

CORONA ONDER DE LOEP (24)

We zullen ongetwijfeld weten dat vaccinatie tegen een bepaalde infectieziekte ons afweersysteem stimuleert om een verdedigingsmechanisme op te zetten tegen de eventuele invasie van het ziekmakende organisme. Daarna zijn we voor altijd of gedurende een zekere periode voor het betreffende pathogeen immuun, althans dat is de bedoeling. Vaccinatie tegen het coronavirus in de eerste maanden van 2021 zal ons hopelijk gaan beschermen tegen Covid-19. Immers, de na inenting aangemaakte antilichamen zullen met een aanzienlijke kans van slagen ons deze protectie bieden, om nog maar te zwijgen over de cytotoxische T-cellen.

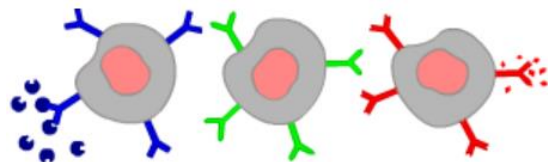
We hebben gedurende de voorbije negen maanden in de media het een en ander kunnen horen en lezen over het nut van antilichamen (antistoffen) in het algemeen en in het bijzonder met betrekking tot SARS-Cov-2.

Maar we zijn mogelijk nog niet op de hoogte van het *werkingsmechanisme* van antilichamen. Want na hoeveel dagen worden deze 'lichamen' na de eerste blootstelling aan een virus of bacterie gevormd en hoe gaan ze eigenlijk te werk? Als je dat wil weten raad ik je aan deze en de volgende aflevering te lezen, dan zul je vervolgens beter begrijpen hoe het langverwachte vaccin ons kan beschermen.

In de vorige aflevering maakten we kennis met een aantal kenmerken van B-lymfocyten. Samengevat zijn dit de belangrijkste eigenschappen:

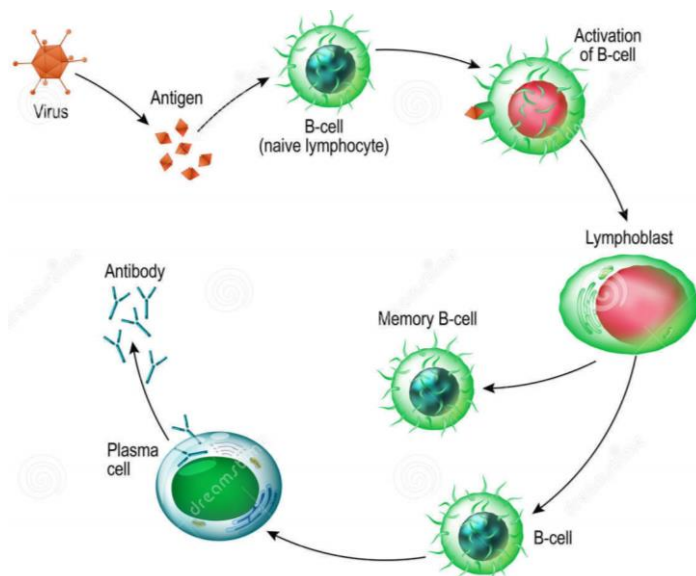
1. In de vorm van rijpe, naïeve B-lymfocyten verkeren ze in een soort rustfase; ze liggen als het ware te wachten op de komst van antigenen.
2. Deze B-cellen bevinden zich vooral in lymfeklieren.
3. De B-celreceptor op de celmembraan is een immuunglobuline (type M en D) en aangezien antilichamen immuunglobulinen zijn, is de B-celreceptor daarom te beschouwen als een antilichaam.
4. Ze kunnen *zonder* medewerking van antigeen-presenterende cellen antigeen binden; de interactie met een antigeen vormt het eerste signaal voor de aanzet tot activiteit.
5. De daaropvolgende (noodzakelijke) interactie met geactiveerde helper T-cellen¹ (signaal 2) is de prikkel voor uitgebreide proliferatie (vermenigvuldiging) en differentiatie (vorming van een ander type cel). De antigeen-specifieke B-cel is uitsluitend in staat 'zijn' specifieke Th-cel te herkennen. Het omgekeerde geldt ook. Dit betekent dus dat de geactiveerde Th-cel alleen *die* rijpe, naïeve B-cel kan stimuleren die tegen *datzelfde* antigeen gericht is.
6. Dit resulteert in de vorming van talloze zeer specifieke geheugen B-cellen en plasmacellen; plasmacellen zorgen voor de productie en afgifte van antigeen-specifieke antilichamen.

