

1 De afweer van de mens

G.T. Rijkers

Inhoud

- 1.1 Het immuunsysteem beschermt tegen infecties en tumoren
- 1.2 De intacte huid en slijmvliezen vormen een eerste barrière tegen potentiële binnendringers
- 1.3 Het immuunsysteem bestaat uit twee intensief met elkaar samenwerkende delen: het aangeboren en het verworven immuunsysteem
- 1.4 Het aangeboren immuunsysteem ligt altijd klaar om direct in actie te komen
- 1.5 Lymfocyten zijn de cellen van het verworven immuunsysteem
- 1.6 De humorale respons is vooral gericht tegen bacteriën en de cellulaire respons tegen virussen
- 1.7 Alle cellen van het immuunsysteem vinden hun oorsprong in het beenmerg
- 1.8 Secundaire lymfoïde organen vormen de werkplaats voor het verworven immuunsysteem
- 1.9 De primaire respons van het verworven immuunsysteem leidt tot geheugen
- 1.10 De keerzijde van een goed werkend immuunsysteem zijn auto-immuunziekten en allergieën

1.1 Het immuunsysteem beschermt tegen infecties en tumoren

De mens leeft in een wereld vol micro-organismen: virussen, bacteriën, schimmels en parasieten. Ook ons lichaam zelf wordt bevolkt door enorme aantallen micro-organismen. In onze darm leven bijvoorbeeld in totaal tien keer meer bacteriën dan we aan lichaamscellen hebben. Voor wat betreft hun vermogen om ziekte te veroorzaken, kunnen micro-organismen in vier categorieën ingedeeld worden: goede, onschuldige, slechte en extreem schadelijke micro-organismen. Tot de laatste categorie behoren micro-organismen die vrijwel altijd leiden tot ernstige morbiditeit en mortaliteit, zoals de tetanusbacterie en het ebolavirus (strikte pathogenen). Tot de categorie slechte micro-organismen behoren de micro-organismen die meestal geen ziekte veroorzaken, maar in sommige gevallen wel (bijvoorbeeld de tuberkelbacil vaak bij mensen met stoornissen in de afweer). Van goede micro-organismen heeft de mens juist voordeel, bijvoorbeeld omdat ze helpen bij de spijsvertering (zoals *Lactobacillus*). Onschuldige micro-organismen leveren de mens voordeel noch nadeel op (kanariepokkenvirus).

Het immuunsysteem (ook afweersysteem genoemd) heeft als primaire taak het verdedigen van het lichaam tegen de mogelijke bedreigingen van al deze infectieuze agentia. De effectormechanismen van het immuunsysteem zijn destructief van aard: de binnengedrongen en daarmee potentieel ziekteverwekkende micro-organismen moeten worden vernietigd. Niet elk micro-organisme lokt eenzelfde type afweerreactie uit. Het kleinste micro-organisme waartegen het immuunsysteem bescherming moet bieden is een virus (grootte 20-400 nanometer); de grootste zijn parasitaire wormen, variërend in grootte van enkele millimeters tot zelfs meters. Ter vergelijking: wanneer een virus de grootte van een tennisbal zou hebben, dan zou een worm de lengte kunnen hebben van de halve aarde: van Nederland tot Los Angeles. Behalve het enorme verschil in grootte zijn er ook belangrijke verschillen in levenswijzen van verschillende micro-organismen: virussen zijn intracellulaire pathogenen, terwijl bacteriën en wormen over het algemeen extracellulair zijn. Het is daarom voorstelbaar dat het immuunsysteem verschillende mechanismen nodig heeft om zowel virussen, bacteriën als wormen onschadelijk te kunnen maken.

Tijdens een infectie brengt het micro-organisme vaak schade toe aan een individu. Ook het immuunsysteem zelf, dat de infectie probeert te bestrijden, kan echter tijdens dit proces schade toebrengen aan het lichaam. Maar dat is altijd nog beter dan te gronde gaan aan de directe gevolgen van de infectie. Mede ter beperking van onnodige schade is het van belang de activiteit van het immuunsysteem strikt onder controle te houden. Er moet een balans zijn tussen beschermende immuniteit en immuunpathologie (= door de afweer veroorzaakte schade). Een slecht werkend immuunsysteem, zoals bij immuundeficiëntie, kan leiden tot levensbedreigende infecties. Ook wanneer het immuunsysteem verkeerd of te sterk werkt kan dit leiden tot ziekte. Zo kunnen er bij een foutief werkend immuunsysteem auto-immuunziekten ontstaan als het immuunsysteem zich richt tegen componenten van het eigen lichaam, of in het geval van een te sterk werkend immuunsysteem allergieën als er heftige reacties optreden tegen niet-infectieuze stoffen uit de omgeving. Hoewel het immuunsysteem dus primair gericht is tegen micro-organismen, speelt het ook een belangrijke rol bij de afweer tegen tumoren. Ontspoorde lichaamscellen kunnen door het immuunsysteem herkend en opgeruimd worden. Tot slot is het immuunsysteem ook actief betrokken bij het opruimen van versleten, oude en afgestorven lichaamscellen. Deze taak wordt zodanig uitgevoerd, dat het lichaam daarvan geen hinder ondervindt.

In dit inleidende hoofdstuk zullen de opbouw en organisatie van het immuunsysteem geschetst worden en worden de belangrijkste cellen en moleculen van het immuunsysteem besproken. Zo wordt een eerste overzicht gegeven van de complexe structuur van het afweersysteem.

Verdieping 1.1 De laatste pestepidemie

Op 20 mei 1720 meerde het schip van kapitein Chataud met een lading zijde en katoen uit Syrië af in de haven van Marseille, destijds de stad met een monopolie op handel met het Midden-Oosten. In Syrië heerste op dat moment de pest, een ziekte die vele slachtoffers maakte.

Tijdens de overtocht van het schip waren zes bemanningsleden overleden met verschijnselen van de pest: koorts, hoofdpijn en abscessen. Kapitein Chataud had de lokale havenautoriteiten hiervan op de hoogte gesteld, maar omdat zijn kostbare lading bestemd was voor de grote jaarmarkt bij Arles mocht hij, op aandringen van invloedrijke kooplieden, toch lossen. Binnen enkele dagen brak de pest uit in Marseille, waarna in een periode van twee jaar 50.000 van de 90.000 inwoners van Marseille stierven. De angst dat de plaag zich over de Provence zou verspreiden was terecht groot. De doodstraf werd ingesteld voor iedereen die uit Marseille naar de Provence wilde vluchten. Als extra verdediging bouwden de inwoners van Avignon en wijde omtrek ter hoogte van Lagnes, halverwege tussen Marseille en Avignon, de Mur de la Peste (figuur), 50 km lang, 2 meter hoog en 70 cm dik. Op geregelde plaatsen werden versterkte torens gebouwd met uitkijkposten. Deze vorm van verdediging tegen pathogene micro-organismen, hoe goedbedoeld ook, heeft helaas niet gewerkt: ook in Avignon stierven 30.000 mensen aan de pest.

Dit gebeurde in een tijd waarin men nog niet wist dat de pest veroorzaakt werd door een bacterie, *Yersinia pestis*. De verwekker van de pest wordt overgebracht op mensen door *vlooiën* van *ratten*. Na een beet van een besmette vlo zijn de eerste symptomen rillerigheid, koorts en hoofdpijn. Lymfeklieren raken daarna geïnfecteerd en er treedt abcesvorming op (de 'buielen' van de builenpest). Als vervolgens ook de longen geïnfecteerd raken (longpest), is de ziekte snel fataal en kan ze van mens op mens worden overgedragen. Uiteindelijk heeft de pest wereldwijd vele miljoenen slachtoffers gemaakt. Het bovenstaande illustreert hoe wankel het evenwicht kan zijn tussen de mens en zijn microbiële omgeving: micro-organismen zijn altijd in de aanval en afweer daartegen is dus ook altijd nodig.



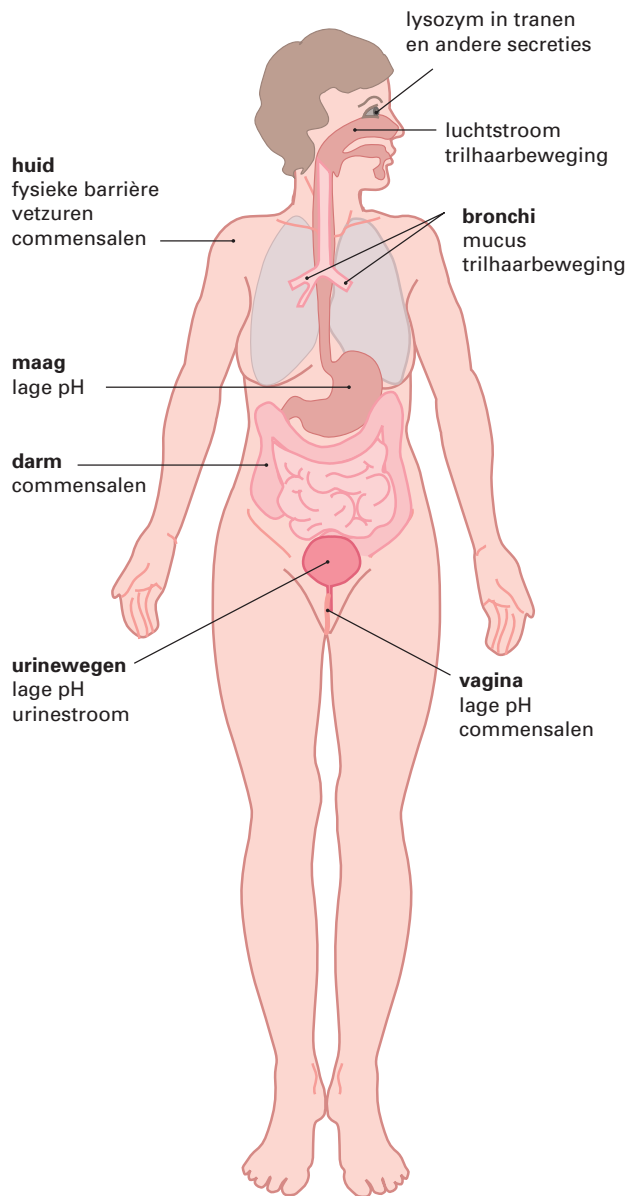
Mur de la Peste (2002, Cabrières d'Avignon).

