

IMMUNOLOGIE

Auteur: **Frank Van Gelder**

1. Inleidende begrippen.

1.1 Functie van het immuunsysteem

Ons lichaam, de gastheer wordt dagelijks aangevallen door miljoenen micro-organismen. Voor het merendeel zijn deze micro-organismen exogeen en koloniseren het lichaam via ingangspoorten (slijmvliezen, huiddefecten, gastro-intestinale weg, luchtwegen). Er bestaan ook endogene cellen (ontaarde cellen) die kunnen leiden tot ontwikkeling van kwaadaardige tumoren (cancerogene cellen). Een goed functionerend immuunsysteem is een immuunsysteem waarbij het lichaam in staat is lichaamseigen van lichaamsvreemde cellen te onderscheiden. Hierop is de verdere immuunreactie gebaseerd.

1.2 Algemene immuniteit

De algemene immuniteit bestaat uit het onmiddellijk aanklampen van indringers en deze zoveel mogelijk uit te schakelen. Wij beschikken hiervoor over het Reticulo Endotheliaal Systeem (RES). Deze cellen zijn het talrijkst aanwezig op plaatsen waar ingangspoorten zijn voor potentiële indringers (naso-pharynx, huid, lymfesysteem). De fagocyten en de Antigeen Presenterende Cellen (APC) zijn de voornaamste cellen aanwezig in dit systeem. Deze laatste vormen een sleutelrol in de cellulaire immuniteit.

1.3 Specifieke immuniteit

Onder specifieke immuniteit verstaan we de selectieve reactie van ons afweersysteem op indringers zodat het antwoord efficiënt en afdoende is maar ons ook in de toekomst zal beschermen voor een nieuwe infectie met deze indringers. Onze B-lymfocyten zullen antistoffen aanmaken na stimulans via de T-lymfocyten die op hun beurt gedreven worden door het aanbrengen van vreemde antigenen door de cellen van het RES, namelijk de antigeenpresenterende cellen.

2. De samenstelling van de voornaamste celgroepen

2.1 Lymfocyten.

De sleutelcel in het afweermechanisme is de lymfocyt. Hun specifieke rol is "vreemd materiaal" herkennen om een zo goed mogelijke reactie via verschillende mechanismen teweeg te brengen. Zoals reeds kort werd beschreven zijn de twee voornaamste soorten de B-lymfocyten en de T-lymfocyten. B-lymfocyten maken onze antistoffen aan, T-lymfocyten hebben een multiple rol: de B-cellen stimuleren om antistoffen aan te maken, herkennen van de door een virus geïnfecteerde cellen, activeren van fagocyten om hun opgenomen pathogene kiemen te vernietigen (fagocytose) en de kwaliteit van immuunrespons bewaken.

B-lymfocyten: aangemaakt in het Beenmerg en de foetale lever, zijn vooral aanwezig in de miltfolikels en het secundaire lymfoïde weefsel. Reactie bestaat uit transformatie naar plasmacellen na antigeen-stimulatie (Antilichaam vormende cellen), gecontroleerd en gestimuleerd door T-lymfocyten

T-lymfocyten: ontwikkelen zich in de thymusklier. Ze ontwikkelen zich in 2 voorname subgroepen, de CD4 en CD8 gemarkeerde cellen. Dit slaat terug op de soort van receptormoleculen die zij dragen op hun celmembranen.

T(H) Helpercellen: deze cellen hebben voornamelijk een hulpfunctie naar de B-cellen toe (differentiatie en antistofproductie). Zij geven ook stoffen vrij (Cytokines) die als katalysators werken bij de ontwikkeling van T-cytotoxische cellen. De grootste groep behoren tot de CD4 gemarkeerde cellen. Hun mechanisme is één van de hoekstenen bij de afweer van een getransplanteerd orgaan. Ze herkennen namelijk de antigenen die aan de oppervlakte van de antigeen presenterende cellen aanwezig zijn samen met de klasse II-hla antigenen.

