

INLEIDING

Heel simpele tekens van de werking van het immuuniteitsstelsel zijn bijvoorbeeld de symptomen bij een snee of een ontsteking: roodheid, zwelling, pijn. Deze signaleren dat daar reflexmatig een groot aantal cellen van allerlei soorten worden gemobiliseerd om ziektekiemen te bestrijden, schade te herstellen, en puin te ruimen.

De simpele uitleg is dat het afweersysteem alles aanvalt wat geen deel uitmaakt van het lichaam. Dit is echter een veel te simplistisch beeld dat geen rekening houdt met de complexiteit van het immuunstelsel: denk dan bijvoorbeeld aan het gegeven dat het afweersysteem onderscheid moet kunnen maken tussen de 'vriendelijke bacteriën' in onze darmen, en gevaarlijke bacteriën aldaar. En ook voedsel en gewoon stof, die wel lichaamsvreemd zijn, maar geen bedreiging vormen, mogen uiteraard geen immuunreactie uitlokken.

In feite is het afweersysteem een uiterst complex raster van met elkaar verbonden subsystemen, die instaan voor uiteenlopende functies: onderscheid maken tussen zelf (lichaamseigen) en niet-zelf (niet lichaamseigen), ziektekiemen detecteren, en op gevaar reageren. Eveneens een complexiteit is dat het functioneren van het ganse systeem voortdurend verandert, afhankelijk van het moment van de dag, van de mate van stress, gemoedstoestand, leeftijd, kwaliteit van slaap.

Als het afweersysteem te hard werkt, worden ook gezonde cellen en weefsels vernietigd. Wordt het te weinig actief, dan worden we vatbaar voor allerlei micro-organismen die we normaal met gemak kunnen bestrijden.

Nu het afweersysteem zich steeds beter laat begrijpen, blijkt dit ontzettend krachtige medische mogelijkheden te bieden. Daartegenover staat dat het opgaan van die weg nauw luistert: het manipuleren van de immuuniteit kan ook heel erg mislopen.

Altijd dienen zaken bekeken te worden tegen de achtergrond van de ganse complexe samenhang. Uiteraard is geen wetenschappelijk onderzoek mogelijk zonder een onderdeel uit het geheel te isoleren, maar in de mate van het mogelijke moet er naar worden gestreefd te begrijpen wat er gebeurt in het *gehele* systeem dat ons lichaam is. Kijken naar de werking van één aspect, los van het geheel (een type moleculen of ...) is als het uitleggen wat een fiets is door een rem, een stuur, een ketting, enzovoort... te beschrijven. Bedoeling van dit boek is dan ook het *geheel* van dit systeem te beschouwen.

DE BELANGRIJKSTE ONTDEKKINGEN CHRONOLOGISCH

De praktijk van vaccinatie

In China, India, een aantal landen in Afrika, werd vaccinatie – opzettelijke infectie om bescherming op te wekken - al lang geleden toegepast. Aangenomen werd dat dit werkte omdat het immuunstelsel een door een virus of bacterie veroorzaakte infectie veel efficiënter kan aanpakken als het dit virus of deze bacterie al eerder is tegengekomen. Dit is wat later 'adaptieve of verworven immuuniteit' werd genoemd, een fylogenetisch waarschijnlijk recenter deelsysteem dat lange tijd het enige was dat werd herkend.

Bij vaccinatie ging men het lichaam blootstellen aan een dode of onschadelijke versie van zulk micro-organisme, met als gevolg een (doorgaans) niet schadelijke immuunreactie. Vervolgens blijven de afweercellen erg lang in het lichaam aanwezig, lang nadat de ziektekiem is uitgeroeid, wat werkt als

een soort geheugen voor dat bestreden micro-organisme.

In 1721 werd voor het eerst een *soort* klinische test met vaccinatie gedaan: aangebrachte wonden bij ter dood veroordeelden werden geïnfecteerd met huid en pus van een pokkenpatiënt. Deze mensen genazen na twee dagen lang symptomen van pokken te hebben vertoond.

In 1796 ontdekte Jenner een manier om in te enten, die het gevaar dat daar tevoren bij hoorde, vermeed, nl. door mensen in te enten met het pus van niet dodelijke koepokkenblaasjes i.p.v. met menselijk pus. (Vandaar de benaming 'vaccin', die afkomstig is van 'vacca', koe).

T- en B-cellen

Reeds bekend was dat bij de immuniteitsreactie twee soorten cellen betrokken zijn: T-cellen en B-cellen, met T-cel- en B-cel-receptoren op de oppervlakte. Mits deze receptoren de passende vorm hebben, kunnen zij zich binden aan een molecuul van een microbe of geïnfecteerde cel die het lichaam nog niet kent. Wanneer dit daadwerkelijk gebeurt, zet de receptormolecule de immuuncel op 'aan'. Deze doodt onmiddellijk de microbe of de geïnfecteerde cel, *of* zij gaat de hulp van andere immuuncellen inschakelen.

De 'aangeschakelde' immuuncel gaat zich heel snel reproduceren, waardoor in het lichaam veel immuuncellen gaan circuleren met dezelfde goed passende receptor voor die molecule. Sommige hiervan blijven heel lang in het lichaam, en werken als een soort geheugen voor die specifieke microben. Dit is tevens de kern van de werking van een vaccinatie.

Van elke T- of B-cel die zich uit een stamcel in het ruggemerg ontwikkelt, wordt onmiddellijk getest of zij zich, gezien de vorm van haar receptor, ook zou kunnen binden aan gezonde cellen: indien dit het geval is, wordt deze cel onmiddellijk gedood. Enkel cellen die geen gezonde cellen zullen aanvallen, gaan dus het lichaam in. Dit is de manier waarop het lichaam in staat is om eigen onderdelen van het lichaam te onderscheiden van wat lichaamsvreemd is.

Een fylogenetisch ouder deel van het immuunsysteem

Janeway merkte op dat de oorspronkelijke aannames niet altijd klopten: al voordat er een afweerreactie, met T- en B-cellen, optreedt, moet het immuunsysteem 'weten' of iets een bedreiging zal zijn. Hiertoe moet het immuunsysteem signalen kunnen detecteren die de aanwezigheid van microben of geïnfecteerde cellen verraden. Dit wees, voorspelde hij, in de richting van een nog te identificeren, wellicht fylogenetisch ouder, deel van het immuunsysteem.

De immuuncellen die deel uitmaken van dit waarschijnlijk oudere immuunsysteem bezitten receptoren met vaste vormen, die zich koppelen aan moleculaire patronen die zich op microben of geïnfecteerde cellen bevinden. Janeway noemde de specifieke receptoren van *deze* immuuncellen 'patroonherkennings-receptoren'.

Reeds voor die tijd werd dit 'aangeboren immuniteit' genoemd, de eerste verdedigings-mechanismen – huid, slijmvliezen – die onmiddellijk in actie komen bij een snee of een wond. Janeway voegde ook toe dat het immuunsysteem niet alleen dient te reageren op al wat niet eerder in het lichaam is geweest, maar ook op alles wat afkomstig is van ziektekiemen.

Een probleem voor Janeways ideeën was de snelle reproductie van en het immense aantal bacteriën en virussen: gezien hun aantal kan het niet anders dan dat bij sommige van die bacteriën en virussen bij reproductie mutaties in het genetische materiaal plaatsvinden, waardoor sommige wel de moleculaire signatuur *moeten* verliezen die eerder was gedetecteerd door het immuunsysteem, en waaraan de patroonherkenningsreceptoren zich eerder reeds hechtten. Hierdoor zouden deze ziektekiemen na mutatie mogelijk niet gedetecteerd worden, en zich snel kunnen vermenigvuldigen. Janeway formuleerde hieromtrent de hypothese dat een eenvoudige genetische mutatie niet volstaat om aan detectie door het immuunsysteem te ontsnappen. De kenmerkende structuur van

een microbe moet m.a.w. zo essentieel zijn voor zijn levenscyclus dat die heel moeilijk, of niet, fundamenteel kan worden veranderd.

Antibacteriële eigenschappen van de fruitvlieg

Janeways publicaties vonden niet bijzonder veel weerklank, maar wekten wel de interesse van ene Metzhitov (1992). Hij en Janeway gingen samen aan de slag om uit te zoeken of menselijke afweercellen inderdaad zulke 'patroonherkenningsreceptoren' bezitten.

Insecten speelden bij dit onderzoek een bijzonder belangrijke rol: net als mensen worden insecten constant bedreigd door microben, zoals bacteriën en schimmels, en toch blijken insecten nooit veel last te hebben van een gelegenheidsinfectie.

Joly kwam tot de conclusie dat insecten over een bijzonder krachtig immunologisch afweermechanisme moesten beschikken. Zijn medewerker Hoffman richtte zijn aandacht specifiek op de fruitvlieg. Bij het injecteren van bacteriën in dit diertje ontwikkelde dit antibacteriële eigenschappen. Hij stelde zich twee vragen: 'Welk soort moleculen had ervoor gezorgd dat het bloed van het vliegje bacteriën kon doden' – deze moleculen werden 'peptides' genoemd - en 'welke genen zijn verantwoordelijk voor de immunoreactie' – dit bleek het zogenaamde toll-gen te zijn (bij mensen TLR4).

Dusdanig verschillende levensvormen als mensen en insecten bleken hetzelfde genetische materiaal te hebben voor de bestrijding van ziektes.

Hoffmann en Janeway werkten samen om de afweer van insecten, muizen en mensen te vergelijken.

De noodzaak van adjuvantia voor het uitlokken van een immuniteitsreactie

Janeway stelde zich vragen bij de observatie dat de bewust uitgelokte immuniteitsreactie tegen onschadelijk gemaakte difterietoxine slechts heel kort bleek stand te houden, *tenzij* het chemisch werd gebonden aan zogenaamde adjuvantia (helpers), bijvoorbeeld aluminiumzouten of paraffineolie... Dit was reeds bekend, maar *waarom* dit zo was werd niet begrepen.

Janeway ging dieper in op de vraag 'waarom vaccins alleen goed werken als er zulke adjuvantia (helpers) aan worden toegevoegd.'

De werkzaamheid van eerder genoemde adjuvantia wordt nu nog *steeds* niet helemaal begrepen, maar duidelijk is dat zij het 'aangeboren immuniteitssysteem' activeren. Ze lijken de dendritische cellen (zie later) te beïnvloeden, waardoor die gaan rijpen, zoals dat gebeurt wanneer er een ziektekiem in de buurt is.

Herkenning door het immuunsysteem van een bepaalde microbe

Een zekere Beutler stelde vast welk gen bij muizen verantwoordelijk was voor de immunoreactie die optrad bij blootstelling aan een zeer krachtig adjuvans (lipopolysacharide, een component van het buitenmembraan van bacteriën). Wellicht, dacht hij, zou dit duidelijk maken hoe het afweersysteem dit specifieke bacteriële molecuul kon herkennen.

Het door hem gezochte gen bleek sterk op het reeds genoemde toll-gen te lijken. Dit gen codeert dus voor een eiwitmolecuul dat zich kan binden aan de genoemde component, een patroonherkenningsreceptor dus. Dit was dus het soort molecuul waarvan Janeway het bestaan had voorspeld, en dat Beutler 'een oog van het immuunsysteem' noemde: wanneer dit soort binding zich voordoet, wil dit zeggen dat er iets in het lichaam aanwezig is dat een afweerreactie nodig maakt. (Andere laboratoria deden kort daarop dezelfde ontdekking.)

Wetenschappers gingen uitzoeken welk soort bacterie door welke van de receptoren kon worden herkend. Veel meer verschillende patroonherkenningsreceptoren werden ontdekt. Deze bevinden zich in het lichaam vooral op *die* plaatsen bevinden waar het overeenkomstige risico voor de gezondheid zich kan voordoen.

