

# Nederlandse samenvatting

## Dendritische cellen en lymfotrope virussen: wie houdt wie voor de gek?

### *Virale infecties*

Een infectie is een ontsteking of ziekte die wordt veroorzaakt doordat een ziekteverwekker, zoals een bacterie, schimmel of virus, is binnengedrongen in ons lichaam en zich daar vermenigvuldigt. Iedereen kent wel infecties die door virussen worden veroorzaakt, zoals een neusverkoudheid, koortslip, de griep, rode hond, waterpokken, mazelen of AIDS. Deze ziektes noemen we virale infecties. Virale infecties kunnen vervelend maar mild verlopen, zoals bij een neusverkoudheid het geval is, maar ze kunnen ook zeer ernstig zijn en/of nooit meer weggaan, zoals de ziekte AIDS of hepatitis B.

### *Lymfotrope virussen vermenigvuldigen zich in lymfocyten*

Virussen zijn hele kleine infectieuze deeltjes die we met het blote oog niet kunnen zien. Virussen bestaan uit een klein stukje genetisch materiaal en structurele eiwitten, samen verpakt in een omhulsel. Virussen vertonen bepaalde kenmerken van leven, maar kunnen zich niet zelfstandig voortplanten. Daar hebben virussen een gastheer voor nodig, zoals de mens. In deze gastheer gebruiken de virussen bepaalde gastheercellen, waar ze hun genetisch materiaal vermenigvuldigen, nieuwe eiwitten produceren en hiermee nieuwe virusdeeltjes genereren.

Virussen maken vaak gebruik van een specifieke soort gastheercel, zoals neusslijmvliescellen (verkoudheidsvirus) of levercellen (hepatitis virussen). Wij hebben onderzoek gedaan naar lymfotrope virussen. Lymfotrope virussen hebben een voorkeur voor lymfocyten als gastheercel. Lymfocyten maken een belangrijk deel uit van ons afweersysteem, dat ook wel immuunsysteem wordt genoemd. We hebben ons onderzoek gericht op twee lymfotrope virussen: het mazelen virus en het humaan immunodeficiëntie virus (HIV), het virus dat de ziekte AIDS kan veroorzaken.

### *Virale transmissie*

De overgang van een virus van de ene gastheer naar de andere gastheer noemen we virale transmissie of virale overdracht. Vaak weten we wel in grote lijnen hoe een virus wordt overgedragen: via de lucht zoals bij verkoudheidsvirussen; via direct lichaamscontact zoals bij een koortslip of via bloed of seksueel contact zoals bij HIV. Maar wat er precies gebeurt als het virus de nieuwe gastheer heeft bereikt, is grotendeels onbekend. Het virus zal zich moeten vastklampen aan het weefsel van de nieuwe gastheer en een weg naar binnen moeten zoeken naar zijn gastheercel. Voor lymfotrope virussen is dit een lastige klus, want lymfocyten bevinden zich voornamelijk diep in het lichaam, zoals in het bloed en de lymfeklieren. Op de plek waar ziekteverwekkers het lichaam binnenkomen zoals in de huid en slijmvlies, zijn lymfocyten zeer schaars. Hoe weten de lymfotrope virussen de lymfocyten te vinden, zonder onschadelijk te worden gemaakt door ons immuunsysteem? Deze vraag hebben we de afgelopen vier jaar onderzocht. De bevindingen van dit onderzoek zijn beschreven in dit proefschrift.

### *Dendritische cellen zijn de verkenners van het immuunsysteem*

Op de grens van ons lichaam waar ziekteverwekkers binnenkomen, zijn niet veel lymfocyten aanwezig. Een type afweercel dat wel in grote getale aanwezig is op deze plekken is de dendritische cel, afgekort DC. DCs hebben de taak om binnendringende ziekteverwekkers op te sporen en deze informatie zo snel mogelijk door te geven aan andere cellen van het immuunsysteem. DCs worden daarom vaak vergeleken met verkenners uit een leger. In alle weefsels waar ziekteverwekkers kunnen binnendringen, zijn DCs gelokaliseerd.

DCs bezitten lange uitloperijtjes (dendrieten) die een net vormen door het weefsel. Op deze dendrieten zitten speciale 'ziekteverwekker-opsporings-sensoren'. Deze sensoren, die we receptoren noemen, zijn eiwitten die structuren herkennen die niet pluis zijn. Als een receptor een ziekteverwekker opspoot, zal hij deze meenemen in de cel en zorgen dat de ziekteverwekker in kleine stukjes wordt gehakt. Hierdoor wordt de ziekteverwekker onschadelijk gemaakt. Bovendien bewaart de DC kleine deeltjes van de in stukjes gehakte ziekteverwekker om deze te laten zien aan de rest van het immuunsysteem. Vervolgens lopen de DCs naar de lymfeklieren waar de lymfocyten zich ophouden. Ze maken 'intiem' contact met de lymfocyten en geven via signalen door waar ze vandaan komen, welke ziekteverwekker ze hebben gevangen en wat er moet gebeuren. De lymfocyten reageren met een afweerreactie specifiek tegen deze ziekteverwekker en onthouden deze informatie zodat men (uitzonderingen daargelaten) nooit meer door hetzelfde beestje geveld zal worden.

