

University of Groningen

T cell development in the diabetes-prone BB rat

Groen, Herman

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1996

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Groen, H. (1996). T cell development in the diabetes-prone BB rat: a phenotypic analysis. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, 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), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

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.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

NEDERLANDSE SAMENVATTING

T celontwikkeling in de diabetes-gevoelige BB rat

Een fenotypische analyse

In dit proefschrift wordt een aantal onderzoeken beschreven naar de samenstelling en ontwikkeling van een bepaalde groep witte bloedcellen (cellen betrokken bij de afweer) van ratten die spontaan insuline afhankelijke diabetes mellitus (type I diabetes) ontwikkelen. Type I diabetes is een ziekte waarbij insuline producerende beta-cellen in de alveesklier worden vernietigd door het eigen afweersysteem. Zo'n ziekte wordt een autoimmuunziekte genoemd (auto = zelf, immuunsysteem = afweersysteem). Insuline is een hormoon dat de suikerhuishouding reguleert, zodat destructie van het weefsel dat dit hormoon produceert leidt tot een gestoorde suikerhuishouding en een voor de overleving van de diabetes patient totale afhankelijkheid van toegediende insuline.

Een bekend en algemeen geaccepteerd model om type I diabetes te bestuderen is dat van de zogenaamde Diabetes-prone BioBreeding (BB) rat. Omdat T cellen bij het ontstaan van diabetes in BB ratten een belangrijke rol spelen (weghalen ervan voorkomt het ontstaan van diabetes) wordt er veel onderzoek gedaan naar de ontwikkeling en de samenstelling van deze celpopulatie bij BB ratten. Gevonden afwijkingen hierin zouden nl. inzicht kunnen verschaffen in het ontstaan van diabetes.

T cellen zijn witte bloedcellen die gegenereerd worden in de zwezerik (Thymus, vandaar T cellen) en die betrokken zijn bij de afweer tegen allerlei verschillende antigenen zoals virussen, bacteriën en kankercellen etcetera. Op basis van hun uiterlijke kenmerken (fenotype) kunnen deze T cellen in verschillende groepen worden ingedeeld. Deze fenotypen kunnen een weerspiegeling zijn van de functie die deze cellen uitoefenen, maar ook van het stadium van ontwikkeling waarin deze T cellen zich bevinden.

Het onderzoek dat tot dit proefschrift heeft geleid heeft als doel gehad het inventariseren van fenotypische afwijkingen in de T celpopulatie van BB ratten, het onderzoeken in welk stadium van de T celontwikkeling deze zich voordoen en hoe deze afwijkingen mogelijk kunnen leiden tot het ontstaan van diabetes in deze ratten.

Om te kunnen vaststellen in welk stadium van de T celontwikkeling bepaalde fenotypische afwijkingen ontstaan in BB ratten hebben we in **Hoofdstuk 2** eerst onderzocht hoe de T celontwikkeling in normale, niet diabetes ontwikkelende ratten zich voltrekt. In dit onderzoek hebben we, gebruikmakend van een bepaalde transplantatiemethode, T cellen die net uit de thymus komen (recente thymus migranten: RTM) kunnen volgen in hun fenotypische ontwikkeling tot rijpe T cellen. Hieruit kwam naar voren dat RTM er op basis van tenminste drie uiterlijke kenmerken anders uitzien dan T cellen die al een tijdje in het lichaam circuleren. Deze fenotypische ontwikkeling hebben we in kaart gebracht en vervolgens in de **Hoofdstukken 3 en 4** gebruikt als referentiekader voor de T celpopulatie zoals we die aantreffen in de BB rat.

De in onze studies gegenereerde resultaten staan de conclusies toe dat BB ratten slechts zeer weinig T cellen hebben en dat relatief veel daarvan een onrijp (RTM) fenotype hebben (**Hoofdstuk 3.1**). Deze relatief grote RTM populatie van de BB rat was echter in absolute aantallen veel kleiner dan die in normale ratten, hetgeen sterk suggereert dat door de thymus van de BB rat minder T cellen