Ook op dit vlak bleek het afweersysteem veel complexer dan gedacht: bleek dat het niet alleen de

aanwezigheid van microben signaleert, maar ook het type microbe kan herkennen en een passende afweerreactie kan aansturen.

De adaptieve afweer

Ontzettend veel van de bestaande diersoorten zijn ongewerveld, en kunnen enkel gebruik maken van de 'aangeboren immuniteit'. Voor mensen daarentegen is dit slechts één van de vele manieren waarop het lichaam ziekte detecteert: het is de *eerste verdedigingslinie*, die lijkt te volstaan in ongeveer 95 procent van de gevallen. Pas wanneer dit aangeboren immuniteitssysteem de infectie niet aankan, komt de 'adaptieve afweer', met T- en B-cellen, in actie, enkele dagen na infectie.

(Mogelijke) medische toepassingen

Beutler, evenals anderen, denken dat het mogelijk moet zijn om in de nabije toekomst auto-immuunziekten te behandelen met geneesmiddelen die de werking van 'toll-like receptors' blokkeren. Remmers van deze zelfde 'toll-like receptors' kunnen wellicht ook helpen bij de preventie van problemen bij transplantaties die het gevolg zijn van immunoreacties op het getransplanteerde orgaan.

Dendritische cellen en fagocyten

Steinman stelde zich oorspronkelijk vooral de vraag hoe het lichaam de juiste *mate van behoedzaamheid* bij een afweerreactie bepaalt: door dit uit te zoeken, hoopte hij behandelaars in staat te stellen om de afweer te reguleren. Het bracht hem elders, nl. bij de ontdekking van een nieuw type cel, de 'antigeen-presenterende cel'.

Dit kwam voort uit de vaststelling dat er, wanneer men vooral T- en B-cellen mengde met iets waarvan men wist dat het een afweerreactie kon triggeren, niets gebeurde. Men ging ervan uit dat er nog iets anders nodig was om een reactie te krijgen, en veronderstelde het bestaan van wat men oorspronkelijk 'de accessoirecel' ging noemen.

Steinman observeerde stervormige cellen die allerlei verschillende vertakte vormen konden aannemen (reeds eerder geobserveerd door Langerhans). Bij onderzoek van de binnenkant van die cellen met de elektronenmicroscopie, stelde Steinman vast dat deze cellen sterk van andere immuuncellen verschillen. Omwille van hun vorm, noemde hij ze 'dendritische cel' (dendros = boom).

Metchnikoff observeerde bij larven van zeesterren dat bepaalde cellen zich naar een kleine, aangebrachte wonde toe bewogen. Hij realiseerde zich dat er zich dan een strijd ontspint tussen de microben die binnendringen én die beweeglijke cellen van het organisme zelf. Later gaf hij die cellen de naam 'fagocyten' (Grieks voor 'opeters van cellen'). De cellen die hier het best in slagen, kregen de naam 'macrofagen'.

Steinmans lab kon aantonen dat dendritische cellen een afweerreactie door o.a. T-cellen minstens honderd keer beter konden stimuleren dan macrofagen of welk celtype ook.

Rijpe en onrijpe dendritische cellen

Steinman's oorspronkelijke vraag bleef echter hoe het lichaam besluit om *met de nodige behoedzaamheid* een afweerreactie te ontketenen.

Een eerste belangrijke vaststelling hieromtrent was dat dendritische cellen uit de milt een krachtiger afweerreactie tot stand brachten dan dendritische cellen uit bijvoorbeeld de huid.

Verder begrip werd pas mogelijk toen Steinman's team ontdekte dat het vermogen van dendritische cellen om een afweerreactie te ontketenen, kon *veranderen*: meer specifiek ontdekten zij dat deze cellen een 'aanstand' (rijp / goed in staat om een afweerreactie te triggeren) en een 'uitstand' (onrijp) hebben. Dit wil niet zeggen dat 'onrijpe' dendritische cellen *inactief* zouden zijn: ze hebben op hun oppervlakte veel verschillende patroonherkenningsreceptoren, die hun van geboorte af in staat stellen om bacteriën, virussen en dode celdeeltjes te detecteren en te grijpen: ze zijn m.a.w.

goed in fagocytose.

Dendritische cellen werden op heel verschillende plekken in het lichaam gevonden.

De cruciale ontdekking echter was dat dendritische cellen in huid-, long- en darmweefsel onrijp zijn, en die in milt en lymfeklieren (die niet echt klieren zijn) rijp. Hierdoor kwam men tot het inzicht dat onrijpe dendritische cellen in bijna al onze organen en weefsels patrouilleren, maar vooral in diegene die in contact staan met de buitenwereld. Zij zijn gespecialiseerd in het detecteren en vernietigen van ziektekiemen die zij ontmoeten – dit is dus de zogenaamde ‘aangeboren afweer’, de eerste verdedigingslinie – om vervolgens een volgende fase van de immuunrespons op gang te brengen, wat wil zeggen dat...

- ... de dendritische cellen de rijping ondergaan die overeenkomt met de aanwezige ziektekiem.
- ... zij vervolgens via de lymfe onmiddellijk naar de dichtstbijzijnde lymfeklier of de milt gaan, die propvol afweercellen zitten. Daar bieden ze delen van de microbe aan die afweercellen aan.
- van de T-afweercellen in lymfeklieren of milt, die heel verschillende receptoren hebben, hebben slechts sommige een receptor die geschikt is om zich te hechten aan een molecuul van de ziektekiem die door de dendritische cel is opgeslokt en aan de afweercellen wordt ‘aangeboden’ (signaal 1). Dit zijn de juiste cellen om de verdere afweerreactie in gang te zetten (wel is er daartoe nog een tweede signaal nodig dat er iets mis is – zie hierna: de rem op de immuniteit).
- deze afweercellen beginnen zich te vermenigvuldigen, van een paar honderd naar miljoenen in een paar dagen (hier begint de zogenaamde *adaptieve* afweerreactie).
- deze zogenaamde ‘killer-T-cellen’ vertrekken dan via het bloed naar de ‘plek des onheils’ om de zieke cellen te doden.
- andere T-cellen, T-helper-cellen, eveneens van verschillende soorten die verschillend gespecialiseerd zijn (gericht op virussen, bacteriën, parasitaire wormen...) stimuleren intussen weer andere afweercellen om in actie te komen.

Tijdens deze *adaptieve* afweerreactie wordt de afweer dus naar een hoger plan getild, precies afgestemd op de ziektekiemen die het lichaam zijn binnengedrongen: de functies van de dendritische cellen is dus verbinding tot stand te brengen tussen aangeboren en adaptieve afweer, en het ontketenen van een gerichtere afweer tegen de specifieke ziektekiem die het lichaam is binnengedrongen. (Andere cellen kunnen ook een afweer op gang brengen, maar enkel wanneer het lichaam opnieuw een afweerreactie in gang moet zetten tegen microben waar het al eerder mee te maken heeft gehad dus.)

De rem op de immuniteit: T-cel wordt tolerante cel

Er bleek echter meer te begrijpen omtrent deze dendritische cellen... Onderzoek liet zien dat zij niet enkel in staat zijn om een immuunreactie aan te sturen, maar eveneens om er één te *stoppen*.

We stipten aan dat er, om een immuniteitsreactie in gang te zetten, een tweede signaal nodig is. Dat moet komen van de zgn. co-stimulatoire eiwitten: wanneer de patroonherkenningsreceptoren zich aan een ziektekiem hebben gehecht, en een dendritische cel gaat rijpen, worden deze co-stimulatoire eiwitten – brokstukken van het antigeen - naar het oppervlak van deze cel geschoten. Dit is vanaf dan het signaal dat deze cel met een ziektekiem in contact is geweest.

Is zo'n co-stimulatoir eiwit er *niet*, dan ‘weet’ de T-cel dat hij reageert op iets wat niet van een ziektekiem komt (bijvoorbeeld voedsel, of nieuwe eiwitten die aangemaakt worden tijdens een zwangerschap of in de puberteit). De T-cel wordt dan een ‘tolerante cel’, w.w.z. dat deze T-cel, ook later, niet meer in staat is om een immuunreactie te triggeren.

Dit is de manier waarop dendritische cellen T-cellen uitschakelen die anders gezonde cellen of weefsels zouden kunnen aanvallen. Hierin ligt tevens het antwoord op Steinman's oorspronkelijke vraag ‘hoe het lichaam *behoedzaam* een afweerreactie lanceert’: door meer dan één signaal te vereisen.

Een immuniteitsreactie buiten het lichaam

In Steinman's labo werkte een tijdlang ook Kayo Inaba. Zij stelde dendritische cellen van muizen bloot aan een extract van tumorcellen, of aan eiwitten die normaal gesproken niet in muizen voorkomen. Wanneer ze nadien die dendritische cellen weer bij de muizen injecteerde, waren die nadien in staat om een afweerreactie te genereren tegen dezelfde moleculen waaraan de dendritische cellen buiten het lichaam waren blootgesteld. Een nieuwe manier dus om het afweersysteem in stelling te brengen, en potentiëel een nieuw vaccin (haar doel was verdedigingsreacties van het lichaam te triggeren tegen kanker, hiv, tuberculose).

Bij mensen is dit echter veel complexer. Verschillende problemen moesten nog getackeld worden. Om Steinman's idee te kunnen onderbouwen dat nieuwe geneesmiddelen effectief zouden kunnen zijn door hun vermogen het immuunsysteem te versterken, moest dit complexe systeem nog veel diepgaander begrepen worden.

Het Interferon

Lindenmann en Alick Isaacs kwamen samen tot een belangrijke ontdekking...

In de negentiende eeuw al was het onderzoekers opgevallen dat mensen zelden tegelijkertijd geïnfecteerd raakten door twee verschillende virussen: de aanwezigheid van een virus bleek de groei van een ander virus te blokkeren. Hoe dit gebeurde was niet duidelijk.

Isaacs noemde datgene wat de tweede infectie verhinderde hypothetisch 'het interferon'. Deze benaming suggereerde dat dit een molecuul, een fundamenteel deeltje, zou zijn. Dit wilden ze onderzoeken.

Terwijl dit voor veruit de meeste virussen niet opgaat, is er een klein aantal virussen dat met kanker in verband wordt gebracht. Ion Gresser stelde vast dat interferon bij muizen een door een virus veroorzaakte kanker kan stoppen op dezelfde manier waarop het virale infecties stopt.

Nadien deed hij een controle-experiment: hij voerde dezelfde tests uit met andere soorten kanker, die niets met virussen te maken hebben, in de verwachting dat deze gewonere kankersoorten *niet* op interferon zouden reageren. Dit was *wel* het geval, tenminste bij dieren: dieren die met allerlei verschillende kankersoorten geïnjecteerd waren, genazen wanneer ze interferon toegediend kregen. In 1961 schreef Gresser dat, wanneer menselijke witte bloedcellen worden gemengd met virussen, eveneens interferon wordt geproduceerd. Een zwak punt was dat hij geen zuiver interferon wist te produceren.

Cantell stelde dat andere cellen ook interferon kunnen produceren, maar dat witte bloedcellen daar mogelijk uitzonderlijk *goed* in zijn. Dit zou hun productie van grote hoeveelheden interferon kunnen verklaren.

Bovendien kwam Cantell *wel* tot het zuiveren van interferon, én hij bleef lang de enige die hier in slaagde. Het toeval hielp: hij gebruikte een virus dat hij toevallig beschikbaar had, met als resultaat een in vergelijking zeer hoge productie. Het product werd getest bij uiteenlopende soorten kanker: borstkanker, myeloom (kanker in de afweercellen in het beenmerg), lymfoom (kanker van het lymfestelsel)...., zij het bij kleine aantallen mensen, en met onzorgvuldig controleonderzoek. De reden was de beperkte hoeveelheid beschikbaar interferon.