T(c)Cytotoxische cellen: zijn in staat om met virus-geïnfecteerde cellen te vernietigen, de meeste van de T-cytotoxische cellen zijn de CD8 gemarkeerde cellen. Ze herkennen voornamelijk de Klasse I-hla antigenen

2.2 Phagocyten:

Bevatten bloedmonocyten, macrophagen en neutrofielen. Hun taak bestaat voornamelijk in het opnemen van pathogene kiemen om ze dan onder invloed van Tcel-stimulatie te vernietigen. Zij zijn de grootste groep van cellen die samen met nog een aantal andere cellen deel uitmaken van het Reticulo-Endotheliale systeem.

2.3 Accesory cellen:

Dit is een groep van cellen waaronder ook één van de meest voorkomende cellen die de T-cellen zal stimuleren, namelijk de antigeen-presenterende cellen. Samen met eosinofielen, basofielen, mast cellen en bloedplaatjes vormen zij de groep van cellen die moleculen bevatten die het immuunantwoord linken aan algemene inflammatie. Al deze celtypes reageren samen om een effectief immuunantwoord te genereren.

3. Het Complementensysteem

Het complementensysteem bestaat uit een twintigtal serumeiwitten welke voornamelijk bestaan uit acute fase eiwitten. Ze worden aangemaakt in de lever wanneer een immuunreactie tot stand komt en dit onder invloed van cytokines en cortico-steroiden.

3.1 Alternatieve structuur.

Door de aanwezigheid van vreemde cellen worden phagocyten op zich gestimuleerd. Er zijn 3 reacties die voor een onmiddellijke vernietiging van de indringer zorgen, lysis waarbij het membraan van bacteriën geperforeerd wordt zodat hun toxines vrijkomen, of door coating van de bacterie (opsonisatie) zodat phagocyten de bacteriën beter kunnen opnemen.

3.2 Klassieke structuur.

Dit zijn vooral serumeiwitten die de binding tussen antigenen, antistoffen en receptormoleculen bevorderen. Dit versterkt het immuunantwoord. Men kan het vergelijken met een extra beveiliging wanneer er een binding ontstaat tussen enerzijds bvb. het antigeen aanwezig op de Antigeen-presenterende cel en anderzijds de receptormolecule CD4 op de T-helpercel.

4. Cytokines en hun interacties

Cytokines, geproduceerd door leukocyten en sommige andere cellen, spelen een zeer belangrijke rol in het controleren van de ontwikkeling van ons immuunantwoord. Zij moduleren de differentiatie en deling van haematopoëtische stamcellen en de activatie

van lymfocyten en fagocyten. Meer en meer is duidelijk geworden dat de balans tussen hulp, onderdrukking, tolerantie en reactie en antistof en celgebonden immuniteit bepaald wordt door deze zeer belangrijke groep van proteïnen.

4.1 Interferons.

Deze groep van cytokines hebben een voorname rol bij een antwoord tegen een virale besmetting. Interferon a en b worden voornamelijk geproduceerd door de met virus geïnfecteerde cellen zodat deze cytokines andere cellen beschermen voor een virus-infectie. Interferon γ echter wordt geproduceerd door T-lymfocyten en buiten zijn anti-virale werking stimuleert deze B-cel lymfocytenproliferatie en zet het immuunsysteem aan tot een sterkere reactie.

4.2 Interleukines (IL1 –IL10).

Deze groep van « speciale » cytokines zijn uiterst belangrijk in de stimulatie en de controle van een immuunspecifiek antwoord. IL-1 zal bijvoorbeeld naast de centrale rol van stimulatie van acute-fase proteïnen (complement systeem) instaan voor de stimulatie van IL-2 receptoren op de T-lymfocyten. Dit interleukine, IL-2, is het meest essentiële cytokine in de ontwikkeling van T-lymfocyten. Het wordt daarom ook wel de T-cel-groefactor genoemd in de deling van gestimuleerde T-lymfocyten. IL-4 en IL-7 zijn dan weer essentieel in de proliferatie van B-cel lymfocyten. IL-3 wordt ook wel haematopoïne genoemd omdat het stamcel stimuleert in de opdeling naar B –en T cel lymfocyt, en de granulocyten, macrofagen en granulo-macrofagen.

