

C-type lectines en hun rol in het immuunsysteem

Nieuwe inzichten in de karakteristieken van DCIR en DC-SIGN

Ons lichaam wordt elke dag blootgesteld aan verschillende gevaren. Deze gevaren kunnen aanwezig zijn in de vorm van pathogenen, zoals virussen en bacteriën, maar ook andere processen in het lichaam kunnen schade veroorzaken, zoals het geval is bij kanker. De functie van het immuunsysteem is het lichaam tegen deze gevaren te beschermen. Voor het detecteren van gevaarlijke componenten zijn er speciale antigeen presenterende cellen aanwezig in de weefsels en in de bloedbaan. Deze cellen herkennen tekenen van gevaar via receptoren, die aanwezig zijn op de buitenkant van de cel. Verder kunnen antigeen presenterende cellen pathogenen opnemen en vervolgens naar de lymfeknopen reizen, waar zij het gedeelte van het immuunsysteem activeren dat zorgt voor het opruimen van schadelijke deeltjes. Dit zijn de T en B cellen. Een over-geactiveerd immuunsysteem is aanwezig bij allergie en auto-immuunziektes. In deze gevallen is het immuunsysteem geactiveerd door onschadelijke deeltjes, zoals noten of componenten van het lichaam zelf, zoals het geval is bij de immunreactie tegen gewrichten welke tot reuma kan lijden.

De dendritische cel is één van de professionele antigeen presenterende cellen die aanwezig zijn in het lichaam. Op het oppervlak van de dendritische cel zijn verschillende receptoren aanwezig om pathogenen en andere gevaarlijke deeltjes in het lichaam te herkennen, zoals bijvoorbeeld de familie van C-type lectine receptoren (CLRs). CLRs zijn betrokken bij de herkenning van verschillende suikerstructuren. Suikerstructuren zijn aanwezig op het oppervlak van alle cellen, maar ook op pathogenen. Tijdens de productie van eiwitten op het celmembraan, wordt het eiwit meestal omringd door verschillende suikerstructuren. De plek waarop de suikerstructuren bevestigd worden, is afhankelijk van de aanwezigheid van bepaalde aminozuren, die de bouwblokken vormen van een eiwit. De suikerstructuren zijn opgebouwd uit verschillende enkele suiker units, zoals de algemeen bekende suiker glucose, maar ook mannose, fucose en *N*-acetylgalactosamine (GalNAc) zijn suikers die voorkomen in het menselijk lichaam. De vorm van de suikerstructuur is afhankelijk van het celtype en het eiwit waaraan de suiker bevestigd wordt. Suikerstructuren van pathogenen zijn over het algemeen anders dan die van menselijke cellen. Op deze manier kan een dendritische cel pathogenen onderscheiden van cellen die normaal gesproken in het menselijk lichaam aanwezig zijn en geen gevaar vormen. In aanvulling hierop kunnen de suikerstructuren op menselijke cellen ook veranderen tijdens activatie of veroudering van de cel. Ook onder bepaalde omstandigheden, zoals bij kanker, zijn op de tumorcellen vaak andere type suikerstructuren aanwezig dan op normale "gezonde" cellen. Deze andere type suikerstructuren kunnen ervoor zorgen dat het immuunsysteem juist niet geactiveerd wordt, waardoor de tumorcellen niet verwijderd kunnen worden.

Appendices &

De leden van de CLR familie herkennen specifieke suikerstructuren, die verschillen tussen de verscheidene groepsleden. Er is uitgebreid onderzoek gedaan naar de functie en suikerspecificiteit van de CLR DC-SIGN. DC-SIGN bindt de suikers mannose en fucose, waardoor het een interactie kan aangaan met zowel pathogenen, zoals het HIV-1 virus, maar ook met eiwitten die normaal gesproken voorkomen in ons lichaam, zowel gedurende gezonde omstandigheden als tijdens ziekte. De interactie van DC-SIGN met de HIV-1 zorgt ervoor dat HIV-1 wordt opgenomen en wordt overgedragen aan T cellen, die door het virus geïnfecteerd worden. Maar de interactie van DC-SIGN met gezonde cellen kan ook zorgen voor een hechte binding tussen de twee cellen, waardoor bijvoorbeeld T cellen beter geactiveerd kunnen worden door de dendritische cellen. Een andere CLR, aanwezig op het oppervlak van dendritische cellen, is DCIR. Deze receptor geeft waarschijnlijk remmende signalen af aan het immuunsysteem en vormt daarom een belangrijk aangrijpingspunt in het ontwikkelen van therapieën, waarbij het onderdrukken van het immuunsysteem belangrijk is zoals bij allergie en auto-immuunziekten. Het is daarom belangrijk het exacte functioneren van deze receptor op te helderen en ook de type suikerstructuren te identificeren die door DCIR herkend worden.

Omdat het suikerbindingsdomein van DCIR erg lijkt op dat van DC-SIGN, wordt aangenomen dat DCIR een vergelijkbare suikerspecificiteit heeft als DC-SIGN. Wij hebben dit onderzocht en vonden dat DCIR inderdaad aan mannose en fucose kan binden (**Hoofdstuk 2**). Echter, DCIR kan niet met alle suikerstructuren die een mannose of fucose unit bevatten een interactie aangaan. Slechts enkele van die suikerstructuren worden herkend door DCIR, terwijl bijna alle mannose of fucose bevattende suikerstructuren kunnen binden aan DC-SIGN (**Hoofdstuk 3**).