Verandering van deze situatie kwam uit de hoek van de genetische technologie: het bedrijf Genentech had aangetoond dat een menselijk gen in bacteriën kon worden ingebracht, en dat die genetisch gemodificeerde bacteriën vervolgens het menselijke eiwit produceerden waarvoor dat gen codeert.

Weissmann liet Cantell weten dat hij van plan was het interferon-gen te isoleren, om op grote schaal het interferoneiwit te produceren, én hoe bewerkelijk ook, dit lukte. Tests bij grotere aantallen mensen hadden echter redelijk ontgoochelende resultaten. De reden is dat kankercellen moeilijker

detecteerbaar leken dan ziektekiemen: zij zijn immers niet lichaamsvreemd. Het zijn lichaamseigen cellen waarmee iets fout liep. Ook waren er aanzienlijke bijwerkingen.

Cytokines

Rosenberg bedacht de opstelling van een kolf met daarin twee in elkaar geschoven buizen met een poreus membraan aan het eind van elke buis. Hij vulde die kolf met een kweekcultuur. De vloeistof kon door de membranen heen. De grotere deeltjes, o.a. cellen, konden dat niet. Op die manier kon hij verschillende soorten immuuncellen verdelen over beide buizen en ze gescheiden houden, terwijl ze zich wel in dezelfde kweekcultuur bevonden. Zo wilde hij uitmaken wat er anders zou zijn dan wanneer ook de *cellen* rechtstreeks op elkaar kunnen reageren (in een opstelling *zonder* gescheiden buizen). Hiermee kon hij vaststellen bij welke afweerreacties direct contact tussen de cellen nodig was, en welke konden worden getriggerd door stoffen die door de cellen in de vloeistof werden uitgescheiden.

Ook andere onderzoekers voerden vergelijkbare experimenten uit. In feite waren ze allen cytokines aan het bestuderen.

Intussen is geweten dat er meer dan honderd verschillende eiwitten als interferon bestaan, allen met het doel de communicatie tussen cellen en weefsels, en de coördinatie van het immuunstelsel. Hun verzamelnaam is 'cytokines'. (Veel van de cytokines die ontdekt zijn na interferon werden 'interleukines' genoemd, omdat zij hun werk doen *tussen* leukocyten of witte bloedcellen). Afweercellen baden in de cytokines. Sommige zetten het systeem aan, andere zetten het uit, en veel andere stellen de activiteit een tandje hoger of lager af. Hun doel is om de afweerreactie af te stemmen op het probleem, en het afweersysteem te verbinden met andere lichaamssystemen. In 1976 ging een eerste cytokineworkshop door, met de intentie om een samenhangend beeld te krijgen van wat cytokines doen. Dat werd pas een ietwat doenbare taak wanneer de cytokine-genen waren geïsoleerd en de verschillende cytokine-eiwitten afzonderlijk geproduceerd konden worden, omdat dan pas de effecten van elk cytokine afzonderlijk onderzocht konden worden. Dit bracht aan het licht dat elk cytokine *allerlei uiteenlopende* taken had, wat indruiste tegen de algemene aanname dat elk type eiwit één taak vervulde.

Hun belang voor de werking van ons lichaam en hun potentieel voor nieuwe geneesmiddelen is nauwelijks te overschatten.

Een belangrijk idee omtrent behandeling zijn bijvoorbeeld het manipuleren van het cytokineniveau, teneinde het immuunsysteem te stimuleren om infecties of kanker te bestrijden (of net het afremmen van de reacties van het immuunsysteem bij auto-immuunaandoeningen).

Aangeboren en adaptieve afweer

Bijna alle menselijke cellen hebben, om zich te beschermen, een detectiesysteem met patroonherkenningsreceptoren die de cel laten weten dat er een ziektekiem is binnengedrongen. Dendritische cellen echter hebben, zoals beschreven, een *groot scala* aan patroonherkenningsreceptoren. Wanneer zulke patroonherkenningsreceptor zich hecht aan iets wat deel uitmaakt van een ziektekiem, wordt de cel getriggerd om interferon aan te maken.

Doordat de 'interferon-stimulated genes' eiwitten produceren – o.a. tetherine - die helpen bij het tegenhouden van bacteriën en andere microben, gaan die bewuste cel, evenals cellen in de buurt, in verdedigingsmodus. Vaak echter volstaat deze verdediging slechts om de infectie enkele dagen te onderdrukken. De reden hiertoe is dat microben de effecten van deze *aangeboren* immuunreactie vaak weten teniet te doen.

Vervolgens is het aan het '*adaptieve* immuuniteitsysteem'.

De eerste reacties op een infectie, degene die deel uitmaken van de *aangeboren* immuniteit dus, zijn bij iedereen dezelfde. De adaptieve immuniteitsreacties verschillen, omdat onze 'interferon-stimulated genes' verschillen.

Overstimulatie van het afweersysteem via cytokines bij auto-immuunziekten

Feldmann kreeg een briljant idee over het ontstaan van auto-immuunziekten: zouden afweercellen elkaar in zodanige mate kunnen activeren via de cytokines die ze uitscheiden – interferon is één van die cytokines - dat er een soort vicieuze cirkel ontstaat die het afweersysteem overstimuleert en het lichaam schade toebrengt? De implicatie zou dan zijn dat het blokkeren van één cytokine als effect kon hebben dat dit circulaire proces *niet* tot stand zou komen. Auto-immuunziekten zouden op die manier dan kunnen worden voorkomen of genezen.

Feldmann, die immunoloog was, ontmoette Maini, die meer *klinische* ervaring had. Mede door deze ontmoeting kwam Feldmann tot zijn beslissing om zich te richten op één specifieke auto-immuunziekte, nl. reumatoïde artritis. Het te bestuderen menselijke weefsel was via Maini beschikbaar, wat dit tot een goede beslissing maakte.

De symptomen van reumatoïde artritis – pijn, stijfheid, soms invaliditeit – worden veroorzaakt door geleidelijk ontstane opstapelingen van immuuncellen in de gewrichten, met de afbraak van kraakbeen en bot tot gevolg. De ziekte is in enige mate erfelijk, maar een identieke tweelingbroer of -zus van iemand met reumatoïde artritis, die dus dezelfde genen bezit, heeft slechts een kans van één op vijf om de ziekte ook te krijgen. De reden is dat er ook veel niet-genetische factoren meespelen. Samen beslisten Feldmann en Maini dat hun eerste doel moest zijn uit te maken welke cytokines werden gemaakt door de immuuncellen die zich in de ontstoken gewrichten hadden opgehoopt. Ze ontdekten dat er heel veel cytokines aanwezig waren, maar dat vooral één cytokine – tumornecrosefactor-alfa (TNF) - zeer veel voorkwam.

TNF werd in 1975 ontdekt als een stof die tumorweefsel zwart kleurde en doodde. Dit cytokine bleek echter niet te kunnen worden gebruikt om kanker te bestrijden, omdat het zeer schadelijk was voor het lichaam.

De ontwikkeling van anti-lichamen tegen cytokines

Feldmann en Maini echter stelden zich een volgende vraag: wat zou er gebeuren als ze de activiteit van TNF zouden blokkeren? Daar hadden ze een anti-cytokine voor nodig, wat in de vorm van een anti-lichaam geproduceerd kan worden.

Antilichamen zijn oplosbare eiwitmoleculen die worden uitgescheiden door witte bloedcellen, bekend als B-cellen, en die zich aan moleculen kunnen hechten. Zij zitten vast op het oppervlak van iedere B-cel.

Zoals beschreven worden B-cellen die een antilichaam hebben gemaakt dat zich kan hechten aan *gezonde* cellen en weefsels, onmiddellijk gedood of geïnactiveerd. De *geschikte* antilichamen daarentegen zijn degene die zich aan allerlei soorten ziektekiemen en andere potentieel gevaarlijke moleculen kunnen hechten, en deze kunnen neutraliseren. Op deze manier komen dus alleen B-cellen in de bloedbaan die antilichamen hebben die zich binden aan iets wat *niet* in het lichaam thuishoort, of, m.a.w... dit is de manier waarop gezorgd wordt dat cellen onderscheid kunnen maken tussen wat lichaamseigen en wat lichaamsvreemd is.

Eens zulke B-cel via de dendritische cellen 'geïnformeerd wordt' dat er iets in het lichaam aanwezig is waarop zijn antilichaam kan inhaken, gaat zij zich erg snel vermenigvuldigen, waardoor ook het antilichaam op grote schaal wordt gereproduceerd (adaptieve afweer).

Zulk antilichaam heeft een uniek gevormd uiteinde, dat zich kan hechten aan het doelmolecuul, ook 'antigeen' genoemd. Door de immense hoeveelheid B-cellen – zo'n 10 miljard in een lichaam – heeft iedereen het vermogen om eveneens zo'n 10 miljard verschillende antilichamen te maken.

Belangrijk voor onderzoek naar medische toepassing en productie is ook dat elk dier antilichamen

kan maken tegen een eiwit in elk ander dier, waardoor bijv. een muis die geïmmuniseerd is tegen het cytokine TNF antilichamen kan maken die zich hechten aan het menselijk cytokine en de werking ervan kunnen stopzetten: een anticytokine dus.

Precies zo'n antilichaam was reeds gemaakt door Vilček. Tijdens zijn studententijd nog was hij na een presentatie van Isaacs, de mede-ontdekker van interferon, bijzonder geïnteresseerd geraakt in cytokines. Het bedrijf Genentech had het gen voor TNF geïsoleerd, en had bacteriën grote hoeveelheden van het eiwit laten produceren. Daar kon Vilček monsters van krijgen.

Hiermee maakte hij muizen immuun, en een paar dagen later isoleerde hij B-cellen uit hun milt, wetend dat veel van deze cellen antilichamen tegen TNF zouden hebben ontwikkeld.

Hij onderzocht het antilichaam dat door elk van deze B-cellen werd geproduceerd op het vermogen om de activiteit van TNF te blokkeren. De cel die het juiste antilichaam, anti-TNF-antilichaam dus, produceerde, werd gekweekt.

Deze procedure stelt in staat om een eiwit te creëren dat precies zo gevormd is dat het zich op iedere molecuul van onze keuze kan hechten. Wel diende dit nog te worden aangepast aan de mens, omdat anders het antilichaam als lichaamsvreemd zou worden gezien, en een immuunreactie zou uitlokken.

Beutler en Cerami hadden reeds ontdekt dat muizen konden worden beschermd tegen de symptomen van sepsis (bloedvergiftiging, uitgelokt door een bacteriële infectie, door hun TNF te blokkeren). Het aan de mens aangepaste antilichaam tegen sepsis bleek echter geen duidelijk therapeutisch voordeel op te leveren.

Wel had Feldmann al enig bewijs gevonden dat TNF een belangrijke rol speelde bij reumatoïde artritis, en dat het ontwikkelde antilichaam daar wel zou kunnen helpen om de activiteit van TNF te blokkeren. Hij stelde het bedrijf Centocor voor het antilichaam hierop te testen.

Brennan van zijn kant had ontdekt dat er door de cellen uit ontstoken gewrichten *bij reumatoïde artritis, zodra TNF was geblokkeerd, ook geen andere cytokines meer werden geproduceerd. Dit wilde zeggen dat TNF de eerste stap in een cascade van ontstekingscytokines was. Enkel het blokkeren van TNF, van die eerste stap in de cascade dus, redeneerde Feldmann, zou deze auto-immuunziekte kunnen stoppen (iets wat tegen de algemene aannames inging).*

Dit bleek onmiddellijk zeer effectief te zijn, maar de effecten bleken van heel korte duur: het antilichaam was geen geneesmiddel, maar het kon wel de symptomen aanzienlijk verlichten. Bij sommigen werd de behandeling herhaald, en weer waren er dezelfde positieve effecten. De *meest* positieve effecten zag men wanneer anti-TNF-antilichaam gecombineerd werd met andere middelen die de afweerreacties tegengingen.

