

CORONA ONDER DE LOEP (19)

Hoe was het ook weer?

Als we het hebben over de witte bloedcellen van het aangeboren of aspecifieke immuunsysteem dan gaat het dus over de neutrofiële granulocyten (neutro's), de eosinofiele granulocyten (eo's), de basofiele granulocyten (baso's), de monocyt, de macrofagen, de dendritische cellen en de mestcellen. Er zijn ook nog *natural killer* cellen die een aparte categorie vormen.

De witte bloedcellen die de hoofdrol spelen in het verworven of specifieke immuunsysteem behoren tot de **lymfocyten**. Het zijn de T-cellen (T-lymfocyten) en de B-cellen (B-lymfocyten) die dáár de lakens uitdelen.

Deze twee systemen werken nauw samen. Dit is mogelijk omdat ze onderling kunnen communiceren. Hoe dat precies gaat, komen we te weten.

In deze aflevering maak ik een begin met de uitwerking van een enkele details (🤪) die je doen inzien hoe uiterst vernuftig ons afweersysteem opereert. Als je verdedigingsmechanisme intact is, is de kans groot dat je covid-19 overleeft. Maar dan moet het niet te lui zijn en beslist ook niet op hol slaan!

Van de witte bloedcellen die tot het aangeboren afweersysteem behoren, bevinden zich de granulocyten (neo's, eo's en baso's) onder normale omstandigheden in grote aantallen in het bloed. Ze bewegen zich dus voort met het bloed in ons vaatstelsel en bereiken zodoende alle doorbloede weefsels.

Een deel van deze cellen verlaat ijlings de bloedbaan als zich op een bepaalde plaats een besmetting met micro-organismen heeft voorgedaan.

Aangezien ik vermoed dat je je waarschijnlijk zal afvragen langs welke weg die witte bloedcellen deze boodschap ("Help! Kom snel!") ontvangen, ga ik proberen je dat uit te leggen.

Legers rukken op

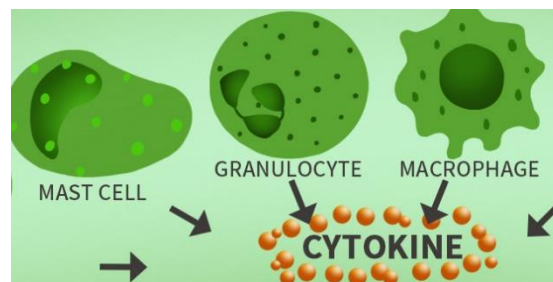
Van alle typen witte bloedcellen vormen de *macrofagen*, de *mestcellen* en de *dendritische cellen* de voorste verdedigingslinie. Zij stellen zich van nature in de buitenste weefsels op, vlak onder de passieve barrières (oppervlakte, slijmvliezen).

Ik heb in de vorige aflevering het beeld geschetst van het mechanisme van herkenning en daarbij de betekenis van de PAMP's en PRR's toegelicht. Je las daar dat de (gedeeltelijke) vertering van een bacterie door een fagocyt uiteindelijk leidt tot de uitstoot van *fragmenten* van het bewuste micro-organisme.

Misschien herinner je je nog dat de binding van de vreemde indringer tot gevolg heeft dat er binnenin de cel stofjes worden gevormd met de naam **cytokinen**. Het zijn *deze* verbindingen die belangrijke signalen afgeven aan hun omgeving. We noemen deze stofjes dan ook wel 'signaalstofjes'. Ze zijn onderdeel van het totaal aan ontstekingsstofjes die tijdens een infectie in het weefsel vrijkomen.

Verder weet je misschien nog dat uit mestcellen histamine vrijkomt en dat bij de beschadiging van onze weefselcellen *prostaglandines* (PG's) en *leukotriënen* worden gesynthetiseerd. Dit zijn bij uitstek ontstekingsstofjes.

