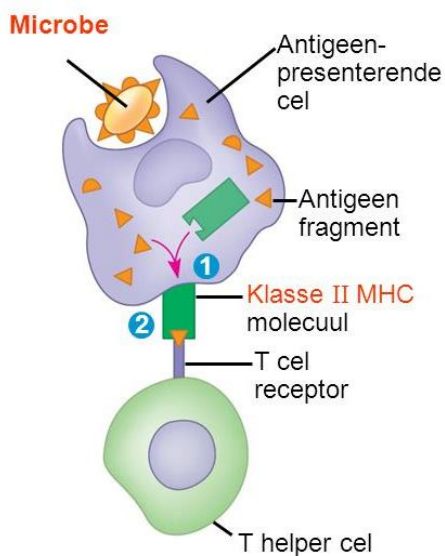


## CORONA ONDER DE LOEP (21)

### Nog even geduld

Het zal je duidelijk zijn waarom ik in deze afleveringen de werking van ons immuunsysteem toelicht. Immers, naast het opruimen van micro-organismen als bacteriën en parasieten, is ons afweersysteem veelal ook in staat een onverhoedse virale infectie te lijf te gaan.

Om een idee te krijgen hoe die operatie in zijn werk gaat heeft het uit didactisch oogpunt de voorkeur eerst de afweer tegen bacteriën uit de doeken te doen. Vandaar dat de eigen oorlogsvoering tegen SARS-CoV-2 nog niet ter sprake is gekomen. Het zal niet al te lang duren voordat het coronavirus weer in het verhaal zal opduiken.



In de vorige aflevering las je over de rijping van de pro-T-cellen in de thymus. Na hun 'opleiding' en een doorgemaakte selectieprocedure migreren ze naar de lymfeklieren.

Een belangrijke reden voor de verhuizing komt voort uit het gegeven dat in de lymfeklieren de immature (onrijpe) B-cellen huizen. De ontmoeting van beide typen witte bloedcellen ter plaatse zal leiden tot wonderbaarlijke gebeurtenissen, waaronder de productie van antilichamen. We zullen hierover in de komende aflevering lezen.

Maar voor het zover is gaan we na wat er met een T-cel gebeurt vlak nadat hij de interactie aangaat met een antigeen presenterende dendritische cel.

De afbeelding geeft de situatie nogmaals weer: de APC bindt met zijn MHC-II-antigeen-complex aan een receptor van een T-cel, die is uitgerust met het CD4<sup>+</sup> eiwit.

Maar mogelijk heb je, bij wijze van een geheugensteuntje, eerst nog behoefte aan een kort overzicht van wat hieraan zoal voorafging.<sup>1</sup>

### Een aantal gebeurtenissen op een rij.

- Na een bacteriële infectie ergens in het perifere weefsel gaan dendritische cellen onmiddellijk tot actie over. Indien hun PRR een bepaald patroon op het oppervlak van de betreffende bacteriën (PAMP) herkennen, gaan ze met die micro-organismen een binding aan. Dit speelt zich achtereenvolgens af:
  - ze nemen door middel van fagocytose de bacterie op,
  - ze verteren het micro-organisme in een fagolysosoom,
  - ze knippen het daarbij vrijkomende antigeen (eiwit) in een te behappen peptide,
  - ze fabriceren tegelijkertijd in hun cytoplasma MHC-II moleculen,
  - ze zetten het voor het micro-organisme specifieke antigeen (peptide) op zo'n MHC-II molecuul,
  - ze plaatsen dit gevormde antigeen-MHC-II complex op hun celmembraan,
  - ze bewegen zich, met het antigeen 'op de rug' naar een lymfeklier in de buurt.
- In onze lymfeklieren liggen de T-cellen min of meer te wachten op de komst van met antigeen beladen dendritische cellen. In de praktijk zullen *enkele* van deze T-cellen zich binden aan het antigeen op de gearriveerde dendritische cellen, want:

<sup>1</sup> Misschien overbodig, maar de woorden 'T-cel' en 'B-cel' zijn synoniem met T-lymfocyt, resp., B-lymfocyt. Immers, de witte bloedcellen van het verworven afweersysteem zijn *lymfocyten*.

