

Samenvatting voor niet-ingewijden

Het afweersysteem is erop gericht het lichaam te beschermen tegen bacteriën, virussen en andere micro-organismen. Wanneer een micro-organisme het lichaam is binnengedrongen, kan dit door cellen van het afweersysteem worden opgenomen, waarna het wordt gedood en verteerd. Deze cellen worden antigeen presenterende cellen genoemd, omdat ze deeltjes, of antigenen, van het micro-organisme naar hun oppervlak brengen en ze vervolgens laten zien aan andere cellen van het afweersysteem, zoals T cellen. Voorbeelden van antigeen presenterende cellen zijn dendritische cellen en macrofagen. Wanneer T cellen de vreemde deeltjes herkennen, kan dit leiden tot hun activatie. Er wordt dan gesproken van een immuunreactie. De geactiveerde T cellen kunnen vervolgens andere cellen doden, waaronder de cellen die, in geval van een virusinfectie, met dit virus zijn geïnfecteerd. Daarnaast kunnen ze B cellen stimuleren tot het produceren van antistoffen die ook een belangrijke rol spelen bij het opruimen van het binnengedrongen micro-organisme.

Naast antigenen die afkomstig zijn van vreemde indringers, presenteren antigeen presenterende cellen ook deeltjes die afkomstig zijn van lichaamseigen cellen. De B cellen en T cellen hebben bepaalde moleculen, receptoren, op hun oppervlak waarmee ze onderscheid kunnen maken tussen vreemde en eigen moleculen. Hiermee wordt voorkomen dat een immuunreactie ontstaat die gericht is tegen lichaamseigen moleculen. Echter, een enkele keer maakt het afweersysteem een vergissing en richt het zich wel tegen een structuur van het eigen lichaam. Er ontstaat dan een zogenaamde autoimmuunreactie. Wanneer deze autoimmuunreactie leidt tot een chronische ontstekingsreactie en tot het ontstaan van ziekteverschijnselen, wordt er gesproken van een autoimmuunziekte. Voorbeelden van autoimmuunziekten zijn type 1 diabetes (waarbij de insuline-producerende cellen in de alvleesklier worden aangevallen en vernietigd), multiple sclerose (waarbij het zenuwstelsel wordt aangetast), en reuma (waarbij onder andere de gewrichten worden beschadigd). Het syndroom van Sjögren is een autoimmuunziekte die, alhoewel minder bekend dan de zojuist genoemde, voorkomt bij 1% van de populatie, met name bij vrouwen ouder dan 50 jaar. De autoimmuunreactie richt zich vooral tegen de speeksel- en traanklieren, maar er kunnen ook andere organen bij het ziektebeeld betrokken zijn. De chronische ontsteking die ontstaat in de speeksel- en traanklieren gaat gepaard met een verminderde productie van speeksel en traanvocht, waardoor de patiënten last krijgen van een droge mond en droge ogen.

Theoretisch gezien verloopt de ontwikkeling van het syndroom van Sjögren in twee fasen, die geleidelijk in elkaar overgaan. In de eerste fase worden de eerste autoreactieve T cellen geactiveerd en wordt de autoimmuunreactie op gang gebracht. De patiënt heeft dit niet in de gaten, aangezien er in deze vroege fase nog geen klachten zijn. In de tweede fase verergert de autoimmuunreactie en wordt de ontstekingsreactie in de speeksel- en traanklieren chronisch van aard. De productie van speeksel en traanvocht neemt af, er ontstaan klachten, en de patiënt zal een arts bezoeken die, na het uitvoeren van een aantal testen, de diagnose kan stellen.

Alhoewel het inzicht in mechanismen die mogelijk een rol spelen bij het ontstaan van de verminderde produktie van speeksel en traanvocht de laatste jaren sterk is toegenomen, is nog niet bekend waardoor de autoimmunreactie wordt veroorzaakt. Tot nu toe heeft het onderzoek naar de factoren, die mogelijk betrokken zijn bij het ontstaan van het syndroom van Sjögren, zich met name gericht op mogelijke fouten van het afweersysteem. T cellen en de B cellen met receptoren die geen goed onderscheid kunnen maken tussen dat wat lichaamsvreemd en dat wat lichaamseigen is, kunnen er de oorzaak van zijn dat er een autoimmunreactie optreedt. Het is echter ook mogelijk dat veranderingen, die ontstaan in cellen van de speeksel- of traanklieren, ervoor zorgen dat deze cellen een vreemd uiterlijk krijgen, waardoor ze door het immuunsysteem als lichaamsvreemd worden gezien. De speeksel- en traanklieren zouden op deze manier zelf de oorzaak kunnen zijn van het ontstaan van de autoimmunreactie.

