

IMMUUNSYSTEEM



Ingebouwde bodyguards

Zonder dat je het merkt, is je lichaam continu bezig alle contacten met de buitenwereld te controleren. Je immuunsysteem zorgt ervoor dat mogelijke ziekteverwekkers meteen worden opgemerkt en uitgeschakeld. Tegelijkertijd zorgt het ervoor dat nuttige zaken zoals voeding zonder problemen door je lichaam worden opgenomen. Tenminste, als alles goed verloopt. Dat je een immuunsysteem hebt, merk je eigenlijk vooral als het (even) niet goed functioneert. Dan heb je last van allergische reacties, van serieuze infecties of auto-immuunziektes. In feite voert het immuunsysteem een doorlopende evenwichtsoefening uit, waarbij het steeds weer draait om de vraag of er wel of niet ingegrepen moet worden.

In deze Chemische Feitelijkheid

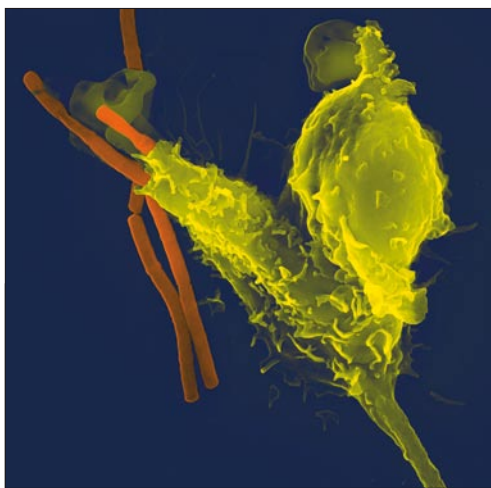
- De Context: Er zijn verschillende redenen waarom het immuunsysteem soms niet (meer) goed werkt. Over wat we zelf kunnen doen om onze afweer goed te houden, is het laatste woord nog niet gezegd.
- De Basis: Herkennen, activeren, uitschakelen. Het principe achter het immuunsysteem klinkt simpel. Maar de uitvoering vraagt een complexe orkestratie van veel verschillende spelers. En er wordt ook nog een geheugen opgebouwd.
- De Diepte: Immunotherapie tegen kanker maakt gebruik van de hoge specificiteit en de vernietigende kracht van het immuunsysteem. Bispecifieke antilichamen, het opkweken van lichaamseigen T-cellen en therapeutische vaccins zijn fascinerende voorbeelden.

Het immuunsysteem is de **Big Brother** van je lichaam. Alles wordt in de gaten gehouden. Belangrijk voor je gezondheid, maar het systeem moet niet doorslaan.

Goed voor je weerstand

Vitaminepillen, borstvoeding, frisse lucht, yoghurt met extra bacteriën, vies worden, kinderen niet vaccineren, Echinae-force-druppels, de griep prik, lachen, kinderen wel vaccineren of koeien aaien is wel/niet goed voor je weerstand. Kies maar, want voor bijna ieder punt zijn voor- en tegenstanders te vinden. Over wat goed is voor je weerstand lopen de meningen nogal uiteen. Reclames voor 'weerstandverhogende' voedingsproducten, de uitnodiging voor de griep prik, het vaccineren van jonge kinderen, kortom de discussies zijn nog lang niet afgerond. Dat onze weerstand ons bezighoudt, is duidelijk.

Al die aandacht voor onze weerstand is zeer terecht. Een goed functionerend afweersysteem, in vaktermen het immuunsysteem, is cruciaal voor je gezondheid. Ons lichaam staat continu in contact met de buitenwereld: de lucht die we inademen, het voedsel dat we eten, de mensen, dieren en spullen die we aanraken. Naast alle goede dingen die we uit de buitenwereld opnemen, komen er doorlopend ziekmakende virussen, bacteriën, schimmels en parasieten op ons af. Het immuunsysteem beoordeelt alles wat met



Een neutrofiel (geel) verzwelgt een meltvuurbacterie (oranje).

het lichaam in contact komt op mogelijk gevaar. Wordt er een bedreiging opgemerkt, dan volgt actie. Omdat ziekteverwekkers langs veel verschillende routes kunnen binnendringen, zoals via de huid, mond of darmen, moet het immuunsysteem door het hele lichaam actief zijn. Het immuunsysteem bestaat voor het grootste deel uit witte bloedcellen, die ook wel immuuncellen worden genoemd.

Grote concentraties immuuncellen zitten in de huid, slijmvliezen, lymfeklieren en milt, en ze verplaatsen zich via de bloedsomloop en het lymfestelsel. Tijdens dat transport door het lichaam houden immuuncellen ook intern toezicht en ondernemen ze actie tegen bijvoorbeeld lichaamseigen cellen die kankercellen zijn geworden.

BALANS

In kaart brengen hoe het immuunsysteem precies werkt, is een vrijwel onmogelijke taak. Cellen herkennen iets en laten dat aan een andere cel zien, maar die kan vervolgens alleen iets doen als er nog weer een andere cel bij komt, en zo gaat het nog even door. Dat lijkt nodeloos ingewikkeld, maar een goed functionerend immuunsysteem ruikt niet alleen bedreigingen op. Het laat vooral alles wat geen gevaar oplevert met rust, bijvoorbeeld voeding, stuifmeel of gezonde cellen. Het immuunsysteem moet steeds de balans zoeken tussen wel of niet reageren.

Als het immuunsysteem niet of onvoldoende reageert, hebben ziekteverwekkers vrij spel. Dit is bijvoorbeeld het geval bij besmetting met hiv (*human immunodeficiency virus*), het virus dat aids (*acquired immune deficiency syndrome*) veroorzaakt. Hiv tast het immuunsysteem aan. Aidspatiënten overlijden daardoor uiteindelijk aan bijvoorbeeld een 'gewone' griep.