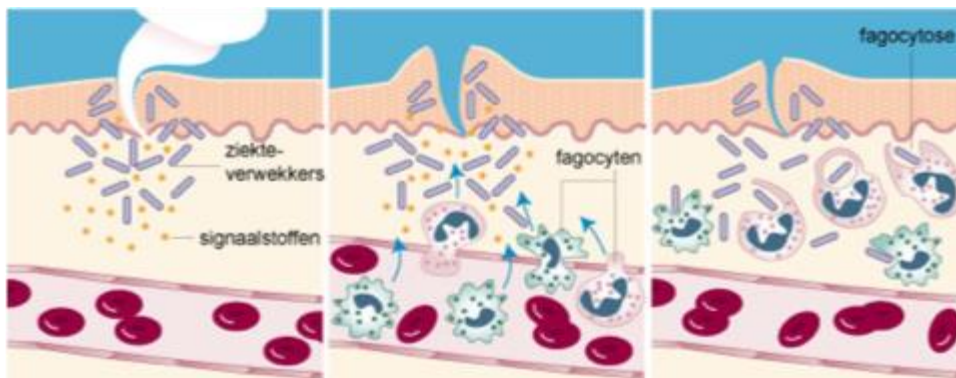
Het vrijkomen van deze *melange* van biologisch actieve ontstekingsstofjes heeft grote gevolgen voor het getroffen gebied.



Dit is wat er onder invloed van deze cocktail gebeurt:¹

1. De bloedvaten die het besmette weefsel van bloed voorzien verwijden zich. Het directe gevolg van deze *vasodilatatie* is een *intensievere* doorstroming van het gebied. Per tijdsenheid bereiken nu méér witte bloedcellen het geïnfecteerde weefsel.
2. De cellen die de wand van de bloedvaten bekleden (dit zijn de endotheelcellen) vormen normaliter een aaneengesloten rij. Onder invloed van de ontstekingsstofjes komen ze hier en daar los van elkaar te liggen. Er ontstaan ruimtes ('gaps') tussen die cellen met als gevolg dat de vaatwand gemakkelijker te passeren is (>> verhoging van de permeabiliteit).
3. De cytokinen hebben grote aantrekkingskracht op de witte bloedcellen in het circulerende bloed. Het zijn met name de granulocyten (in het bijzonder de neutro's), die in grote aantallen door de 'gaps' het besmette weefsel binnendringen. Maar ook macrofagen staan te dringen om hun steentje bij te dragen.

Op dit plaatje is iets van dit proces in beeld gebracht.²



Toelichting bij de afbeelding:

1. Links: Door een beschadiging van de huid krijgen bacteriën de kans zich onder de opperhuid tussen de weefselcellen te nestelen. De PAMP's van deze ziekteverwekkers worden terstond opgemerkt door de PRR's van de daar aanwezige cellen van het aangeboren afweersysteem (bijv. macrofagen, mestcellen, dendritische cellen). Na fagocytose wordt een mengsel van ontstekingsstofjes uitgestoten.
2. Midden: De gezamenlijke stofjes veroorzaken vasodilatatie en de vorming van ruimtes ('gaps') in het bloedvat-endotheel. Granulocyten en macrofagen worden erdoor aangetrokken: ze spoeden zich uit de bloedbaan naar het geïnfecteerde weefsel.
3. Rechts: Er worden door de toename van de witte bloedcellen nóg meer signaalstoffen gevormd; hierdoor worden nóg meer witte bloedcellen gerekruteerd, etc., etc. Het ontstekingsproces, veroorzaakt door brute beschadiging én infectie, is in gang gezet.

Wat merken we hier zelf van?

Waarschijnlijk heeft eenieder van ons wel eens een (behoorlijke) ontsteking onder de opperhuid ervaren. Dat zou zomaar een gemene steenpuist kunnen zijn of een ontstoken blaar. Dan herinneren we ons ook goed welke onaangename verschijnselen zich kunnen voordoen.

Met de kennis die wij nu hebben zijn die zeer wel te verklaren.

1. Door de bloedvatverwijding (vasodilatatie) stroomt er méér bloed door het ontstoken gebied, daardoor krijgt de huid op die plek een rode kleur;
2. Door de bloedvatverwijding wordt er meer warmte aangevoerd (méér bloed geeft méér warmte), zodat dat de ontstoken plek ook warmer aanvoelt dan de (gezonde) omgeving;
3. Door de 'gaps' die in de vaatwand ontstaan, stroomt vocht (water en wat plasma) uit de bloedbaan in het ontstoken weefsel; de vochtophoping (oedeem) verklaart de zwellings;

¹ Het zal ons voor een deel bekend voorkomen, omdat we hierover ook hebben gelezen bij de bespreking van de allergische reactie in aflevering 17.

