

VU Research Portal

Langerhans cells and dendritic cells in innate defense against pathogens

de Jong, M.A.W.P.

2010

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

de Jong, M. A. W. P. (2010). *Langerhans cells and dendritic cells in innate defense against pathogens*.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Samenvatting voor niet-ingewijden

Inleiding

Ons lichaam wordt dagelijks blootgesteld aan vele potentiële ziekteverwekkers. Meestal worden we er niet ziek van: onze huid en slijmvliezen vormen een belangrijke barrière die voorkomt dat ziekteverwekkers ons lichaam binnendringen en mocht er toch een ziekteverwekker binnenkomen, dan treedt ons afweersysteem in werking om deze onschadelijk te maken.

Ons afweersysteem is een geavanceerd samenspel van verschillende cellen waarbij dendritische cellen (DCs) een centrale rol spelen. DCs bevinden zich in de huid en slijmvliezen en herkennen lichaamsvreemde stoffen, zoals virussen, bacteriën en schimmels. Hiervoor gebruiken ze de vele receptoren die op het oppervlak van de cellen als een soort voelsprietten fungeren.

Na herkenning van de ziekteverwekker wordt de DC geactiveerd en verplaatst hij zich van de huid of slijmvliezen via de lymfevaten naar de lymfeklier. In de lymfeklier bevinden zich veel witte bloedcellen (T-cellen), die door de DC geïnstrueerd worden zich te delen en actief te worden om de ziekteverwekker aan te vallen. Hierdoor krijg je opgezette klieren in je nek bijvoorbeeld keelontsteking of verkoudheid. De T-cellen gaan naar de plaats van infectie en uiteindelijk wordt de ziekteverwekker uitgeroeid. Na een periode van herstel voelen we ons weer de oude. Vaak wordt ook een 'geheugen' opgebouwd door B-cellen (een soort witte bloedcellen). Op het moment dat we dezelfde ziekteverwekker, bijvoorbeeld het mazelenvirus, opnieuw tegenkomen, zijn onze cellen sneller paraat en wordt de ziekteverwekker opgeruimd voordat deze schade aanricht.

Toch worden we af en toe ziek. Dat komt doordat veel ziekteverwekkers manieren hebben gevonden om ons lichaam binnen te dringen en aan ons afweersysteem te ontsnappen, om het afweersysteem te misleiden of om ons lichaam te gebruiken in zijn eigen voordeel. Hoe dit proces plaatsvindt is niet altijd duidelijk en kan ook verschillen per ziekteverwekker. Aangezien de DC een centrale rol speelt in het op gang brengen van ons afweersysteem, is de DC een mogelijk doelwit voor ziekteverwekkers om zo ons lichaam binnen te dringen en ons afweersysteem te misleiden.

In de huid en slijmvliezen bevinden zich verschillende types DCs. Deze zijn te onderscheiden door de receptoren op het oppervlak van de cel. In de opperhuid, de bovenste laag, bevinden zich tussen de epitheelcellen de Langerhans cellen (LCs). Deze zijn vernoemd naar hun ontdekker, Paul Langerhans en hebben de receptor Langerin op hun oppervlak. In de laag onder de opperhuid, de lederhuid, bevinden zich de sub-epitheliale DCs en op deze cellen bevindt zich onder andere de receptor DC-SIGN (zie figuur 1 op pagina 217).

Vraagstelling

In dit proefschrift “Langerhans cellen en dendritische cellen in afweer tegen ziekteverwekkers” staan de resultaten beschreven van mijn onderzoek naar het effect van ziekteverwekkers op de Langerhans cel en de DC-SIGN⁺ DCs. Daarbij heb ik gefocust op drie ziekteverwekkers: *Borrelia burgdorferi*, de veroorzaker van ziekte van Lyme, het herpes simplex virus (HSV), de veroorzaker van een koortslip en genitale herpes, en HIV, de veroorzaker van AIDS.

Resultaten

***Borrelia burgdorferi* en de ziekte van Lyme**

Borrelia, de veroorzaker van de ziekte van Lyme is een bacterie die mensen en dieren kan infecteren. Hij wordt overgebracht door het speeksel van een teek. Tijdens een tekenbeet spuit de teek speeksel in de mens zodat hij een bloedmaal kan nuttigen. Hierbij kan ook *Borrelia* over worden gebracht. In het speeksel bevinden zich allerlei stoffen die ervoor zorgen dat het bloedzuigen makkelijker gaat. De DC-SIGN⁺ DCs die zich in de huid bevinden komen dan ook in aanraking met *Borrelia* en met het speeksel van de teek.

