

CORONA ONDER DE LOEP (17)

Waar zijn we gebleven en waar gaan we naartoe?

In de vorige aflevering hebben we kennis gemaakt met een aantal 'gemene' stofjes. Hoe zat het ook weer? Na weefselbeschadiging komen uit de gescheurde celmembranen fosfolipiden vrij. Deze moleculen zijn onmiddellijk onderhevig aan de inwerking van een enzym (fosfolipase) dat uit de fosfolipiden arachidonzuur vrijmaakt. Uit dit vetzuur worden langs twee verschillende routes prostaglandines en leukotriënen gesynthetiseerd, stofjes die een belangrijke rol spelen bij ontstekingen.

Verder ging het over witte bloedcellen. Zij hebben grote betekenis bij de afweer tegen een groot aantal (schadelijke) lichaamsvreemde stoffen en partikels. Hun precieze functie en de wijze waarop zij de verdediging inzetten en uitvoeren, zullen onderwerp van deze en volgende afleveringen zijn. Dan komen we ook het een en ander te weten over het verschijnsel *antilichamen*. Waarschijnlijk wekt *dit* wapen in het bijzonder onze belangstelling. Want wat zou het prettig zijn een fikse hoeveelheid antilichamen tegen het vermaledijde SARS-Cov-2 in ons bloed te hebben! Dat is realiseerbaar als we met dit virus worden besmet. Maar dat willen we liever niet.

We beseffen dat er andere manieren zijn om over die antilichamen te beschikken: de arts zou ze desgewenst met een spuit in onze bloedbaan kunnen brengen. Verder zou in de toekomst de behandeling met een effectief vaccin uitkomst kunnen bieden. Want de injectievloeistof zal ons dan aanzetten tot eigen productie, hopen we.

Ik begin deze aflevering met de verklaring van enkele termen die we in het kader van de bespreking van het immuunsysteem in de komende paragrafen tegenkomen. Het betreft in eerste instantie de begrippen ontsteking, antigenen, antilichamen en allergenen.

Ontsteking

Ontsteking (in het Engels: *inflammation*¹) is *elke* vorm van weefselbeschadiging die ter plekke ingrijpende gebeurtenissen oproept op het niveau van bloedvaten en weefselcellen, en die vervolgens in andere delen in ons lichaam diverse moleculaire en cellulaire reacties uitlokt.

Een ontsteking is in eerste instantie bedoeld om dode cellen en ziekmakende organismen op te ruimen, om vervolgens de aangebrachte schade te repareren.

Misschien zijn er onder ons die denken dat er alléén van een ontsteking sprake is als er een *infectie* aan ten grondslag ligt. Die gedachte berust op een misverstand. Het betreft immers *elke* vorm van weefselbeschadiging die ons immuunsysteem prikkelt tot activiteit.

Ontstekingen kunnen zich voordoen:

1. t.g.v. fysieke weefselschade, bijvoorbeeld de (pijnlijke) uitingen van verbranding (zonnebrand) en verwondingen zonder dat er (nog) sprake is van infectie;
2. t.g.v. chemische weefselschade, bijvoorbeeld door huidcontact met sterke zuren, zoals zwavelzuur of de schade aan het maagdarmslijmvlies door aspirineachtige medicamenten;
3. t.g.v. bepaalde ziektebeelden, zoals reumatoïde artritis (meer in het algemeen: auto-immuunziekten), colitis ulcerosa, de ziekte van Crohn, jicht, psoriasis.²
4. t.g.v. een allergie.
5. t.g.v. infecties. In de pathologie neemt de schade die het lichaam oploopt door infecties met ziekmakende parasieten, schimmels, bacteriën en virussen (pathogenen) een belangrijke plaats in. We denken bijvoorbeeld aan blaasontsteking, longontsteking, hersenvliesontsteking, leverontsteking en ontstekingen t.g.v. huidinfecties. Mens en dier hebben hun hele leven met (dreigende) infecties te maken.

¹ In het Nederlands gebruikt men ook wel de term 'inflammatie'.

² Aangezien hier niet in eerste instantie gaat om infecties, spreekt men wel van een **steriele** ontsteking.



Op de foto zien we de handen van een patiënt die aan reuma (reumatoïde artritis) lijdt. Het zijn de gewrichten die hier in het bijzonder te lijden hebben van de immunologische afweer. De *chronische* ontstekingsprocessen die bij deze ziekte domineren veroorzaken na verloop van tijd misvormingen door aantasting van de gewrichten.

