

Cell-type specific CD40-CD40L interactions in atherosclerosis

Citation for published version (APA):

Lievens, D. (2010). *Cell-type specific CD40-CD40L interactions in atherosclerosis*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. die Keure. <https://doi.org/10.26481/dis.20100128dl>

Document status and date:

Published: 01/01/2010

DOI:

[10.26481/dis.20100128dl](https://doi.org/10.26481/dis.20100128dl)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Samenvatting

Atherosclerose (aderverkalking) is een chronische inflammatoire aandoening van de grote arteriën die gekarakteriseerd wordt door de depositie van vet, ontstekingscellen en bindweefsel in de vaatwand. Een atherosclerotische plaque of laesie is opgebouwd uit een necrotische, vetrijke kern die omgeven wordt door een bindweefselrijk kapsel. Complicaties van atherosclerose, zoals het hartinfarct en herseninfarct zijn in de Westerse wereld verantwoordelijk voor de hoogste morbiditeit en mortaliteit en zijn meestal het gevolg van een plaque ruptuur. Hierbij ontstaat een thrombus (bloedstolsel) waardoor de toevoer van bloed wordt afgesneden.

Het CD40-CD40L receptor-ligand systeem is een belangrijk co-stimulator systeem, cruciaal in de regulatie en activatie van verschillende celtypes van zowel het aangeboren als het adaptieve immuunsysteem. Uit dierstudies is gebleken dat remming van immunologische CD40-CD40L interacties een vermindering van atherosclerose, alsook stabilisatie van plaques teweeg brengt. Het merendeel van de celtypes aanwezig in atherosclerotische plaques brengen het CD40 en/of CD40L tot expressie op hun celmembraan. Echter, de specifieke functie van het CD40(L) per celtipe in atherosclerosis is nog niet bekend. Daarom hebben we met dit proefschrift de specificiteit van CD40-CD40L interacties in verschillende celtypes onderzocht en het mechanisme van CD40 signalering ontrafelt. Dit proefschrift beschrijft dat zowel CD40L op bloedplaatjes als CD40 op leukocyten verantwoordelijk zijn voor het pro-atherogene effect van CD40-CD40L interacties.

In hoofdstuk 6 beschrijven we dat toediening van geactiveerde bloedplaatjes, die CD40L tot expressie brengen aanleiding geeft, tot versnelde atherogenese. Het plaatjes CD40L fungeert als een brug tussen het endotheel en de witte bloedcel en

bevordert hierdoor de influx van inflammatoire cellen in de plaque. Daartegenover staat dat indien we plaatjes injecteren die geen CD40L tot expressie brengen de versnelde atherogenese teniet gedaan wordt. In hoofdstuk 4 hebben we tevens kunnen aantonen dat CD40L deficiëntie de frequentie van aneurysma's beduidend verlaagt en gaat gepaard met een verlaagde influx en activatie van ontstekingscellen. Tevens is het reeds beschreven dat inhibitie van CD40L een inductie van TGF- β teweegbrengt. TGF- β is een belangrijk en anti-inflammatoir cytokine. Niettemin is de functie van dit cytokine bij immunoreacties van het aangeboren (innate) immuunsysteem nog niet bekend. In hoofdstuk 5 hebben we beschreven dat inhibitie van de TGF- β receptor in CD11c positieve cellen resulteert in een verstoorde T-cel homeostase. Dit gaf aanleiding tot een versnelde atherogenese en een verhoogde influx van ontstekingscellen in de plaques. Deze studie benadrukt het belang van de TGF- β receptor op CD11c positieve cellen in de regulatie van immunresponsen in atherosclerose.

In hoofdstuk 7 en 8 van dit proefschrift hebben we ons onderzoek toegespitst op de receptor van CD40L, namelijk CD40. Muizen, deficiënt in CD40, bieden bescherming tegen zowel neo-intima formatie als de ontwikkeling van atherosclerose. In beide modellen gaat de verminderde atherosclerose gepaard met de vorming van een stabiel plaque fenotype. CD40 beenmergtransplantaties brachten gelijkaardige resultaten met zich mee, wat het belang van leukocytair CD40 aantoont. Een vermindering in zowel macrofagen als T-cellen was aantoonbaar in de plaques en daarenboven induceert CD40 deficiëntie in macrofagen een polarisatie naar een anti-inflammatoir M2 fenotype. Het volgende doel van deze thesis was om de CD40 downstream pathways te onderzoeken. Dit onderzoek leidde tot een zeer belangrijke bevinding van deze thesis. We hebben namelijk aangetoond dat TRAF6

het belangrijkste signaaltransductie element is in de CD40 signaaltransductie cascade. Inhibitie van de TRAF6 bindingsplaats op CD40 blokkeert namelijk een deel van de ontstekingsprocessen zonder de andere functies van CD40-sigtaaltransductie teniet te doen.

Tot slot kunnen we concluderen dat de kennis verkregen in dit proefschrift een belangrijke bijdrage levert in de inzichten in de rol van het immuunsysteem, en van CD40-CD40L interacties in het bijzonder, in de pathogenese van atherosclerose. Deze nieuw verworven kennis kan bijdragen tot het ontwikkelen van meer doelgerichte therapeutische agentia tegen atherosclerose.