4.3 Kolonie-stimulerende factoren (CSF's).

Deze cytokines spelen voornamelijk een rol in de proliferatie van haematopoëtische stamcellen in het beenmerg. Granulocyten, macrofagen en granulo-macrofagen worden hierdoor voornamelijk aangezet. Ook interleukine 3 en 5 stimuleren het beenmerg.

4.4 Tumor-necrose-factoren (TNF).

Deze belangrijke groep van cytokines induceren een grote reeks van algemene activatie binnen het immuunantwoord. Lymfotoxine of ook wel TNF-b genoemd wordt geproduceerd door T-cytotoxische cellen. TNF-a helpt bij adhesie en complementactivatie. TNF staat ook in voor vetmobilisatie bij chronische ziektes zoals kanker. Ze spelen een ook belangrijke rol bij koorts, weefselherstructurering en herstel.

5. Antigenen en antistoffen

5.1 Antigenen.

Antigenen zijnde groep van moleculen die kunnen herkend worden door het afweersysteem. Algemeen kunnen we stellen dat immuunglobulines zich binden met antigenen of grote delen van de antigenen. In tegenstelling tot de meeste antigeen reacties zullen T-cel lymfocyten alleen binden met antigenen die geassocieerd zijn met moleculen gedecodeerd door het HLA-systeem die op hun beurt werden vergeleken met antigenen aanwezig op eigen cellen van het lichaam (onze eigen HLA-antigenen). Een antigeen bestaat uit verschillende epitopen zodat antistoffen, die wij van nature uit bezitten of door de B-lymfocyten worden geproduceerd, hiermee kunnen binden. De B-lymfocyten binden zich meestal via de geproduceerde immuunglobulines aan de zogenaamde natieve antigenen, daar waar de T-cellen zich enkel via de Antigeen-presenterende cel, de HLA-antigeen molecule en de antigeen receptor zullen binden met het antigeen.

5.2 Antistoffen (Immuunglobulines).

Specifieke antistoffen worden voornamelijk geproduceerd door (gestimuleerde) B-cel lymfocyten. Deze lymfocyten maken massaal antistoffen aan wanneer ze gestimuleerd zijn door T-cel lymfocyten. De geproduceerde immuunglobulines zijn onder te verdelen in enkele subgroepen.

-IgM en IgD zitten voornamelijk op perifere B-cel lymfocyten en doen bijna uitsluitend dienst als receptormoleculen voor antigenen.

-IgG zijn de belangrijkste groep van immuunglobulines en bepalen de specifieke immuniteit. De binding met de antigenen gebeurt via het FAB-gedeelte van de antistof. Het Fc-gedeelte van de antistof bindt met andere cellen van ons afweersysteem ter versterking van het immuunantwoord.

6. Het HLA-systeem

6.1 Oorsprong en samenstelling.

In termen van lichaamseigen en lichaamsvreemd is het HLA-systeem het centrale mechanisme. De Human Leucocyte Antigens zijn antigenen, die aan de oppervlakte zitten van de meeste gekernde cellen. Ze zijn als het ware een soort identificatie etiket voor de samenstelling van lichaamseigen weefselfactoren. Met de komst van de transplantatiegeneeskunde en de wetenschap naar de ontleding en begrijpen van mechanismen zoals reëctie, werd in dit veld baanbrekend werk geleverd. De samenstelling en de oorsprong ervan is erfelijk bepaald op de korte arm van chromozoom 5. Onze HLA-antigenen zijn samengesteld uit de samenvoeging van twee haplotypes HLA-antigenen van onze biologische vader en biologische moeder.

6.2 Klassen van antigenen.

Sinds de jaren vijftig zijn er steeds meer verschillende soorten HLA-antigenen gevonden. Binnen de groep van HLA-antigenen vinden we 2 grote klassen van antigenen. Klasse-I antigenen zijn de zogenaamde A-B-C anti-genen en komen haast voor op alle gekernde cellen van ons lichaam. De Klasse II antigenen of ook wel de DR en DQ antigenen vinden we uitsluitend terug op geactiveerde immuuncellen (B-cel lymfocyten en macrofagen). De DR-antigenen en de B-antigenen zijn veruit de belangrijkste op het gebied van immuunreactie en immuuntolerantie. Het is niet zozeer de aanwezigheid van deze antigenen, want ze zijn altijd aanwezig maar wel de expressie ervan aan de oppervlakte van het celmembraan dat bepalend is voor de kracht van het immuunantwoord. De stimulans hiervoor komt voornamelijk van cytokines zoals Interferon-g en Tumor Necrose Factor.

