

Nederlandse samenvatting

Samen-
vatting

Het mucosale immuunsysteem

Het afweersysteem beschermt het lichaam tegen infecties met bacteriën, virussen, schimmels en parasieten. De huid en de mucosale weefsels zoals bijvoorbeeld de darmwand vormen belangrijke barrières voor pathogenen en zijn belangrijk in het voorkomen van infecties. In deze barrières bevinden zich verschillende celtypen die betrokken zijn bij de afweer tegen microben. Belangrijke cellen van het immuunsysteem zijn de dendritische cellen met een coördinerende rol, de CD4 T helper cellen die de activiteit van andere cellen regelen, de CD8 T cellen die cellen doden, de B cellen die antistoffen produceren en de macrofagen die cellen en microben opeten. Vergeleken met de huid heeft de darmwand een moeilijke taak. In de darm bevinden zich verschrikkelijk veel microben, waarvan de commensalen een belangrijke bijdrage leveren aan het omzetten en afbreken van voedingsstoffen, terwijl de pathogenen bestreden moeten worden. Daar komt nog bij dat microben moeten worden tegengehouden terwijl voedingsstoffen moeten worden opgenomen. Het mucosale immuunsysteem van de darm is dan ook gespecialiseerd in het onderscheiden van de verschillende antigenen. Tegen pathogenen wordt een afweerreactie ontwikkeld, terwijl tegen voedingsstoffen een afweerreactie actief wordt onderdrukt. Hierdoor wordt voedselallergie voorkomen, maar ook de symbiose die bestaat tussen gastheer en commensale darmflora wordt niet verstoord. Deze actieve onderdrukking van de afweerreactie ten opzichte van voedingsstoffen wordt orale tolerantie genoemd.

T cellen en darm homeostase

Dendritische cellen presenteren continu antigenen van opgenomen voedingsstoffen en microben. Deze antigenen kunnen door de dendritische cellen direct worden opgenomen vanuit de darm. Hiertoe steken ze uitlopers tussen de epitheel cellen door in de darmholte. Wanneer CD4 en CD8 T cellen gepresenteerde antigenen herkennen op niet-mucosale dendritische cellen, dan worden deze CD4 en CD8 T cellen geactiveerd en zullen ze een afweerreactie opwekken. In de darm ligt het, zolang de darmwand niet is

beschadigd, anders: hier worden dendritische cellen geconditioneerd tot tolerogene dendritische cellen, waardoor CD4 T cellen andere cellen gaan remmen in hun afweerreactie. CD4 T cellen met een suppressieve functie worden regulatoire CD4 cellen genoemd. In de darm zijn regulatoire CD4 cellen betrokken bij orale tolerantie en bij het voorkomen van inflammatoire darmziekten zoals colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn. Deze regulatoire CD4 cellen spelen ook in de rest van het lichaam een sleutelrol in het voorkomen van incorrecte afweer reacties, zoals allergieën en auto-immuun ziekten.

Darm homeostase en darm ontsteking

De bekendste chronische inflammatoire darmziekten zijn colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn. Karakteristiek voor deze ziekten zijn de ontstekingen in de darmwand. Hoewel deze ziekten erg op elkaar lijken, zijn er ook grote verschillen. De ziekte van Crohn kan zich in het gehele maag-darmkanaal voordoen, terwijl colitis ulcerosa voornamelijk in het colon optreedt. Daarnaast is bij de ziekte van Crohn vaak de gehele darmwand aangedaan, terwijl de ontsteking bij colitis ulcerosa veel meer oppervlakkig is. Hoewel er al veel bekend is over deze darmontstekingen, is de oorzaak nog steeds niet duidelijk. Wel is bekend dat chronische darmontstekingen ontstaan door een combinatie van genetische factoren en omgevingsfactoren, waardoor het mucosale immuunsysteem een afweerreactie ontwikkeld tegen de eigen commensale darmflora. Om het immuunsysteem in balans te houden, is het mogelijk de darm te laten koloniseren met onschadelijke bacteriën. De hiervoor veel gebruikte probiotica, zoals melkzuurbacteriën, bevinden zich onder andere in de zure melkproducten zoals yoghurt.

Orale tolerantie

Het immuunsysteem van de darm balanceert continu op de scheiding van afweer en tolerantie. Naar de rol van regulatoire CD4 cellen in zowel orale tolerantie inductie als chronische ontstekingen, is al veel onderzoek gedaan. Er is ook gezocht naar suppressieve functies van CD8 T cellen, maar de re-

sultaten hiervan spreken elkaar veelal tegen. In hoofdstuk 2 is het effect van orale tolerantie inductie op CD8 T cellen en de rol die de regulatoire CD4 cellen hierin hebben onderzocht. We hebben aangetoond dat orale toediening van ons model eiwit OVA leidt tot een onderdrukking van de CD8 T cel respons na immunisatie met OVA. Door gebruik te maken van muizen die geen CD4 T cellen hebben en dus ook geen regulatoire CD4 cellen hebben, hebben we bewezen dat deze onderdrukking van de CD8 T cel respons onafhankelijk is van de regulatoire CD4 cellen. Daarnaast hebben we aangetoond dat nasale toediening (via de neus) ook leidt tot CD4 T cel onafhankelijke onderdrukking van CD8 T cellen.

