

# 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](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

# Appendices

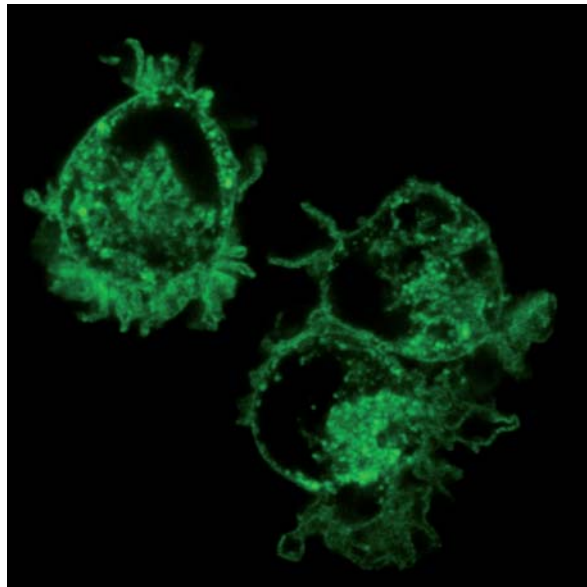
**English summary for laymen**

**Nederlandse samenvatting**

**Curriculum Vitae (English/ Nederlands)**

**List of Publications**

**Acknowledgements/ Dankwoord**



## Summary for laymen

### Introduction

Every day the body is exposed to a large array of potential disease-causing pathogens. Most of the time, we do not get ill: the skin and mucosal tissues form an important barrier that prevents invading pathogens from entering the body. At the time that pathogens cross this barrier, the immune system becomes activated to clear the invading pathogen. The immune system consists of an advanced interplay of different cell types, where the dendritic cell (DC) plays an important role. DCs are located in the skin and mucosal tissues and recognize foreign structures, such as viruses, bacteria, and fungi. These are recognized via a large array of receptors on the cell surface that act as tentacles to screen the surrounding environment. After recognizing the pathogen, DCs become activated and migrate from the tissues to the lymph nodes. The lymph node contains many T cells (white blood cells), which are instructed by the DCs to expand and become activated. This is one of the reasons why our glands feel swollen when we have a cold or a sore throat. The activated T cells subsequently return to the site of infection and remove the invading pathogen. After a time of rest, we recover from the infection. Often B cells (white blood cells) also establish a memory, such as in the case of the Measles Virus. This way the body will respond quickly when the same pathogen is encountered for the second time, eradicating the pathogen before it causes damage.

However, at times we do get ill. Many pathogens have found ways to enter the body and escape from the immune system, mislead the immune system, or use the immune system to their own advantage. How this process is mediated is not completely clear and varies among pathogens. Since DCs play a central role in the induction of the immune system, they form a potential target for pathogens to invade the body and evade the immune system.

In the skin and mucosal tissues, several subsets of DCs are present. These can be distinguished by the receptors present on the cell surface. In the epidermis, the top layer, Langerhans cells (LCs) are present. Discovered and named after Paul Langerhans, these cells express the receptor Langerin. In the layer below, the dermis, sub-epithelial DCs are present and these cells express, amongst other molecules, the receptor DC-SIGN (Figure 1, page 217).

### Research question

During my PhD project, I have investigated the interaction between pathogens and DCs. I have focussed on the role of Langerhans cells and sub-epithelial DCs in the dissemination of pathogens within the body. I have examined *Borrelia burgdorferi*, causative agent of Lyme disease, herpes simplex virus (HSV), and HIV.

## Results

### ***Borrelia burgdorferi* and Lyme disease**

*Borrelia*, the causative agent of Lyme disease, is a bacteria that infects humans and animals and is transmitted via the saliva of ticks. While feeding on a host, ticks can introduce *Borrelia* into the host's skin where *Borrelia* encounters DCs. The saliva contains an array of molecules that facilitate feeding of the tick. In chapter 10, we investigated the effect of a specific salivary protein on host-defense response. We demonstrate that in the presence of tick saliva, DC activation is impaired and subsequently the host's T cell response is inhibited. This allows *Borrelia* to disseminate throughout the body. The receptor DC-SIGN on sub-epithelial DCs plays an important role.