- Die interactie kan alleen plaats hebben, als de T-celreceptor (TCR) *precies past* op het gepresenteerde antigeen.

### Op zoek naar een fit

Bij dit laatste fenomeen moet je je voorstellen dat zo'n dendritische cel in wezen al die miljoenen T-cellen die hij daar tegenkomt moet aftasten om de juiste (passende) T-cel eruit te pikken. Want gezien de grote aantallen antigenen die de mens van buitenaf belagen, heeft een volwassen individu minimaal 100 miljoen *verschillende* T-celreceptoren klaarliggen! Aangezien één T-celreceptor slechts één *specifiek antigeen* kan herkennen (een T-cel heeft ca. 100.000 van die identieke receptoren op zijn celmembranen), zijn er ook 100 miljoen typen T-cellen nodig om die receptoren te dragen. Maar als de fit eenmaal is gevonden, wordt er een proces gestart dat onder meer zal leiden tot de vorming van veel meer van deze cellen. Dat werk ik verderop uit.

De totstandkoming van specifieke afweer tegen het betreffende organisme (bacterie, etc.) neemt hiermee een aanvang. De link tussen 'aangeboren' en 'verworven' is op het moment van de fit tot stand gekomen.

Wat gebeurt er met zo'n geactiveerde T-cel? Welke activiteiten gaat hij nu ontplooien?

Om hierop een antwoord te kunnen geven, is het eerst nodig wat dieper in te gaan op een groep van stoffen die ik al eens eerder ter sprake bracht: de **cytokinen**. Deze voor het afweersysteem essentiële moleculen staan bij wijze van spreken als dirigenten voor een omvangrijk orkest van cellen die om aansturing vragen.

### Cytokinen

Cytokinen zijn in staat tal van cellulaire functies te reguleren. Ze hebben als opdracht cellen tot bepaalde activiteiten aan te zetten of deze juist af te remmen.

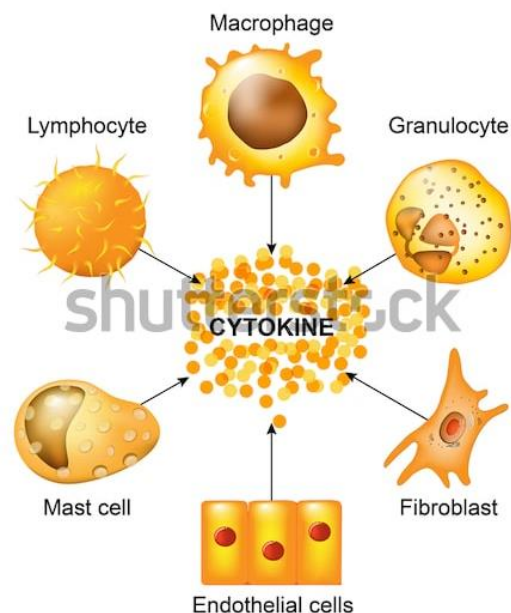
Ik zal me beperken tot hun betrokkenheid bij de acties van onze witte bloedcellen.<sup>2</sup>

We gaan weer even terug naar een invasie van pathogene bacteriën in de vorm van een huidinfectie.

Op het moment dat bacteriën het weefsel binnendringen, gaan de witte bloedcellen die de betreffende micro-organismen herkennen (PAMP <> PRR) ter plaatse cytokinen produceren en in hun omgeving uitscheiden. Hieronder vallen (vooral) monocyten en macrofagen, maar ook granulocyten (eo's, baso's en neutro's), en in mindere mate mestcellen en dendritische cellen.

Cytokinen zijn *signaalmoleculen*. Ze behoren tot de eiwitten en hebben als taak de processen in gelokaliseerde ontstekingsreacties te coördineren. Ze vormen een mengsel van biologisch actieve stoffen en kregen, iedere keer als er één ontdekt werd, een naam toebedeeld. In kwantitatief opzicht zijn de belangrijkste vertegenwoordigers de **interleukinen**. De term verwijst naar hun functie: ze reguleren de communicatie tussen ('inter') leukocyten ('leuko').

