

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/54938> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Jong, S.E. de

**Title:** Immunological differences between urban and rural populations

**Issue Date:** 2017-10-18

&

# Appendices

# Nederlandse samenvatting

## Het afweersysteem

Het afweersysteem beschermt ons lichaam tegen ziekteverwekkers zoals bacteriën en virussen. Om dat zo goed mogelijk te doen bestaat het afweersysteem uit verschillende componenten die een algemene tot meer specialistische functie hebben. Ten eerste wordt het lichaam beschermd door barrières zoals de huid en slijmvliezen. Wanneer een ziekteverwerker daar toch doorheen weet te dringen zal die in contact komen met de witte bloedcellen en antistoffen van het afweersysteem. In de meeste gevallen zullen die de ziekteverwerker herkennen en onschadelijk maken, waardoor ziekte voorkomen kan worden. Soms is een ziekteverwerker het afweersysteem echter te snel of te slim af en kunnen toch (tijdelijk) ziekteverschijnselen ontstaan. Het afweersysteem leert hier echter van, waardoor bij een volgende besmetting sneller en effectiever gereageerd kan worden en men niet meer ziek zal worden. Ofwel, je bent immuun geworden voor die ziekteverwerker. Vaccinatie berust ook op dit principe. Doordat men door middel van een vaccin het afweersysteem alvast laat kennismaken met een onschadelijke variant of een onderdeel van een ziekteverwerker kan men immuun worden voor de echte ziekteverwerker.

## Verschillen wereldwijd

Er blijken grote verschillen tussen mensen te bestaan in hoe goed hun afweersysteem werkt. Zo is er in de laatste decennia in Westerse landen een flinke toename gezien in het aantal mensen dat een allergische aandoening heeft, zoals astma en hooikoorts, en in het aantal mensen met een chronische ontstekingsziekte, zoals suikerziekte, multiple sclerose en de ziekte van Crohn. In deze gevallen reageert het afweersysteem onnodig tegen onschuldige allergenen, zoals stuifmeel, of tegen het eigen lichaam, zoals bij auto-immuunziekten, waardoor ziekte ontstaat. De toename in deze ziekten wordt toegeschreven aan veranderde levensomstandigheden in Westerse landen, waardoor men de laatste decennia minder wordt blootgesteld aan bijvoorbeeld bacteriën en parasieten dan voorheen. Door de afwezigheid (of andere samenstelling) van deze organismen zou het afweersysteem uit balans zijn geraakt en remming missen. In ontwikkelingslanden en op het platteland zouden die veranderingen nog niet of in mindere mate hebben plaatsgevonden, waardoor de plaatsgebonden verschillen zijn ontstaan. Naast de verschillen in het voorkomen van deze ziekten, blijken er wereldwijd ook verschillen te bestaan in de werkzaamheid van vaccins. Vaccins tegen tuberculose, rode hond en malaria blijken bijvoorbeeld beter te beschermen in Europa of de Verenigde Staten dan in Afrika. Het is echter nog niet bekend op wat voor manier het afweersysteem van mensen uit verschillende gebieden anders werkt, terwijl onderzoek naar allergieën, ontstekingsziekten en vaccins wel bij deze kennis gebaat zou kunnen zijn. In dit proefschrift wordt daarom het afweersysteem van mensen uit Westerse landen vergeleken met dat van mensen uit

ontwikkelingslanden en van mensen wonend in de stad met dat van mensen wonend op het platteland.

### **IgG glycosylering**

In **Hoofdstuk 2 en 3** zijn verschillende groepen mensen vergeleken op basis van de glycosylering van hun antilichamen. Antilichamen zijn antistoffen die vooral geproduceerd worden als reactie op reeds bekende ziekteverwekkers en daarmee van cruciaal belang zijn voor het geheugen van het afweersysteem en voor de werking van veel vaccins. Het antilichaam zelf is een eiwit dat zich aan ziekteverwekkers kan binden en die daarmee onschadelijk kan maken. De structuur van suikergroepen die aan antilichamen vastzitten (glycosylering) blijken echter de werking van een antilichaam te kunnen versterken, afzwakken of veranderen. In Hoofdstuk 2 wordt vastgesteld dat de suikergroepen van antilichamen die geproduceerd worden na vaccinatie anders zijn en mogelijk de werking van het antilichaam kunnen beïnvloeden. In Hoofdstuk 3 wordt beschreven hoe de suikergroepen van antilichamen ook tussen volken wereldwijd verschilt en dat dit lijkt af te hangen van de activiteit van het afweersysteem. Ook zouden de suikergroepen van antilichamen van Europeanen over het algemeen tot zwakkere afweerreacties kunnen leiden dan bij Afrikanen.