² Helaas is de weergave niet helemaal helder...

4. Door de inwerking van de ontstekingsstofjes worden ter plaatse de sensibele zenuwvezels (die pijnprikkels naar de hersenen geleiden) geactiveerd. Lokale pijn is het gevolg;
5. Tussen de signaalstoffen (ontstekingsstofjes) zitten cytokinen die via het bloed de hypothalamus in de hersenen bereiken en aldaar de 'thermostaat' op een hoger niveau instellen met als gevolg verhoging van de lichaamstemperatuur (koorts); dit laatste fenomeen ervaren we bij ontstekingsprocessen van enige omvang.
6. De vorming van pus, dat uit dode cellen + plasma bestaat.



In medische leerboeken (hier Spaans) en in colleges aan medische studenten worden deze ontstekingsverschijnselen kort en bondig samengevat met de Latijnse termen:

calor (= warmte),
rubor (=roodheid),
tumor (=zwellling),
dolor (=pijn).

Mogelijk heb je op dit moment de indruk dat dit het was: een invasie van witte bloedcellen op de plaats van infectie, de opname, fagocytose, het doden van de ziekmakende organismen, de productie van allerlei ontstekingsstofjes en de gevolgen: *calor*, *dolor*, *rubor* en *tumor*. De realiteit is echter anders. We zijn er nog lang niet 😊.

We staan pas aan het begin van een nog veel fascinerender mechanisme, namelijk dat van de deelname van het verworven afweersysteem, met zijn B-lymfocyten en T-lymfocyten (B-cellen en T-cellen).

Deze witte bloedcellen staan voortdurend op wacht, en bij het eerste signaal stellen ze zich beschikbaar. Alleen dienen ze nog wel even te worden geactiveerd. We zullen zien hoe dat verloopt.

Om dit mechanisme stap-voor-stap begrijpelijk te kunnen verwoorden³, moet ik je allereerst confronteren met enkele begrippen en zal ik uitleggen wat deze te betekenen hebben.

Antigeen-presenterende cellen (APC's)

Wij weten dat na de afbraak van een bacterie door een fagocyt de restanten naar buiten worden gewerkt. Al eerder heb ik benadrukt dat er nog voldoende *intacte* moleculen van de bacteriecel in het (ontstekings)weefsel terechtkomen. Een aantal van deze moleculen zijn karacteristiek voor het bewuste micro-organisme. Met andere woorden: tussen de uitgestoten 'prut' zitten moleculen die beschouwd kunnen worden als antigenen, structuren die de bacterie bij zich droeg en voor de betreffende bacterie specificiteit vertonen. Eerder is al eens gezegd dat antigenen in het algemeen grote moleculaire structuren zijn. Meestal zijn het eiwitten of polypeptiden (=aaneengeregen aminozuren). Aanstands zal blijken dat bepaalde witte bloedcellen deze macromoleculen moeten 'dragen' naar de cellen van het verworven immuunsysteem, de lymfocyten. Dat is erg onpraktisch. Wat is nu het geval? Die witte bloedcel is in staat om het (omvangrijke) antigeen in zijn cytoplasma kapot te knippen tot een (veel) kleiner molecuul dat niettemin de (specifieke) antigene eigenschap nog in zich draagt. We noemen dit stukje met een technische term een epitooop.

³ Ik onderschat de lezer beslist niet, maar de materie is nu eenmaal lastig.

