

## CORONA ONDER DE LOEP (22)

In de vorige aflevering ging het over de productie van rijpe, op hun taak voorbereide helper T-cellen, d.w.z. over de effectorcellen Th1, Th2, Th17 en Treg. Deze witte bloedcellen worden onder invloed van cytokinen uit Th0 cellen gevormd. Ze staan op het punt hun opdrachten uit te voeren. Welke die precies zijn, zal ik in een van de volgende afleveringen toelichten.

Denk er nog even aan dat deze geactiveerde Th-cellen tijdens hun ontwikkeling het **CD4<sup>+</sup>** eiwit hebben meegekregen. Dat gegeven is van belang, daar de Th-cellen daardoor alléén een binding kunnen aangaan met cellen die het **MHC-II**-antigeen complex op hun membraan dragen! Het **CD4<sup>+</sup>** eiwit controleert immers op de aanwezigheid van MHC-II en wijst MHC-I af. De tekening illustreert nogmaals dit mechanisme.

### Cellulaire en humorale afweer

We lezen voortdurend in dit verhaal over cellen die betrokken zijn bij ons afweersysteem. Het betreft de witte bloedcellen van het aangeboren (granulocyten, monocyten, macrofagen, mestcellen, dendritische cellen) en de lymfocyten van het verworven immuunsysteem (B-cellen en T-cellen). Deze cellen scheiden weliswaar biologisch actieve stofjes uit (de cytokinen en chemokinen), maar deze stofjes dienen er grotendeels voor om *cellen* aan te trekken en hun werking te reguleren. Kortom, het waren steeds de *cellen* die tot nu toe in de bespreking van het afweersysteem centraal stonden.

Dit deel van ons immuunsysteem duiden biologen dan ook aan met de term: '**cellulaire afweer**'.

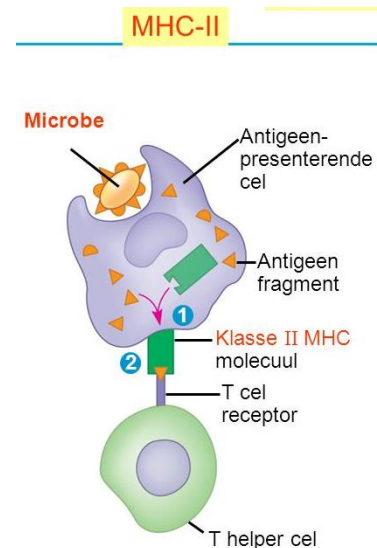
De andere arm van het immunologische apparaat draagt de naam '**humorale afweer**'. Daar gaat het om de effecten van stofjes (moleculen) in het bloed die zelfstandig een wezenlijke bijdrage leveren aan het opruimen van vreemde indringers. Hieronder vallen de *antilichamen*. Zij geven invulling aan de *humorale* immuunrespons. De vorming van antilichamen is het werk van B-cellen. Daarover later meer, nu volgt eerst de bespreking van de cytotoxische T-cellen. Zij leveren een zeer belangrijke bijdrage aan de cellulaire afweer.

### De cytotoxische T-cellen

De tweede groep van lymfocyten die betrokken zijn bij de cellulaire immuunrespons zijn de **CD8<sup>+</sup>** cytotoxische T-cellen. Zij hebben een geheel andere functie dan de **CD4<sup>+</sup>** Th-cellen<sup>1</sup> en gaan volgens een geheel ander mechanisme te werk. Ze zijn in staat om andere cellen, waaronder virus geïnficeerde cellen, te doden.

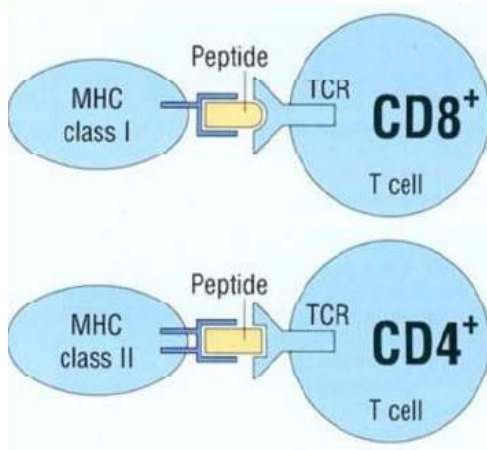
Ik zal uitleggen op welke wijze ze hun cytotoxische (celdodende) werking uitoefenen.