B-cellen zijn er dus op voorbereid 'hun' antigeen te binden, indien dat antigeen ergens in het lichaam aanwezig zou zijn. Weet dat er heel veel B-cellen zijn, ieder met een eigen specificiteit t.o.v. één bepaald antigeen. Deze grote verscheidenheid maakt de kans groot dat er tijdens een infectie altijd wel een bepaalde antigeen-specifieke B-cel voorhanden is die dát speciale antigeen tegenkomt en bindt.



Drie B-cellen met verschillende antigeenreceptoren op de celmembraan (blauw, groen en rood). De B-cellen reageren op 'hun' antigenen en maken vervolgens passende antilichamen.

¹Het ontstaan van de geactiveerde Th-cellen is in afl. 21 beschreven.



Deze afbeelding schets de situatie waarin een rijpe, naïeve B-cel een passend virusantigeen tegenkomt. Het antigeen wordt herkend en gebonden. Dit betekent activering van de B-cel die overgaat in een vorm (hier aangeduid als lymfoblast) waaruit na proliferatie en differentiatie geheugen B-cellen ('memory B-cells') en plasmacellen ontstaan. Plasmacellen scheiden antilichamen uit die vervolgens het antigeen binden en onschadelijk maken (hier niet getoond). De bespreking van geheugencellen houden we nog even tegoeed.

Antigeenmoleculen als antennes op de celmembran.

Als de ontmoeting tussen B-cel en antigeen plaatsvindt, gebeurt er nóg iets bijzonders: er ontwikkelen zich B-cellen die zich als antigeen-presenterende cellen (APC's) gaan gedragen. Dat gaat zo.

Het antigeen waar de (wachtende) B-cellen naar uitkijken heeft vrijwel altijd een eiwitstructuur. Zo'n eiwit (antigeen) kan onderdeel zijn van een bacterie of van een virusdeeltje. Het bevat ergens in de lange keten van aminozuren een stukje dat het echte, afgebakende antigeen is;² de rest van het molecuul doet er niet zoveel toe.

Als er een 'match' is zal dit (specifieke) antigeen zich, als onderdeel dus van het hele eiwitmolecuul, binden aan de B-celreceptor. Het antigene eiwit heeft voor de B-cel echter een te grote moleculaire structuur om het in die vorm te kunnen verwerken. Daarom wordt het (via endocytose)³ naar binnen geloodst en in de B-cel o.i.v. enzymen in stukjes (peptiden) geknipt. Het ontstane peptide bevat precies hetzelfde antigeen als het oorspronkelijke eiwit. Hiermee kan nu verder worden gewerkt. In de cel wordt het gebonden aan een MHC-II molecuul. Dit **MHC-II-antigeen-complex** wordt vervolgens op het oppervlak van de B-cel geplaatst, zodat het antigeen voor passerende Th-cellen goed herkenbaar is (antennefunctie). Door deze procedure wordt de aldus geprepareerde B-cel een echte antigeen-presenterende cel!⁴ Een geactiveerde Th-cel met een voor dat antigeen passende receptor gaat vervolgens de interactie aan, waardoor de B-cel overgaat in plasmacellen of geheugen B-cellen.⁵ Op die wijze ontstaan er talloze nieuwe geheugen B-cellen en plasmacellen.

De vorming van IgM en IgG.

De synthese en uitscheiding van antilichamen (immuunglobulinen) behoren tot de primaire taken van plasmacellen. We herinneren ons wellicht dat er verschillende typen worden onderscheiden: IgG, IgM, IgA, IgE en IgD. Deze vijf immuunglobulinen worden echter niet alle tegelijk geproduceerd. In eerste instantie scheiden plasmacellen immuunglobuline M (IgM) uit én een zeer kleine hoeveelheid IgD. Deze plasmacellen (de eerstelingen) zijn meestal geen lang leven beschoren. Ze bevinden zich vooral in de lymfoïde organen (beenmerg, lymfeklieren). Tijdens hun verblijf daar geven ze, deels via de lymfebanen, antilichamen aan de bloedbaan en de weefsels af.

² Trouwens, er kan op dat lange eiwitmolecuul zelfs meer dan één antigeen (epitooop) aanwezig zijn.