6.3 Wat is een HLA-typering.

Een HLA-typering is een techniek om specifiek HLA-antigenen op te sporen bij het individu. Omdat HLA-moleculen voorkomen op het celmembraan bestaat de techniek eruit om een stimulans op te wekken ter hoogte van het celmembraan. De typering gebeurt met cytotoxische antistoffen die in panelen zijn ondergebracht en die door kleurstof toevoeging worden herkend. De cel die bvb een anti-B18 vertoont, zal blauw kleuren in het daarmee overeenkomstige vakje, omdat deze cel een binding aangegaan heeft met het antiserum. Het celmembraan gaat stuk en de blauwe kleurstof loopt de cel in.

De Dr-DQ en tegenwoordig ook de A-B-C typeringen verlopen via DNA-typeringen, waarbij een stukje erfelijk materiaal uit een cel gehaald wordt en gezocht wordt naar het

DNA van de overeenkomstige HLA-antigenen. Al naargelang het soort antigenen die men vindt, bestaan er bepaalde subklassen van antigenen. Het HLA antigeen is een Broad antigeen dat soms verder kan opgesplitst worden in een split-antigeen en een allele-antigeen. Verder zijn er ook nog een aantal overkoepelende antigenen, die bij een heel grote groep van broad-antigenen ook aanwezig zijn. Belangrijk om weten is dat bijvoorbeeld mensen van een bepaald ras een bepaalde trend in hun HLA-typering vertonen.

6.4 HLA-antistoffen.

Aangezien ons afweersysteem in staat is tegen vreemde antigenen, specifiek antistoffen aan te maken, is dit ook mogelijk bij het in aanraking komen met vreemde HLA-antigenen. Hierdoor maken wij daartegen specifieke HLA-antistoffen aan. M.a.w. wij moeten eerst in aanraking gekomen zijn met een grote hoeveelheid HLA-antigenen alvorens wij HLA-antistoffen kunnen aanmaken. Dit kan slechts in 3 gevallen: tijdens een zwangerschap, tijdens een massieve bloedtransfusie en tijdens een transplantatie. Het aanmaken van zulke specifieke antistoffen heeft te maken met de intensiteit, de hoeveelheid en de frequentie van het contact.

Het screenen van dergelijke antistoffen is van uitermate groot belang, zeker in het kader van een orgaantransplantatie. Uit onderzoek is gebleken dat indien men organen zou transplanteren met een antigeen waartegen de ontvanger specifieke antistoffen heeft, dit de kans op een acute afstoting vergroot. Het bepalen van die antistoffen doet men in PRA's of Panel-Reactive antibodies. Zo zal bvb. iemand 58% T-cel antistoffen hebben, antistoffen gevormd na T-celstimulatie (IgG) waarbij de reactie op afstoting 58 keer op 100 kan voorkomen.

7. De opbouw van een immuunantwoord

Het immuunantwoord valt samen te vatten onder de cascade van reacties die ontstaat nadat ons lichaam in contact is gekomen met lichaamsvreemd materiaal. Enkele essentiële stappen kunnen we hieruit lichten zodat het duidelijk wordt hoe een immuunantwoord gebeurt.

7.2 Antigeen-presenterende cellen

Een deel van de antigeen-presenterende cellen worden zeer snel geïnduceerd en dit door de vreemde cellen zelf. De grootste hoeveelheid van de cellen worden echter gemobiliseerd door de reeds gestimuleerde T-lymfocyten via de productie van cytokines. In praktijk wordt dit merkbaar door een massieve expressie van de HLA- klasse I en II antigenen. De binding met het vreemde antigeen gebeurt via de cascade van de antigen-uptake, phagolysosomie (dit is het moleculaire proces dat een antigeen omzet naar een herkenbaar fragment) en hiertussen komt dan de intracellulaire cascade opgang voor de productie van de HLA-antigenen. Heel dit proces is tot nu toe niet helemaal duidelijk.

