

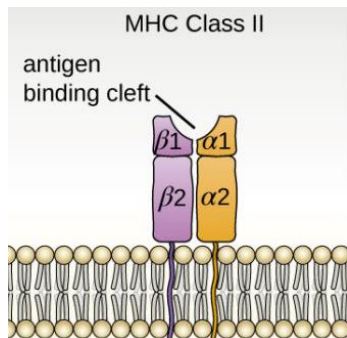
CORONA ONDER DE LOEP (20)

Hoe was het ook weer?

- Met name de *dendritische cellen* bevinden zich in het weefsel onder de opperhuid, en in en onder de slijmvliezen van de ademhalingswegen en het maagarmkanaal.
- Dendritische cellen zijn bij uitstek *antigeen presenterende cellen* (APC's).
- Als zich in het perifere weefsel een infectie voordoet, herkennen deze witte bloedcellen het organisme (PAMP versus PRR) en vindt er fagocytose plaats; hierbij gaat de bacterie te gronde en reteren losse, grote eiwitmoleculen die de dendritische cel als antigeen herkent.
- De dendritische cel knipt uit dit macromolecuul een veel kleiner *peptide* (epitooop) dat i.t.t. dat grote eiwitmolecuul hanteerbaar is (zie 7^{de} bolletje).
- Vrijwel alle cellen in ons lichaam hebben op hun celmembraan een groot eiwitcomplex dat we **major histocompatibility complex** (MHC) noemen.
- Vrijwel alle cellen dragen MHC klasse I; sommige witte bloedcellen bezitten naast MHC-I ook MHC-II op hun celmembraan, hiertoe behoren de dendritische cellen, macrofagen en B-cellen.
- De dendritische cel laadt het ingekorte antigeen (peptide) op zijn *MHC-II* molecuul en gaat op reis met als doel het aan het verworven afweersysteem aan te bieden.

De antigeen-presentatie.

Wij gaan ons in eerste instantie bezighouden met de MHC's (klasse II) op de dendritische cel. Dat doen we om erachter te komen *hoe* deze witte bloedcel het antigeen (het peptide) opneemt uit het milieu waar de infectie plaatsvindt én op welke wijze hij dit vervolgens (ergens) presenteert aan een lymfocyt.



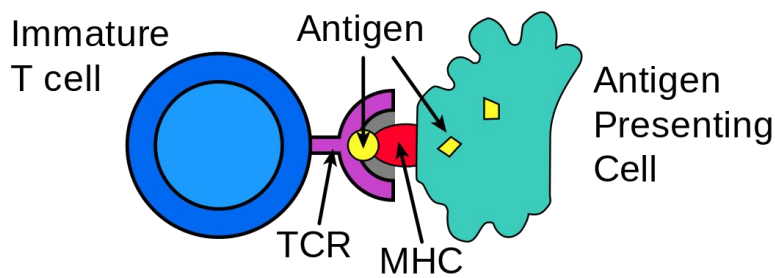
De dendritische cel is in staat in het ontstoken weefsel het opgepikte antigeen te binden aan de *groeve* ('antigen binding cleft') op het MHC-II molecuul. De tekening schetst MHC-II, verankerd in de celmembraan. Hiermee is een nieuw complex (MHC-II + antigeen) op de dendritische cel ontstaan. Dit eiwitcomplex (deze receptor) is in staat te reageren met een andere receptor, op een ander celtype. Om die ontmoeting mogelijk te maken moet de 'beladen' dendritische cel nog wel even een tocht maken. Dit is wat hij doet:

Hij verlaat met het antigeen op z'n rug het ontstoken weefsel, manoeuvreert zich in de bloedbaan en gaat vervolgens op weg naar de

lymfocyten van het verworven afweersysteem. Deze bevinden zich in de *lymfeklieren*. Daar aangekomen bindt hij zich aan een nog niet volledig gerijpte (*immature*) **T-cel** (zie onderstaande afbeelding). Bij deze omhelzing komt de betrokken T-cel volledig op scherp te staan en dat was precies de bedoeling!

De tekening geeft de situatie weer: de dendritische cel (groen) laat het complex MHC-II (rood) + antigeen (geel) binden aan de T-cel-receptor (paars met bruin).

Je beseft dat het antigeen specifiek is voor de vreemde indringers in het geïnfecteerde weefsel. Bovendien is het zo, dat slechts een zéér, zéér beperkt deel van alle aanwezige T-cellen in die lymfeklier tot deze binding in staat is. De meeste laten de gearriveerde dendritische cel links liggen.



