

Samenvatting

Het immuunsysteem

Het menselijke lichaam bevat een uniek systeem, het immuunsysteem, wat ons beschermt tegen ongewenste en schadelijk indringers (ook wel lichaamsvreemde substanties of pathogenen genoemd) zoals bacteriën en virussen. Het immuunsysteem herkent en vernietigt deze pathogenen en vormt zelfs een geheugen zodat het bij een volgende keer dat hetzelfde pathogeen het lichaam binnendringt sneller en efficiënter kan reageren. Om een goede afweer reactie (immuun respons) te kunnen krijgen bestaat het immuunsysteem uit een heel scala aan zogenaamde witte bloedcellen. Verschillende witte bloedcellen, met elk hun specifieke functie, werken samen om de pathogenen onschadelijk te maken en een geheugen te vormen om ook in de toekomst daartegen beschermt te zijn.

T cellen

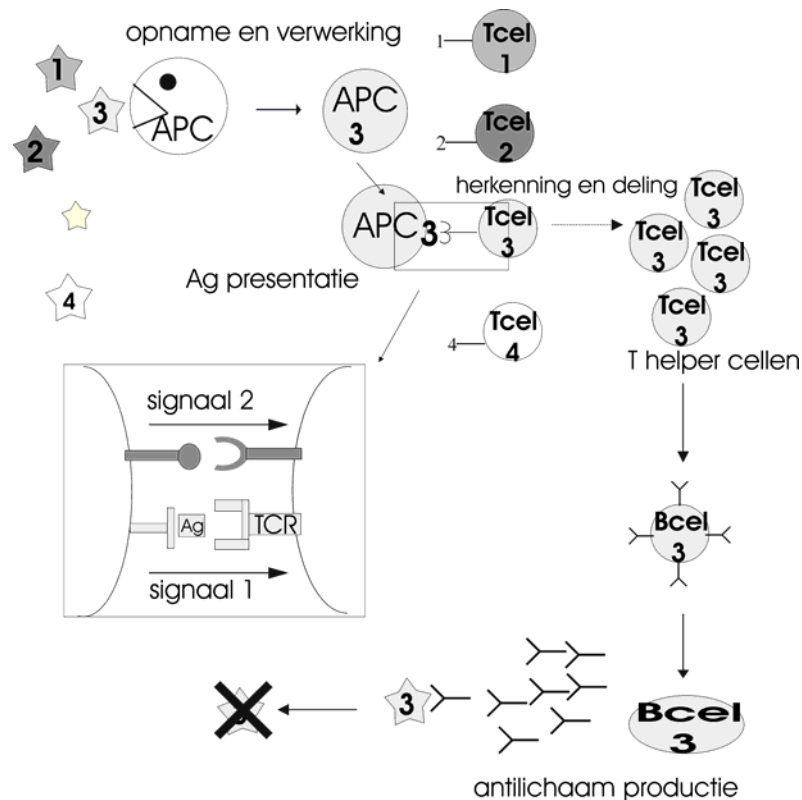
Een groot gedeelte van de witte bloed cellen van het immuunsysteem zijn de zogenaamde T cellen. T cellen zijn gespecialiseerd in het onschadelijk maken van lichaamsvreemde substanties, wat kan gebeuren op een directe (door zelf stoffen uit te scheiden die dodelijk zijn) of indirecte (door het aansturen van andere cellen) manier. Belangrijk voor de werking van deze cellen is dat ze (1) in actie komen als lichaamsvreemde substanties herkend worden, (2) alleen reageren op voor het lichaam gevaarlijke stoffen en (3) dat de werking van de cellen stopt als de lichaamsvreemde substantie uit het lichaam verdwenen is. Het uitblijven van actie van T cellen kan resulteren in voor het lichaam gevaarlijke chronische infecties. Aan de andere kant, als T cellen reageren op stoffen die in het lichaam zelf voorkomen, kan dat resulteren in een ongewenste immuun reactie tegen lichaamseigen stoffen (auto-immuniteit). Het is daarom van belang dat de T cellen goed gecontroleerd in actie komen. De rol van de zogenaamde antigeen presenterende cellen (APC) is hierbij essentieel.