7.2 De lymfocytenpopulatie

Om te begrijpen welke stappen er juist plaatsvinden, is het noodzakelijk stil te staan bij de verschillende subpopulaties van de belangrijkste lymfocyten. In de vorige hoofdstukken werd reeds het belang van de T-lymfocyten naar voren gebracht. Voor de herkenning van die antigenen bezitten wij receptormoleculen. T-lymfocyten worden verdeeld in de twee grootste groepen zijnde de TCR-1 lymfocyten en de TCR-2 lymfocyten.

De TCR-1 lymfocyten: Dit is een groep die 15 % van de totale T-cel populatie uitmaakt. De meest specifieke receptormoleculen hier zijn de CD3 en CD8 en spelen een grote rol in de bacteriële mucosale protectors.

De TCR-2 lymfocyten: Dit is een groep die de andere 85% van de groep uitmaken, deze populatie bevat voornamelijk cellen met CD3 receptormoleculen die zich verder zullen opsplitsen naar CD4 (T-helpercellen) welke de HLA klasse II antigenen herkennen en de immuunreactie verder kracht bijzetten. De CD8 cellen worden ook wel de T-cytotoxische cellen genoemd en zij herkennen de HLA- klasse I antigenen. Zij zijn de groep van immuun- effectorcellen.

Alle receptor-Tcellen (TCR1 en 2) bevatten receptoren voor het cytokine, interleukine 2.

7.3 De opbouw van de immuuncascade.

Samengevat verloopt een immuunantwoord volgens een aantal essentiële stappen:

- Antigenen binden zich aan de receptoren van B-lymfocyten
- Via activatie van het complementsysteem binden delen van de fagocyten, de antigeenpresenterende cellen zich met de vreemde antigenen
- Sterke stimulatie van de lymfocytenpopulaties, enerzijds B-lymfocyten door antigeenbinding, en anderzijds de T-lymfocyten door de herkenning van vreemde HLA-antigenen via de APC cellen. Het ontstaan van groepen van effectorcellen (clonale selectie)
- Receptormoleculen komen nu duidelijk aan de oppervlakte van de T-cel celmembranen via extra stimulatie van door cytokines en interleukines.
- B-lymfocyten starten hun specifiek antistofaanmaak. T-cytotoxische cellen worden aangemaakt.
- Aanval van de vreemde cellen door binding met de CD8 cytotoxische cellen, door antistofaanmaak via de B-lymfocyten, en via complementactivatie waardoor de vreemde cellen stuk gaan door lysis en vasculaire occlusie.

8. Orgaantransplantatie en immunologie

8.1 Situatieschets

Een orgaantransplantatie is niets anders dan het vervangen van het zieke orgaan, een grote hoeveelheid cellen binnenbrengen met verschillende weefselkenmerken. Het komt er dus op neer dat er plots een hele grote hoeveelheid van vreemde cellen in het lichaam terecht komen waartegen het lichaam onmiddellijk zal reageren. Dit begrip kennen wij beter onder de terminologie rejectie. De rejectie kan verlopen in twee richtingen. Ofwel, en dit is in het merendeel van de gevallen, stoot de ontvanger het getransplanteerde orgaan af (Host versus graft rejection) of in sommige gevallen gaat de greffe de ontvanger afstoten (graft versus host rejection). Het blijvend onderdrukken van het immuunantwoord is centraal in het slagen van de transplantatie.

8.2 Componenten van Rejectie

Zoals reeds beschreven in de vorige hoofdstukken zijn de receptormoleculen op de T-lymfocytenpopulatie een noodzakelijk element in de herkenning van de vreemde antigenen.