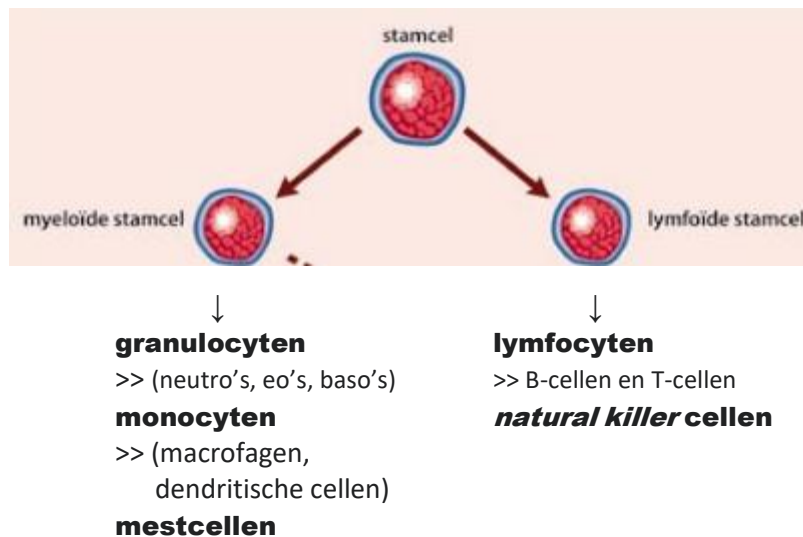
De met antigeen geladen dendritische cel hecht dus niet zomaar een willekeurige T-cel, nee, hij is strikt in zijn keuze. Dat geldt trouwens ook voor de T-cel. Beide typen cellen stellen scherpe eisen aan het wederzijdse contact. Hoe dat zit? Wel, de T-cel die je hierboven ziet is (o wonder!) van tevoren als het ware *opgeleid* om nu juist *dit* antigeen (peptide) te herkennen en ermee te binden! Ik zal je uitleggen hoe dat in zijn werk gaat.

Differentiatie van witte bloedcellen

Alle lichaamscellen komen voort uit de stamcellen in het beenmerg, zo ook onze witte bloedcellen. De stamcel-differentiatie tot functionele cellen gaat niet in één keer, maar vereist verschillende gedaantewisselingen die zich voor een deel in het beenmerg voltrekken.

Wij richten ons op de vorming van de witte bloedcellen. Hierbij worden twee wegen bewandeld (zie het plaatje): enerzijds de route die leidt tot de vorming van de witte bloedcellen die tot het *aangeboren* (aspecifieke) afweersysteem behoren (linker rijtje) en anderzijds de witte bloedcellen die de hoofdrol spelen in het verworven (specifieke) afweersysteem (rechter rijtje).¹

Uit de myeloïde en lymfoïde stamcellen ontstaan eerst de voorlopers van de witte bloedcellen; het zijn de nog niet de gerijpte vormen. Na gedeeltelijke volgroeïing worden ze aan het bloed afgegeven om te doen wat van hen wordt geëist.



Voor het juiste begrip een paar kanttekeningen:

- Na de rijping van de voorlopers (in het beenmerg) verplaatsen de gerijpte *granulocyten* zich naar de bloedbaan; daar verblijven ze totdat zich ergens in de weefsels een infectie voordoet en ze geroepen worden om mee te strijden tegen de indringers in het geïnfecteerde weefsel.
- Monocyten verlaten óók na rijping het beenmerg, maar veranderen - zodra ze geïnfecteerd weefsel penetreren - in macrofagen.
- Mestcellen verlaten het bloed en nestelen zich in de weefsels, in afwachting op eventuele belagers (inclusief allergenen!).
- Dendritische cellen behoren eveneens tot de eerste verdedigingslinie; ze stellen zich strategisch op in het *perifere* weefsel (dus vlak onder de opperhuid of slijmvliezen).
- *Natural killer* cellen bevinden zich in het bloed en de weefsels; ze doden in principe al het kwaad wat op hun pad komt (ook tumorcellen!).²