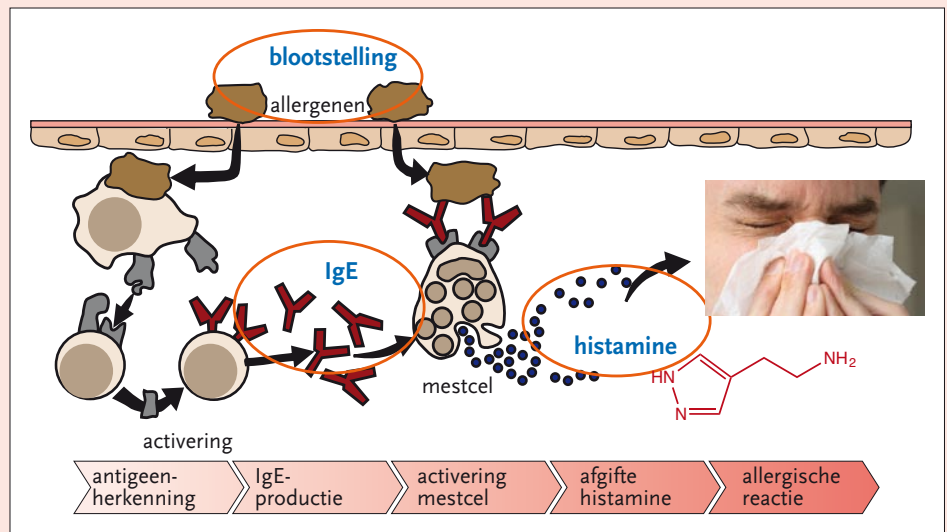
Een actief immuunsysteem is van levensbelang, maar het motto 'baat het niet, dan schaadt het niet' gaat in dit geval niet op. Van een overactief immuunsysteem kun je veel last hebben of zelfs heel ziek worden. Als het immuunsysteem overmatig reageert op onschadelijke stof-

VEELVOORKOMENDE AUTO-IMMUUNZIEKTEN

Naam	Oorzaak	Symptomen
Coeliakie ('glutenallergie')	aantasting van de celwand van de dunne darm na consumptie van gluten	kramp, diarree, ondervoeding
Diabetes type I (suikerziekte)	afbraak van eilandjes van Langerhans in alveesklier	te hoge bloedsuikerspiegels, schade aan bloedvaten
Multiple Sclerose (MS)	afbraak van het omhulsel rond zenuwcellen	uitvalverschijnselen
Reuma (reumatoïde artritis)	aantasting van het beschermend kapsel van gewrichten	chronisch ontstoken gewrichten, pijn, stijfheid, vergroeiing
Ziekte van Crohn	chronische ontsteking van de darm	diarree, bloedverlies, groeiachterstand, vernauwing in de darm

VALS ALARM

Aan de basis van een allergische reactie staat een beoordelingsfout van de dendritische cellen. Dit zijn immuuncellen die prikkels van buitenaf beoordelen op mogelijk gevaar. Maar ze reageren soms ook op onschadelijke stoffen, zoals pollen. Geactiveerde dendritische cellen schakelen andere afweercellen – B-cellen – in door bepaalde kenmerkende stukjes van de gevaarlijke stof (het zogeheten allergeen) aan die cellen te 'presenteren'. In reactie hierop gaan deze B-cellen antistoffen maken tegen het allergeen: specifieke varianten van immunoglobuline E, oftewel IgE. IgE bindt aan mestcellen. Dit zijn weer andere cellen in het immuunsysteem, die veel aanwezig zijn in de huid en de slijmvliezen van neus, darm en longen. Kortom, overal waar we in contact staan met de buitenwereld. Mestcellen fungeren als een soort alarminstallatie. Bij gevaar stoten ze allerlei stoffen uit, vooral histamine, die het



immuunsysteem hard aan het werk zetten. En dat betekent niezen en tranende ogen (hooikoorts), jeuk en rode vlekken (eczeem) of benauwdheid

(astma). Zulke heftige reacties helpen wellicht tegen sommige ziekteverwekkers, maar zijn onnodig bij onschadelijke stoffen.

fen, zoals stuifmeel, spreken we van een allergie (zie kader 'Vals alarm'). Als het immuunsysteem gezond lichaamsweefsel afbreekt, noemen we dat een auto-immuunziekte. Een bekend voorbeeld is reuma.

WATERPOKKEN

Jonge kinderen zijn veel vatbaarder voor infecties dan volwassenen. De verklaring ligt in de ontwikkeling van het immuunsysteem, dat in feite uit twee systemen bestaat. Het eerste is het aangeboren immuunsysteem dat meteen vanaf de geboorte actief is. Het gaat vrij grof te werk en wordt ook wel de niet-specifieke afweer genoemd. Bepaalde witte bloedcellen, zoals macrofagen, ruimen bijvoorbeeld lichaamsvreemde eiwitten op door ze in blaasjes te verpakken en af te breken of uit te scheiden.