In tegenstelling tot het **CD4<sup>+</sup>** eiwit (dat het **MHC-II** molecuul op een andere cel accepteert), is de aanwezigheid van het **CD8<sup>+</sup>** eiwit er de oorzaak van dat de **CD8<sup>+</sup>** T-cellen alléén een interactie aangaan met **MHC-I** moleculen. Dat betekent dus dat zo'n binding met het **MHC-II**-antigeen complex op een antigeen presenterende (dendritische) cel *niet* tot stand komt!



<sup>1</sup> Waarom die functie 'geheel anders' is dan van **CD4<sup>+</sup>** Th-cellen wordt pas duidelijk als verderop de precieze bijdrage van de Th-cellen aan de immunologische reactie wordt besproken.

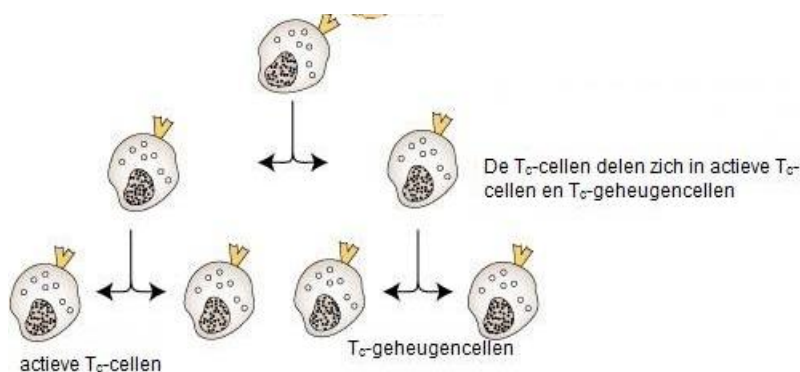
We herinneren ons misschien het gegeven dat vrijwel *alle lichaamscellen* het **MHC-I** molecuul dragen<sup>2</sup>, dus ook de dendritische cellen. Deze bezitten dus zowel MHC-I als MHC-II. Wil de dendritische cel aan een CD8<sup>+</sup> T-cel een antigeen kunnen aanbieden, dan moet deze APC natuurlijk wél in het geïnfecteerde weefsel het antigeen (peptide) op zijn MHC-I molecuul zetten, want anders is een interactie uitgesloten.



De tekening toont twee met antigeen beladen dendritische cellen (de linker ellipsen), met daaraan gekoppeld de twee typen T-cellen (CD8<sup>+</sup> en CD4<sup>+</sup>) die zich aan het correcte MHC-antigeen complex hechten (MHC-I hoort bij CD8<sup>+</sup> en MHC-II hoort bij CD4<sup>+</sup>). De binding aan de T-cel receptor (TCR) kon daarom in beide gevallen plaatshebben.

Maar het gaat ons nú om de geactiveerde CD8<sup>+</sup> T-cel. Deze gaat door de activatie onder invloed van zelf geproduceerd interleukine-2 *prolifereren*: er vormen zich miljoenen effectieve Tc-cellen (effectorcellen) die zich in het bloed en de weefsels verspreiden. Ze kennen hun taak. Hun werkwijze komen we zo aan de weet.

Maar niet alleen operationele Tc-cellen komen voort uit de door antigeen geactiveerde T-cel, de differentiatie (= de verandering in een nieuw celtype) levert ook Tc-geheugencellen op.



De afbeelding toont ons enerzijds de vorming van (in principe grote aantallen) actieve Tc-cellen door proliferatie o.i.v. IL-2, maar ook de wording van zeer veel geheugencellen. Op de geheugencellen kom ik in een later stadium van het verhaal terug.