Herkenning van lichaamsvreemde stoffen

De herkenning van een lichaamsvreemde substantie is het begin van een T cel-gemedieerde immuun respons (**figuur 1**). Als een pathogeen het lichaam binnendringt wordt het in eerste instantie herkend en opgegeten door de APCs. Deze cellen bewerken het pathogeen en hakken het in kleine stukjes, de zogenaamde antigenen. Een antigeen is een klein deel van een lichaamsvreemde stof dat gebruikt wordt door de cellen van het immuunsysteem als herkenning van het pathogeen. Deze antigenen laat de APC vervolgens aan de T cellen zien met de boodschap: 'substanties die dit antigeen hebben zijn gevaarlijk en moeten onschadelijk gemaakt worden'. Moleculen op het oppervlak van de T cel, de T cel receptor (TCR), herkennen dit antigeen. Ons lichaam heeft een groot aantal verschillende T cellen die allemaal 'opgeleid' zijn om een specifiek stukje/antigeen van een lichaamsvreemde stof te herkennen (**Figuur 1**, T cel 1 specifiek voor antigeen 1, T cel 2 voor antigeen 2, enz). Deze cellen circuleren allemaal in het bloed wachtend op herkenning van dat stukje/antigeen waarvoor ze zijn opgeleid (een 'rustende' T cel). Zodra een T cel het antigeen herkent waarvoor deze is opgeleid dan krijgt ze tevens extra signalen van de APC om in actie te komen.

T cellen in actie

Naast het feit dat de APC het antigen laat zien aan de voor het antigen specifieke T cel, geeft het ook instructies mee hoe de T cel het beste het pathogeen kan gaan aanvallen. Deze instructies zijn tweeledig: (1) de antigen- specifieke T cel moet zich gaan vermeerderen en (2) hoe deze T cel moet veranderen om het pathogeen zo effectief mogelijk te vernietigen. Het vermeerderen van een T cel zal na herkenning van het antigen gebeuren door celdeling, zodat er meer cellen ontstaan die het pathogeen kunnen gaan aanvallen. Pas nadat de antigen specifieke T cellen voldoende gedeeld zijn veranderen ze en krijgen een door de APC geïnstrueerde gespecialiseerde functie, de T helper functie. Dit proces wordt ook wel differentiatie genoemd. Door deling en daarna differentiatie van een antigen-specifieke T cel ontstaat er dus een grote populatie gespecialiseerde T helper cellen die allemaal hetzelfde antigen herkennen. Deze T helper cellen zijn gespecialiseerd om hulp te bieden aan B cellen. B cellen zijn cellen die stoffen, antilichamen genaamd, kunnen maken welke belangrijk zijn bij de afweer. Net zoals de T cellen, bestaan er een grote hoeveelheid aan B cellen die allemaal voor een speciaal een antigen opgeleid zijn. Als B cellen die voor hetzelfde pathogeen (*pathogeen 3* in het voorbeeld **figuur 1**) opgeleid zijn als de T cel die hulp komt aanbieden dan verandert de B cel in een fabriek die antilichamen, ook wel immuunglobuline (IgG) genoemd, produceert. Antilichamen herkennen en binden aan de lichaamsvreemde stoffen of pathogenen zodat deze beter herkenbaar worden en een signaal geven aan de witte bloed cellen van het immuunsysteem dat zegt 'vernietig deze lichaamsvreemde stof'.



Figuur 1. Een T cel gemedieerde immuun respons. APC: antigen presenterende cel; Ag: antigen; TCR: T cel receptor.

Nadat het pathogeen vernietigd is zijn veel van de gespecialiseerde cellen overbodig geworden en wordt de aanmaak ervan geremd zodat er slechts een paar T en B cellen overblijven die bij een volgende invasie van hetzelfde pathogeen sneller en efficiënter kunnen reageren (zgn. *memory* T- en B-cellen).

Costimulatie van T cellen

De herkenning van het antigeen op de APC is het eerste signaal dat T cellen ontvangen om in actie te komen. Het eerste signaal wordt gegenereerd doordat het antigeen wordt herkend door een daarvoor specifiek molecuul, de T cel receptor (TCR) genoemd. Voor het ingang zetten van de celdeling en differentiatie van de T cel zijn echter extra signalen nodig (**figuur 1**). Deze signalen (collectief 'signaal 2' genoemd) worden gegenereerd door een groep moleculen, de costimulatie receptoren genoemd, die zich bevinden op het oppervlak van de T cel. De APC die het antigeen aanbiedt heeft namelijk een andere groep 'tegen'moleculen - liganden genaamd- op het oppervlak gebracht nadat het met de lichaamsvreemde substantie in aanraking is geweest. Binding van deze liganden aan de costimulatie receptoren genereert signalen die nodig zijn voor volledige activatie van T cellen dat leidt tot vermeerdering en verandering van de T cellen.