Maar het immuunsysteem kan ook een 'geheugen' opbouwen. Dit heet het specifieke of verworven immuunsysteem. Ieder mens bouwt zijn specifieke immuunsysteem op door besmetting met heel veel

verschillende pathogenen (ziekteverwekkers). Bij iedere nieuwe besmetting worden er specifieke antistoffen gemaakt. Die – of de witte bloedcellen waardoor ze worden gemaakt – blijven jarenlang in het lichaam aanwezig. Daardoor kan het immuunsysteem heel snel reageren als je nog een keer met dezelfde ziekteverwekker besmet raakt, en word je er dus in de regel niet ziek meer van. Dit is waarom je bijvoorbeeld maar één keer de waterpokken krijgt – en dit is ook het principe van vaccinatie. Een vaccin is een cocktail van dode of verzwakte ziekteverwekkers die de ontwikkeling van de specifieke afweer stimuleert. Daardoor word je niet ziek als je in de toekomst met de echte ziekteverwekker in aanraking komt. Dankzij vaccinatie vormen gevaarlijke infectieziekten als pokken, polio, difterie en mazelen in grote delen van de wereld geen bedreiging meer. Vaccinatie wordt dan ook gezien als het grote succes van de immunologie (de wetenschap van het immuunsysteem).

DARMBACTERIËN

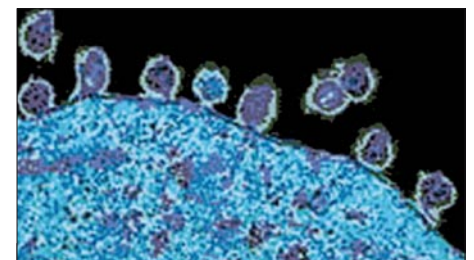
Een terugkerend punt van discussie is de 'hygiënehypothese'. Volgens deze theorie is de recente toename van allergieën en auto-immuunziekten in de Westerse wereld het gevolg van onze schone levensstijl. We komen nauwelijks meer in contact met bacteriën dankzij de ontwikkelingen op sanitair gebied en ook doordat bijvoorbeeld ons industrieel geproduceerde voedsel steeds 'schoner'

wordt. Daardoor zou ons immuunsysteem niets meer gewend zijn en overmatig reageren op 'normale' prikkels. Tegenstanders voeren echter aan dat er veel andere factoren zijn die een rol spelen bij allergieën en auto-immuunziekten en dat er geen oorzakelijk verband is aangetoond tussen 'schoon' leven en het ontstaan van deze ziekten. Ook hierover zal de discussie nog wel een tijd doorgaan.

Meer overeenstemming is er over de grote rol van de bacteriën die onze darmen bevolken: de darmflora, of darmmicrobiota. Niet zo gek als je bedenkt dat ons lichaam naar schatting 300 keer meer bacteriële dan menselijke genen bevat. De 'goede' bacteriën in onze darmen helpen schadelijke micro-organismen te bestrijden en werken nauw samen met het immuunsysteem. Dat een gezonde darmflora bijdraagt aan een goede afweer is duidelijk, maar helaas weten we nog niet hoe een gezonde darmflora eruit ziet en wat we zelf moeten doen om die gezond te houden. Daarvoor zijn de individuele verschillen tussen mensen te groot.



Werken aan je weerstand?



Nieuwe virusdeeltjes komen vrij uit een door hiv geïnfecteerde witte bloedcel.

Het immuunsysteem heeft een groot repertoire aan mogelijkheden om pathogenen te lijf te gaan. Zowel grof geschut als **scherschutters** staan klaar.

Herkennen en onthouden

Vrijwel alle meercellige organismen beschikken over een systeem dat gevaarlijke indringers herkent en onschadelijk maakt. Dit noemen we de aangeboren of niet-specifieke immuniteit. Daarnaast ontwikkelden gewervelde dieren gedurende de evolutie het vermogen om hun afweer gedurende hun leven aan te passen aan pathogenen waarmee ze in contact kwamen. Dit is de verworven of specifieke immuniteit, waarmee we een volgende besmetting met hetzelfde pathogeen effectief kunnen bestrijden.

AANGEBOREN IMMUNITEIT

Het begint allemaal met het herkennen van een ziekteverwekker. Dit is voor een belangrijk deel de taak van de dendritische cellen, die veel aanwezig zijn in slijmvliezen en de huid en daar voortdurend speuren naar indringers. Dat herkennen gebeurt aan de hand van afwijkende structuren (bijvoorbeeld suikerstaarten, eiwitten, peptiden) op het

oppervlak van de ziekteverwekker. Zodra een bedreiging is opgemerkt, produceren de dendritische cellen verschillende signaalstoffen – cytokines – die tal van processen in gang zetten die op hun beurt het aangeboren immuunsysteem activeren. Daarnaast spelen de dendritische cellen als antigeen-presenterende cellen een belangrijke rol in de opbouw van het verworven immuunsysteem.

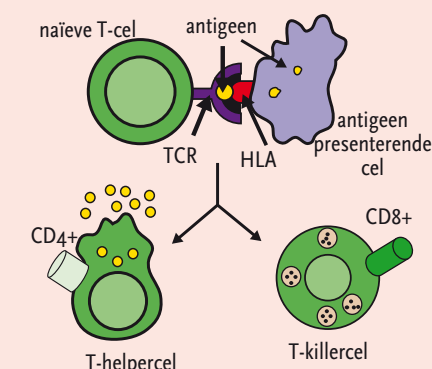
Het aangeboren immuunsysteem beschikt daarnaast over krachtige opruimers, zoals neutrofielen, macrofagen en *natural killer-cellen* (NK-cellen). Neutrofielen en macrofagen vernietigen ziekteverwekkers door ze letterlijk op te eten, oftewel te fagocyteren. Na fagocytose helpen macrofagen het opbouwen van de selectieve immuniteit door fragmenten van de vernietigde indringer op hun oppervlak te presenteren. Ook macrofagen fungeren daarmee als antigeen-presenterende cellen. NK-cellen reageren niet op externe indringers, maar houden lichaamseigen

cellen in de gaten. Ze beoordelen cellen op het ontbreken van zogeheten HLA-eiwitten (humaan leukocyt antigeen) op het celoppervlak. Dit kan betekenen dat er sprake is van een virusinfectie of een tumorcel. NK-cellen blijven actief totdat de T-killer cellen (zie kader: 'Beenmerg en zwezerik') van de selectieve afweer hun rol overnemen. Dit is een voorbeeld van een van de vele controlemechanismen in het immuunsysteem. Tijdig stopzetten van celdodende activiteit is essentieel om schade te voorkomen.

