



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*



Zoönosen & de afweer

Cécile van Els

Centrum Infectieziektebestrijding
Centrum Immunologie voor
Infectieziekten en Vaccins
Afdeling Immuun Mechanismen



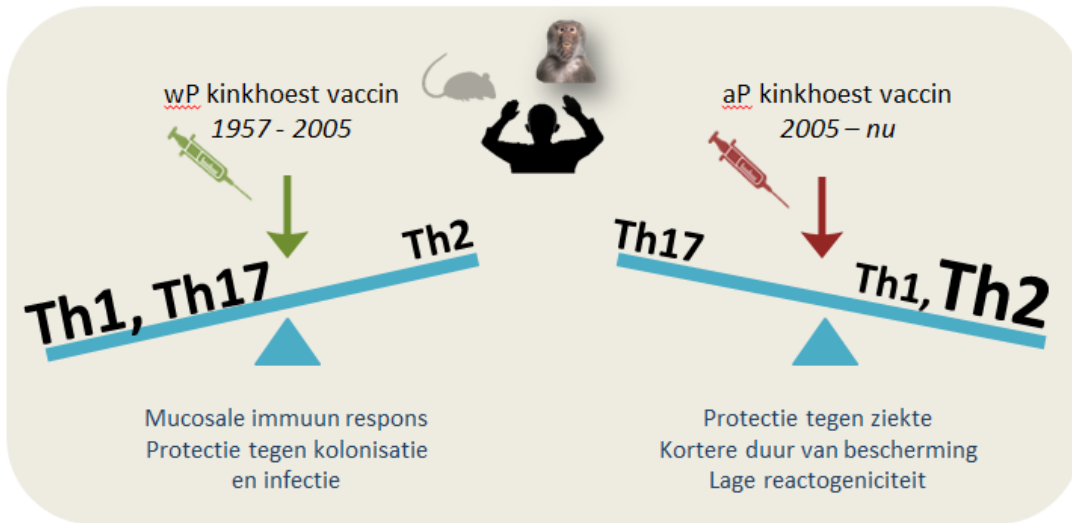
Belangenverstrengeling

Mogelijke relevante relaties	Project	Bedrijfsnaam
Sponsoring en onderzoeksgeld (1)	Periscope	<ul style="list-style-type: none">• Sanofi Pasteur SA• GlaxoSmithKline Biologicals SA
Sponsoring en onderzoeksgeld (2)	Target to B!	<ul style="list-style-type: none">• Acerta Pharma BV• Pfizer BV• Janssen Vaccines & Prevention BV
Honorarium, aandeelhouder of anders	n.v.t.	geen

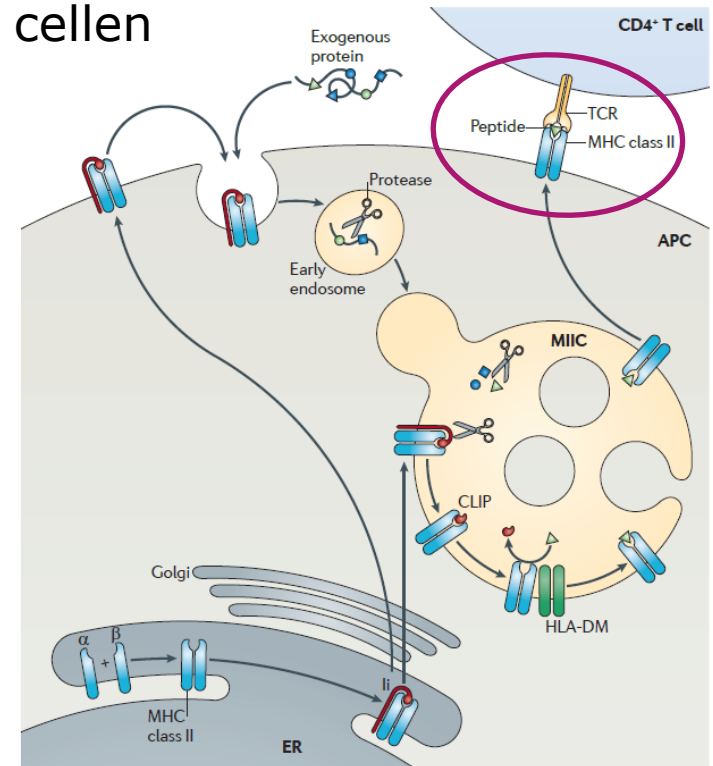


T cel immunoloog

- Evaluatie van de aanwezigheid en effectiviteit van T cellen gericht tegen verschillende pathogenen in perifeer bloed van personen na infectie, vaccinatie of dragerschap



- Samenspraak tussen antigeen presenterende cellen en T cellen



Neefjes J et al, 2011 Nat Rev Imm pp623



Inhoud

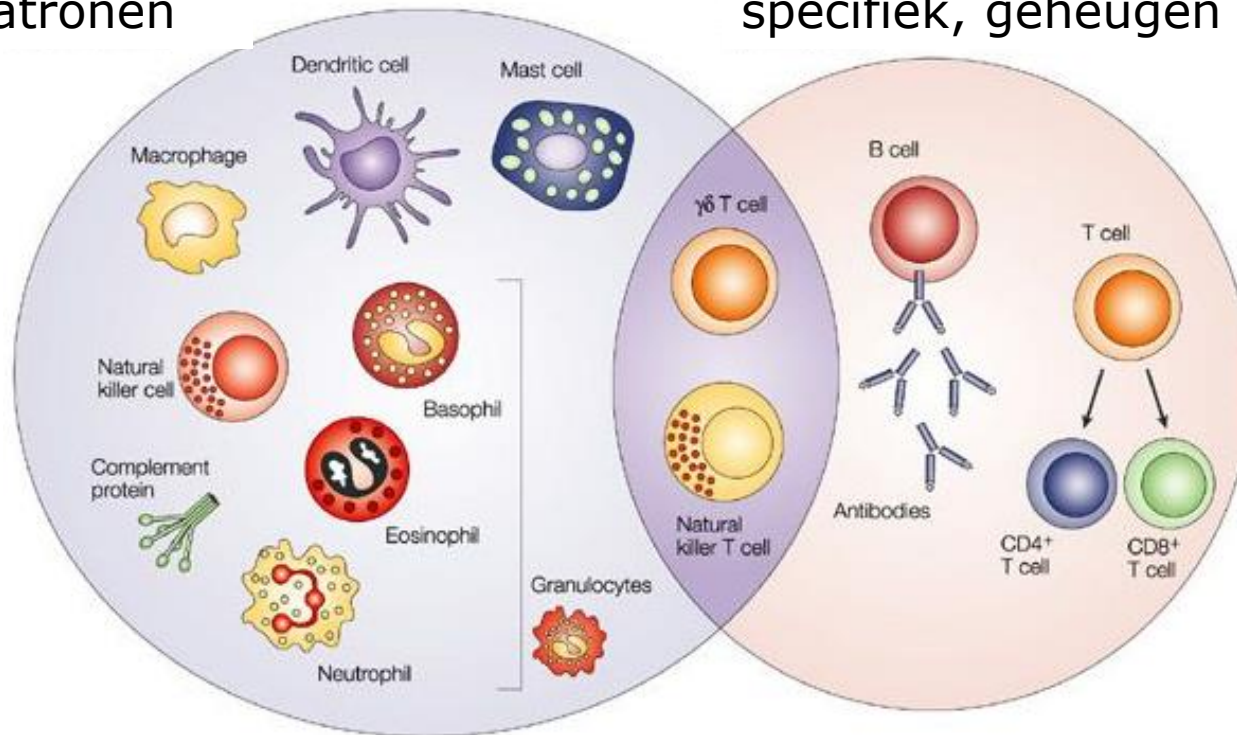
- Immuunsysteem en afweer
 - Vroege-late immuunrespons
 - Patroon herkenning receptoren
 - T cel immuniteit, balans en regulatie
 - Factoren die variatie in de afweer beïnvloeden
- Zoönosen
 - Pathogeen–gastheer interactie
 - Immuun evasie en regulatie
- Vaccinontwikkeling
- Conclusies



Immuunsysteem

Aangeboren,
vroeg, patronen

Aangepast, langzaam,
specifiek, geheugen



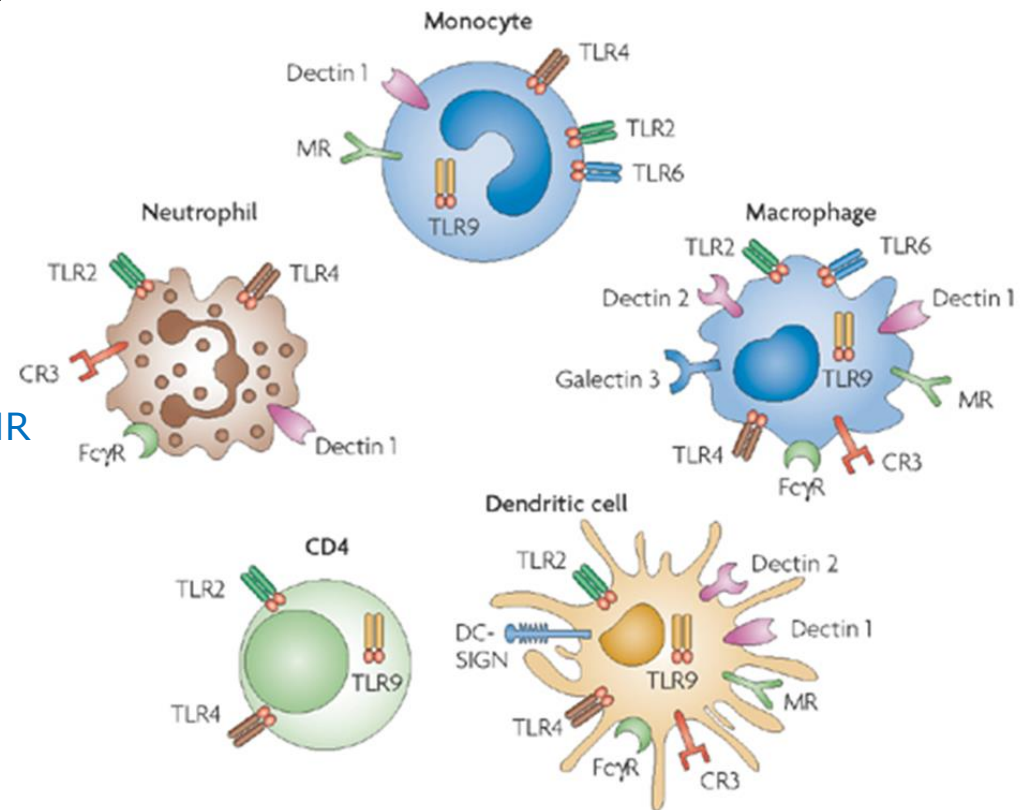
Dranoff G, Nat Rev Cancer, 2004, pp11



Patroon herkenning door de aangeboren afweer

Pattern Recognition Receptoren (PRR's):

