



Samenvatting proefschrift Evelyn van der Aa

'BDCA3+ Dendritic Cells and Their Function in Chronic Hepatitis B Virus Infection'

**Promotiedatum: 10 januari 2017
Erasmus Universiteit Rotterdam**

Promotor:
Prof.dr. H.L.A. Janssen

Copromotor:
Dr. A.M. Woltman

Hepatitis B virus (HBV) infectie in de lever kan in afwezigheid van een effectieve antivirale afweerrespons leiden tot een chronische leverontsteking. Dendritische cellen (DC) zijn witte bloedcellen die een sleutelrol spelen in inductie en regulatie van antivirale afweer. Het eerste deel van het proefschrift focust op eigenschappen van DC die van belang zijn bij afweer van virale infecties in het algemeen, waaronder de mechanismen betrokken bij presentatie van virale antigenen door DC aan T cellen; de cellen die uiteindelijk de virus-geïnfecteerde cellen neutraliseren. Het geeft aan dat BDCA3+ DC een specifieke DC subset vormen met bijzondere anti-virale functies, zoals onder andere hoge productie van het anti-virale eiwit IFN λ en inductie van virus-specifieke T-cel responsen tegen de geïnfecteerde (lever)cellen zonder dat de DC zelf door het virus geïnfecteerd raakt. Daarnaast wordt de ontwikkelde kweekmethode om specifieke functies van deze zeldzame BDCA3+ DC populatie in vitro te onderzoeken beschreven en worden de resultaten van het onderzoek naar de intracellulaire eiwitten betrokken bij de regulatie van IFN- λ -productie door BDCA3+ DC getoond. Het tweede deel focust op de functionele staat van DC bij (chronische) HBV infectie en het effect van het HBV envelop eiwit HBsAg op DC. Het onderzoek toont aan dat BDCA3+ DC aantallen in HBV-geïnfecteerde levers verhoogd zijn, maar dat de functie, waaronder activatie en IFN- λ productie, van bloed BDCA3+ DC verminderd is vergeleken met DC van een controlegroep zonder HBV-infectie. Deze verminderde IFN- λ productie zou onder andere veroorzaakt kunnen zijn door HBsAg, aangezien blootstelling van BDCA3+ DC aan HBsAg tot verlaagde IFN- λ productie leidde. Deze verlaging vond echter alleen plaats in aanwezigheid van andere immuuncellen. Een immuuncel waarvan de functie wel direct door HBsAg beïnvloed wordt is de BDCA1+ DC. Blootstelling van BDCA1+ DC aan HBsAg in vitro resulteerde in HBsAg opname en activatie van BDCA1+ DC, waarbij CD14 en TLR4 geïdentificeerd werden als receptoren die essentieel zijn voor deze processen. De activatie van BDCA1+ DC door HBsAg zou een belangrijke stap kunnen zijn in de initiatie van HBV-specifieke afweerresponsen. De hier verkregen inzichten dragen bij aan het doorgronden van de functie van DC bij HBV infectie en ontwikkeling van immunotherapie tegen hepatitis B om de chronische infectie te doorbreken.

Aan de publicatie van dit proefschrift werd een financiële bijdrage geleverd door de Nederlandse Vereniging voor Hepatology.

Voor proefschriftsamenvattingen zie:
www.hepatologie.org