³ Dat is de opname in de cel van een partikel buiten de cel via insnoering van de celmembran; zie afl. 8.

⁴ Je bent een soortgelijke procedure eerder tegengekomen, o.a. bij de bespreking van de dendritische cel.

⁵ Dat mechanisme is in afl. 23 besproken.

In de loop van de immunologische reactie neemt het aantal plasmacellen dat antilichamen van een ander type uitscheidt (dus anders dan IgM en IgD) sterk toe. Dit proces wordt 'class switching' genoemd. De differentiatie gebeurt onder invloed van verschillende typen cytokinen, die deze cellen zelf produceren.

Deze plasmacellen maken, afhankelijk van het type cel, IgG antilichamen óf IgA antilichamen óf IgE antilichamen. Opvallend is dat deze in tweede instantie gevormde plasmacellen antilichamen maken die over het algemeen een sterkere affiniteit (bindingskracht) bezitten voor het betreffende antigeen dan de in eerste instantie gevormde antilichamen.

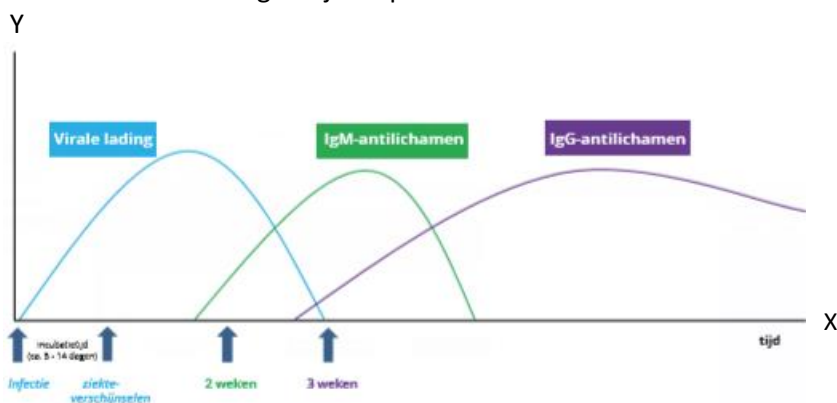
Ongeveer de helft van de totale hoeveelheid immunoglobulinen in ons lichaam is in het bloed aanwezig. De andere helft bevindt zich in de ruimten tussen de weefselcellen (dit zijn de zogenaamde interstitiële ruimten) en bij de slijmvliezen. Verreweg de meeste immunoglobulinen in het bloed behoren tot de IgG klasse, gevolgd door IgA en IgM. IgE komt meestal maar in geringe hoeveelheden in het bloed voor en de hoeveelheid IgD is zeer gering.

In tegenstelling tot IgM kan IgG wél de interstitiële ruimten bereiken en daar zijn werk doen. Bij de slijmvliezen domineert het IgA.

Van de genoemde typen immunoglobulinen produceert het lichaam in absolute zin per dag het meest IgA. Het wordt uitgescheiden door plasmacellen die onder het epitheel van de slijmvliezen liggen. Ook in ons speeksel en traanvocht komen betrekkelijk veel antilichamen van de IgA klasse voor.

De concentratie IgM en IgG in het bloed, afgezet tegen de tijd.

Onderstaande figuur geeft een beeld van de vorming van de antilichamen IgM en IgG na een infectie met een (willekeurig) virus. Op de verticale as (de Y-as) staan waarden die een maat zijn voor de hoeveelheid IgM- en IgG-antilichamen in het bloed. Op de horizontale as (de X-as) staat de tijd weergegeven waarin de processen zich afspelen. Een opgaande lijn van een curve wijst op een toename (in de tijd), een dalende lijn op een afname (in de tijd). Dergelijke curven gelden eveneens voor het coronavirus. Ook geeft de figuur ons een indruk van de hoeveelheid virus dat na besmetting in het bloed aanwezig is bij een persoon die van de infectie herstelt.