1.2 De intacte huid en slijmvliezen vormen een eerste barrière tegen potentiële binnendringers

Het menselijk lichaam wordt in de eerste plaats tegen infecties beschermd door mechanische barrières als huid en slijmvliezen. Net als de huid staan de slijmvliezen van de luchtwegen, het maag-darmstelsel en het urogenitale stelsel in rechtstreeks contact met de omgeving. Het maag-darmkanaal is hierbij het grootste lichaamsoppervlak dat in contact staat met de microbiële buitenwereld (ongeveer 200 m²; ter vergelijking: de huid heeft een oppervlak van maximaal 2 m²). De mechanische barrière van mucosale epitheelcellen van luchtwegen en maag-darmkanaal is veel minder sterk dan die van de huid: de huid bestaat immers uit een meerlagig epitheel waarvan de bovenste laag wordt gevormd door een acellulaire hoornlaag. Er zijn dan ook maar weinig micro-organismen die door een intacte huid kunnen dringen, terwijl ze relatief gemakkelijker de meer kwetsbare slijmvliezen kunnen passeren. Naast een fysieke barrière, maken ook de biochemische omstandigheden van huid en slijmvliezen (zoals een lage pH in de maag, lysozym in traanvocht, vetzuren op de huid) het lastig voor micro-organismen om op deze plaatsen te overleven. Ook vormt de microbiële flora van darm en andere slijmvliesoppervlakken zelf een biologische barrière. Via een mechanisme dat kolonisatieresistentie wordt genoemd, bemoeilijkt deze commensale flora dat andere (pathogene) micro-organismen zich kunnen nestelen en vervolgens het lichaam binnendringen (zie ook figuur 1.1).

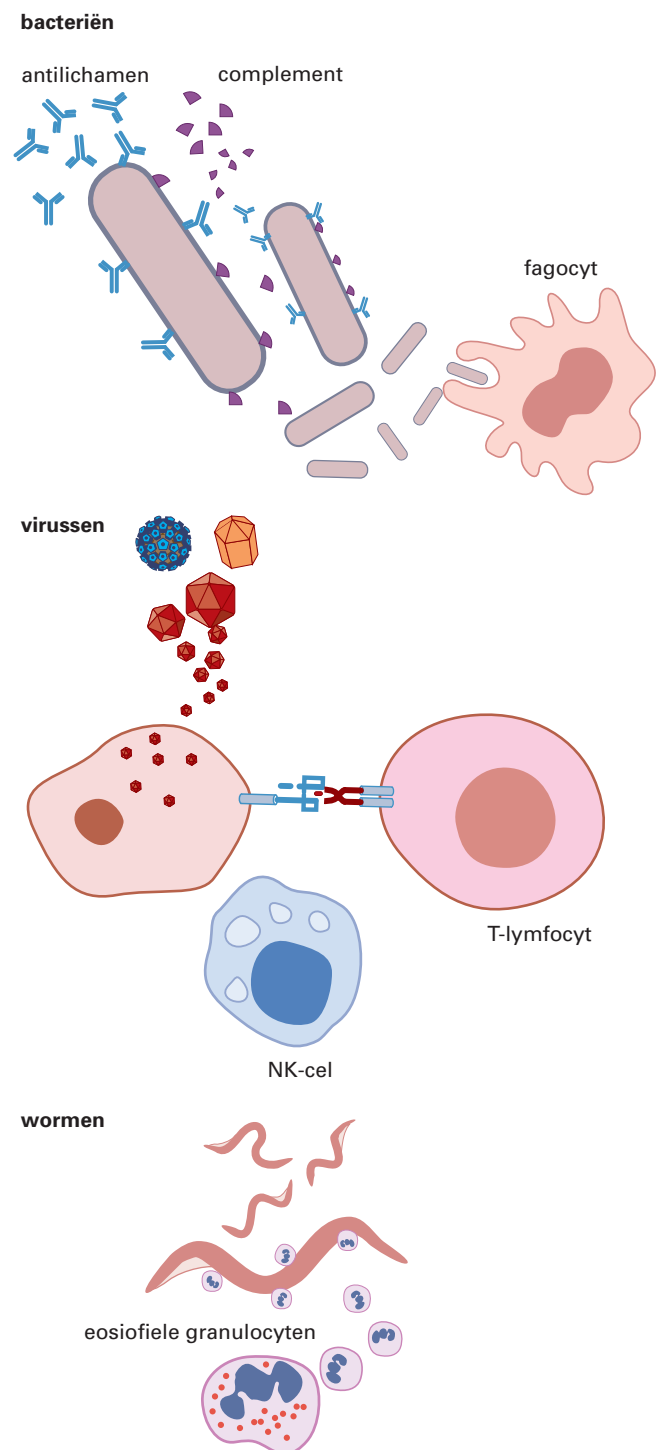
1.3 Het immuunsysteem bestaat uit twee intensief met elkaar samenwerkende delen: het aangeboren en het verworven immuunsysteem

Het immuunsysteem treedt pas in werking wanneer de bovengenoemde fysieke, biochemische en biologische barrières worden doorbroken (zie Casus 1.1). Voor het individu is het belangrijk dat snel en adequaat wordt gereageerd op (pathogene) micro-organismen die het lichaam geïnfecteerd hebben. Wat voor type immuunrespons op dat moment nodig is, hangt vooral af van het soort micro-organisme dat de infectie veroorzaakt. Een intracellulair virus vergt een ander soort immuunrespons dan een extracellulaire bacterie (figuur 1.2). Vele micro-organismen zijn juist pathogeen omdat ze mechanismen hebben ontwikkeld waarmee ze kunnen interfereren met het immuunsysteem, of het om de tuin leiden. Deze ontsnapingsmechanismen worden wel aangeduid met het begrip *evasie*. Zo kunnen mycobacteriën, de veroorzakers van tuberculose en lepra, overleven in bepaalde cellen van het immuunsysteem. Dit doen ze door te verhinderen dat de enzymen, die nodig zijn om de bacteriën af te breken, hun werk kunnen doen. In hoofdstuk 10 zullen meer voorbeelden worden gegeven van micro-organismen die de werking van het immuunsysteem nadelig kunnen beïnvloeden. Het immuunsysteem wordt onderverdeeld in een aangeboren deel (*innate* in de Engelstalige literatuur), vroeger ook wel niet-specifiek deel genoemd, en een verworven (*adaptive* in de



Figuur 1.1 Fysieke, biochemische en biologische barrières die het lichaam beschermen tegen infecties. De externe lichaamsoppervlakken (huid) en interne oppervlakken (slijmvliezen van maag-darmkanaal, luchtwegen, urogenitaal stelsel) vormen een fysieke anatomische barrière die verhindert dat micro-organismen het lichaam kunnen binnendringen. Deze barrières worden ondersteund door andere biochemische en biologische factoren die meehelpen om te voorkomen dat micro-organismen het lichaam kunnen infecteren.

Engelstalige literatuur) deel, in de oudere literatuur ook wel aangeduid als het specifieke deel. Hoewel beide onderdelen van het immuunsysteem er primair op gericht zijn om infecties te bestrijden, verschillen de aangeboren en verworven afweer (immuunsysteem) op veel punten sterk van elkaar. Dit betreft onder andere de wijze waarop micro-organismen herkend kunnen worden, de celtypen die de verschillende vormen van afweer verzorgen, de (effector)moleculen die hierbij betrokken zijn, en de manier waarop het micro-organisme onschadelijk wordt gemaakt (zie tabel 1.1). Toch staan beide soorten immuniteit niet los van elkaar, en is er een aanzienlijke interactie tussen beide systemen, zoals verderop zal worden besproken.



Figuur 1.2 Afweer tegen infecties. De aard van het micro-organisme bepaalt welke reactie van het immuunsysteem nodig is. Voor de afweer tegen bacteriën zijn antilichamen nodig die binden aan de bacterie, die vervolgens door fagocytose wordt opgenomen (fagocytose) en gedood. Ook eiwitten van het complementsysteem kunnen binden aan een bacterie en vergemakkelijken daarmee de fagocytose. Complementeiwitten kunnen bacteriën ook rechtstreeks doden. Virusinfecties vereisen een cellulaire immunerespons. Nadat eiwitfragmenten van het virus door antigeenpresenterende cellen zichtbaar zijn gemaakt voor T-lymfocyten, start de cellulaire respons. Virusgeïnfecteerde cellen kunnen worden gedood door specifieke cytotoxische T-lymfocyten of door naturalkiller cellen. Worminfecties worden bestreden door eosinofiele granulocyten (en mestcellen; niet afgebeeld).

