

Regulatie van het immuunsysteem door mestcellen

Immune regulation by mast cells

Mw. dr. J. Suurmond¹

SAMENVATTING

Op 22 maart 2016 promoveerde mw. drs. J. Suurmond aan de Universiteit Leiden op het proefschrift getiteld: 'Immune regulation by mast cells'. Het onderzoek werd verricht op de afdeling Reumatologie van het Leids Universitair Medisch Centrum onder begeleiding van prof. dr. R.E.M. Toes en prof. dr. T.W.J. Huizinga. De belangrijkste bevindingen van het proefschrift staan hieronder beschreven.

(NED TIJDSCHR ALLERGIE & ASTMA 2017;17:130-132)

SUMMARY

Dr. J. Suurmond defended her thesis entitled: 'Immune regulation by mast cells' on March 22nd 2016 at Leiden University. The research of this thesis was carried out in the Department of Rheumatology at the Leiden University Medical Center under supervision of prof. dr. R.E.M. Toes and prof. dr. T.W.J. Huizinga. The most important findings of the thesis are presented here.

DOELSTELLINGEN VAN DIT PROEFSCHRIFT

Mestcellen zijn onderdeel van het afweersysteem, en zijn het bekendst vanwege de rol die ze spelen in (acute) allergie. Tijdens een allergische reactie kunnen mestcellen degranuleren, het proces waarbij ze hun granulen, vol met stoffen die een afweerreactie kunnen opwekken, binnen enkele seconden uitscheiden. Er is echter nog weinig bekend over de functie van mestcellen buiten de degranulatie om. In de laatste jaren is het steeds duidelijker geworden dat mestcellen ook een rol spelen bij andere afweerreacties, zoals tijdens chronische allergie en auto-immuunziekten. In dit proefschrift is de functie van mestcellen tijdens deze reacties onderzocht.

De doelstellingen van het onderzoek in dit proefschrift waren: 1) het karakteriseren van de functie van mestcellen en basofielen na activatie via receptoren van het aangeboren en aangeleerde afweersysteem; 2) het analyseren van de inter-

actie tussen mestcellen en CD4⁺ T-cellen; 3) het begrijpen van de functie van mestcellen tijdens chronische ontstekingen.

ACTIVATIE VAN MESTCELLEN VIA HET AANGEBOREN EN AANGELEERDE AFWEERSYSTEEM

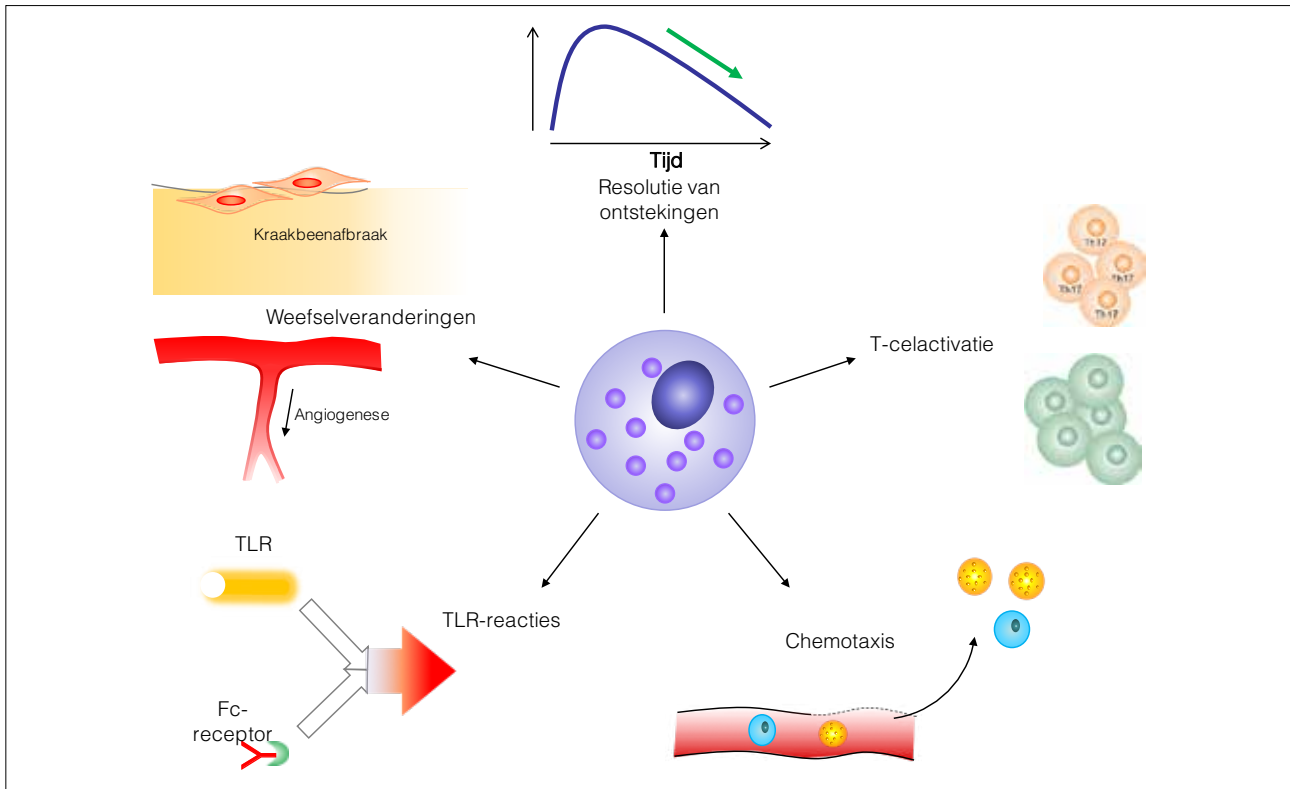
Toll-like receptoren (TLR) zijn moleculen die aanwezig zijn in afweercellen en die werken als een sensor voor de aanwezigheid van pathogenen zoals bacteriën en virussen, en zijn daarom onderdeel van het aangeboren afweersysteem. In het eerste deel van het proefschrift is de functie onderzocht van TLR in mestcellen en een ander celtype dat betrokken is bij allergie, de basofiel. Zowel mestcellen als basofielen brengen TLR tot expressie, en stimulatie van deze receptoren leidt tot activatie van mestcellen en basofielen, en kan dus bijdragen aan de afweerreactie tegen pathogenen.¹⁻³