- TLR's (Toll like receptoren)
- NOD1 and 2 (Nucleotide-binding oligomerization domain-containing proteins 1 and 2)
- NLRP's (Nucleotide-binding oligomerization domain, Leucine rich Repeat and Pyrin domain containing proteins)
- CLR's: DC-SIGN, Dectins, Galectin, MR (Suikerbindende lectines)

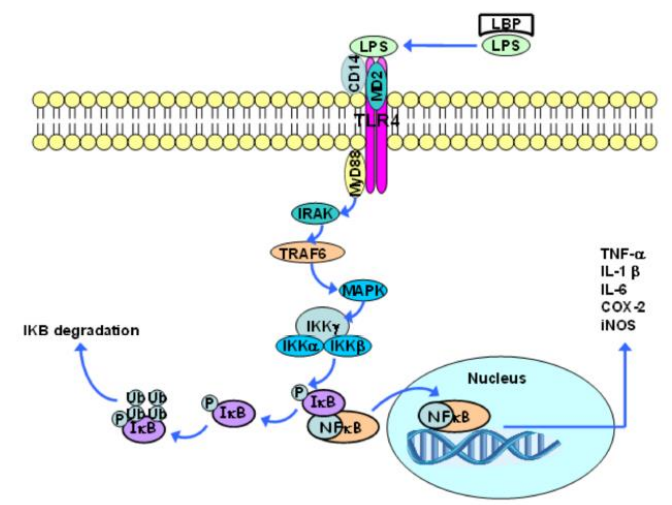
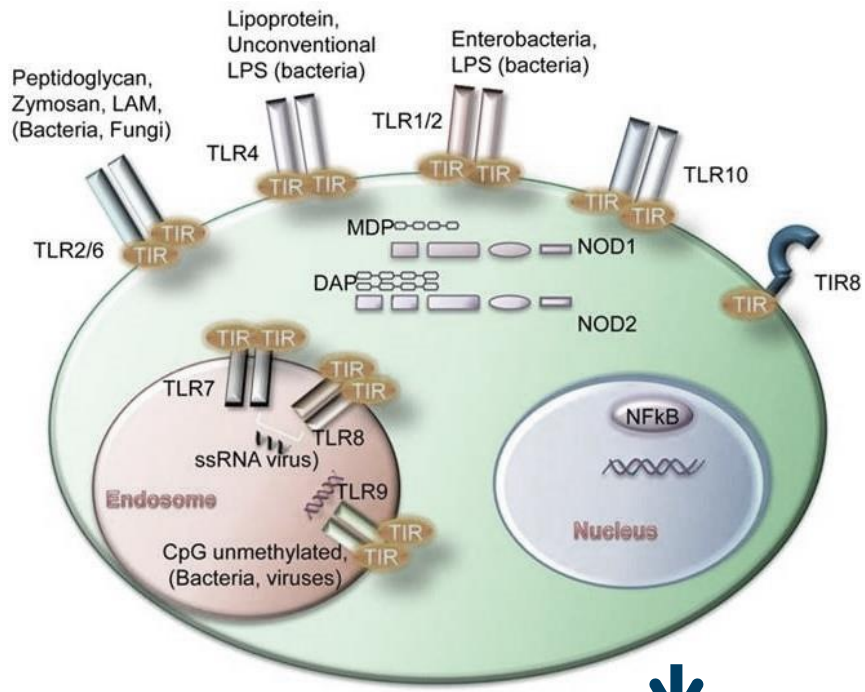


Liganden:

- PAMP's (pathogeen geassocieerde moleculaire patronen)
- DAMPs (danger geassocieerde moleculaire patronen)



Patroon herkenning en activatie DC



Dendritische cel (DC)

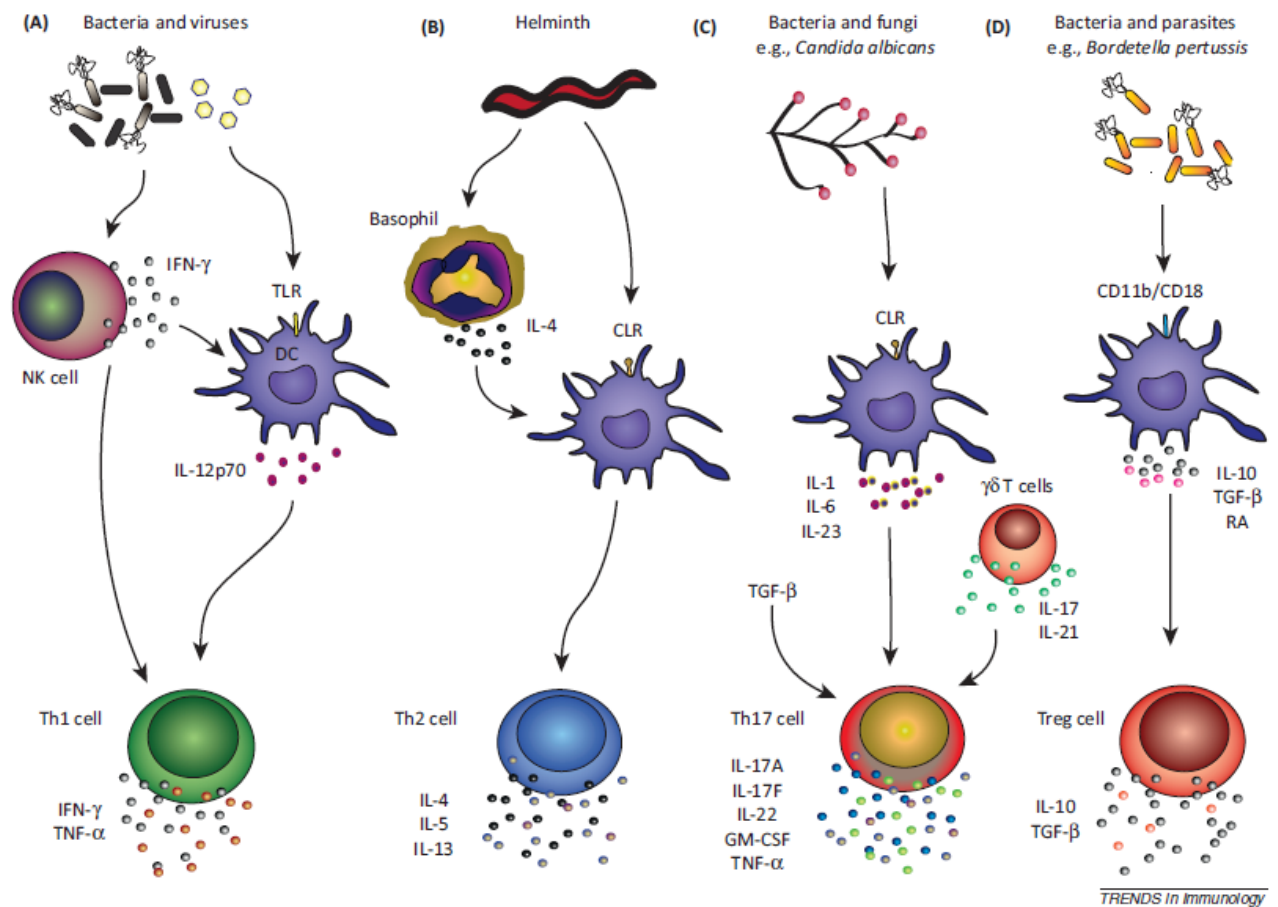
↓
Veranderde
genexpressie

- ➔
- ✓ (pro-)inflammatoire respons
 - ✓ antigeen opname en presentatie
 - ✓ costimulatie aangeleerde immuunrespons (T cellen)

2018, Rogero MM, Calder PC, Nutrients, vol 432, doi:10.3390/nu10040432



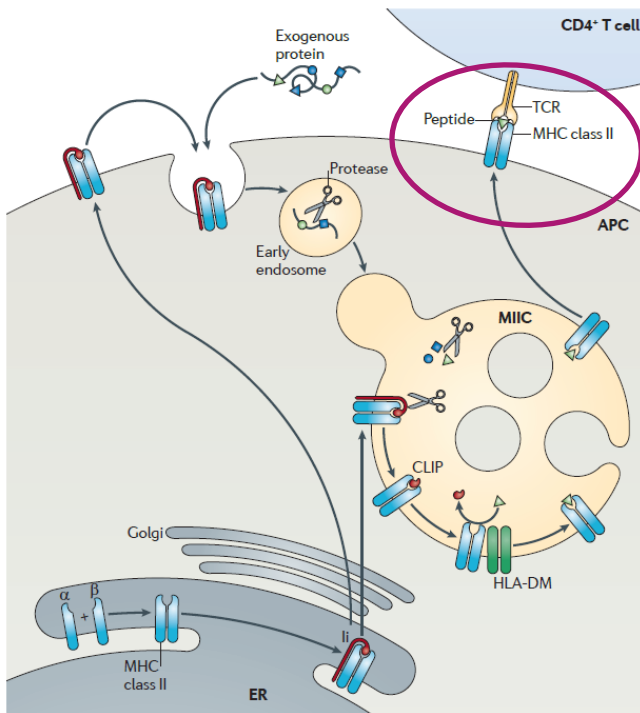
PAMP-afhankelijke aansturing Th cel respons



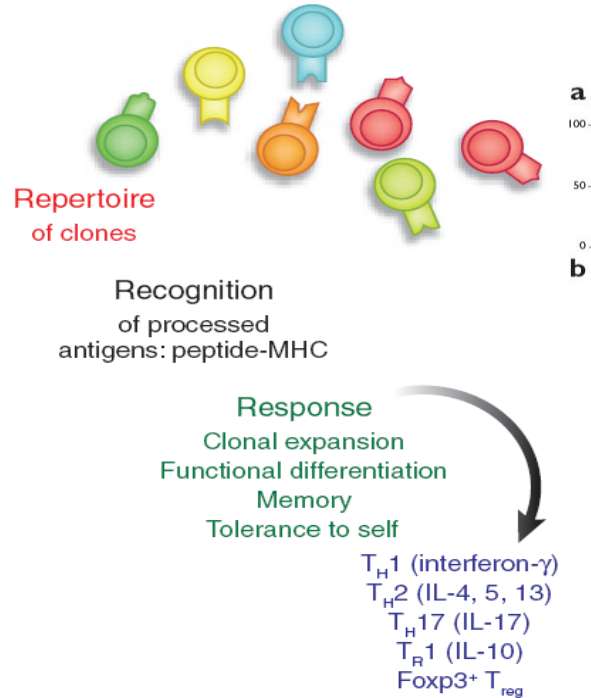
Walsh KP et al, Trends in Imm, 2013, pp521