This information not only provides a better understanding of the interaction between host (human) and tick and the molecules involved, it also enhances our understanding of the immune- evading mechanisms used by *Borrelia*. In addition, this knowledge can contribute to the development of novel anti-inflammatory and immune-suppressive agents for diseases such as rheumatoid arthritis.

### **Herpes simplex virus and the cold sore**

Herpes simplex virus (HSV) is the causative agent of the cold sore and genital herpes. Characteristically, after entering the body, this virus will remain in the body without being eradicated by the immune system. This is also known as 'latency'. Once the immune system is sub-optimal, for example through a lack of sleep, exposure to UV light, or a common cold, the virus reactivates and the cold sore appears on the lip. Via (indirect) contact with an infected individual with a cold sore, such as kissing or drinking from the same cup, the virus can be transmitted to another person. Cells in our lips are easily infected with HSV; however, DCs are also present here. In chapter 8, we investigated the role of DC-SIGN on sub-epithelial DCs in the transmission of HSV within the host. We demonstrate that DC-SIGN enhances HSV infection of DCs; in addition, DC-SIGN enhances transmission of HSV from one cell to another. This provides a mechanism for HSV to facilitate dissemination throughout the body.

### **HIV and how it enters the body**

HIV is mainly transmitted via sexual and blood contact. HIV infects primarily white blood cells (T cells) that are largely present in the lymph nodes. There is a relatively large distance between the site of infection, genital mucosa, and the T cells in the lymph nodes. Therefore, HIV is captured by DC-SIGN on sub-epithelial DCs and 'hijacks' the DCs to migrate to the lymph node where it encounters a large amount of T cells. Subsequently, an infection is established. With this knowledge, it is plausible that preventing DC-SIGN interaction with HIV could decrease the dissemination of HIV within the body. In chapters 6 and 7, we demonstrate that naturally-occurring proteins, such as MUC1 in human milk and a protein derived from a nematode, prevent HIV binding to DC-SIGN. Ideally, these compounds could be included in a genital cream, which decreases HIV infection.

Studies have shown that compared to other viruses, HIV is not very infectious. My colleague Lot de Witte, has demonstrated that LCs provide a protective barrier against HIV infection. LCs express the receptor Langerin, which binds HIV and subsequently targets it for degradation. Thus LCs protect against HIV, while sub-epithelial DCs enhance HIV infection. In the development of genital creams, it is important to maintain Langerin function, while DC-SIGN binding to HIV should be prevented. Remarkably, Langerin and DC-SIGN are partly homologous and interact with similar structures. This hampers the design of genital microbicides.

In chapter 5 we have used a model to screen potential structures for the interaction with Langerin. In addition, we make a suggestion for a structure that does prevent HIV infection via DC-SIGN on sub-epithelial DCs, without interfering with Langerin.

### **STDs and HIV acquisition**

Sexual transmitted diseases (STDs) enhance the risk to acquire HIV. Several hypotheses have been proposed. STDs can damage the mucosa and cause inflammation. This facilitates HIV entry and allows interaction with DC-SIGN on sub-epithelial DCs, which facilitates HIV dissemination. In addition, T cells, which are a target for HIV infection, are attracted to the site of infection.

In this thesis I have investigated whether LCs lining the mucosa are altered in the presence of STDs caused by a bacteria or fungi, and whether this has consequences for the protective function of LCs in HIV infection. In chapter 3, we demonstrate that in the presence of STDs, LCs are altered and lose their protective function. LCs themselves are infected with HIV and start to produce viral progeny. In addition, LCs become very efficient in transmitting HIV to target cells, such as T cells, in the presence of an STD. This provides an explanation for why there is an enhanced risk to acquire HIV in the presence of an STD, even when there is no obvious damage of the mucosa.

HSV is an STD that causes genital herpes, which manifest as blisters in the genital tissues. Thus far, little is known about the consequences of HSV infection of LCs. In chapter 4, we demonstrate that LCs are productively infected with HSV. The presence of HSV also has consequences for the susceptibility to HIV infection. In the presence of HSV, LCs are altered and are more readily infected with HIV and new viral HIV particles are produced. This provides a mechanism for HSV to make the host more susceptible to HIV infection.