Naast de hierboven genoemde cellulaire spelers – allemaal witte bloedcellen – is er nog het complementsysteem. Dit is een groep eiwitten of factoren in het plasma die zorgt voor een strikt gereguleerde cascade van eiwit-omzettingen. Die leidt uiteindelijk tot de vorming van een eiwitcomplex dat de membranen van bacteriën en virussen, maar ook van geïnfecteerde lichaamscellen, doorboort waardoor het micro-organisme of de cel leegloopt en sterft. Binding van de complementfactoren aan een pathogeen zorgt er bovendien voor dat deze weer gemakkelijker wordt herkend door bijvoorbeeld macrofagen, die vervolgens meehelpen bij de bestrijding ervan.

AFSTOTING

Kan broer A zomaar een nier aan broer B doneren? Dat hangt af van hun overeenkomst in weefseltype, oftewel HLA-type. Zelfs naaste familieleden kunnen daarin sterk van elkaar verschillen. Humane leukocyten-antigenen (HLA) zijn eiwit-uitsteeksels aan de buitenkant van cellen. Ze zijn het eerst ontdekt op witte bloedcellen (leukocyten), vandaar de naam, maar zitten op elke lichaamscel. Ze spelen een nuttige rol in het immuunsysteem van hun eigenaar, maar kunnen juist een afweerreactie opwekken in een vreemd lichaam. Dat is de oorzaak van afstoting bij orgaantransplantatie. Daarom is *matching* van belang: de HLA-types van donor en ontvanger moeten zoveel mogelijk met elkaar overeenkomen. Een perfecte match is onmogelijk, want



er zijn duizenden varianten van HLA en ieder mens heeft zijn eigen unieke combinatie daarvan. De ontvanger zal dus zijn leven lang afweeronderdrukkende medicijnen moeten slikken om afstoting te voorkomen.

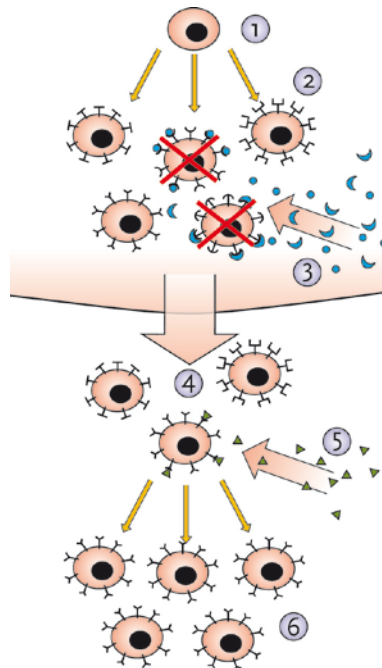
SPECIFIEKE IMMUNITEIT

Net als in het aangeboren immuunsysteem spelen in het specifieke immuunsysteem witte bloedcellen de hoofdrol. Hier draait het om twee soorten lymfocyten: T-cellen en B-cellen.

Het menselijk lichaam beschikt reeds bij de geboorte over een enorm repertoire aan verschillende T-cellen die ieder dankzij unieke antigeenreceptoren of T-celreceptoren op hun celoppervlak heel specifiek een epitoom (kort peptidefragment) kunnen herkennen. Deze epitopen bevinden zich niet alleen op het oppervlak van pathogenen, maar ook op dat van

BEENMERG EN ZWEZERIK

De basis van de witte bloedcellen ligt in de hematopoëse, het proces van differentiatie van bloedstamcellen (hematopoëtische cellen). Dit proces vindt plaats in het beenmerg. Uit de bloedstamcellen ontstaan de leukocyten (witte bloedcellen), erythrocyten (rode bloedcellen) en trombocyten (bloedplaatjes). De leukocyten vormen de meest diverse groep: lymfocyten (B-cellen, T-cellen, NK-cellen), macrofagen, granulocyten (o.a. neutrofielen) en mastocyten (mestcellen). In het beenmerg rijpen de verschillende leukocyten uit. Via het bloed en de lymfevaten komen ze vervolgens in het lichaam terecht. Een uitzondering vormen de T-cellen. In een vroeg stadium migreren de voorlopers van de T-cellen van het beenmerg naar de thymus, een klein orgaan achter de linkerlong. In de thymus, of zwezerik, rijpen de voorlopers uit tot volwaardige T-cellen met unieke antigeenreceptoren. Alle T-cellen worden getest of ze niet op menselijke epitopen passen, om zo ongewenste reacties tegen lichaamseigen cellen te voorkomen. B-cellen ondergaan deze test voordat ze uit het beenmerg migreren. Doordat een mens vooral in zijn eerste levensjaren voor het eerst in contact komt met pathogenen en juist dan zijn specifieke immuniteit opbouwt, is de thymus bij kinderen sterk ontwikkeld. Vanaf de puberteit neemt de activiteit van de thymus af, waardoor het orgaan langzamerhand verschrompelt.