Aan de basis van het ontstekingsproces liggen de ontstekingsreacties. Zij worden doorgaans opgeroepen door stoffen (moleculen) die we *antigenen* noemen. Wat zijn dat precies voor dingen?

Antigenen

Een antigeen is een lichaamsvreemde stof die in staat is een reactie van het afweersysteem (immuunsysteem) te veroorzaken³. Naast het uitdagen van ons afweersysteem (het wordt als het ware wakker geschud) heeft een antigeen het vermogen om, na een reeks tussenstappen, bepaalde witte bloedcellen te activeren. Het gaat hier om plasmacellen.⁴ Dit celtype behoort tot de B-cellen (B-lymfocyten). Nadat ze geactiveerd zijn, produceren plasmacellen grote hoeveelheden *specifieke* antilichamen die daarna in de bloedstroom terechtkomen. Deze pakken vervolgens het kwade agens op effectieve wijze aan.

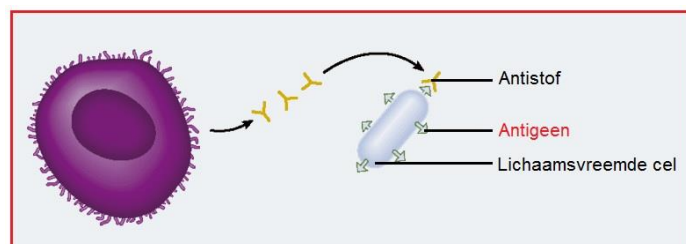
Tussen haakjes: synoniem voor antilichaam is antistof. Ik heb in de tekst gekozen voor het gebruik van de term antilichaam (Eng.: *antibody*).

Tot de immens grote groep van antigenen behoren ook *moleculen* die deel uitmaken van bijvoorbeeld celmembranen van pathogene micro-organismen of van virusdeeltjes. Antigenen hebben verschillende structuren, maar behoren vrijwel altijd tot de eiwitten, glycoproteïnen⁵ of suikers.

De tekening geeft kort en krachtig weer op welke wijze antigenen en antilichamen te werk gaan. Rechts op het plaatje zien we een lichaamsvreemde cel (bijv. een bacterie) die aan zijn oppervlak antigenen draagt (bijv. bepaalde eiwitten of suikers). In dit geval gaat het om een echt antigeen, omdat het in het weefsel een afweerreactie (een *immunologische respons*) oproept (het is immunogeen), geheel overeenkomstig de definitie. Via een reeks van reacties (niet getoond) wordt een plasmacel (links) aangezet tot de vorming van specifieke antilichamen (de gele 'stemvorkjes'), gericht tegen het antigeen.

Deze zoeken de antigene moleculen van de indringer op. De tekening toont de reactie antilichaam <-> antigeen: de moleculaire structuur van het antilichaam past precies op die van het antigeen, want dat is een voorwaarde voor effectiviteit. Als voldoende antigeenmoleculen door de antilichamen bezet zijn, is het vreemde lichaam gedoemd ten onder te gaan.

Op deze wijze gaat het afweersysteem ook te werk als het de invasie van virussen betreft.

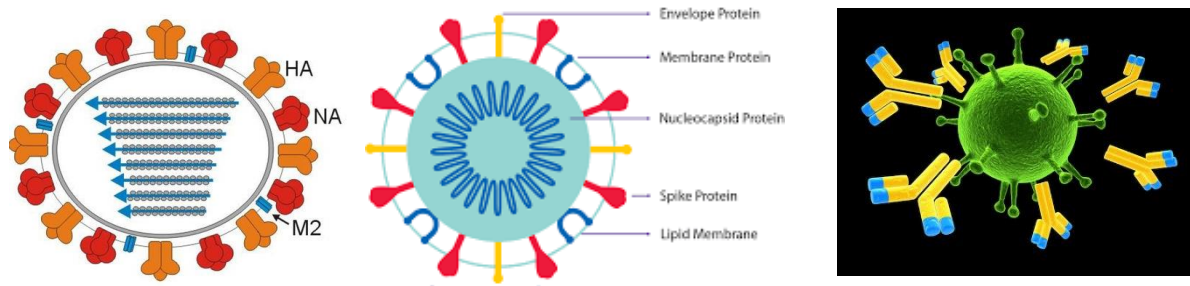


³ Elke stof die hiertoe in staat is noemen we 'immunogeen'.

