



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Molecular mechanisms underlying CD27-CD70 costimulation

Peperzak, L.

Publication date
2010

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Peperzak, L. (2010). *Molecular mechanisms underlying CD27-CD70 costimulation*. [Thesis, externally prepared, Universiteit van Amsterdam].

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Nederlandse Samenvatting

De continue aanwezigheid van een veelheid aan ziekteverwekkende micro-organismen kan een ernstige bedreiging vormen voor het functioneren van het menselijk lichaam. Als aanpassing op deze potentieel gevaarlijke omstandigheden kunnen deze micro-organismen, zoals bacteriën, virussen en parasieten, herkend en opgeruimd worden door het immuunsysteem wanneer deze ons lichaam binnendringen. Naast dit externe gevaar van micro-organismen, kunnen ook lichaamseigen cellen transformeren tot schadelijke kankercellen. Ook in dit geval kan het immuunsysteem ons beschermen door de kankercellen - mits ze als lichaamsvreemd herkend kunnen worden - op te ruimen. Het is daarom niet verwonderlijk dat deze vormen van immuniteit essentieel zijn voor het voortbestaan van de mens.

Men onderscheidt het aangeboren, van het zich aanpassende (adaptieve) immuunsysteem. Het aangeboren immuunsysteem werkt snel, maar is niet altijd succesvol in het bestrijden van een infectie. Het adaptieve immuunsysteem daarentegen komt relatief langzaam op gang maar kan in veel gevallen de infectie wel te lijf wanneer het aangeboren immuunsysteem hierin faalt. Tevens kunnen er tijdens de adaptieve immunrespons geheugencellen worden gevormd, die, wanneer men voor een tweede keer wordt geïnfecteerd door het desbetreffende micro-organisme, versneld de infectie kunnen bestrijden. Een belangrijk onderdeel van het adaptieve immuunsysteem zijn de T cellen. T cellen die het molecuul CD4 tot expressie brengen (CD4⁺ T cellen) hebben een voornamelijk ondersteunende rol tijdens de immunrespons en worden daarom 'helper T cellen' genoemd. Aan de andere kant zijn er T cellen die het molecuul CD8 tot expressie brengen (CD8⁺ T cellen). Deze T cellen kunnen geïnfecteerde cellen en kankercellen opruimen door ze een dodelijk signaal te geven en worden ook wel 'cytotoxische T lymfocyten' (CTL) genoemd.

T cellen circuleren via bloed en lymfe door lymfeklieren en de milt. In deze organen kunnen ze geactiveerd worden doordat antigeen presenterende cellen, zoals dendritische cellen, stukjes eiwit (peptiden) presenteren die afkomstig zijn van ziekteverwekkende micro-organismen of tumorcellen. Wanneer de T cel receptor op de oppervlakte van een T cel het peptide van de ziekteverwekker herkent, zal dit een signaal in de T cel afgeven. Alleen als de T cel op dat moment additionele signalen krijgt, ook wel costimulatie genoemd, zal hij volledig worden geactiveerd en migreren deze cellen naar de plek van infectie. Een van deze additionele signalen wordt gegeven door het molecuul CD27. Dit molecuul zit op de celmembraan van T cellen en wordt geactiveerd wanneer het bindt aan het molecuul CD70 dat aan de oppervlakte komt van bepaalde geactiveerde immuuncellen zoals dendritische cellen. Eerder werk heeft aangetoond dat stimulatie van CD27 op T cellen een belangrijk overlevingssignaal geeft aan deze T cellen, wat resulteert in een significante toename van het aantal geactiveerde T cellen in de lymfeklieren, de milt en de plek van infectie. Echter, het moleculaire mechanisme van de werking van CD27 was vooralsnog onbekend. Het doel van het onderzoek dat wordt gepresenteerd in dit proefschrift is om vast te stellen volgens welke moleculaire mechanismen CD27 en CD70 de specifieke immunrespons reguleren. Dit heb ik met name onderzocht

door genen te identificeren die onder invloed van CD27 signalering worden aangeschakeld en zo aanleiding geven tot de productie van bepaalde eiwitmoleculen die het T cel gedrag beïnvloeden. Ik heb de rol van die genen in T cel functie nader onderzocht door ze in te brengen in T cellen en deze T cellen in een levend organisme hun functie in de immuunrespons te laten vervullen.

In het eerste hoofdstuk van dit proefschrift wordt een overzicht gegeven van de werking van het adaptieve immuunsysteem en de rol van CD27 hierin. In hoofdstuk 2 laat ik zien wat de rol is van CD27 voor de ontwikkeling van T cellen in de thymus. Vervolgens beschrijf ik in hoofdstukken 3 en 4 wat de moleculaire basis is van CD27-gemedieerde overleving van CD8⁺ T cellen in de muis tijdens een infectie met influenza virus. Een uitgescheiden factor, genaamd interleukine-2 blijkt onder invloed van CD27 geproduceerd te worden in cytotoxische T cellen en een belangrijke rol te spelen bij het overleven van T cellen die in geïnfecteerde weefsels zitten, zoals in de long na infectie met influenza virus. Daaropvolgend laat ik in hoofdstuk 5 zien dat - geheel onverwacht - ook chemokine een rol speelt bij de accumulatie van CD8⁺ T cellen geïnduceerd door CD27. In hoofdstuk 6 laat ik zien dat CD27 op CD4⁺ T cellen belangrijk is voor de ontwikkeling van CD8⁺ geheugen T cellen en beschrijf ik de ontdekking van een nieuw molecuul dat van belang kan zijn voor deze geheugenfunctie. De timing en regulatie van CD27 stimulatie wordt bepaald door expressie van CD70. Een molecuul genaamd invariante keten (Ii), speelt een belangrijke rol bij het intracellulaire transport van bepaalde moleculen in antigeen presenterende cellen en is essentieel voor de functie van deze cellen. In hoofdstuk 7 laat ik zien dat ook CD70 bindt aan het molecuul Ii en dat Ii hierdoor het intracellulaire transport van CD70 - en dus ook de stimulatie van CD27 - reguleert. Tenslotte wordt in hoofdstuk 8 mijn onderzoek samengevat en bediscussieer ik hoe deze bevindingen kunnen worden gebruikt voor therapeutische toepassingen. Intervenieren in de CD27-CD70 interactie kan de immuunrespons tegen kankercellen en infecties namelijk sterk beïnvloeden in zowel positieve als negatieve zin. Om zo efficiënt mogelijk in te grijpen en om ongewenste bijeffecten te vermijden is het essentieel om eerst de biologie van de CD27-CD70 interactie de doorgronden.