### **Immuunprofielen**

In de **Hoofdstukken 4 tot en met 7** worden de witte bloedcellen van Europeanen en Afrikanen met elkaar vergeleken. De samenstelling van verschillende typen witte bloedcellen in het bloed zijn onderzocht, waarna een verschillend immuunprofiel voor Europeanen en Afrikanen is vastgesteld. Daarnaast is ook de afweerreactie van bepaalde witte bloedcellen onderzocht. Na isolatie van die cellen uit het bloed zijn ze in petrischaaltjes of reageerbuizen gekweekt waaraan vervolgens stimulerende stoffen zijn toegevoegd, zoals onderdelen van ziekteverwekkers. Hierdoor kan nauwkeurig vergeleken worden in welke mate en op wat voor manier de cellen reageren. Het afweersysteem van Afrikanen bleek over het algemeen meer training en geheugen te hebben dan dat van Europeanen, wat waarschijnlijk komt door een hogere blootstelling aan organismen gedurende het leven. Wel leek het afweersysteem van Afrikanen op bepaalde gebieden juist geremd te worden, waardoor die afweerreacties juist minder sterk waren.

### **Malaria**

In **Hoofdstuk 7** worden Europeanen en Afrikanen verder vergeleken, maar wordt bovenal de afweerreactie na een infectie met malariaparasieten bestudeerd. Malaria is een infectieziekte die veroorzaakt wordt door *Plasmodium* parasieten. Men kan met de parasiet geïnfecteerd raken na een beet van een besmette malariamug, die vooral in tropische landen voorkomt. Hierna kunnen koortsverschijnselen ontstaan, maar zeker in jonge kinderen kan de ziekte zelfs een dodelijk afloop hebben. Personen die veel blootgesteld worden aan de parasiet

zullen na verloop van tijd enige afweer ontwikkelen. Deze natuurlijke afweer is in Hoofdstuk 7 bestudeerd door Europeanen en Afrikanen te vergelijken, waarna beschreven is welke onderdelen van het afweersysteem werkzaam zijn tegen de malariaparasiet en wanneer. Deze kennis kan ingezet gaan worden bij het ontwikkelen van een vaccin tegen malaria. Tegelijkertijd kunnen de geconstateerde verschillen tussen Europeanen en Afrikanen van belang zijn voor de ontwikkeling van vaccins in het algemeen en van behandelingen voor allergieën en chronische ontstekingsziekten.

In **Hoofdstuk 8** is de afweer tegen malaria verder onderzocht door  $\gamma\delta$  T cellen en CD4<sup>+</sup> T cellen in Indonesische schoolkinderen te analyseren. Deze witte bloedcellen blijken in het bloed van geïnfecteerde kinderen in andere hoeveelheden voor te komen dan in dat van ongeïnfecteerde kinderen. Bovendien blijkt dat sommige veranderingen langdurig zijn nadat een kind niet meer geïnfecteerd is. Deze veranderingen zouden betrokken kunnen zijn bij de opbouw van natuurlijke afweer tegen malaria.

## **Conclusie**

Door het afweersysteem van verschillende groepen mensen te vergelijken biedt dit proefschrift nieuwe inzichten in de geografische verschillen voor effectiviteit van vaccines en het voorkomen van ontstekingsziekten. De ontdekte verschillen geven aan dat het wellicht nodig is om voor verschillende populaties verschillende vaccins en behandelingen te ontwikkelen.

# Acknowledgements

I would like to thank all who contributed directly or indirectly to the completion of this thesis.

First of all, I would like to thank the study participants without whom none of these studies would have been possible. I am also grateful to all the staff and collaborators who have contributed to these studies.

I am very grateful to my promotor and supervisor Maria. I would like to thank you for your mentoring, support, scientific input, and everything I have learned under your supervision, while you also entrusted me with freedom to explore. Thank you that you have always stimulated me to get the best out of myself.