Interleukinen worden in de literatuur afgekort tot IL. De verschillende interleukinen worden door middel van getallen onderscheiden:



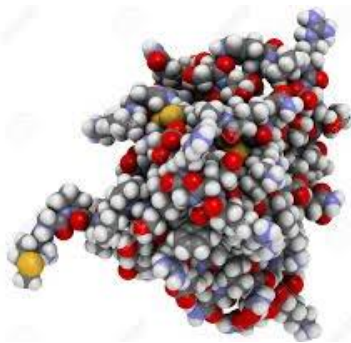
<sup>2</sup> Ook levercellen en endotheelcellen (de cellen aan de binnenkant van bloedvaten en slijmvliezen) kunnen cytokinen maken en uitscheiden.

IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, IL-21, IL-22.<sup>3</sup>

Verder behoren tot de groep van de cytokinen: tumornecrosisfactor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), tumornecrosisfactor- $\beta$  (TNF- $\beta$ ) en interferonen (o.a. interferon- $\gamma$  = IFN- $\gamma$ ). Vreemd aandoende namen, maar ze moeten hier worden genoemd, omdat ze drifstig meedoen aan de afweerreacties.

### Haak nu niet af, maar houd vol!

Misschien heb je je wel eens afgevraagd hoe de witte bloedcellen kunnen 'weten' naar welk deel van het lichaam ze moeten migreren. Het antwoord is: ze vinden hun weg met behulp van het verschijnsel chemotaxis, een samentrekking van *chemo* (van chemische stof) en *taxis*, dat refereert aan 'bewegen'. Voor dit proces zijn *chemotactische* moleculen verantwoordelijk. Aangezien deze moleculen tot de cytokinen behoren worden ze **chemokinen** genoemd. Het zijn eiwitten die, indien nodig, in de verschillende witte bloedcellen worden gevormd, en wel als het DNA van die cellen ertoe worden aangezet.

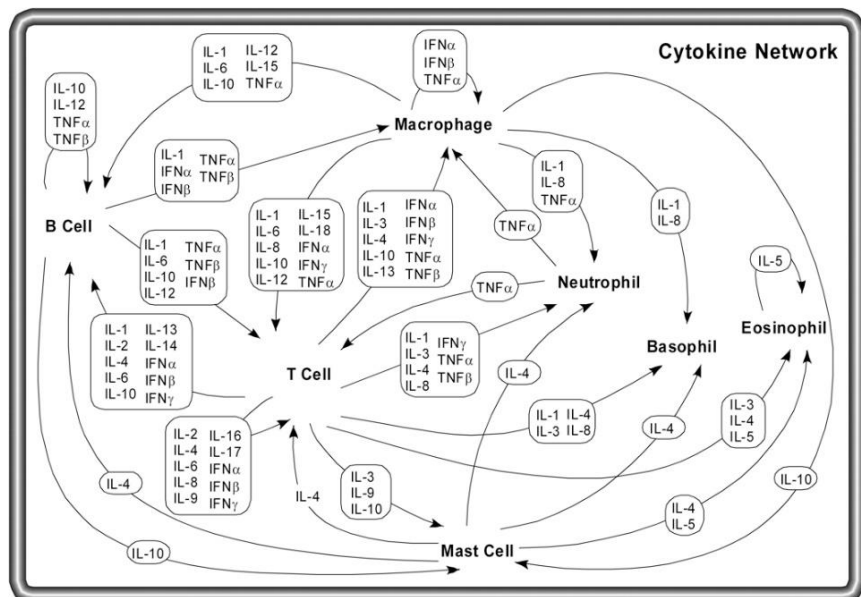


We kijken naar de ruimtelijke structuur van interleukine 13. Zoals alle interleukinen behoort dit molecuul tot de eiwitten en is daarom opgebouwd uit een keten van aminozuren. Na stimulering worden onze witte bloedcellen aangezet tot de productie van dit soort moleculen. De synthese verloopt uiteraard via het cellulaire DNA, messenger RNA en de ribosomen. Want zó worden nu eenmaal eiwitten gefabriceerd (afl. 5 en 6)

Op het moment dat chemokinen ergens door een cel worden afgescheiden trekken ze bepaalde witte bloedcellen aan. We hebben misschien al een voorbeeld voor ogen: als ergens in de periferie bacteriën binnendringen en mestcellen, dendritische cellen en macrofagen worden erdoor geactiveerd, dan produceren ze cytokinen, waaronder chemokinen. Het zijn vooral deze chemokinen die de granulocyten en monocyten (macrofagen) uit het bloed door de vaatwand naar het ontstekingsgebied trekken. In aflevering 19 is dit proces reeds globaal beschreven.