Tabel 1.1 *Aangeboren en verworven immuniteit.*

	<i>aangeboren immuniteit</i>	<i>verworven immuniteit</i>
specificiteit	patroonherkenning	antilichamen, T-celreceptoren
start	direct	inductie
cellen	monocyten, macrofagen, granulocyten, naturalkillercellen, dendritische cellen	T- en B-lymfocyten
geheugen	nee	ja
initiatie van de respons	ter plaatse	lymfoïde organen
effectormechanismen (Th1 en Th2)	fagocytose en intracellulaire doding	antilichamen, cytotoxische T-lymfocyten, helper-T-lymfocyten
effectoreiwitten	complement, defensinen, cytokinen, andere eiwitten	antilichamen, cytokinen, perforine, granzymen

Casus 1.1 Doorbreking van de huidbarrière

Een 45-jarige tuinman is aan het snoeien in de tuin van een van zijn cliënten. Per ongeluk snijdt hij zich flink in de wijsvinger van zijn linkerhand met het snoeimes waaraan nog aarde en boomschors zit. Met zijn zakdoek weet hij de bloeding vrij snel te stelpen en hij werkt rustig verder. 's Avonds bemerkt hij echter dat de linker wijsvinger begint te kloppen, wat opzwellt en warm is, rood ziet en pijnlijk is. Hij slaapt er slecht door. De volgende dag neemt de zwelling nog meer toe. 's Avonds voelt hij ook een kleine, iets pijnlijke onderhuidse zwelling in zijn linkeroksel. De daaropvolgende dag is de zwelling van de wijsvinger nog meer toegenomen en voelt nu wat week aan. Hij bezoekt zijn huisarts, die de onderhuidse zwelling aan de vinger geel ziet doorschijnen en voelt dat deze fluctueert. Met een lancet brengt hij er een kleine snee in aan waarop er romige, gele pus uitstroomt. Dit geeft direct verlichting van de pijn en binnen enkele dagen is de wond geheel genezen. Ook de zwelling in de oksel verdwijnt geleidelijk.

Bij deze patiënt is de huidbarrière door de verwonding met het mes doorbroken. Bacteriën kunnen binnendringen en daarna door macrofagen gefagocyteerd worden. Ook zullen de bacteriën ter plaatse de macrofagen activeren. Als gevolg hiervan zullen onder meer ontstekingsbevorderende (pro-

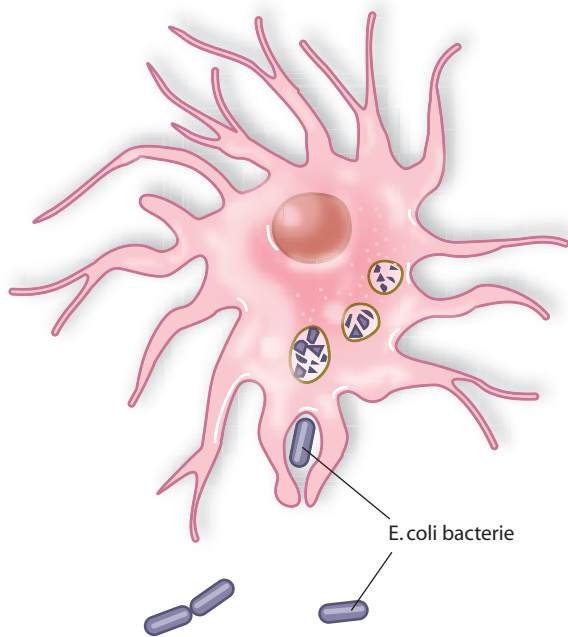
inflammatoire) cytokinen uitgescheiden worden. De pro-inflammatoire cytokinen zorgen er onder meer voor dat de endotheelcellen in het gebied van de infectie meer adhesiemoleculen tot expressie brengen. Neutrofiële granulocyten adhereren, treden daar uit de bloedbaan en bereiken via een gradiënt van chemokinen de plaats waar de bacteriën zich bevinden. Zo ontstaat de acute lokale ontsteking met de klinische kenmerken pijn (dolor), zwelling (tumor), warmte (calor), roodheid (rubor) en verlies van functie (functio laesa). Onder invloed van dezelfde cytokinen zullen (gespecialiseerde) antigeenpresenterende cellen (dendritische cellen) van de huid bacteriën/bacteriële antigenen transporteren naar de regionale lymfeklier. In deze casus is dat een lymfeklier gelegen in de oksel. Daar induceren ze een respons van het verworven immuunsysteem, wat de gezwollen oksel-lymfeklier verklaart. In de lokale ontstekingsreactie worden grote aantallen neutrofiële granulocyten geactiveerd. De granulocyten nemen niet alleen de bacteriën op door fagocytose maar scheiden ook lytische enzymen en reactieve zuurstofmetabolieten uit, wat tot lokaal weefselverval leidt. Pusvorming berust op weefselnecrose en necrose van de granulocyten. Via een incisie kan dit necrotische materiaal wegstromen. De bacteriën zijn inmiddels opgeruimd en de wond kan genezen, waarbij wel een klein litteken resteert. Ook de reactie van het verworven immuunsysteem (oksellymfeklier) neemt weer af, vooral omdat er geen antigeen meer beschikbaar is.

1.4 Het aangeboren immuunsysteem ligt altijd klaar om direct in actie te komen

1.4.1 Fagocytose is een belangrijk effectorsysteem van het aangeboren immuunsysteem

Als een micro-organisme eenmaal door het epitheel is gedrongen, komt als eerste het aangeboren immuunsysteem in actie. Dit systeem ligt overal in het lichaam klaar om het infecterende agens vrijwel direct (in een tijdsbestek van minuten tot uren) aan te pakken en op te ruimen. Het aangeboren afweersysteem

wordt gevormd door een aantal verschillende celtypen en een groot aantal verschillende moleculen die aanwezig zijn in serum, interstitiële vloeistof en secreten. In hoofdstuk 2 wordt in detail het aangeboren immuunsysteem besproken. Fagocytose is het belangrijkste effectormechanisme van de aangeboren immuniteit. Fagocytose is het proces waarbij gespecialiseerde cellen (fagocyten) een micro-organisme door middel van endocytose in zich opnemen en daarna intracellulair doden en verteren (figuur 1.3). Het belang van dit proces voor de afweer is voor het eerst onderkend door Metchnikov, een van de grondleggers van de immunologie, die voor zijn werk in 1908 de Nobelprijs ontving.



Figuur 1.3 Macrofaag die bacteriën opneemt. Fagocyten zijn cellen die in staat zijn om micro-organismen in zich op te nemen (te fagocyteren) en intracellulair te doden. De belangrijkste fagocyten zijn de granulocyten en de (hier afgebeelde) macrofagen. Het fagocytoseproces start wanneer een uitloper van een macrofaag contact maakt met (bijvoorbeeld) een bacterie. Het cytoplasma van de macrofaag omsluit vervolgens de bacterie en eenmaal in de cel wordt de bacterie gedood en afgebroken door enzymen en metaboliëten van zuurstof en stikstofoxide, die opgeslagen liggen in granula.

Tot de fagocyten worden gerekend de macrofagen, monocytën en granulocyten. Macrofagen (een naam afgeleid van het Griekse woord voor veelvraat) worden gevonden in de weefsels. Voorlopercellen van macrofagen zijn de monocytën, die in het bloed voorkomen. In het bloed zijn daarnaast zeer veel granulocyten aanwezig. Ook granulocyten zijn cellen met een grote fagocyterende capaciteit. In tegenstelling tot de macrofagen leven ze echter kort (ongeveer een dag) en zijn snel in grote aantallen te mobiliseren naar de plaats van infectie.

Fagocyten zijn ook in staat om direct micro-organismen te herkennen. Dit herkenningmechanisme van de aangeboren afweer berust op interacties tussen moleculaire patronen op micro-organismen (*pathogen associated molecular patterns*, afgekort tot PAMP) en receptoren voor deze patronen op cellen (*pattern recognition receptors*, afgekort tot PRR) van het immuunsysteem. De oude term niet-specifieke afweer (immuniteit), die ook wel wordt gebruikt in plaats van aangeboren afweer (immuniteit), is dus in feite niet helemaal correct. Een voorbeeld van deze patroonherkenningsreceptoren betrokken bij fagocytose is de mannosereceptor, die mannosestructuren op de membraan van bacteriën herkent. Dergelijke mannosestructuren komen niet voor op lichaamscellen, zodat de fagocyten op deze wijze globaal onderscheid kunnen maken tussen lichaamseigen cellen en bacteriën (tabel 1.2).

Voor de bevordering van het fagocytoseproces zijn op het oppervlak van fagocyten endocytosereceptoren aanwezig. Herkenning door deze receptoren en opname in de cel verloopt het effectiefst als eerst bepaalde eiwitten van de afweer zijn gebonden aan het micro-organisme. Dit fenomeen wordt opsonisatie genoemd. Belangrijke voorbeelden van opsoniserende eiwitten zijn antilichamen en complementfactoren.