Aangezien DCIR en DC-SIGN ook zelf eiwitten zijn, en aminozuren hebben waarop een suikerstructuur bevestigd kan worden, zouden deze moleculen al beladen kunnen zijn met suikerstructuren. Dit is inderdaad aangetoond voor zowel DCIR als DC-SIGN. De suikerstructuur van DC-SIGN zit bevestigd op een plek die niet interfereert met het suikerbindingsdomein van DC-SIGN, echter die van DCIR zit middenin het suikerbindingsdomein. Deze suikerstructuur op DCIR zelf zou de herkenning van andere suikerstructuren kunnen beïnvloeden of zelfs verhinderen. Het is van belang om de invloed van deze suikerstructuur in DCIR te onderzoeken, voordat we DCIR kunnen gebruiken als aangrijpingspunt voor het ontwikkelen van immuuntherapieën. Wij hebben het suikerbindende aminozuur in het DCIR molecuul weggehaald zodat de eigen suikerstructuren van DCIR de binding aan andere suikers niet meer konden verstoren. Op deze manier hebben we laten zien dat het weghalen van de suikerstructuren in DCIR zelf, de binding van andere suikerstructuren beïnvloedt (**Hoofdstuk 2**). Verder ontdekten we dat de binding van DCIR aan suikerstructuren een signaal aan de cel kan afgeven, dat mogelijk een remmend effect kan hebben.

Vervolgens hebben wij in kaart gebracht welke cellen en pathogenen de suikerstructuren hebben waaraan DCIR kan binden. Hiervoor hebben we de binding van DCIR aan verschillende menselijke cellen getest. DCIR kan binden aan keratinocyten, dit zijn cellen die in de opperhuid voorkomen, maar ook aan verschillende kankercellen. Bovendien kan DCIR binden aan HIV-1 en sommige wormen, maar daarentegen niet aan schimmels. Deze bevindingen geven aan dat DCIR, net als DC-SIGN, kan binden aan verschillende eiwitten die in het menselijk lichaam voorkomen, maar ook aan ziekteverwekkers, door middel van de aanwezigheid van specifieke suikers. Het merendeel van de geteste menselijke cellen en pathogenen bindt aan zowel DC-SIGN als DCIR, echter keratinocyten worden alleen herkend door DCIR en niet door DC-SIGN. Daarentegen kan DC-SIGN een interactie aangaan met schimmels, wat voor DCIR niet het geval is (**Hoofdstuk 3**).

Behalve de signaleringsfunctie van DCIR, zou DCIR ook gesuikerde materie op kunnen nemen. Nadat de materie is opgenomen kan het in de cel in kleinere deeltjes geknipt worden en gepresenteerd worden aan CD8 positieve T cellen, zodat T cel activatie plaats vindt die ervoor zorgt dat cellen die de gesuikerde materie hebben gericht gedood worden. Onderzoek heeft al aangetoond dat materie opgenomen door DC-SIGN inderdaad gepresenteerd wordt aan T cellen. Echter de precieze route die het in de cel volgt is niet bekend. We hebben dit onderzocht met behulp van een nieuwe techniek waarmee we grote aantallen individuele cellen, met daarin gekleurde eiwitten, konden analyseren en deze te volgen in de tijd. Deze nieuwe techniek heeft ons in staat gesteld een nieuwe intracellulaire route te karakteriseren, die er voor zorgt dat deeltjes opgenomen door DC-SIGN effectief naar het oppervlakte gebracht worden van een dendritische cel om deze aan CD8 positieve T cellen te tonen (**Hoofdstuk 4**). Met deze nieuwe techniek hebben we ook de intracellulaire route van verschillende CLR's, waaronder DCIR en DC-SIGN met elkaar vergeleken en vonden we opmerkelijke verschillen in hoe beide receptoren materie in de cel verwerken. Wij zagen ook dat het stimuleren van DCIR, de routing van door DC-SIGN opgenomen deeltjes beïnvloedt (**Hoofdstuk 5**).

Ten slotte hebben we onderzoek gedaan naar een speciale suikerstructuur, die aanwezig is op een commensale bacterie die behoort tot de menselijke darmflora. Deze suikerstructuur kan worden opgenomen door dendritische cellen, waarin het wordt geknipt in kleinere stukjes en gepresenteerd aan T cellen. Dit gebeurt normaal gesproken alleen met suikerstructuren die nog vast zitten aan aminozuren. De manier waarop deze speciale suikerstructuren worden opgenomen was nog niet bekend en we speculeerden dat een CLR hierbij betrokken zou kunnen zijn. Wij vonden inderdaad een belangrijke rol voor DC-SIGN in de opname en presentatie van deze suikerstructuur, terwijl bijvoorbeeld DCIR hier niet bij betrokken was (**Hoofdstuk 6**).

Appendices &

Samengevat hebben we de suikerstructuren waarmee DCIR een interactie kan aangaan geïdentificeerd en hebben we een goede start gemaakt om de functie van DCIR op te helderen. Meer onderzoek is nodig om te ontdekken wanneer DCIR al bezet is door zijn eigen suikerstructuren en wanneer het vrij is om materie op te nemen. Verder is het belangrijk om te ontdekken wanneer DCIR een signaal afgeeft in de cel en of DCIR signalering een remmend effect heeft op het immuunsysteem. Zodra er meer bekend is over deze factoren, kan DCIR gebruikt worden als aangrijpingspunt in immuuntherapieën.