⁴ We zullen over deze cellen aanstonds meer lezen.

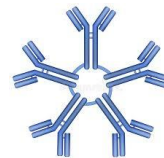
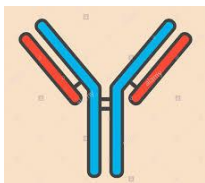
⁵ We herinneren ons de spikes (glycoproteïnen) van de envelopvirussen.

Onderstaande tekening toont een influenzavirus (links) en het SARS-Cov-2 virus (midden). Het influenzavirus A (weten we het nog?) heeft twee typen spikes, en wel in de vorm van de glycoproteïnen hemagglutinine (HA) en neuraminidase (NA) en SARS-Cov-2 draagt de uitsteeksels met de namen: spike proteïne S en envelop proteïne E. Deze spikes gedragen zich bij de mens als antigenen. Het plaatje rechts laat zien dat na besmetting het ontstekingsproces al behoorlijk op weg is: een aantal spikes is al door de geproduceerde antilichamen (uit plasmacellen) bezet. Het influenzavirus en het coronavirus valt in deze toestand ten prooi aan onze witte bloedcellen. En dat is wat we met z'n allen zouden willen!



Antilichamen

We dringen nu iets dieper de wereld van de antilichamen binnen. Zoals je al zag, worden ze 'op papier' afgebeeld als een soort van stenvork.

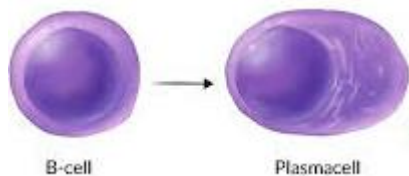


Het linker plaatje toont die karakteristieke vorm. Het geheel bestaat uit verschillende componenten die we niet verder zullen duiden. Het getoonde antilichaam (links) is een voorbeeld van een monomeer (het heeft de vorm van één stenvork). Het middelste plaatje laat twee monomeren zien die met 'de stelen' aan elkaar vastzitten: het is een dimeer. Er zijn ook antilichamen die bestaan uit een vijftal aan elkaar gekoppelde monomeren. We noemen zo'n structuur een pentameer.

Ons lichaam is in staat vijf verschillende groepen antilichamen aan te maken. Het zijn alle moleculen die behoren tot de zogenaamde **immunoglobulinen**. Alle immunoglobulinen behoren tot de eiwitten. Er zijn verschillende klassen. Dit is de onderverdeling:

- immunoglobuline G (IgG),
- immunoglobuline M (IgM),
- immunoglobuline A (IgA),
- immunoglobuline E (IgE)
- immunoglobuline D (IgD).

Voor het goede begrip: antilichamen, antistoffen en immunoglobulinen zijn synoniem.



Zoals al eerder gezegd worden alle antilichamen, en dus ook immunoglobulinen gevormd, door plasmacellen.⁶ Dat zijn dus B-cellen die tijdens het immunologische proces een bepaalde verandering hebben ondergaan zodat ze hun uiterst belangrijke taak kunnen uitvoeren: de productie van antilichamen. Plasmacellen zijn erop gebouwd onder omstandigheden grote hoeveelheden IgG, IgM, IgA, IgE of IgD in het bloed uit te kunnen storten.

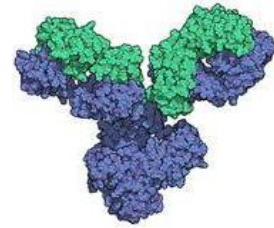
Ik geef je van elk van deze vijf immunoglobuline een aantal details. Die kennis is nodig om de immunologische reactie (de immunrespons) beter te kunnen begrijpen.

⁶ Men spreekt ook van 'gedifferentieerde B-cellen'

Immunoglobuline G

IgG komt in ons lichaam het meest voor. Ongeveer 65-70% van alle immunoglobulines wordt erdoor ingenomen. IgG is een monomeer. Het passeert tijdens de zwangerschap de placenta. Zo staat de aanstaande moeder wat van haar eigen IgG aan haar kind af. Hiervan heeft het na zijn geboorte profijt.

De afbeelding rechts stelt ruimtelijke structuur van IgG (een monomeer) voor.