¹Post doc research trainee, Feinstein Institute for Medical Research, Diamond lab, ^{2nd} floor, 350 Community Drive, Manhasset NY 11030, Verenigde Staten, tel.: +1 516 562 2920, e-mailadres: jsuurmond@northwell.edu

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: voor het onderzoek dat in het proefschrift beschreven is, ontving dr. Jolien Suurmond een financiële ondersteuning van het Reumafonds.

Trefwoorden: chronisch allergie, mestcellen, T-cellen, toll-like receptoren.

Keywords: chronic allergy, mast cells, T cells, Toll-like receptors.



FIGUUR 1. De potentiële functie van mestcellen tijdens chronische ontsteking die kan optreden bij bijvoorbeeld astma en allergische sinusitis. Na herhaaldelijke activatie van mestcellen via FcεRI, de receptor voor IgE, hebben we de volgende veranderingen geobserveerd, die ook gerelateerd zijn aan processen bij chronische allergie: 1) verhoogde expressie van inhibitorische receptoren, die mogelijk bijdragen aan de resolutie van ontstekingen; 2) verhoogde activatie van T-cellen; 3) veranderingen in de productie van chemokines; 4) verhoogde activatie door middel van TLR; 5) verhoogde expressie van enzymen die voor weefsel-remodelling kunnen zorgen. TLR = toll-like receptoren.

Er is echter ook een andere kant aan dit mechanisme, aangezien TLR een rol kunnen spelen bij allergie en auto-immuunziekten. TLR kunnen direct geactiveerd worden door bepaalde allergenen, en allergie kan ook verergerd worden tijdens infecties waarbij TLR geactiveerd worden door de pathogenen. De activatie van mestcellen en basofielen door de combinatie van TLR-liganden en allergeen leidt tot een sterkere afweerreactie en kan daardoor bijdragen aan het verergeren van allergische reacties.^{1,2} Daarnaast kan de activatie door TLR en IgG-antilichamen leiden tot verhoogde activatie van mestcellen tijdens auto-immuunziekten.³ Een vergelijkbaar effect werd gezien van het cytokine IL-33, waarvan de concentratie verhoogd is bij allergieën en auto-immuunziekten.^{4,5}

Op basis van deze studies werd geconcludeerd dat de activatie van mestcellen en basofielen via receptoren van het aangeboren afweersysteem versterkt wordt door receptoren van het aangeleerde afweersysteem. De mestcellen en basofielen kunnen zo bijdragen aan ontstekingsreacties bij allergie en auto-immuunziekten. De specifieke afweerreactie die wordt

geïnitieerd, wordt vooral bepaald door de receptoren van het aangeboren afweersysteem.

MESTCELLEN SPELEN EEN ROL IN ACTIVATIE VAN T-CELLEN EN EXPANSIE VAN TH17-CELLEN

T-cellen zijn cellen van het aangeleerde afweersysteem. Deze cellen kunnen peptiden herkennen van lichaamsvreemde eiwitten door middel van hun T-celreceptor (signaal 1). T-cellen hebben daarnaast nog verschillende signalen nodig voor hun activatie: costimulatie (signaal 2) en het ontvangen van een specifieke cytokinerespons (signaal 3). Deze activatie bepaalt mede welk type afweerreactie de T-cel vervolgens in werking stelt.