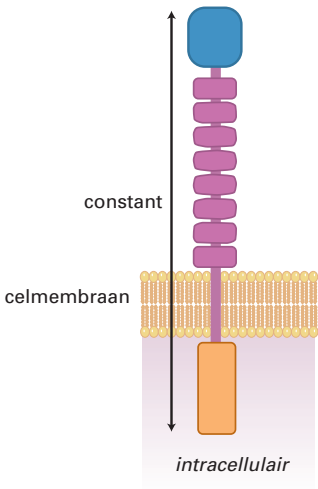
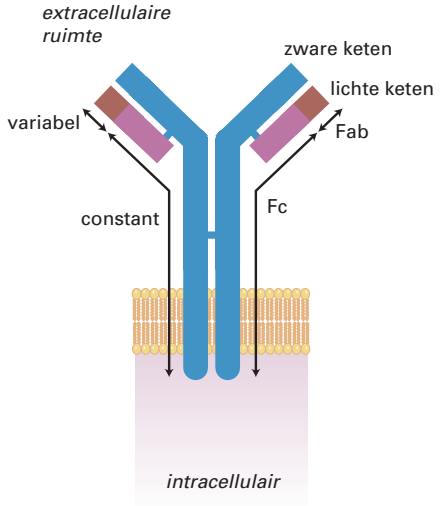
1.4.2 De ontstekingsreactie vormt een integraal onderdeel van het aangeboren immuunsysteem

Als macrofagen (en andere cellen) in het weefsel micro-organismen detecteren door interactie met patroonherkenningsreceptoren (zoals *toll-like* receptoren), dan gaan deze macrofagen niet alleen fagocyteren, maar ook signaalmoleculen uitscheiden: cytokinen. Cytokinen worden vooral geproduceerd door cellen van het immuunsysteem maar ook wel door andere cellen. Cytokinen hebben een sterk regulerend effect op cellen van het immuunsysteem en op andere lichaamscellen. De door de macrofagen uitgescheiden cytokinen induceren een cascade van reacties en hebben tal van verschillende effecten. Het uiteindelijke gevolg hiervan is dat er een ontsteking optreedt. Een ontsteking wordt primair gekenmerkt door veranderingen in bloedvaten en weefsel. Deze veranderingen zijn erop gericht om het micro-organisme dat is binnengedrongen onschadelijk te maken en de infectie te bestrijden. Door de bovengenoemde interactie van micro-organismen met de macrofagen worden ontstekingsbevorderende (pro-inflammatoire) cytokinen uitgescheiden die het vaatendotheel ter plaatse activeren. Granulocyten beschikken over receptoren om het geactiveerde vaatendotheel te herkennen en eraan te hechten, waarna ze ter plaatse uit de bloedbaan treden (diapedese of transmigratie genoemd). Op geleide van een concentratiegradiënt van bepaalde, lokaal geproduceerde, ontstekingsmediatoren (waaronder chemokinen) migreren de granulocyten vervolgens naar de plaats van infectie, een proces dat chemotaxie wordt genoemd. Chemokinen zijn cytokinen met een sterke chemotactische werking, dat wil zeggen dat ze granulocyten in hun richting aantrekken. Als in het weefsel daarna het (al dan niet geopsoniseerde) micro-organisme door de granulocyt wordt herkend, volgt opname in de cel. De gefagocyteerde bacteriën worden daarna in de cel gedood door enzymen en zuurstofradicalen. Bij deze activiteiten ter plaatse van de infectie kan het weefsel beschadigd worden, wat een kenmerk is van de ontstekingsreactie. In hoofdstuk 3 zal uitgebreid op de ontstekingsreactie worden ingegaan.

1.4.3 Naturalkillercellen en interferonen zijn vooral betrokken bij de afweer tegen virusgeïnfecteerde cellen

Bovenstaande beschrijving van aangeboren immuniteit geldt vooral voor bacteriën. Aangeboren immuniteit tegen virusinfecties berust deels op andere mechanismen. Hierbij spelen naturalkillercellen (NK-cellen) een belangrijke rol. NK-cellen wor-

Tabel 1.2 Herkenningreceptoren van het aangeboren en het verworven immuunsysteem.

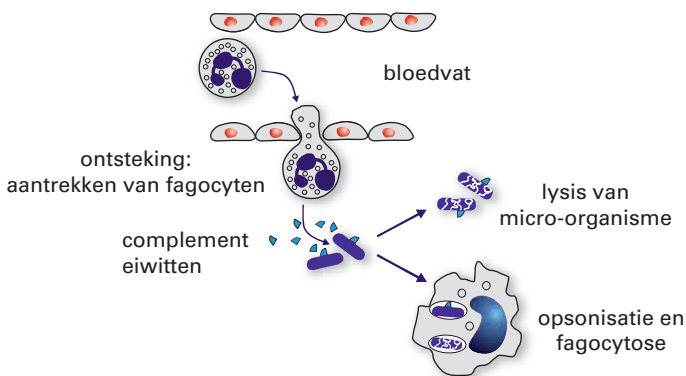
immuunsysteem	aangeboren	verworven
	Toll-like receptor	membraan immuunglobuline (mIg)
		
receptor	patroonherkenningsreceptoren (<i>toll-like</i> receptoren, mannosereceptoren, enz.)	antigeenherkenningsreceptoren (mIg- en T-celreceptor)
variatie (aantal verschillende moleculen)	< 50	> 10 ⁸
mechanisme van variatie	geen variatie (kiemlijnconfiguratie)	genherschikking (recombinatie van gensegmenten)
herkenning	geconserveerde moleculaire patronen op met name micro-organismen	onderdelen van alle mogelijke soorten moleculen (epitooop)
celexpressie	zeer breed: fagocyten, dendritische cellen, lymfocyten, epitheelcellen, enz.	B-lymfocyten (mIg); T-lymfocyten (T-celreceptor)
onderscheid tussen lichaamseigen en niet-lichaamseigen	globaal	vrijwel perfect (tolerantie voor lichaamseigen)

den geactiveerd wanneer op het oppervlak van een door een virus geïnfecteerde cel (de doelwitcel) bepaalde veranderingen hebben plaatsgevonden (zoals een afname van bepaalde lichaamseigen kenmerken). Deze NK-cellen gaan daarna in de aanval; ze scheiden stoffen uit waardoor de doelwitcel gedood wordt. Een ander mechanisme dat van belang is voor de aangeboren afweer tegen virussen, is dat viraal geïnfecteerde cellen interferonen gaan maken en uitscheiden. Deze interferonen wapenen de omliggende cellen enigszins tegen infectie met het virus. Interferonen zijn eiwitten die behoren tot de klasse van cytokinen, de al eerder genoemde signaleringsmoleculen van het immuunsysteem.

1.4.4 Een scala van eiwitten ondersteunt de cellen van het aangeboren immuunsysteem

Naast fagocyten en NK-cellen speelt een groot aantal eiwitten een belangrijke rol bij de aangeboren immuniteit. Deze eiwitten kunnen de groei van micro-organismen remmen, deze zelfs onschadelijk maken, en fagocytose en ontstekingsreactie onder-

steunen. Tot deze eiwitten behoren onder andere lactoferrine, defensinen, collectinen en een aantal verschillende cytokinen, waaronder dus de interferonen (zie verder hoofdstuk 2). Ook de eiwitten van het complementsysteem worden gerekend tot het aangeboren immuunsysteem. Het complementsysteem omvat ongeveer twintig eiwitten die normaal gesproken in niet-actieve vorm aanwezig zijn in bloed en weefsels. Het complementsysteem kan op verschillende manieren worden geactiveerd (zie figuur 1.4). Dat kan rechtstreeks door een micro-organisme zijn, of indirect na binding van antilichamen, die geproduceerd worden door het verworven immuunsysteem (zie volgende paragraaf). Complementactivatie resulteert in een enzymcascade (enzym 1 activeert enzym 2, enzym 2 activeert enzym 3, enz.). Uiteindelijk resulteert de complementactivatie in lysis van de bacterie (complementlysis). De splitsingsproducten uit de enzymcascade kunnen ook werken als opsoninen (moleculen die fagocytose bevorderen), of als chemoattractant voor ontstekingscellen zoals granulocyten. Daarnaast bevorderen splitsingsproducten van het complementsysteem het ontstekingsproces door hun effect op de bloedvaten. Door de vaatverwijding die hiervan het gevolg is, neemt bijvoorbeeld de bloedtoevoer



Figuur 1.4 De belangrijkste functies van het complementsysteem. Micro-organismen zijn in staat om bepaalde eiwitten van het complementsysteem te activeren. Deze activatie heeft tot gevolg dat er vanuit de circulatie door chemotaxis fagocyten worden aangetrokken naar de plaats van activatie. Het complement heeft daarmee een ontstekingsbevorderend effect. Binding van complement aan het micro-organisme bevordert ook de opname van deze micro-organismen door de fagocyt (opsonisatie). Tot slot kan het gebonden complement ook nog tot resultaat hebben dat het micro-organisme direct gedood wordt: complementlysis.

sterk toe, waardoor leukocyten (witte bloedcellen) sneller aangetrokken kunnen worden en afvalstoffen sneller afgevoerd.