### *Dendritische cel: het paard van Troje?*

De route van de DC in het immuunsysteem is vergelijkbaar met de weg die een lymfotroop virus aflegt om de gastheer te infecteren. De DC beweegt zich van de plek waar ziekteverwekkers binnenkomen naar de lymfeklieren. Dezelfde route poogt een lymfotroop virus te bewandelen om zijn gastheercellen te bereiken. Rond 1990 zagen onderzoekers al deze parallel en ze vermoedden dat HIV DCs misbruikt om mee te liften van de plek van transmissie naar de plek waar hun gastheercellen talrijk zijn, zoals in de lymfeklieren. De onderzoekers simuleerden dit proces in het laboratorium en rapporteerden dat dit proces mogelijk betrokken is bij de transmissie van HIV. De mechanismen die een rol spelen bij het vangen van het virus door de DC en het overgeven aan de lymfocyten werden, en worden nog steeds, langzaam ontrafeld. Onderzoek op dit gebied is van groot belang, omdat deze mechanismen mogelijke aanknopingspunten bieden om de transmissie van HIV te voorkomen.

Eerder onderzoek wees uit dat er een belangrijke receptor voor HIV op de DCs aanwezig is: de receptor DC-SIGN. DC-SIGN herkent suikerstructuren op het kapseltje van HIV. We hebben de receptoren voor HIV op DCs in **Sectie 2** verder onderzocht en ontdekten dat er nog een andere receptor op de DC aanwezig is, te weten syndecan-3. Syndecan-3 en DC-SIGN zijn beiden belangrijk voor het binden van HIV aan de DC. Helaas breken deze receptoren het virus niet af, zoals je zou verwachten van 'goede' receptoren, maar zorgen ervoor dat het virus in de DC wordt bewaard. Bovendien kan met het intieme contact tussen de DC en lymfocyten - zodra deze twee cellen met elkaar in aanraking komen - het virus overspringen van de ene naar de andere cel. Dus als het virus DC-SIGN en syndecan-3 weet te vinden in het lichaam, is het waarschijnlijk dat de DC transmissie van virus naar lymfocyten en daarmee infectie van de gastheer veroorzaakt. Deze bevindingen impliceren op het eerste gezicht dat het blokkeren van DC-SIGN en syndecan-3 een perfect middel zou zijn om de HIV epidemie te kunnen stoppen. In het vervolg van het proefschrift zal blijken, dat het helaas niet zo simpel ligt.

*DC-SIGN universele receptor voor virussen?*

In **Sectie 3** en **4** staat de vraag centraal: gelden de mechanismen, die we zagen bij transmissie van HIV, ook voor andere virussen? Allereerst hebben we gekeken of DCs een rol spelen bij een infectie met het mazelenvirus. Daartoe werden apen geïnficeerd met een groen mazelenvirus. De apen vertoonden klassieke symptomen van de mazelen maar dan in het groen: onder andere groene vlekjes in de bek en op hun lichaam. Bovendien zagen we, bij het inspecteren van hun weefsels, groene DCs. Dit bewees dat tijdens een mazeleninfectie DCs worden geïnficeerd door het virus en doet daarnaast vermoeden dat deze cellen een belangrijke rol spelen bij de verspreiding van mazelen door het lichaam. Vervolgens onderzochten we of het mazelen virus, en andere virussen aan de receptor DC-SIGN binden. We constateerden dat DC-SIGN een receptor is voor vele virussen, waaronder het mazelen virus en het herpes simplex virus, het virus dat koortslippen veroorzaakt. Het lijkt eerder regel dan uitzondering dat virussen aan DC-SIGN binden. We hebben nader onderzocht wat er kan gebeuren als een virus zich via DC-SIGN aan de DC bindt. Bij lymfotrope virussen kan dit leiden tot overdracht van het virus naar de lymfocyten, maar het kan er ook voor zorgen dat DCs de lymfocyten activeren om een afweerreactie tegen een virus in gang te zetten. DC-SIGN speelt dus een tweeledige rol bij virale infecties. De omstandigheden waaronder deze receptor virale transmissie bevordert of juist een afweerreactie opwekt, moeten in de toekomst blijken.