### De taken van cytotoxische T-cellen

De belangrijkste taak van cytotoxische T-cellen is het vernietigen van lichaamscellen die zijn geïnfecteerd met een virus én lichaamscellen die zijn getransformeerd tot tumorcellen. Hiernaar zijn Tc-cellen op zoek.

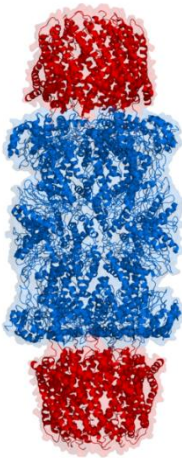
We concentreren ons voorlopig alleen op de virusinfectie. Geactiveerde Tc-cellen vallen in principe lichaamscellen aan die door virussen zijn geïnfecteerd. We zullen ze in de tekst gemakshalve aanduiden met de term 'doelwitcellen'.<sup>3</sup> Tc-cellen zijn er niet in de eerste plaats op uit *bacteriën* te doden. Deze vallen, zoals we hebben gelezen, voornamelijk ten prooi aan de witte bloedcellen van het *angeboren* afweersysteem.

<sup>2</sup> De uitzondering vormen onze rode bloedcellen (erythrocyten) die dus geen MHC-1 moleculen kunnen produceren.

<sup>3</sup> Onder de definitie van 'doelwitcellen' vallen in dit geval ook tumorcellen, maar die laten we nog even buiten beschouwing.

Maar heeft de tocht van Tc-cellen door de weefsels dan geen riskant aspect? Stevenen ze dan niet, strijdvaardig als ze zijn, op onze gezonde cellen af? Waarom gaan de Tc-cellen geen binding aan met de virusvrije, gezonde weefselcellen die ze op hun reis ontmoeten? Immers, deze bevatten alle MHC-I moleculen op hun membraan en dat zijn nu juist de cellen die door het CD8<sup>+</sup> eiwit van de Tc-cel welwillend worden aanvaard! Lopen onze weefselcellen daarom niet de kans om te worden gedood door de aanstormende, geactiveerde Tc-cellen?

Onder normale omstandigheden gebeurt dit niet. En weet je hoe dat komt? Wel, onze (gezonde) weefselcellen, bijvoorbeeld die van bloedvaten, hart, nieren, huid, longen, enz. zorgen ervoor dat de passerende cytotoxische cellen ze ongemoeid laten. Hoe ze dat doen? Dat krijgen ze voor elkaar door binnenin de cel op hun MHC-I moleculen een peptide te plaatsen afkomstig van een eigen eiwitmolecuul.<sup>4</sup> Eiwitmoleculen zelf zijn hiervoor niet geschikt, ze zijn immers veel te groot om op het MHC-I molecuul plaats te nemen. Er moet in de cel worden geknutseld om deze in te korten.<sup>5</sup>



Eén van de fabriekjes binnenin onze cellen draagt de naam **proteasoom**. Het is feitelijk een enzym (een protease) in de vorm van een soort kokertje in het cytoplasma. Het proteasoom versnippert in gezonde cellen (lichaamseigen) eiwitten tot (veel) kleinere peptiden. Het gaat vrijwel altijd om *overbodige* eiwitten (eiwitten die in een te grote hoeveelheid in de cel aanwezig zijn) én om beschadigde eiwitten die worden ingekort. Want deze eiwitten dienen te worden vernietigd. Het afbraakproces van deze eiwitten verloopt dus onder invloed van het enzym protease.

De tekening toont een schematische voorstelling van een proteasoom, dat dus zelf een eiwit (enzym) is. De afbraak gebeurt binnen in het blauwe deel van dit eiwitmolecuul. De kappen aan de uiteinden (rood) regelen de binnenkomst van de onnodige en beschadigde eiwitten.

