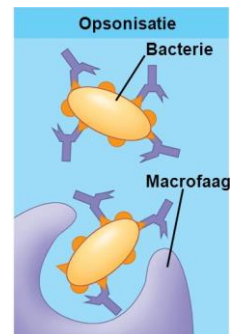


CORONA ONDER DE LOEP (25)

In de vorige aflevering lazen we onder meer over het zogenoemde complementsysteem, een verzameling eiwitten (complementfactoren) die, eenmaal geactiveerd, een belangrijke bijdrage leveren aan de vernietiging van pathogene micro-organismen. Ik wees op drie mogelijke routes die kunnen leiden tot activering van de afzonderlijke complementeiwitten en beloofde daar niet in detail op in te gaan. Niettemin ga ik er nu één noemen, om reden dat daar antilichamen bij betrokken zijn. Hier volgt het mechanisme.

Als een antilichaam zich hecht aan 'zijn' antigeen op het celoppervlak van een pathoog, vormt zich op de celmembranen een antigeen-antilichaamcomplex, ook *immuuncomplex* genoemd. De crux is dat het in het immuuncomplex aanwezige antilichaam in deze positie het complementeiwit C1 bindt. Hierdoor wordt het gehele complementsysteem geactiveerd. Men spreekt van de antilichaam-gemedieerde activatie (van het complementsysteem). Met name IgG- en IgM-antilichamen zijn effectieve stimulators. Dit proces resulteert eveneens in *opsonisatie* van het micro-organisme. Dit betekent dat het oppervlak van het pathoog door de inbreng van het complementsysteem zó is bewerkt, dat de belager veel gemakkelijker door fagocyten kan worden opgeslokt en verteerd.¹

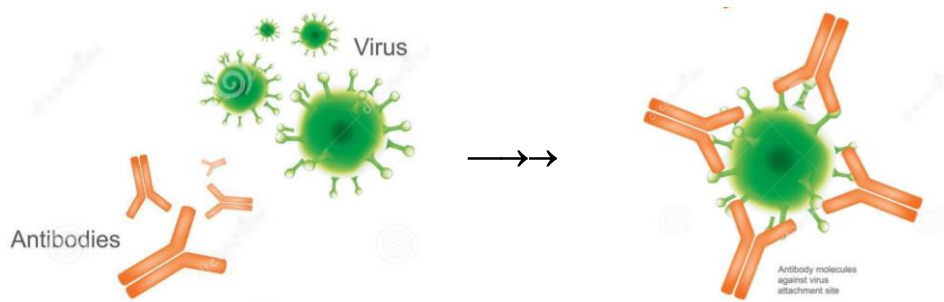
De afbeelding toont een bacterie die bezet is met twee typen antigeenmoleculen (de oranje figuurtjes). De weergegeven antilichamen binden slechts aan één type antigeen (daarom zijn ze specifiek), in dit voorbeeld uitsluitend aan de driehoekige antigeenmoleculen. Door de vorming van deze immuuncomplexen en de daaropvolgende activatie van het complementsysteem vindt door opsonisatie een veel sterkere fagocytose plaats, hier in gang gezet door een macrofaag.



Kortom: door de samenwerking van antilichamen met de complementeiwitten worden pathogenen met grotere gretigheid door fagocyten opgegeten. Maar er is meer.

Ons lichaam beschikt over een methode om zich óók te bevrijden van vrij bewegende (ongebonden) antigenen. Ook deze 'rondzwervende' structuren vallen aan antilichamen ten prooi. Door de binding van vrij antigeen aan een (specifiek) antilichaam ontstaan losse, vrij circulerende antigeen-antilichaamcomplexen. Deze complexen zijn als zodanig in staat aan speciale receptoren op fagocyten (macrofagen, granulocyten en dendritische cellen) te binden. Als gevolg van deze hechting worden de immuuncomplexen in genoemde cellen via endocytose opgenomen en op effectieve wijze in de fagolysosomen verteerd. We hebben hier te maken met een effectieve opruimingsdienst.

Al met al kunnen we dus vaststellen dat antilichamen (antistoffen) een belangrijke rol spelen in de bescherming en het verweer tegen pathogene indringers. Onderstaand plaatje laat zien hoe een compleet (corona)virus door antilichamen wordt 'ingepakt'. Totale uitschakeling is het gevolg. Het antigeen maakt in dit geval deel uit van de spikes.