De opzet van het onderzoek voldeed niet aan de voorwaarden om een belangrijke, medische stap te ondersteunen, en er werd weinig aandacht besteed aan de analyse van wat daadwerkelijk *in* het lichaam van de patiënten gebeurde (in contrast met het werk met preparaten, buiten het lichaam dus).

De behandeling van deze aandoening blijft tot op heden nog steeds moeilijk. Toch werd anti-TNF-antilichaam een groot financieel succes, en werden er aanverwante middelen ontwikkeld, waardoor, al bij al, minder mensen met reumatoïde artritis in een rolstoel terechtkomen.

De methode bleek overigens breder inzetbaar, omdat het middel een rem zet op allerlei ontstekingsprocessen, zoals in het maag-darmstelsel (colitis en ziekte van Crohn), bij psoriasis en bij de ziekte van Bechterew.

Feldmann had ook nog het idee te onderzoeken welke ziekten nog bestreden zouden kunnen worden met het blokkeren van cytokines: het is nog niet helemaal duidelijk in welke mate astma, diabetes, hoest, verkoudheid en beroertes kunnen worden aangepakt door het manipuleren van de cytokinespiegels.

Dit spoor betekent *niet* de perfecte behandeling: de afweer tegen infecties wordt verzwakt, vier op de tien patiënten laten *geen of nauwelijks* verbetering zien. De behandeling met combinaties is een behandeling met 'trial and error', en al is het een effectieve behandeling, het is *geen* remedie. Wel betekende de hier beschreven zoektocht al bij al de ontwikkeling van een nieuwe manier om ziekte te bestrijden, via het manipuleren van de eigen immuniteit op een manier die radicaal verschilt van vaccineren.

Het anti-TNF-antilichaam was overigens niet het eerste anti-lichaam dat werd goedgekeurd als geneesmiddel: dat was namelijk Orthoclone, ontworpen om zich te hechten aan de witte bloedlichamen, genaamd T-cellen, en die vervolgens te elimineren of te deactiveren, bij transplantaties. Dit werkte echter niet goed.

Eén van de belangrijkste antilichamen die daarna ontwikkeld werden, is rituximab. Dit product valt onmiddellijk de immuuncellen, met name de B-cellen, aan, en dit o.a. ook door de vorm/structuur van de cel te veranderen, waardoor die extra kwetsbaar wordt voor de aanvallen door de immuuncellen: lichaamseigen B-cellen bijvoorbeeld worden hierdoor door het immuunsysteem namelijk aanzien als 'te elimineren'. Op die manier kan rituximab o.a. gewrichtsontstekingen afremmen.

Aanvankelijk werd het goedgekeurd voor de behandeling van *bepaalde soorten kanker - chronische lymfatische leukemie en non-Hodgkin-lymfoom - waarbij B-cellen kwaadaardig worden*. De beperking in het onderzoek ligt in de onmogelijkheid, met de huidige technologieën, om *binnenin* het lichaam de werking te observeren, daar waar we het ganse systeem aan het werk zouden kunnen zien.

Warmte en koorts

In het lab waar de auteur toen werkte, o.l.v. Jack Strominger, werd onderzocht hoe de witte bloedlichamen die men *natural killer-cellen noemt (NK-cellen), kunnen helpen bij het bestrijden van kanker*. Bijna bij toeval ontdekte de auteur dat dit beter lukt wanneer hij de kankercellen opwarmde tot zo'n 41° C, wellicht, bleek later, omdat de warmte sommige kankercellen er toe aanzet om op hun oppervlak stress-eiwitten uit te stallen. Deze maken de cel herkenbaar als 'beschadigde cel', waardoor NK-cellen die gaan aanvallen.

Het aanwenden van warmte bij de behandeling van kanker dateert al van drie duizend jaar terug, maar nog steeds is niet duidelijk hoe dit, gezien de complexe samenhang tussen stresseiwitten, warmte, ontsteking en kanker, precies te begrijpen is. Actueel worden *kankercellen soms rechtstreeks blootgesteld aan temperaturen van 50° C*.

Een andere toepassing is dat soms koorts wordt opgewekt bij het toedienen van bepaalde stoffen (hyperthermietherapie).

Koorts als belangrijk aspect van een immuniteitsreactie

Koorts helpt het lichaam reageren op een infectie, door ons immuunsysteem te activeren.

De trigger is de detectie van een ziektekiem door de patroonherkenningsreceptoren van het afweersysteem: als deze zich hechten aan bijvoorbeeld de buitenwand van een bacterie of virus...

- ... gaat een afweerreactie van start,
- en hiermee een uitscheiding van cytokines,
- die op hun beurt allerlei *andere* immuuncellen tot actie roepen.
- ook de impact van de ontsteking op het centrale zenuwstelsel wordt beperkt.
- een ander effect is de productie van het hormoon prostaglandine E2. (hormonen zijn de chemische boodschappers die zich via de bloedbaan van cel naar cel spoeden en mogelijk de activiteiten en groei van verschillende onderdelen van het lichaam coördineren) Dit speelt mee een rol in het brengen van de boodschap aan de hersenen dat er gevaar dreigt, waardoor de koorts in gang wordt gezet.
- bij koorts werken zowel de cytokines als de hormonen in op het hersengebiedje dat 'de

hypothalamus' is genoemd. Deze geeft een signaal aan het lichaam om een ander hormoon, noradrenaline, te produceren, met als gevolg vetverbranding en warmteproductie. Tevens reguleert de hypothalamus ons hongergevoel, onze behoefte aan drinken en slapen, onze behoefte aan nabijheid en ons libido.

Hoewel dit nog niet geheel begrepen wordt, lijkt het duidelijk dat ons immuunsysteem ons gevoelsleven bepaalt. Liefdevolle zorg lijkt tegelijkertijd te worden uitgelokt, wat uiteraard een functie heeft als we ziek zijn.

- tevens kan de reproductiesnelheid van virussen bijvoorbeeld met een factor 200 dalen,
- de reproductie van immuuncellen in het beenmerg neemt toe,
- ... evenals de stroom van immuuncellen naar de plek waar ze nodig zijn,
- ter plaatse wordt de activiteit van de afweercellen gestimuleerd.

Let wel... soms kunnen kankers ook van een afweerreactie *profiteren*, en kunnen de problemen die daaruit voortkomen, *versterkt* worden door warmte.

Het proces kan ook op hol slaan, en tot een insult leiden. Maar in de regel is koorts dus duidelijk op uiteenlopende manieren een belangrijk gegeven in functie van overleving.

Stress en immuniteit

Over het algemeen kan gesteld worden dat er, via cytokines en hormonen, een voortdurende dialoog bestaat tussen afweersysteem en zenuwstelsel. Specifieker de geslachtshormonen oestrogeen en testosteron, maar meer nog de stresshormonen, hebben een invloed op ons afweersysteem: het verminderen van stress kan onze afweer stimuleren.

Een patiënt van Hench rapporteerde dat hij tijdens een aanval van geelzucht minder last had gehad van zijn reumatoïde artritis. Later hoorde Hench over gelijklopende effecten op vlak van hooikoorts en zware astma. Hench vermoedde hierachter de aanwezigheid van wat hij 'stofje X' noemde.

Stress zorgt ervoor dat de bijnieren hormonen afscheiden. Biochemicus Kendall probeerde de hormonen te isoleren die door de bijnier worden uitgescheiden. Scheikundige Reichstein had een parallel project. Eén van de aangetroffen hormonen bleek bijzonder biologisch actief.

Samen kwamen Hench en Kendall tot de vraagstelling of dat hormoon 'stofje X' kon zijn. De positieve effecten bij mensen met reumatoïde artritis waren levensveranderend.

Van de hormonen die door de bijnieren worden geproduceerd, is vooral cortisol belangrijk voor het immuunsysteem. Cortisol bereidt het lichaam voor op stress-situaties, doordat het helpt een vecht-/vluchtreactie op gang te brengen. Tevens verhoogt het de bloedsuikerspiegel, en het verwijdt de bloedvaten, als voorbereiding op onmiddellijke actie.

Bovendien remt cortisol de werking van het immuunsysteem af...

- wellicht omdat de energie tijdens een vecht-/vluchtreactie niet prioritair naar de immuniteit gaat...
- ... en/of om het ontstaan of te sterk doorschieten van een ontstekingsreactie te vermijden.

'Stofje X' werd cortisol genoemd (erg verwant aan cortisol), en de ervan afgeleide verbindingen kregen de groepsnaam 'steroiden'. Al waren de effecten maar tijdelijk, en waren er aanzienlijke bijwerkingen, toch werd het een immens veel gevraagd geneesmiddel. Het bleek een geschikt middel bij astma.

Cortisol onderdrukt de afweer, wat pas problematisch wordt als de stress langer aanhoudt, omdat het immuniteitssysteem dan blijvend verzwakt kan raken.

Medisch gezien wordt het gebruikt om zwellingen en irritaties tegen te gaan, en als middel voor het onderdrukken van afweerreacties, bijv. bij reumatische ontstekingen, huidziekten, ernstige allergieën (onder de naam Dexamethason).

Cortisol wierp ook licht op de moleculaire basis van de verbinding tussen lichaam en geest, doordat het liet zien dat een psychische ervaring – stress – fysieke effecten teweegbrengt. De moderne

opvattingen omtrent stress ontstonden bij Selye.

Langdurige stress kan het immuunsysteem op langere termijn verzwakken. Gevolgen kunnen zijn: zieker worden, (bij herpes) het weer opflakkeren van een virusinfectie, een minder goede reactie op vaccinaties, minder snelle genezing van verwondingen, een grotere kans op het ontwikkelen van aids vanuit een hiv-infectie (waar ook de aanwezige sociale ondersteuning een belangrijke rol in speelt). Lachen, dan wel samen lachen, daarentegen bleek het afweersysteem te versterken.

Kunnen ontspannende activiteiten de afweer dan versterken? Dit is onderzocht op vlak van Tai Chi en Mindfulness. Algemeen gesproken blijven deze effecten omstreden – kwalitatiever onderzoek is nodig - maar bij oudere artritispatiënten gaf Tai Chi wel duidelijk een verbetering op vlak van pijnklachten en mobiliteit.

Omtrent mindfulness...

- het lijkt aannemelijk dat MFN helpt om te gaan met depressie en angstgevoelens.
- ook compenseert het het maatschappelijke verschijnsel van de voortdurende afleiding.
- wellicht is een derde effect dat het de cortisolspiegel kan verlagen, en daarmee de immuniteit versterkt (verschillende studies komen echter *niet* tot gelijklopende conclusies).

Fluctuaties in de werking van het immuunsysteem

Alle leven volgt het vierentwintig uursritme van dag en nacht. De hoofdklok, tevens de spreekwoordelijke regisseur of dirigent die zorgt dat het ensemble goed werkt, is een orgaantje onderaan de hersenen dat rechtstreekse informatie van de ogen ontvangt omtrent de hoeveelheid aanwezig licht in functie van het reguleren van de lichaamsklok (Foster). Overeenkomstig reageert het immuunsysteem globaal bekeken sterker in wat normaal gesproken onze rustperiode is, 's nachts dus: globaal gezien is er dan minder onderdrukking van de afweer door cortisol, en er stromen meer immuuncellen door onze bloedbanen.

Alle overige cellen en weefsels echter regelen zelf toename en afname van eigen eiwitten en genen, en vele fysieke activiteiten op zich – slaap, temperatuur, afscheiding testosteron... - volgen een eigen ritme. *Sommige* soorten T-cellen zijn, in tegenstelling tot het globalere 'ritme' van het afweersysteem, *overdag* in grotere aantallen aanwezig (Reddy stelde bijvoorbeeld vast dat de aangeboren immuunreactie van cellen die met een virus besmet worden, 's ochtends tien keer sterker is dan 's middags).