De aldus gefabriceerde peptiden worden vervolgens losgelaten en door een MHC-I molecuul opgenomen. Vervolgens wordt het hele complex aan de buitenkant van de celmembraan ingeplant. Het geheel fungeert ook hier weer als een soort antenne. Als een Tc-cel gezonde lichaamscellen tegenkomt, 'ziet' deze aan de buitenkant van de celmembranen MHC-I moleculen met daarbovenop een lichaamseigen peptide en dat 'antigeen' laat hij met rust. Een dergelijk peptide wordt een '**auto-antigeen**' (zelf-antigeen) genoemd.<sup>6</sup>

Kortom: het complex (MHC-I + *auto-antigeen*) wordt vrijwel altijd door geactiveerde Tc-cellen als 'eigen' geaccepteerd. De vaardigheid om dit complex onberoerd te laten, leerde de TCD8<sup>+</sup> cel tijdens zijn opleiding in de thymus! Daar werd hem bijgebracht geen binding aan te gaan met peptiden die in ons lichaam van nature thuishoren. Op die eigenschap werd hij ook nog eens uitgebreid getest. Het peptide (auto-antigeen) heeft voor de Tc-cel een herkenbare (vertrouwde) volgorde van aminozuren. In de ketting zitten geen foutief gerangschikte kralen.

---

<sup>4</sup> Weten we het nog? Een peptide is een (veel) kleiner molecuul dan een eiwit en bestaat (evenals een eiwit) uit een keten van aminozuren. De volgorde van de aminozuren in de keten én de ruimtelijke structuur van het molecuul bepalen de biologische eigenschappen van het betreffende peptide.

<sup>5</sup> We zijn een soortgelijk proces tegengekomen toen dendritische cellen bacteriële eiwitten na fagocytose in stukjes knipte.

<sup>6</sup> Nu reeds deze wetenswaardigheid: bij bepaalde auto-immuunziekten wordt een auto-antigeen als echt antigeen beschouwd; dit leidt tot de ondergang van de betreffende cel en dat was beslist niet de bedoeling. Hoe dat precies zit, lezen we in een van de volgende afleveringen.

## Tc-cellen en virale infecties

Omdat Tc-cellen eigen lichaamscellen links laten liggen, lijkt het erop dat virusdeeltjes ongeremd hun gang kunnen gaan. Maar dat is gelukkig meestal niet het geval. Neem maar de griep. Verreweg de meeste ongevaccineerde patiënten herstellen, zonder dat een antiviraal geneesmiddel werd gebruikt. In de loop van de evolutie zijn onze bedreigde cellen er namelijk op getraind tegenmaatregelen te nemen. Er wordt een truc uitgehaald om het immuunsysteem in staat te stellen de door virussen geïnfecteerde cellen te *identificeren* en te *attaqueren*! Het mechanisme is op z'n minst frappant te noemen. Onze Tc-cellen zijn hier nauw bij betrokken.

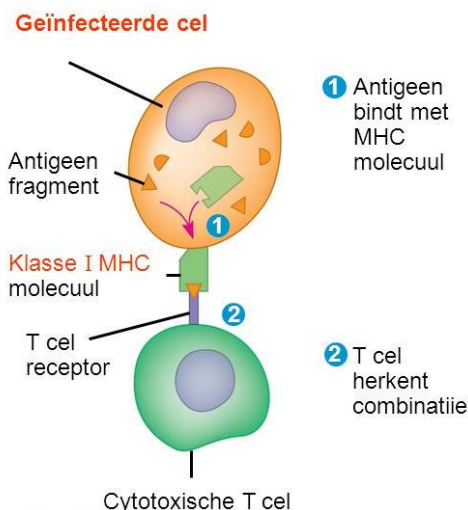
We weten dat de actieve Tc-cellen erop uit zijn om virussen te doden. Maar als zo'n T-cel een met virusdeeltjes besmette lichaamscel tegenkomt, is hij niet in staat die cel te penetreren met als oogmerk de virusvermenigvuldiging daarbinnen te blokkeren. Tc-cellen zijn namelijk veel te groot om de celmembraan te kunnen passeren. Ze lijken dus buiten spel te staan. Als er dus niets bijzonders geregeld zou zijn, zouden virussen in geïnfecteerd weefsel ongestoord hun gang kunnen gaan. Maar niets is minder waar: cytotoxische T-cellen slaan wel degelijk toe! De vragen die opkomen zijn:

1. Hoe kan een Tc-cel een weefselcel herkennen die door een virale infectie is getroffen?
2. Als een Tc-cel dus niet het binnenste van de cel kan bereiken, hoe gaat hij dan tewerk?

