







CORONA ONDER DE LOEP (18)

In de vorige aflevering werden de begrippen antigeen, antilichaam, ontsteking en fagocytose besproken, mede in het licht van de behandeling van het verschijnsel 'allergie'. We weten nu ongeveer wat er op het niveau van bloedvaten en lichaamswefsels gebeurt als zich een overgevoeligheidsreactie van het type 1 voordoet. Ook zijn we op de hoogte van de prominente rol van de mestcel in dit gebeuren.

In de aflevering 15 zijn we begonnen met de bespreking van de drie belangrijkste systemen die deel uitmaken van de afweer tegen schadelijke stoffen. We maakten onderscheid in de uitwendige afweer (gebaseerd op passieve barrières) en de inwendige afweer. Dit laatste verdedigingsmechanisme kent twee afweersystemen: het *aangeboren* (aspecifiek) en het *verworven* (specifiek).

In deze aflevering gaat het voornamelijk over het aangeboren afweersysteem. Het werd ons bij de geboorte door onze ouders aangereikt: een zinvoller geboortecadeautje kon ons niet worden gegeven. Dat zal weldra blijken.

Nog weer even het overzicht.

Afweerlandies				
actief binnen 0 tot 12 uur		actief binnen 1 tot 7 dagen		
1 ^{de} afweerlandie	2 ^{de} afweerlandie	3 ^{de} afweerlandie		
uitwendig	inwendig			
passieve barrières	aangeboren afweersysteem	verworven afweersysteem		
<div style="display: flex; align-items: center;">  <div style="margin-left: 10px;"> <p>dwars- doorsnede van de huid</p> </div> </div> <p>slijmvliezen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • luchtwegen • spijsverteringskanaal • urinewegen en vagina <p>uitscheidingsproducten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • speeksel • talg • tranen • transpiratie • urine • maagzuur. <p>neushaar trilharen in luchtwegen</p>	<p>valt meerdere typen ziekteverwekkers aan</p> <p>afweer blijft gelijk na herhaalde infectie</p> <p>fagocytose:</p> <ul style="list-style-type: none"> • macrofagen • mestcellen • granulocyten • natural killer cellen • dendritische cellen <div style="text-align: center;">  <p>dendritische cel</p> </div> <p>antimicrobiële eiwitten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • complementeiwitten • interferonen <p>koorts</p>	<p>valt één type ziekteverwekker aan</p> <p>afweer neemt toe na herhaalde infectie</p>		
		<p>cellulaire afweer</p> <ul style="list-style-type: none"> • T-cellen (geactiveerd/killer) • T-geheugencellen <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>geactiveerde T-cel</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>natural killer cel (NK-cel)</p> </div> </div>	<p>humorale afweer</p> <ul style="list-style-type: none"> • B-cellen • antistoffen • B-geheugencellen <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>B-cel</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>antistoffen</p> </div> </div>	

Lastige termen en begrippen

In de tekst die je hierna over de immunologische processen gaat lezen, zul je een aantal nieuwe (wetenschappelijke) termen tegenkomen. Ik kan aan het gebruik van die woorden en begrippen niet ontkomen. Het is te hopen dat ze je niet zodanig afschrikken, dat je het na één alinea al voor gezien houdt. Dat zou te betreuren zijn.

Ter geruststelling maak ik een vergelijking met de voetbalwedstrijd Oranje tegen Polen die 'wij' een drietal weken geleden met 1-0 hebben gewonnen. Miljoenen tv-kijkers hebben de beelden gevolgd. Tijdens het 90 minuten durende duel zag men hoe het spel verliep. Saaie periodes werden afgewisseld met spannende momenten. Tijdens en na de wedstrijd volgden in huiselijke kring ongetwijfeld de commentaren. Ik durf te wedden dat nog geen 5% van kijkend Nederland na afloop ook maar één naam van die Poolse schutters kon ophoesten! Was jij het die uit het blote hoofd

meldde dat de rechtersvleugelspeler van Polen, Bartosz Bereszynski, en de centrale verdediger, Sebastian Walukiewicz, de uitblinkers waren? Trouwens, kon je tijdens het spel met de vinger op het scherm de Oranjespelers Hateboer en De Roon feilloos aanwijzen? Wist je eigenlijk wel dat de Nederlander Aké in het veld stond? Mogelijk niet. Toch bleef je kijken, omdat je nu eenmaal een voetbalwedstrijd van het Nederlands Elftal niet wil missen