De CD-4 receptormolecule veroorzaakt de binding met de APCel en de T-helpercel om de vreemde Antigenen van het transplant te herkennen. De CD-8 receptormolecule, die aanwezig is op de gestimuleerde cytotoxische cellen, gaat een binding aan met antigenen aanwezig op het transplantorgaan. Als een rejectie op deze manier verloopt, rechtstreeks via de T-helper naar de T-cytotoxische cel, dan spreken we van een hyperacute rejectie.

Er zijn dan waarschijnlijk reeds specifieke anti-donor antistoffen aanwezig bij de ontvanger van het orgaan.

Een chronische rejectie verloopt eerder door het langzaam opbouwen van een specifieke immuniteit via de B-lymfocyten.

8.3 De verschillende soorten rejecties

1. Hyperacuut = uren tot enkele dagen de receptor heeft reeds antidonor antistoffen in het lichaam
2. Geaccelereerde rejectie = enkele dagen de receptor heeft een reactivatie van gevoelige T-cellen
3. Acute rejectie = dagen tot enkele weken de receptor heeft een primaire T-cel activatie
4. Chronische rejectie = maanden –jaren de receptor heeft een trage reactie en maakt antistoffen aan.

8.4 De rol van immunosuppressieve (IS) medicatie.

IS-medicatie heeft als voornaamste rol het immuunantwoord op verschillende niveaus te beïnvloeden en zelfs te verlammen, zodat er een zekere tolerantie ontstaat t.o.v. het vreemde orgaan dat in het lichaam werd ingebracht. Daarom wordt er zelden of nooit één enkel IS-medicament toegediend. De reden hiervoor is dat men enerzijds een te hoge en vaak toxische dosis zal moeten toedienen om een effect te beogen dat rejectie zal onderdrukken. Bovendien loopt men het risico delen van de immuuncascade niet te beïnvloeden waardoor er hoe dan ook een afstoting zal plaatsvinden.

8.5 Klinische aspecten van IS-medicatie.

8.5.1 Steroïden (glucocorticosteroiden, corticosteroiden, synthetische steroïden)

Bezitten een numeriek aantal eigenschappen die het immuunantwoord beïnvloeden. Vooral geactiveerde macrophagen zoals APC worden erdoor beïnvloed. Corticosteroiden zorgen er ook voor dat vreemde antigenen gecamoufleerd worden zodat de APC cellen onder invloed van INF-g moeilijker hun effect hebben. Steroïden beïnvloeden ook de expressie van HLA-antigenen aan de buitenzijde van het celmembraan.

8.5.2 Calcineurine-inhibitoren (Cyclosporine, FK-506 en Rapamycine)

De drie bovengenoemde producten grijpen in op het intracellulaire proces in de T-helpercellen om Interleukine-2 te produceren. Ook de expressie van IL-2 receptoren op het celmembraan wordt hierdoor beïnvloed.

Cyclosporine en FK-506 grijpen in op calcineurine voor de transcriptie plaatsvindt in de celkern, maar FK-506 en Rapamycine grijpen ook nog in na de transcriptie door blokkade van het eiwit P76 in de cel zodat uiteindelijk geen IL-2 zal geproduceerd worden.

8.5.3 Antistoffen producten Interleukine-2 receptorblokkers (Basiliximab, Antithymocyten-globuline, Daclizumab, Muromonab-CD-3)

Dit is de groep van monoclonale antistoffen die bepaalde receptormoleculen op de Lymfocytenpopulatie gaan blokkeren. De bekendste is OKT-3, een anti-CD3 antistof, maar de nieuwere generatie richt zich vooral op Ant-interleukine-2 receptor antistoffen. Basiliximab (Simulect) bindt met één van de armen van de interleukine-2 receptoren. Deze antistoffen helpen vooral in de eerste weken na transplantatie om acute rejectie te voorkomen.

8.5.4 Antimetabolieten (Azathioprine, Mycophenolate Mofetil)

Deze purine analogen grijpen in op de celreproductie van de lymfocytenpopulaties, meer bepaald in de vermenigvuldiging van T-cytotoxische cellen. Tijdens de DNA-ontrolling in de celkern schuift de molecule tussen zodat reproductie onmogelijk wordt.

Over de auteur

Frank Van Gelder is transplantcoördinator in het UZ Leuven