*Langerhans cellen: Dr. Jekyll en Mr. Hyde?*

In het bovenstaande beschouwden we DCs als één celtype. Maar feitelijk zijn DCs een familie cellen van verschillende subtypen met grofweg, maar niet precies, dezelfde functie in het immuunsysteem. Het DC subtype met de receptor DC-SIGN (DC-SIGN<sup>+</sup> DCs) bevindt zich in de meeste weefsels dieper in het lichaam. Een ander subtype, de Langerhans cel (LC), is in de meeste weefsels gelokaliseerd aan de oppervlakte van ons lichaam zoals in het bovenste laagje van de huid en slijmvliezen. De LC zal, als er geen wondjes zijn, het eerste DC subtype zijn dat in aanraking komt met virussen. In **Sectie 5** hebben we onderzocht wat er gebeurt als HIV en het mazelenvirus in aanraking komen met de LCs. Door het werk aan de DC-SIGN<sup>+</sup> DCs verwachtten we een dramatisch effect. Maar niets bleek minder waar! De LCs bleken HIV juist onschadelijk te maken door het via een specifieke receptor af te breken. Deze receptor heet Langerin. De opname en afbraak via Langerin was zo efficiënt dat deze receptor het virus kon wegvangen voordat het andere cellen kon infecteren. Ook bij het mazelenvirus zagen we een beschermende rol weggelegd voor de receptor Langerin. Bovendien zorgde opname door deze receptor voor informatieoverdracht naar de lymfocyten, met een specifieke immunreactie tot gevolg. Langerin heeft - in tegenstelling tot DC-SIGN<sup>+</sup> DCs - dus wél de functie die men verwacht van een 'goede' receptor.

Onze resultaten waren enigszins verwarrend, omdat andere onderzoeksgroepen eerder tot de conclusie kwamen dat LCs wel geïnficeerd kunnen worden door HIV, met als gevolg HIV transmissie naar lymfocyten. Aanvankelijk lukte het ons niet om dat proces na te bootsen, maar later ontdekten we dat met een hoge concentratie HIV deeltjes wel transmissie van de LCs naar de lymfocyten plaatsvond. We denken dat de functie van Langerin bij hoge virusconcentraties niet meer actief is, waardoor de LCs wel degelijk geïnficeerd worden. De LC verandert dus bij hoge virus concentraties van een cel die tegen HIV beschermt in een cel die het virus overdraagt. De rol van deze twee processen bij HIV transmissie en de vraag welke factoren de balans naar bescherming of overdracht doen doorslaan, moeten nader worden onderzocht.

### *Langerin en DC-SIGN*

Uit **Sectie 2** en **5** is gebleken dat de receptoren Langerin en DC-SIGN een tegengestelde rol spelen tijdens de overdracht van HIV. Desondanks lijken deze receptoren in hoge mate op elkaar omdat ze tot dezelfde familie van eiwitten behoren.

Vanuit het oogpunt van de Immunologie is het uitermate interessant dat Langerin en DC-SIGN een dergelijk verschil in functie hebben. Hoe kunnen twee eiwitten die zo op elkaar lijken zo verschillend werken? En duidt dit verschil op een specifieke rol voor de LC en de DC-SIGN<sup>+</sup> DC in ons afweersysteem? Momenteel houden we ons bezig met nader onderzoek op dit gebied.

Als men zich focust op het stoppen van de HIV epidemie, is het verschil in functie tussen deze receptoren, in combinatie met de verdere overeenkomsten, een complicerende factor. Het blokkeren van DC-SIGN, zoals we eerder voorstelden als middel om de HIV epidemie een halt toe te roepen, is mogelijk een gevaarlijk idee omdat een stofje dat DC-SIGN blokkeert wellicht ook Langerin zal blokkeren. Om DC-SIGN te blokkeren zullen daarom specifieke stoffes gebruikt moeten worden, die niet hetzelfde effect hebben op Langerin. Wij hebben hiervan een voorbeeld gevonden, te weten Lewis X.

### *Risicofactoren voor HIV*

Uit het voorgaande blijkt dat verschillende processen een rol kunnen spelen bij transmissie van HIV. Naast de beschreven processen weten we dat er variabelen tussen mensen bestaan die de kans op HIV verkleinen of juist vergroten. Zoals bekend valt hieronder onveilige seks en seks met verschillende partners, maar ook andere factoren zoals het hebben van andere genitale infecties, bijvoorbeeld genitale herpes, het hebben van anale seks en seksueel contact met een partner die een hoge concentratie HIV deeltjes in zijn bloed heeft. Deze laatste factor onderzochten we in **Sectie 5**, waar we zagen dat Langerin tegen HIV kan beschermen, zolang de virusconcentratie laag genoeg is.