Het verhaal over het immuunsysteem zou je op twee manieren kunnen blijven volgen:

1. Je oefent op de details; je wilt zo goed mogelijk het betoog volgen en hiervoor vind je het belangrijk die lastige namen min of meer in je geheugen te hebben;
2. Je volgt de tekst, zonder je al te zeer druk te maken over al die namen; je verwacht ondanks die 'handicap' een goed beeld te krijgen van hoe wonderlijk ons afweersysteem in elkaar zit.

De keuze is geheel aan de lezer.

Het aangeboren versus verworven immuunsysteem

Het aangeboren immuunsysteem vormt de eerste lijn in de inwendige verdediging tegen (pathogene) indringers.

Bij een ophanden zijnde invasie van vreemde deeltjes, ligt het wapentuig al klaar om in actie te komen. Dit deel van het immuunsysteem is in staat om op eigen kracht pathogenen te overmeesteren. Maar soms lukt dat slechts ten dele. In dat geval kan het de infectie net zolang onder controle houden, totdat het *verworven* immuunsysteem voldoende power heeft opgebouwd om de belagers definitief de nekslag toe te dienen.



Je hebt het al gemerkt: het aangeboren afweersysteem werkt *onmiddellijk*, het verworven afweersysteem heeft wat tijd nodig om op gang te komen. De oorzaak hiervan is gemakkelijk te verklaren: het verworven systeem moet eerst door het aangeboren systeem worden geactiveerd alvorens het tot actie kan overgaan. Dit kost een paar dagen.

Hieruit volgt dat het *verworven* immuunsysteem niet (optimaal) kan functioneren in afwezigheid van een adequaat werkend aangeboren immuunsysteem. De twee onderdelen (aangeboren <> verworven) staan dus niet los van elkaar. Integendeel, ze werken nauw samen.

We wisten het al: bij deze immunologische processen spelen witte bloedcellen (de leukocyten) een hoofdrol.

Het *verworven* immuunsysteem wordt door de **lymfocyten** gedomineerd. Het is hun domein.

We onderscheiden twee typen lymfocyten:

- B-lymfocyten (B-cellen) en de
- T-lymfocyten (T-cellen).



Lymfocyt

Bij de bespreking van het aangeboren afweersysteem, zullen ze terloops worden genoemd, en wel op de momenten dat het aangeboren immuunsysteem deze lymfocyten aanzetten tot deelname aan de te voeren strijd tegen oprukkende pathogenen.



Het aangeboren immuunsysteem

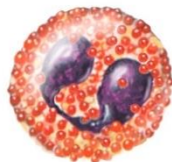
Het aangeboren immuunsysteem wordt gevormd door deze witte bloedcellen:

- de monocyten, macrofagen en dendritische cellen
- de granulocyten¹, waartoe behoren: de neutro's, de eo's en de baso's
- de mestcellen
- de *natural killer* cellen

Misschien toch wel interessant om ze weer even in beeld te krijgen. Ze circuleren in ons bloed en houden zich op in de weefsels. Als zij het erbij laten zitten, komen wij in grote problemen.



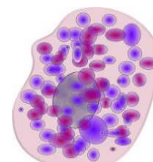
neutrofiële
(neutro)



eosinofiele
(eo)



basofiele
(baso)



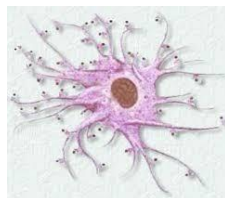
mestcel



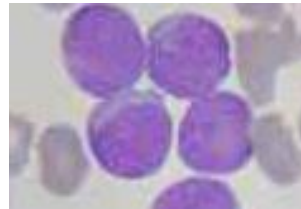
macrofaag



monocyt



dendritische cel



natural killing cellen (paars)

Het is goed om ons te realiseren dat deze cellen voortdurend bezig zijn met de controle op de aanwezigheid van deeltjes die door hen als 'vreemd' worden ervaren. Zij hebben immers de belangrijke taak ons te behoeden voor infecties door virussen, bacteriën, parasieten, wormen en schimmels.