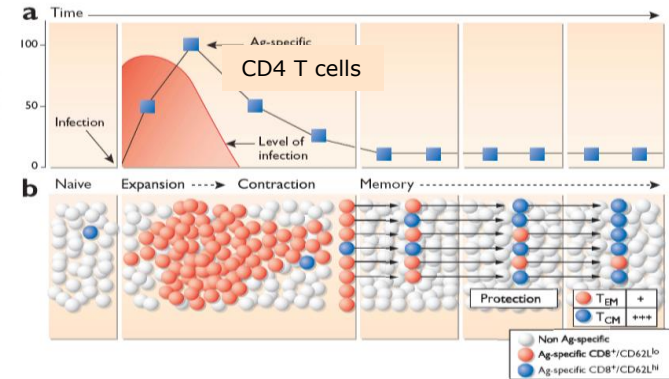
Activatie en respons antigeen specifieke Th cel



Neefjes J et al, 2011 Nat Rev Imm pp623



Steinman RM. Nat Med13, 2007, pp1155

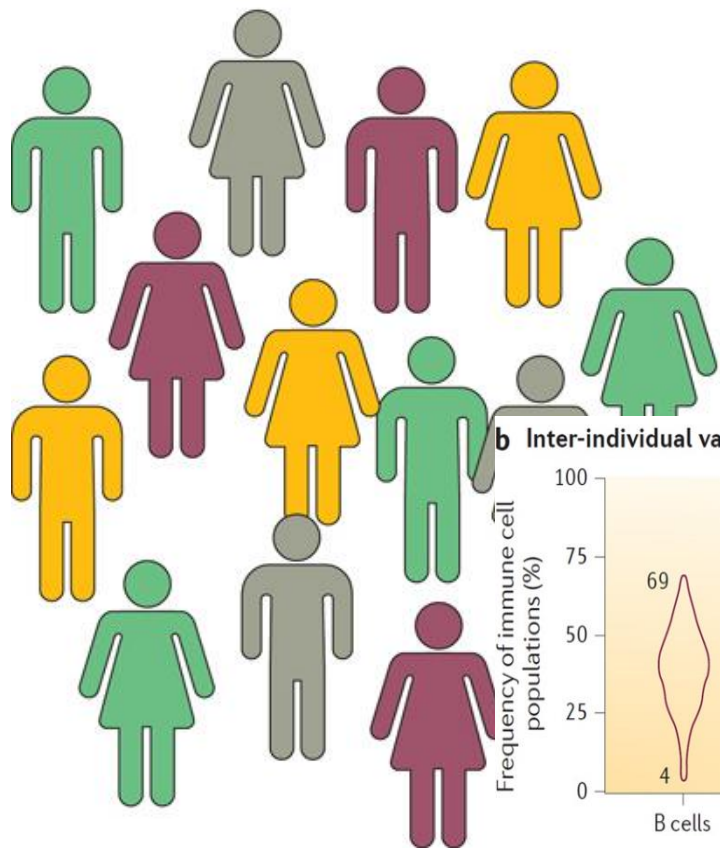


Badovic V et al Nat Imm, 2003

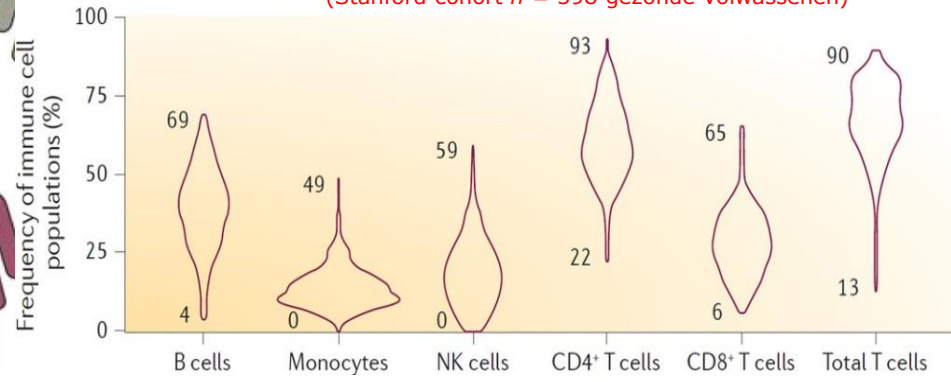
- ✓ Hulp aan B cel respons (affiniteit maturatie, klasse switch)
- ✓ Hulp aan CD8 T cel respons
- ✓ Cytokine productie (potentiering en rekrutering fagocyten en neutrofielen)
- ✓ Cytotoxiciteit van APC



Variatie in de effectiviteit van de afweer

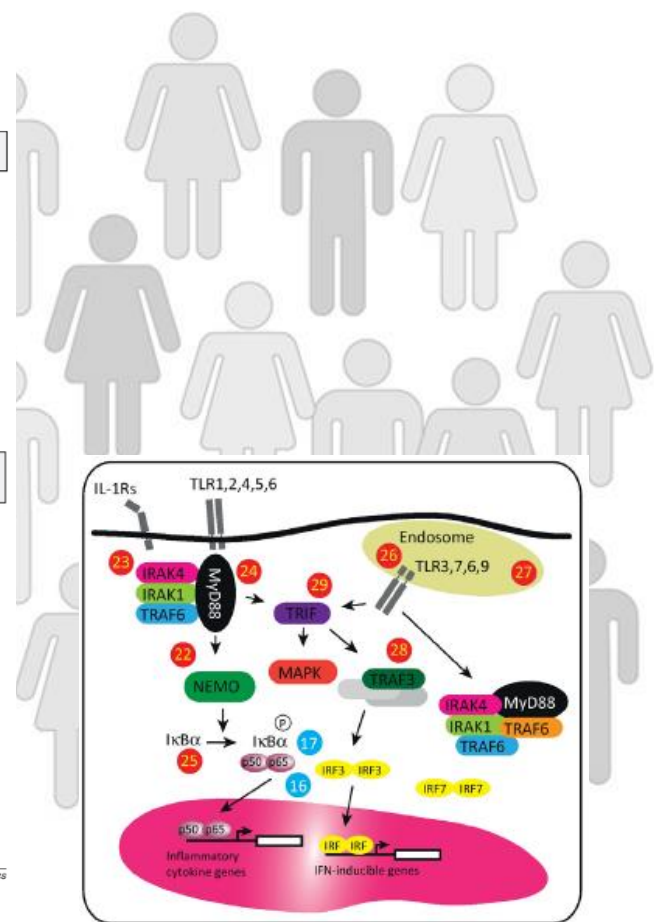
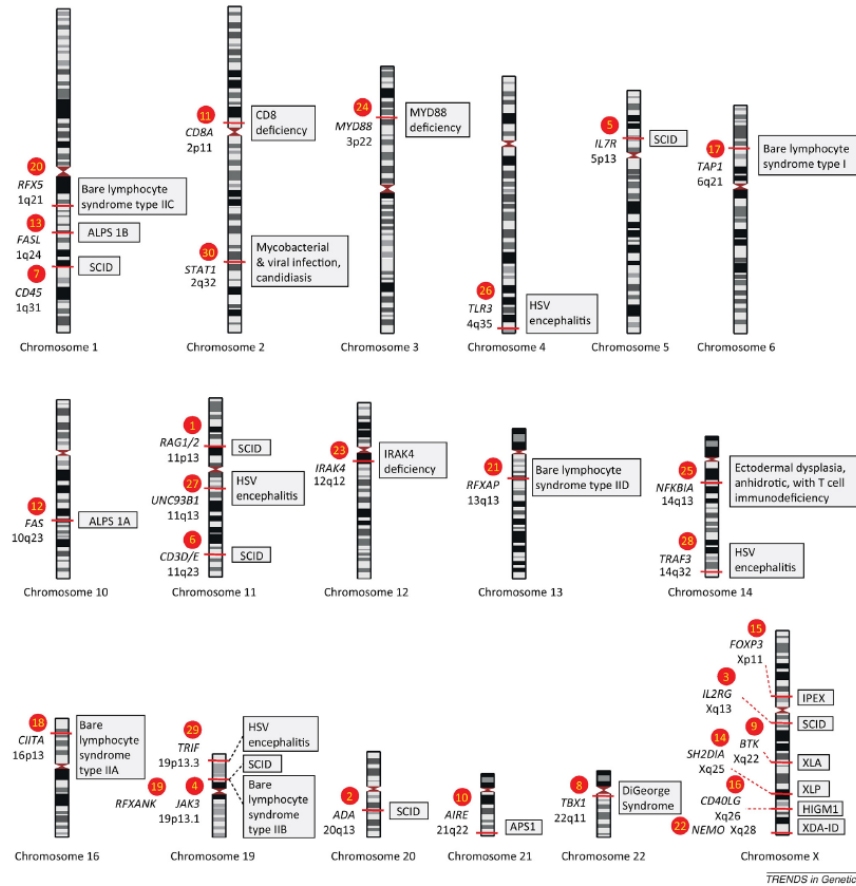


b Inter-individual variation Distributies van belangrijkste immuun cel populaties (Stanford cohort $n = 398$ gezonde volwassenen)





