

Streven naar een adequate immuunrespons; moleculaire mechanismen verantwoordelijk voor het ontstaan en de overleving van dendritische cellen

Afdeling Maag- Darm- en Leverziekten (MDL)

Op de afdeling MDL wordt onder andere onderzoek gedaan op het gebied van virale hepatitis. Dit is mogelijk aangezien het Erasmus MC, zowel op klinisch als op onderzoeksgebied, de grootste faciliteit heeft binnen Nederland. Virale hepatitis is een wereldwijd probleem met meer dan 500 miljoen geïnfecteerde mensen. Zowel chronische Hepatitis B als C infectie leiden tot levercirrose, leverkanker en leverfalen. Sinds de laatste 20 jaar is het mogelijk ongeveer 50% van de geïnfecteerde mensen in langdurige remissie te houden dankzij anti-virale therapieën. De uitdaging is echter een adequate therapie te ontwikkelen die de ziekte volledig geneest en bij iedereen helpt. In het laboratorium richt het onderzoek zich met name op het beter begrijpen van de inadequate afweerrespons tegen het Hepatitis B en Hepatitis C virus. Een beter begrip van de afweerrespons tegen het virus zal uiteindelijk bijdragen aan innovaties op het gebied van anti-virale therapie.

Achtergrond Hepatitis B virusinfectie en dendritische cellen

Infectie met Hepatitis B virus (HBV) is wereldwijd een groot probleem. Jaarlijks sterven ongeveer 1 miljoen mensen aan leverziekten die een direct gevolg zijn van chronische HBV infectie. Een belangrijke oorzaak voor het ontstaan van zo'n chronische infectie is het ontbreken van een adequate immuunrespons. Dendritische cellen (DCs) zijn professionele antigeen presenterende cellen die een sleutelfunctie vervullen bij de initiatie van immuunreacties, waaronder ook de anti-virale respons. Het hebben van onvoldoende of niet volwaardig functionerende DCs zou de oorzaak kunnen zijn van een inadequate anti-HBV respons, en het is daarom van belang de processen rondom het ontstaan en functioneren van DCs te begrijpen.

Humane DCs worden geklassificeerd in ten minste 3 subtypen: myeloïde Langerhans cellen en interstitiele DCs, en plasmacytoïde DCs. De verschillende subtypen hebben verschillende functies en de ratio tussen myeloïde en plasmacytoïde DCs bepaalt de immuunstatus van een individu. Echter, de moleculaire mechanismen die de ontwikkeling en overleving van humane DCs reguleren zijn veruit onbekend.

Projectomschrijving

Wij gaan ervan uit dat de ontwikkeling van de verschillende DC subtypen wordt gereguleerd door verschillende intracellulaire signaaltransductieroutes en transcriptiefactoren. Het doel van het project is, deze signaleringsroutes en transcriptiefactoren te identificeren en te bepalen op welke wijze zij de DC ontwikkeling beïnvloeden (bijvoorbeeld via een effect op overleving, differentiatie of proliferatie). Ook willen we achterhalen welke genen en/of eiwitten door de geïdentificeerde transcriptiefactoren of signaaltransductieroute worden beïnvloed. Ten slotte willen we bepalen of de inadequate HBV-respons het gevolg is van een HBV-geïnduceerd effect op deze intracellulaire mechanismen.

Onderzoeksvragen die aan bod (kunnen) komen zijn:

- Wat is het gevolg van remming van een signaleringsroute of transcriptiefactor op DC differentiatie/proliferatie/overleving?
- Welke veranderingen in genexpressie zorgen voor het ontstaan van DCs?
- Interfereert HBV met intracellulaire signaleringsroutes en of transcriptiefactoren?

Technieken

Binnen dit onderzoek worden de volgende immunologische en moleculaire technieken gebruikt: Isoleren van stamcellen uit navelstrengbloed met behulp van magnetische beads (MACS), celkweek, productie van virale vectoren, virale transducties waarbij mbv virale vectoren genen tot overexpressie of juist gedownreguleerd worden, flowcytometrie (FACS), bepaling van cytokines met behulp van ELISA en intracellulaire FACS-kleuringen, RNA-isolatie, RT-PCR, Gel electroforese, Western blot analyse, kloneren.

Wij zoeken een enthousiaste student met belangstelling voor immunologisch en moleculair onderzoek.

Contact

Voor verdere informatie kunt u contact opnemen met Lianne van de Laar (MSc; l.vandelaar@erasmusmc.nl) of Dr. Andrea Woltman (a.woltman@erasmusmc.nl of tel. 010-7032790). Website: www.gastrolab.nl