De aangeboren afweer is weliswaar in staat om een infectie enigszins in toom te houden (of tegen te houden), maar is vaak niet voldoende om micro-organismen volledig te elimineren. Om een infectie helemaal op te ruimen en herhaling van dezelfde infectie te voorkomen, is verworven immuniteit nodig. Soms lukt het niet om een infectie helemaal op te ruimen en deze wordt dan ingekapseld (granuloom).

1.5 Lymfocyten zijn de cellen van het verworven immuunsysteem

Verworven immuniteit komt relatief traag op gang (in een tijdsbestek van dagen tot weken) na een eerste contact met een micro-organisme. De cellen van het verworven immuunsysteem moeten namelijk eerst geactiveerd worden alvorens ze effector-moleculen en effectorcellen gaan produceren. De dragers van deze vorm van immuniteit zijn de lymfocyten. Een essentieel verschil tussen het aangeboren immuunsysteem en het verworven immuunsysteem is dat de cellen van het verworven immuunsysteem uiterst specifiek micro-organismen kunnen herkennen en daarop reageren (tabel 1.2). Proliferatie en differentiatie van lymfocyten zijn essentieel voor deze respons, om voldoende aantallen effectorcellen en effectormoleculen te kunnen produceren. Dit is nodig aangezien er in eerste instantie maar zeer weinig lymfocyten aanwezig zijn met een bepaalde specificiteit. De reacties van lymfocyten zijn gericht tegen onderdelen (eiwitten, polysachariden, proteoglycanen, enz.) van het micro-organisme. Deze onderdelen worden antigeen genoemd. De reactie van het verworven immuunsysteem is dus antigeenspecifiek (zie tabel 1.1). Deze specifieke reacties worden mogelijk gemaakt doordat op het celoppervlak van lymfocyten antigeenherkenningsmoleculen, ofwel antigeenreceptoren voorkomen waarmee antigenen worden herkend. Op basis van deze antigeenreceptoren kunnen twee grote categorieën van lymfocyten onderscheiden worden: B-lymfocyten en T-lymfocyten (ook wel B- en T-cellen genoemd), die elk op hun eigen wijze een bijdrage leveren aan de verworven immuniteit.

Casus 1.2 Odontogene ontsteking

Tijdens de weekenddienst meldt zich een man van 38 jaar in de tandartspraktijk. Hij heeft heftige pijnklachten rechts-onder. De patiënt is verder gezond en gebruikt geen medicijnen. Hij voelt zich op dit moment wel griepig. Ongeveer een week geleden kreeg hij een zeurende pijn rechtsonder en het leek alsof één kies extra drukpijnlijk was. Hij dacht dat het wel over zou gaan maar sinds twee dagen namen de pijnklachten steeds meer toe en er is nu een constante kloppende pijn aanwezig. De pijn straalt uit en vooral 's nachts kan hij er niet van slapen. Pijnstillers helpen ook niet meer. Intraoraal onderzoek wijst uit dat de eerste grote kies rechts-onder de boosdoener is: dit element is drukpijnlijk, net als de omslagplooi. Op de röntgenfoto is ter plekke van de mesiale en distale wortel een duidelijke radiolucentie zichtbaar. Op grond van klinisch en röntgenologisch onderzoek wordt de diagnose 'acuut veretterend periapicaal granuloom' gesteld. De tandarts besluit tot een wortelkanaalbehandeling. Bij het openen van de zenuwkamer (pulpa) stroomt het pus uit de wortelkanalen omhoog. De patiënt ervaart dit direct als een verlichting van de heftige drukpijn. Na een eerste reiniging

wordt op korte termijn een vervolgspraak gemaakt voor het afmaken van de wortelkanaalbehandeling.

Aan de wortelpunten van de patiënt is als gevolg van een bacteriële infectie een ontsteking ontstaan (periapicale ontsteking), bijvoorbeeld als gevolg van cariës. Als het infectieuze agens niet opgeruimd kan worden en de ontsteking dientengevolge chronisch wordt, ontstaat ter plaatse een granuloom. De infectie wordt zo ingeperkt en blijft daardoor lokaal. Naast verschillende soorten ontstekingscellen (lymfocyten, granulocyten, macrofagen, enzovoort) is er centraal necrose, wat aanleiding geeft tot pusvorming. Het periapicale granuloom kan lange tijd asymptomatisch zijn. Bij een verstoring van de balans tussen afweer enerzijds en micro-organismen anderzijds kan de ontsteking acuut opvlammen. Er is dan sprake van een acute exacerbatie. Hierdoor gaat een aanvankelijk zeurende pijn over in een kloppende, heftige pijn en lijkt het gebits-element hoger aan te voelen bij dichtbijten. Ook aanraken van de kies is pijnlijk. Bij een acute exacerbatie is er verettering van het periapicale granuloom. De pus kan niet wegstromen, waardoor er pijn gevoeld wordt. Door het openen van het wortelkanaal kan de pus naar buiten en neemt de lokale druk af.

1.5.1 De antigeenreceptor van B-lymfocyten is het membraangebonden antilichaam (immuunglobuline), dat antigeen direct kan herkennen

Beide categorieën lymfocyten beschikken over hun eigen type antigeenreceptoren op het celoppervlak. Deze typen receptoren vertonen weliswaar veel overeenkomsten, maar er bestaan ook belangrijke verschillen (zie tabel 1.3). De antigeenreceptor van B-lymfocyten is het membraangebonden antilichaam (membraanimmuunglobuline). Via dit molecuul wordt de B-lymfocyt specifiek geactiveerd door een ‘passend’ antigeen. Na activatie kunnen deze antilichamen in grote hoeveelheden gevormd en uitgescheiden worden door cellen, die plasmacellen worden genoemd. De uitgescheiden antilichamen hebben dezelfde specificiteit als de membraangebonden antilichamen van de B-lymfocyt die oorspronkelijk geactiveerd werd. Het woord ‘antigeen’ stamt uit het Engels (*antigen*) en is een samenvoeging van *antibody* (= antilichaam) *generator*. Een antigeen is dus oorspronkelijk gedefinieerd als de kleinste eenheid van een micro-organisme of een macromolecuul die in staat is om antilichamen op te wekken. Het woord antilichaam (soms ook wel antistof genoemd) dient dan ook altijd te worden gebruikt in samenhang met het antigeen waaraan het specifiek kan binden. Bij de beschrijving van de genetische organisatie en structuur van deze eiwitten wordt vaak het woord ‘immuunglobuline’ gebruikt, afgekort als Ig. In dit boek zal, behalve wanneer het de gen- of eiwitstructuur betreft, meestal het woord antilichaam worden gehanteerd. B-lymfocyten kunnen rechtstreeks (direct) antigeen herkennen en kunnen daarom gericht zijn tegen alle mogelijke (onderdelen van) eiwitten maar ook tegen DNA, lipiden, koolhydraten, of andere moleculen. De antilichamen die na activatie van de B-lymfocyten uiteindelijk worden uitgescheiden in het bloed, zorgen ervoor dat het antigeen (veelal een micro-organisme) geïnactiveerd wordt en/of verwijderd kan worden door middel van fagocytose door cellen van het aangeboren immuunsysteem. Deze vorm van verworven afweer verzorgd door de

B-lymfocyten heet humorale immuniteit. De naamgeving is afgeleid van *humoris* (Latijn voor vloeistof) omdat de feitelijke beschermende werking uitgaat van de in serum aanwezige antilichamen. In hoofdstuk 8 wordt deze vorm van verworven immuniteit verder uitgediept.

1.5.2 De antigeenreceptor van T-lymfocyten is de T-celreceptor, die alleen antigeen kan herkennen in de context van MHC

Antilichamen zijn dus in staat om te binden aan extracellulair gelokaliseerde micro-organismen en die onschadelijk te maken. Er zijn echter micro-organismen, zoals virussen, die zich in cellen ophopen. Ook bestaan er bacteriën die niet of moeilijk door fagocyten gedood kunnen worden en intracellulair blijven leven. Omdat antilichamen niet in staat zijn om de celmembraan te passeren, onttrekken dergelijke intracellulair overlevende virussen en bacteriën zich aan de beschermende effecten van de werking van deze antilichamen. Dergelijke micro-organismen moeten dan ook op een andere manier worden aangepakt. Daarvoor dient cellulaire immuniteit, die verzorgd wordt door de T-lymfocyten. De noodzaak van het hebben van twee soorten verworven immuniteit is dus het gevolg van de diversiteit aan micro-organismen die de mens bedreigen.

De antigeenreceptoren op het oppervlak van de T-lymfocyten zijn de zogeheten T-celreceptoren. Een fundamenteel verschil met B-lymfocyten is echter dat in tegenstelling tot het membraangebonden antilichaam (mIg), de T-celreceptor niet in staat is om rechtstreeks antigeen te herkennen. De T-celreceptor herkent dan ook alleen maar fragmenten van eiwitantigenen (peptiden) die aan het oppervlak van een cel worden ‘aangeboden’ aan de T-lymfocyt door een groep van gespecialiseerde eiwitten: de moleculen van het *major histocompatibility complex* (MHC-moleculen) (figuur 1.6). De MHC-moleculen worden bij de mens ook wel HLA-moleculen (humane leukocytenantigenen) genoemd. MHC-moleculen dienen als een soort ‘dienblad’ voor

Tabel 1.3 Humorale en cellulaire immuniteit.

