

Inhoud

Voorwoord

1 De afweer van de mens 1

G.T. Rijkers

- 1.1 Het immuunsysteem beschermt tegen infecties en tumoren 1
- 1.2 De intacte huid en slijmvliezen vormen een eerste barrière tegen potentiële binnendringers 2
- 1.3 Het immuunsysteem bestaat uit twee intensief met elkaar samenwerkende delen: het aangeboren en het verworven immuunsysteem 2
- 1.4 Het aangeboren immuunsysteem ligt altijd klaar om direct in actie te komen 4
- 1.5 Lymfocyten zijn de cellen van het verworven immuunsysteem 7
- 1.6 De humorale respons is vooral gericht tegen bacteriën en de cellulaire respons tegen virussen 11
- 1.7 Alle cellen van het immuunsysteem vinden hun oorsprong in het beenmerg 14
- 1.8 Secundaire lymfoïde organen vormen de werkplaats voor het verworven immuunsysteem 15
- 1.9 De primaire respons van het verworven immuunsysteem leidt tot geheugen 16
- 1.10 De keerzijde van een goed werkend immuunsysteem zijn auto-immuunziekten en allergieën 18

2 De eerste lijn van verdediging: aangeboren immuniteit 21

D. Roos

- 2.1 Het aangeboren immuunsysteem is de eerste lijn van verdediging tegen pathogene indringers 21
- 2.2 Huid en slijmvliezen vormen effectieve barrières 21
- 2.3 Een heel scala van antimicrobiële eiwitten van de aangeboren afweer draagt bij aan het voorkomen van infecties 22
- 2.4 Verschillende soorten interferonen beschermen cellen tegen virusinfectie 24
- 2.5 Het complementsysteem kan op meerdere manieren geactiveerd worden en leidt tot lysis en versnelde fagocytose van micro-organismen 26
- 2.6 Fagocyten, NK-cellen en dendritische cellen zijn gereed om een infectie direct te bestrijden en het verworven immuunsysteem op gang te helpen 30
- 2.7 Cellen van het aangeboren immuunsysteem herkennen patronen op micro-organismen 32
- 2.8 Fagocytose is het belangrijkste effectormechanisme van de aangeboren afweer 35

- 2.9 Naturalkillercellen zijn gericht tegen veranderde lichaamscellen, zoals tumorcellen en geïnfecteerde cellen 39
- 2.10 Activatie van macrofagen draagt bij aan een lokale ontstekingsreactie door de secretie van pro-inflammatoire cytokinen 43
- 2.11 Dendritische cellen vormen de schakel tussen het aangeboren en verworven immuunsysteem en werken nauw samen bij de afweer tegen infecties 46

3 Ontsteking 49

C.E. Hack, W.W. Bakker

- 3.1 Een ontstekingsreactie is een reactie van gevasculariseerd weefsel op een beschadigende prikkel, met als klinische kenmerken: roodheid (rubor), warmte (calor), zwelling (tumor), pijn (dolor) en verstoorde functie (functio laesa) 49
- 3.2 Bij de acute ontstekingsreactie worden vier fasen onderscheiden: hyperemie, exsudatie, infiltratie en reparatie 50
- 3.3 Chemische mediators sturen de ontstekingsreactie aan 56
- 3.4 De acutefasereactie is het complex van systemische veranderingen die optreden bij ontsteking 62
- 3.5 Een persisterende ontstekingsprikkel kan resulteren in een chronische ontsteking 64
- 3.6 De ontstekingsreactie is betrokken bij vele vormen van afweer 68

4 Vorming en expressie van antigeenreceptoren op T- en B-lymfocyten 69

J.J.M. van Dongen, A.W. Langerak en F.G.M. Kroese

- 4.1 Lymfocyten zijn de dragers van het verworven immuunsysteem en beschikken over uiterst specifieke antigeenreceptoren 69
- 4.2 Antigeenreceptoren op B- en T-lymfocyten vertonen overeenkomst in structuur, maar verschillen in functie 70
- 4.3 Membranimmuunglobuline is opgebouwd uit zware en lichte eiwitketens en vormt samen met CD79-eiwitten het B-celreceptorcomplex 70
- 4.4 De meeste T-celreceptoren zijn opgebouwd uit α - en β -eiwitketens en vormen samen met CD3-eiwitten het T-celreceptorcomplex 72
- 4.5 Diversiteit van immuunglobulinen en T-celreceptoren ontstaat door herschikking van een relatief beperkt aantal gensegmenten 73
- 4.6 Lymfocyten vinden hun oorsprong in het beenmerg 78