¹ Het verschijnsel 'fagocytose' is in aflevering 17 beschreven.

Geheugencellen.

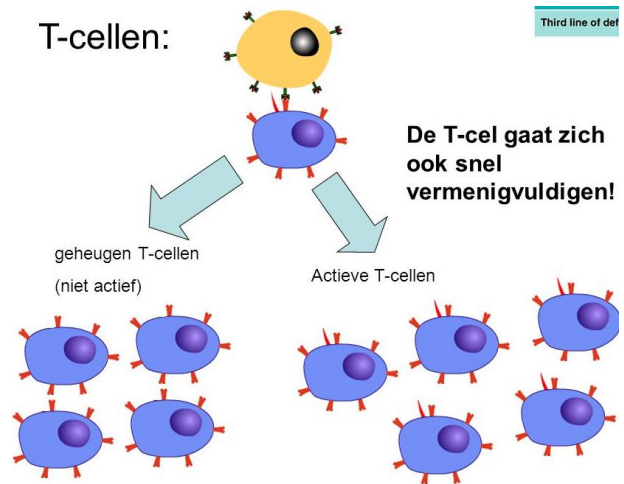
Alle geheugencellen zijn *langlevende* cellen die bij een herhaald contact met het passende antigeen verantwoordelijk zijn voor een snelle immuunrespons. We onderscheiden geheugen T-cellen en geheugen B-cellen.

Geheugen T-cellen.

We zien op deze afbeelding cellulaire reacties die we al eerder zijn tegengekomen²: een onrijpe T-cel (blauw) wordt door een 'passende' *antigeen presenterende cel* (bijv. een dendritische cel of een macrofaag) door binding geactiveerd. Hierna vinden onder invloed van allerlei cytokinen proliferatie en differentiatie plaats.

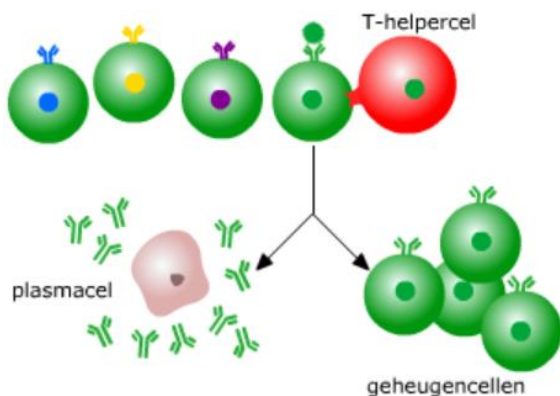
Er vormen zich enerzijds T-cellen die actief aan de afweerreactie gaan deelnemen (deze actieve T-cellen worden ook aangeduid met de term *effectorcellen*) én T-cellen die niet actief zijn en achter de hand worden gehouden voor een volgende infectie: de geheugencellen. Het geschetste proces geldt zowel voor helper T-cellen (Th-cellen) als voor cytotoxische T-cellen (Tc-cellen).

Na afloop van de immuunrespons - als de effectorcellen al lang zijn verdwenen - zijn er honderd- tot duizendmaal méér antigeen-specifieke geheugen T-cellen dan na het eerste contact met het betreffende antigeen. Deze geheugencellen kunnen, afhankelijk van het individu én het pathogeen, tientallen jaren aanwezig blijven.



Geheugen B-cellen

In afl. 23 lazen we over de activering van B-cellen.



Die vindt plaats doordat een geactiveerde helper T-cel (beladen met een specifiek antigeen) bindt aan een naïeve B-cel die het passende antigeen aan zijn oppervlak draagt. Op de tekening zijn bij vier B-cellen de gebonden antigeen-moleculen aangegeven met een blauw, geel, paars en groen bolletje. De geactiveerde Th-cel (rood) heeft het gemunt op het 'groene antigeen' en bindt *dus* alleen aan de B-cel met dezelfde antigeen-specificiteit. Er volgt (zoals we eerder lazen) ook hier proliferatie en differentiatie, waarbij plasmacellen en geheugen-cellen worden gevormd.

Ook de geheugen B-cellen zijn langlevende cellen. Deze cellen staan in nauwe samenwerking met de geheugen T-cellen in dienst van het immunologische geheugen.