Wellicht hebben deze variaties te maken met de tijdstippen waarop het lichaam de grootste kans loopt om met bepaalde ziektekiemen te worden geconfronteerd. Dit is echter moeilijk direct te testen. Een andere visie ziet deze variaties als een nevenwerking van de vierentwintig uurscyclus van het lichaam, die zich op deze manier ontwikkeld heeft om het energieverbruik van het lichaam te optimaliseren.

Kortom... het orkest speelt niet in de maat die de dirigent – de hoofdklok - aangeeft.

Bij nachtdiensten bijvoorbeeld zorgt dit ervoor dat activiteiten als slapen en eten in tijd worden verplaatst, terwijl de hoofdklok het dag-/nachtritme blijft volgen. Er lijkt een verband te zijn tussen werken met nachtdiensten gedurende lange tijd en vatbaarheid voor borstkanker.

Nu, hoe het ook zij, de verklaring van deze fluctuaties mag dan niet helder zijn, de consequenties zijn er wel: astma-aanvallen komen 's nachts vaker voor, en hetzelfde geldt voor jicht. Bij reumatoïde artritis zijn de symptomen 's morgens het zwaarst...

De verstoring van de lichaamsklok toont zich het meest uitgesproken in de ruimte: in het International Space Center bijvoorbeeld wisselen licht en donker mekaar om de 45' af. De afweersystemen van de astronauten bleken in allerlei opzichten van slag. Hoewel voor zover geweten niemand kanker of een auto-immuniteitsaandoening ontwikkelde, gevolgen voor de gezondheid waren er tijdens het verblijf in de ruimte *wel*: meermaals raakte een reeds in het lichaam aanwezig, maar inactief, virus, geactiveerd. Huiduitslag kwam ook voor, alsook allergische reacties

(bijv. niezen en waterige ogen). De symptomen waren het ergst tijdens een stressvolle gebeurtenis, wat aansluit bij het idee dat stress allergische reacties kan versterken. Er bleken ook andere effecten op het lichaam: verlies van bot- en spiermassa, hart- en vaatproblemen, verminderd zichtvermogen, en psychologische stress. Het lijkt dus duidelijk dat ons lichaam is afgestemd op onze 'gewone' omgeving: zwaartekracht, de vierentwintig urenscyclus, de manier waarop we met elkaar omgaan...

Rekening houden met deze fluctuaties bij toediening van medicatie

Het lichaam heeft dus bij wijze van spreken verschillende 'klokken'. Wellicht maakt tijdstip van inname van bepaalde geneesmiddelen of van vaccinatie (bij mannen, niet bij vrouwen), bijv. op het moment waarop de toll-like receptor daar het meest ontvankelijk voor is, daadwerkelijk een relevant verschil op vlak van effectiviteit. Janet Lord is ervan overtuigd dat zal blijken dat tenminste sommige vaccinaties op bepaalde tijdstippen moeten gegeven worden, zeker bij ouderen.

Ouder worden en immuniteit

Veroudering is uiteraard onvermijdelijk...

- cellen gaan zich minder vaak delen,
- er doen zich wijzigingen voor in ons genetisch materiaal waardoor sommige genen makkelijker in aan- of uitstand komen te staan (epi-genetische invloed),
- *de uiteinden van de chromosomen (de telomeren) worden korter (telomerase maakt herstel van die telomeren mogelijk, iets wat positief beïnvloed lijkt te worden door vermindering van stress – mindfulness. Uitschakelen van de telomerase lijkt veelbelovend in de behandeling van kanker).*
- het immuunsysteem gaat minder goed functioneren: sommige cellen blijven met het verouderen gestaag geproduceerd worden, andere niet, maar over het algemeen neemt het aantal afweercellen af. Vermoedelijk is de reden dat de beenmergstamcellen hun regenererend vermogen verliezen, waarschijnlijk vanwege de toenemende schade aan hun DNA.
- daarbij komt dat immuuncellen van ouderen slechter ziektesignalen detecteren en minder efficiënt reageren op de eiwitmoleculen die ze naar de wonde of de plaats van infectie leiden, en daardoor minder precies de plek vinden waar ze nodig zijn.
- ook worden bij ouderen vaak veel tekenen gevonden van een actieve immuunrespons zonder dat er sprake is van een ontsteking. Dit wordt ook 'ouderdomsontsteking' genoemd: de reden kan de aanwezigheid van beschadigde cellen zijn, maar het resultaat is dat het immuunsysteem minder efficiënt onderscheid maakt tussen ziektekiemen enerzijds en lichaamseigen cellen en weefsels anderzijds.
- meer afweercellen die eerder opgetreden infecties bestrijden zijn aanwezig, maar aan de andere kant worden vooral ziektekiemen die het systeem nog nooit is tegengekomen moeilijker gedetecteerd.
- en *nog* een factor is dat de thymus of zwezerik, waar T-cellen zich ontwikkelen, minder goed functioneert. Vanaf de puberteit begint het vermogen van de thymus om nieuwe T-cellen kritisch te onderzoeken – riskeren die lichaamseigen cellen aan te vallen? – af te nemen.
- lichaamsbeweging en stress daarentegen zijn wellicht positief beïnvloedende factoren.

Ook hieromtrent moet het ganse systeem in ogenschouw worden genomen, en niet enkel de veranderingen in het functioneren van de onderdelen van het systeem.

Een op zich opmerkelijke vaststelling was dat ons afweersysteem niet is vastgelegd door onze genetische erfenis, maar dat het zich aanpast met het ouder worden, én dat, meer algemeen, nurture een heel belangrijke rol speelt, iets wat met de leeftijd sterk toeneemt.

Auto-immuniteitsaandoeningen

Het was Macfarlane Burnet die het idee verder uitwerkte dat ons immuunsysteem ons lichaam

verdedigt door onderscheid te maken tussen de bestanddelen van het lichaam – het zelf – en andere dingen in het lichaam – het niet-zelf. Zoals beschreven wordt dit onderscheid gemaakt doordat T-cellen die gezonde cellen kunnen aanvallen, onmiddellijk worden gedood. Soms gebeurt dat echter *niet*, met als gevolg een auto-immuniteitsaandoening (MS, diabetes, reumatoïde artritis...).

Diabetes type 1 bijvoorbeeld wordt veroorzaakt door immuuncellen die de insuline-producerende cellen in de alvleesklier aanvallen.

Bij sommige van deze mensen, meer dan men normaal zou verwachten, blijken de immuuncellen ook het schildklierweefsel aan te vallen, wat een gebrekkige productie veroorzaakt van het schildklierhormoon, dat de stofwisseling reguleert.

Anderen hebben symptomen als buikpijn en diarree, als gevolg van een afweerreactie tegen gluten.

Dit betekent dat de oorzaak van auto-immuunziekten niet per se iets is wat zich in één bepaald orgaan voordoet, maar in het ganse systeem: een verzwakking van het vermogen om onderscheid te maken tussen wat lichaamseigen en wat niet-lichaamseigen is, tussen gezonde cellen en schadelijke ziektekiemen.

Een groot probleem bij de behandeling van auto-immuniteitsaandoeningen is dat de symptomen pas na langere tijd duidelijk worden, waardoor er al veel schade kan zijn voor mensen zich laten onderzoeken. Hierdoor is ook moeilijk te achterhalen wat het immuunstelsel ertoe bracht om lichaamseigen cellen en/of weefsel aan te vallen.

Sakaguchi wilde verder onderzoeken hoe het lichaam ertoe kwam om zichzelf aan te vallen.

Nishizuka en Sakakura hadden reeds eerder geobserveerd dat bij muizen, waarbij de thymus werd verwijderd, ook de eierstokken werden vernietigd (Het was in de thymus dat immuuncellen, vooral T-cellen, die riskeren lichaamseigen cellen aan te vallen, worden geliquideerd). Deze, en ook andere organen trouwens, bleken aangevallen door hun eigen immuunsysteem.

Sakaguchi volgde eerst hetzelfde pad. Vervolgens kregen de muizen, die een auto-immuniteitsaandoening ontwikkelden, immuuncellen van een gezonde muis uit dezelfde inteeltstam: de auto-immuunziekte verdween. Bij mensen echter maken genetische verschillen dit veel moeilijker.

T-suppressorcellen

Het idee dat een bepaald soort immuuncellen een immunreactie kan *stoppen* i.p.v. ontketenen, was er al.

In de vroege jaren zeventig stelde Gershon vast dat de toevoeging van bepaalde immuuncellen een reactie eerder onderdrukte dan versterkte, wat toen een uitermate omstreden stelling was. Hij ging ervan uit dat een bepaald type T-cellen hiervoor verantwoordelijk was, en noemde die 'T-suppressorcellen'. Dit werd later bevestigd door Sakaguchi, die ook aantoonde dat deze vooral van belang konden zijn bij de preventie van auto-immuunziekten. *Hij* noemde die cellen 'auto-immuunpreventiecellen'.

Een obstakel was dat dit soort cellen met de toen beschikbare technieken niet van gewone T-cellen konden gescheiden worden. Er volgde een periode tijdens dewelke er veel getheoretiseerd werd hierover, maar die theorieën konden niet worden getest, ook bij gebrek aan methoden om genen en eiwitten te identificeren en te manipuleren.

Een nieuwe techniek om verschillende soorten T-cellen veel preciezer van elkaar te onderscheiden, bracht nieuwe mogelijkheden.

Op een bepaald moment werd het idee van de T-suppressorcellen door het merendeel van de wetenschappers gedumpt. Slechts sommigen bleven doorgaan.

Fiona Powrie en het bedrijf Immunex waren parallel aan het onderzoeken of muizen, waarbij sommige T-cellen werden verwijderd, een immunziekte ontwikkelden. In beide teams werden de T-cellen in twee groepen verdeeld: de cellen die in verdediging gaan wanneer hun receptor een

dreiging detecteert, maar die nooit eerder zo'n ziektekiem hadden bestreden (zgn. naïeve T-cellen), en een tweede set cellen die al waren 'aangezet' en gebruikt in het lichaam.

De onderzoekers brachten elk van de twee groepen immuuncellen apart in bij twee groepen muizen, die genetisch gemodificeerd waren om geen eigen T-cellen te hebben. Bij de ene groep muizen werden de naïeve T-cellen, bij afwezigheid van T-suppressorcellen, 'aangezet', waarna die muizen een immuniteitsaandoening ontwikkelden. Als deze groep muizen een dosis T-cellen van de tweede groep kregen toegediend, werd de auto-immuunziekte stilgelegd. (In een ander team kwam men tot de bevinding dat bacteriën, die gemodificeerd zijn om een cytokine te produceren dat normaal door de regulatoire T-cellen wordt voortgebracht, bij muizen de symptomen van een auto-immuun-aandoening stoppen.)

Sakaguchi kon aantonen dat het verwijderen van de T-suppressorcellen volstond om zulke ziekte te veroorzaken. Dit onderzoek werd door Thornton overgedaan. De resultaten werden bevestigd.

Tot nu toe was echter nog geen onderzoek gedaan bij *mensen*. Drie decennia nadat het idee van de T-suppressorcellen was geopperd, slaagden zes verschillende onderzoeksgroepen erin menselijke T-suppressorcellen te identificeren. Ze kregen een nieuwe naam: regulatoire T-cellen ofte T-regs. Ze kregen erkenning als belangrijke bewakers binnen het ganse, complexe immuunsysteem.

Een voorbeeld van de noodzakelijke complexiteit van het immuunsysteem op dit specifieke vlak: wanneer het slijmvlies van de darmen beschadigd is, kan dit het gevolg zijn van een infectie, en is een immunreactie dus op zijn plaats. Toch is beteugeling ook nodig, teneinde het systeem niet op hol te laten slaan, wat *grotere* schade zou kunnen berokkenen. Hiertoe worden dan ook bij voorkeur regulatoire T-cellen ingeschakeld.