I would also like to thank my colleagues of the Department of Parasitology, in particular Abena, Alice, Alwin, Angela, Anouk, Arifa, Astrid, Bart, Beatrice, Bruno, Dian, Dicky, Eddy, Erliyani, Eunice, Firdaus, Frank, Honorine, Hermelijn, Katja, Katrien, Kit Yeng, Koen, Leonard, Leonie, Linda Wammes, Linda May, Luciën, Łucja, Maria Kaiser, Marie-Astrid, Marije, Marijke, Mathilde, Meta, Mikhael, Noemí, Patrick, Ron, Simone, Ulysse, Wouter, Yenny, Yoanne, Yolanda, and Yvonne. Thank you all for your help in- and outside the lab and the good times. I would also like to thank Alwin, Arifa, Astrid, Dian, Erliyani, Ferry, Firdaus, Koen, Leonie, Linh, Mathilde, Michelle, Niels, Nicole, and Yvonne, with whom I have shared the office, for the scientific help, good conversations, and laughs, with a special thanks to Leonie, Nicole, and the Birds. I would also like to thank my paranymphs Jacqueline and Karin for their support with the preparations for and during my defence. Furthermore, Caroline, Corrie, Jantien, and Suzanne, I am grateful for your administrative help. I would also like to thank Charlotte, Elias, Eva, Honorine, Moses, Moustapha, Nathalia, Patricia, Vera, Vincent, and William for our collaborations; it was really nice to supervise and/or work with you! Beatrice, Leonard, and Michelle, it was fun to organise borrels with you!

When I started with my first internship at the Department of Parasitology, I could not have predicted it would end up into my PhD project. Thanks to Manfred, Maurice, Ron, Maria, Franca, Carolien, Evelyne, Niels, Moniek, and Ruud for your supervision, help, and friendship that made me come back. Furthermore, I am grateful to Prof. Dr. Kreamsner and Prof. Dr. Adegnika for the opportunity to do field work at CERMEIL in Gabon. I would also like to thank the CyTOF team including Frits, Vincent, Li Na, Anna-Sofia, Marjolijn, and Sandra as well as Boudewijn and Thomas for their advice and help. Emmely and Roel, I had a good time organising the CID events with you, thanks!

Daarnaast zou ik graag mijn familie en vrienden willen bedanken voor de steun en afleiding. In het bijzonder: Elien, Iris, Lizette en Marije, het is fijn om altijd alles met jullie te kunnen delen. Bedankt voor de gezelligheid en steun! Arnoud, Dorien, Judith, Kristel en Michiel: ik ben blij dat we na zo veel jaren nog altijd bevriend zijn. Jullie vriendschap betekent veel voor me. Anne Marij en Elaine, Sijja, Shivanie, Tabitha en Rianne: bedankt voor de gezelligheid

## Acknowledgements

en goede gesprekken! Jan en Ferenc: bedankt voor de afleiding met klimmen en salsa. Ten slotte wil ik mijn ouders en Emiel & Rozanne bedanken voor jullie onvoorwaardelijke steun, luisterend oor en dat jullie altijd klaar voor me staan.



# Curriculum vitae

Sanne de Jong was born on 20 July 1988 in Alphen aan den Rijn, the Netherlands, where she followed here primary and secondary education. She studied Biomedical Sciences at Leiden University, the Netherlands, and obtained her Bachelor's degree in 2009 and Master's degree in 2012 cum laude (with honour). During her Bachelor's, Sanne participated in an Erasmus exchange program, which allowed her to study for half a year at the Karolinska Institutet in Stockholm, Sweden. She also worked as an intern at the Department of Parasitology of the Leiden University Medical Center (LUMC), after which she stayed on as a research assistant during the summer. During her Master's, Sanne first worked as an intern at the Department of Rheumatology of the LUMC. She then did an extra internship at the Department of Genetics of Cambridge University in the UK. Sanne did her final internship at the Department of Parasitology of the LUMC, under supervision of Prof. Dr. Maria Yazdanbakhsh. During this internship, she also performed field work in Lambaréné, Gabon, in collaboration with the Centre de Recherches Médicales de Lambaréné. After graduating and obtaining a PhD scholarship for talented students, Sanne continued to work as a PhD student at the Department of Parasitology and under the supervision of Prof. Dr. Maria Yazdanbakhsh, which culminated in the work presented in this thesis. After her PhD defence, Sanne will move to the USA to work as a postdoctoral scholar in the group of Prof. Dr. Bali Pulendran at Stanford University.