Together, this research demonstrates that LCs form a protective barrier against HIV infection. However, in the presence of an STD, LCs lose their protective function and are both efficiently infected with HIV and efficiently transmit HIV to target cells. This research emphasizes the need for prevention and early detection of STDs to limit the chance to acquire HIV.

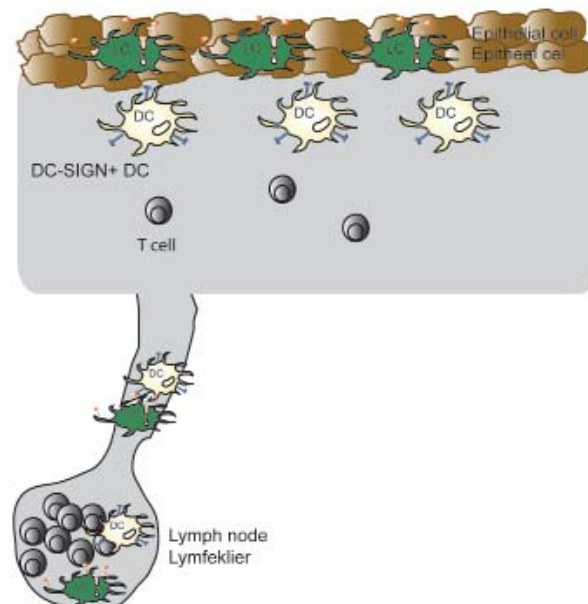
## General implications

In this thesis, the interaction between pathogens and DC subsets was investigated. I have demonstrated that a plethora of pathogens interact with DC-SIGN on sub-epithelial DCs to facilitate infection of and dissemination throughout the host. On the other hand, Langerin on LCs has a different function in the interaction with pathogens. This knowledge can contribute to the development of new therapies against pathogens.

In addition, the studies described in this thesis contribute to the general immunological knowledge of DCs. This knowledge can be of use in the development of new therapies for diseases that either are a result of a lack of immune activation, such as cancer, or an over-reactive immune system, such as auto-immune diseases, allergies, and rheumatoid arthritis.

LCs were discovered more than a hundred years ago. However, we are still only at the beginning of unravelling the immunological function of these cells. I hope that my thesis can contribute to the knowledge of the immunological and virological function of DCs, as well as the development of protective vaccines and successful therapies.

**Figure 1. Schematic overview of dendritic cells in the skin and mucosal tissues.** In the top-layer, which is in constant contact with the environment, Langerhans cells (LCs, green) are surrounded by epithelial cells (brown). In the lower layer, sub-epithelial dendritic cells are present (DCs, yellow). LCs express the receptor Langerin on their surface, while sub-epithelial DCs can be distinguished by the expression of DC-SIGN. LCs and DCs screen their surrounding for invading pathogens. Upon detection of a pathogen, LCs and DCs migrate from the tissues to the lymph nodes. In the lymph nodes, T cells are instructed by the LCs and DCs to eradicate the invading pathogen.



**Figuur 1. Schematische tekening van de dendritische cellen in de huid en slijmvliezen.** In de bovenste laag die in contact staat met de buitenwereld bevinden zich naast de steuncellen (epitheel cellen, bruin) de Langerhans cellen (LCs, groen). In de laag eronder bevinden zich (onder andere) sub-epitheliale dendritische cellen (DCs, geel). LCs hebben de receptor Langerin op hun oppervlakte terwijl sub-epitheliale dendritische cellen DC-SIGN op hun oppervlakte hebben. LCs en DCs herkennen inkomende ziekteverwekkers waarna ze zich verplaatsen naar de lymfeklieren. In de lymfeklier bevinden zich veel witte bloed cellen (T-cellen) die de ziekteverwekkers vervolgens onschadelijk maken.

## 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<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> DCs. Mijn collega, Lot de Witte, heeft aangetoond dat Langerhans cellen (LCs), in tegenstelling tot de sub-epitheliale DC-SIGN<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> 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.