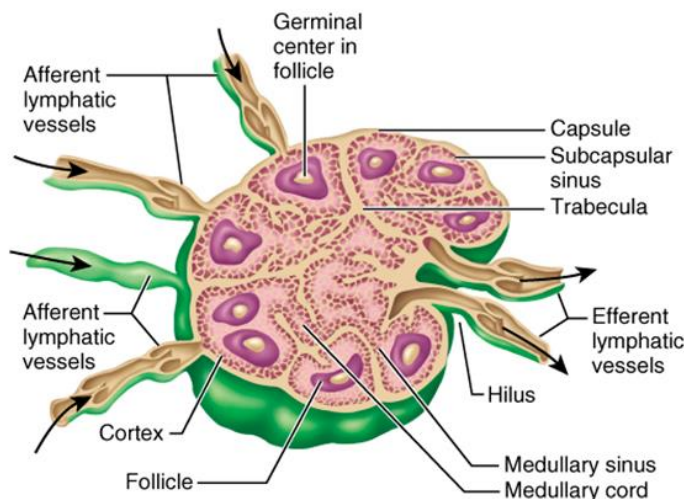
¹ De *natural killer* cellen horen niet helemaal in dit rijtje thuis. Ze ontstaan weliswaar uit lymfoïde stamcellen, maar behoren *niet* tot het verworven afweersysteem; deze cellen hebben dus een plaats in het aangeboren afweersysteem.

² Op hun inzet tegen (kwaadaardige) tumorcellen kom ik in een van de volgende afleveringen terug.

Het wordt tijd dat we wat meer te weten komen van de lymfocyten. Waar huizen bijvoorbeeld de B-cellen en de T-cellen en wat doen ze nu eigenlijk precies?

De ontwikkeling en verblijfplaats van de B-lymfocyt (B-cel)

Als B-cellen het beenmerg verlaten zijn ze nog niet volledig uitgerijpt.³ Ze worden pas functioneel als ze in aanraking komen met (signaal)stofjes die hen tot actie aanzetten. Tot die tijd houden ze zich passief op in de **lymfeklieren** en wachten af wat er te gebeuren staat.



Aangezien lymfeklieren (lymfeknopen) een belangrijke rol spelen in het leven van de lymfocyten (B-cel én T-cel) laat ik je een exemplaar op doorsnede zien. Je ziet aanvoerende (afferente) lymfevaten, afvoerende (efferente) lymfevaten, en verschillende structuren binnen de klier, zoals de schors (cortex), het merg en de zogenaamde germinale ('ziektekiem-dragende') centra. Het geheel is omgeven door een kapsel. Als de B-cellen zich in de lymfeklier hebben genesteld vertonen ze, zoals al gezegd, geen enkele activiteit.

Onze B-cellen bevinden zich als het ware als soldaten in een kazerne: ze zijn volledig uitgerust met wapentuig, maar leven er in totale ledigheid. Ze moeten door de sergeant uit hun slaapplekken worden gejaagd op het moment dat de vijand is gesignaleerd. We noemen de 'rustende' B-cel in de lymfeklieren een *naïeve* B-cel. Maar wat moet er dan gebeuren om hen tot actie te dwingen? Dit is het antwoord op deze vraag:

Het is de taak van de T-cellen om ze tot agressieve vechtjassen om te vormen!⁴

Om dit te begrijpen dien je te weten hoe T-cellen die rol vervullen.

De ontwikkeling en verblijfplaats van de T-lymfocyten (T-cellen)

De functie van de thymus

Ook T-cellen maken in het beenmerg een ontwikkeling door. Ook bij deze cellen leidt dat niet tot een rijpe, functionele witte bloedcel. Integendeel. De T-cellen die het beenmerg verlaten en in een later stadium volgroeide T-cellen moeten worden, zijn *voorlopercellen*. Deze **pro**-T-cellen hebben nog veel stappen te maken, voordat ze iets voor ons kunnen betekenen.

Dit gaat er gebeuren.