Door de aanwezigheid van dit geheugen resulteert een volgend contact met hetzelfde pathogeen in een dermate effectieve respons, dat de infectie vaak zonder ziekteverschijnselen wordt doorlopen. Vanaf de kinderleeftijd neemt het aantal nieuwe infecties met hetzelfde pathogeen volgens een natuurlijk proces toe. Herhaald contact met hetzelfde antigeen leidt tot een progressieve vermeerdering van het aantal geheugencellen en daarmee tot een progressieve en efficiëntere respons.

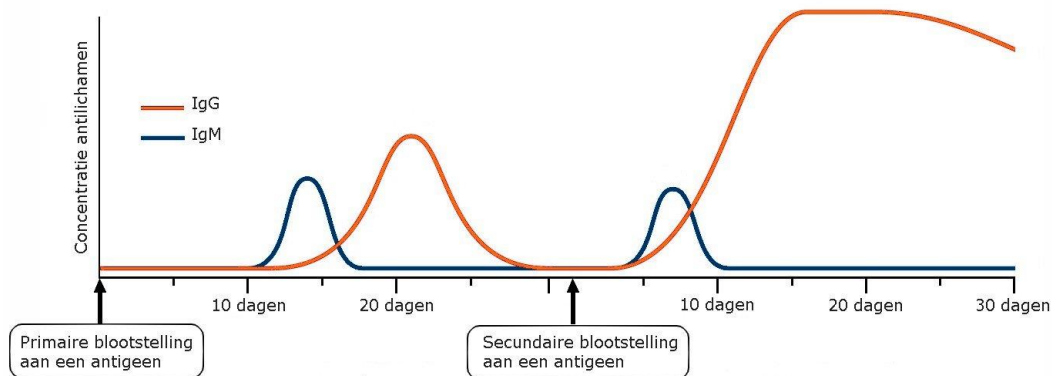
² Zie eventueel aflevering 21.

Antilichamen als maat voor de immunerespons

In de vorige aflevering maakte je kennis met de curven die weergeven hoe de concentraties antilichamen (IgM en IgG) in het bloed na een eerste virale besmetting in het algemeen verlopen. Hieronder staat de figuur die aangeeft wat er gebeurt als er vervolgens een tweede infectie plaats vindt. Op de Y-as zijn ook hier de bloedconcentraties aan antilichamen (als IgM en IgG) tegen de tijd (op de X-as) uitgezet.

De eerste twee pieken zijn in overeenstemming met hetgeen we eerder zagen: na de eerste blootstelling (de linker pijl) verschijnt na ongeveer tien dagen IgM en in tweede instantie, als de concentratie aan IgM alweer fors is afgenomen, komen de IgG-antilichamen opzetten.

We stellen ons voor dat op een later tijdstip (de middelste pijl) het inmiddels herstelde individu aan een tweede besmetting wordt blootgesteld. Nu kunnen we al na drie à vier dagen IgM-antilichamen in het bloed meten. Dat geldt ook voor de IgG-antilichamen. Opvallend is echter dat in vergelijking met de eerste keer in de periode die volgt de vorming van IgG véél sterker toeneemt. Dat geldt niet voor de hoeveelheid gevormde IgM. De geheugen B-cellen die alom voorradig waren, produceren nu in een wat hoger tempo bij voorkeur IgG-antilichamen en doen dat in veel grotere hoeveelheden. De afweer is dusdanig versterkt, dat de opnieuw besmette persoon alleen al door het fors toegenomen aantal antilichamen optimaal beschermd is. Maar laten we ook de geheugen Th-cellen en Tc-cellen niet vergeten. Deze cellen zullen, gezien hun massale aanwezigheid, snel toeslaan mocht het virus al in staat zijn tot onze gezonde weefselcellen door te dringen.



In de praktijk bepaalt men bij een persoon of antilichamen (bijv. tegen het coronavirus) in het bloed aanwezig zijn én hoe hoog de concentratie op zeker moment is. Het geeft de arts echter een beperkt beeld. Uit de gemeten waarde(n) kan hij namelijk moeilijk afleiden hoe hoog op dat moment de werkelijke activiteit van het (hele) immunologisch apparaat is, aangezien voorbijgegaan wordt aan de bijdrage van de *cellulaire* afweer (Th-cellen, Tc-cellen, naturalkillercellen) én de mate van afweer die zich in de perifere weefsels openbaart (deze wordt namelijk niet gemeten). We moeten het er mee doen; beter iets dan niets.