Immunoglobuline A

IgA heeft de vorm van een dimeer. We vinden het in speeksel, in de huid, in zweet, in het slijmvlies van het darmkanaal. Het bijzondere is dat dit immunoglobuline in de moedermelk verschijnt. Tijdens de lactatie krijgt de baby het toegediend. De IgA's vallen micro-organismen aan die zich in de genoemde zones nestelen.

immunoglobuline M

Van IgM bestaan twee vormen, een monomeer en een pentameer. We zullen nog zien in welke hoeveelheden dit immunoglobuline tijdens de blootstelling aan een antigeen (virus, bacterie) wordt aangemaakt.

immunoglobuline D

Is een monomeer. Ik zal het niet nader toelichten.

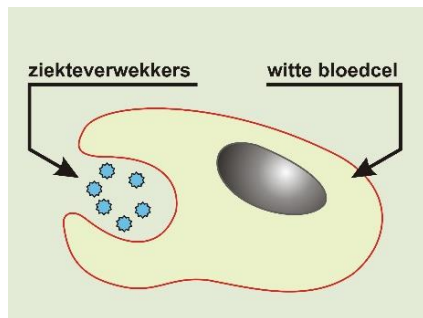
immunoglobuline E

Van IgE hebben we maar een kleine hoeveelheid in ons plasma. Dit immunoglobuline komt met name voor in het slijmvlies van de luchtwegen. Maar het is ook aanwezig in het darmkanaal en de urinewegen. Het speelt een belangrijke rol bij *allergische reacties*.

Dit onderwerp wordt verderop behandeld. Maar eerst nog het verschijnsel fagocytose, omdat we dit begrip bij het verklaren van allergieën moeten kennen.

Fagocytose

Een **fagocyt** is een type witte bloedcel die vreemde cellen of celfragmenten opruimt door middel van *fagocytose* (omsluiting).



Als een of andere indringer het lichaam is binnengekomen, stuit het allereerst op witte bloedcellen die het vermogen hebben fagocytose te bewerkstelligen: de fagocyten.

Deze vorm van afweer richt zich niet speciaal tegen één specifieke ziekteverwekker, maar tegen allerlei pathogene organismen en stoffen die lichaamsvreemd zijn (pollen, huidschilfers, huismijten etc.).

De groep van de fagocyten omvat cellen als neutrofielen, monocytten, macrofagen en dendritische cellen (afl. 16).

Het plaatje laat zien wat er grofweg gebeurt als een pathogeen arriveert. De cel slokt de deeltjes met enige gretigheid op.

Mestcellen en allergieën

In de vorige aflevering noemde ik al de mestcellen. Ook zij eisen hun plaats op in het verdedigingsmechanisme tegen vreemde indringers. Maar soms vervullen ze een zeer dubieuze rol. Dan richten ze bij hun actie alleen maar schade aan en hebben ze lak aan het welbevinden van het individu waarvan ze deel uitmaken. Mestcellen spelen namelijk een beslissende rol bij het oproepen van allergische reacties.

Het kenmerk van de allergische reactie is de interactie tussen zogenaamde **allergenen** en 'hun' antilichamen. Allergenen zijn de aanstichters. Het zijn stoffen (lees: antigenen) waartegen een persoon in de loop van tijd antilichamen heeft gevormd.

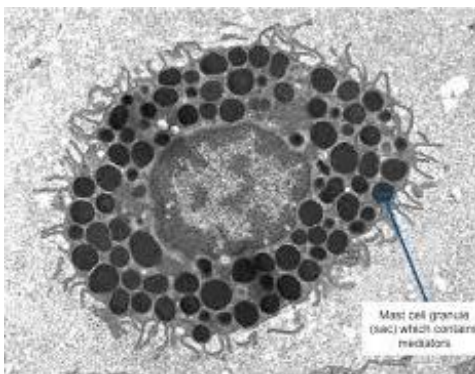
Bij blootstelling aan allergeen kunnen allergische reacties (overgevoelighedsreacties) optreden die soms heftige beelden oproepen. Mogelijk wil je weten hoe dat in zijn werk gaat. Ik zal me bij de bespreking in hoofdzaak beperken tot de gebeurtenissen in de luchtwegen.