Denk maar eens aan een prei. Mocht je in de supermarkt op zoek zijn naar deze groente en je ziet de bak met preien dan zul je na aankoop thuis in de keuken een stuk van de witte onderkant en een stuk van de groene bovenkant wegsnijden. Wat je overhoudt is het deel waar het om gaat. Dat bezit nog steeds de eigenschap van de ongeschonden prei. Je hebt nu als het ware het *epitooop* in handen. Overeenkomstig gaan sommige witte bloedcellen ook te werk met de grote eiwitmoleculen: het worden kleine peptiden van maar relatief weinig aminozuren die nog steeds de antigene eigenschap bezitten



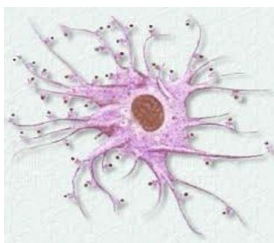
Let op: het gaat nu in het komende verhaal om *deze* bacterie-eigen epitopen! Dát zijn de moleculen die het vervolg van het afweerproces grotendeels bepalen. Het zijn *die* antigenen die de witte bloedcellen van het verworven afweersysteem (de lymfocyten) aanzetten tot acties die hoogst specifiek zijn. Over *die* antigenen gaan we het nu dus hebben.

Voor het juiste begrip van wat er zoal gebeurt na infectie, dien je je te realiseren dat het immuunsysteem over twee vernietigende mechanismen beschikt:

1. Het pakt pathogenen aan doordat de fagocyten ze ter plekke opnemen en ze in de fagolysosomen afbreken: Weg bacterie! Opgeruimd! Dit proces hebben we inmiddels voldoende besproken. Hiervoor is het aangeboren afweersysteem verantwoordelijk.
2. Het **presenteert** het antigeen van de indringer aan het verworven (specifieke) afweersysteem. Hiermee beoogt het de indringers van een heel andere kant aan te pakken en te vernietigen. En dáár gaat het nu verder over.

Eerder is al gezegd dat sommige witte bloedcellen zich in het weefsel buiten de bloedvaten bevinden. Hiertoe behoren de **dendritische cellen**.

Wat gebeurt er nu als *deze* afweercellen met die antigenen in aanraking komen? Dit.



De dendritische cellen nemen het antigeen van de bacterie tot zich, fagocyteren, plaatsen het antigeen (epitooop) op de buitenkant van hun membraan en ondernemen, *bepakt en bezakt*, een reis door ons lichaam. Met op hun rug de antigenen, zoeken ze de witte bloedcellen (dat zijn dus lymfocyten) van het verworven afweersysteem op. Ongeveer vergelijkbaar met een pakketbezorger van PostNL die na een tocht feilloos de boodschap (pakketje antigenen) aan de wachtende klant (T-cel) overdraagt.

Dendritische cellen zijn dus **antigeen presenterende cellen (APC's)**. Ze bieden hun vrachtje aan. Dit karwei is trouwens ook toevertrouwd aan de macrofagen.

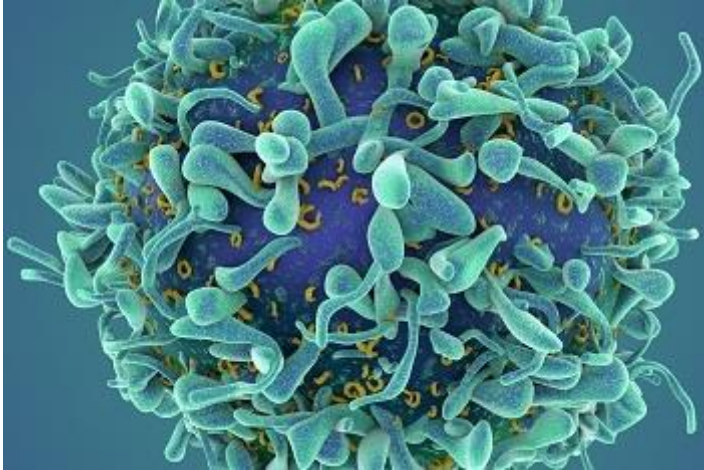
Maar *hoe* nemen de dendritische cellen de antigenen op hun nek? Het proces dat daarvoor verantwoordelijk is, heeft alles te maken met de *eiwitcomplexen* die in de volgende paragraaf worden besproken.

MHC's

MHC staat voor **major histocompatibility complex**. MHC's zijn moleculaire complexen die deel uitmaken van vrijwel alle cellen van ons lichaam. Ze liggen verankerd in de celmembraan.