Differentiatie en selectie van lymfocyten.
1: Hematopoëtische stamcel. 2: Lymfocyten met verschillende antigeen-receptoren.
3: Test waarin lymfocyten die binden aan lichaamseigen epitopen worden vernietigd.
4: Goedgekeurde, inactieve lymfocyten migreren naar milt en lymfeklieren.
5: Contact met passend antigeen activeert lymfocyt. 6: Grote populatie lymfocyt-klonen.

geïnfecteerde cellen. De dendritische cellen ‘presenteren’ deze epitopen op hun celoppervlak aan de T-cellen. Past een epitooop op een T-celreceptor, dan volgt de laatste fase in de ontwikkeling van de T-cel: hij wordt ofwel een T-killercel, ofwel een T-helpercel. De T-killercellen vernietigen de geïnfecteerde cellen, ter-

wijl de T-helpercellen cruciaal zijn voor het opbouwen van de specifieke immuniteit. Daarin vervullen ze twee rollen. Ten eerste activeren T-helpercellen B-cellen. B-cellen vernietigen ziekteverwekkers niet direct, maar produceren een specifieke groep eiwitten: de antilichamen of immunoglobulinen.

Net als bij de T-cellen beschikt het lichaam over een grote collectie verschillende B-cellen met ieder specifieke antigeenreceptoren op het celoppervlak. Komt een B-cel in contact met het juiste antigeen en is er tevens een T-helpercel gebonden, dan is dat voor de B-cel het signaal om antilichamen tegen dit specifieke antigeen te produceren. De tweede rol van de T-helpercellen is dat ze via het uitscheiden van bepaalde cytokines de T-killercellen stimuleren om zich te vermenvuldigen. Via deze twee rollen zorgen de T-helpercellen ervoor dat er bij een volgend contact met hetzelfde pathogeen een voorraad van de juiste antilichamen en T-killercellen aanwezig is, waardoor de infectie meteen effectief wordt bestreden. Dit is het geheugen van de specifieke afweer. Dat opbouwen kost ongeveer een week, wat verklaart waardoor mensen bij

ONTSTEKING = ACTIE

Een ontstekingsreactie zet verschillende processen in werking die lokaal bijdragen aan de bestrijding van het binnengedrongen pathogeen. Lokaal circulerende basofielen en mestcellen scheiden histamine af, waardoor zowel de bloedtoevoer als de permeabiliteit van de bloedvatwand toeneemt. Daardoor kunnen fagocyterende cellen zoals macrofagen gemakkelijker naar het aangetaste weefsel bewegen. Daarnaast worden macrofagen naar de juiste plaats ‘gelokt’ doordat aangetaste lichaamscellen, maar ook de ziekteverwekkers, verschillende pro-inflammatoire cytokines uitscheiden: signaalstoffen die de immuunrespons verder activeren. Dat een infectie soms gepaard gaat met koorts komt doordat witte bloedcellen zogeheten pyrogenen uitscheiden, die de lichaamstemperatuur laten stijgen. Koorts is gunstig, want een hogere temperatuur remt de groei van de pathogenen en bevordert tegelijkertijd fagocytose. Misschien een troostende gedachte tijdens het ziek zijn.

een eerste contact met een pathogeen veelal gedurende die periode ziek zijn.

ANTILICHAMEN

De rol van antilichamen in het bestrijden van ziekteverwekkers is heel divers. Ze neutraliseren bijvoorbeeld bacteriële toxines, ze binden aan virussen waardoor die minder goed gezonde cellen kunnen binnendringen, ze werken als loksinaal voor macrofagen door aan het oppervlak van pathogenen te binden en bovendien activeren ze het complement-systeem. Dit alles laat mooi zien hoe de verschillende processen uit zowel het aangeboren als het specifieke immuunsysteem steeds weer in elkaar grijpen – en hoe complex het geheel is.

VERSCHILLENDE ANTILICHAMEN

antilichaam	type	functie
IgM	pentameer	eerste verdedigingslinie afweer
IgD	monomeer	antigenreceptor voor afweercellen (B-cellen)
IgG	monomeer	tweede verdedigingslinie en ‘geheugen’ van de afweer
IgE	monomeer	betrokken bij allergische reacties
IgA	dimeer	voorkomt kolonisatie van ongewenste indringers

COMMUNICATIE VIA CYTOKINES

In het fijne regelwerk dat het immuunsysteem tijdig activeert en remt, spelen cytokines een cruciale rol. Cytokines zijn kleine eiwitten die zorgen voor de intracellulaire communicatie in het immuunsysteem. Het lichaam beschikt over een grote collectie aan verschillende cytokines en cytokinereceptoren. Immuncellen scheiden cytokines uit om tal van immunprocessen te activeren of juist te remmen. Bekende cytokines zijn interferonen, die worden uitgescheiden na contact met virussen en bacteriën. Ze activeren onder meer macrofagen en NK-cellen. Een ander voorbeeld zijn interleukines, die bijvoorbeeld door T-helpercellen worden uitgescheiden om de T-killercellen te activeren.

Het immuunsysteem is meer dan een geavanceerd beschermingsmechanisme. Mits zorgvuldig **gestimuleerd** kan het ook werken als interne chemokuur.

Therapeutische respons

De centrale rol die het immuunsysteem speelt in onze gezondheid, de complexiteit van het systeem, de precisie en kracht waarmee het opereert, het lerend vermogen en de capaciteit om onderscheid te maken tussen 'eigen' en 'vreemd' spreken sterk tot de verbeelding. Een fascinerende toepassing van de immunologie is immuuntherapie, waarbij het immuunsysteem zelf fungeert als therapeutisch middel. Vooral binnen het kankeronderzoek staat immuuntherapie in de belangstelling. De gedachte is dat als bepaalde signalen en processen specifiek worden gestimuleerd, het immuunsysteem krachtiger kan optreden tegen kwaadaardige tumorcellen. Inmiddels zijn er succesvolle kan-

kertherapieën op de markt op basis van antilichamen. Andere routes, die klinisch gezien nog vrijwel in de kinderschoenen staan, richten zich op het verhogen van de activiteit van T-killercellen.

