

CORONA ONDER DE LOEP (23)

We lezen in de krant en horen op radio en tv inmiddels over de effectiviteit van door farmaceutische bedrijven geproduceerde vaccins. Hoewel de officiële goedkeuring door de onafhankelijke autoriteiten - het Europese (EMA) en het Nederlandse beoordelingscollege (CBG) - nog moet plaatsvinden, lijken de producten van Pfizer en van Moderna reeds veelbelovend. Het zijn berichten die velen van ons zullen verblijden. Wat ons enthousiasme nog kan versterken is het groeiende besef dat wij, lezers van deze afleveringen, binnenkort ook het werkingsmechanisme van de vaccinatievloeistof zullen kunnen doorgronden. Onder andere dáárvoor hebben we ons door al die afleveringen moeten worstelen 😊

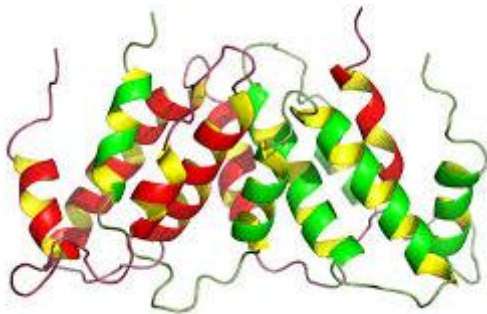
In aflevering 22 werd de vorming en activering van cytotoxische T-cellen besproken. Ook werd het mechanisme van de celdodende werking van deze lymfocyten toegelicht: de met virus geïnficeerde cel wordt er in zijn geheel door vernietigd.

Het logische gevolg hiervan is dat tegelijkertijd de productie van nieuwe virusdeeltjes in de cel ophoudt. Eventueel reeds in de cel gefabriceerde virussen kunnen echter wel vrijkomen. Deze nieuwe virusdeeltjes zijn in principe in staat om vervolgens nog onaangestaste weefselcellen te infecteren. Is daar een biologische rem op?

Interferonen

Ons immuunsysteem laat dit niet zomaar gebeuren. Om de aanval op naburige cellen zoveel mogelijk tegen te gaan, leveren de reeds hardwerkende cytotoxische T-cellen een nieuw wapen in de verdediging: een stofje met de naam interferon- γ (interferon-gamma).

Interferonen zijn eiwitten die behoren tot de groep van de cytokinen. Ze zijn vooral in staat de replicatie van virusdeeltjes in geïnficeerde cellen te remmen. Al eerder heb ik deze moleculen ten tonele gevoerd. Ze dragen de namen: IFN- α , IFN- β en IFN- γ (afl. 21).



schematische weergave van de moleculaire structuur van het eiwit interferon-gamma

IFN- γ wordt, als onderdeel van de cellulaire immuunrespons, geproduceerd door T-lymfocyten. IFN- γ heeft, naast andere eigenschappen, een uitgesproken antiviraal effect.¹

Bij het vrijkomen van nieuwe, intacte virusdeeltjes uit dode, opengebarsten cellen, produceren de Tc-cellen substantiële hoeveelheden IFN- γ . Dit beperkt de kans voor een nieuwe portie virussen om omliggende gezonde weefselcellen te infecteren.

De wijze waarop IFN- γ na infectie de intracellulaire vermenigvuldiging van virussen remt, is tamelijk complex. Ik vat het werkingsmechanisme kort samen.

IFN- γ bindt aan bepaalde receptoren op de celmembran van de door virusdeeltjes aangevallen, nog intacte lichaamscel. Na deze interactie induceert IFN- γ in de cel de productie van een tweetal enzymen, waarvan de werking de cel ongevoelig maakt voor het betreffende virus.

¹ IFN- γ is ook in staat de fagocytose door macrofagen en granulocyten te versterken. Bovendien activeert IFN- γ weer andere Tc-cellen, waardoor de productie van IFN- γ nog meer toeneemt (sneeuwbal effect).

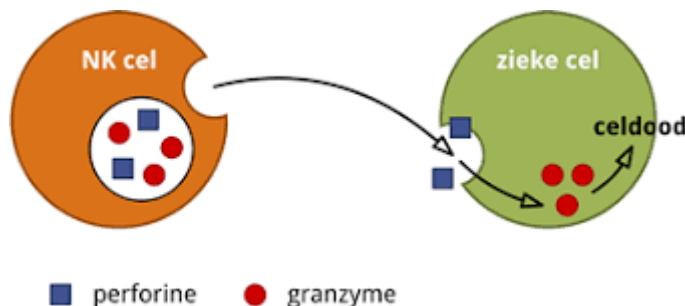
Als een door IFN- γ gestimuleerde cel tóch is geïnfecteerd, wordt de synthese van het virus in de cel geremd doordat het ene enzym het gevormde virale RNA afbreekt en het andere de productie van viruseiwitten blokkeert. Van replicatie kan dan geen sprake meer zijn.