MHC's zijn eiwitten van het type glycoproteïnen.⁴ Het zijn deze complexe structuren die het voor andere cellen mogelijk maken 'eigen' van 'niet-eigen' te onderscheiden. Die eigenschap ligt in de naam opgesloten: de Engelse term 'histocompatibility' is opgebouwd uit de delen *histo-* (= weefsel betreffend) en *compatibility* (= compatibel, verenigbaar).

⁴ We herinneren ons dat ook de spikes van het coronavirus glycoproteïnen zijn.



Op dit plaatje zien we een witte bloedcel (de donkerblauwe bol) bezaaid met MHC's (de groene slierten).

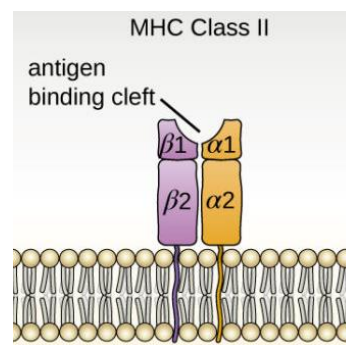
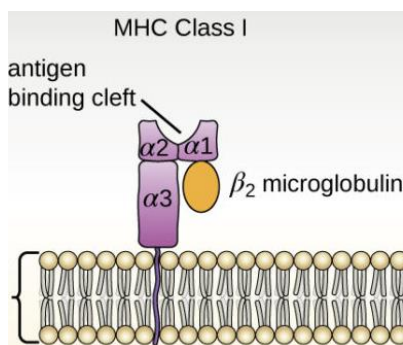
Het *major histocompatibility complex* (MHC) bepaalt of het eigen weefsel (of celtype) verenigbaar is met ander weefsel (of celtype). Omgekeerd heeft het dus de eigenschap in zich om weefsel (of celtypen) vanwege een afwijkend MHC als onverenigbaar (non compatibel) af te wijzen.

Zonder dat we het ons wellicht realiseren, spelen de MHC's een doorslaggevende rol bij het al dan niet slagen van orgaantransplantaties. Een getransplanteerd orgaan (long, nier, hart) wordt als vreemd lichaam afgestoten indien de MHC's op de cellen van de donor niet compatibel zijn met die van de ontvanger. Dat geldt ook bij bloedtransfusies met donorbloed dat 'verkeerde' MHC's op de rode bloedcellen heeft.

De onderverdeling MHC-I en MHC-II

MHC's worden in drie klassen ingedeeld: klasse I, klasse II en klasse III. Voorlopig houden we het alleen bij klasse I en klasse II.

Let op: zet even door, want de kost is interessant genoeg, het speelt zich allemaal ook in jouw lijf af!



Op beide tekeningen (links en rechts) zien we een deel van de celmembran: de linker celmembran draagt een MHC klasse I (MHC-I), de rechter klasse II (MHC-II). Beide typen MHC's zijn verankerd in de celmembran.

MHC-I bestaat uit vier verschillende eiwitstructuren: $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ en $\beta 2$ microglobuline. MHC-II is opgebouwd uit de eiwitten $\beta 1$, $\beta 2$, $\alpha 1$ en $\alpha 2$. De 'antigen binding cleft' (het zegt het al) is de plaats waar het antigeen (epitoo) aanhecht, zodat het één geheel vormt met het MHC-molecuul.

Zijn deze feiten eigenlijk wel relevant genoeg om ons hier druk over te maken? Jazeker! Je moet namelijk nog weten dat alleen de **dendritische cellen** en de **macrofagen** (het aangeboren afweersysteem) én de **B-cellen** (het verworven afweersysteem) naast de MHC-1 moleculen ook nog de complexen van het type MHC-II aan hun oppervlakten hebben. Daarentegen dragen onze lichaamscellen (bijv. die van maag, darmen, longen, nier etc.) én de **T-cellen** (van het verworven afweersysteem) uitsluitend het type MHC-I bij zich! En dat is maar goed ook, want het feit dat hier verschillen zijn verklaart een heleboel! In de volgende aflevering leg ik dat uit.

Arijan Porsius
5 oktober 2020