Dit evenwicht wordt mede beïnvloed door wat we eten: vezelrijk voedsel geeft bloeddrukverlaging en een kleiner risico op darmkanker, én zorgt voor een toename van het aantal regulatoire T-cellen, die helpen bij de bescherming tegen auto-immuunziekten.

Binnen het Oak Ridge national laboratory werd het Mammalian genetics laboratory opgericht.

Bij onderzoek van een groep muizen die volstrekt toevallig geboren waren met een duidelijke afwijking, bleken zij aan een ernstige auto-immuunziekte te lijden. Een mutatie in een bepaald gen, het Fox-p-3-gen, was daar verantwoordelijk voor.

Bij de mens was dit ook het geval, en hier leidde dit tot het zgn IPEX-syndroom, dat gekenmerkt wordt door een massale auto-immuunaanval op verschillende organen.

Hetzelfde gen bleek essentieel voor de ontwikkeling en het functioneren van de regulatoire T-cellen. Het codeert voor een eiwit dat de activiteit van ongeveer zevenhonderd andere genen controleert, en blijkt een gewone T-cel te kunnen veranderen in een regulatoire T-cel, waarmee het de functie omschakelt van het versterken naar het afremmen van een immunreactie: regulatoire T-cellen scheiden cytokines uit die de immunreactie ter plaatse afremmen, en ze kunnen een andere immuuncel 'uitschakelen' door ze aan te raken.

Specifiek in het darmstelsel werden veel van deze cellen gevonden. Zij hebben daar de extreem moeilijke taak de aanwezige darmbacteriën te beschermen tegen al wat dit zogenaamde 'microbioom' zou kunnen schaden: een extreem moeilijke taak, in die zin dat de regulatoire T-cellen een doeltreffende immunreactie in gang dienen te zetten als het nodig is, terwijl het microbioom zelf constant verandert.

Hiertoe zet het immuunsysteem zichzelf aan en uit, in reactie op kleine moleculen, metaboliëten genoemd, die bijproducten zijn van de vermenigvuldiging en groei van darmbacteriën. (Metaboliëten van gewenste bacteriën dempen de gevoeligheid van immuuncellen en hun neiging om zich in de aan-stand te zetten.) Zijn deze metaboliëten er echter te weinig, werkt dit als een signaal dat teveel potentieel schadelijke bacteriën aanwezig zijn. Het immuunsysteem komt dan in actie.

Het immuunsysteem beschermt hier dus niet enkel, maar houdt de vitale symbiose tussen ons en de goede bacteriën in onze darmen in evenwicht, én het capteert de aanwezigheid van moleculen die normaal in de cel zitten (ze kunnen daar de cel helpen om zich voort te bewegen of zich te vermenigvuldigen), maar nu niet meer – zgn. alarmines - waardoor ze als signaal kunnen fungeren dat er cellen zijn opengebarsten. Dit is namelijk wat vaak gebeurt bij het verlaten van een cel door virus of bacterie, op weg om een andere cel te gaan besmetten.

Diverse invloeden op de immuniteit

Mogelijk is, door de moderne hygiëne, en doordat we hierdoor minder geconfronteerd worden met ziektekiemen, de darmpopulatie minder divers geworden, en het aantal regulatoire T-cellen afgenomen. Mogelijk zorgt dit voor de toename van auto-immuniteitsziekten en allergieën (Strachan's hygiënehypothese).

Strachan kwam bijvoorbeeld tot het idee dat iemand minder vaak hooikoorts zou krijgen als hij als kind vaker infectieziekten had doorgemaakt. Een vaststelling is in elk geval dat kinderen die op kleine boerderijen opgroeien, minder allergische aandoeningen krijgen. Huisstof uit Amish-huizen – de Amish *leven* in kleine boerderijen - ingespoten bij muizen, bleek symptomen van astma te kunnen onderdrukken.

Ook het gebruik van antibiotica wordt in verband gebracht met een toenemend risico op allergieën. Deze kunnen schadelijk zijn voor darmbacteriën, en kunnen het microbioom van mensen veranderen. Welke de gevolgen precies kunnen zijn is nog niet duidelijk. Het gebruik van antibiotica door kinderen en zwangere vrouwen wordt in verband gebracht met kinderastma.

Plantaardige vezels en supplementen die de darmbacteriën aanzetten om zich te vermenigvuldigen, of probiotica in yoghurt of ander voedsel, kunnen het afweersysteem wellicht een duwtje in de goeie richting geven.

Wellicht kunnen genetisch gemodificeerde bacteriën, net zoals bij insuline het geval is, gebruikt worden als productiemachine om probiotica te perfectioneren.

Immuuntherapie

Lang is gedacht dat kanker onzichtbaar was voor het immuunsysteem, omdat het geen ziektekiem, maar eigen lichaamscellen betreft. De impliciete vraag was waaraan een immuuncel een kankercel kon herkennen. Uiteindelijk kwam er van verschillende kanten bewijs dat ons immuunsysteem kanker *kan* bestrijden.

Een belangrijke persoon op het vlak van stimulatie van het afweersysteem tegen kanker is Steven Rosenberg. Hij probeerde allerlei experimentele therapieën uit, bijv. *het isoleren van immuuncellen uit iemands bloed, ze zich daarna laten vermenigvuldigen in het laboratorium, om ze weer in de bloedbaan van de persoon te injecteren.*

De eerste patiënt die werd genezen van een uitgezaaid melanoom dat niet enkel huid, maar ook organen affecteert, was Linda Taylor. Aan haar diende Rosenberg infusen met haar eigen witte bloedcellen en hoge doses cytokine (IL2) toe. Achteraf werd duidelijk dat het vooral de cytokines waren die het verschil hadden gemaakt, maar ook bleek dat het niet het verhoopte wondermiddel was, en zelfs – onvoorspelbaar – tot tragische mislukkingen leidt. Daartegenover stond dat sommige mensen genazen. *Deze benadering werkt het beste bij melanoom en uitgezaaide nierkanker.*

Thierry Boon bewees dat de genetische en epigenetische veranderingen, waardoor een cel kwaadaardig wordt, al voldoende zijn voor detectie door het immuunsysteem. Hij identificeerde fragmenten van veranderde eiwitten die door T-cellen kunnen herkend worden als lichaamsvreemd. M.a.w... het immuunsysteem helpt ook de integriteit van onze eigen lichaamscellen bewaren, door ze

te screenen op schadelijke genetische mutaties die kunnen optreden als de cellen zich delen. Natural killer-cellen bijvoorbeeld kunnen bepaalde eiwitmoleculen herkennen die normaliter niet op gezonde cellen worden gevonden, maar die kankercellen soms op hun oppervlak hebben. Dat zijn de zogenaamde stress-eiwitten die we reeds tegenkwamen.

Dit leidde tot het besef dat kanker effectiever kan worden aangepakt door immunoreacties op te wekken of te stimuleren: dit is immuun- of immuno-therapie.

De start van de ontwikkeling hiervan dateert al van de jaren negentig van de negentiende eeuw. Coley had gemerkt dat een patiënte met hoofd-halskanker tekenen van herstel vertoonde toen ze een ernstige huidinfectie had. Hij vond beschrijvingen van een aantal gelijklopende gevallen, en besloot systematisch te onderzoeken of *kankerpatiënten baat konden hebben bij de toediening van een mengsel van dode bacteriën (bekend als Coley's toxines)*. Zijn ideeën en aanpak werden niet erkend, en de behaalde resultaten werden door de medische gemeenschap geweten aan foute diagnoses.

En zoals reeds beschreven ontdekte Rosenberg dat *cytokines die afweerreacties stimuleren, patiënten soms kunnen helpen bij het bestrijden van kanker. Keerzijde is dat de stormachtige afweeractiviteit toxisch, en soms dodelijk, kan zijn*. Dit maakt precisie bij de behandeling cruciaal.

Allison en zijn team deden in 2013 een baanbrekende ontdekking die tot een revolutie in de kankergeneeskunde leidde. *Eén manier van kankerbehandeling is het gebruik van antilichamen: als natuurlijke onderdelen van ons immuunsysteem circuleren ze in ons bloed. Het is hun taak om zich aan microben of geïnfecteerde cellen te binden, en die ofwel onmiddellijk te vernietigen, of ze te markeren voor vernietiging*. Allison kwam op het idee antilichamen op een nieuwe manier te gebruiken.

We beschreven hoe de bij de infectie passende immuuncellen in milt en lymfeklieren zich, geconfronteerd met fragmenten van de ziektekiem die moet bestreden worden, heel snel massaal gaan vermenigvuldigen. Uiteraard moet dat proces in een normale immunoreactie op een bepaald moment ook weer uitdoven: sommige immuuncellen blijven lang in het lichaam, waar ze functioneren als een soort geheugen voor ziektekiemen waar het lichaam reeds mee geconfronteerd is geweest, maar vele T-cellen e.a. immuuncellen moeten zichzelf uitschakelen. Het systeem gaat dan weer naar zijn normale rusttoestand.

Misschien, dacht Allison, worden immuuncellen door het stoppen van het uitschakelsignaal in staat om kankercellen effectiever en langduriger aan te vallen. Hij wilde een manier vinden om het receptoreiwit te blokkeren dat doorgaans de rem zet op de activiteit van een immuuncel, en hiermee de immunoreactie de losse teugels geven. Dit dient per definitie behoorlijk precies te gebeuren: het zijn alleen de cellen die aangezet zijn om de tumor aan te vallen, bij dewelke het uitschakelsignaal wordt stopgezet. Alleen deze cellen krijgen m.a.w. de vrije teugels. Dit wordt nu 'immunotherapie met checkpointremmers' genoemd.

Janeway had eerder ontdekt dat de aanwezigheid van iets lichaamsvreemds in het lichaam niet de enige trigger voor een immunoreactie kon zijn. Er was een *tweede trigger nodig, en dat was wat Steinman identificeerde: het signaal van de dendritische cel aan de T-cellen, door co-stimulatoire eiwitten op hun oppervlak te presenteren, dat er een microbe aanwezig is*. Deze eiwitten passen als sleutel in slot op de receptoreiwitten van de T-cellen. Op die manier wordt het potentieel van de T-cellen ontgrendeld.

Allison vond een tweede receptoreiwit op het oppervlak van de T-cellen dat heel erg leek op het eiwit dat door de co-stimulatoire eiwitten ontgrendeld wordt. Deze receptor werd in 1987 reeds ontdekt in het labo van Pierre Golstein, en werd CTLA-4 genoemd. Golstein had aangetoond dat deze receptoren aanwezig waren op het oppervlak van T-cellen die ingeschakeld waren bij een

afweerreactie, en niet op T-cellen in rust. Hij ging hier echter niet verder op in.

Jeff Bluestone en zijn team zochten naar manieren om immuniteitsreacties te stoppen als mogelijke oplossing voor problemen die zich voordeden bij orgaantransplantaties. Bij het onderzoekwerk stelden zij vast dat *CTLA-4* precies het tegenovergestelde leek te doen van wat te verwachten was: zij hadden een antilichaam ontwikkeld waarmee ze de *CTLA-4*-receptor konden blokkeren, wat hun ertoe in staat zou stellen te bekijken wat met de T-cellen zou gebeuren als ze dat deden.

Het toen algemeen aanvaarde uitgangspunt was dat *CTLA-4* waarschijnlijk een stimulatorische receptor was – een aan-signaal dus – en dat wanneer dat geblokkeerd werd, het immuunsysteem minder effectief zou zijn. *De T-cellen bleken echter sterker te reageren, wat erop wees dat CTLA-4 een 'uit-signaal' gaf.* Krummel, uit het lab van Allison, kwam tot dezelfde vaststellingen.