We kunnen dus vaststellen dat na besmetting een virus op zijn weg naar onze cellen zal merken dat het na korte tijd te maken krijgt met actieve cytotoxische T-cellen, die bij hun acties worden bijgestaan door IFN- γ .

Maar er is meer.

Naturalkillercellen (NK-cellen)

Een logisch vervolg op het verhaal over cytotoxische T-lymfocyt is de bespreking van de naturalkillercel.² Ongeveer 15% van de lymfocyten in ons bloed bestaat uit NK-cellen. Ze komen zowel in ons bloed als in de weefsels voor. NK-cellen maken evenals fagocyten en dendritische cellen deel uit van de *aangeboren* immuniteit³. In het bijzonder vervullen ze een taak bij de afweer tegen virusinfecties. NK-cellen worden *niet* door antigeen presenterende cellen (zoals macrofagen en dendritische cellen) geactiveerd. Het bijzondere is dat ze tot actie worden gestimuleerd wanneer ze merken dat op het oppervlak van een door een virus geïnfecteerde cel (de doelwitcel) ‘veranderingen’ hebben plaatsgevonden. Hoezo, veranderingen?



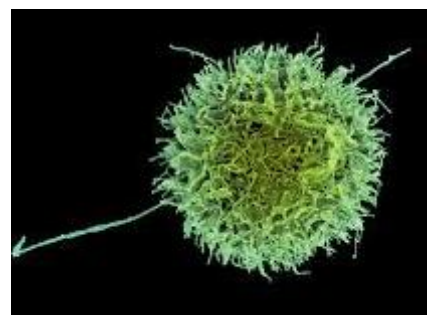
Je moet hierbij denken aan een afname van de normale uiterlijke kenmerken, teweeggebracht door het virus dat zich aan de buitenkant aan de cel bindt en eenmaal binnen de boel op z'n kop zet. Onmiddellijk na de opsporing van zo'n zieke cel gaat de NK-cel over tot de aanval.

De noodzakelijke eiwitten die nodig zijn voor het doden van de doelwitcel liggen al klaar om gebruikt te worden. Ze zijn binnenin de NK-cel in honderden granulae opgeslagen.

Evenals dit het geval is bij de geactiveerde Tc-cellen, oefenen de enzymen *perforine* (boort gaten) en *granzym B* (verniet het DNA in de cel) ook hier hun destructieve werking uit (afl. 22).

Naturalkillercellen danken hun naam aan hun eigenschap direct (van nature) te kunnen doden. Het zijn snelle, agressieve verdedigers. Anders dan bij de cytotoxische T-cel het geval is (die moet eerst uitrijpen en daarna door een antigeen worden geactiveerd), kan een NK-cel met zijn gereedliggend wapenarsenaal (de gevulde granulae) *direct* met grof geschut hun doelwitcellen bestoken. Dit is de reden dat de NK-cellen tot het *aangeboren* afweersysteem worden gerekend. Ze behoeven in de loop van hun bestaan niets te verwerven. Het vermogen om te doden is er al bij de geboorte.

naturalkillercel



Volgens welk mechanisme NK-cellen de aanwezigheid van ‘veranderingen’ kunnen waarnemen is nog niet helemaal duidelijk. In ieder geval bezitten NK-cellen op hun membraan *activerende* en *remmende* receptoren die een binding moeten aangaan met ‘passende’ receptoren op de

² Men schrijft het Engelse ‘*natural killer cells*’ in Nederlandse teksten doorgaans als één woord.

³ Dit dus in tegenstelling tot de zojuist besproken Tc-cellen die deel uitmaken van de *verworven* afweer.

doelwitcellen. Samengevat komt het erop neer dat het vermogen om een doelwitcel op efficiënte wijze te doden ervan afhangt of de activerende receptor meer greep heeft op de doelwitcel (in dat geval volgt apoptose) dan zijn remmende tegenhanger (dan mislukt de actie). Het is dus een kwestie van 'wie van beide componenten geeft de doorslag'?