De vraag zou op dit moment bij je kunnen opkomen hoe het mogelijk is dat deze witte bloedcellen in staat zijn 'vreemd' te herkennen? Kunnen ze dus onderscheid maken tussen wat vreemd is ('niet-eigen') en wat bij de betreffende persoon behoort ('eigen')?

We voelen onmiddellijk aan dat het wel erg zuur zou zijn als de witte bloedcellen zich vergissen in wat 'eigen' en 'niet-eigen' is. Ze worden geacht een gevaarlijk micro-organisme onschadelijk te maken, maar van onze gezonde niercellen of longblaasjes of slijmvliezen dienen ze af te blijven! Ik zal een poging doen dit uit te leggen.

De herkenning



Ik roep even het beeld op van een visarend hoog in de lucht, op zoek naar een prooi. Hij speurt met zijn scherpe blik het landschap af dat beneden aan hem voorbijgaat. Hij ontwaart diverse patronen: die van zandgronden, heidevelden, weilanden, parken en bossen. Maar een weilandje met een veldmuis of een zandgroeve met een konijnenjong of een park met houtduiven? De visarend laat ze voor wat ze zijn. Hij herkent deze patronen *niet* als jachtgebied. Dat verandert radicaal op het moment dat hij water in zicht krijgt.

Het *patroon* van een rivieren- of merengebied of dat van de zee kust genereert bij deze roofvogel het signaal om met grote oplettenheid naar een maaltijd te speuren.

¹ Granulocyten hebben een gekorrelde structuur, vandaar de naamgeving (granulae = korrels)

Iets dergelijks is er aan de hand met de witte bloedcellen die deel uitmaken van het aangeboren immuunsysteem. Zij hangen niet boven ons hoofd, maar gaan schuil in de weefsels of stromen spiedend rond als bestanddelen van het bloed. Net als de visarend, herkennen zij bepaalde patronen die hen prikkelen tot de actie.

Die patronen treffen ze aan op pathogenen, dus op bacteriën, virussen en parasieten. Soortgelijke oriëntatiepunten komen *niet* voor op lichaamseigen cellen. Zouden ze namelijk ook daar te herkennen zijn, dan zouden de neutro's, mono's, macrofagen etc. het eigen weefsel te lijf gaan en dat is natuurlijk niet de bedoeling. Het moeten dus structuren zijn die *uitsluitend* voorkomen bij indringers die kwaad in de zin hebben. In feite worden die patronen gevormd door moleculen die op een bepaalde manier gerangschikt zijn. Voor de witte bloedcellen van het aspecifieke afweersysteem werken ze als een rode lap op een stier. Hun ontmoeting vormt het begin van een immunologische reactie, die uitmondt in een heus ontstekingsproces.

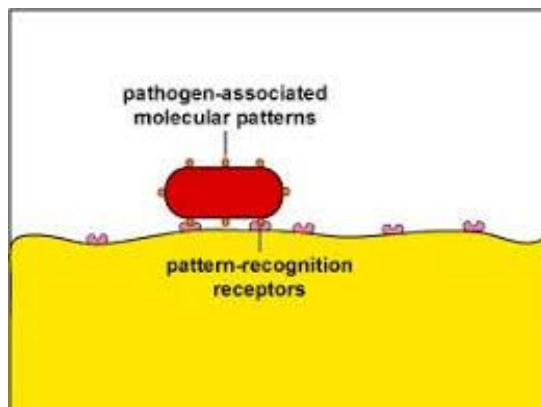
Maar, hebben die witte bloedcellen dan ogen om te zien? Het antwoord is nee, géén ogen.