We kennen wellicht mensen die allergisch voor 'iets' zijn en bij inademing van het bewuste allergeen de karakteristieke luchtwegverschijnselen vertonen, zoals niezen, verstopte neus en vaak ook benauwdheid. Ook jeukende ogen horen bij dit symptomencomplex. Hooikoorts is het ultieme voorbeeld. Maar er zijn ook legio mensen die deze verschijnselen vertonen na blootstelling aan bepaalde dieren (cavia's, katten, honden). We houden het even bij pollen.

Als een persoon hooikoorts ondervindt van een bepaald soort stuifmeelkorrels, dan zijn er in het verleden momenten geweest waarop hij weliswaar de pollen inademde, maar daar (nog) geen *merkbare* reactie op vertoonde. Maar die eerste keer, dus bij de *eerste blootstelling*, gebeurde er aan de slijmvliezen wel degelijk *iets*. Ditzelfde 'iets' deed zich ook voor na de tweede, derde en vierde blootstelling. De persoon had daar mogelijk nog geen flauwe notie van. Maar intussen legde zijn lichaam onopgemerkt de basis voor de latere uitingen van een allergische aandoening. We concluderen dat de mens *in de loop van tijd* een allergie voor een stofje opbouwt. Tijdens die periode wordt de persoon *gesensibiliseerd* voor het betreffende allergeen. Zo noemen we dat.

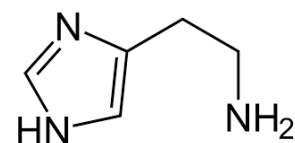
Waarschijnlijk willen we het antwoord op de vraag hebben wat dit 'iets' dan wel is! Dit 'iets' heeft alles te maken met fagocytose en mestcellen.⁷ Het gaat zo.

Bij het contact van het allergeen (stuifmeelkorrel) op het slijmvlies van de luchtweg komen de fagocyten in actie. Zij zijn er als de kippen bij om het vreemde lichaam tot zich te nemen. Hierop volgt een *keten van cellulaire reacties* (deze laten we nog even onbesproken) die eindigt bij de activatie van de plasmacellen die de juiste antilichamen aanmaken. Deze antilichamen behoren in dit geval tot de **immunoglobulinen E**. In de pathologie spreekt men van 'type-1 overgevoeligheidsreacties'.



De gevormde IgE's hechten zich vervolgens aan de buitenkant van mestcellen. Daar bevinden zich namelijk receptoren waarop deze IgE's precies passen. Die interactie luidt het ontstekingsproces in. Want wat gebeurt er? Op deze zwart-witfoto is een mestcel afgebeeld. De korrels (granulae) die we zien zijn blaasjes gevuld met o.a. histamine. Bij de reactie allergeen <> antilichaam bewegen deze blaasjes zich naar de celmembraan. Na versmelting geven ze de inhoud af aan de omgeving: de mestcellen degranuleren. Hierbij, komt de opgeslagen histamine vrij.

Als het onze luchtwegen en ogen betreft kunnen histamine-moleculen (rechts getekend), na interactie met hun receptor⁸, de oorzaak zijn van neusverstopping, niesbuien, benauwdheid (astma) en jeukende ogen. Dit symptomencomplex zien we in wisselende mate bij patiënten met hooikoorts (pollen) of bij mensen die andersoortige allergenen inademen.

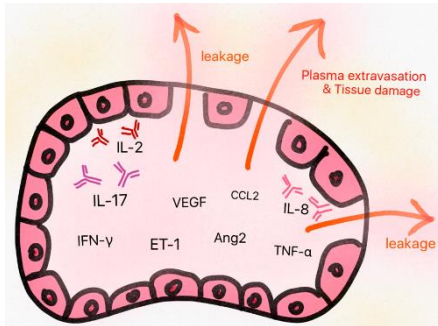


histamine

Een belangrijk deel van de klachten kan worden verklaard door de processen die zich op cellulair niveau afspelen. Hierboven is al aangegeven dat niet alleen histamine vrijkomt, ook ontstaan tijdens dit ontstekingsproces (want dat is het dus) andere stofjes, zoals prostaglandines en leukotriënen (afl. 16), om er maar een paar te noemen.