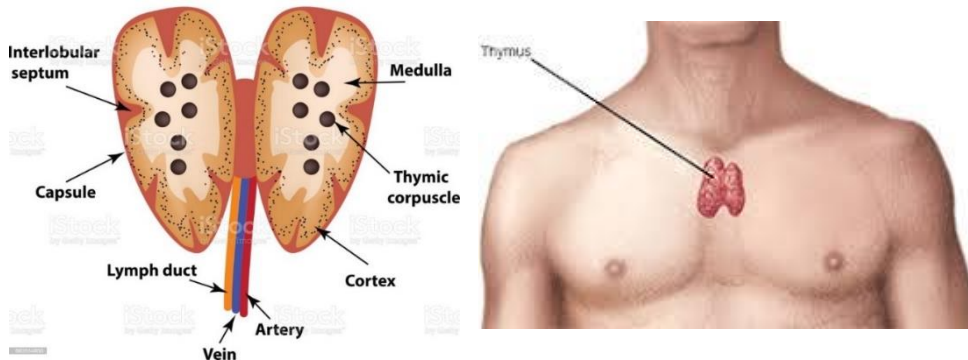
De onvolgroeide pro-T-cellen in het beenmerg worden aangetrokken door stofjes die worden afgescheiden door een orgaan dat je wellicht zult kennen onder de naam 'zwezerik'. In de medisch-biologische wereld wordt dit orgaan **thymus** genoemd. De thymus laat zijn oog vallen op deze premature T-cellen die zich dus ergens in onze botten schuilhouden.

Onder invloed van genoemde signaalstoffen verlaten pro-T-cellen het beenmerg en migreren naar de thymus. We kijken naar de tekeningen.

³ De Nederlandstalige immunoloog gebruikt het werkwoord *uitrijpen*, waarvan de betekenis duidelijk mag zijn.

⁴ Hoe dat gaat lees je in de volgende aflevering; eerst nog wat basisinformatie.

De afbeelding (links) is een schematische voorstelling van de thymus; we zien de diverse gebieden (o.a. kapsel, schors, merg). Het orgaan bevindt zich in de borstkas, vóór de bovenkant van ons hart.



Op jonge leeftijd is de thymus goed ontwikkeld. Al na enkele levensjaren jaren degeneert hij en verliest hij geleidelijk zijn functie. Het orgaan heeft in betrekkelijk weinig jaren voldoende productie geleverd. T-cellen leven vrij lang en kunnen zich, onafhankelijk van de thymus, vermenigvuldigen.

In de thymus aangekomen, maken deze voorlopercellen een metamorfose door. Uit deze cellen ontstaan namelijk via een aantal tussenstappen twee typen rijpe T-cellen:

1. De **T-helper-cellen**
2. De **cytotoxische T-cellen**.

De vraag moet worden beantwoord op welke punten deze cellen zich van elkaar onderscheiden en over welk wapen ze beschikken. Ik leg dit uit.

T-cel-receptoren (TRC's)

Eenmaal in de thymus ontstaan - onder invloed van stofjes afkomstig van de *thymuscellen*⁵ - op de membraan van de pro-T-cellen receptoren die bij de (toekomstige) T-helper-cellen anders zijn dan die bij de (toekomstige) cytotoxische T-cellen.

DE THYMUS LEIDT Pro-T-CELLEN OP TOT TWEE TYPEN KRIJGERS IN DE STRIJD TEGEN INFECTIEZIEKTEN

Het orgaan volgt hierbij een uitermate agressieve procedure. Zo bezit de thymus het vermogen het DNA van de pro-T-cellen te vervormen (!), en wel op zodanige wijze, dat dit *aangepaste* DNA in staat is talloze doelmatige eiwitcomplexen te maken. De gesynthetiseerde eiwitten worden vervolgens in de celmembraan van de pro-T-cellen verankerd om voortaan als receptoren dienst te kunnen doen. Zo ontstaan in de loop van het rijpingsproces binnen de thymus **T-cel-receptoren** (TCR's). Deze receptoren (en hier gaat het om) kunnen met tal van verschillende antigenen binden. Ze worden dan ook wel *antigeenreceptormoleculen* genoemd.

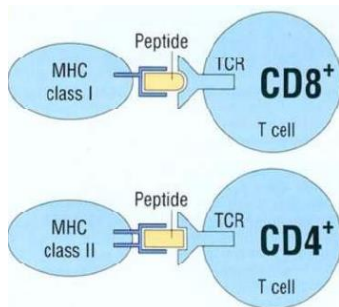
Iedere afzonderlijke T-cel heeft op zijn celmembraan ongeveer 100.000 antigeen-receptormoleculen. Op één en dezelfde lymfocyt zijn de receptoren allemaal identiek. Een compleet immuunsysteem heeft voor alle miljoenen antigenen waarmee het lichaam in contact kan komen dan ook miljoenen *verschillende* T-cellen nodig, elk met een *passende* receptor die een bepaald antigeen kan herkennen en eraan kan binden. Daar zorgt de thymus dus grotendeels voor.