Je ziet dus het verloop van de vorming van IgM- en IgG-antilichamen, nadat een virusbesmetting heeft plaats gevonden. De meest linker pijl geeft het moment van besmetting aan. De blauwe curve duidt op de hoeveelheid virusdeeltjes ('virale lading') aanwezig in het bloed tijdens de dagen die op de besmetting volgen. Na een bepaalde incubatietijd beginnen de ziekteverschijnselen (tweede pijl). Pas na verloop van een aantal dagen (die periode wisselt en is hier ongeveer 10 dagen) begint de vorming van IgM-antilichamen (de groene curve), terwijl de virale lading weer aan het afnemen is (de patiënt is virus aan het kwijtraken). De concentratie IgM in het bloed bereikt na ruim drie weken een piek, om alweer na vier à vijf weken de waarde nul te bereiken. Nadat het virus grotendeels verdwenen is komt (pas) de vorming van IgG antilichamen op gang. Dit verloop is aangegeven met de parse curve. Dat de virale lading al afneemt nog voor er noemenswaardige hoeveelheden IgM en

IgG in het bloed aantoonbaar zijn, houdt onder meer verband met het feit dat tegelijkertijd immunoglobulinen in de weefsel actief zijn én omdat de *cellulaire afweer* zijn steentje bijdraagt.

Uit deze figuur valt af te lezen dat laboratoriumonderzoek naar de aanwezigheid van antilichamen in het bloed het best gestart kan worden zo'n twee à drie weken na de actuele besmetting. Immers, pas dan valt er iets te meten! De arts kan hiermee een doorgemaakte infectie bewijzen én krijgt een indruk van de opgebouwde immuniteit.

We zullen in de volgende aflevering zien hoe deze curven verlopen als een individu voor de tweede maal wordt blootgesteld aan hetzelfde virus, hetzij door een herinfectie, hetzij ten gevolge van de tweede vaccinatie. Je zult dan zien dat er grote verschillen optreden. De uitleg zal aan de hand van de bespreking van de geheugencellen gebeuren.

We gaan ons eerst bezighouden met de vraag hoe antilichamen tijdens een infectie te werk gaan.

Hoe bestrijden antilichamen infecties?

Zoals hiervoor al is toegelicht (*class switching*), hebben we te maken met een aantal subtypen plasmacellen (ze verschillen in het immuunglobuline dat ze aanmaken) en subklassen antilichamen: IgG, IgM, IgD, IgA en IgE.

Deze eiwitten hebben uiteenlopende functies in de verdediging tegen vreemde indringers.

Neutralisatie

Binding van antilichamen aan antigeen leidt tot *agglutinatie* van het antigeen, dat wil zeggen dat ze ermee samenklonteren. Hierdoor is het antigeen geneutraliseerd; het is ongevaarlijk geworden. Dit gebeurt vooral bij IgM en IgG. De neutraliserende werking van antilichamen voorkomt ook dat het antigeen zich verder in het lichaam verspreidt. Ik noem een aantal specifieke omstandigheden.

Toxinen

Antilichamen zijn volgens dit werkingsmechanisme in staat om de effecten van bepaalde giftige stoffen (toxinen) te blokkeren. Toxinen zijn grote (lichaamsvreemde) eiwitmoleculen die, eenmaal ingebracht, door het immuunsysteem gezien worden als antigenen. Het gevolg is een immuunrespons. Als voorbeelden kunnen dienen de bacterie die difterie veroorzaakt (*Clostridium diphtheriae*) en de verwekker van tetanus (*Clostridium tetani*). Beide micro-organismen scheiden na infectie in het geïnfecteerde weefsel toxinen uit. Het is hun venijnig wapen.

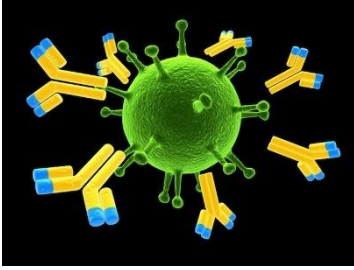
De vroege vaccinatie tegen difterie en tegen tetanus roept al op jonge leeftijd de specifieke afweerreacties tegen deze micro-organismen en hun respectieve toxinen op. Bij een onverhoopte besmetting met deze toxine-producerende bacteriën op latere leeftijd komt bij gevaccineerde personen het reeds getrainde afweersysteem onmiddellijk in actie. Hierbij zullen de gevormde antilichamen effectief de betreffende toxinen binden en neutraliseren, zodat hun verwoestende werking zal uitblijven.⁶

Oppervlakte-antigenen en neutralisatie

We hebben eerder gezien dat bacteriën aan hun oppervlakte moleculen bezitten die antigeen kunnen zijn voor ons afweersysteem. We noemen deze structuren oppervlakteantigenen. Hetzelfde geldt voor virussen. Zoals we weten dragen coronavirussen en influenzavirussen aan hun oppervlak uitsteeksels (spikes). Met behulp van deze spikes zijn ze in staat de epitheelcellen van de luchtwegen binnen te dringen.