Genome Wide Association Studies

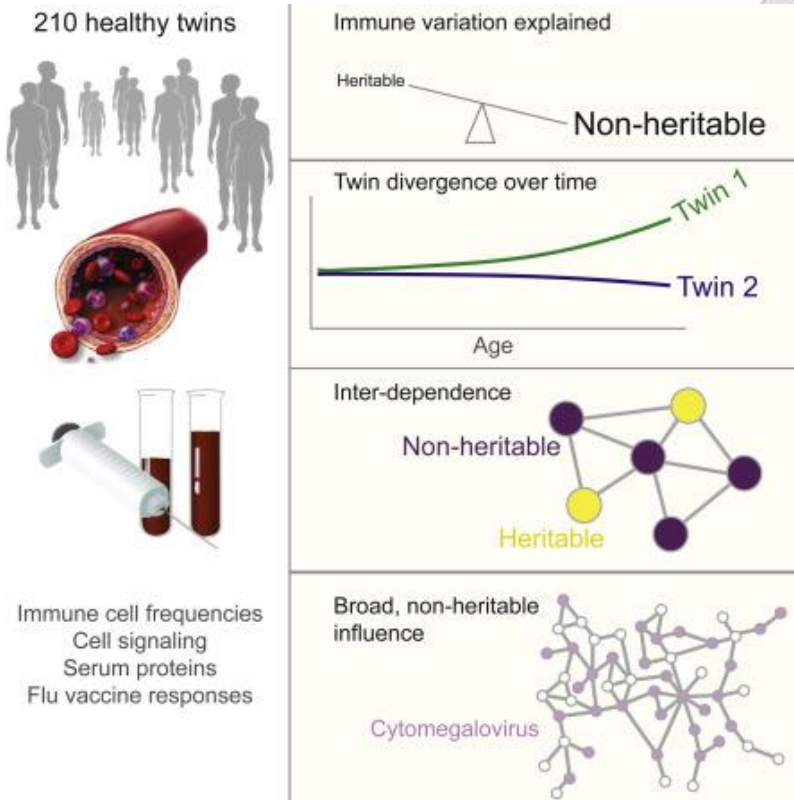


Knight J, Trends in genetics, 2013, pp74

TRENDS in Genetics



Genetische maar vooral niet-genetische factoren

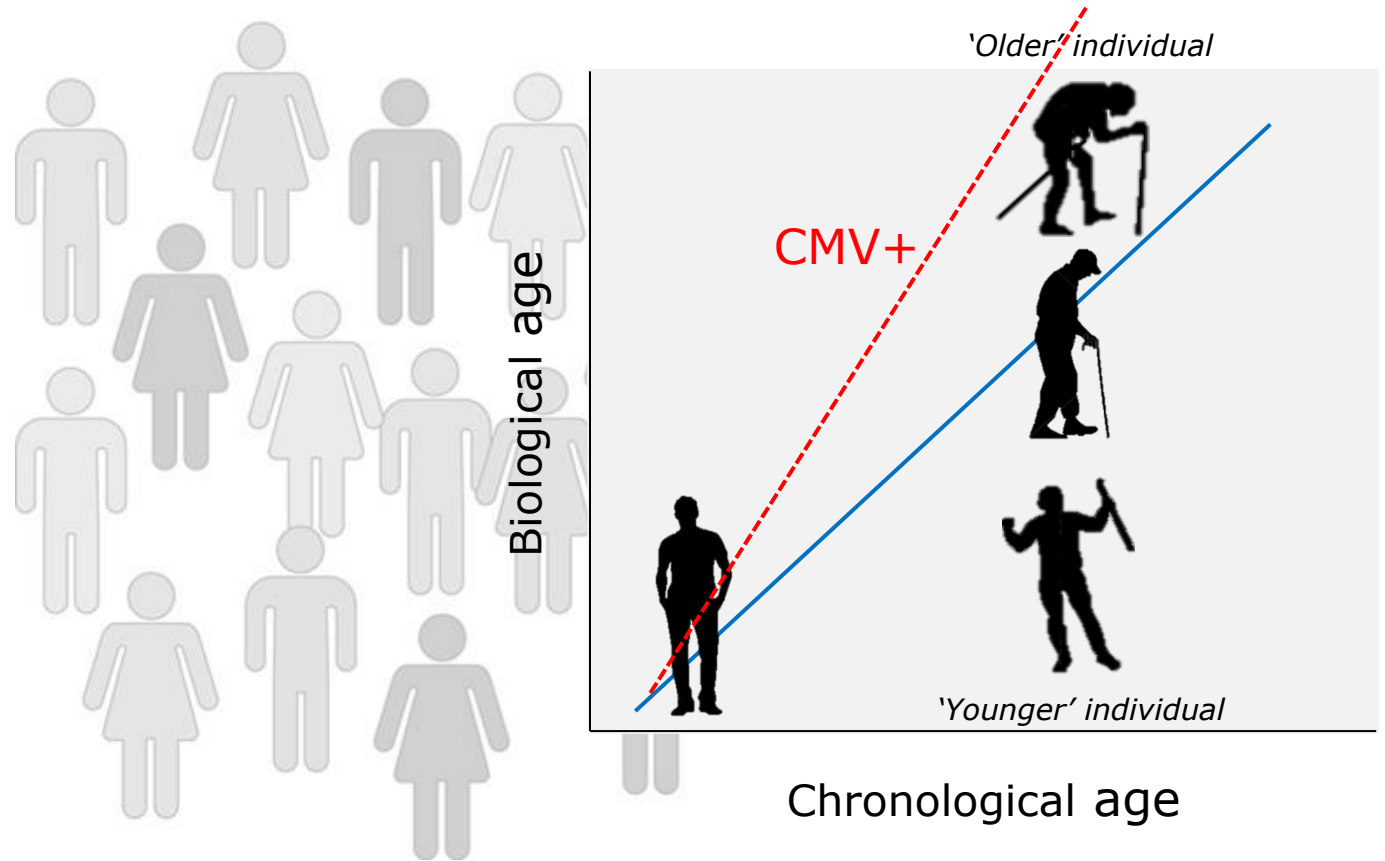


- 77% van immuun variatie gedomineerd en 58% bijna geheel bepaald door niet-erfelijke invloeden
- Met stijgende leeftijd divergeren genetisch identieke tweelingen in hun immuun respons door toename in cumulatieve invloeden van buiten af
- Niet-erfelijke invloeden inter-afhankelijk
- Cytomegalovirus infectie heeft een grote invloed op de immuun variatie
→ infectie geschiedenis