- 4.7 Herschikkingen van immuunglobulinegenen vinden plaats tijdens de vorming van B-lymfocyten in het beenmerg 82
- 4.8 Tijdens de vorming van T-lymfocyten in de thymus wordt de T-celreceptor herschikt en vindt selectie plaats 88
- 4.9 Ook in de periferie wordt voorkomen dat eenmaal uitgerijpte autoreactieve lymfocyten geactiveerd worden door autoantigenen: perifere tolerantie 93
- 5 Antigenpresentatie en antigeenverwerking 95**
G.T. Rijkers
- 5.1 T-lymfocyten herkennen alleen antigenen als ze gepresenteerd worden in de context van MHC-moleculen 95
- 5.2 MHC-moleculen zijn de presenteerblaadjes van het immuunsysteem 95
- 5.3 MHC-moleculen presenteren slechts antigenen, die na afbraak tot peptiden in de cel gekoppeld worden in de bindingsgroeve 100
- 5.4 Variatie in MHC leidt tot variatie in het vermogen om verschillende antigenen te presenteren 103
- 5.5 Het polymorfisme in MHC is relevant voor de overleving van de populatie 105
- 5.6 Peptide én MHC worden herkend door de T-celreceptor 105
- 6 Bouw en functie van perifere lymfoïde organen 109**
F.G.M. Kroese
- 6.1 Cellulaire en humorale immuunresponsen vinden plaats in secundaire (perifere) lymfoïde organen en niet op de plaats waar het antigeen het lichaam binnendringt 109
- 6.2 Hoewel antigeen langs verschillende routes naar secundaire lymfoïde organen getransporteerd wordt, is de microscopische opbouw van die organen vergelijkbaar 110
- 6.3 De meeste antigenen worden getransporteerd naar lymfoïde organen via antigeenpresenterende dendritische cellen 112
- 6.4 Lymfeklieren verzamelen en concentreren antigenen aanwezig in de weefselvloeistof 112
- 6.5 In de milt treden immuunresponsen op tegen antigenen in het bloed 115
- 6.6 Mucosageassocieerde lymfoïde weefsels nemen rechtstreeks antigenen op uit de buitenwereld 117
- 6.7 Zowel B- als T-lymfocyten recirculeren continu door het lichaam, op zoek naar antigeen 118
- 6.8 Tijdens de immuunrespons ondergaan de lymfoïde organen een aantal histologische veranderingen, vooral bij de humorale immuunrespons 121
- 6.9 Tot slot: het immuunsysteem is zeer dynamisch 121
- 7 Cellulaire immuniteit 123**
T.H.M. Ottenhoff
- 7.1 Cellulaire immuniteit richt zich tegen intracellulaire micro-organismen en tumorcellen 123
- 7.2 Cellulaire immuniteit wordt geïnitieerd in lymfoïde organen 125
- 7.3 De cellulaire immuunrespons doorloopt verschillende fasen: herkenning, activatie en proliferatie, en differentiatie tot effectorcellen 125
- 7.4 Differentiatie tot effectorcellen vormt de laatste fase van het activatieproces 132
- 7.5 CD4⁺ effector-Th-lymfocyten oefenen hun functie uit door middel van cytokinen 134
- 7.6 CD8⁺ cytotoxische T-lymfocyten kunnen op twee verschillende manieren virusgeïnfecteerde cellen doden 138
- 7.7 Cytotoxische T-lymfocyten zijn ook belangrijk voor de afweer tegen tumorcellen 142
- 7.8 Verschillende celtypen zijn verantwoordelijk voor het cellulaire immunologisch geheugen: centrale en effectorgeheugencellen 143
- 7.9 Verschillende mechanismen reguleren de duur en omvang van de cellulaire immuunrespons 144
- 7.10 Alternatieve subsets van T-lymfocyten vervullen specifieke cellulaire functies 146
- 7.11 Cellulaire immuniteit bedient zich van een breed spectrum van effectormechanismen 148
- 8 Humorale immuniteit 149**
M.J.D. van Tol
- 8.1 Bij humorale immuniteit is de respons gericht tegen extracellulaire micro-organismen en zijn antilichamen de effectormoleculen 149
- 8.2 Antigenen kunnen direct een interactie aangaan met membraangebonden IgM- en IgD-moleculen op het celoppervlak van naieve B-lymfocyten 150
- 8.3 Voor de volledige activatie en differentiatie van rijpe B-lymfocyten zijn twee signalen nodig 152
- 8.4 Voor de activatie van B-lymfocyten door koolhydraatantigenen zijn T-lymfocyten niet altijd noodzakelijk 156
- 8.5 Verschillende transcriptiefactoren bepalen of geactiveerde B-lymfocyten uitrijpen tot plasmacellen of differentiëren tot geheugenlymfocyten 157
- 8.6 Tijdens de humorale immuunrespons treedt een aantal veranderingen op in de genen die coderen voor de immuunglobulineketens 159
- 8.7 Chemokinen zijn de motor achter de succesvolle T-lymfocytafhankelijke activatie van B-lymfocyten *in vivo* 162
- 8.8 De verdeling van immuunglobulinen over het lichaam wordt bepaald door de klasse van de zware keten 168
- 8.9 De functie van immuunglobulinen wordt grotendeels bepaald door de (sub)klasse van de zware keten 170
- 8.10 Iedere klasse van antilichamen heeft specifieke functies en eigenschappen 172
- 8.11 De primaire en secundaire humorale immuunrespons verschillen van elkaar in kinetiek, kwantiteit en kwaliteit 175