Overeenkomstig deze redenering moet je je realiseren dat de *afwezigheid* van antilichamen in het circulerend bloed ná een reeds doorgemaakte, eerste infectie niet per definitie betekent dat men dus niet langer beschermd is tegen een volgende besmetting. Ook dan is daar nog de 'blijvende' cellulaire afweer (de geheugencellen). Het is daarom onwaarschijnlijk (sommige deskundigen beweren 'vrijwel uitgesloten') dat je na een eerste infectie en volledig herstel wéér ziek wordt (Covid-19 oploopt) ten gevolge van een tweede besmetting met precies hetzelfde virus. Van Dissel, directeur van het RIVM, gebruikte tegenover leden van De Tweede Kamer de termen 'zeer zeldzaam'.

Het beeld zoals in de figuur geschetst doet zich niet alleen voor als een persoon na een tussenperiode opnieuw door hetzelfde virus besmet wordt, ook zien we soortgelijke curven nadat we voor de tweede keer zijn gevaccineerd.

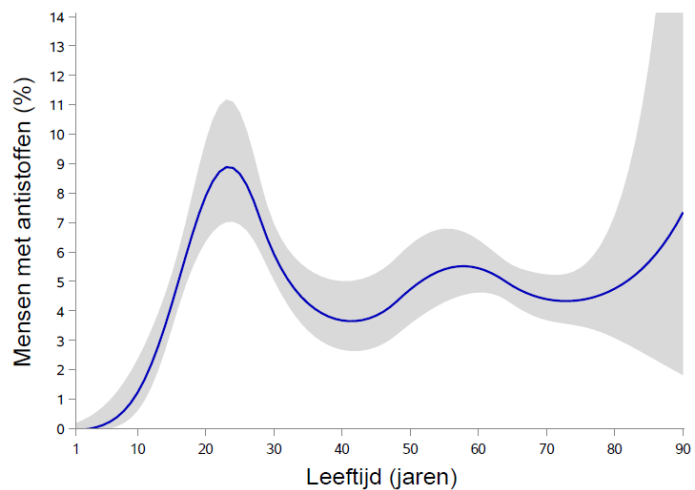
Groepsimmunititeit

Groepsimmunititeit (populatie-immuniteit) is pas bereikt als ongeveer 60–70% (liever nog 80%) van de hele populatie ten gevolge van een doorgemaakte infectie of door vaccinatie beschermd is tegen het coronavirus. Immers, dan zal het virus met sterk verminderde kans nog vatbare mensen tegenkomen. Het virus vindt onvoldoende voedingsbodem en het reproductiegetal zal (fors) onder de waarde 1 komen te liggen. Daarmee zal het virus (nagenoeg?) uit het milieu verdwijnen. Dit relatief hoge percentage is nog lang niet bereikt. Het RIVM doet onder de Nederlandse bevolking periodiek onderzoek naar de mate van immuniteit.



Hierbij luidt de onderzoeksvraag: hoe intensief is onder de Nederlandse bevolking de vorming van antilichamen tegen het coronavirus bij mensen van verschillende leeftijden? Het RIVM publiceerde de resultaten die de metingen in het najaar opleverden.

De blauwe curve in de figuur geeft het percentage deelnemers aan dat over antistoffen beschikt (de Y-as), verdeeld over de leeftijden tussen 1 en 90 jaar (de X-as). De gegevens werden in de maanden september en oktober van dit jaar verkregen. De lijn geeft per leeftijd een *schatting* van het percentage mensen in de Nederlandse bevolking dat antistoffen tegen het virus heeft aangemaakt. Het grijze gebied rond de blauwe lijn is de onzekerheidsmarge.³ Deze laat zien tussen welke (uiterste) waarden het werkelijke percentage zal liggen. De groep met het hoogste percentage individuen die in genoemde periode over antilichamen beschikten (ca. 10%) betreft de groep jongvolwassenen; bij kinderen op de basisschool blijkt het percentage erg laag te zijn.