MOGELIJKHEDEN GENOEG

Het complexe interactienetwerk dat ten grondslag ligt aan T-celactivering biedt veel aanknopingspunten om in te grijpen. Bijvoorbeeld het stimuleren van de antigeenpresentatie door de dendritische cellen via therapeutische vaccins (zie kader 'Prik tegen kanker'). Ingrijpen kan ook een stap later in het proces. De gepresenteerde antigenen worden opgepikt door HLA-eiwitten en dit HLA-antigeencomplex bindt aan de T-celrecepto-

ren. Dit is het activeringssignaal voor de T-killercellen om aan te grijpen op een tumorcel en deze te vernietigen. Hoe groter de populatie T-killercellen met de juiste, tumorspecifieke receptoren, hoe groter de activiteit tegen de tumor. Dit is het uitgangspunt van *adoptive cell transfer* (ACT). Een andere insteek is zorgen voor meer mogelijkheden om T-cellen te laten binden aan tumorcellen. Dit is waar onderzoek naar BiTEs (*Bispecific T-cell Engagers*) op is gericht.

DUBBELE VOORKEUR

BiTEs zijn bispecifieke antilichamen, wat betekent dat ze over twee verschillende bindingsplaatsen beschikken. Een BiTE is een polypeptide dat

CYTKINESTORM

Een gevreesde bijwerking van actieve immunisatie is dat er een sneeuwbaaleffect ontstaat. Het gevaar schuilt in de positieve feedbackloop tussen cytokines en T-cellen. Cytokines zorgen voor rijping van T-lymfocyten tot T-killercellen of T-helpercellen. Eenmaal geactiveerd scheiden beide soorten T-cellen weer cytokines uit om de immunerespons op gang te houden. Cytokines werken bovendien als signaalmolecuul voor andere immuuncellen, waaronder macrofagen. Normaal gesproken zet het immuunsysteem een afremmend mechanisme in gang via weer andere cytokines. Onder bepaalde omstandigheden, die nog niet volledig helder zijn, kan het immuunsysteem echter de controle verliezen. Er is dan sprake van een cytokinestorm. Het verschijnsel is onder meer bekend van de vogelgriep en sepsis ('bloedvergiftiging'). Als bijwerking van therapeutische antilichamen is de cytokinestorm inmiddels berucht geworden. Vooral het

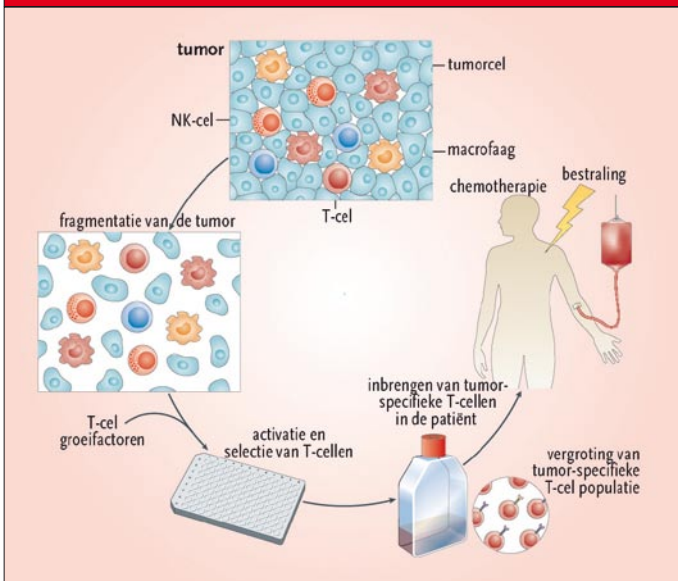
dramatische verloop van een fase I-studie onder gezonde vrijwilligers met TGN1412, een anti-CD28 monokonaal antilichaam dat een directe T-celrespons induceert, heeft de vernietigende kracht van het immuunsysteem duidelijk gemaakt. Bij deze studie, in 2006, trad bij de zes deelnemers vrijwel direct na toediening van het antilichaam een sterke systemische ontstekingsrespons op door plotselinge toename van pro-inflammatoire cytokines. De gevolgen waren onder meer bloedvatverwijding en extreem lage bloeddruk, gevolgd door ernstige ademhalingsproblemen en nierfalen. Binnen 24 uur vertoonden de zes proefpersonen, die inmiddels allemaal in kritieke toestand verkeerden en opgenomen waren op de intensive care, een extreme afname van de hoeveelheid lymfocyten en monocyten. Uiteindelijk zijn alle deelnemers hersteld. Ironisch genoeg biedt deze studie goed inzicht in hoe een 'natuurlijke' cytokinestorm verloopt. |

Wie weet wat je losmaakt als je aan de knoppen van het immuunsysteem gaat zitten?



Pandora opent de doos, waardoor al het kwaad vrijkomt. Schilderij uit 1809 van James Gillray (National Portrait Gallery, Londen).