### Hoe complex!

Op internet vond ik dit overzicht van cytokinen. Ze zijn allemaal betrokken bij ontstekingsprocessen. Nee, ik zal dit cytokine-netwerk grotendeels onbesproken laten. Kijk er met een oppervlakkig blik naar en verbaas je! Verderop geef ik een véél eenvoudiger schema



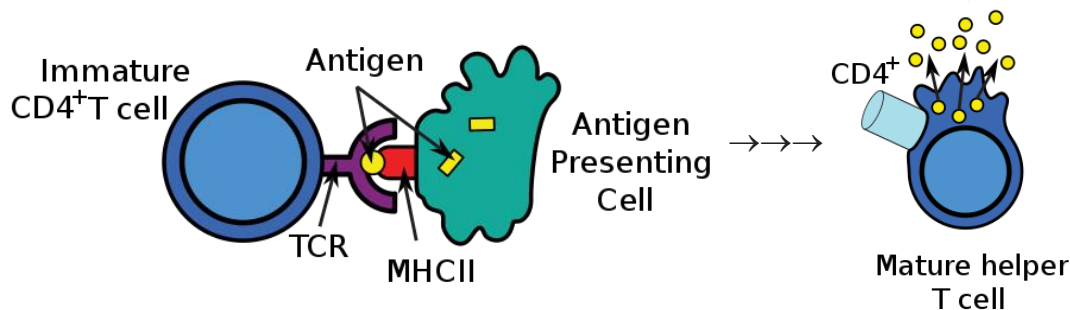
<sup>3</sup> De reeks is niet volledig.

Je ziet (als je toch iets nauwkeuriger kijkt 😊) dat bij activering van een witte bloedcel steeds weer andere cytokinen aan het lokale milieu worden afgegeven. Deze werken weer in op de naburige witte bloedcellen, waarop deze cellen weer hun eigen cytokinenproductie starten. Zo wordt het via een soort sneeuwbal effect een drukte van belang.

### De vorming van rijpe (*mature*) helper T-cellen

De T-cellen die in de lymfeklieren klaar staan om door een passend antigeen geactiveerd te worden, zitten daar in de wachtstand; het zijn 'effectieve Th-cellen in de dop'. Ze staan aan het begin van hun werkzaam leven. Deze cellen worden (op papier) aangeduid met Th0 (T-helper-nul). De binding van een Th0 cel met een gepresenteerd antigeen brengt in de cel een proces op gang dat leidt tot de vorming van capabele, strijdvaardige Th-cellen. Deze exemplaren worden ook effectorcellen genoemd. Die uitgerijpte Th-cellen krijgen nu pas de prikkels om cytokinen te maken en uit te scheiden.

De afbeelding laat een simpele weergave zien van de vorming van een rijpe effector Th-cel. De gele bolletjes stellen cytokinen voor.