In de tweede week van december '20 meldde de directeur van het RIVM, de heer Van Dissel, tegenover leden van de Tweede Kamer dat naar schatting op dat moment ruim 10% van de bevolking beschermd was tegen het coronavirus, op grond van het feit dat eenzelfde fractie van de bevolking ermee besmet was (geweest). Hij voegde eraan toe dat het nog onbekend is hoe lang deze mensen immuun zullen zijn.

Al in het begin van de pandemie werd ons al duidelijk gemaakt dat alleen intensieve vaccinatie met een werkzaam vaccin tegen SARS-CoV-2 groepsimmunititeit zou opleveren. Aan de andere mogelijkheid: Covid-19 zijn natuurlijke beloop laten, kleven grote bezwaren, zowel in ethisch als in praktisch opzicht, zodat dit nooit een optie is geweest.

Het is tijd om het over vaccinaties te hebben.



³ Bij de berekening is een aantal aannames gedaan die ik gemakshalve niet zal geven.

Vaccinatie

Algemeen

De Engelsman Edward Jenner ontdekte aan het einde van de 18^e eeuw dat de infectieziekte *pokken* voorkomen kon worden door inenting met het aan menspokken-virus verwante koepokkenvirus.

Wist je dat de term 'vaccinatie' is afgeleid van het Latijnse 'vacca' (koe)?

Zoals we weten, en ondervonden hebben, vindt vaccinatie in de preventieve geneeskunde alom toepassing. Deze behandeling kan het immuunsysteem

versterken ingeval de afweer tekortschiet, maar is vooral geïndiceerd als een infectie met een ziekmakend organisme (zeer) schadelijke gevolgen kan hebben. De successen zijn groot.

De kinderziekten waartegen wordt gevaccineerd zijn in de loop der jaren met meer dan 95% gereduceerd. Pokken is geheel verdwenen; difterie komt nog maar zelden voor.



We onderscheiden twee vormen van vaccinatie: de passieve en de actieve vaccinatie. Bij passieve vaccinatie worden antilichamen (als medicijn) toegediend, bij actieve vaccinatie wordt tegen een pathogeen organisme beschermende humorale⁴ en cellulaire⁵ immuniteit opgewekt. In de klinische praktijk is vooral actieve vaccinatie van belang.

Passieve vaccinatie

Onder deze vorm van vaccinatie wordt verstaan het toedienen van antilichamen die gericht zijn tegen een bepaald pathogeen. De toegepaste antilichamen kunnen afkomstig zijn van een ander persoon of kunnen uit dierlijke bloed⁶ zijn gewonnen. Tegenwoordig worden vrijwel uitsluitend humane antilichamen gebruikt.



Het kan een adequate manier zijn om een infectieziekte te behandelen; het lichaam heeft er niets voor te doen (*passieve* vaccinatie) en de beschermende werking treedt onmiddellijk op. Naast de toepassing bij infectieziekten, kunnen deze preparaten ook dienstdoen voor de behandeling van een beet door (bijv.) een giftige slang, waarbij het slangengif (toxine) wordt geneutraliseerd door specifieke antilichamen. Ook een (mogelijke) infectie met het hondsdolheidvirus na een beet door een met rabiës besmette (dolle) hond wordt op deze manier behandeld. Onverwijld ingrijpen is dan geboden!

Bij passieve vaccinatie zullen de toegediende antilichamen vaak direct worden verbruikt. Ze worden immers onmiddellijk gebonden aan in het lichaam aanwezig antigeen. Na ongeveer drie weken is de aanvankelijk bloedconcentratie gereduceerd tot de helft van de waarde die direct na de intraveneuze toediening werd verkregen. Het beschermend effect verdwijnt daardoor ook weer vrij snel.

Een vaccin dat antilichamen (immuunglobulinen) bevat tegen een bepaald pathogeen is dus op te vatten als een waar geneesmiddel. Voor de *bereiding* van een passief vaccin ten behoeve van de behandeling van Covid-19 patiënten roept de firma Sanquin bloeddonoren op die de infectie hebben doorgemaakt. Hier zal ik nog op ingaan onder het hoofdstuk "medicijnen tegen SARS-Cov-2".

⁴ De vorming van antilichamen door B-lymfocyten.

⁵ De vorming van Th- en Tc-lymfocyten.