In **Sectie 6** onderzochten we of genitale herpes en andere bacteriële infecties de LCs dusdanig kunnen veranderen dat deze cellen het virus gemakkelijker overdragen. We zagen dat verschillende bacteriële structuren, maar ook infectie met herpes, de LCs veranderen en HIV transmissie vergemakkelijken. Daarnaast onderzochten we verschillen tussen de vagina, baarmoederhals, voorhuid en eikel van de penis voor wat betreft cellen die belangrijk zijn voor HIV transmissie. Bij vrouwelijke weefsels bleek het aantal LCs lager en het aantal lymfocyten hoger dan bij mannelijke weefsels. Dit verschil kan impliceren dat bij vrouwen andere processen een rol spelen tijdens de seksuele transmissie van HIV. Bovendien vonden we aanwijzingen voor een rol van hormonen bij de opbouw van de vrouwelijke weefsels.

### *Nieuwe middelen om HIV transmissie te voorkomen*

Tegen sommige virale infecties bestaan medicijnen die de infectie verhelpen. Maar tegen velen hebben we geen behandeling, of medicijnen die de infectie slechts onderdrukken. De beste remedie om de bevolking te beschermen tegen ernstige ziekten die worden veroorzaakt door virussen, is vanzelfsprekend het voorkomen van nieuwe infecties. Dit kan door voorzorgsmaatregelen te nemen zoals condoomgebruik en het testen van bloed op besmetting. De overdracht van virale infecties kan ook worden voorkomen door het geven van een vaccinatie, waardoor mensen niet meer vatbaar zijn voor een bepaald virus. Helaas bestaat een dergelijk vaccin niet voor elk virus en zal het voor sommige virussen wellicht nooit beschikbaar zijn. Bovendien blijkt dat het institutionaliseren van voorzorgsmaatregelen, zoals gebruik van condooms, niet altijd eenvoudig is. We zijn daarom voortdurend op zoek naar nieuwe middelen om virale infecties te voorkomen.

Een grote onbeantwoorde vraag tot nu toe, is wat er moet gebeuren om de overdracht van HIV en andere virussen te voorkomen. Ook uit ons onderzoek is gebleken dat vele factoren een rol spelen bij de transmissie van virussen. Deze factoren kunnen de overdracht versterken of juist remmen. Lukraak

processen beïnvloeden met het doel transmissie te voorkomen, kan desastreuze gevolgen hebben. Dit werd onlangs onderstreept door een studie waarin een kandidaat medicijn werd getest waarvan men dacht dat het de overdracht van HIV kon voorkomen. Het onderzochte medicijn bleek echter - door een nog onbekende reden - de kans op besmetting met HIV te verhogen.

Ons onderzoek toont wederom de essentie aan van het vooraf nagaan of een kandidaat medicijn een nadelig effect kan hebben, zoals het opwekken van een ontsteking. In **Sectie 7** hebben we gekeken naar een kandidaat medicijn dat gebruikt zou kunnen worden om de overdracht van virussen te voorkomen. Dit middel werkt tegen verschillende virussen, waaronder herpes en HIV en zou dus ook de verhoogde kans op HIV bij patiënten met genitale herpes terug kunnen dringen. Het middel is effectief en stopt HIV infectie van lymfocyten. Bovendien voorkomt het medicijn transmissie van HIV via DCs en LCs naar lymfocyten. Dit middel lijkt dus een goede kandidaat, maar nader onderzoek zal moeten uitwijzen of er geen nadelige effecten te verwachten zijn.

*Conclusies: wie houdt wie voor de gek?*

De afgelopen decennia is gebleken dat de DC een cruciale rol speelt in ons immuunsysteem. DCs kunnen immuunresponsen opwekken en sturen, maar verschillende onderzoeken, waaronder dat van ons, tonen aan dat virussen de rol van de DC nadelig kunnen beïnvloeden om te kunnen overleven in ons lichaam. De virussen kunnen de specifieke afweerreacties tegen zichzelf uitschakelen of het immuunsysteem in zijn geheel onderdrukken. Bovendien impliceren verschillende experimenten dat virussen DCs misbruiken om het lichaam binnen te dringen.

Wij hebben laten zien dat DCs juist ook kunnen beschermen tegen virus infecties door virussen op te nemen en af te breken, wat we zien bij de LCs. Helaas is dit systeem niet waterdicht en onderhevig aan verschillende factoren, zoals virusconcentratie en LC activatie. We staan nog maar aan het begin van het ontrafelen van de interactie van DCs en virussen. Een groot gedeelte van het besproken onderzoek is in het laboratorium uitgevoerd. Het is nu zaak deze bevindingen te vertalen naar de processen die een rol spelen bij de overdracht van virussen in 'het echte leven'. Om deze vertaling te maken kunnen we gebruik maken van proefdieren, mensen of menselijke weefsels. Toekomstig onderzoek zal uitwijzen wie wie, waar, wanneer en misschien wel ooit waarom... voor de gek houdt.