B7 costimulatoire moleculen

Een belangrijke familie van costimulatoire ligand-receptor paren zijn de B7-CD28- achtige moleculen. Op de APC komen B7-achtige liganden voor welke op de T cellen de costimulatie receptoren, de CD28-achtige receptoren, binden (zie **hoofdstuk 2, figuur 1**). Afhankelijk van het type costimulatoire receptor genereert het een positief dan wel een negatief signaal. Positieve signalen zijn essentieel voor de afweer tegen lichaamsvreemde stoffen; negatieve signalen zijn belangrijk voor het bewaren van de balans zodat ongewenste immuunactivatie uitblijft (bijv. bij auto-immuun reacties). Of een T cel wel of niet wordt geactiveerd is afhankelijk van de optelsom tussen positieve en negatieve signalen. Eén van de belangrijkste costimulatoire receptoren is CD28. Deze receptor bevindt zich op de T cel en bindt aan zijn ligand B7.1 of B7.2 op de APC. In de aanwezigheid van een TCR signaal leidt binding van B7.1 en/of B7.2 aan CD28 binding tot een positief signaal in de T cel. Ter illustratie: Als T cellen geen CD28 hebben worden ze minder goed geactiveerd en gaan ze zelfs dood. Deze gezamenlijke signalen leiden tot activatie en deling van een antigeen specifieke T cel, specialisatie in T helper cellen en zal uiteindelijk B cellen aan zetten tot IgG productie. Een ander zeer belangrijk costimulatoir molecuul is zes jaar geleden ontdekt en is ICOS (Inducible Costimulator) genaamd. ICOS lijkt veel op CD28 qua structuur en functie en heeft een vergelijkbare ligand op de APC, B7RP-1. Omdat ICOS en CD28 zoveel op elkaar lijken hebben we onderzocht of ICOS en CD28 vergelijkbare functies hebben in de verschillende fasen van een immuun respons: T celdeling, overleving van de T cel en T cel gemedieerde IgG productie.

Samenvatting van de onderzoeksresultaten

We hebben ontdekt dat ICOS net als CD28 betrokken is bij deling van de T cellen. In **hoofdstuk 3** staat een muis model beschreven dat een defect heeft waardoor alle T cellen ongeremd gaan delen. Zoveel, dat uiteindelijk deze muis daaraan overlijdt. Er was al bekend dat deze deling afhankelijk is van CD28. Als CD28 er niet is, dan vind deze overdadige celdeling niet plaats. In dit hoofdstuk laten we zien dat naast CD28, ICOS betrokken is bij deze overmatige deling. Als ICOS geblokkeerd werd vond er minder celdeling plaats. Ook was er minder vorming van gespecialiseerde T helper cellen, mogelijk als gevolg van deze verminderde hoeveelheid cellen. Dit betekent dat naast CD28, ICOS ook een belangrijke rol speelt in celdeling van muizen T cellen. Wel kwam uit deze studies naar voren dat CD28 beter in staat is T cellen te activeren dan ICOS. **Hoofdstuk 4** beschrijft dat deze conclusie ook geldt voor T cellen afkomstig van de mens. ICOS is niet alleen belangrijk voor de deling van humane T cellen, ook kan ICOS signalen in de T cel genereren die er mogelijk voor zorgen dat ze beter in leven blijven. In **hoofdstuk 5** is de rol van ICOS ten opzichte van CD28 in de immuun respons tegen een bacterie *Neisseria meningitidis* die nekkramp veroorzaakt getest. Er bleek dat voor de vorming van IgG na vaccinatie tegen deze bacterie zowel ICOS als CD28 van essentieel belang waren. Tevens kwam uit dit onderzoek naar voren dat voor de toepassing van mogelijke nieuwe en verbeterde stoffen voor vaccinaties de aanwezigheid van ICOS zelfs belangrijker is dan CD28. In het laatste hoofdstuk, **hoofdstuk 6**, tonen we in een diermodel aan dat CD28 cruciaal is voor het ontstaan van astma symptomen in de muis. In conclusie zijn er dus verschillen en overeenkomsten tussen CD28 en ICOS. Terwijl CD28 cruciaal is voor de het eerste signaal dat leidt tot T celdeling en overleving, is ICOS belangrijker direct na de initiatie, maar kan daar wel bijdragen aan de toename van de T cel populatie. Beiden moleculen zijn belangrijk bij IgG productie, hoewel de aanwezigheid van de liganden lijkt te bepalen welk molecuul wanneer het belangrijkste is. Hieruit komt naar voren dat het manipuleren van ICOS naast CD28 aantrekkelijk kan zijn in situaties waar beïnvloeding van het immuunsysteem gebruikt wordt om ziekten te behandelen; dan wel voor verhoging van de T cel functie voor optimale afweer tegen schadelijke stoffen of remmen van de werking van T cellen in geval van immuun overactivatie zoals bij auto-immune ziekten. Tevens kan in geval van personen die niet goed reageren op vaccinatie gekeken worden of het niet goed functioneren van ICOS hiervoor de reden kan zijn.