⁶ Vroeger, toen er nog geen antibiotica waren, werd passieve vaccinatie toegepast bij difteriepatiënten; het betrof antilichamen bereid uit paardenbloed.

Actieve vaccinatie

Deze heeft tot doel de afweer te versterken en bescherming op te bouwen tegen (zeer) schadelijke ziekteverwekkers. Een goedwerkend vaccin zal daarom de natuurlijke immunerespons tegen het betreffende pathogeen zo nauwkeurig mogelijk nabootsen, alsof het een 'natuurlijke' infectie betreft. Hierbij wordt zowel het humorale als het cellulaire immuunsysteem gestimuleerd. Actieve vaccinatie biedt een aantal voordelen ten opzichte van passieve vaccinatie. Zo biedt zij in het algemeen tientallen jaren bescherming en, afhankelijk van het vaccin, soms levenslang protectie. Vooral het aandeel van de geheugencellen ligt hieraan ten grondslag.

Hoe werken vaccins?

Er zijn verschillende principes op grond waarvan vaccins effectief zijn. Het gaat hier om de wijze waarop de vloeistoffen zijn bereid en vooral in welke vorm het antigeen erin voorkomt.

1. De vaccinatievloeistof bevat intacte, gedode bacteriën of intacte niet-infectieuze virussen. De allereerste vaccins berustten op dit principe. Er is een belangrijke voorwaarde waaraan zo'n injectievloeistof moet voldoen: de antigene epitoot⁷ waartegen een immunerespons moet worden opgewekt, moet bij de bereiding uiteraard intact blijven. Voorbeelden van dergelijke vaccins zijn: het kinkhoestvaccin tegen de bacterie *Bordetella pertussis* (wordt hier niet meer gebruikt), het vaccin tegen tyfus (betreft de bacterie *Salmonella typhi*), het vaccin tegen cholera (betreft de bacterie *Vibrio cholerae*) en de vaccins tegen het hepatitis A virus en het poliovirus.

2. De vaccinatievloeistof bevat levende, maar verzwakte bacteriën of intacte, maar verzwakte virussen.

Deze methode levert ons krachtig werkzame vaccins. Door te sleutelen aan het oorspronkelijke pathogeen is men in staat varianten te produceren die in zeer beperkte mate de ziekte kunnen veroorzaken: het ziekmakend vermogen (= de virulentie) is door de toegepaste bewerking significant afgenomen. De grotere effectiviteit moet worden toegeschreven aan het feit dat de levende, verzwakte variant zich - in tegenstelling tot een dood pathogeen - in de gastheer toch nog enigszins kan vermenigvuldigen en daardoor het immuunsysteem gedurende een langere periode kan confronteren met een adequate dosis antigeen. Het nadeel is echter dat de verzwakte vorm zou kunnen overgaan in de oorspronkelijke, natuurlijke vorm. Voorbeelden zijn de vaccins met het bofvirus, het mazelenvirus, het rodehond-virus en (onlangs) het waterpokkenvirus.

3. De zogenaamde subunit-vaccins.

Dit type vaccin bevat een onderdeel van een bacterie of virusdeeltje. Het gaat om de 'subunit' (subeenheid) van het pathogeen dat als antigeen werkt en dus na toediening de immunerespons oproept. Dit klinkt goed in de oren. Immers, de kans dat het bestanddeel zelf een heuse infectie veroorzaakt is hierdoor tot nul gereduceerd. Men kan uiteraard alleen dergelijke vaccins bereiden als bekend is welk onderdeel van het micro-organisme of virus de antigene werking uitoefent. Voorbeelden van subunit-vaccins zijn vaccins gericht tegen influenza⁸, hepatitis-B, tetanus, difterie en tegen bepaalde antigene suikermoleculen die deel uitmaken van bacteriën, zoals van de pneumokok die longontsteking kan veroorzaken.

4. Het mRNA vaccin.

Een noviteit! Door de wetenschap ons aangereikt, bijvoorbeeld in de vorm van het coronavirus-vaccin. De volgende aflevering staat er vol van. Geloof me!

Arijan Porsius
17-12-20

⁷ Weten we het nog? Een epitoot is het kleinste deel van een antigeen dat nog dezelfde antigene eigenschappen bezit (zie afl. 23)

⁸ In de volgende aflevering lezen we over het werkingsmechanisme van het griepvaccin.