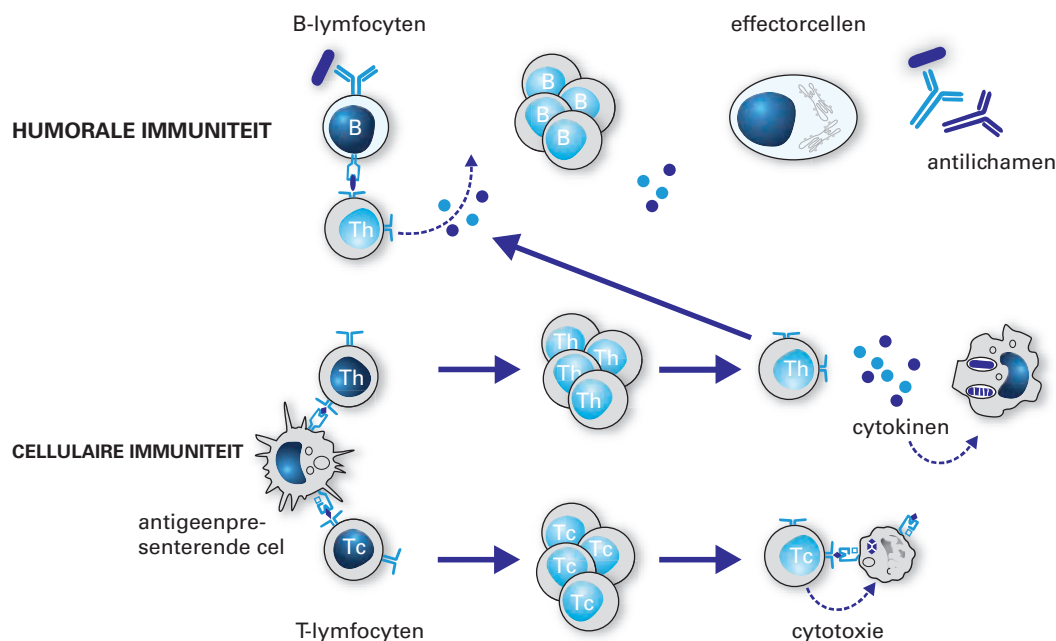
	<i>humorale immuniteit</i>	<i>cellulaire immuniteit</i>
cellen	B-lymfocyten	T-lymfocyten
vorming	in beenmerg	in thymus
antigeenherkenning	direct	indirect via <i>major histocompatibility complex</i> (MHC)
antigeenreceptor	membraanimmuunglobuline	T-celreceptor
antigenen	zeer divers: eiwitten, vetten, koolhydraten	peptiden
lokalisatie antigenen in de effectorfase	extracellulair	intracellulair
effectormechanisme	uitgescheiden antilichamen	effectorcellen die cytokinen of perforinen en granzymen uitscheiden
typen micro-organismen waartegen respons is gericht	bacteriën, virussen, wormen en andere micro-organismen waartegen antilichamen gevormd worden	virussen en andere intracellulaire pathogenen

het presenteren van antigeen aan de T-celreceptor. Bij de herkenning van antigeen door de T-celreceptor is dus sprake van indirecte antigeenherkenning; de T-celreceptor kan alleen de *combinatie* van antigeen en MHC herkennen. Nadat antigeen herkend is door de T-lymfocyten, kunnen ze geactiveerd worden. De geactiveerde T-lymfocyten gaan zich na verloop van tijd ontwikkelen tot effectorcellen, die bijdragen aan de immuunrespons door de geïnfecteerde cellen (en daarmee het antigeen) onschadelijk te maken. Het zijn in dit geval de lymfocyten *zelf* die de uiteindelijke afweer verzorgen. Zoals we in hoofdstuk 7 zullen zien, is de T-celreceptor 'slechts' een herkenningmolecuul maar heeft het geen effectorfunctie. Er bestaan twee belangrijke categorieën T-lymfocyten: helper-T-lymfocyten (Th-lymfocyten) en cytotoxische T-lymfocyten. Beide categorieën kunnen uitrijpen tot effectorcellen. De effector-helper-T-lymfocyten zijn cellen die een scala van cytokinen uitscheiden waardoor bijvoorbeeld macrofagen geactiveerd worden tot het doden van opgenomen micro-organismen en B-lymfocyten gestimuleerd worden tot proliferatie en vorming van antilichamen. De effector-cytotoxische T-lymfocyten zijn in staat om cellen die met virus besmet zijn te doden. Deze twee grote categorieën van (effector-)T-lymfocyten, de helper-T-lymfocyten en de cytotoxische T-lymfocyten, kunnen ook worden onderscheiden op grond van eiwitten die op de celmembran van deze cellen tot expressie komen. Cytotoxische T-lymfocyten bezitten het

molecuul CD8 en helper-T-lymfocyten het molecuul CD4 (de CD-nomenclatuur wordt verklaard in Verdieping 1.2). Omdat het bij deze vormen van verworven immuniteit door T-lymfocyten de cellen zelf zijn die in actie komen en de afweer verzorgen (figuur 1.5), wordt gesproken van cellulaire immuniteit. Cellulaire immuniteit staat centraal in hoofdstuk 7.

1.5.3 Helper-T-lymfocyten en cytotoxische T-lymfocyten herkennen peptiden in combinatie met verschillende klassen van MHC-moleculen

T-lymfocyten kunnen dus alleen antigeen herkennen als het ze wordt aangeboden in de context van MHC-eiwitten. Een MHC-molecuul bevat een groeve (zie figuur 1.6) die tijdens de assemblage van het MHC-molecuul opgevuld wordt met eiwitfragmenten (peptiden) vanuit de cel. Alleen onderdelen van eiwitten (peptiden) kunnen binden in de groeve van MHC-moleculen. Om deze reden kunnen T-lymfocyten, in tegenstelling tot B-lymfocyten, alleen peptiden herkennen maar geen andere (fragmenten van) macromoleculen. MHC-eiwitten worden onderverdeeld in MHC-klasse-I- en MHC-klasse-II-moleculen. Voor presentatie via MHC worden eiwitten in de cel afgebroken tot peptiden. Deze peptiden worden daarna in het endoplasma-



Figuur 1.5 De humorale en cellulaire immuunrespons. Een humorale immuunrespons start met binding van antigeen aan een specifieke B-lymfocyt. Deze cel gaat zich vervolgens delen en differentieert uiteindelijk tot antilichaamproducerende plasmacel. De uitgescheiden antilichamen zorgen voor het onschadelijk maken van het micro-organisme. Een cellulaire immuunrespons start met de specifieke, maar indirecte, herkenning van antigeen door een helper-T-lymfocyt (Th) of door een cytotoxische T-lymfocyt (Tc). Dit antigeen bevindt zich in moleculen van het 'major histocompatibility complex' (MHC) op antigeenpresenterende cellen. De T-lymfocyten delen zich en differentieëren tot effector-helper-T-lymfocyten of tot effector-cytotoxische T-lymfocyten. De effector-helper-T-lymfocyten produceren cytokinen. Dit zijn kleine eiwitten die een groot aantal immunologische processen reguleren, waaronder de fagocytose- en killingcapaciteit van macrofagen. Effector-helper-T-lymfocyten en cytokinen versterken ook de activatie en differentiatie van B-lymfocyten. Effector-cytotoxische T-lymfocyten herkennen viruseiwitten in het MHC van geïnfecteerde cellen, waarna de geïnfecteerde cel wordt gedood. Niet alle cellen die participeren in een humorale of cellulaire immuunrespons differentieëren tot effectorcel. Een gedeelte van de cellen differentieert tot geheugencel en zo worden er zowel geheugen-B-lymfocyten als geheugen- (zowel helper- als cytotoxische) T-lymfocyten gevormd (niet in de figuur aangegeven).

Verdieping 1.2 CD-nomenclatuur

Omdat de interactie tussen antigeen en antilichaam zo specifiek is, worden antilichamen op grote schaal gebruikt voor identificatie, isolatie of kwantificering van bepaalde (macro)moleculen en cellen. Zo worden bijvoorbeeld konijnen geïmmuniseerd met het kapselpolysaccharide van een pneumokok. Het konijn gaat vervolgens antilichamen produceren die uit het serum kunnen worden gezuiverd (antiserum). Deze antilichamen worden gebruikt in de diagnostiek van pneumokokkeninfecties. Op een vergelijkbare manier kunnen ook antilichamen worden opgewekt tegen eiwitten op bijvoorbeeld lymfocyten door muizen of konijnen te immuniseren met lymfocyten van de mens. Omdat er natuurlijk een groot aantal verschillende eiwitten op lymfocyten aanwezig is, zal het antiserum ook een groot aantal verschillende specificiteiten omvatten. Door middel van absorptie kan nog enige mate van specificiteit worden bereikt voor een bepaald eiwit op het oppervlak van de humane lymfocyt, maar de bruikbaarheid van aldus bereide reagentia is zeer beperkt.

Dit alles veranderde toen George Köhler en Cesar Milstein in 1975 de technologie ontwikkelden om zogenoemde monoklonale antilichamen te produceren (waarvoor ze later de Nobelprijs hebben ontvangen). Hoe deze techniek precies in zijn werk gaat wordt uitgelegd in Verdieping 8.2 in hoofdstuk 8. Vanaf dat moment was het relatief eenvoudig om grote hoeveelheden antilichamen die allemaal identiek zijn (monokonaal zijn) en allemaal dezelfde specificiteit bezitten en

gericht zijn tegen één bepaald eiwit op bijvoorbeeld lymfocyten.