- 8.12 Immuuncomplexen zijn niet alleen belangrijk voor het opruimen van antigeen maar tevens voor de regulatie van de humorale immuunrespons 176
- 8.13 B-lymfocyten hebben naast de productie van antilichamen ook andere belangrijke functies zoals antigeenpresentatie en cytokineproductie 177
- 9 Mucosale immuniteit 181**
G. Kraal
- 9.1 De slijmvliezen vormen het grootste lichaamsoppervlak en worden beschermd door het mucosale immuunsysteem 181
- 9.2 Mucosale afweer in de longen: alveolaire macrofagen onderdrukken actief ontstekingsprocessen 181
- 9.3 Tonsillen vormen een beschermende ring van lymfoïde weefsel in de neus-keelholte 184
- 9.4 In de mondholte heeft speeksel een belangrijke beschermende werking 186
- 9.5 De in de darm aanwezige commensale microbiota beïnvloedt het immuunsysteem op verschillende wijzen 189
- 9.6 Bij de bescherming van het maag-darmkanaal werken verschillende mechanismen samen 190
- 9.7 IgA-antilichamen zijn toegespitst op een beschermende functie langs de slijmvliezen 195
- 9.8 Antigene stimulatie langs de slijmvliezen leidt in veel gevallen tot de inductie van orale tolerantie 197
- 9.9 Het immuunsysteem van het urogenitale stelsel verschilt van andere delen van het slijmvliegsgeassocieerde immuunsysteem 200
- 9.10 Bij zwangerschap beschermen immunologische interacties de foetus 200
- 10 Infecties en infectieziekten 203**
J.T. van Dissel
- 10.1 Het aantal micro-organismen dat op en in een individu aanwezig is, overtreft het aantal lichaamscellen 203
- 10.2 Bij infecties en infectieziekten is de wankelbalans tussen micro-organisme en gastheer (tijdelijk) verstoord 204
- 10.3 Epithelia van huid en slijmvliezen vormen uiterst effectieve barrières tegen infecties 205
- 10.4 De aangeboren afweer is lang niet altijd voldoende om een infectie door bacteriën volledig te bestrijden 206
- 10.5 Virussen worden geheel geëlimineerd, geven aanleiding tot een chronische infectie of blijven in latente vorm aanwezig 209
- 10.6 Bij de afweer tegen schimmels zijn alle componenten van het aangeboren en verworven immuunsysteem betrokken 211
- 10.7 Parasitaire infecties kan het immuunsysteem vaak moeilijk bestrijden; ze zijn veelal chronisch van karakter 212
- 10.8 Micro-organismen en parasieten gebruiken een aantal verschillende manieren om te ontsnappen aan het immuunsysteem 213
- 11 Aangeboren defecten in de afweer 219**
T.W. Kuijpers
- 11.1 Primaire immuundeficiënties zijn zeldzaam en verschillen sterk in klinische presentatie 219
- 11.2 Ernstige en/of ongewoon verlopende infecties zijn klinische aanwijzingen voor een onderliggende immuundeficiëntie 220
- 11.3 Ongebruikelijke of opportunistische infecties kunnen wijzen op een onderliggende gecombineerde immuundeficiëntie van zowel het humorale als het cellulaire immuunsysteem 221
- 11.4 Humorale immuundeficiënties zijn complete of gedeeltelijke stoornissen in de vorming van antilichamen 227
- 11.5 Cellulaire en gecombineerde immuundeficiënties kunnen deel uitmaken van syndromen waarbij ook andere orgaan- en celsystemen zijn betrokken 233
- 11.6 Immuundisregulatiedefecten kunnen leiden tot immuundeficiëntie en lymfoproliferatieve aandoeningen 235
- 11.7 Defecten in het functioneren van cellen van het aangeboren immuunsysteem leiden tot ernstig verlopende infecties 239
- 11.8 Het frequent optreden van koorts zonder aanwijsbare verwekker of andere oorzaak kan duiden op een onderliggende immuundeficiëntie 243
- 11.9 Complementdeficiënties leiden tot ernstige bacteriële infecties en tot auto-immuunfenomenen 245
- 11.10 Genetische polymorfismen die leiden tot een niet goed functionerend product, kunnen bijdragen tot verhoogde gevoeligheid voor infecties 246
- 12 Verworven stoornissen van de afweer 249**
J.W.M. van der Meer
- 12.1 Door verschillende interne en externe factoren kan de functie van het afweersysteem verstoord zijn 249
- 12.2 Bij zowel pasgeborenen als ouderen functioneert het immuunsysteem niet optimaal en bestaat er een verhoogde kans op infecties 249
- 12.3 Voeding beïnvloedt de ontwikkeling en functie van het immuunsysteem 253
- 12.4 Stoornissen in de functie van het immuunsysteem kunnen secundair zijn aan andere ziekten en aandoeningen 256
- 12.5 Psychologische en fysieke stress onderdrukken het functioneren van het immuunsysteem 263
- 12.6 Medicamenteuze behandelingen van ziekten kunnen schadelijke effecten hebben op het immuunsysteem 265

