



Samenvatting proefschrift Ester van Leeuwen

'Induction and maintenance of human virus-specific T cells'

Promotie 15 december 2005
Universiteit van Amsterdam

Promotores:
Prof. dr. R.J.M. ten Berge
Prof. dr. R.A.W. van Lier

Na niertransplantatie starten patiënten met immuunsuppressieve medicatie ter voorkoming van afstoting van het donor orgaan. Dit heeft echter als nadelig gevolg dat de afweer tegen virale infecties ook afneemt waardoor deze patiënten regelmatig klachten krijgen van virussen die in gezonde mensen geen symptomen geven. Cytomegalovirus, of CMV, is zo'n virus dat ernstige problemen kan geven in transplantatie patiënten.

CMV behoort tot de familie van de herpesvirussen en is een persisterend virus dat na een eerste infectie levenslang in het lichaam aanwezig blijft. Het afweersysteem zorgt dan dat het virus zich rustig houdt in de latente fase. Bij een verstoring van de balans tussen het virus en het afweersysteem, bijvoorbeeld doordat afweerremmende medicatie gebruikt wordt, kan het virus weer de kop op steken en een reactivatie veroorzaken. Als transplantatie patiënten zelf nog niet geïnficeerd zijn met CMV maar een orgaan krijgen van een donor die wel geïnficeerd is, komt het virus mee met het transplantaat en ondergaat de patiënt een primaire CMV infectie. Dit kan in sommige gevallen met ernstige symptomen gepaard gaan omdat het afweersysteem door de medicatie niet optimaal functioneert.

Er is dus een belangrijke rol voor de cellen van het afweersysteem om een CMV infectie onder controle te houden en vooral T cellen zijn onmisbaar hiervoor.

Gedurende het onderzoek beschreven in dit proefschrift hebben we deze T cellen bestudeerd. Hierdoor zijn we meer te weten gekomen over hoe deze T cellen ontstaan en hoe ze in stand worden gehouden. We hebben gevonden dat in patiënten met een CMV reactivatie de regelmatige stimulatie van de CMV-specifieke T cellen door het virus ervoor zorgt dat deze cellen toenemen in aantal en ook verder gaan in hun ontwikkeling. Er is dan ook een duidelijk verband tussen het aantal virus-specifieke cellen en het stadium van hun ontwikkeling, wat bepaald hoe goed ze in staat zijn om het virus onder controle te houden.



In patiënten met een primaire CMV infectie hebben we bestudeerd hoe de CMV-specifieke cellen ontstaan en wat voor eigenschappen die cellen krijgen in de periode die daarop volgt. Daaruit hebben we geconcludeerd dat de T cellen specifiek voor persisterende virussen zoals CMV zich heel anders gedragen dan T cellen die virussen herkennen die geklaard worden door het afweersysteem zoals influenza (FLU), het griepvirus. Ze hebben andere factoren nodig om te overleven en blijven zich aanpassen aan de situatie met het latente virus. We hebben ook bestudeerd wat er gebeurd met de T cellen specifiek voor verschillende virussen na een jaar transplantatie. Dit liet zien dat de CMV-specifieke cellen toenamen in aantal en verder gingen in hun ontwikkeling terwijl dat niet zo was voor T cellen specifiek voor andere virussen. Behalve in patiënten die niet geïnfecteerd waren met CMV, daar zagen we wel veranderingen in de T cellen specifiek voor FLU, Epstein-Barr virus (EBV) en respiratory syncytial virus (RSV). Dit betekent dat er onder immuunsuppressie een reorganisatie plaats vindt van de T cellen die de verschillende virussen herkennen. In conclusie heeft dit onderzoek ons veel informatie opgeleverd over het ontstaan en het behoud van de virus-specifieke cellen in transplantatie patiënten. Voor de levenslange bescherming tegen virussen is het belangrijk dat deze T cellen aanwezig blijven en hun functie blijven uitoefenen. Meer kennis over hoe deze cellen dat doen is van belang voor bijvoorbeeld de ontwikkeling van vaccins ter voorkoming van ernstige problemen als gevolg van virale infecties.