In hoofdstuk 10 hebben we onderzocht wat het effect van een eiwit in het speeksel van de teek is op de afweerreactie tegen *Borrelia*. We laten zien dat de DCs minder goed geactiveerd worden als er tekenspeeksel aanwezig is en welk mechanisme hierbij betrokken is. Doordat de DCs minder goed functioneren, komt de afweerreactie minder goed op gang en heeft *Borrelia* meer kans om zich door ons lichaam te verspreiden. De receptor DC-SIGN op sub-epitheliale DCs speelt hierbij een belangrijke rol.

Naast het beter begrijpen van de interactie tussen de gastheer (mens) en de teek en de eiwitten die daarbij betrokken zijn, draagt deze kennis ook bij aan het beter begrijpen van de mechanismen die *Borrelia* gebruikt om ons lichaam binnen te dringen. Tevens kan de kennis over specifieke eiwitten in het tekenspeeksel die ons afweersysteem onderdrukken gebruikt worden voor de verdere ontwikkeling van middelen tegen ziekten waarbij een overactief afweersysteem een probleem vormt, zoals reuma.

Herpes simplex virus en de koortslip

Het herpes simplex virus (HSV) is de veroorzaker van een koortslip en genitale herpes. Het bijzondere aan dit virus is dat het, nadat het ons lichaam binnen is gedrongen, in staat is om in ons lichaam te verblijven zonder dat ons afweersysteem het herkent. Dit wordt ook wel ‘latentie’ genoemd. Als we verzwakt zijn, bijvoorbeeld door weinig slaap, veel zon of een verkoudheid, wordt het virus weer actief en verschijnt de bekende blaas op de lip: de koortslip. Via direct of indirect contact met iemand die een actieve koortslip heeft, zoals zoenen of uit dezelfde beker drinken, kan het virus worden overgegeven.

De cellen in onze lippen zijn gemakkelijk te infecteren met HSV, maar hier bevinden zich ook DCs. In hoofdstuk 8 hebben we bestudeerd wat de rol van DC-SIGN op sub-epitheliale dendritische cellen is in de overdracht van HSV van cel op cel. We laten zien dat DC-SIGN ervoor zorgt dat de DCs beter geïnfecteerd worden

en dat het virus ook beter wordt doorgegeven aan andere cellen. Dit is dus een manier van HSV om verspreiding door ons lichaam te faciliteren.

HIV en hoe het virus ons lichaam binnen komt

HIV wordt hoofdzakelijk overgedragen via geslachtsgemeenschap en bloedcontact. HIV infecteert voornamelijk onze witte bloedcellen (T-cellen), die zich grotendeels in de lymfeklieren bevinden. Er zit dus een relatief grote afstand tussen de plaats van infectie, de genitale weefsels, en de T-cellen in de lymfeklieren.

HIV heeft een manier gevonden om deze afstand te overbruggen: door zich te 'verstoppert' in de sub-epitheliale DC. Het virus lift als het ware mee op het moment dat de DC zich verplaatst van de genitale weefsels naar de lymfeklier. Hierbij gebruikt HIV DC-SIGN op sub-epitheliale DCs om zich aan vast te klampen en mee te reizen naar de lymfeklieren. Daar aangekomen kan hij gemakkelijk T-cellen infecteren en zich vermenigvuldigen. Dus, DC-SIGN op sub-epitheliale DCs verhoogt de verspreiding van HIV door ons lichaam.

Met deze kennis is het dus aannemelijk dat het voorkomen van de binding van HIV aan DC-SIGN een manier is om de HIV verspreiding binnen ons lichaam tegen te gaan. In hoofdstuk 6 en 7 laten we zien dat zowel lichaamseigen stoffen, zoals MUC1 in moedermelk, als andere natuurlijke structuren kunnen voorkomen dat HIV aan DC-SIGN bindt. Idealiter kunnen deze verwerkt worden in een genitale crème die de kans op HIV infectie vermindert.

Studies hebben laten zien dat in vergelijking met andere virussen HIV relatief niet zo besmettelijk is. Onder normale omstandigheden, komen de LCs in de bovenste laag van onze slijmvliezen eerder in contact dan de onderliggende DC-SIGN⁺ DCs. Mijn collega, Lot de Witte, heeft aangetoond dat Langerhans cellen (LCs), in tegenstelling tot de sub-epitheliale DC-SIGN⁺ DCs een beschermende rol spelen. De receptor Langerin op LCs is in staat HIV te binden en het vervolgens af te breken. Hiermee heeft Langerin op LCs een beschermende rol terwijl DC-SIGN op sub-epitheliale DCs juist HIV infectie verhoogt. In het ontwikkelen van genitale crèmes is het dus belangrijk om de functie van Langerin niet te verstoren.