Brodin P, Cell 2015, pp37

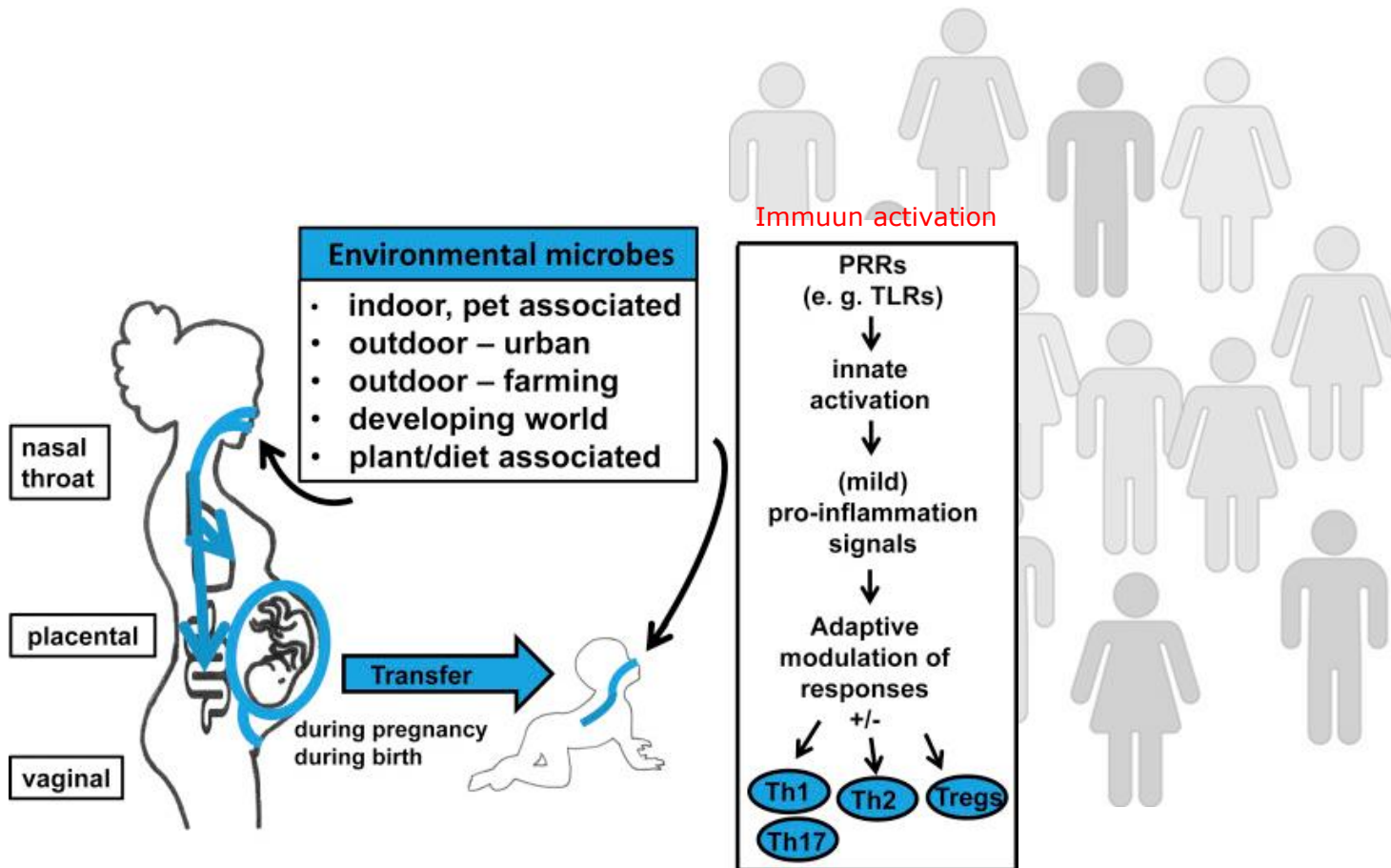


Leeftijd en doorgemaakte infecties



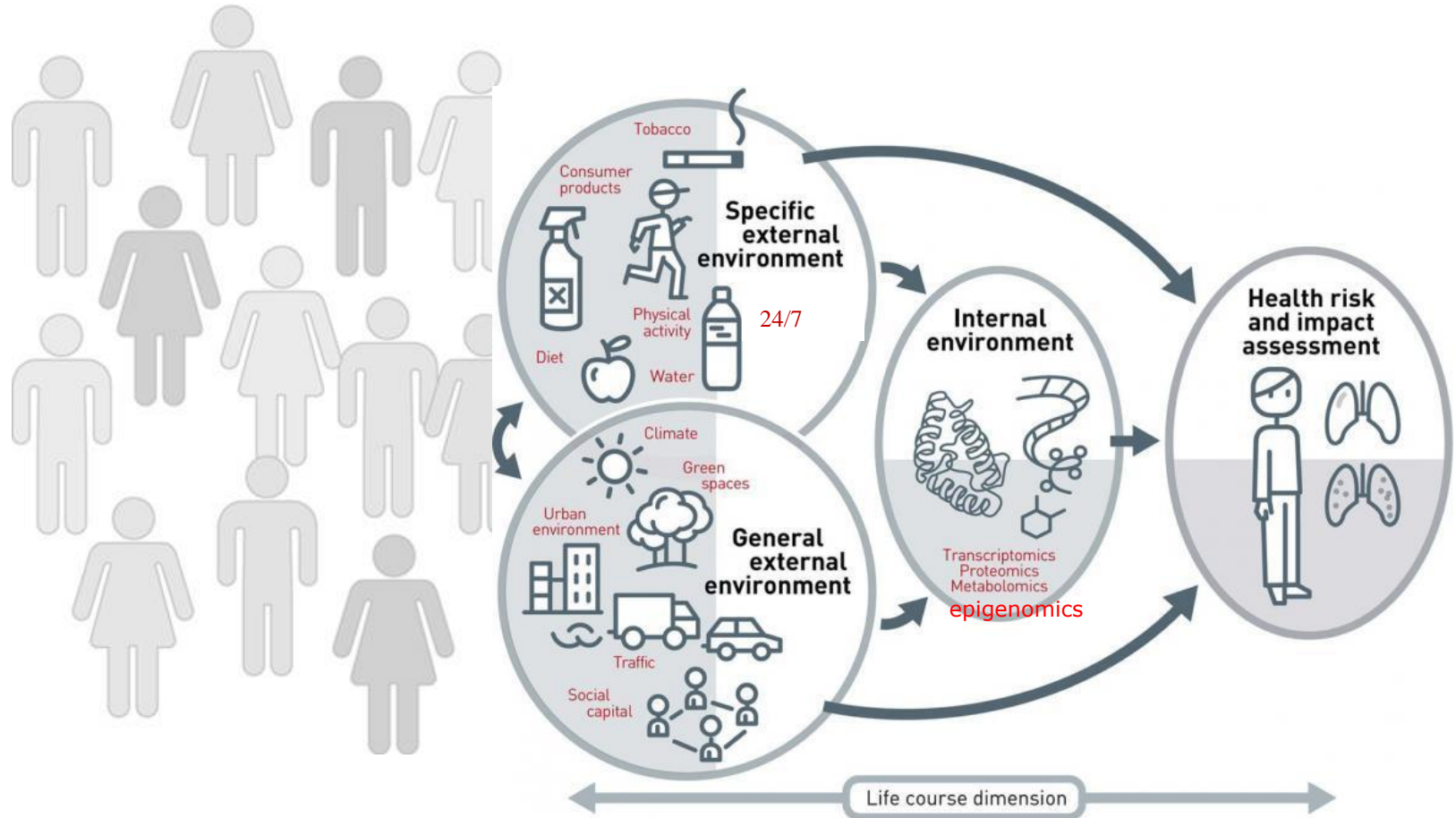


Microbieel exposoom



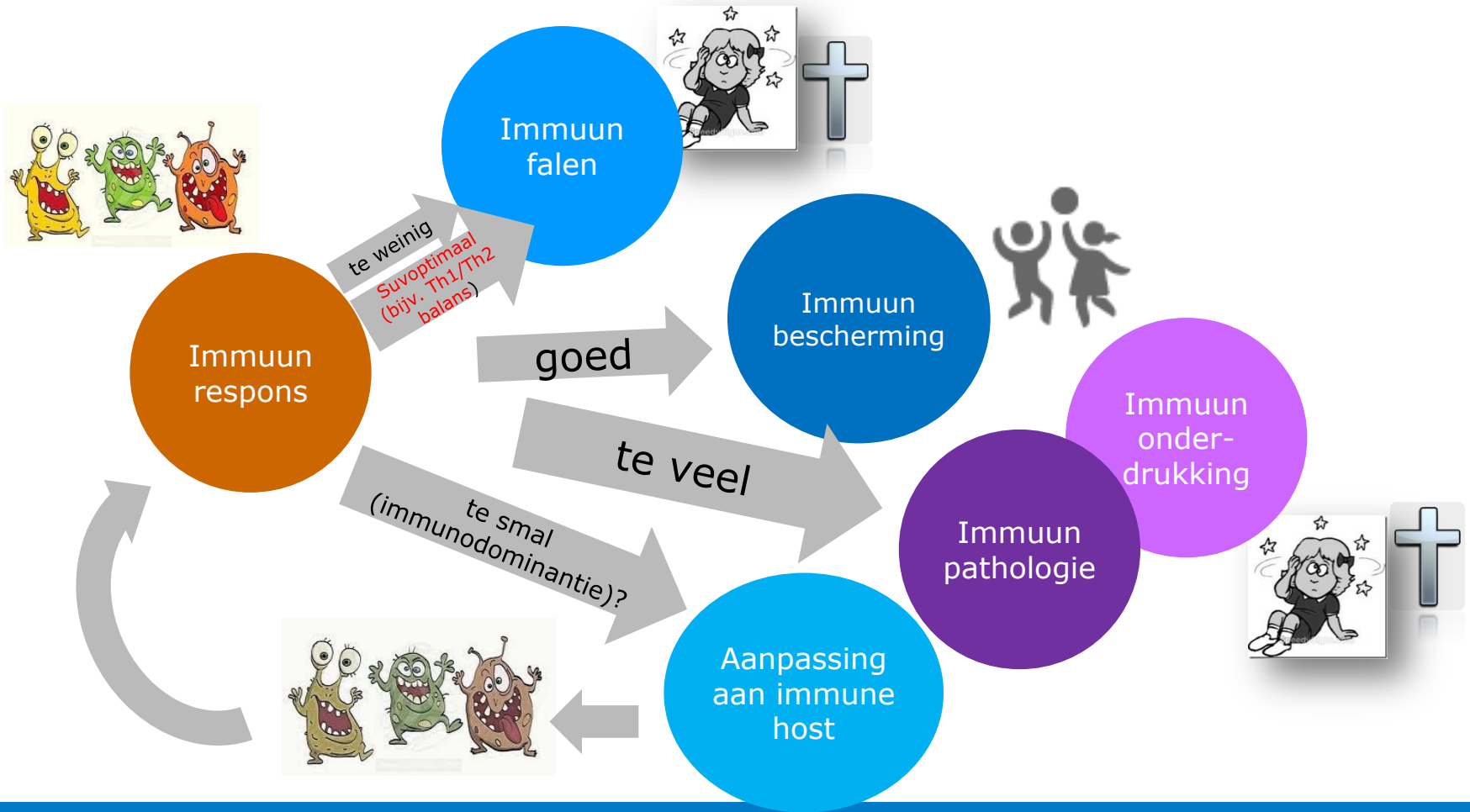


Milieu-gerelateerd exposoom



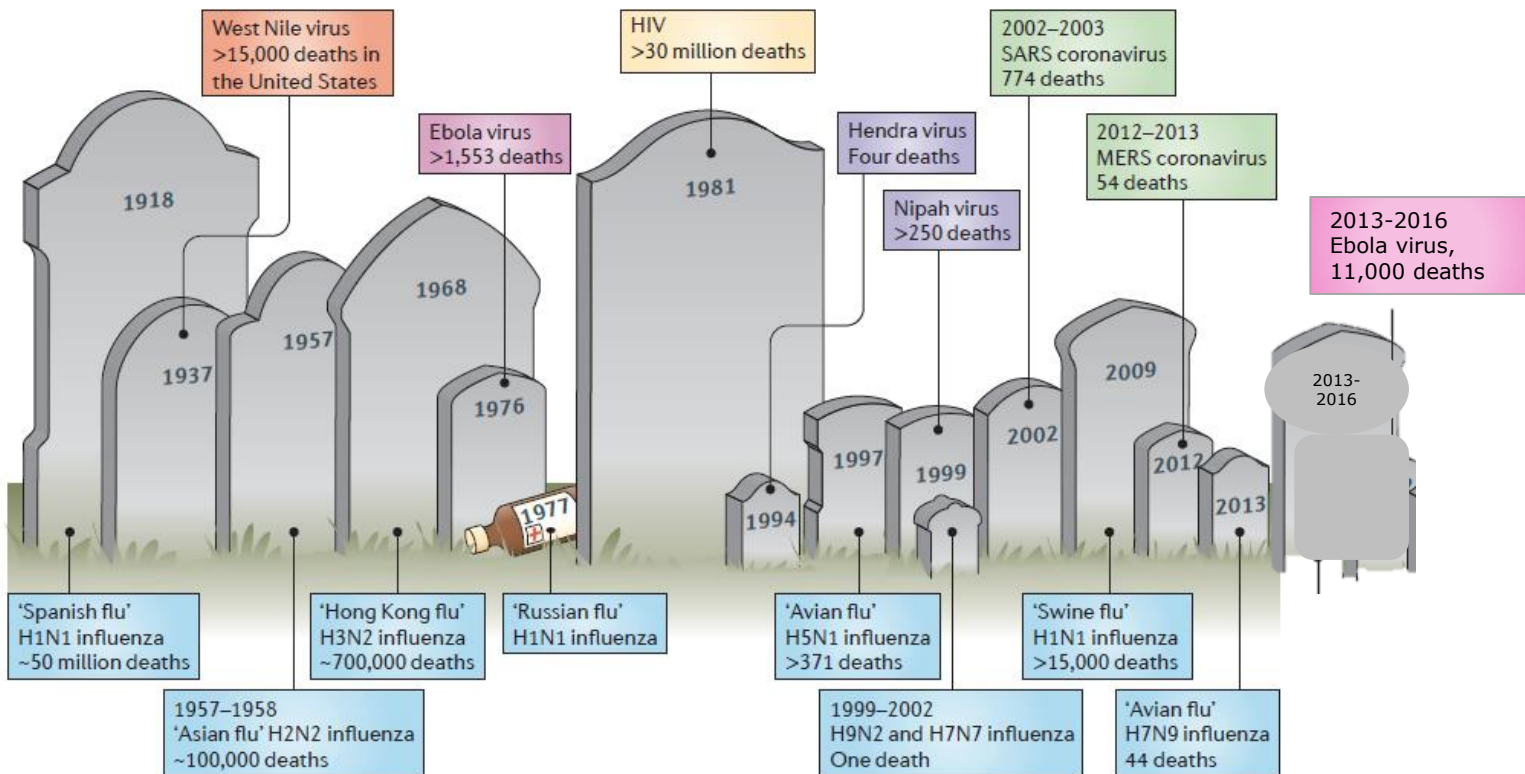


Effectiviteit immuunrespons tegen pathogenen





Fatale zoönotische virus infecties bij de mens



Mechanismen:

✓ HIV:
Chronische pleiotropische immuun activatie

✓ Ebola (VP35), Lassa (NP), SARS (CoV NSP1), IAV (NS1):
block IFN α respons

✓ Ebola:
cytokine storm

Bean AGD et al, Nat Rev Imm 2013, pp 851

WHO Response team, N Engl J Med 2016; 375:587-596



Verloop zoönotische infecties

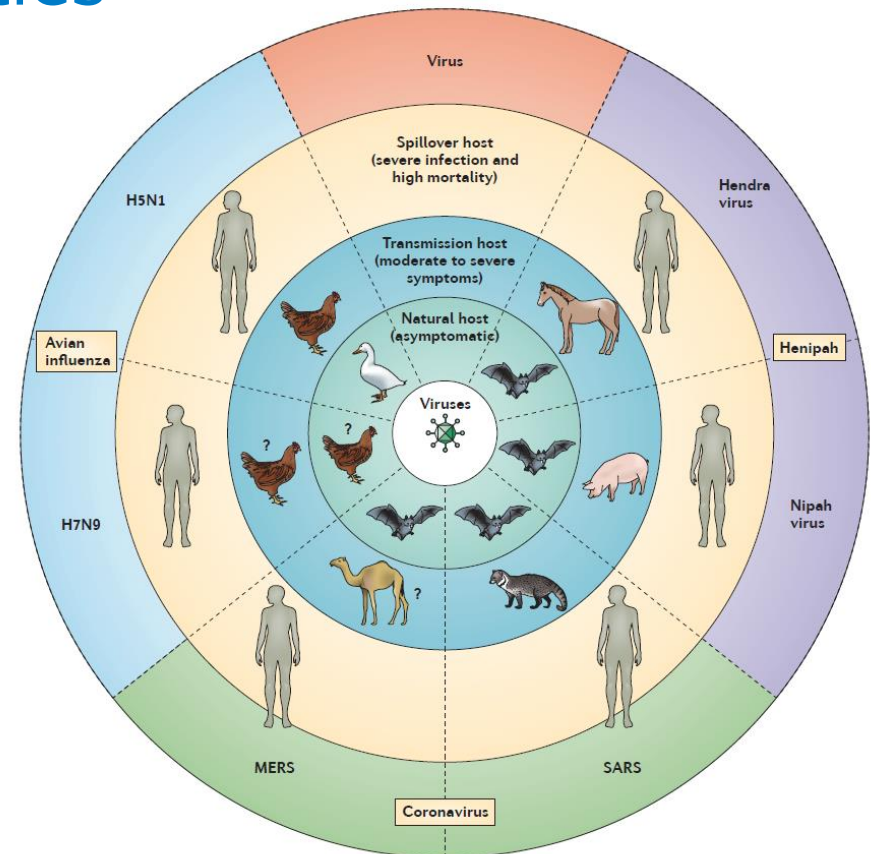
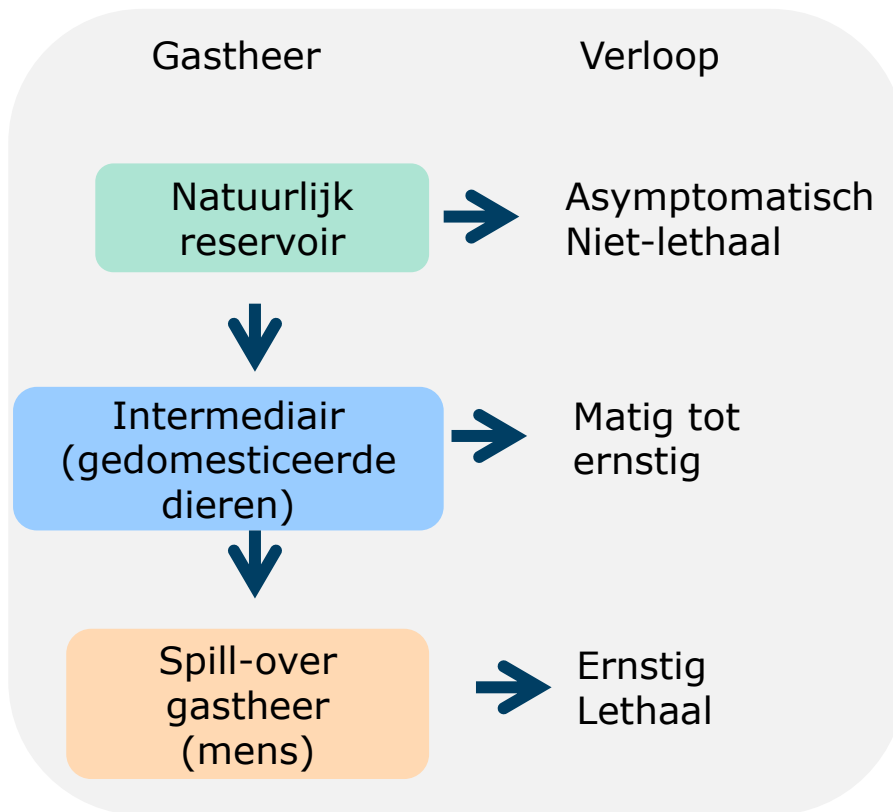
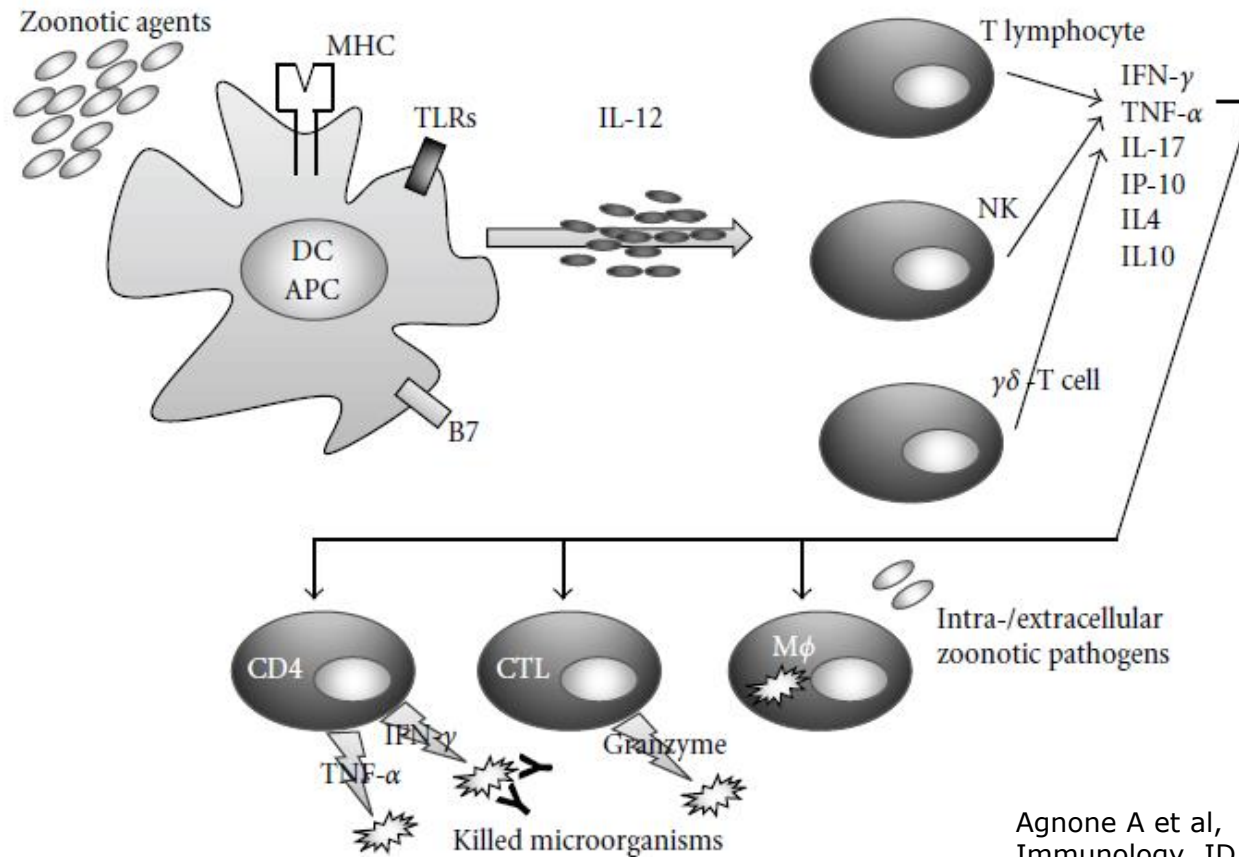


Figure 2 | The severity of emerging infectious diseases is influenced by the host-pathogen interaction. Many