- 12.7 Levensstijlfactoren en gebruik van genotmiddelen kunnen ook nadelige invloed hebben op het immuunsysteem en resulteren in een hoger infectierisico 267
- 13 Allergie en overgevoeligheid 271**
E.F. Knol en J.G.R. de Monchy
- 13.1 Een overmatige schadelijke respons van het immuunsysteem op antigeen wordt een overgevoeligheidsreactie genoemd 271
- 13.2 Allergenen zijn antigenen die een allergische reactie kunnen oproepen 273
- 13.3 Verreweg de meeste allergische overgevoeligheidsreacties zijn van het type I, gekenmerkt door de betrokkenheid van IgE-antilichamen 275
- 13.4 IgE-gemedieerde allergische reacties kunnen zich in verschillende ziektebeelden manifesteren 277
- 13.5 De allergische respons van de type-I-overgevoeligheidsreactie kent een vroege en een late allergische reactie 280
- 13.6 Een combinatie van diagnostische benaderingen is nodig voor de diagnostiek van IgE-gemedieerde allergische aandoeningen 281
- 13.7 Bij de therapeutische interventies voor het behandelen van IgE-gemedieerde allergische aandoeningen ligt het accent op symptoombestrijding of onderdrukking van de ontsteking 283
- 13.8 Allergische overgevoeligheid die resulteert in een vertraagd type overgevoeligheid, is een type-IV-overgevoeligheidsreactie 287
- 13.9 Overgevoeligheidsreacties van type II en III kunnen via IgG-antilichamen en complement weefselschade veroorzaken 289
- 13.10 Genetische factoren en omgevingsfactoren spelen een rol bij de ontwikkeling van type-I-allergie 291
- 14 Auto-immuniteit 293**
C.G.M. Kallenberg en H.A. Drexhage
- 14.1 Immunologische tolerantie voorkomt reactiviteit tegen autoantigenen 293
- 14.2 Immunologische tolerantie wordt zowel centraal als perifere geïnduceerd 295
- 14.3 Doorbraak van immunologische tolerantie kan op verschillende manieren plaatsvinden 298
- 14.4 Geslachtshormonen en genetische componenten zijn belangrijke modulerende factoren bij het ontwikkelen van auto-immuniteit 300
- 14.5 Auto-immuniteit kan leiden tot auto-immuunziekten 301
- 14.6 Pathofysiologische mechanismen van auto-immuunziekten kunnen worden ingedeeld naar de verschillende typen overgevoeligheid 303
- 14.7 De aanwezigheid van antilichamen gericht tegen algemeen voorkomende autoantigenen die niet beperkt zijn tot een bepaald orgaan of weefseltype, kan duiden op een systemische autoimmuunziekte 306
- 14.8 Systemische auto-immuunziekten kennen een grote variatie aan klinische presentatie en een grote overlap tussen de verschillende ziektebeelden 310
- 14.9 Endocriene auto-immuunziekten resulteren ofwel in deficiënties ofwel in overproductie van een bepaald hormoon 316
- 14.10 Belangrijke auto-immuunziekten van het centrale zenuwstelsel en het spierstelsel zijn multipel sclerose en myasthenia gravis 321
- 14.11 Behandeling van auto-immuunziekten is geëvolueerd van symptomatische onderdrukking van ontstekingsactiviteit tot gericht ingrijpen in het auto-immuunproces 322
- 15 Ontsporing van de afweer 325**
Ph.M. Kluin
- 15.1 Bij een ontsparing van het immuunsysteem wordt óf een immuunrespons niet beëindigd, óf is er sprake van een autonome toename van cellen van het immuunsysteem 325
- 15.2 Het grote aantal verschillende celtypen van het immuunsysteem, elk met hun eigen ontwikkelingsstadia, wordt weerspiegeld in de grote verscheidenheid aan ontsparingen ervan 326
- 15.3 Monoklonale ontsparingen vinden hun oorsprong in verworven genetische afwijkingen 328
- 15.4 Ontsporingen van lymfocyten komen relatief vaak voor doordat hun DNA, zowel tijdens hun vorming als bij de humorale respons, veranderingen ondergaat 330
- 15.5 Enkele voorbeelden van maligniteiten 334
- 16 Transplantatie en afstoting 343**
F.H.J. Claas
- 16.1 Getransplanteerde organen en weefsels worden door het immuunsysteem van de ontvanger als lichaamsvreemd herkend en daarna afgestoten 343
- 16.2 MHC-, non-MHC- en bloedgroepantigenen functioneren allemaal als transplantatieantigenen 344
- 16.3 Afstoting van orgaantransplantaties kan op drie manieren gebeuren: hyperacuut, acuut of chronisch 348
- 16.4 Afstoting van het transplantaat wordt zoveel mogelijk voorkomen door 'matching' van donoren ontvanger-MHC 352
- 16.5 Immunosuppressie verbetert de orgaanoverleving, maar onderdrukt de afweer tegen infecties 354
- 16.6 Stamceltransplantatie kan defecten in hematopoëse of immuunsysteem herstellen 356
- 16.7 Inductie van transplantatietolerantie kan bijdragen aan een betere orgaanoverleving 358
- 17 Vaccins en vaccinatie 361**
G.T. Rijkers
- 17.1 Vaccinatie biedt bescherming tegen infectieziekten 361