ADAPTIE CEL TRANSFER



drongen in een tumor en dus over de juiste receptoren beschikken om aan deze specifieke tumorcellen te binden. TILs worden 'geogst' uit verwijderd tumorweefsel, verder opgekweekt en geactiveerd en vervolgens via een infuus weer toegediend aan de patiënt. Om de TILs nog beter 'af te richten' wordt wel genetische modificatie toegepast. Wanneer een patiënt bijvoorbeeld een extreem goede antitumorrespons laat zien, dan kan de T-celreceptor in kwestie uit tumorweefsel worden geïsoleerd en vervolgens worden ingebracht in T-cel-

de variabele delen van de lichte en de zware keten van twee antilichamen in tandem (in een enkele keten) aan elkaar verbindt. De ene bindingsplaats is specifiek voor CD3, een antigeen dat kenmerkend is voor T-cellen. De andere bindingsplaats wordt afgestemd op het gewenste, tumorspecifieke antigeen. Met een BiTE kan, letterlijk, een brug worden geslagen tussen een T-killercel en een tumorcel, wat tot activering van de T-killercel leidt zonder dat binding met een HLA-antigeencomplex is vereist. Dit, zo is de gedachte, vergroot de populatie T-killercellen die de tumorcellen te lijf gaat. De aanwezigheid van de tumorspecifieke bindingsplaats in de BiTE zorgt niet alleen voor effectieve bestrijding van de tumorcellen, maar vermindert tevens het risico van *off-target toxicity*, waarbij geactiveerde T-killercellen ook gezonde cellen aanvallen en stimulerende cytokines het proces uit de hand laten lopen (zie kader 'Cytokine storm'). Klinische ervaring met BiTEs is nog zeer beperkt, maar bij een kleine groep patiënten met non-Hodgkin-lymfoom is gedeeltelijke of zelfs complete tumorregressie aangetoond.

CELLEN OOGSTEN

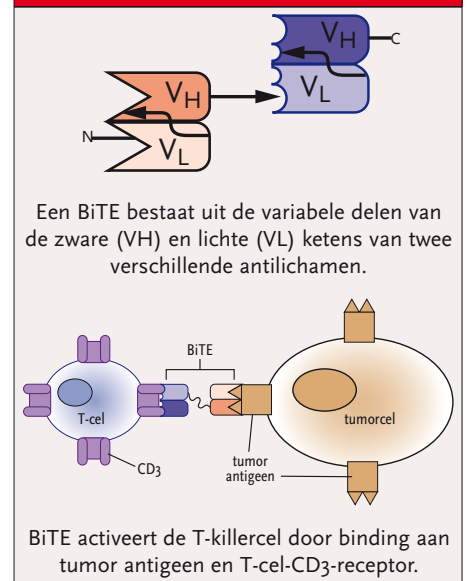
Een heel andere benadering om meer T-celactiviteit op te wekken is *adoptive cell transfer* (ACT). Daarbij wordt de hoeveelheid actieve T-cellen vergroot door T-cellen van de patiënt buiten het lichaam op te kweken en vervolgens terug te plaatsen. De aandacht gaat dan specifiek uit naar TILs, *Tumor-Infiltrating Lymphocytes*. Dit zijn T-killercellen die reeds zijn binnenge-

len van een andere patiënt met een slechte antitumorrespons. Deze patiënt krijgt zo zijn eigen T-cellen terug, maar dan versterkt met de juiste receptoren.

GEVAARLIJKE GEHEIMEN

Hoe fascinerend en veelbelovend deze strategieën ook klinken, er zijn nog flink wat horden te nemen voordat grootschalige klinische toepassing mogelijk is. Zo zijn er bijvoorbeeld nog zeer weinig echt tumorspecifieke antigenen bekend, waardoor schade aan gezond weefsel, zowel bij de BiTEs als ACT, een reëel risico blijft. Ook is het rendement van deze experimentele therapieën nog (te) laag. Het overgrote deel van de toegediende BiTEs of teruggeplaatste T-killercellen komt niet op de plaats van bestemming. En dan zijn er nog de vele geheimen

BITE EN DE TUMORCEL



Een BiTE bestaat uit de variabele delen van de zware (VH) en lichte (VL) ketens van twee verschillende antilichamen.

BiTE activeert de T-killercel door binding aan tumor antigeen en T-cel-CD3-receptor.

die het immuunsysteem herbergt. Actief ingrijpen is zeker niet zonder risico's. Wie respons zaait, kan een cytokine storm oogsten. Daarnaast brengt het feit dat iedere patiënt feitelijk een eigen productieproces vraagt, enorme kosten, organisatorische en logistieke problemen met zich mee, en een complex goedkeuringstraject. Deze praktische zaken vormen wellicht grotere obstakels dan de klinische bezwaren. Tegelijkertijd laten de successen met andere vormen van immuuntherapie tegen kanker, zoals het gebruik van antilichamen, zien dat er waardevolle mogelijkheden zijn. Het fundamentele probleem ligt in het lichaams-eigen karakter van de tumorcellen. Want hoe goed het immuunsysteem ook is, onderscheid maken tussen 'zelf' en 'zelf' zit niet in het standaardrepertoire.

PRIK TEGEN KANKER

Het principe van preventief vaccineren – het immuunsysteem in contact brengen met een antigeen om zo de selectieve afweer op te bouwen – kan ook dienen als basis voor therapie. We spreken dan van therapeutische vaccins, die vooral in het kader van kankergenezing in de belangstelling staan. In Nederland is ISA Pharmaceuticals actief in dit veld. Dit bedrijf ontwikkelt therapeutische vaccins gebaseerd op *synthetic long peptide* (SLP)-technologie. In vergelijking met conventionele, korte peptiden leveren deze langere synthetische peptiden een breed spectrum aan epitopen, die zowel de T-killercellen als de T-helpercellen activeren. Daarnaast worden, buiten de **antigenpresentatie** om, stimulatiesignalen

opgewekt die ook bijdragen aan T-celactivering. ISA Pharmaceuticals is het verst gevorderd met de ontwikkeling van therapeutische vaccins tegen humaan papilloma virus (HPV)-geïnduceerde vormen van kanker, zoals baarmoederhalskanker. Een klinische fase 2-studie onder patiënten met gevorderde VIN (vulvaire intraepitheliale neoplasie), het voorstadium van vulvakanker, leidde tot een respons bij driekwart van de patiënten. Een fase 3-studie onder een grotere groep patiënten moet nu de klinische effectiviteit van het vaccin in kaart brengen. Daarnaast lopen er klinische studies onder patiënten met baarmoederhalskanker en het voorstadium daarvan, CIN (cervicale intraepitheliale neoplasie).

