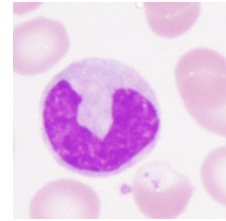


# Chronische Hepatitis C virus infectie. Waarom faalt ons afweersysteem?



## Afdeling Maag- Darm- en Leverziekten (MDL), sectie Virale Hepatitis

Op de afdeling MDL wordt onder andere onderzoek gedaan op het gebied van virale leverinfecties en dan met name Hepatitis B en C. Dit is mogelijk, aangezien het Erasmus MC op dit gebied, zowel klinisch als qua onderzoek, het grootste centrum is van Nederland. Virale hepatitis is een wereldwijd probleem met meer dan 500 miljoen geïnfecteerde mensen. Hepatitis B en C infecteren voornamelijk de hepatocyten (epitheelcellen van de lever). Zonder behandeling leiden deze virussen daarom uiteindelijk, bij de meeste patiënten, tot levercirrose, leverkanker en/of leverfalen. Onze sectie richt zich vooral op de rol van het afweersysteem in deze ziekteprocessen.

## Chronische hepatitis C virus infectie door een falend afweersysteem

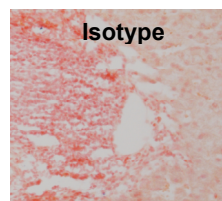
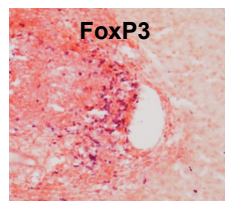
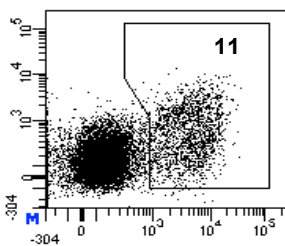
De Wereld Gezondheidsorganisatie schat dat ongeveer 130 miljoen mensen wereldwijd chronisch geïnfecteerd zijn met het Hepatitis C Virus (HCV). Verder worden elk jaar ongeveer 3 miljoen nieuwe mensen geïnfecteerd. Hepatitis C is daardoor verantwoordelijk voor 50 tot 76% van alle leverkanker en tweederde van alle levertransplantaties.

Na een ontwikkeling van 20 jaar sinds de ontdekking van het virus, is het nu mogelijk om ongeveer 60% van de chronisch geïnfecteerde patiënten te genezen. Dit dankzij antivirale medicatie die zowel direct het virus onderdrukt als het immuunsysteem helpt het virus te bestrijden. De uitdaging is echter om de overige 40% van de patiënten ook te genezen en zo te behoeden voor de ernstige gevolgen van de ziekte. Dit zijn voornamelijk patiënten met het moeilijk te behandelen genotype 1.

T-lymphocyten, spelen een belangrijke rol in diverse afweerresponsen, inclusief de antivirale respons. Onderzoek op onze afdeling heeft aangetoond dat de T-lymphocyten in mensen met een chronische Hepatitis C infectie verstoord zijn in hun capaciteit een krachtige afweerrespons op gang te brengen. Het falen van de afweerrespons tegen HCV is er in de eerste plaats verantwoordelijk voor dat ongeveer 80% van de nieuw besmette mensen chronisch geïnfecteerd blijft. Verder lijkt de inadequate afweerrespons, in ieder geval deels, verantwoordelijk voor het falen van de behandeling. Vandaar dat wij ons in het laboratorium richten op het beter begrijpen van de processen die verantwoordelijk zijn voor deze zwakke afweerrespons. Een beter begrip hiervan zal uiteindelijk bijdragen aan innovaties op het gebied van antivirale therapie.

## Projectomschrijving en technieken

Het doel van het project is om in het laboratorium te bepalen waarom en hoe het afweersysteem faalt om het hepatitis C virus te bestrijden. Hiervoor wordt uit bloed van Hepatitis C patiënten T-lymphocyten en monocyten geïsoleerd met behulp van magnetische bolletjes (MACS). Deze cellen worden vervolgens met flowcytometrie (FACS) in kaart gebracht. De vragen die beantwoord zullen worden zijn met voor cellen hebben we te maken en wat zijn hun potentiële eigenschappen. Verder zullen we bekijken waarom de standaard antivirale therapie in sommige patiënten heel effectief is, en in andere patiënten niet werkt. In celweke experimenten wordt getest of en hoe sterk T-lymphocyten of monocyten reageren op infectie met HCV en welke cytokines ze produceren. Deze cytokines kunnen zowel met intracellulaire kleuringen als ELISA aangetoond worden. Tevens wordt in deze experimenten geprobeerd de mechanismen die verantwoordelijk zijn voor een zwakke immunrespons te ontdekken en blokkeren.



Regulatory T cells detected in the liver of a chronic HCV patient by flowcytometry and immunohistochemistry

## Mogelijkheden

Deze stage biedt een enthousiaste laatste jaars HLO student met belangstelling voor immunologisch onderzoek de mogelijkheid om in een team van immunologen en artsen aan wetenschappelijk onderzoek mee te werken. Uiteindelijk kunnen door dit onderzoek mogelijk meer patiënten genezen worden. Het onderzoek zal intensief begeleidt worden door de onderzoekers verbonden aan deze onderzoekslijn. Bij goed resultaat is een medeauteurschap op een wetenschappelijke publicatie mogelijk.

## Contact

Voor verdere informatie kunt u contact opnemen met Dr. A. Boonstra (p.a.boonstra@erasmusmc.nl of tel. 010-7035944).

## Referenties

- Claassen MAA, de Knecht RJ, Turgut D, Tilanus HW, Janssen HLA, [Boonstra A](#). Abundant numbers of regulatory T cells localize to the liver of chronic hepatitis C infected patients and limit the extent of fibrosis. **J Hepatol**. 2010. Ahead of print
- Liu B, Janssen HLA, [Boonstra A](#). Modulation of dendritic cell function by persistent viruses. **J Leukoc Biol**. 2009. 85: 205-214.
- [Boonstra A](#), Asselin-Paturel C, Gilliet M, Crain C, Trinchieri G, Liu Y-J, O'Garra A. Flexibility of mouse classical and plasmacytoid-derived dendritic cells in directing T helper type 1 and 2 cell development: dependency on antigen dose and differential Toll-like receptor ligation. **J Exp Med**. 2003. 197: 101-109.
- Asselin-Paturel C, [Boonstra A](#), Dalod M, Durand I, Yessaad N, Dezutter-Dambuyant C, Vicari A, O'Garra A, Biron C, Briere F, Trinchieri G. The major type I interferon producing cells in the mouse are immature antigen-presenting cells exhibiting plasmacytoid morphology. **Nature Immunol**. 2001. 2: 1144-1150.