## List of publications

**de Jong, S. E.**, Mordmüller, B.\* , van Unen, V.\* , Goeman, J. J., Höllt, T., Pezzotti, N., Kruize, Y. C. M., Vilanova, A., Eisemann, E., Lelieveldt, B. P. F., Roestenberg, M., Sim, B. K. L., Hoffman, S. L., Kreamsner, P. G., Koning, F., Lell, B. & Yazdanbakhsh, M. Mass cytometry details the distinct dynamic changes in immune responses of Africans and Europeans after controlled human malaria infection. *Submitted*. \*Equal contribution.

**de Jong, S. E.\***, Asscher, V. E. R.\* , Wammes, L. J., Wiria, A. E., Hamid, F., Sartono, E., Supali, T., Smits, H. H., Luty, A. J. F. & Yazdanbakhsh, M. Longitudinal study of changes in  $\gamma\delta$  T cells and CD4<sup>+</sup> T cells upon asymptomatic malaria infection in Indonesian children. *Sci. Rep.* **7**, 8844 (2017). \*Equal contribution.

Wammes, L. J.\* , Hamid, F.\* , Wiria, A. E.\* , May, L., Kaisar, M. M., Prasetyani-Gieseler, M. A., Djuardi, Y., Wibowo, H., Kruize, Y. C., Verweij, J. J., **de Jong, S. E.**, Tsonaka, R., Houwing-Duistermaat, J. J., Sartono, E., Luty, A. J., Supali, T. & Yazdanbakhsh, M. Community deworming alleviates geohelminth-induced immune hyporesponsiveness. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **113**, 12526-12531 (2016). \*Equal contribution.

**de Jong, S. E.**, Selman, M. H., Adegnika, A. A., Amoah, A. S., van Riet, E., Kruize, Y. C., Raynes, J. G., Rodriguez, A., Boakye, D., von Mutius, E., Knulst, A. C., Genuneit, J., Cooper, P. J., Hokke, C. H., Wührer, M. & Yazdanbakhsh, M. IgG1 Fc N-glycan galactosylation as a biomarker for immune activation. *Sci. Rep.* **6**, 28207 (2016).

Mbow, M., **de Jong, S. E.**, Meurs, L., Mboup, S., Dieye, T. N., Polman, K. & Yazdanbakhsh, M. Changes in immunological profile as a function of urbanization and lifestyle. *Immunology* **143**, 569-577 (2014).

Ateba-Ngoa, U.\* , Mombo-Ngoma, G.\* , Zettlmeissl, E., van der Vlugt, L. E., **de Jong, S. E.**, Matsiegui, P. B., Ramharter, M., Kreamsner, P. G., Yazdanbakhsh, M. & Adegnika, A. A. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>FOXP3<sup>+</sup> cells in cord blood of neonates born from filaria infected mother are negatively associated with CD4<sup>+</sup>Tbet<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>ROR $\gamma$ t<sup>+</sup> T cells. *PLoS One* **9**, e114630 (2014). \*Equal contribution.

Labuda, L. A.\* , **de Jong, S. E.\***, Meurs, L., Amoah, A. S., Mbow, M., Ateba-Ngoa, U., van der Ham, A. J., Knulst, A. C., Yazdanbakhsh, M. & Adegnika, A. A. Differences in innate cytokine responses between European and African children. *PLoS One* **9**, e95241 (2014). \*Equal contribution.

Mbow, M., Larkin, B. M., Meurs, L., Wammes, L. J., **de Jong, S. E.**, Labuda, L. A., Camara, M., Smits, H. H., Polman, K., Dieye, T. N., Mboup, S., Stadecker, M. J. & Yazdanbakhsh, M. T-helper 17 cells are associated with pathology in human schistosomiasis. *J. Infect. Dis.* **207**, 186-195 (2013).

Selman, M. H., **de Jong, S. E.**, Soonawala, D., Kroon, F. P., Adegnika, A. A., Deelder, A. M., Hokke, C. H., Yazdanbakhsh, M. & Wuhrer, M. Changes in antigen-specific IgG1 Fc N-glycosylation upon influenza and tetanus vaccination. *Mol. Cell. Proteomics.* **11**, M111.014563 (2012).