PAMP's

We kunnen met zekerheid beweren dat de witte bloedcellen van het aangeboren immuunsysteem diverse moleculaire patronen herkennen die aanwezig zijn op de buitenkant van een zeer groot aantal vreemde organismen. Die patronen noemen de biologen *pathogen-associated molecular patterns* of PAMP's. Door de herkenning van PAMP's maakt het aangeboren immuunsysteem onderscheid tussen 'eigen' en 'niet-eigen'.

Om de herkenning van 'niet-eigen' te laten uitmonden in een daadwerkelijke samensmelting, zijn de witte bloedcellen zelf (monocyt, macrofaag, granulocyt, etc.) uitgerust met bepaalde receptoren. Deze moeten passen op de PAMP's van het vreemde deeltje.

De receptoren waarmee witte bloedcellen de speciale patronen (PAMP's) van indringers herkennen, worden aangeduid met de toepasselijke term: *pattern recognition receptors* (PRR's). Het zijn dus de PRR's die onderscheid kunnen maken tussen 'eigen' (er is geen fit) en *niet-eigen* structuren (er is een fit).



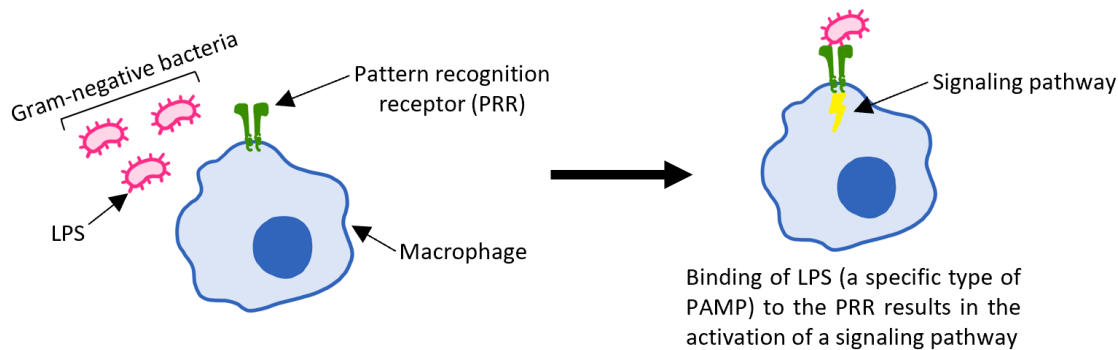
De afbeelding toont een simpele weergave van het mechanisme dat ten grondslag ligt aan de herkenning van een vreemd organisme (of virus) door een witte bloedcel die deel uitmaakt van het aspecifieke, aangeboren afweersysteem. Laten we veronderstellen dat een macrofaag een bacterie nadert. We zien (in geel) een deel van de macrofaag. Zijn membraan is bezaaid met PRR's. De buitenkant van de bacterie (oranje) bezit kennelijk het juiste moleculaire patroon (PAMP), want het wordt door de macrofaag herkend en als vreemd aangemerkt. Er vindt een interactie plaats tussen de PRR's en de PAMP's. De macrofaag staat op het punt de bacterie tot zich te nemen.

Aspecificiteit

Een grote groep van verschillende bacteriën wordt door onze witte bloedcellen als vreemd herkend door het enkele feit dat hun membranen lipopolysacchariden (LPS's) bevatten. Dit zijn vetachtige verbindingen, gekoppeld aan suikers. Zo'n LPS gedraagt zich dus steeds als herkenningspunt voor de witte bloedcellen van het aangeboren afweersysteem. Dat wil zeggen dat macrofagen, neutro's, dendritische cellen etc. in principe elke bacterie uit die (grote) groep micro-organismen zal aanvallen als hij ermee in aanraking komt. Van specificiteit is dus geen sprake. Het gaat dus niet om één specifieke vertegenwoordiger (bijv. de cholera bacterie), maar om een groot aantal bacteriën. Hiermee is het aspecifieke karakter van dit deel van inwendige aangeboren afweersysteem

toegelicht. Daarentegen opereert het verworven immuunsysteem volgens een *zeer specifieke* aanvalsstrategie. Ik zal je in de volgende aflevering hierover informeren 😊