De moleculen die deel uitmaken van de spikes gedragen zich als oppervlakteantigenen voor ons immuunsysteem.

⁶ Dergelijke beschouwingen zijn ook van toepassing op de toxinen die door diverse soorten dieren (slangen, spinnen) worden geproduceerd. Toediening van antistoffen (antilichamen) aan het slachtoffer kan na een beet dan levensreddend zijn.



Antilichamen gericht tegen deze moleculen (bijv. tegen het hemagglutinine van het influenzavirus) voorkómen door hun neutraliserend effect (agglutinatie) de interactie tussen het virus en de epitheelcellen. Deze virusneutralisatie voorkomt niet alleen de infectie, maar ook de verspreiding.

Ik zal bij de behandeling van de vaccins, mede in relatie tot Covid-19, hierop terugkomen.

Al eerder is gezegd dat IgA-antilichamen een belangrijke rol spelen bij de slijmvliezen. In het *darmkanaal* binden deze antilichamen aan pathogene bacteriën, waardoor hechting aan darmepitheel wordt voorkomen. Overigens kunnen alle (sub)klassen van antilichamen in zekere mate participeren in de genoemde neutralisatiereacties.

Antilichamen en het complementsysteem

De kans is niet gering dat het ons bij het lezen van deze afleveringen soms duizelt. Dat is begrijpelijk. Bij de behandeling van de diverse biochemische mechanismen (eiwitsynthese, virale infectie, immuunsysteem, etc.) komen steeds weer nieuwe eiwitten opduiken. Ik ben me ervan bewust dat ik je voortdurend confronteer met de namen die men aan de afzonderlijke eiwitten heeft toebedeeld. En dan te bedenken dat we tot nu toe nog maar een fractie van al die levensbelangrijke eiwitmoleculen zijn tegengekomen 😞.

In deze paragraaf wordt een nieuwe groep eiwitten aan 'onze collectie' toegevoegd. Ze behoren tot het zogenaamde **complementsysteem** en werken als enzymen. Ik *moet* ze wel noemen, want zonder de inbreng van deze eiwitten – ook 'complementfactoren' genoemd - zijn antilichamen in het algemeen niet in staat om micro-organismen adequaat aan te pakken. Pas in combinatie zijn ze sterk in het attaqueren van pathogene indringers.

Het gaat hier om een groep eiwitten die de werking van antilichamen *completeren*. Ze worden hoofdzakelijk in de lever gevormd.

Deze eiwitten bevinden zich in het plasma. Het zijn er in totaal ongeveer dertig, maar negen van deze factoren spelen een hoofdrol in ons afweersysteem. Ze worden aangeduid met C1 tot en met C9. Voordat het complementsysteem effectief zijn bijdrage kan leveren aan het immuunsysteem, dienen de verschillende *inactieve* factoren (C1-C9) eerst te worden geactiveerd. De activatie verloopt, zowel in het bloed als in de weefsels, volgens een kettingreactie (cascade). Hierbij activeert de ene factor de andere. Het complementsysteem kan via drie routes worden geactiveerd. Het voert te ver deze afzonderlijk (in detail) te bespreken. Van belang is te weten dat deze routes alle leiden tot de vorming van *C3-convertase*.

Samengevat splitst dit enzym volgens cascadereducties de inactieve complementeiwitten in actieve fragmenten. Hiertussen zijn er die binden aan het bacterieoppervlak of aan het antigeen. Het resultaat van deze hechting is dat het micro-organisme veel beter 'behapbaar' is door de fagocyten. Met andere woorden: de fagocytose wordt er op krachtige wijze door gefaciliteerd.

Dit proces wordt **opsonisatie** genoemd. De geactiveerde complementeiwitten beschadigen tevens de bacteriële celwand. Ze boren als het ware poriën in de celwand, waarmee de integriteit van de celmembraan van de bacterie verloren gaat en er lekkage optreedt met celdood als gevolg.

Bij dit proces spelen antilichamen een belangrijke rol.

Hoe dit proces verloopt, lezen we de volgende keer. Dan zal het ook gaan over de betekenis van de geheugencellen en (wie weet) over de principes die ten grondslag liggen aan de vaccinatie.....

Arijan Porsius
05-12-20