

Dendritische cellen (DCs) worden in het beenmerg gevormd en functioneren als strategisch geplaatste waarnemers in de perifere weefsels. In deze weefsels nemen DCs antigenen op om ze vervolgens in secundaire lymfoïde organen als peptide fragmenten op hun MHC klasse II antigenen te presenteren. Het is algemeen aanvaard dat nieuw gevormde DCs eerst dienen te worden geactiveerd om vervolgens de expressie van co-stimulerende moleculen te verhogen en verschillende pro-inflammatoire cytokines (e.g. TNF- α , IL-12p75, IL-6) uit te scheiden, die op hun beurt naïeve T cellen kunnen activeren.

Vroegere publicaties hebben beschreven dat Toll-like receptor (TLR) agonisten, die een “brug” tussen het “aangeboren” (innate) en “adaptief” (adaptive) immuun system kunnen worden beschouwd, DCs gedurende de aanvang van de immuun respons tot IL-12p75 secretie kunnen activeren. Bovendien is beschreven dat bacteria en LPS DCs tot IL-12p75 productie kunnen aanzetten en dat secretie van dit cytokine de balans van de T cell respons naar een T_H1-type cytokine patroon kan verschuiven.

Dit proefschrift presenteert data die beschrijven dat:

Stimulatie van DCs met the TLR4 agonist LPS in afwezigheid van T cellen of T cel producten niet tot IL-12p75 secretie leidt.

- 1) LPS stimulatie van muizen die het IFN- γ gen missen niet in IL-12p75 secretie resulteert.
- 2) Zowel *in vivo* als *in vitro* IL-12p40 secretie gemakkelijk kan worden gedetecteerd en geen T cellen of T cell producten vereist.

- 3) Productie van IL-12p75 onafhankelijk van IFN- γ is, indien antigen-geactiveerde T cellen interacties aangaan met LPS-gestimuleerde DCs.
- 4) LPS geactiveerde DCs, die zijn “uitgeput” en niet langer IL-12p75 produceren, dit cytokine wederom kunnen uitscheiden na herstimulatie met antigen-geactiveerde T cellen, maar niet na activatie met een combinatie van LPS met IFN- γ of naïeve T cellen.

Gezamenlijk tonen deze gegevens aan dat DCs IL-12p75 uitscheiden als het gevolg van een zorgvuldige gecontroleerd mechanisme, waarin antigeenpresenterende cellen hulp van antigeen-geactiveerde, niet langer naïeve T cellen vereisen. Gebaseerd op deze gegevens stellen wij voor dat IL-12p75 niet als een “brug”, die de proinflammatoire response tegen pathogenen initieert, moet worden opgevat, maar als een positief terugkoppelings signaal dat een lopende T_H1-afhankelijke respons kan onderhouden nadat deze door andere factoren in gang is gezet.

Dit proefschrift stelt een principiële vraag: welk van de twee cytokines, IL-12p40 of IL-12p75, is van kritisch belang voor de vroege immuunrespons die begint met de interactie tussen pathogenen en DCs? Wij stellen voor dat niet IL-12p75, maar IL-12p40 gedurende de aanvang van de immuunresponse na TLR activatie door antigeenpresenterende cellen wordt uitgescheiden. Bovendien stellen wij dat IL-12p40 productie het resultaat van een zelfstandig proces is dat onafhankelijk van de formatie van het IL-12p75 heterodimeer verloopt. Zodoende is IL-12p40 niet slechts een component van IL-12p75 of van het recent ontdekte IL-23, maar een

zelfstandig en belangrijk molecuul. IL-12p40 productie gedurende de vroege inflammatoire respons tegen pathogenen speelt een essentiële rol in het beperken van infectie voordat de meer specifieke armen van het adaptieve immuunsysteem zich in de strijd mengen. Derhalve stellen wij voor dat IL-12p40 een zelfstandige, van IL-12p75 onafhankelijke rol speelt in de innate immuunrespons die in vroege IFN- γ inductie en secretie resulteert, en aan de adaptieve immuunrespons voorafgaat.