### Een foute antenne.

We herinneren ons wellicht nog de afleveringen waarin de replicatie van het influenzavirus en van het coronavirus werd besproken. Kort samengevat komt het erop neer dat binnengedrongen virusdeeltjes erin slagen de fysiologische processen in de geïnfecteerde lichaamscellen zodanig te beïnvloeden dat deze **virale eiwitten** (!) gaan maken, nodig voor de opbouw van talloze nieuwe intacte virusdeeltjes. Door deze manipulatie ontstaan er dus eiwitten binnenin de cel die volstrekt vreemd zijn; ze horen er van nature niet thuis. Het zijn als het ware vreemde indringers!

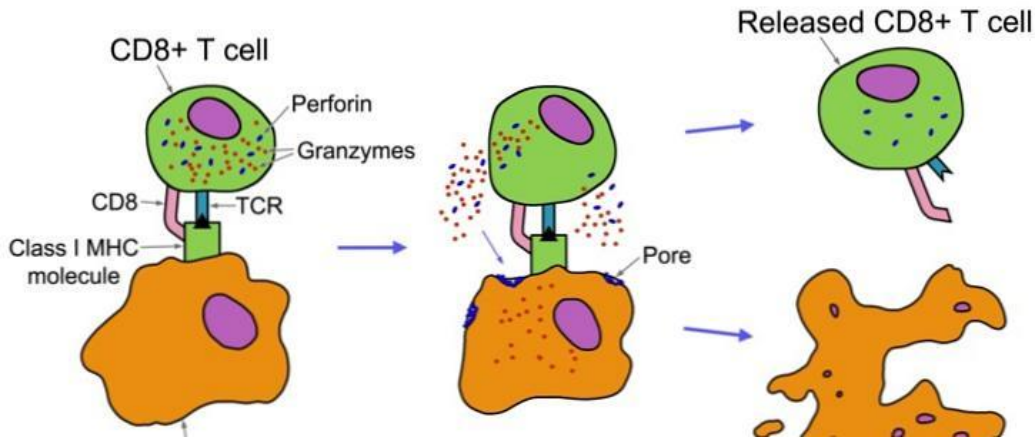
Nu de eigen eiwitsynthese grotendeels wordt verdrongen door die van viruseiwitten, ontstaat er op z'n minst een mengsel van eigen eiwitten en virale eiwitten. Zet de infectie door, dan zullen de virale eiwitten gaan overheersen. Niettemin blijven de proteasomen (de 'eiwitversnipperaars') in werking en blijft de synthese van MHC-I moleculen intact. Dat betekent dat in de proteasomen óók een groot aantal virale eiwitten wordt gekortwiekend en dat de brokstukken (*virale* peptiden) als antigenen aan MHC-I moleculen worden gebonden! Die 'foute' complexen worden nu in significante aantallen op de celmembraan gezet. Kijk, nu worden voorbijtrekkende actieve Tc-cellen wakker geschud! Zij merken de aanwezigheid van deze foute antennes, beschouwen deze terecht als 'vreemd' en gaan, geprogrammeerd als ze zijn, het contact aan. Het gevolg is dat de cel door de cytotoxische werking van de Tc-cel wordt gedood. Men spreekt van geprogrammeerde celdood of *apoptose*.