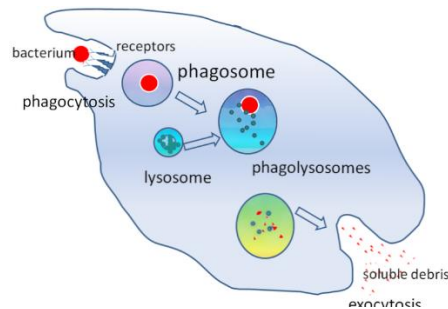
In onderstaand afbeelding is schematisch weergegeven wat er zich afspeelt als deze bacteriën (de roze figuurtjes) in ons lichaamsweefsel zijn binnengedrongen en vervolgens door een macrofaag worden benaderd. De macrofaag, die de juiste receptor (PRR) bevat, herkent de bacterie op grond van het moleculaire patroon (PAMP) dat voor hem opdoemt. In dit voorbeeld zijn de lipopolysacchariden (LPS's) van de Gram-negatieve bacterie de herkenningspunten.² De macrofaag bindt nu aan de bacterie. Deze aanhechting genereert vervolgens een signaal dat weer leidt tot een keten van intercellulaire gebeurtenissen: het proces van fagocytose wordt in gang gezet.



Nogmaals fagocytose

Bij wijze van herinnering: Een **fagocyt** is een type witte bloedcel die vreemde cellen of fragmenten ervan opruimt door middel van fagocytose (omsluiting).

Ik zal uit de doeken doen wat er zoals gebeurt. De afbeelding laat globaal de gang van zaken zien.



Na binding van de bacterie aan de buitenmembraan van deze fagocyt (bijv. een macrofaag) wordt het micro-organisme geheel omsloten door de celmembraan. Er vormt zich op die manier een blaasje dat we een endosoom zouden kunnen noemen. We zagen eerder dat een virusdeeltje na penetratie in een endosoom terechtkomt. In het geval van fagocytose wordt zo'n endosoom met de term 'fagosoom' aangeduid.

Na de vorming van het fagosoom komen er processen op gang die het gevangen micro-organisme afbreken. Hoe dat gaat?

In het cytoplasma van de fagocyten bevinden zich kleine blaasjes, de lysosomen (zie het plaatje). Deze partikels bevatten een aantal enzymen. Na de vorming van de fagosoom fuseren lysosomen met de fagosoom. We noemen het blaasje in deze vorm een fagolysosoom. Eenmaal binnen geven ze in aanwezigheid van de gevangen bacterie hun enzymen af. Daarnaast wordt het milieu daar ook zuurder gemaakt. Het lijkt wel of een soort maagsap is ontstaan. De ingebrachte enzymen zijn wonderwel in staat de opgesloten bacterie af te breken. Er blijven bij dit afbraakproces toch nog heel wat moleculen intact, waaronder nog heel wat bacteriële eiwitfragmenten die als antigeen kunnen dienen. Het belang van deze antigene moleculen zullen we in de volgende aflevering te weten komen. Ten slotte wordt na het verteringsproces de inhoud naar buiten gewerkt.

De destructie van de vreemde indringers door één witte bloedcel kan niet onbeperkt doorgaan. Zo kan een mestcel tijdens een ontsteking ongeveer 20 en de (grotere) macrofaag wel 100 bacteriën verorberen. Daarna gaan deze cellen te gronde. Dode witte bloedcellen, dode weefselcellen, de

² In het bacterierijk onderscheiden we twee grote groepen micro-organismen: de Gram-negatieve bacteriën en de Gram-positieve bacteriën. Het onderscheid laten we even voor wat het is.

restanten van de bacterieafbraak + een kleine hoeveelheid plasma vormen tezamen het groengele pus die een etterende wond laat zien. 😊

Ontstekingsstofjes

Stel je even voor dat je jezelf in de vingers snijdt met een vervuild mes. Hiermee doorboorde je de opperhuid en de huidcellen daaronder. De gevolgen zijn: de wond gaat bloeden en bacteriën nestelen zich in het weefsel. Onmiddellijk komt het aangeboren afweersysteem in actie.