Om duidelijkheid te scheppen in welk antilichaam welk eiwit herkent, werd een serie van internationale workshops georganiseerd waarbij de reactiviteit van verschillende antilichamen werd vergeleken. Wanneer ten minste drie antilichamen, afkomstig van verschillende laboratoria, een vergelijkbaar patroon van reactiviteit hadden en een antigeen van gelijke moleculaire massa herkenden, werden 'Cluster van Differentiatie'-codes (CD-codes) toegekend. Tijdens de eerste workshop in 1982 werden in totaal 150 monoklonale antilichamen onderzocht en 15 CD-codes toegekend (1 t/m 15). Een groot aantal van deze antilichamen was gericht tegen differentiatieantigenen op T-lymfocyten. Zo werd in deze eerste ronde CD3 toegekend aan het antilichaam dat reageert met een eiwit geassocieerd met het T-celreceptorcomplex, CD4 aan een antilichaam gericht tegen een eiwit op helper-T-lymfocyten en CD8 aan een antilichaam gericht tegen een eiwit op cytotoxische T-lymfocyten. In feite is de CD-nomenclatuur dus niets anders dan een systeem om verschillende eiwitten op leukocyten te benoemen.

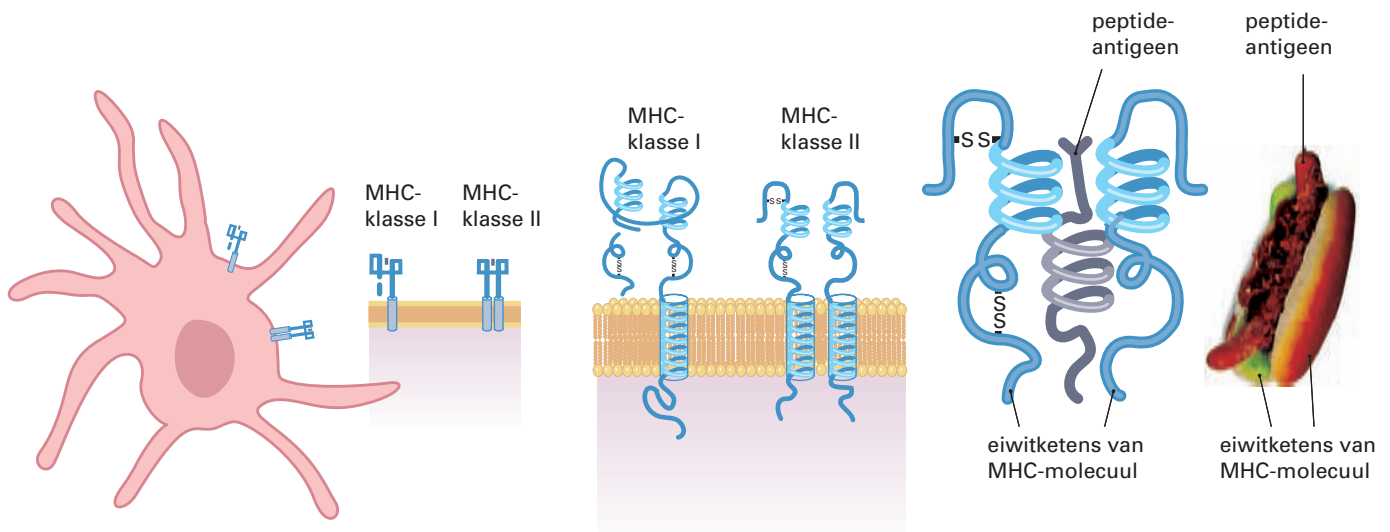
De CD-codering is formeel voorbehouden aan eiwitten die op de celmembraan tot expressie komen. Dat betekent dat signaaltransductiemoleculen en transcriptiefactoren, zelfs wanneer ze min of meer specifiek tot expressie komen in cellen van het immuunsysteem, (nog) geen CD-code bezitten. Tot nu toe zijn 339 CD-codes toegekend aan 299 moleculen (een compleet overzicht is te vinden op <http://www.hlada8.org/CD1toCD339.htm>).

tisch reticulum, of in daarvan afgesnoerde blaasjes, gekoppeld aan de MHC-moleculen. Dit hele proces wordt *antigeenprocessing* genoemd. De routes voor presentatie aan MHC-klasse I en MHC-klasse II verschillen van elkaar. Op die manier komen in MHC-klasse I alleen peptiden afkomstig van cytoplasmatische eiwitten terecht en in MHC-klasse II alleen peptiden afkomstig van eiwitten die door de cel zijn opgenomen via endocytoseprocessen (fagocytose, pinocytose). MHC-eiwitten zijn sterk polymorf, dat wil zeggen dat er veel varianten van de MHC-allelen bestaan. Hierdoor heeft bijna geen enkel individu een pakket MHC-moleculen dat volledig identiek is aan dat van iemand anders (behalve bij eenige tweelingen). Bij transplantatie van organen is het verschil in MHC tussen donor en ontvanger de reden voor afstoting van het transplantaat (zie verder hoofdstuk 16). In hoofdstuk 5 zal dieper worden ingegaan op bouw en functie van MHC en de rol bij antigeenprocessing.

MHC-klasse-I-moleculen komen voor op alle cellen behalve erythrocyten en geslachtscellen. Als een lichaamscel met virus is geïnfecteerd, zullen in de groeve van MHC-klasse I viruspeptiden terechtkomen. Het betreft in dit geval virale eiwitten die na incorporatie van het virale genetische materiaal in het genoom van de gastheercel geproduceerd zijn en in het cytoplasma aanwezig zijn. Op deze wijze wordt aan het celoppervlak zichtbaar gemaakt dat de cel met virus is geïnfecteerd. De T-celreceptor van een cytotoxische T-lymfocyt, met op het oppervlak het

molecuul CD8, herkent alleen peptiden in associatie met MHC-klasse-I-moleculen. Op deze manier kunnen effector-cytotoxische T-lymfocyten viraal geïnfecteerde cellen herkennen en uiteindelijk elimineren door de besmette cellen te doden.

In tegenstelling tot MHC-klasse-I-moleculen komen MHC-klasse-II-moleculen niet voor op alle lichaamscellen maar slechts op een beperkt aantal celtypen van het immuunsysteem. Het betreft onder normale omstandigheden vooral dendritische cellen (cellen met uitlopers ofwel dendriten), monocyten, macrofagen en B-lymfocyten. De cellen met MHC-klasse-II-moleculen worden professionele antigeen-presenterende cellen (APC) genoemd: ze kunnen via MHC-klasse-II-moleculen antigenen presenteren aan helper-T-lymfocyten. De helper-T-lymfocyten brengen CD4-moleculen tot expressie die slechts kunnen binden aan MHC-klasse-II-moleculen. Omdat deze antigeen-presenterende cellen naast MHC-klasse-II moleculen ook MHC-klasse-I-moleculen hebben, kunnen ze eveneens antigenen presenteren aan cytotoxische T-lymfocyten. De cellen die antigeen in MHC-klasse II presenteren, doen dit pas nadat het antigeen (micro-organisme) is opgenomen uit de buitenwereld, meestal door fagocytose, en in de cel is afgebroken tot peptiden. Op deze wijze 'weten' ook de helper-T-lymfocyten dat ze geactiveerd moeten worden.



Figuur 1.6 Presentatie van peptide-antigenen aan het immuunsysteem door MHC-moleculen. Moleculen van het MHC bestaan uit twee klassen, klasse I (op iedere kernhoudende lichaamscel) en klasse II (op antigeen presenterende cellen van het immuunsysteem: dendritische cellen, macrofagen, B-lymfocyten). In de groeve van zowel klasse I als klasse II kunnen peptide-antigenen worden gebonden (middelste twee panelen). Op deze manier worden door MHC-klasse-I-moleculen cytoplasmatische viruseiwitten zichtbaar gemaakt aan de buitenkant van de cel en zo gepresenteerd aan het immuunsysteem. MHC-klasse-II-moleculen vervullen een gelijksoortige functie voor eiwitten die van buiten de cel (bijv. door fagocytose) zijn opgenomen.

1.5.4 Op één bepaalde lymfocyt zijn de antigeen-receptoren identiek, maar tussen lymfocyten zijn ze verschillend

Het verworven immuunsysteem reageert specifiek op een binnendringend micro-organisme. Iedere B-lymfocyt en iedere T-lymfocyt heeft echter slechts één enkele antigene specificiteit. Om op de enorme diversiteit aan micro-organismen (en onderdelen daarvan) te kunnen reageren, is er dus ook een grote diversiteit aan B- en T-lymfocyten nodig. Het antilichaam- en T-celreceptorrepertoire is in principe volledig, dat wil zeggen: ieder mogelijk micro-organisme (of onderdeel ervan) wordt door een of meer antilichamen of T-celreceptoren herkend. Iedere afzonderlijke lymfocyt heeft op zijn celmembraan ongeveer 100.000 van deze receptoren en op één bepaalde lymfocyt zijn die allemaal identiek. Dat wil zeggen dat een gegeven lymfocyt een antigeenreceptor tot expressie brengt met één unieke specificiteit. In het beenmerg en de thymus worden vanuit receptornegatieve voorlopercellen, rijpe lymfocyten gevormd die antigeen kunnen herkennen. In een volwassen individu omvat het humorale immuunsysteem minimaal 10^8 verschillende antilichamen (met bijbehorende B-lymfocyten) en het cellulaire immuunsysteem eveneens minimaal 10^8 verschillende T-celreceptoren (met bijbehorende T-lymfocyten). De moleculaire mechanismen die worden gebruikt om deze diversiteit in receptoren tot stand te brengen, worden beschreven in hoofdstuk 4.