⁷ Uiteraard heeft niet iedereen last van hooikoorts of van de huidschilfers van dieren om ons heen. Gelukkig maar. We moeten het zó zien: bij degenen die een allergie tegen een stof ontwikkelen komt, na een aantal blootstellingen, het proces dat zich afspeelt tussen fagocytose en de vorming van antilichamen op gang; bij mensen die de allergie niet hebben, gebeurt dat niet; hier spelen genetische factoren een rol. Er zijn nu eenmaal mensen met, wat genoemd wordt, een allergische constitutie.

⁸ Dat is de *histamine-receptor*



Dit mengsel van stoffjes veroorzaakt ruimtes ('gaps') tussen de cellen die deel uitmaken van de wand van de bloedvaten. Het gevolg is dat onder invloed van de bloeddruk plasma uit de bloedbaan naar buiten treedt en in het omliggende weefsel terecht komt. Er ontstaat daardoor rondom het bloedvat vochtophoping (oedeem).

De tekening toont een bloedvat op doorsnede en het lekken (*leakage*) van plasma ten gevolge van al de hier vermelde stoffjes, die wij overigens even laten voor wat ze zijn.

Ook treedt onder invloed van de ontstekingsstoffen *bloedvatverwijding* op, zodat de bloeddruk kan dalen. Door de wijdere bloedvatjes in het neusslijmvlies (toegenomen doorbloeding) wordt er méér neusvocht geproduceerd.

Er komt nog een belangrijk aspect bij: de stof histamine doet het *gladde spierweefsel* van de bronchiën samentrekken. Het gevolg is benauwdheid (astma bronchiale) die ernstige vormen kan aannemen.⁹ Bij een hevige allergische aanval van dit type kan levensbedreigende benauwdheid optreden. Tegelijkertijd kan door extreme vaatverwijding de bloeddruk fors dalen. De patiënt kan door dit alles in shock geraken. Men spreekt van een *anafylactische shock*. Direct medisch ingrijpen is hierbij vereist.

Maar het zijn niet alleen de slijmvliesen. Ook kunnen allergieën zich uiten in allergische *huidreacties*. Allerlei stoffen kunnen hier in het geding zijn. Zo kunnen mensen allergisch zijn voor bepaalde geneesmiddelen (bijv. penicillinen, aspirine) of voedingsstoffen. Op de foto zien we de huid van een persoon met netelroos (*urticaria*). Ook de galbulten ten gevolge van een (niet-giftige) muggenbeet zijn het gevolg van een allergische reactie.¹⁰



Bovendien kunnen uitingen van allergieën zich in het darmkanaal voordoen. Zo zijn er mensen met een allergie voor gluten of noten.¹¹

Men spreekt ook wel van voedselintolerantie. Het gaat hierbij om de *eiwitten* die deel uitmaken van deze voedingsmiddelen. Ze roepen bij sommige mensen ter plekke allergische reacties op door te reageren met de gevormde antilichamen.

Om allergieën van type-1-overgevoeligheid (bijv. hooikoorts, urticaria, muggenbeet) enigszins te kunnen bedwingen zijn (alweer lang geleden) geneesmiddelen ontwikkeld met de naam 'antihistaminica'. Deze farmaca blokkeren (als *antagonisten*) de histamine-receptoren, zodat het vrijgekomen histamine in principe niet langer zijn werking kan uitoefenen. De werkzaamheid van deze preparaten valt in de praktijk echter nogal tegen, omdat histamine nooit alléén het ongerief veroorzaakt. Een bekend middel dat een antihistaminicum bevat is Azaron®.

In de vorige aflevering liet ik zien hoe de zogenaamde corticosteroïden (bijv. prednison) aangrijpen op het ontstekingsproces. Aangezien we bij de uiting van allergieën te maken hebben met ontstekingsprocessen vinden deze middelen ook toepassingen bij overgevoeligheidsreacties. Ook bij astma (door welke oorzaak dan ook) speelt zich het ontstekingsproces af. Patiënten met deze kwaal worden dan ook vaak behandeld met corticosteroïden die door inhalatie worden toegediend (afl. 2). De volgende keer bespreek ik het passieve afweersysteem. De vermorzeling van het **coronavirus** door noeste arbeid van onze witte bloedcellen komt steeds dichterbij. 😊

Arijan Porsius
10 september 2020

⁹ In aflevering 2 gaat het onder meer over astma.

¹⁰ Er zijn ook insecten die bij het steken gif inbrengen. Dit kan leiden tot veel ernstigere reacties.

¹¹ Glutenallergie wordt ook *coeliakie* genoemd.