Bean AGD et al, Nat Rev Imm 2013, pp 851



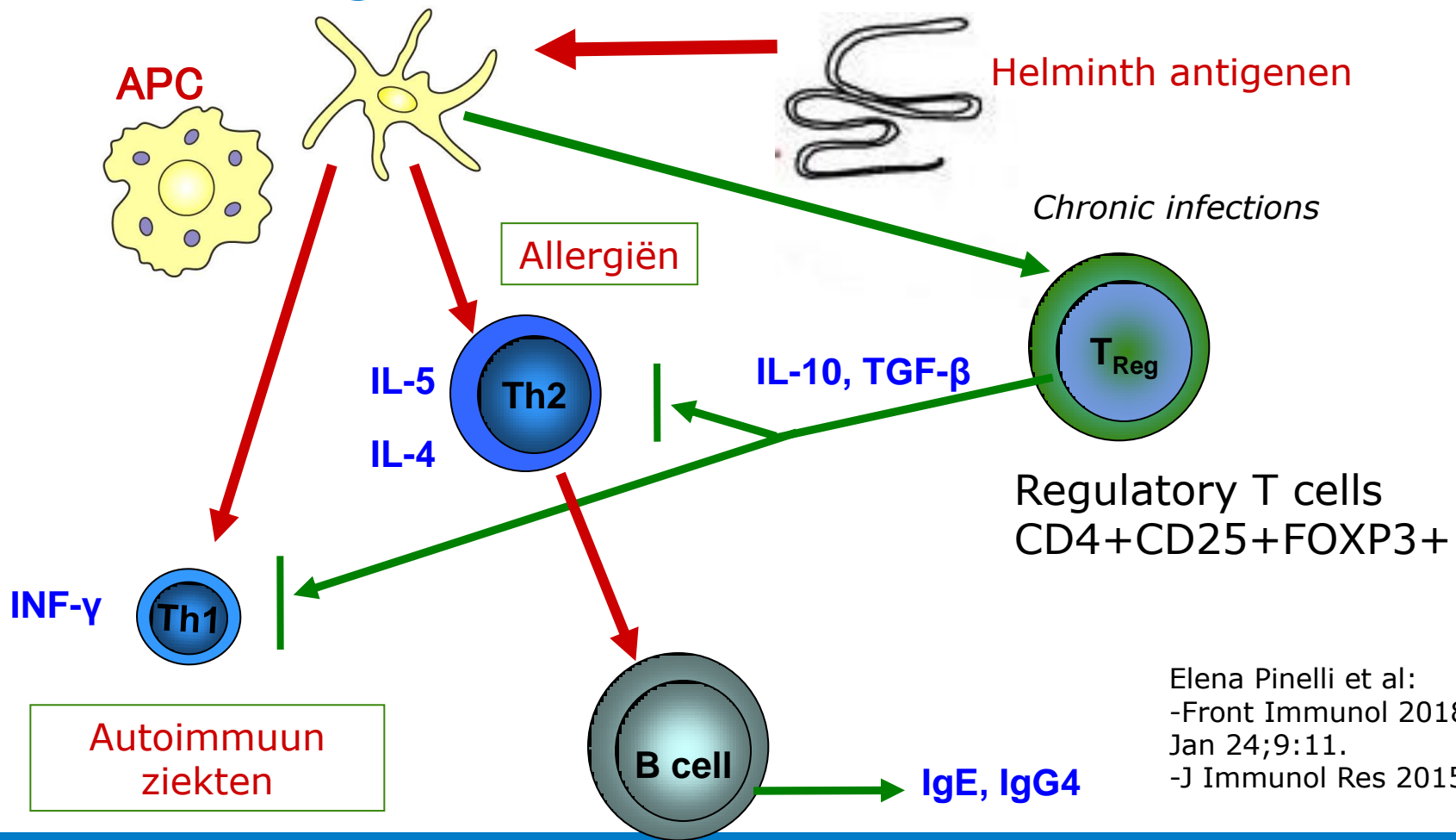
Th1/Th2 balans in zoönotische infecties



Agnone A et al, 2012 Clin and Dev Immunology, ID 768789



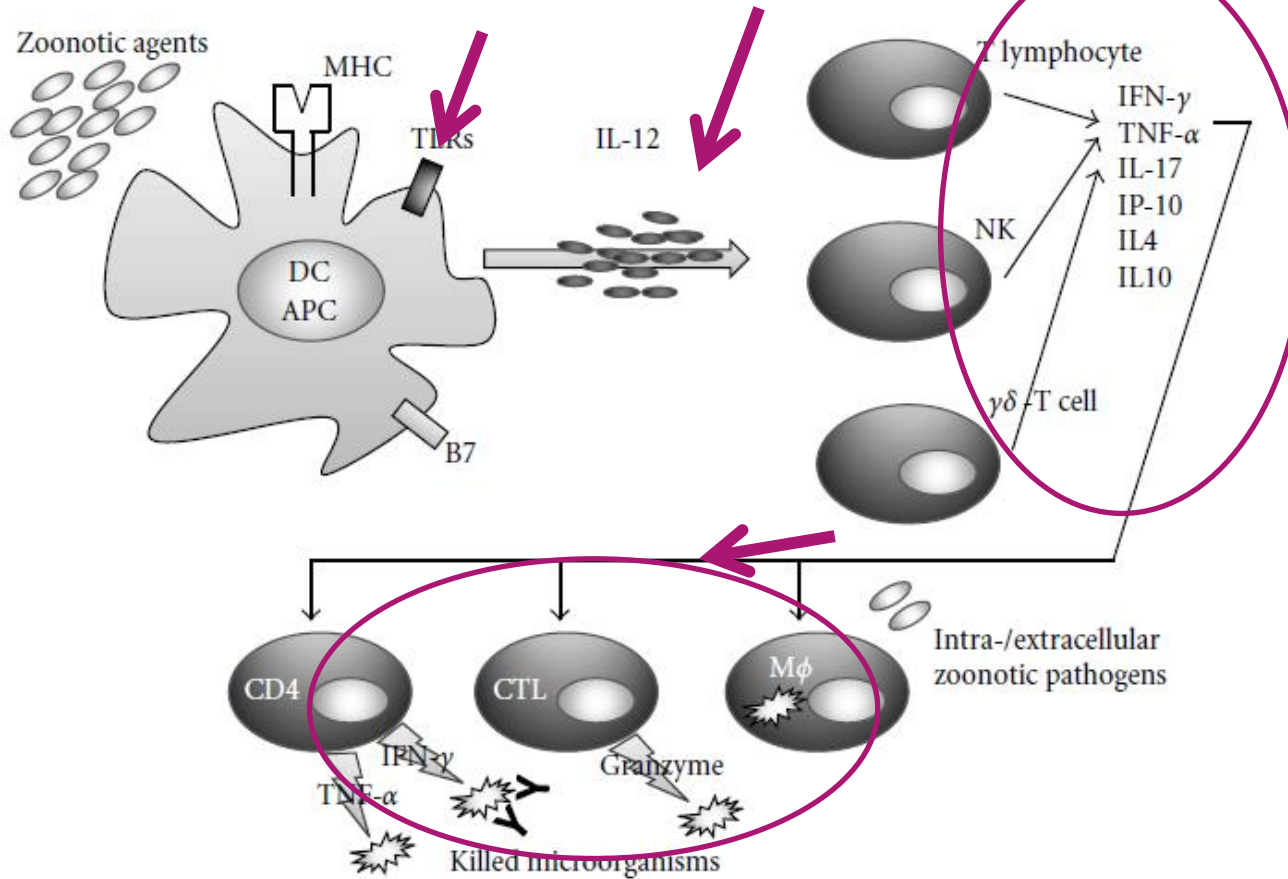
Th2 en/of Treg stimulatie Helminthen



Elena Pinelli et al:
-Front Immunol 2018
Jan 24;9:11.
-J Immunol Res 2015



Immuun modulatie en Th1/Th2 balans

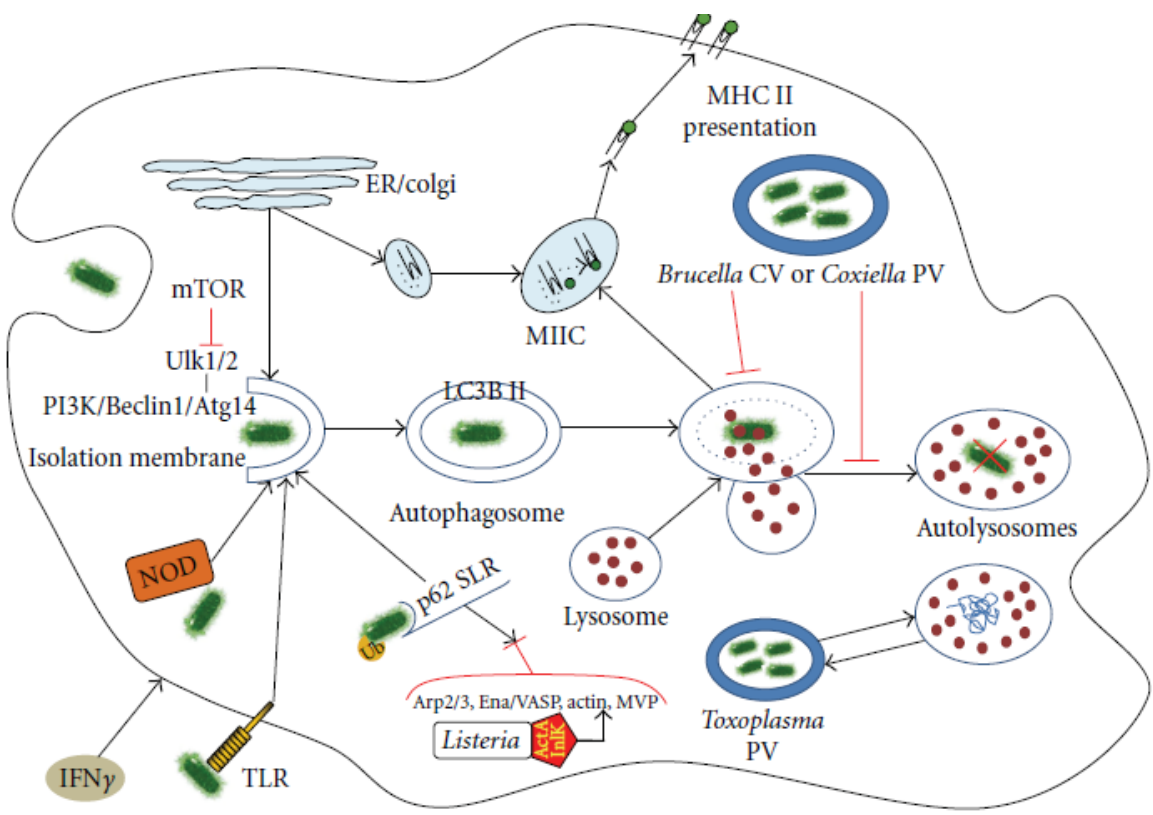


Voorbeelden interacties:

- ✓ *Echinococcus multilocularis*: Ernst ziekte afhankelijk van balans tussen Th1 immuuniteit (beschermend) en tolerantie
- ✓ *T. gondii*: sterke CD8+ T cel respons (IFN γ) maar tolerantie in pasgeborenen
- ✓ Leishmania: ->Th1
- ✓ Brucella: in macrofagen, Vg9Vd2 innate T cellen, maken TNF α en IFN γ , en zijn CD1 en glycolipid specifiek



Manipulatie autofagie



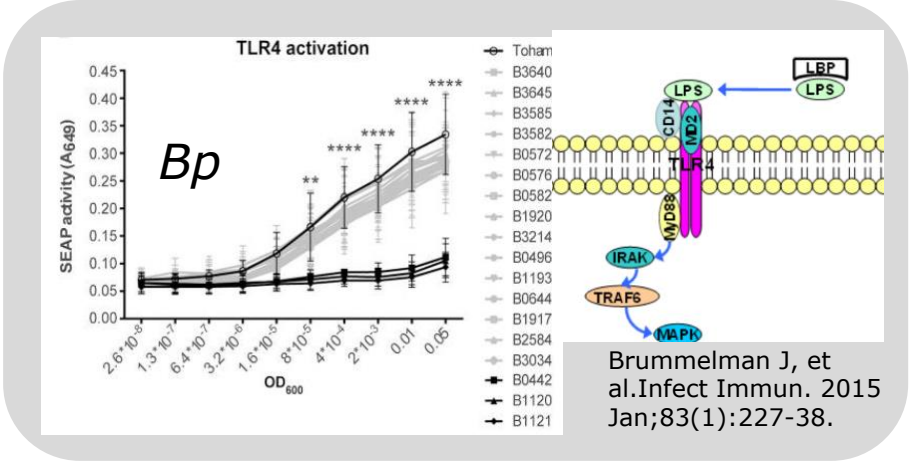
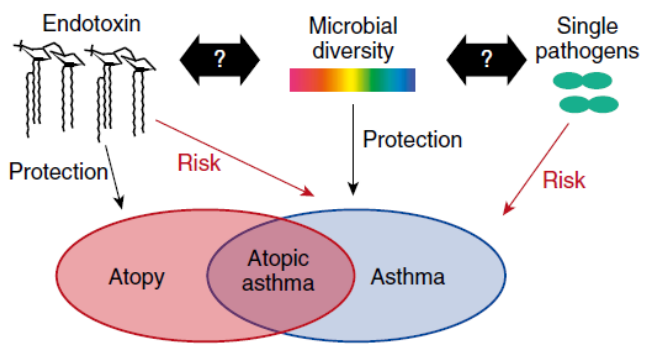
Mechanismen tot chronische survival:

- ✓ Brucella: Blokkeren autolysosomale fusie
- ✓ Coxiella: Vertragen autolysosomale fusie
- ✓ Listeria: Inhibitie initiatie autofagocyterende machinerie
- ✓ Toxoplasma: inductie autofagie (nutrienten)