NK-cellen zijn niet onder alle omstandigheden en bij iedereen even actief. De aanvalskracht wordt onder meer bepaald door erfelijke factoren en de leeftijd. Het vermogen om te doden is ook afhankelijk van het soort virus. Zo is het herpesvirus (koortslip, gordelroos) in staat het activeringsproces uit te zetten! Hoe dit zit bij het coronavirus is niet bekend, maar NK-cellen spelen wel degelijk een rol bij de eliminatie van het influenzavirus. Verder heeft bij ontstekingsprocessen vrijgekomen IFN- γ een versterkende invloed op het cytotoxische effect van NK-cellen. Tot slot moet nog worden vermeld dat NK-cellen ook in staat zijn tumorcellen te doden. Hierop zal ik later terugkomen.

Het wordt nu tijd om de B-lymfocyten onder de loep te nemen. Eerst een geheugensteuntje.

Hoe was het ook weer?

1. In geïnfecteerd weefsel herkennen de daar aanwezige witte bloedcellen (leukocyten) de vreemde indringer d.m.v. het proces van herkenning aan de hand van een patroon, waarvan antigenen onderdeel uitmaken (PAMP <> PRR).
2. De herkenning is het signaal voor de vorming en uitscheiding van cytokinen door deze ontstekingscellen, waardoor méér witte bloedcellen tot de plaats van ontsteking worden aangetrokken.
3. Er vindt fagocytose plaats waardoor bacteriën worden gedood.
4. Macrofagen en dendritische cellen zijn antigeen-presenterende cellen (APC's); het is met name de dendritische cel die het tijdens fagocytose vrijgekomen antigeen (peptide), geladen op een MHC-II molecuul, aanbiedt aan de nog onvolwaardige CD4⁺ T-cellen in een lymfeklier.
5. Deze T-cellen prolifereren o.i.v. van cytokinen tot massa's Th0-cellen, die weer differentiëren tot diverse geactiveerde CD4⁺ T-cellen (Th1, Th2, Th 17 en Treg) én tot geheugen T-cellen.
6. Na activatie door lichaamsvreemde eiwitten of peptiden veranderen de onrijpe CD8⁺ T-cellen in cytotoxische T-cellen die in hoofdzaak met virus geïnfecteerde lichaamscellen én tumorcellen aanvallen; er ontstaan bij dit proces ook geheugen Tc-cellen.

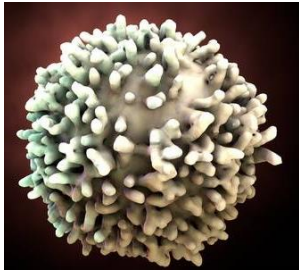
In deze en de volgende aflevering zijn dit (voorlopig) de vragen die beantwoord moeten worden.

- a. We weten nu hoe ze ontstaan (afl. 20 en 21), maar wat is de functie van de uitgerijpte, effector *helper* T-cellen?
- b. Hoe worden de onrijpe B-cellen geactiveerd tot competente deelnemers aan de strijd tegen infecties?
- c. Hoe ontstaan antilichamen tegen de indringers?
- d. Hoe opereren cytotoxische T-cellen en NK-cellen bij de vernietiging van kankercellen?
- e. Hoe dragen antilichamen en geheugencellen bij aan het voorkómen en onderdrukken van herinfecties?
- f. Wat is de belangrijkste oorzaak van auto-immuunziekten?

Ik zal beginnen met de beantwoording van de vragen onder a – c.

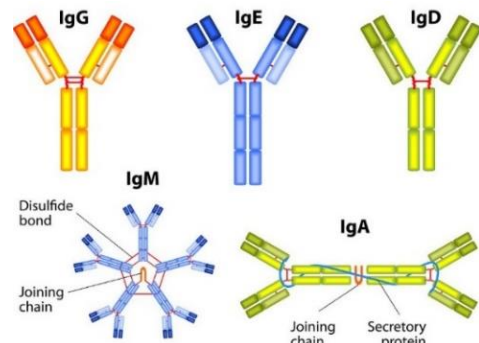
De B-lymfocyt

We realiseren ons dat al onze cellen voortkomen uit de stamcellen in het beenmerg. Dat geldt dus ook voor de B-lymfocyten (B-cellen). Als deze het beenmerg verlaten en zich in lymfeklieren nestelen, zijn ze nog niet helemaal op hun taak voorbereid. Ze gaan zich in de nabije toekomst ontwikkelen tot wat men noemt rijpe, naïeve B-lymfocyten, die vervolgens worden voorbereid om op succesvolle wijze hun rol te spelen in de strijd tegen pathogenen. Het plaatje toont een lymfocyt.



