



Samenvatting proefschrift Dave Sprengers

*'Immune response and immunomodulation in
chronic hepatitis B virus infection'*

Promotie 1 november 2006
Rotterdam

Promotor: Prof. dr. H.L.A. Janssen
Copromotor: Dr. R.G. van der Molen

Ondanks het feit dat er sinds 1982 een effectief vaccin bestaat, blijft chronische hepatitis B virus infectie (CHB) wereldwijd een belangrijke oorzaak voor sterfte. De studies in dit proefschrift werden uitgevoerd om een beter inzicht te verkrijgen in de antivirale immuunrespons na infectie met het hepatitis B virus (HBV), en om factoren te identificeren die bijdragen aan het persisteren van de virale leverziekte.

Dendritische cellen (DC) zijn belangrijk voor de inductie van een adequate antivirale afweerreactie. In het proefschrift wordt aangetoond dat bij patiënten met chronische HBV infectie de functie van twee typen precursor DC, namelijk myeloïde DC en plasmacytoïde DC, is afgenomen ten opzichte van gezonde individuen. Dit functieverlies zou kunnen bijdragen aan de beperkte afweerreactie en het persisteren van de infectie bij patiënten met CHB.

Informatie over de aard van de afweerreactie in de lever is belangrijk voor een goede evaluatie van het stadium van de virale leverziekte en het effect van behandeling. Tot op heden werd frequente diagnostiek van de lever beperkt door de complicaties die gepaard kunnen gaan met het uitvoeren van een standaard leverbiopsie. De dunne-naald biopsie is een eenvoudig en weinig invasief alternatief en we demonstreren dat deze techniek geschikt is om bij patiënten met virale hepatitis afweercellen uit de lever te isoleren, en betrouwbaar te analyseren met flow-cytometrie.

Vervolgens wordt de dunne-naald biopsie gebruikt om aan te tonen dat er waarschijnlijk een belangrijke controlerende rol is voor virus-specifieke CD8+ T-cellen in de lever van patiënten tijdens en na een acute HBV-infectie.

Met *in vivo immunization* van patiënten met CHB werd getracht om de beperkte afweerreactie bij deze patiënten te stimuleren met een combinatiebehandeling waarbij lamivudine intermitterend wordt onderbroken tijdens continue interferon-alpha (IFN- α) therapie. Nadat aanvankelijk bij twee patiënten een tijdelijke immuuncontrole over het virus werd geobserveerd, bleek echter in een daaropvolgende grotere studie dat de geïnduceerde immuunrespons onvoldoende was om langdurige verbetering te bewerkstelligen.

Het is onbekend waarom IFN- α therapie slechts bij een minderheid van de behandelde patiënten resulteert in genezing. Wij tonen aan dat er bij non-responders en niet bij responders, gedurende behandeling met gepegyleerde IFN- α , een toename is van de frequentie regulatoire T-cellen in het bloed. Het is bekend dat deze cellen in staat zijn om de antivirale immuunrespons te remmen en derhalve spelen ze mogelijk een belangrijke rol bij het persisteren van chronische HBV infectie tijdens behandeling met IFN- α .