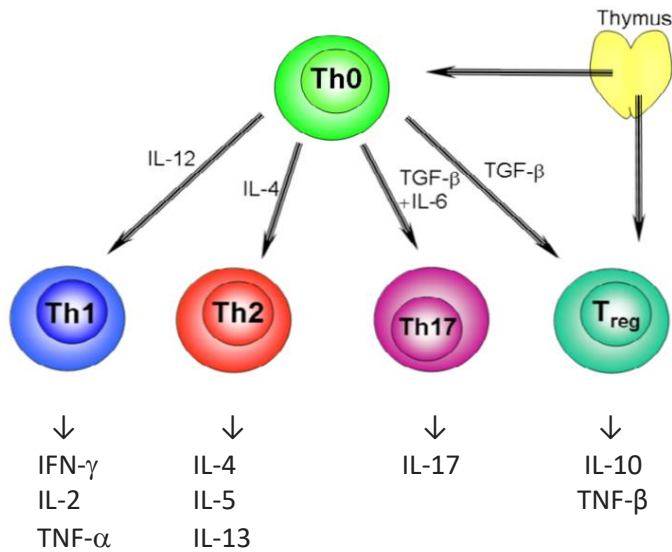
De rijpe helper T-cellen ontstaan uitsluitend uit T-cellen die het eiwit **CD4<sup>+</sup>** op hun celmembraan als co-receptor dragen. Let wel, de rijpe **cytotoxische** T-cellen vinden hun oorsprong in T-cellen die naast een T-celreceptor het **CD8<sup>+</sup>** eiwit bezitten. Over deze cytotoxische cellen (*die virussen kunnen doden en kankercellen kunnen vernietigen!*) gaan we het in tweede instantie hebben. We gaan ons eerst bezighouden met het ontstaan van helper T-cellen die op het punt zijn aangekomen als volwassen, volledig voorbereide vechtjassen hun strijd tegen vreemde indringers te beginnen. Dit gaat er gebeuren.

Tegelijkertijd met de activatie van de Th0-cel door een aangeboden antigeen gaat de T-cel **interleukine-2** (IL-2) uitscheiden. Dit cytokine veroorzaakt de vorming van heel veel gelijke Th0-cellen. Het is het stadium waarin de T-cellen *prolifereren* (zich sterk vermenigvuldigen) tot massa's Th0 cellen. Het is echter wél zo, dat ze direct daarna uitrijpen tot effectieve T-cellen (effectorcellen).

Tijdens dat rijpingsproces ontstaat er niet één soort T-cel, maar ontwikkelen zich **verschillende typen** effectieve Th-cellen. Deze worden ingedeeld op basis van de cytokinen die zij uitscheiden én (daaraan vaak gekoppeld) hun functie(s) in het afweersysteem. Die functies kunnen trouwens overlappen.

Onder invloed van IL-2 ontstaan uit de geactiveerde Th0-cel (zie de afbeelding op de volgende bladzijde): de helper T-cel genummerd 1 (Th1), de helper T-cel genummerd 2, de helper T-cel genummerd 17 en de zogenaamde regulerende T-cel (Treg)<sup>4</sup>. Let wel, op het moment dat zo'n effectorcel (Th1, Th2 etc.) zich heeft gevormd, gaat deze zijn eigen cytokinen uitscheiden. De korte pijlen op de tekening geven deze aan. Deze stimuleren weer de productie van de eigen cel.

<sup>4</sup> Er is er nog een, maar die staat niet afgebeeld en laten we buiten beschouwing.



Bij de schuin lopende pijlen staat aangegeven onder invloed van welke cytokinen de vorming verloopt. Zo wordt de productie van Th1 gestimuleerd door IL-12, die van Th2 door IL-4 etc. Nadat deze cellen (Th1, Th2, Th17, Treg) eenmaal zijn gevormd geven deze ook weer eigen cytokinen af.

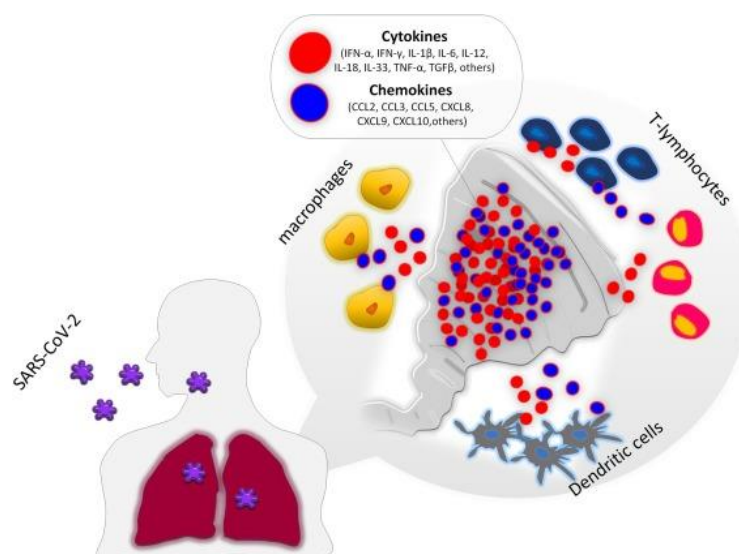
Deze helper T-cellen hebben hun eigen specifieke taken te vervullen. Dat doen ze dus op grond van de productie en uitscheiding van diverse cytokinen, want dat zijn de signaalstofjes die de immunologische processen in gang zetten en controleren. Eén van hun taken is de activering van B-cellen. De Treg-cel heeft een *regulerende* functie en is in staat een rem te zetten op de afweerreacties als deze ‘de pan uitrijzen’.