B-cellen bezitten aan hun oppervlak *antigeenreceptoren*, dat wil zeggen receptoren die ervoor zijn gemaakt om een bepaald, specifiek antigeen te herkennen en te binden. Dit principe ben je bij de bespreking van de T-lymfocyten ook tegengekomen. Dít is voor de B-cel vrij typisch: de antigeenreceptoren op de celmembraan behoren tot een groep van eiwitten die tot de **immuunglobulinen** (immunoglobulinen) behoren.

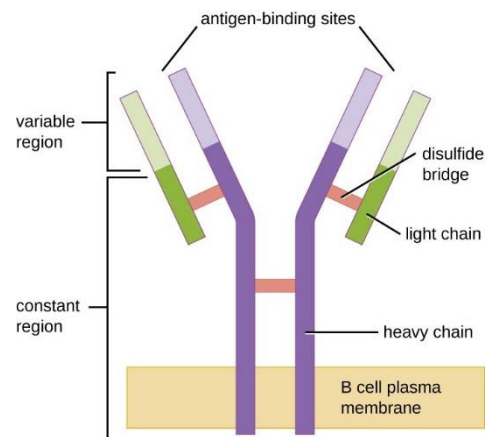
Je herinnert je wellicht dat antilichamen óók immuunglobulinen zijn. We stellen dus vast dat deze receptoren in feite antilichamen zijn! De afbeelding laat nog eens de verschillende immuunglobulinen zien. Je bent deze eiwitstructuren al eerder tegengekomen, namelijk toen ik de gebeurtenissen tijdens een allergische reactie uiteenzette (afl. 17). Op de B-cel bevinden zich in hoofdzaak immuunglobuline M moleculen (IgM) en in mindere mate het immuunglobuline D (IgD). Deze structuren zijn verankerd in de celmembraan en steken als antennes naar buiten.



Hoewel de eiwitten IgM en IgD structureel van elkaar verschillen, zijn ze als *antigeenbindingsplaatsen* op één en dezelfde B-cel identiek (neem dit maar aan).

Op elke B-cel komen 100.000 tot 200.000 identieke immuunglobuline-moleculen voor. Op één B-cel hebben ze daarom alle dezelfde specificiteit ten opzichte van een bepaald antigeen. Die specificiteit wordt bepaald door de vorm die deze immuunglobulinen hebben aangenomen. Dit verdient een korte toelichting.

De tekening toont een B-cel receptor, d.w.z. een immuunglobuline, met zijn voeten vastgezet in de celmembraan. Als we de opbouw van het molecuul analyseren, kunnen we verschillende fragmenten onderscheiden. Bepaalde onderdelen van het molecuul kunnen zeer sterk variëren in vorm en structuur ('*variable region*'). Door de zéér, zéér vele variaties die in deze regio qua structuren mogelijk zijn, ontstaan er ook héél, héél veel mogelijkheden om tussen de tienduizenden antigenen die zich zouden kunnen aankondigen, specifiek één bepaald antigeen te herkennen en te binden ('*antigen-binding sites*').

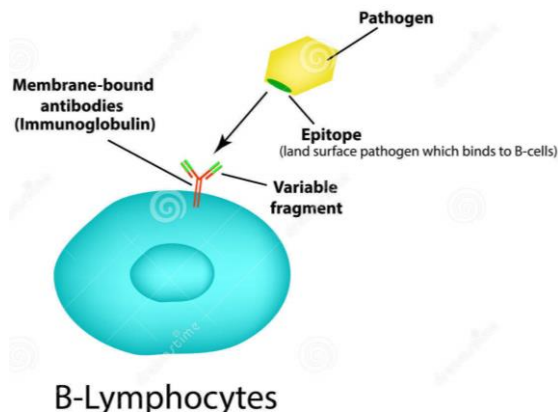


Er is nóg een bijzonderheid: de B-cel-receptoren zijn in staat rechtstreeks antigeen te binden, zonder dat er eerst een cel aan te pas hoeft te komen om het antigeen te presenteren. Dus de inbreng van een antigeen-presenterende cel (APC), zoals die van de dendritische cel bij de activatie van T-lymfocyten, is geen absolute voorwaarde voor antigeenherkenning. Niettemin, en dat zullen we hieronder lezen, is de interactie (B-cel <> Th-cel) wél erg belangrijk om de rijpe, naïeve B-cel tot grote effectiviteit op te sturen.

