellen die overmatige activering van het immuunsysteem onderdrukken. De keuze voor de T-helpercelrespons wordt bepaald door de herkenning van het specifieke micro-organisme door de dendritische cel. Na herkenning van het type micro-organisme produceert de dendritische cel specifieke ontstekings-eiwitten, zogenaamde cytokinen, die de T-cellen aanstuurt om T-helper 1, 2, 17 of regulatoir te worden. Aangezien activering van het juiste type T-helpercel cruciaal is voor het opruimen van micro-organismen, is herkenning en identificatie van het micro-organisme door de dendritische cel essentieel.

Voor de herkenning en identificatie van micro-organismen zijn dendritische cellen uitgerust met verschillende eiwitten, ook wel receptoren genoemd, die zich in en op de cel bevinden. Deze verschillende receptoren herkennen specifieke structuren van micro-organismen. De binding van micro-organismen aan deze receptoren zorgt voor specifieke signalen die de dendritische cel in worden gestuurd. Deze specifieke

signalen vormen samen een signaleringsroute. Aangezien elk micro-organisme zijn eigen set receptoren activeert kan de dendritische cel hiermee onderscheid maken tussen verschillende micro-organismen en daardoor specifieke T-helperresponsen activeren.

Vraagstelling

Voor een aantal receptoren op dendritische cellen zijn de laatste jaren de signaleringsroutes die de cel in worden gestuurd geïdentificeerd. Voor twee belangrijke receptoren bij de herkenning van micro-organismen, te weten DC-SIGN en dectin-1, waren de signaleringsroutes echter grotendeels onbekend. DC-SIGN herkent een grote variatie aan micro-organismen waaronder de virussen HIV-1 (AIDS) en MV (mazelen) en de bacteriën *Mycobacterium tuberculosis* (tuberculose) en *Helicobacter pylori* (maagzweer). Dectin-1 herkent een grote variatie aan schimmels waaronder *Candida albicans* (candidiasis). Aangezien de kennis over de signaleringsroutes van deze receptoren niet alleen een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan het beter begrijpen van onze afweer tegen micro-organismen, maar wellicht ook tot nieuwe inzichten kunnen leiden voor potentiële nieuwe therapieën, was het doel van het onderzoek beschreven in dit proefschrift het identificeren van de signaleringsroutes van de receptoren DC-SIGN en dectin-1.

Resultaten

In hoofdstuk 2 t/m 4 behandelen we de interactie van micro-organismen met DC-SIGN. Eerdere studies hebben laten zien dat mycobacteriën zoals *Mycobacterium tuberculosis* een mannose-cap (een suikerstructuur aan de buitenkant van de bacterie) hebben die een belangrijke rol speelt bij de afweer tegen deze bacterie, doordat de mannose-cap bindt aan DC-SIGN op dendritische cellen. In hoofdstuk 2 laten we echter zien dat de mannose-cap geen grote rol speelt bij de interactie van mycobacteriën en de gastheer. Dit geeft aan dat ook andere mannose-structuren op mycobacteriën de immuunrespons veranderen door binding aan DC-SIGN.

In hoofdstuk 3 beschrijven we de identificatie van de signaleringsroute van DC-SIGN. We laten zien dat de binding van mycobacteriën, virussen en gisten aan DC-SIGN de immuunrespons tegen deze micro-organismen verandert door de activering van het signalerings-eiwit Raf-1, dat vervolgens de productie van specifieke cytokinen verhoogt.

Het effect van binding van een micro-organisme aan DC-SIGN op een dendritische cel is echter niet altijd hetzelfde. Binding van micro-organismen die een suikerstructuur met mannose aan de buitenkant

hebben (virussen en mycobacteriën) aan DC-SIGN resulteert in een andere immuunrespons dan binding van bacteriën die een suikerstructuur met fucose hebben. In hoofdstuk 4 laten we zien dat dit verschil veroorzaakt wordt doordat er verschillende signaleringsroutes in de dendritische cel worden aangezet. Micro-organismen met mannose activeren een signaleringsroute die afhankelijk is van een complex met de eiwitten LSP1, KSR1, CNK en Raf-1, terwijl micro-organismen met fucose het complex van KSR1, CNK en Raf-1 juist ontbinden. Dit leidt vervolgens tot een verandering van de T-helperrespons.

Vervolgens hebben we de signaleringsroute van dectin-1 bestudeerd, een receptor die een belangrijke rol speelt in de afweer tegen schimmels. Eerdere studies hebben laten zien dat dectin-1 een signaleringsroute activeert met het eiwit Syk, maar het was onduidelijk hoe deze signaleringsroute er voor zorgt dat er T-helper 1 en T-helper 17-cellen geactiveerd worden. In hoofdstuk 5 laten we zien dat dectin-1 ook een signaleringsroute met Raf-1 activeert. De uiteindelijke immuunrespons is het resultaat van een complexe interactie van deze twee signaleringsroutes. Syk activeert de eiwitten p65, c-Rel en RelB, terwijl Raf-1 de activering van p65 versterkt en de activering van RelB vermindert. Alleen de combinatie van beide signaleringsroutes leidt tot de activering van T-helper 1 en T-helper 17-cellen die nodig zijn voor een efficiënte afweer tegen schimmels.

Dectin-1 zorgt, naast het activeren van T-helpercellen, ook voor het opruimen van schimmels. Dit proces heet fagocytose, wat eigenlijk inhoudt dat het micro-organisme letterlijk wordt opgegeten door de witte bloedcel. De binding van schimmels aan dectin-1 op een witte bloedcel zorgt ervoor dat de schimmel wordt opgegeten, maar de signaleringsroute die hiervoor nodig is was nog onbekend. In hoofdstuk 6 laten we zien dat het eiwit LSP1 hiervoor essentieel is. LSP1 zit gebonden aan dectin-1 en het is verantwoordelijk voor de opname van zowel dode als levende schimmels.

Conclusies

Samenvattend hebben we de signaleringsroutes van twee belangrijke receptoren voor micro-organismen, DC-SIGN en dectin-1, geïdentificeerd. Deze bevindingen geven nieuwe inzichten in hoe het immuunsysteem ervoor zorgt dat bij infectie met verschillende micro-organismen de juiste afweerreactie tot stand komt. Uiteindelijk zou de kennis over deze signaleringsroutes tot nieuwe therapeutische strategieën kunnen leiden tegen infecties of voor het samenstellen van nieuwe vaccins.