Antigeen-specifieke lymfocyten van het verworven immuunsysteem reageren op een binnendringend micro-organisme. Bij een eerste contact met een bepaald antigeen wordt een zogenoemde primaire immunreactie opgewekt. Als een antigeen het lichaam binnendringt, zal dat leiden tot binding van het antigeen (direct of indirect) aan de lymfocyt met de 'passende' antigeenreceptoren. Deze lymfocyt zal daardoor worden geactiveerd en zich

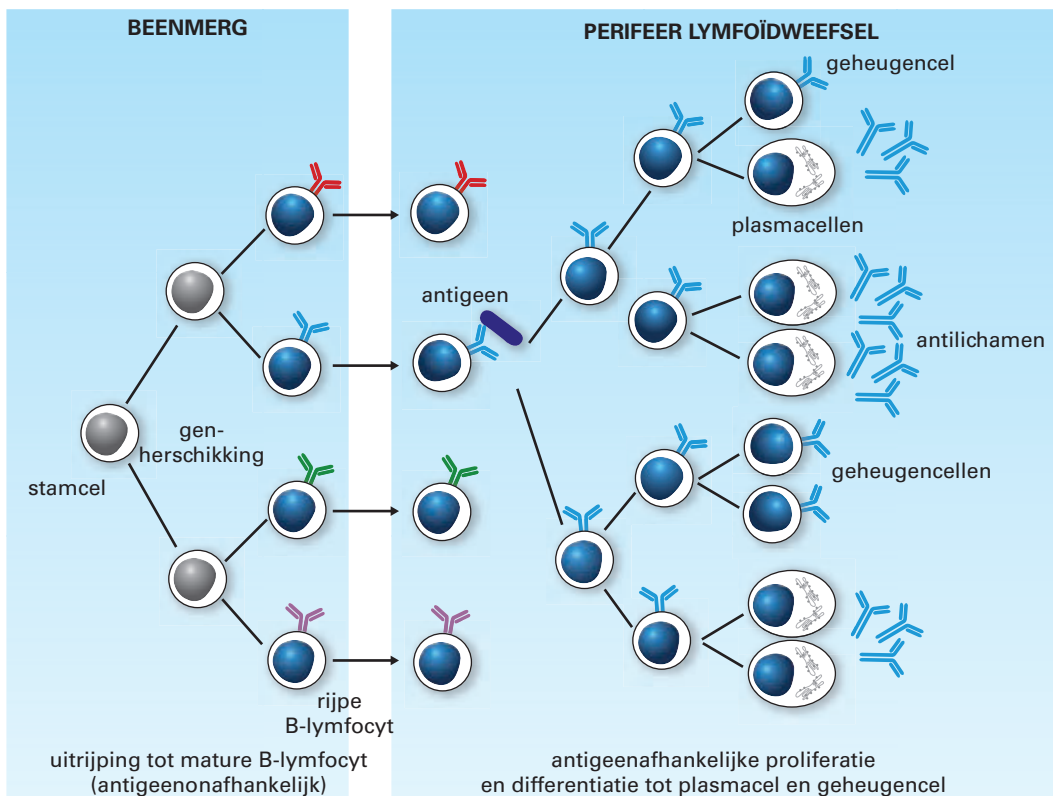
delen. De gegenereerde cellen vormen zo een kloon van identieke lymfocyten. Het is dus het antigeen dat uit het grote, totale repertoire van B- en T-lymfocyten slechts enkele specifieke cellen uitzoekt die zich gaan vermenigvuldigen (klonale expansie). Dit mechanisme is als eerste voorgesteld door Burnet in 1959 als klonale selectietheorie (figuur 1.7).

1.6 De humorale respons is vooral gericht tegen bacteriën en de cellulaire respons tegen virussen

Tegen verreweg de meeste micro-organismen wordt zowel een respons van B-lymfocyten als van T-lymfocyten opgewekt. Als vuistregel geldt dat de humorale immuniteit (de B-lymfocyten en antilichamen) vooral antibacterieel werkt en de cellulaire immuniteit (T-lymfocyten) vooral antiviraal (en anti-tumor). Het is echter niet helemaal zo zwart-wit. Zo kunnen neutraliserende antilichamen een belangrijke rol spelen in het tegengaan van de verspreiding van virus in het lichaam en kunnen sommige intracellulair overlevende bacteriën (zoals *Mycobacterium tuberculosis*) uiteindelijk alleen opgeruimd worden door een goed werkend cellulair immuunsysteem. Daarnaast hebben B-lymfocyten over het algemeen ook helper-T-lymfocyten nodig om effectief en volledig geactiveerd te kunnen worden.

1.6.1 De werking van antilichamen berust op: neutralisatie, opsonisatie en complementlysis

Tijdens de humorale immunrespons worden, na binding van antigeen aan het mIg, B-lymfocyten geactiveerd en worden plasmacellen gevormd. Deze cellen produceren en secretieren



Figuur 1.7 Klonale selectie door antigeen tijdens de humorale immuunrespons. In het beenmerg ontstaan uit stamcellen de pro-B- en pre-B-lymfocyten waarin, tijdens het proces van differentiatie tot rijpe B-lymfocyt, door genherschikking een antigeenreceptor (membraangebonden antilichaam) wordt gevormd. De herschikking geschiedt willekeurig en is onafhankelijk van stimulatie met antigeen. Dit leidt ertoe dat een grote diversiteit in specificiteit ontstaat (in dit schema zijn maar vier B-lymfocyten aangegeven, elk met een antigeenreceptor met eigen specificiteit; in de praktijk zijn dat er vele miljoenen per dag!). Rijpe B-lymfocyten verlaten het beenmerg en migreren naar perifere lymfoïde organen. Herkenning van specifiek antigeen door de antigeenreceptor induceert proliferatie (en daardoor expansie) van dié bepaalde B-lymfocyt. Omdat de dochtercellen in principe allemaal aan elkaar gelijk zijn, wordt dit klonale expansie genoemd. Uiteindelijk differentiëren de B-lymfocyten ofwel tot plasmacel, de cel die in grote hoeveelheden antilichamen produceert en uitscheidt, ofwel tot geheugencel. Een vergelijkbare selectie van T-lymfocyten gebeurt tijdens de cellulaire immuunrespons. Dit model werd al gepostuleerd door Sir Frank Macfarlane Burnet in het midden van de twintigste eeuw en staat daarom ook wel bekend als de klonale selectietheorie van Burnet.

enorme hoeveelheden antilichamen. Het zijn vervolgens deze antilichamen die een interactie aangaan met het antigeen, om dit aan te pakken en uit te schakelen. Deze antilichamen zijn dan ook de effectormoleculen van de humorale immuniteit. Antilichammoleculen zijn opgebouwd uit twee functioneel verschillende onderdelen: een deel dat specifiek bindt aan antigeen (Fab; antigeen bindend fragment), en een constant gedeelte (Fc) dat niet bijdraagt aan antigeenbinding, maar vooral zorg draagt voor effectorfuncties. Antilichammoleculen zijn opgebouwd uit vier eiwitketens: twee identieke lichte en twee identieke zware ketens. Beide typen ketens bestaan uit een variabel deel dat van antilichammolecuul tot antilichammolecuul verschilt en betrokken is bij antigeenherkenning en -binding, en een constant deel waar tussen de antilichamen onderling maar weinig variatie is. De variabele delen van de lichte en zware keten samen bepalen de specificiteit van het antilichammolecuul en maken onderdeel uit van het Fab-deel. Het Fc-gedeelte wordt slechts bepaald door (een gedeelte van) de zware ketens (zie ook tabel 1.2). De mens heeft vijf klassen van antilichamen (IgM,

IgG, IgA, IgE en IgD); de klassenindeling berust op de samenstelling van het constante deel van de zware ketens. Sommige bacteriële toxinen (bijv. tetanustoxine) kunnen rechtstreeks door antilichamen geneutraliseerd worden. De effectorfunctie van het antilichammolecuul wordt in dat geval dus bewerkstelligd door het Fab-deel. In de meeste gevallen echter wordt de biologische activiteit van antilichamen bepaald door de interactie van het Fc-gedeelte met andere onderdelen van het immuunsysteem. Bacteriën beladen met antilichamen (gebonden via Fab) worden sneller en efficiënter gefagocyteerd (opsoniserende werking van antilichamen). De reden hiervoor is dat fagocyterende cellen receptoren bezitten voor het Fc-gedeelte van antilichamen (de zogenoemde Fc-receptoren). Antilichamen, gebonden aan antigeen op het oppervlak van een bacterie, zijn ook in staat om via het Fc-gedeelte complement te activeren. Daarvoor gevoelige bacteriën worden op die manier door de achtereenvolgende werking van antilichamen en complement gedood door middel van lysis (complementlysis).