Meer weten

AANBEVOLEN LITERATUUR

- P.A. Baeuerle en C. Reinhardt, Bispecific T-cell engaging antibodies for cancer therapy, *Cancer Res* (2009), 69(12):4941-4944.
- N. Beintema, *Vies is gezond. Of toch niet?*, NRC Handelsblad, 14 januari 2012.
- B.D. Choi et al., Bispecific antibodies engage T cells for anti-tumor therapy, *Expert Opin Biol Ther* (2011), 11(7): 843-853.
- C.A. Janeway et al., *Immunobiology*, 5e ed (2001), Garland Science, New York.
- Japanse Vereniging voor Immunologie (Ned. vertaling R Lievevrag), *Je wonderbaarlijkke immuunsysteem*, NVVI 2012.
- N.P. Restifo, M.E. Dudley en S.A. Rosenberg, Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response, *Nature Reviews Immunology* (2012), 12:269-281.
- G. Santaralingham et al, Cytokine storm in a phase I trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412, *N Eng J Med* (2006), 355(10):1018-1028.
- M. Vanneman en G. Dranoff, Combining immunotherapy and targeted therapies in cancer treatment, *Nature Reviews Cancer* (2012), 12:237-251.
- Chemische Feitelijkheden: 270, Vaccins; 258, Diabetes; 242, Hooikoorts; 238, Bloed en 222, Griepvirus.

AANBEVOLEN WEBSITES

- www.nvvi.nl/immunologisch
- www.rivm.nl
- www.isa-pharma.com
- www.darmgezondheid.nl

VOOR OP SCHOOL

1. Vlak na de geboorte wordt het immuunsysteem geactiveerd met injecties. Welke ziekten worden bestreden/voorkomen



Je kunt voor allerlei alledaagse zaken allergisch zijn. Van wespensteken tot huisstofmijt, van kiwi tot pinda. Zelfs voor antibiotica kun je allergisch zijn.

2. met deze injecties in de eerste leven weken?
2. Wat is de belangrijkste functie van witte bloedcellen? En waardoor is hiv een grote boosdoener?
3. Op welke twee manieren ruimen macrofagen lichaamsvreemde stoffen op?
4. Beschrijf het principe van vaccinatie.
5. Waarom is het goed de claims van voedingsmiddelen die voor een gezonde darmflora zorgen met enige scepsis te bekijken?
6. Na de ontdekking van Amerika door Columbus zijn hele volken uitgestorven door besmettelijke ziekten. Waardoor maakten deze ziekten zoveel slachtoffers?
7. Leg uit dat bij herkenning van lichaamseigen en lichaamsvreemde cellen geometrie van eiwitten en van antigeenreceptoren een belangrijke rol speelt.
8. Welke krachten tussen moleculen spelen een rol bij de herkenning van lichaamseigen en lichaamsvreemde eiwitten?
9. Beschrijf off-target toxicity.
10. Noem drie obstakels bij de ontwikkeling van BiTEs en ACT.

COLOFON

Chemische Feitelijkheden: actuele encyclopedie over moleculen, mensen, materialen en milieu. Losbladige uitgave van de KNCV, verschijnt driemaal per jaar met in totaal tien onderwerpen.

Redactie:
Corry van Driel (C2W), Franny Scholte (C2W), Gerard Stout (NHL Hogeschool), Nienke Beintema

Basisontwerp: Menno Landstra

Redactie en realisatie:
Bèta Publishers, tel. 070-262 91 00
info@betapublishers.nl

Opmaak:
F.Koeman DTP Services
f.koeman@casema.nl

Fotoverantwoording:
Foto's zonder bronvermelding zijn afkomstig van www.istockphoto.com

Uitgever:
Sijmen Philips, Bèta Publishers
Postbus 19949, 2500 CX Den Haag
tel. 070-26 29 100, info@betapublishers.nl

Abonnementen:
Abonnementenland, Antwoordnummer 1822
1910 VB Uitgeest
tel. 0900-226 52 63 (€ 0,10/minuut)
klantenservice@aboland.nl

Abonnementen kunnen elk gewenst moment ingaan. Wij hanteren de opzegregels uit het verbintenissenrecht. Wij gaan ervan uit dat Chemische Feitelijkheden altijd wordt ontvangen uit hoofde van het beroep.

Hierdoor wordt het abonnement automatisch met een jaar verlengd tenzij 2 maanden vóór de einddatum een opzegging is ontvangen.

Een abonnement op Chemische Feitelijkheden geeft via de website toegang tot tien nieuwe edities per jaar en het totale online archief. Daarnaast ontvangen abonnees in drie zendingen per jaar de losbladige edities.

Tarieven vanaf 2013
Voor particulieren:
Online toegang met inlogcode en papieren editie (inclusief verzamelmap): € 81,95.
Leden van KNCV, KVCV en NVON krijgen € 10,- korting.

Voor bedrijven en (onderwijs)instellingen:
Onbeperkt toegang tot de digitale edities op basis van IP-adres en papieren editie in drievoud (inclusief verzamelmappen): € 246,-.

IMMUUNSYSTEEM

editie 69
nummer 290
december 2012

Met dank aan:
• Prof.dr. Frits Koning, Leids Universitair Medisch Centrum
f.koning@lumc.nl

ISSN 0168-3349

KNCV