Skendros P et al, 2012 Clin and Dev Immunology, ID 910525



Blootstelling aan endotoxines



2017 Ege, Ann Am Thorac Soc. 2017 (Supplement_5):S348-S353

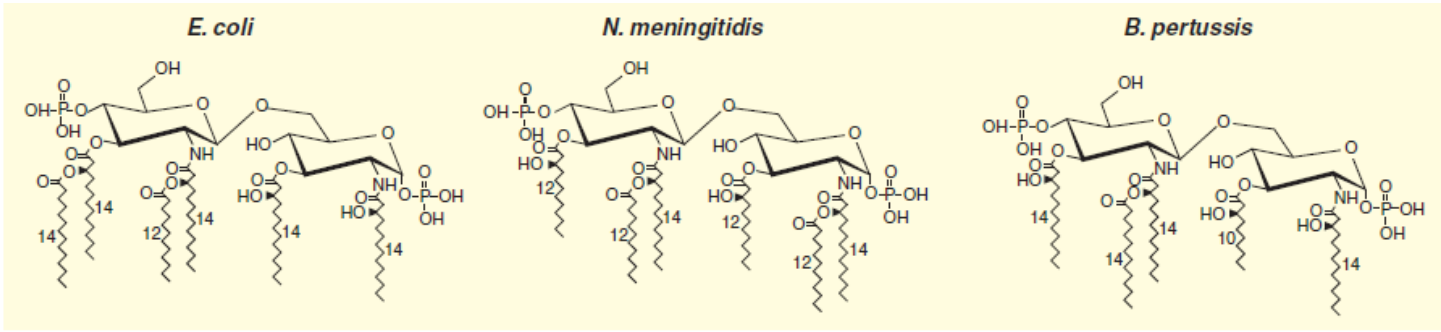
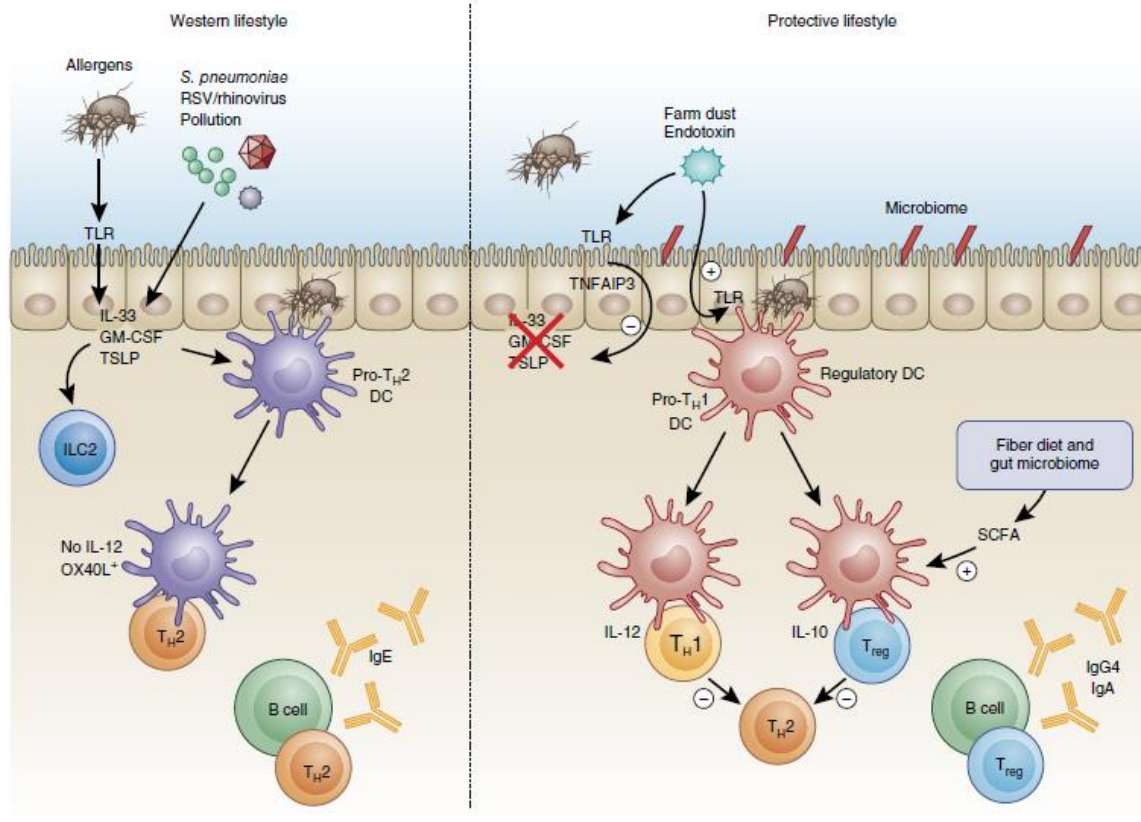


Figure 1. Typical wild-type lipid A structures of *Escherichia coli*, *Neisseria meningitidis* and *Bordetella pertussis*. The numbers show the fatty acid chain length.

2015 Zariri A, et al. Exp Rev Vaccines pp861



'Protective lifestyle' ?

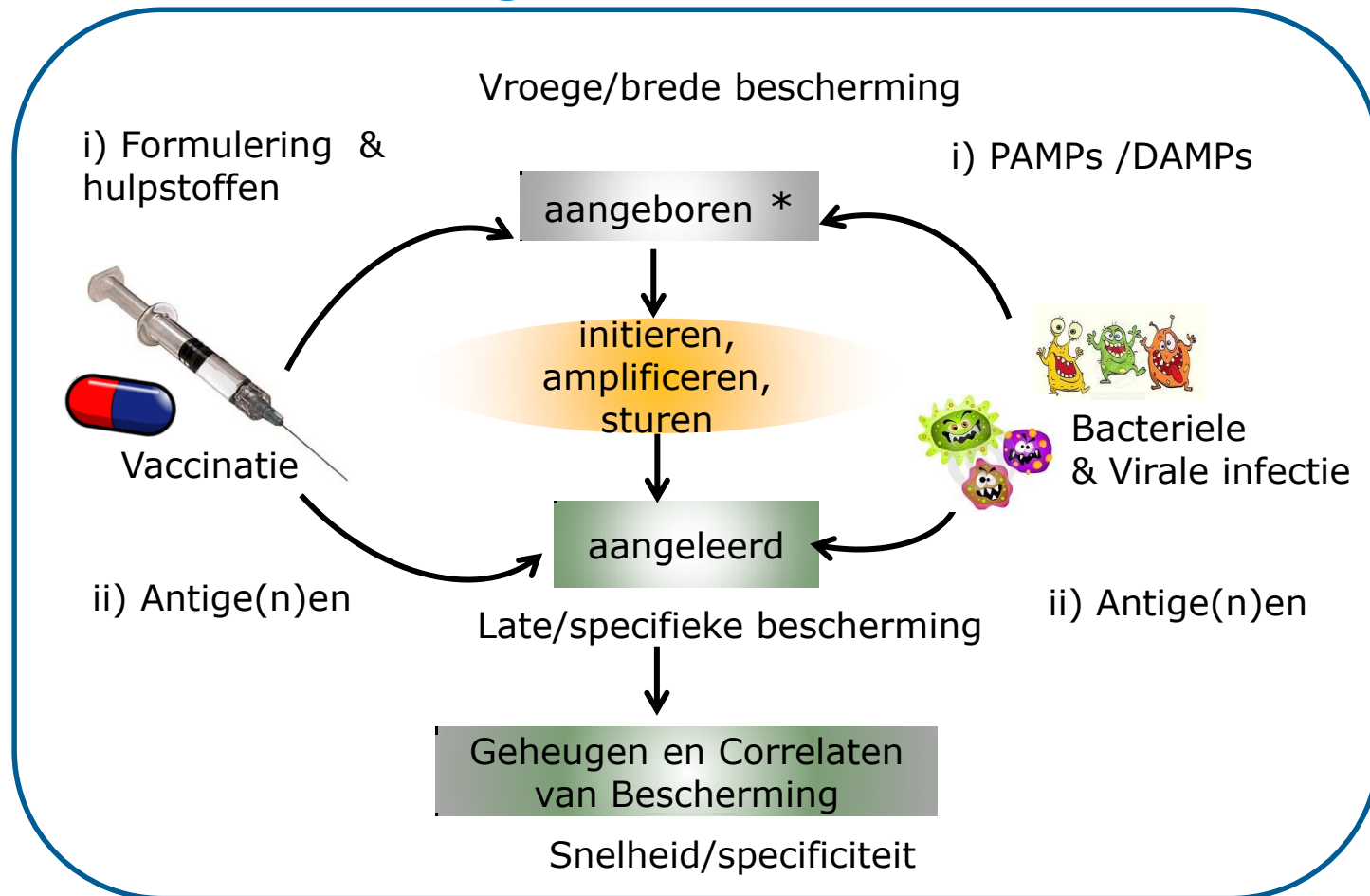


Debbie Maizels/Springer Nature

2017 Lambrecht B. Nat Immunology, pp 1076



Vaccinontwikkeling





Strategisch Programma RIVM 2019-2022

Blootstelling en Gezondheidseffecten (BG)		
Projectnaam	Acronym	Projectleider
Public Health Effects of Combined Exposures via the Inhalation Route : The Case of Intensive Livestock Farming	COMPAIR	Aldert Piersma
The RIVM microbiome and Metagenome facility for Public Health	TRIuMPH	Eelco Franz
COMB ined P atterns of L ifelong EX posures and healthy A geing	COMPLEXA	Monique Verschuren en Debbie van Baarle
A cquiring expertise in M achine L earning G for Information A ssimilation and M etagenomics	AMALGAM	Hendriek Boshuizen
Ontwikkeling en testen van een flexibele en gebruikersvriendelijke App Fabriek waarin mobiele technologie met elkaar wordt verbonden voor het meten van blootstelling en gezondheid.	RIVM App Fabriek	Mart Stein



Conclusies

- Aangeboren en aangeleerde afweer werken samen
- Herkenning PAMPs en DAMPs door cellen van het aangeboren afweer systeem speelt een belangrijke rol bij de initiatie en aansturing van de immuun respons
- Th cel immuniteit en de Th1/Th2/Treg balans daarin is van belang voor de effectiviteit van de immuun respons
- Genetische maar vooral niet-genetische factoren (exposoom) gedurende het leven bepalen de variatie in de immuun respons
- Infecties met zoönotische agentia verlopen vaak heftiger in intermediaire/spill-over host
- Er treedt immuun modulatie op, dit kan positieve en negatieve gevolgen voor de gastheer hebben (Th1/Treg belangrijk)
- Zowel kennis over PAMPs als antigenen is van belang voor vaccinontwikkeling



Samenwerking



RIVM/IIV:

Martijn van de Garde
 Martien Poelen
 Maxime Duijst
 Jacqueline van Gaans
 Nora Lambert
 Betsy Kuipers
 Elena Pinell
 Nynke Rots
 Debbie van Baarle

IntraVacc:

Larissa van der Maas
 Hugo Meiring
 Joost Uittenbogaard

Pertussis research
Periscope partners

Klinische studies:

Immfact
OKIDOKI
ILI

Deelnemers (en ouders)
 Studieverpleegkundigen
 Team uitvoering
 Team biomaterialen en assays

Pneumococcal research

University Greifswald (Ger)

Franziska Voß
 Sven Hammerschmidt

University Cordoba(Es)

Manuel Ortega Rodriguez

Monash University, Melbourne (Aus)

Jamie Rossjohn
 Hugh Reid
 Jan Petersen

University Cardiff (Wales)

Kristin Ladell
 David Price



Vragen?