Opvallend genoeg lijken Langerin en DC-SIGN veel op elkaar en binden ze veel dezelfde structuren. Dit bemoeilijkt het ontwikkelen van genitale crèmes. In hoofdstuk 5 hebben we een model gebruikt waarmee we kunnen onderzoeken of structuren wel of niet aan Langerin binden. Tevens doen we een voorstel voor een structuur die wel de infectie van sub-epitheliale DCs via DC-SIGN verhindert, terwijl deze niet met Langerin interfereert.

SOAs en HIV infectie

Seksueel overdraagbare aandoeningen (SOAs) verhogen de kans op de HIV infectie. Er zijn verschillende hypothesen die dit verklaren: SOAs kunnen beschadigingen en ontsteking veroorzaken. Hierdoor kan HIV gemakkelijker ons lichaam binnendringen en komt HIV in aanraking met sub-epitheliale DC-SIGN⁺ DCs die de verspreiding door ons lichaam faciliteren. Tevens worden T-cellen, die goed te infecteren zijn met HIV, aangetrokken naar de plaats van infectie. In dit proefschrift heb ik onderzocht of LCs veranderen als er SOAs aanwezig zijn en of dit consequenties heeft voor de beschermende functie van de LC tijdens HIV infectie.

In hoofdstuk 3 beschrijven we dat in de aanwezigheid van een SOA, LCs zodanig veranderen dat ze hun beschermende functie verliezen: LCs worden zelf geïnfecteerd met HIV en kunnen nieuwe virus deeltjes produceren. Tevens geven LCs HIV heel efficiënt door aan andere cellen, zoals T-cellen in de lymfeklieren, in aanwezigheid van een SOA. Dit verklaart waarom er een verhoogde kans op HIV infectie is in de aanwezigheid van SOAs, zelfs als er op het oog geen beschadigingen van het weefsel zijn.

HSV is een SOA die genitale herpes veroorzaakt. Hierbij ontstaan blaasjes in de genitale weefsels. Tot op heden is er weinig onderzoek gedaan naar de gevolgen van HSV infectie van LCs. In hoofdstuk 4 laten we zien dat LCs daadwerkelijk geïnfecteerd kunnen worden met HSV en nieuwe virusdeeltjes produceren. De aanwezigheid van HSV heeft ook consequenties voor de gevoeligheid voor HIV infectie. In de aanwezigheid van HSV, verandert de LC, zodanig dat hij efficiënt geïnfecteerd wordt door HIV en er nieuwe HIV virus deeltjes geproduceerd worden. Hierdoor heeft de gastheer dus een verhoogde kans op HIV infectie in aanwezigheid van HSV.

Het onderzoek beschreven in hoofdstuk 3 en 4 laat zien dat LCs in principe een beschermende rol spelen bij HIV infectie maar ze dat in de aanwezigheid van SOAs hun beschermende rol verliezen: LCs worden juist efficiënt geïnfecteerd met HIV, en ze kunnen efficiënt HIV overgeven aan andere cellen. Dit onderzoek benadrukt de noodzaak voor preventie en vroege opsporing van SOAs om zo de kans op HIV infectie te verminderen.

Algemene implicaties

In dit proefschrift heb ik de interactie tussen verschillende ziekteverwekkers met Langerhans cellen en sub-epitheliale dendritische cellen onderzocht. Hieruit blijkt dat veel ziekteverwekkers de receptor DC-SIGN op sub-epitheliale dendritische cellen gebruiken om zich te verspreiden door de gastheer, terwijl Langerin op Langerhans cellen op een andere manier omgaat met inkomende ziekteverwekkers. Deze kennis kan bijdragen aan de ontwikkeling van therapieën tegen inkomende ziekteverwekkers en benadruk het belang van vroege opsporing en preventie van SOAs om HIV infectie te verminderen.

Tevens dragen de resultaten beschreven in dit proefschrift bij aan de algemene immunologische kennis van dendritische cellen. Deze kennis kan gebruikt worden bij het ontwikkelen van therapieën voor aandoeningen waarbij ons afweersysteem te weinig reageert, zoals bij kanker, danwel te veel, zoals bij de auto-immuunziekten allergieën en reuma.

De Langerhans cellen zijn meer dan honderd jaar geleden ontdekt, maar we staan slechts aan het begin van het ontrafelen van de immunologische functie van deze bijzondere cellen. Ik hoop dat mijn onderzoek kan bijdragen aan het vergroten van de algemene immunologische en virologische kennis en daarmee uiteindelijk een bijdrage levert aan het ontwikkelen van preventieve vaccines en succesvolle therapieën.