## **Curriculum Vitae**

Marein de Jong was born on September 29, 1980 in Naarden, the Netherlands. After she graduated from St. Vitus College in Bussum in 1998, she received a full athletic scholarship for swimming at the University of Cincinnati, OH, USA. There she combined her passion for swimming and her academic career to graduate summa cum laude with a double major in Biology and Clinical Laboratory Sciences. Meanwhile, she competed at the 2002 NCAA Swimming Championships and set a still-standing school record in the 50 freestyle. In addition, she has received several awards for her academic and athletic achievements. In 2002, Marein returned to the Netherlands to enter the Master program in Oncology at the Vrije Universiteit (VU) in Amsterdam. She exchanged her swimsuits for rowing oars with which she competed at club level until 2007. During the Master program in Oncology, Marein completed an internship in the group of dr. Mark Muesing at the Aaron Diamond Aids Research Center (Rockefeller University) in New York and in the group of dr. Tanja de Gruijl and prof.dr. Rik Scheper at the department of Pathology and Medical Oncology (VU medical center (VUmc), Amsterdam). She graduated cum laude in 2004 with a Masters in Biomedical Sciences, specializing in oncology. After a period as a technician, she started the PhD program in the group of dr. Theo Geijtenbeek and prof.dr. Yvette van Kooyk at the department of Molecular Cell Biology and Immunology at the VUmc in Amsterdam to investigate role of dendritic cells in innate defense against pathogens. She was able to complete her thesis within four years. Currently, she swims and road-bikes at recreational level and May 1<sup>st</sup> she will continue her career as a post-doc in the group of prof.dr. Hergen Spits at the AMC in Amsterdam.

## Curriculum Vitae

Marein de Jong werd geboren op 29 september 1980 te Naarden. Na het behalen van haar VWO diploma aan het St. Vitus College te Bussum, vertrok ze in 1998 met een topsport beurs naar de Universiteit van Cincinnati, OH, USA om daar haar studie te combineren met wedstrijd zwemmen op hoog niveau. In 2002 studeerde ze summa cum laude af met een Bachelor of Science in zowel *Biology* als in *Clinical Laboratory Sciences*. Ze keerde terug naar Nederland en begon met de Master Oncologie aan de Vrije Universiteit (VU) te Amsterdam. Marein heeft stage gelopen bij dr. Mark Muesing van het Aaron Diamond Aids Research Center (Rockefeller University) in New York en bij dr. Tanja de Gruijl en prof.dr. Rik Scheper van de afdeling pathologie en medische oncologie (VU medisch centrum). Tevens werden in 2003 de badpakken ingeruild voor roeiriemen en werd ze opgenomen in de wedstrijdselectie van studenten roei-vereniging Skøll, waar ze tot 2005 op wedstrijd niveau en tot 2007 op recreatief niveau geroeid heeft. In 2004 studeerde ze cum laude af met een Master in Biomedische wetenschappen specialisatie oncologie. Na een periode als analist begon ze in mei 2006 haar promotie onderzoek onder begeleiding van dr. Theo Geijtenbeek in de groep van prof.dr. Yvette van Kooyk bij de afdeling moleculaire celbiologie en immunologie van het VU medisch centrum. Ze heeft haar promotie onderzoek naar de rol van dendritische cellen in de afweer tegen ziekteverwekkers binnen vier jaar afgerond en de resultaten van dit onderzoek staan beschreven in dit proefschrift. Momenteel zwemt en (race-) fietst ze voornamelijk op recreatief niveau en per 1 mei zal Marein haar carrière voortzetten als post-doc in de groep van prof.dr. Hergen Spits op het AMC in Amsterdam.

## List of publications

M.A.W.P. de Jong, L. de Witte, M.E. Taylor, T.B.H. Geijtenbeek.  
Herpes Simplex virus type 2 enhances HIV-1 susceptibility by affecting Langerhans cell function.

**Revised manuscript submitted.**

M.A.W.P. de Jong, L.E.M. Vriend, B. Theelen, M.E. Taylor, D. Fluitsma, T. Boekhout, T.B.H. Geijtenbeek.

