

# Een duidelijk geval van serendipiteit



**Katka Szilagyi** (Prešov, 1979) studeerde farmacie in haar geboorteland Slowakije. Na een Erasmus/Socrates uitwisseling bij de Vrije Universiteit, begon zij als onderzoeker in opleiding bij Sanquin Bloedvoorziening. In februari 2016 is zij gepromoveerd bij de VU op het proefschrift "Role of Inflammation in Development of Atherosclerosis". Zij werkt nu als post doc bij de afdeling Bloedcel Research van Sanquin.  
k.szilagyi@sanquin.nl  
linkedin.com/in/katka-szilagyi-30070351

**Roel Gazendam** (Amsterdam, 1983) studeerde geneeskunde aan de Vrije Universiteit Amsterdam. Hij werkte als promovendus bij de afdeling Bloedcel Research van Sanquin Research, op welk onderzoek hij in september 2016 hoopt te promoveren. Sinds januari is hij in opleiding tot kinderarts bij het Academisch Medisch Centrum.  
r.p.gazendam@amc.uva.nl  
www.linkedin.com/pub/roel-gazendam/48/12/211

Soms ben je op zoek naar iets en vind je iets heel anders. Maar alleen als je je ogen goed open houdt herken je daarvan de waarde. Dat overkwam Katka Szilagyi, promovenda op de afdeling Bloedcel Research. Zij was bezig met onderzoek naar de betrokkenheid van macrofagen bij de vorming van zogenaamde 'foam'cellen (schuimcellen) als voorstadium van atherosclerose, maar in de loop van haar onderzoek kwam ze op neutrofiële granulocyten terecht en deed toen een verrassende ontdekking.

Er waren aanwijzingen dat een bepaald kinase, een enzym dat een fosfaatgroep aan eiwitten zet, betrokken zou zijn bij de vorming van foamcellen, maar dat viel lastig te bewijzen. Er zijn namelijk geen specifieke remmers beschikbaar voor dit proteïne kinase C-delta, en het verlagen van de expressie van PKC $\delta$  in macrofagen lukte niet goed. Toen viel Szilagyi's oog op een recente publicatie van een groep onderzoekers uit Wenen die een patiënt beschreven met een genetisch defect in PKC $\delta$ . Deze patiënt leed aan een systemische autoimmuunziekte en ook aan veelvuldige infecties met bacteriën en schimmels. De onderzoekers hadden alleen de B-lymfocyten van deze patiënt onderzocht. Handelend vanuit het adagium van haar afdeling dat er geen beter onderzoeksmodel is dan cellen met een genetisch defect nam Szilagyi contact op met de Oostenrijkse collega's en regelde het toezenden van een bloedmonster van de patiënt. Uit dat bloed zuiverde zij monocytten en liet die uitrijpen tot macrofagen. Helaas bleek toen dat ook deze macrofagen gewoon foamcellen vormden, dus kon de hypothese dat PKC $\delta$  met dit proces iets te maken had worden verworpen.

## Microbe-doding door neutrofielen

Maar Szilagyi deed meer met dit bloed. Zij sprak af met Roel Gazendam, ook promovendus op haar afdeling, dat hij uit hetzelfde monster neutrofiële granulocyten zou isoleren om daarmee te onderzoeken of deze cellen op normale wijze bacteriën en schimmels doden. Het is namelijk bekend dat bepaalde proteïne kinases belangrijke functies vervullen in neutrofielen. Toen bleek dat de neutrofielen

van de patiënt een duidelijk defect vertoonden in het doden van micro-organismen, dus er was bij de patiënt niet alleen een defect in de functie van de B-cellen, maar ook een defect in de functie van de neutrofielen. Dat was heel onverwacht. Kennelijk had PKC $\delta$  dus iets te maken met het proces van microbe-doding door neutrofielen. Maar wat dan? Bekend is dat dit proces berust op enerzijds vorming van reactieve zuurstofproducten en anderzijds op het loslaten van eiwitafbrekende enzymen door de neutrofielen. Szilagyi en Gazendam hebben dat gemeten in de patiëntcellen, maar vonden daarin geen defect. Ook de aanhechting aan en opname van microben door de patiëntcellen was normaal. De proeven zijn herhaald met PKC $\delta$  deficiënte neutrofielen van twee andere patiënten met deze afwijking, met hetzelfde resultaat. Tot zover de stand van zaken. Weliswaar verklaren deze gegevens waarom dit soort patiënten ook lijdt aan frequent voorkomende infecties, maar wat precies de rol van PKC $\delta$  in het microbe-dodend proces van neutrofiële granulocyten is, blijft voorlopig een mysterie. Er is wel een vermoeden dat 'neutrophil extracellular trap' (NET) vorming hiermee te maken heeft, want dat proces was ook gestoord in de patiëntcellen, maar dit controversiële idee moet nog verder uitgezocht worden. NETs bestaan uit DNA-slierten die door neutrofielen worden losgelaten met daaraan gehecht histoneiwitten en eiwitafbrekende enzymen. Microben kunnen hieraan binden, maar of dit relevant is voor het microbe-dodend proces is nog geen uitgemaakte zaak.

Szilagyi K, Gazendam RP, van Hamme JL, Tool AT, van Houdt M, Vos WA, Verkuijlen P, Janssen H, Belot A, Juillard L, Förster-Waldl E, Boztug K, Kraal G, de Winther MP, Kuijpers TW, van den Berg TK. Impaired microbial killing by neutrophils from patients with protein kinase C delta deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(5):1404-7.e1-10

## Research