Hoewel orale tolerantie en nasale tolerantie in vivo een vergelijkbaar effect lijken te hebben, hebben we met ex vivo experimenten aangetoond dat er wel degelijk verschillende mechanismen betrokken zijn. Orale toediening van OVA leidt tot deletie van OVA specifieke CD8 T cellen, terwijl nasale toediening van OVA leidt tot deling van OVA specifieke CD8 T cellen die vervolgens niet opnieuw gaan delen bij een nieuwe activatie.

Saccharomyces cerevisiae als probiotica

In hoofdstuk 3 hebben we de mogelijkheid onderzocht om *Saccharomyces Cerevisiae* (bakkersgist) te gebruiken als probiotica om colitis in muizen te genezen. Bekend is dat activatie van de receptor TLR-2 op het darmepitheel het herstel van de darmhomeostase na colitis stimuleert. Van *S. cerevisiae* is bekend dat dit gist een TLR-2 activerende werking heeft, waardoor *S. cerevisiae* de darmhomeostase zou kunnen helpen herstellen. Hoewel we met klinische parameters niet direct effect hebben kunnen aantonen van *S. cerevisiae* op de ontwikkeling en het herstel van colitis, zagen we wel een toename in de ontwikkeling van B cel follikels in de wand van het colon als gevolg van orale toediening van *S. cerevisiae*.

Splenomegalie tijdens colitis

Een opvallend verschijnsel tijdens experimentele colitis in muizen is de enorm vergrootte milt (splenomegalie). In hoofdstuk 4 hebben we onderzocht welke cellen en chemokines betrokken zijn bij de splenomegalie tijdens colitis. Hoewel de meeste celtypen in de milt in normale hoeveelheden aanwezig waren tijdens colitis, was er een enorme toename van GR-1+CD11b+ cellen die geproduceerd werden in het beenmerg. Deze neutrofiel-achtige cellen, kunnen worden aangetrokken door de chemokines CXCL-1 en CXCL-2, terwijl productie en activatie gestimuleerd wordt door G-CSF. Onderzoek van chemokines in het bloedserum op verschillende tijdstippen tijdens colitis wees uit dat zowel G-CSF als CXCL-1 waren toegenomen tijdens colitis. Dit wijst op een belangrijke rol voor zowel G-CSF als CXCL-1 in zowel productie en mobilisatie van de GR-1+CD11b+ cellen en de splenomegalie tijdens colitis. Verder onderzoek wees uit dat zowel CXCL-1 als CXCL-2 ook lokaal hoger tot expressie kwam.

Orale tolerantie tijdens colitis

Ten slotte hebben we in hoofdstuk 5 de onderzoekslijnen naar orale tolerantie en colitis gecombineerd. Voor het immuunsysteem van de darm dat continu balanceert tussen afweer en tolerantie, lijkt tolerantie een homeostatische reactie. In dat geval zou orale tolerantie niet kunnen worden geïnduceerd tijdens colitis, waardoor patiënten met de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa gemakkelijker voedselallergie zouden kunnen ontwikkelen. In ons muizen colitis model hebben we aangetoond dat het mucosaal immuunsysteem erg robuust is. Ook tijdens de acute fase van colitis kan namelijk orale tolerantie worden geïnduceerd. Echter, tijdens de meer chronische fase van colitis bleek orale tolerantie inductie gedeeltelijk niet meer mogelijk te zijn. Deze resultaten komen overeen met studies in Crohn en colitis patiënten en hun familie, waarbij ook een link gelegd werd tussen verminderde orale tolerantie inductie en chronische darmontstekingen. In deze studies blijken familieleden van Crohn en colitis patiënten ook een verminderde orale tolerantie inductie te vertonen, waaruit geconcludeerd wordt dat er mogelijk

een genetische oorzaak is voor verminderde orale tolerantie inductie met Crohn of colitis als gevolg. In ons onderzoek daarentegen tonen we aan dat een chronische darmontsteking ook oorzaak kan zijn van verminderde orale tolerantie inductie.

Om in de toekomst het mucosaal immuunsysteem beter te kunnen moduleren om daarmee ziekten zoals chronische darmontstekingen en voedselallergie te voorkomen en genezen is veel onderzoek nodig. De aandacht zal zich daarbij moeten richten op het suppressieve mechanisme dat normaliter door het mucosaal immuunsysteem gebruikt wordt en op de rol die de darmflora en probiotica spelen in de mucosale immunbalans.