De ontdekking was controversieel, tot werd vastgesteld dat genetisch gemanipuleerde muizen zonder *CTLA-4* al heel jong bleken te sterven door een enorme toename van het aantal immuuncellen, wat een massale hoeveelheid ontstekingsreacties gaf: *CTLA-4 bleek van vitaal belang voor het uitschakelen van een immunreactie.* De vaststelling was dat het uitzetten van een immunreactie net zo belangrijk is voor de gezondheid als het aanzetten.

Allison vroeg Dana Leach te testen hoe het blokkeren van *CTLA-4* de afweerreactie tegen tumoren beïnvloedde. Ze injecteerde het antilichaam in muizen met darmkanker: ze hoopte dat door het blokkeren van het 'uit-signaal' van de T-cel de tumoren effectiever zouden worden aangevallen. Bij alle dieren bleken de tumoren inderdaad veel kleiner te worden. Het blokkeren van één enkel molecuul bleek zelfs tot complete tumorregressie te kunnen leiden.

Weer was het zaak dit bij mensen te testen. Bedrijven waren, door eerdere fiasco's, heel sceptisch, maar uiteindelijk lukte het gehoor te krijgen. Dit leidde tot de productie van een antilichaam – *MDX010* – dat Allison, én anderen, in klinische studies konden gebruiken.

Bij het uittesten van het medicijn bleek dat slechts een vijfde van de patiënten erop reageert, en dat er bijwerkingen kunnen ontstaan, zoals ontstekingen in huid, dikke darm, lever of andere organen. Bij de mensen bij wie het werkte ging er een tijd overheen vooraleer het immuunsysteem 'onder stoom' kwam, en de tumoren gingen slinken. In feite groeiden ze soms zelfs eerst: de reden was dat er veel immuuncellen de tumor waren binnengedrongen, waardoor die zwelt.

De mogelijkheden die hier liggen bestaan dus uit het ontketenen van zulke afweercellen die reeds in de tumor zijn binnengedrongen, maar daar nog in bedwang worden gehouden door een rem die deel uitmaakt van het immuniteitssysteem.

In 1992 ontdekte Honjo, in zijn zoektocht naar genen die celdood veroorzaken, een andere eiwitreceptor op T-cellen. Hij gaf die eiwitreceptor de naam 'geprogrammeerde celdood-1' of *PD-1* (een naam die niet klopte, omdat de receptor in kwestie niets met stervende cellen te maken bleek te hebben). Wel observeerde hij dat *het afweersysteem van muizen zonder PD-1 veel sterker reageerde, en dat sommige muizen auto-immuunziekten ontwikkelden.*

Bij diverse afweercellen, o.a. T-cellen, bleek, eens de betreffende afweercellen waren ingeschakeld geweest in een immunreactie, het *PD-1* receptoreiwit aanwezig op de buitenwand. Deze receptor bindt aan eiwitten op de wand van andere cellen die zijn blootgesteld aan cytokines die als gevolg van de afweerreactie zijn vrijgekomen. *Eens de PD-1-receptor van de afweercel op deze manier is geactiveerd, komt er een uit-signaal, en stopt de afweercel met zijn afweerreactie. Op die manier zorgt PD-1 ervoor dat een afweerreactie niet al te heftig wordt of niet al te lang doorgaat.*

Het idee dat we ziekten kunnen bestrijden door te zorgen dat het immuunsysteem zichzelf niet uitschakelt, klopt dus. PD-1 en CTLA-4 remmen beiden een afweerreactie, zij het in andere omstandigheden: PD-1 speelt een belangrijke rol bij het afzwakken van een bestaande lokale

afweerreactie, terwijl CTLA-4 belangrijk lijkt om het ganse afweersysteem te temperen, waardoor wordt vermeden dat een soort auto-immuniteitsaandoening ontstaat die het hele lichaam affecteert.

Intussen zijn meer dan twintig andere remreceptoren in het immuunsysteem bekend. De meeste zetten specifieke afweercellen – NK-cellen, macrofagen, T- en B-cellen, dendritische cellen... - in de uitstand. Er dient verder uitgezocht te worden of antilichamen die de receptoren van deze cellen blokkeren, alleen of in combinatie, deze cellen aanzetten om soorten kanker aan te pakken. En ook bij langdurige virusinfecties, zoals HIV, kan het immuunsysteem wellicht worden ingezet.

Met het vinden van al die checkpointremmers wordt het steeds belangrijker om manieren te vinden om vooraf ter bepalen wie de beste kans heeft om positief te reageren. De methodes hiertoe worden 'biomarkers' genoemd. Dit blijkt geen simpel gegeven: de remmen zijn niet constant maar dynamisch, de behandeling kan de globale situatie eveneens doen veranderen, de tumor kan zich aanpassen en een ander remsysteem gebruiken, en zelfs bij één en dezelfde patiënt is er een enorme variëteit aan immuun- en kankercellen.

Een belangrijke vraag is of het mogelijk kan worden de toestand van iemands immuunsysteem gedetailleerd te checken. Er zou dan kunnen worden voorspeld voor welke aandoeningen iemand vatbaar is. De angst dat dit sociale manipulatie zou mogelijk maken heeft reeds voor veel discussie gezorgd hieromtrent. De auteur schat in dat het systeem simpelweg te complex is om voorspelbaar te zijn.

Bij muizen bleken wel grote tumoren te verdwijnen die niet op andere behandeling reageerden door het toedienen van een combinatie van middelen: een antilichaam dat de tumor aanvalt, een cytokine, een vaccin en een checkpointremmer. Ook bij mensen is dit betekenisvol, maar de immense uitdaging is de juiste mix, timing, dosering te vinden.

Een werkwijze die beloftevol is, is het zichtbaarder maken voor het immuunsysteem van kankers die betrekkelijk weinig mutaties hebben. Zou het combineren van checkpointremmers met een andere behandeling de zekerheid kunnen bieden dat de patiënt de immuuncellen heeft die zijn kanker herkennen?

Carl June gebruikte een geavanceerdere versie van Rosenberg's aanpak. Hij haalde T-cellen uit het bloed van de patiënt, modificeerde ze vervolgens genetisch zo, dat ze over een extra receptor beschikten, specifiek gericht op een bepaalde kanker. Dit wordt CAR T-cel-therapie genoemd (CAR staat voor Chimere Antigene Receptor). De voorkant van een antilichaam bindt zich aan de kankercel, en de achterkant zet een T-cel aan tot vernietiging ervan.

De T-cellen worden hier in feite geherprogrammeerd om zich specifiek op de eigen kankercellen te richten. Twee van de eerste drie patiënten bereikten complete remissie.

Dit is tevens toepasbaar op de aanpak van auto-immuunaandoeningen. De techniek dient wel zeker nog geperfectioneerd.

Gezocht wordt naar...

- ... manieren om CAR T-cel-therapie te combineren met behandeling met checkpointremmers,
- ... manieren om T-cellen zo om te bouwen dat ze niet alleen specifieke kankercellen herkennen, maar ook geen remsysteem hebben.
- nieuwe versies van Thalidomide (Softenon) kunnen het vermogen van het immuunsysteem versterken om kankercellen aan te vallen. Een product dat hier uit voortkwam was Revlimid. Eén van de effecten is dat het de drempel verlaagt om de NK-cellen in de aan-stand te zetten om kankercellen aan te vallen.

Begrippen

Aangeboren immuniteit

De eerste verdedigings-mechanismen – in huid, slijmvliezen, darmen, longen – die onmiddellijk in actie komen bij bijvoorbeeld een snee of een wond. Wellicht betreft het hier een fylogenetisch ouder deel van het immuunsysteem.

De immuuncellen die deel uitmaken van dit subsysteem hebben receptoren met vaste vormen, die zich kunnen koppelen aan moleculaire patronen die zich op microben of geïnfecteerde cellen bevinden. Janeway noemde de receptoren van deze immuuncellen 'patroonherkennings-receptoren'. Vaak echter volstaat deze eerste verdedigingsreactie van het lichaam slechts om een infectie enkele dagen te onderdrukken. De reden hiertoe is dat microben de effecten van de aangeboren immuunreactie vaak weten teniet te doen.

Wanneer dit aangeboren immuniteitsstelsel de infectie niet aankan, komt de 'adaptieve afweer' enkele dagen na de infectie in actie, en wordt de immuniteitsreactie naar een hoger plan getild, precies afgestemd op de ziektekiemen die het lichaam zijn binnengedrongen.

Adaptieve immuniteit

- De dendritische cel begint te rijpen, en wordt getriggerd om interferon aan te maken. Zogenaamde co-stimulatorische eiwitten - brokstukken van een antigeen (microbe of geïnfecteerde cel) - worden naar het oppervlak van de cel geschoten. Deze werken vanaf dan als een signaal dat deze cel met een ziektekiem in contact is geweest.

Koorts versterkt de activering van het immuunsysteem.

- de 'dendritische cellen' verhuizen naar milt en lymfeklieren, waar ze genoemde fragmenten van de vernietigde microben of geïnfecteerde cellen (co-stimulatorische eiwitten) aan de T- en B-cellen (naïeve cellen) aanbieden. Deze aangeboden eiwitten passen als sleutel in slot op de receptoreiwitten van de T-cellen. Op deze manier wordt hun potentieel ontgrendeld. De T-cellen waarvan de receptoren matchen met deze fragmenten gaan zich bijzonder snel reproducen, en heel krachtig actief worden. Hetzelfde geldt voor de B-cellen: het antilichaam van zulke B-cel – de receptor - heeft eveneens een uniek gevormd uiteinde, dat zich kan hechten aan het doelmolecuul, het antigeen dus. Door de immense hoeveelheid B-cellen – zo'n 10 miljard in een lichaam – heeft iedereen het vermogen om eveneens zo'n 10 miljard verschillende antilichamen te maken. Eens zulke B-cel via de dendritische cellen 'geïnformeerd wordt' dat er iets in het lichaam aanwezig is waarop zijn antilichaam kan inhaken, gaat zij zich snel vermenigvuldigen, waardoor ook het antilichaam op grote schaal wordt gereproduceerd.

Dit noemen we 'rijping'.

- De nu 'rijpe' T-cellen, killer-T-cellen genoemd, vertrekken naar de plek waar de bedreiging bestaat, om hun belangrijke rol te spelen in de 'adaptieve afweer'.

- Treft de T-cel niet zo'n genoemd co-stimulatorisch eiwit op de oppervlakte van de dendritische cel, dan 'weet' de T-cel dat hij reageert op iets wat niet van een ziektekiem komt (bijvoorbeeld voedsel, of nieuwe eiwitten die aangemaakt worden tijdens een zwangerschap of in de puberteit). In dit geval wordt de T-cel een 'tolerante cel', w.w.z. dat deze T-cel, ook later, niet meer in staat is om een immuunreactie te triggeren.

- Allison vond een tweede receptoreiwit op het oppervlak van de T-cellen dat heel erg leek op het eiwit dat door de co-stimulatorische eiwitten ontgrendeld wordt: dat werd CTLA-4 genoemd. Dit bleek echter geen stimulerend, wel een stopsignaal, te geven, en bleek gericht te zijn op het globale afweersysteem. Hetzelfde bleek, wat plaatselijke immuniteitsreacties betreft, op te gaan voor het eiwit dat de naam PD-1 kreeg.