### De cytokinestorm

Heb je wel eens gelezen of gehoord van de zogenaamde cytokinestorm als belangrijke doodsoorzaak bij een patiënt met Covid-19? Kun je je daar nu iets bij voorstellen?

Soms gebeurt het, dat na een (bacteriële of virale) infectie de T-lymfocyten (T-cellen) niet meer te houden zijn en volledig ontsporen! Onderstaande afbeelding laat op aansprekende wijze zien wat er aanvankelijk gebeurt.

Ook na een infectie met SARS-CoV-2 kan het (door nog onbekende oorzaak) vóórkomen dat het afweersysteem volledig op hol slaat en ook niet of nauwelijks meer te stuiten is!





Aan de rechterkant van het plaatje zien we de uitvergroting van een klein stukje longweefsel. Door de ongebreedelde vorming en uitscheiding van cytokinen en chemokinen door T-cellen worden in korte tijd overmatig veel macrofagen en dendritische cellen in actieve staat gebracht, waarna er geen sprake meer kan zijn van een normale, correct gereguleerde respons.

Door deze heftige reactie op een besmetting worden bij een cytokinestorm buitensporig veel granulocyten uit de bloedbaan aangetrokken. Alle deelnemers aan de afweerreactie zullen elkaar stimuleren in de productie van cytokinen. Het gevolg is niet alleen een fulminant ontstekingsproces ter plaatse, maar ook hoge en uiterst schadelijke bloedconcentraties aan alle soorten van cytokinen en chemokinen. Hiertegen is de ernstig zieke, vaak al kwetsbare patiënt, ook na medisch ingrijpen, veelal niet bestand. Een van de gevolgen van een cytokinestorm is sterke achteruitgang van de orgaanfuncties.

De eerlijkheid gebiedt hierbij te vermelden (dit als anticlimax 😞), dat onderzoekers van het *Radboudumc* (Nijmegen) in een studie zouden hebben aangetoond dat bij in het ziekenhuis opgenomen ernstig zieke coronapatiënten er geen sprake was van een cytokinestorm. Het betrof een kleine studie en we moeten afwachten of ook andere onderzoeksgroepen iets dergelijks vinden. Zonder te twijfelen aan de competenties van de betreffende onderzoeksgroep, geldt in de wetenschap het parool: "Eén studie is geen studie". Veel immunologen en virologen hebben het in hun artikelen wél over de cytokinestorm bij Covid-19. Daarom zijn de onderzoeksresultaten van de Nijmeegse onderzoekers op z'n minst opmerkelijk te noemen.



Hoewel ik nog uitgebreid over de medicamenteuze behandeling van Covid-19 patiënten zal hebben, plaats ik hier nu reeds de kanttekening dat ter voorkoming van deze ontsporing **dexametason** één van de geneesmiddelen van keuze is. Het medicament behoort, evenals prednison, tot de groep van de corticosteroiden en is, evenals prednison, in staat het afweersysteem te onderdrukken.

In een van de volgende afleveringen komt dit thema nogmaals aan bod.

In de volgende afleveringen zal ik bespreken op welke wijze de uitgerijpte helper T-cellen (Th-1, Th2 en Th17) zich dienstbaar maken. Maar ik zal beginnen uit te leggen wat de taken zijn van *cytotoxische* T-lymfocyten en op welke wijze ze tijdens een infectie worden aangezet tot activiteit. Zoals al eerder gezegd: deze cellen vallen virussen (en tumorcellen) aan! Inmiddels realiseren we ons hoe ingewikkeld (en fascinerend) al die processen verlopen.

Arijan Porsius  
29-10-2020