De vroege fase van het syndroom van Sjögren is lastig te bestuderen in patiënten, aangezien de diagnose soms pas jaren na het ontstaan van de autoimmunreactie wordt gesteld. Daarom wordt voor onderzoek naar deze fase van het syndroom van Sjögren vaak gebruik gemaakt van proefdieren. Er bestaan verschillende muizenstammen waarin zich spontaan een chronische ontstekingsreactie in de speeksel- en traanklieren ontwikkelt. Twee van deze stammen zijn de NOD muis en de MRL/lpr muis. Beide stammen vertonen een ontstekingsreactie in de speeksel- en traanklieren vanaf een leeftijd van ongeveer 10 weken.

Het onderzoek, beschreven in dit proefschrift, heeft zich gericht op de mogelijke rol van componenten die zich in de speekselklier bevinden tijdens het ontstaan van sialoadenitis. Zo wordt de ontstekingsreactie in de speekselklier genoemd. Wij hebben aangetoond dat in de speekselklier van de NOD muis dendritische cellen aanwezig zijn vóór het ontstaan van de sialoadenitis. In controle muizenstammen troffen we deze cellen niet aan. Dendritische cellen spelen een belangrijke rol bij het activeren van T cellen. Alhoewel wij dat niet hebben aangetoond, kan verondersteld worden dat de dendritische cellen in de speekselklier van de NOD muis antigenen opnemen, waarmee ze naar de dichtstbijzijnde lymfklier reizen. In de lymfklier zijn veel T cellen en B cellen aanwezig en de dendritische cellen kunnen hier op zoek gaan naar een T cel die het antigeen, dat ze in de speekselklier hebben opgenomen, herkent. Als zo'n autoreactieve T cel gevonden wordt, kunnen ze deze activeren, waarmee de autoimmunreactie start.

In de speekselklier van de MRL/lpr muis zijn geen dendritische cellen gevonden vóór het ontstaan van sialoadenitis. Het is mogelijk dat het mechanisme dat leidt tot het ontstaan van de autoimmunreactie in deze muis anders is dan in de NOD muis. Ook in de late fase van het autoimmunproces hebben we verschillen aangetoond tussen de beide muizenstammen. Het lijkt er daarom op, dat in deze twee muismodellen voor het syndroom van Sjögren twee typen sialoadenitis onderscheiden kunnen worden, die verschillen in zowel de vroege als in de late fase van het ziekteproces.

Vervolgens hebben wij onderzocht of in kleine speekselklieren, afkomstig uit de lip van patiënten met het syndroom van Sjögren, en van controles, ook antigeen presenterende cellen aangetoond konden worden. In de speekselklieren van Sjögren patiënten en van con-

troles troffen we inderdaad dendritische cellen en macrofagen aan. Tussen de speekselklieren van patiënten vonden we daarbij verschillen die mogelijk gebruikt kunnen worden bij het stellen van de diagnose van het syndroom van Sjögren.

De rest van het onderzoek heeft zich geconcentreerd op het bestuderen van factoren in de speekselklier van de NOD muis die betrokken zouden kunnen zijn bij het aantrekken van de dendritische cellen. Wij hebben aangetoond dat de speekselklier van de NOD muis al bij de geboorte afwijkend is. De klieren zien er anders uit, en de cellen van de speekselklier ondergaan minder celdelingen dan die van controlemuizen. Daarnaast komen bepaalde moleculen in een andere hoeveelheid voor op de cellen van de speekselklier van de NOD muis in vergelijking met de controles. Bepaalde afwijkingen waren niet meer waarneembaar op een leeftijd van 1 week, andere bleven abnormaal gedurende de hele ontwikkeling van sialoadenitis.

Uit ons onderzoek hebben wij geconcludeerd dat bepaalde componenten in de speekselklier inderdaad een rol kunnen spelen bij het ontstaan van het syndroom van Sjögren. Afwijkingen in de speekselklier veroorzaken waarschijnlijk de aantrekking van dendritische cellen, die vervolgens autoreactieve T cellen kunnen activeren. Andere onderzoeksgroepen hebben afwijkingen aangetoond in het afweersysteem van zowel de NOD muis als van patiënten met het syndroom van Sjögren. Wij veronderstellen daarom dat de droge mond bij patiënten met het syndroom van Sjögren wordt veroorzaakt door een samenspel van afwijkingen in de speekselklier en afwijkingen in het afweersysteem.