Hoe kan een rijpe, naïeve B-cel een volwaardige, vaardige soldaat worden in de strijd tegen micro-organismen? Dat lukt alleen als ze ertoe worden aangezet. Hiervoor zijn stimulerende impulsen verantwoordelijk. Voor de activatie van een rijpe, naïeve B-cel zijn twee afzonderlijke signalen nodig. Hoe dat gaat zal ik nu toelichten.

signaal 1:

Het eerste signaal wordt opgewekt door de *rechtstreekse* (specifieke) binding van een antigeen aan de B-cel-receptor, dus aan het immuunglobuline (de antenne) aan het celoppervlak. Als gevolg van de antigeenherkenning (signaal 1) worden de B-cellen geactiveerd, ze verlaten de rustfase waarin ze verkeerden, worden groter en gaan kleine hoeveelheden antilichamen (!) uitscheiden. Daarnaast worden ze geschikt gemaakt om een interactie aan te gaan met geactiveerde helper T-cellen, want de participatie van Th-cellen is (zoals hierboven al aangegeven) essentieel en zal aanstonds volgen.



De afbeelding geeft de gang van zaken weer.

We zien een B-lymfocyt met één van de talloze (identieke) immuunglobuline-receptoren. In de omgeving dient een pathogeen (antigeen) zich aan, bijvoorbeeld een bacterie. Deze speciale B-lymfocyt is erop gebouwd nu juist het antigeen (epitooop) aan het oppervlak van deze bacterie te herkennen en te binden.

Door dit signaal groeit de rijpe, naïeve B-cel uit tot een cel, die in staat is om al wat antilichamen te produceren en uit te scheiden (de 'naïviteit' is verdwenen).

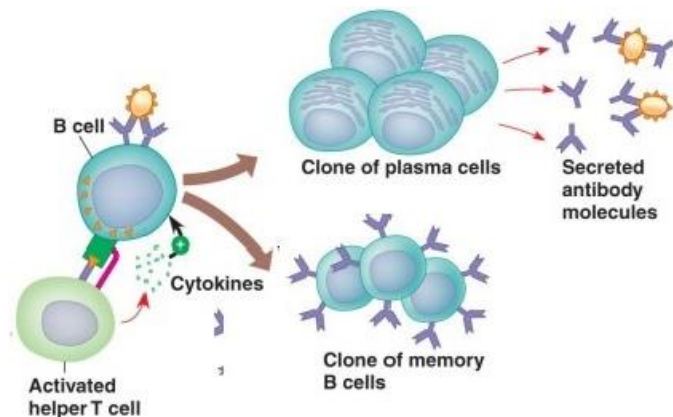
De interactie van de B-cel met het antigeen leverde dus signaal 1 op. Dit signaal wordt naar het genetische materiaal (DNA) van de B-cel geleid.

Door signaal 1 worden onze B-cellen weliswaar in zekere mate geactiveerd (er wordt immers een kleine hoeveelheid antilichamen gevormd), maar optimaal is het allerminst. Hiervoor heeft de B-lymfocyt een tweede signaal nodig. Dat wordt zoals gezegd geleverd door de geactiveerde helper T-cellen.

signaal 2:

Het tweede signaal betreft de interactie van deze nu enigszins uitgerijpte B-cellen met geactiveerde CD4⁺ Th cellen. Deze ontmoeting leidt tot de vorming van grote aantallen zogenaamde **plasmacellen** (*clone of plasma cells*) en **geheugen B-cellen** (*clone of memory B cells*).

Deze proliferatie (sterke vermenigvuldiging) en differentiatie (de verandering in een ander type cel) gebeurt onder invloed van cytokinen die door de geactiveerde Th-cel worden uitgescheiden. Deze komen in aanraking met de overeenkomstige cytokinen-receptoren op de B-cel. Na de secretie van de antilichamen komen deze in het bloed met als gevolg een verspreiding over de bloedbaan en de weefsels.



Hoewel de rechtstreekse binding van een antigeen aan de immuunglobulinereceptor (1^{ste} signaal) het beschreven proces opstartte, werden de processen substantieel versterkt door de daaropvolgende interactie met de geactiveerde Th-cel. Deze intensivering is echt nodig. Zonder signaal 2 worden onvoldoende strijdvaardige B-cellen gevormd, waardoor een adequate immunrespons uitblijft.

In de volgende aflevering lees je onder meer *welke* antilichamen na een bacteriële of virale infectie de belangrijkste zijn én wat de rol is van deze antilichamen in de humorale afweer.