- 17.2 Passieve vaccinatie werkt onmiddellijk, maar houdt niet lang aan 362
- 17.3 Actieve vaccinatie is erop gericht om het immuunsysteem te versterken 363
- 17.4 Het Rijksvaccinatieprogramma beschermt kinderen tegen tien belangrijke infectieziekten 364
- 17.5 Voor ouderen en patiënten met een verzwakte afweer (immuungecompromitteerden) worden extra vaccinaties aanbevolen 365
- 17.6 Bij het reizen naar nieuwe biotopen zijn vaak aanvullende vaccinaties gewenst en soms verplicht 367
- 17.7 Vaccins kunnen bestaan uit complete micro-organismen of onderdelen daarvan 368
- 17.8 De uitkomsten van een kosten-batenanalyse bepalen mede of een vaccin wordt opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma, of in aanmerking komt voor doelgroepvaccinatie 370
- 17.9 Minder dan 1 promille van de vaccinaties uit het Rijksvaccinatieprogramma vertoont enige mate van bijwerking 371
- 17.10 Tegen (nog) niet alle infectieziekten kan worden gevaccineerd 372
- 17.11 Vaccinatie is niet beperkt tot de preventie van infectieziekten, maar wordt ook gebruikt voor behandeling van tumoren, allergieën en auto-immuunziekten 372
- 17.12 De ontwikkeling van een nieuw vaccin kost zeer veel tijd 375
- Appendix I CD-nummers 377**
- Appendix II Afkortingen 385**
- Appendix III Illustratieverantwoording 391**
- Register 393**