C-type lectin Langerin is a  $\beta$ -glucan receptor on human Langerhans cells that recognizes opportunistic and pathogenic fungi.

**Molecular Immunology**, 2010.

M.A.W.P. de Jong, L. de Witte\*, S.J.A.M. Santegoets\*, D. Fluitsma, M.E. Taylor, T.D. de Gruijl, T.B.H. Geijtenbeek.

Mutz-3-derived Langerhans cells are a model to study HIV-1 transmission and potential inhibitors.

**Journal of Leukocyte Biology**, 2010.

M.A.W.P. de Jong, L. de Witte, T.B.H. Geijtenbeek.

Isolation of primary human Langerhans cells from epidermal skin.

**Methods in Molecular Biology**, Humana press, 2010;595:55-65.

E. Saeland, M.A.W.P. de Jong, A.A. Nabatov, H. Kalay, T.B.H. Geijtenbeek, Y. van Kooyk.

MUC1 in human milk blocks transmission of human immunodeficiency virus from dendritic cells to T cells.

**Molecular Immunology**, 2009 Jul;46(11-12):2309-16.

M.A.W.P. de Jong, T.B.H. Geijtenbeek.

Genital co-infections turn Langerhans cells from friends into foes during HIV-1 transmission.

**Future Virology**, 2009 Jan;(4):11-13.

M.A.W.P. de Jong\*, L. de Witte\*, J. den Dunnen, T.B.H. Geijtenbeek.

Identification of pathogen receptors on dendritic cells.

**Methods in Molecular Biology**, Humana press, 2009;531:267-285.

M.A.W.P. de Jong, T.B.H. Geijtenbeek.

HIV-1 acquisition in genital mucosa: Langerhans cells as key-players.

**Journal of Internal Medicine**, 2009 Jan;265(1):18-28.

M.A.W.P. de Jong\*, L. de Witte\*, M.J. Oudhoff, S.I. Gringhuis, P. Gallay, T.B.H. Geijtenbeek.

TNF $\alpha$  and TLR agonists increase susceptibility to HIV-1 transmission by Langerhans cells ex vivo.

***Journal of Clinical Investigation***, 2008 Oct;118(10):3440-52.

M.A.W.P. de Jong\*, L. de Witte\*, A. Bolmstedt, Y. van Kooyk, T.B.H. Geijtenbeek.

Dendritic cells mediate Herpes Simplex Virus infection and transmission through the C-type lectin DC-SIGN.

***Journal of General Virology***, 2008 Oct;89(10):2398-409.

A.A. Nabatov, M.A.W.P. de Jong, L. de Witte, S. Bulgheresi, T.B.H. Geijtenbeek.

C-type lectin Mermaid inhibits DC mediated HIV-1 transmission to CD4+ T cells.

***Virology***, 2008 Sept;378(2):323-328.

M.L.Op den Brouw, M.A.W.P. de Jong, I.S. Ludwig, R.G. van der Molen, H.L. Janssen, T.B.H. Geijtenbeek, A.M. Woltman.

Branched oligosaccharide structures on HBV prevent interaction with both DC-SIGN and L-SIGN.

***Journal of Viral Hepatitis***, 2008 Sept;15(9):675-683.

M.A.W.P. de Jong\*, J.W.R. Hovius\*, J. den Dunnen, M. Litjens, E. Fikrig, T. van der Poll, S.I. Gringhuis, T.B.H. Geijtenbeek.

Salp15 Binding to DC-SIGN Inhibits Cytokine Expression by Impairing both Nucleosome Remodeling and mRNA Stabilization.

***PLoS Pathogens***, 2008 Feb;4(2):e31.

L. de Witte, A.A. Nabatov, M. Pion, D. Fluitsma, M.A.W.P. de Jong, T.D. de Gruijl, V. Piguet, Y. van Kooyk, T.B.H. Geijtenbeek.

Langerin is a natural barrier to HIV- 1 transmission by Langerhans cells.

***Nature Medicine***, 2007 Mar;13(3):367-71.

\* Authors contributed equally.