Over de interactie tussen mestcellen en T-cellen is nog niet veel bekend. We hebben daarom eerst onderzocht of mestcellen ook kunnen functioneren als antigeen presenterende cellen.^{6,7} We hebben laten zien dat mestcellen HLA-klasse II tot expressie brengen en peptide en eiwit kunnen presenteren aan CD4⁺ T-cellen (signaal 1), en dat mestcellen een

sterk costimulatiesignaal aan de T-cellen kunnen geven (signaal 2). Ook leidde activatie van mestcellen tot specifieke expansie van IL-17-producerende Th17-cellen.⁸ Onze resultaten wezen verder uit dat het cytokine IL-1beta geproduceerd door mestcellen verantwoordelijk was voor dit effect.

Deze studies laten zien dat mestcellen een rol kunnen spelen in het initiëren van aangeleerde afweerreacties, door activatie van T-cellen en expansie van Th17-cellen. Ook hier geldt dat dit gunstig kan zijn bij de bestrijding van pathogenen, maar tevens bepaalde allergische reacties en auto-immuunziekten kan verergeren.

DE ROL VAN MESTCELLEN TIJDENS CHRONISCHE ONTSTEKING

Hoewel het belang van chronische ontsteking bij allergie steeds meer onderkend wordt, is er nog weinig bekend over de veranderingen die immuuncellen ondergaan tijdens deze chronische activatie van het afweersysteem. Mestcellen zijn langlevende cellen, waardoor ze meerdere malen kunnen worden blootgesteld aan allergenen. Op dit moment is echter vooral bekend hoe mestcellen bijdragen aan acute allergische reacties. Onze hypothese was dat herhaaldelijke activatie leidt tot intrinsieke veranderingen in de mestcel die kunnen bijdragen aan chronische ontsteking. We hebben daarom onderzocht hoe de functie van mestcellen verandert als er een herhaaldelijke activatie plaatsvindt via FcεRI.⁹ De resultaten van deze studie lieten zien dat er verscheidene veranderingen in het fenotype en de functie van mestcellen plaatsvonden (zie *Figuur 1* op pagina 129). Zo bleken de mestcellen na herhaaldelijke activatie een verhoogde respons te hebben op TLR-liganden, en meer moleculen tot expressie te brengen die betrokken zijn bij T-celactivatie, chemotaxis, en verandering in extracellulaire matrix. Deze veranderingen waren gerelateerd aan veranderingen in weefsel van patiënten met chronische allergie en laten dus zien hoe de mestcellen kunnen bijdragen aan chronische ontsteking.

CONCLUSIE

In dit proefschrift is getoond dat mestcellen een significante bijdrage kunnen leveren aan immuunreacties door

middel van activatie via Fc-receptoren en TLR, evenals door hun interactie met CD4⁺ T-cellen. Deze activatie van mestcellen kan bijdragen aan een goede afweer tegen pathogenen, maar kan ook leiden tot versterkte allergische reacties en auto-immuunziekten. Het is dus belangrijk dat deze reacties goed gebalanceerd worden. Een beter inzicht in de mechanismen die kunnen leiden tot het verbreken van deze balans bij chronische ontsteking, kan leiden tot nieuwe behandelstrategieën die specifiek gericht zijn op de voortdurende afweerreacties tijdens allergie en auto-immuunziekten.

REFERENTIES

1. Suurmond J, Dorjee AL, Knol EF, et al. Differential TLR-induced cytokine production by human mast cells is amplified by FcεRI triggering. *Clin Exp Allergy* 2015;45:788-96.
2. Suurmond J, Stoop JN, Rivellese F, et al. Activation of human basophils by combined toll-like receptor- and FcεRI-triggering can promote Th2 skewing of naive T helper cells. *Eur J Immunol* 2014;44:386-96.
3. Suurmond J, Rivellese F, Dorjee AL, et al. Toll-like receptor triggering augments activation of human mast cells by anti-citrullinated protein antibodies. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1915-23.
4. Rivellese F, Suurmond J, De Paulis A, et al. IgE and IL-33-mediated triggering of human basophils inhibits TLR4-induced monocyte activation. *Eur J Immunol* 2014;44:3045-55.
5. Rivellese F, Suurmond J, Habets K, et al. Ability of interleukin-33- and immune complex-triggered activation of human mast cells to down-regulate monocyte-mediated immune responses. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:2343-53.
6. Suurmond J, Dorjee AL, Huizinga TW, et al. Human mast cells costimulate T cells through a CD28-independent interaction. *Eur J Immunol* 2016;46:1132-41.
7. Suurmond J, Van Heemst J, Van Heiningen J, et al. Communication between human mast cells and CD4(+) T cells through antigen-dependent interactions. *Eur J Immunol* 2013;43:1758-68.
8. Suurmond J, Habets KL, Dorjee AL, et al. Expansion of Th17 cells by human mast cells is driven by inflammasome-independent IL-1beta. *J Immunol* 2016;197:4473-81.
9. Suurmond J, Habets KL, Tatum Z, et al. Repeated FcεRI triggering reveals modified mast cell function related to chronic allergic responses in tissue. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:869-80.

ONTVANGEN 24 MAART 2017, GEACCEPTEERD 12 MEI 2017.