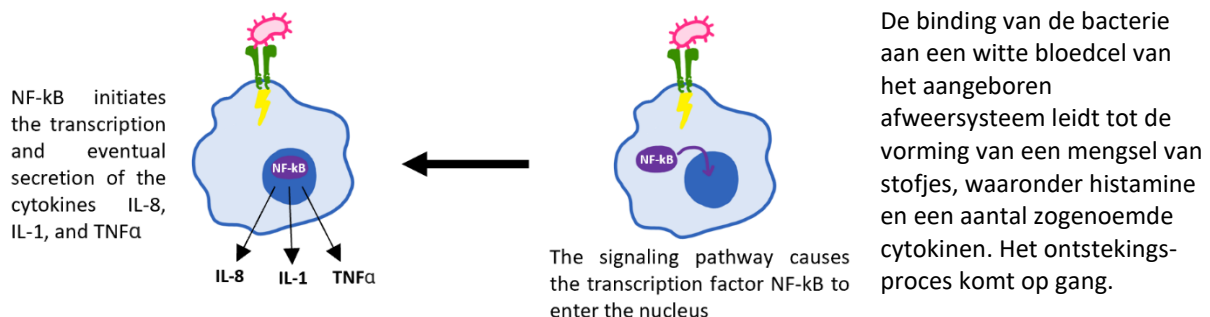
Stel dat er onder de opperhuid een macrofaag ligt. Dit staat te gebeuren:

1. De beschadiging van de cellen van de huid en van de bloedvaten leidt tot de vorming van prostaglandines + leukotriënen (besproken in afl. 16);
2. De macrofaag hecht zich aan de ingebrachte bacteriën en de fagocytose neemt een aanvang. Na het afbraakproces in de fagolysomen worden brokstukjes van de bacterie aan het cytoplasma afgegeven.

Maar er gebeurt meer. Na de fagocytose komen belangrijke stoffen uit de witte bloedcellen vrij: **histamine** (afgegeven door de geactiveerde mestcellen ter plekke) én de zogenaamde **cytokinen** (uit verschillende witte bloedcellen). Waar komen die cytokinen nu weer vandaan? Kijk even naar onderstaande afbeelding en lees van rechts naar links.

Houd vol, haak nu niet af!

Wel, na de binding van de bacterie wordt in de witte bloedcel een keten van reacties in gang gezet (*signaling pathway*) die eindigt in de vorming van een *transcriptiefactor* met de naam **NF-kB**. Deze stof dringt de celkern binnen en zet het DNA van de witte bloedcel aan tot de vorming van diverse cytokinen. Deze moleculen zijn op het plaatje aangegeven met **IL-8** (= interleukine-8), **IL-1** (= interleukine-1) en **TNF α** (= tumornecrosefactor- α).



Bij beschouwingen over de verschijnselen die zich bij in het ziekenhuis opgenomen patiënten met covid-19 voordoen, heb je misschien wel gelezen over de **cytokinenstorm** die de patiënten parten kan spelen. Dit is een potentieel fatale reactie van het lichaam op de invasie van het **coronavirus**: in korte tijd worden overmatig (*overdreven*) veel cytokinen afgescheiden en aan het bloed afgegeven. Het gevolg is veelal schade aan organen en niet zelden overlijden.

In de volgende aflevering zal ik de route beschrijven die, mede dankzij deze cytokinen, leidt tot het in werking zetten van het verworven immuunsysteem.

Over niet al te lange tijd zal de loep ter hand worden genomen voor de bestudering van het afweermecanisme als het in het geweer komt tegen het coronavirus! Mij dunkt, je wacht daar al geruime tijd op 🚫

Arijan Porsius
23 september 2020