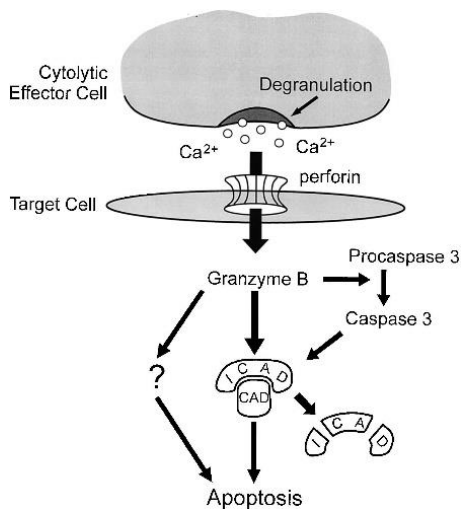
De tekening geeft aan wat er gebeurt. De bovenste cel is de doelwitcel met de boonvormige celkern, gefragmenteerd viraal eiwit (viraal peptide; de oranje driehoekjes) en een MHC-I molecuul (het lichtgroene blokje). Het virale peptide bindt aan het MHC-I molecuul (1). Dit complex zet zich als een antenne vast op de celmembraan. Gezien de aanwezigheid van het vreemde, virale peptide (antigeen) wordt het complex door de Tc-cel herkend en volgt de binding (2). Het betekent de dood van de met virusdeeltjes besmette weefselcel. Maar wat is eigenlijk het dodelijke wapen van de cytotoxische T-lymfocyt nu de interactie plaatsvond?

## Hoe cytotoxische cellen doden

Tijdens het rijpingsproces van cytotoxische cellen neemt in de Tc-cel de productie toe van twee eiwitten die een hoofdrol spelen bij het doden van de doelwitcellen: **perforine** en **granzym B**. Tezamen worden ze opgeslagen in kleine korreltjes (granulae). Ze worden cytotoxische granulae genoemd. Het mechanisme is als volgt:



Bij de interactie tussen een actieve Tc-cel en de doelwitcel versmelten de cytotoxische granulae met de celmembraan van de Tc-cel waardoor de inhoud (perforine + granzym B) vrijkomt. Perforine (de naam zegt het al) boort poriën in de doelwitcel. Hierdoor wordt granzym B in de gelegenheid gesteld via die gaatjes het binnenste van de doelwitcel te bereiken. Onderstaande tekening geeft enige details.



De afbeelding (links) toont schematisch wat er gebeurt als de Tc-cel (effectorcel) bindt aan de doelwitcel (target cell). Van de doelwitcel zien we een stukje van de celmembraan in het horizontale vlak, met daaronder het proces in die cel.

Enkeel binnenin de cel stimuleert granzym B, via een aantal tussenstappen<sup>7</sup>, het daar aanwezige enzym **CAD** dat op zijn beurt het DNA van de doelwitcel totaal vernielt (niet ingetekend). Geactiveerd CAD hakt het lange DNA- molecuul in de door het virus geïnfecteerde cel aan flarden. De fragmentatie van het genetische materiaal houdt in, dat de cel gedoemd is dood te gaan.

Onze geactiveerde Tc-lymfocyten pakken de virusdeeltjes dus niet bepaald op subtiële wijze aan. Er is geen sprake van een specifiek aangrijpingspunt binnen de keten van reacties die leidt tot de vorming van nieuwe virusdeeltjes. Nee, Tc-lymfocyten vernielen de celmembraan en zorgen ook nog voor de afbraak van het eigen DNA. De cel sterft dus in zijn geheel af en daarmee stopt uiteraard de synthese van nieuwe virusdeeltjes. Het is alsof een door de vijand ingenomen stad in zijn totaliteit door een atoombom met de grond gelijk wordt gemaakt om de indringers maar op de knieën te krijgen.

In de volgende aflevering komt de B-cel aan bod en daarmee de antistoffen waarover wij allen graag zouden beschikken zonder eerst Covid-19 te moeten doormaken.....

Arijan Porsius  
10-11-20

<sup>7</sup> Om het eenvoudig te houden (😊) zullen we ons niet verdiepen in die tussenstappen.