⁵ Dat zijn dus de weefselcellen die de thymus vormen; de letter "T" in T-cel en T-lymfocyt komt van **thymus**.

CD4-T-cellen en CD8-T-cellen: positieve selectie

Daarnaast wordt het 'herboren' DNA van de T-cellen ertoe aangezet om nog andere eiwitten te produceren. En hierin verschillen de twee typen T-cellen heel duidelijk: de (toekomstige) T-helper-cel vormt het zogenoemde **CD4-eiwit**, de (toekomstige) cytotoxische cel maakt het **CD8-eiwit**. Deze eiwitten worden óók in de celmembraan ingebouwd en dienen als co-receptoren: ze helpen de TCR daadwerkelijk om een vastere binding aan te gaan met de dendritische cellen waarmee ze aanstands in contact komen **én** identificeren voor de (eigen) T-cel of deze bij een interactie wel de juiste cel te pakken heeft door op de aanwezigheid van MHC-II te controleren!

De effectieve T-CD4⁺-cellen en T-CD8⁺-cellen⁶ hebben namelijk tijdens de vorming door de thymuscellen geleerd onderscheid te maken tussen MHC-I en MHC-II. De thymuscellen leren het CD4⁺ eiwit de met MHC-II beladen cellen te herkennen, en het CD8⁺ eiwit de cellen met MHC-I te identificeren. Dit moet gebeuren, omdat een CD4⁺ eiwit zich beslist niet mag hechten aan een MHC-I cel en een CD8⁺ eiwit geen binding mag aangaan met een MHC-II cel.



Het plaatje laat het duidelijk zien: een CD8⁺ cel reageert met een lichaamscel die **MHC-I** moleculen op de membraan draagt; een CD4⁺ cel gaat een binding aan met een antigeen presenterende cel die per definitie **MHC-II** moleculen aan zijn oppervlak heeft. Deze eigenschappen zijn voor de mens van levensbelang! Op deze competentie worden ze in de thymus getest. Doen sommige cellen het verkeerd, dan volgt er (als het goed is) onherroepelijk apoptose (celdood) van die onbruikbare (gevaarlijke) producten.

Je ziet dus dat bij de fabricage van rijpe T-cellen alleen cellen overblijven die aan de door de thymus gestelde eisen voldoen.

Het wonderlijke van deze hele procedure is dat de thymus dit hele proces van 'opvoeding' en 'testen' nauwkeurig onder controle heeft en erop toeziet dat de op de pro-T-cellen aangebrachte receptoren (TCR en CD-eiwitten) volgens de verwachting functioneren! Van de miljoenen T-cellen die op deze wijze het licht zien, zullen er vele door de thymuscellen worden afgewezen. Het komt namelijk vaak voor dat bij controle van het productieproces een TCR niet goed blijkt te werken, óf dat er foutjes zitten in het CD-eiwit. Ook worden deze T-cellen 'in opleiding' erop getest *niet* de lichaamseigen cellen aan te pakken en te vernietigen. Als de thymus merkt dat een T-cel dát doet, worden ze om zeep gebracht! De thymus beschikt voor deze procedure over diverse testmethodes, die ik hier buiten beschouwing zal laten.

De mislukte cellen ('de rotte appels') worden vervolgens in de thymus zonder pardon buitenspel gezet! Dit doen de thymuscellen door er een stofje op los te laten dat de falende T-cel zodanig vernielt dat de dood erop volgt.

Gemiddeld verlaat van alle pro-T-cellen die in de thymus worden bewerkt slechts ongeveer 5% dit orgaan. De ondeugdelijke 95% wordt aan de kant gezet en gedood. De opbrengst is dus uiterst mager. Nu dit alles in de thymus achter de rug is, zijn uitsluitend effectieve T-cellen ontwikkeld. Deze dragen óf het CD4⁺ eiwit óf het CD8⁺ eiwit op hun celmembraan. Tijdens een komende infectie zullen de T-CD4⁺-cellen fungeren als **T-helper cellen**, de T-CD8⁺ cellen acteren als **cytotoxische T-cellen**. We gaan dat zien. En.....het coronavirus komt in zicht! (echt waar).

Arijan Porsius
17 oktober 2020

⁶ Het superscript + wordt gebruikt om te benadrukken dat deze cellen aan hun buitenkant daadwerkelijk toegerust zijn met CD4, respectievelijk, CD8. De voorlopercellen bezitten ze niet en daarom noteren we voor die cellen CD4⁻ en CD8⁻.