die in normale ratten, hetgeen sterk suggereert dat door de thymus van de BB rat minder T cellen worden gevormd dan dat in normale ratten het geval is. Daarbij leverde de RTM populatie in BB ratten een rijpe T celpopulatie op die veel kleiner was dan proportioneel verwacht mocht worden op basis van de absolute aantallen RTM die in het bloed konden worden aangetoond. Deze bevinding suggereerde een abnormaal verlies van T cellen in de BB rat tijdens het proces van rijping van RTM tot rijpe T cel, een suggestie die bevestigd werd in **Hoofdstuk 3.2**. In dit hoofdstuk werd bovendien verschil gemaakt tussen twee hoofdtypen van T cellen, te weten $CD4^+$ helper T cellen (leveren hulp bij het beginnen van een afweerreactie) en $CD8^+$ suppressor/cytotoxische T cellen (T cellen die de afweerreactie remmen/T cellen die andere (bijv. virus geïnfecteerde) cellen kunnen doden). Hieruit kwam naar voren dat een vroege celdood van T cellen na het verlaten van de thymus veel sneller en in ernstiger mate optreedt voor $CD8^+$ T cellen dan voor $CD4^+$ T cellen. Dit werd nogmaals zeer duidelijk aangetoond in **Hoofdstuk 4**, waarin na het weghalen van de thymus een zeer snelle afname van $CD8^+$ T cellen en een minder snelle van $CD4^+$ T cellen werd waargenomen. Slechts een zeer klein deel van de toch al sterk ondervertegenwoordigde $CD8^+$ T celpopulatie van BB ratten ontwikkelde zich tot rijpe T cellen (**Hoofdstuk 3.2**). Vreemd genoeg lijken nu juist deze onrijpe, zeer schaarse $CD8^+$ T cellen een essentiële, zij het tijdelijke, rol te spelen bij het ontstaan van diabetes in BB ratten (**Hoofdstuk 4**).

Een mogelijke oorzaak voor het agressieve karakter en het lage aantal van deze $CD8^+$ T cellen in BB ratten wordt aangereikt door de experimenten gedaan in **Hoofdstuk 3.2**. In dit hoofdstuk laten we zien dat er in de thymus van BB ratten een selectieproces zodanig afwijkend verloopt dat het ontstaan van een kleine, met name tegen eigen structuren gerichte (autoreactieve) T celpopulatie kan ontstaan. Deze studie laat ook duidelijk zien dat de productie en daardoor de afgifte van $CD8^+$ T cellen door de thymus van BB ratten is afgenomen. Of dit ook geldt voor $CD4^+$ T cellen kon niet eenduidig worden vastgesteld.

In **Hoofdstuk 3.3** wordt aannemelijk gemaakt dat de korte levensduur van T cellen in de BB rat mogelijk samenhangt met het niet tot expressie kunnen brengen van een eiwit (RT6) dat normaliter door alle T cellen in ieder geval tijdelijk tot expressie wordt gebracht. Daarnaast wordt in dit hoofdstuk aangetoond dat bijna alle rijpe T cellen in BB ratten in enige mate geactiveerd lijken. T cellen raken geactiveerd wanneer ze de structuur herkennen waartegen ze gericht zijn. Hierop reageren T cellen met een aantal fenotypische veranderingen. De bedoelde rijpe T cellen in de BB rat wekken de indruk dat ze wel geactiveerd zijn, maar dat ze niet alle daarmee geassocieerde veranderingen hebben (kunnen) ondergaan.

In **Hoofdstuk 5** worden de gegenereerde resultaten samengevat en wordt er wat dieper op een aantal zaken ingegaan. Op basis van gegevens in dit proefschrift en in de literatuur wordt een model gepresenteerd van hoe de destructie van beta-cellen in BB ratten zich zou kunnen voltrekken. Voorgesteld wordt dat $CD8^+$ T cellen de beta-cellen van BB ratten herkennen en enigszins beschadigen en dat a.g.v. deze beschadigingen macrofagen (cellen die bacteriën en dode cellen opruimen door ze "op te eten") aangetrokken worden die met de factoren die ze produceren de beta-cellen doden.

Concluderend zou gezegd kunnen worden dat de T celpopulatie van BB ratten zeer grote afwijkingen vertoont zowel in de vroege als de late ontwikkeling en dat het van een aantal daarvan aannemelijk gemaakt kan worden dat ze oorzakelijk verband houden met het ontstaan van diabetes in deze ratten.