Eens zij waren ingeschakeld geweest in een immuunreactie, bleek bij diverse afweercellen, o.a. T-cellen, het PD-1 receptoreiwit aanwezig op de buitenwand. Deze receptor bindt aan eiwitten op de wand van andere cellen die zijn blootgesteld aan cytokines die als gevolg van de afweerreactie zijn vrijgekomen. Eens de PD-1-receptor van de afweercel is geactiveerd, komt er een uit-signaal, en stopt de afweercel met zijn afweerreactie. Op die manier zorgt PD-1 ervoor dat een afweerreactie niet al te

heftig wordt of niet al te lang doorgaat. (Recenter zijn er meer dan twintig andere remreceptoren ontdekt)

Antilichamen

Oplosbare eiwitmoleculen die worden uitgescheiden door witte bloedcellen, bekend als B-cellen, en die op het oppervlak van iedere B-cel vastzitten. Het zijn receptoren die zich, mits ze de passende vorm hebben, aan moleculen van microben of geïnfecteerde cellen (antigeen) kunnen hechten die het lichaam nog niet kent, om ze te vernietigen, of om ze te markeren voor vernietiging. Wanneer dit daadwerkelijk gebeurt, zet de receptormolecule de immuuncel op 'aan'. Deze doodt onmiddellijk de microbe of de geïnfecteerde cel, of gaat de hulp van andere immuun-cellen inschakelen.

Elk antilichaam heeft een uniek gevormd uiteinde, dat zich kan hechten aan het doelmolecuul. Door de immense hoeveelheid B-cellen – zo'n 10 miljard in een lichaam – heeft iedereen het vermogen om eveneens zo'n 10 miljard verschillende antilichamen te maken.

Auto-immuniteitsziekte

Normaal worden T-cellen die lichaamseigen weefsel kunnen aanvallen onmiddellijk na hun vorming in het ruggemerg vernietigd. Zo maakt het immuunsysteem onderscheid tussen wat lichaamseigen en wat niet lichaamseigen is, tussen gezonde cellen en schadelijke ziektekiemen dus.

Bij auto-immuniteitsaandoeningen echter zien we een verzwakking van precies het vermogen van het immuunitessysteem om onderscheid te maken tussen wat lichaamseigen en wat niet-lichaamseigen is, én een immuunreactie die daadwerkelijk ontspoord.

- Bij reumatoïde artritis bijvoorbeeld worden de symptomen – pijn, stijfheid, soms invaliditeit – veroorzaakt door geleidelijk ontstane opstapelingen van immuuncellen in de gewrichten, met de afbraak van kraakbeen en bot tot gevolg.

- Diabetes type 1 wordt veroorzaakt door immuuncellen die de insuline-producerende cellen in de alvleesklier aanvallen.

- Immuuncellen kunnen ook het schildklierweefsel aan te vallen, wat een gebrekkige productie veroorzaakt van het schildklierhormoon, dat de stofwisseling reguleert.

- Een ander symptoom is buikpijn en diarree, als gevolg van een afweerreactie tegen gluten.

Het was Feldmann die zich de vraag stelde of afweercellen elkaar in zodanige mate zouden kunnen activeren via de cytokines die ze uitscheiden – interferon is één van die cytokines - dat er een soort vicieuze cirkel ontstaat die het afweersysteem overstimuleert en het lichaam schade toebrengt?

Cytokines

Een overkoepelende naam voor meer dan honderd verschillende eiwitten, die allen tot doel de communicatie tussen cellen en weefsels, en de coördinatie van het immuunstelsel, hebben. Zij worden ook vaak 'interleukines' genoemd, omdat zij hun werk doen tussen leukocyten of witte bloedcellen.

Afweercellen baden namelijk in de cytokines, waarvan sommige het systeem aanzetten, andere zetten het uit, en veel andere stellen de activiteit een tandje hoger of lager af. Hun functie is het afstemmen van de afweerreactie op het probleem, en het verbinden van het afweersysteem met andere lichaamssystemen.

Cortisol

Stress zorgt ervoor dat de bijnieren hormonen afscheiden. Van deze hormonen is vooral cortisol belangrijk voor het immuunsysteem.

Cortisol bereidt het lichaam voor op stress-situaties, doordat het helpt een vecht-/vluchtreactie op gang te brengen. Tevens verhoogt het de bloedsuikerspiegel, en het verwijdt de bloedvaten, als voorbereiding op onmiddellijke actie.

Bovendien remt cortisol de werking van het immuunsysteem af.

Dendritische, of antigeen-presenterende, cel

Stervormige immuuncel in huid, slijmvliezen, longen, darmen (de lichaamsdelen dus die het meest in contact komen met de buitenwereld). Zij zijn sowieso bijzonder goed in staat is tot fagocytose, om

een immuunreactie in gang te zetten dus.

In hun basistoestand, waarin we ze 'onrijp' noemen, kunnen ze slechts een in verhouding minder krachtige afweerreactie op gang brengen. Komen ze echter in contact met microben of geïnfecteerde cellen, dan kunnen zij zich met hun - heel uiteenlopende - patroonherkenningsreceptoren hechten aan iets wat deel uitmaakt van zulke ziektekiem. De dendritische cel zelf, evenals cellen in de omgeving, gaan dan over naar een verdedigingsmodus.

De functies van de dendritische cellen zijn...

- het tot stand brengen van verbinding tussen aangeboren en adaptieve afweer
- het ontketenen van een gerichtere afweer tegen de specifieke ziektekiem die het lichaam is binnengedrongen (adaptieve afweer).

Fagocyten

Lett.: cellen die cellen opeten. Degenen die hier het best in slagen, worden macrofagen genoemd.

Hormonen

De chemische boodschappers die zich via de bloedbaan van cel naar cel spoeden en de activiteiten en groei van verschillende onderdelen van het lichaam coördineren.

Hygiëne en immuniteit

Mogelijk is door de moderne hygiëne, en doordat we hierdoor minder geconfronteerd worden met ziektekiemen, de darmpopulatie minder divers geworden, en het aantal regulatoire T-cellen afgenomen. Mogelijk zorgt dit voor de toename van auto-immuniteitsziekten en allergieën (Strachan's hygiënehypothese).

Immuniteitscellen (witte bloedlichamen) van het adaptieve immuniteitssysteem

T-cellen en B-cellen, met T-cel- en B-cel-receptoren (anti-lichamen) op de oppervlakte. Eens zulke cel via de dendritische cellen 'geïnformeerd wordt' dat er iets in het lichaam aanwezig is waarop zijn antilichaam kan inhaken, gaat zij zich erg snel vermenigvuldigen, waardoor ook het antilichaam op grote schaal wordt gereproduceerd (adaptieve afweer).

Immuuntherapie met checkpointremmers

Allison kwam op het idee dat immuuncellen, door het stoppen van het uitschakelsignaal, mogelijk in staat zouden zijn om kankercellen effectiever en langduriger aan te vallen. Op die manier wilde hij de immuunreactie de losse teugels geven. Hij wilde een manier vinden om het receptoreiwit te blokkeren dat doorgaans de rem zet op de activiteit van een immuuncel.

Kanker en immuniteit

Het immuunsysteem helpt het lichaam niet enkel in zijn verweer tegen ziektekiemen, maar helpt ook de integriteit van onze eigen lichaamscellen bewaren, door ze te screenen op schadelijke genetische mutaties die kunnen optreden als de cellen zich delen. Natural killer-cellen bijvoorbeeld kunnen bepaalde eiwitmoleculen herkennen die normaliter niet op gezonde cellen worden gevonden, maar die kankercellen soms op hun oppervlak hebben. Dat zijn zogenaamde 'stress-eiwitten'.

Ouderdom en immuniteit

- Het immuunsysteem gaat minder goed functioneren: sommige cellen blijven met het verouderen gestaag geproduceerd worden, andere niet, maar globaal gezien neemt het aantal afweercellen af. Vermoedelijk is de reden dat de beenmergstamcellen hun regenererend vermogen verliezen, waarschijnlijk vanwege de toenemende schade aan hun DNA.
- Daarbij komt dat immuuncellen van ouderen slechter ziektesignalen detecteren en minder efficiënt reageren op de eiwitmoleculen die ze naar de wonde of de plaats van infectie leiden, en daardoor minder precies de plek vinden waar ze nodig zijn.

- Ook worden bij ouderen vaak veel tekenen gevonden van een actieve immuunrespons zonder dat er sprake is van een ontsteking. Dit wordt ook 'ouderdomsontsteking' genoemd: de reden kan de aanwezigheid van beschadigde cellen zijn, maar het resultaat is dat het immuunsysteem minder efficiënt onderscheid maakt tussen ziektekiemen enerzijds en lichaamseigen cellen en weefsels anderzijds.
- Meer afweercellen die eerder opgetreden infecties bestrijden zijn aanwezig, maar aan de andere kant worden vooral ziektekiemen die het systeem nog nooit is tegengekomen moeilijker gedetecteerd.
- Eveneens een factor is dat de thymus of zwezerik, waar T-cellen zich ontwikkelen, minder goed functioneert. Vanaf de puberteit begint het vermogen van de thymus om nieuwe T-cellen kritisch te onderzoeken – riskeren die lichaamseigen cellen aan te vallen? – af te nemen.
- De telomeren, uiteinden van de chromosomen, worden korter.
- Lichaamsbeweging en stress zijn wellicht beïnvloedende factoren.

Regulatoire T-cellen, of T-suppressorcellen

De betugeling van het immuunsysteem is net zo belangrijk voor de gezondheid als het aanzetten ervan. Het immuunsysteem kan namelijk op hol slaan, wat grotere schade kan berokkenen. Op een bepaald moment komt het immuniteitssysteem weer tot rust komt, al blijven een deel van de geactiveerde immuuncellen wel lange tijd in het lichaam aanwezig, als een soort geheugen voor de antigenen die voor de activatie zorgden.

Die rem- of stopfunctie wordt waargenomen door 'regulatoire T-cellen'. Zij scheiden cytokines uit die de immunreactie ter plaatse afremmen, en ze kunnen een andere immuuncel 'uitschakelen' door ze aan te raken.

Het Fox-p-3-gen blijkt een gewone T-cel te kunnen veranderen in een regulatoire T-cel, waarmee het de functie omschakelt van het versterken naar het afremmen van een immunreactie.

Stress en immuniteit

Langdurige stress kan het immuunsysteem gaandeweg verzwakken. Gevolgen kunnen zijn: zieker worden, het weer opflakkeren van een virusinfectie (bijvoorbeeld bij herpes), een minder goede reactie op vaccinaties, minder snelle genezing van verwondingen, een grotere kans op het ontwikkelen van aids vanuit een hiv-infectie (waar ook de aanwezige sociale ondersteuning een belangrijke rol in speelt).

Ontspanning daarentegen lijkt het afweersysteem te versterken.

- Lachen, dan wel samen lachen.
- Meer concreet zijn de effecten van Tai Chi nader bestudeerd. Algemeen gesproken blijft dit omstreden – kwalitatiever onderzoek is nodig - maar bij oudere artritispatiënten gaf dit soort oefening wel duidelijk een verbetering op vlak van pijnklachten en mobiliteit.
- Mindfulness helpt om te gaan met depressie en angstgevoelens. Het compenseert het maatschappelijke verschijnsel van de voortdurende afleiding. Een derde effect is dat het de cortisolspiegel kan verlagen, en daarmee de immuniteit versterkt (verschillende studies komen echter niet tot gelijklopende conclusies).
- De uiteinden van de chromosomen (de telomeren) worden met het vorderen van de leeftijd korter. Telomerase, het herstel van deze telomeren, lijkt positief beïnvloed te worden door vermindering van stress.

Toll-gen (nu: TLR4)

Dit gen kan andere genen activeren, en het codeert voor patroonherkenningsreceptoren, eiwitmoleculen die zich kunnen binden aan moleculaire patronen die zich op microben of geïnfecteerde cellen bevinden.

Vaccinatie

Opzettelijke infectie om bescherming op te wekken. Men stelt het lichaam bloot aan een dode of onschadelijke versie van een micro-organisme, met als gevolg een (doorgaans) niet schadelijke immuunreactie. Vervolgens blijven de afweercellen erg lang in het lichaam aanwezig, lang nadat de ziektekiem is uitgeroeid, wat werkt als een soort geheugen voor dat bestreden micro-organisme.