

# Immunologie

*Prof. dr. F.G.M. Kroese en dr. ir. G.T. Rijkers*

- 2.1 Inleiding – 10**
- 2.2 Barrières en het aangeboren immuunsysteem – 10**
- 2.3 Ontstekingsreactie – 12**
- 2.4 Het verworven immuunsysteem – 13**
- 2.5 De respons van B-lymfocyten: antistofvorming – 15**
- 2.6 De respons van T-lymfocyten: cytokineproductie en cytotoxiciteit – 16**
  - 2.6.1 HLA-moleculen – 16
  - 2.6.2 De respons van T-lymfocyten – 17
- 2.7 Perifere lymfoïde organen en de immuunrespons – 18**
- 2.8 Immuundeficiënties, auto-immuunziekten en allergieën – 19**
- Literatuur – 20**

## 2.1 Inleiding

---

Van de bloedcellen vormen de leukocyten (witte bloedcellen) in het bloed een minderheid. Hun aantal is beduidend (ruwweg duizend keer) kleiner dan het aantal erythrocyten. Leukocyten spelen echter een essentiële rol in het immuunsysteem (afweersysteem), dat tot belangrijkste taak heeft micro-organismen, zoals virussen, bacteriën, schimmels, parasieten, te bestrijden. Micro-organismen worden zo goed mogelijk buiten het lichaam gehouden, maar soms dringen ze toch het lichaam binnen. Er is dan sprake van een infectie. Deze vormt een potentiële bedreiging voor het lichaam, omdat micro-organismen veel schade kunnen veroorzaken. Het immuunsysteem is er verantwoordelijk voor dat de micro-organismen effectief aangevallen en opgeruimd worden.

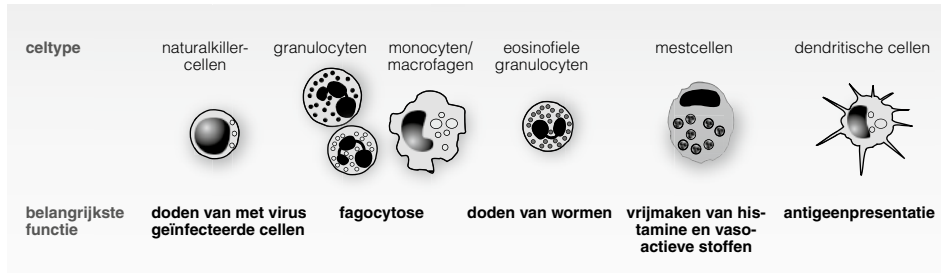
Het lichaamsvreemde materiaal waar het immuunsysteem op reageert, wordt ook wel antigeen genoemd. De leukocyten in het bloed vormen slechts een klein deel van alle cellen van het immuunsysteem. De meeste cellen van het immuunsysteem bevinden zich in gespecialiseerde organen (lymfoïde organen) van het immuunsysteem, zoals lymfeklieren, milt, tonsillen, en verder in alle andere weefsels. De leukocyten in het bloed circuleren (tijdelijk) door het lichaam op weg naar perifere lymfoïde organen of naar een infectiehaard om die te bestrijden. Hoe belangrijk leukocyten in het bloed zijn om deze taak uit te oefenen, blijkt wel uit het feit dat bij een ernstig tekort aan leukocyten in het bloed (bijvoorbeeld ten gevolge van chemotherapie of door een erfelijke ziekte) dit gepaard gaat met een sterk verhoogd infectierisico. Andersom kan een toegenomen aantal leukocyten in het bloed duiden op de aanwezigheid van een infectie.

Er worden verschillende typen en subtypen leukocyten onderscheiden in het bloed, allemaal met hun eigen uiterlijke kenmerken en met hun eigen karakteristieke functie binnen het immuunsysteem. Tot de belangrijkste typen leukocyten in het bloed worden gerekend de granulocyten (neutrofiële granulocyten, eosinofiele granulocyten, basofiele granulocyten), de lymfocyten (de T-lymfocyten en de B-lymfocyten) en de monocyt. Zoals we gezien hebben in ► Tabel 1.1 maken onder normale omstandigheden de neutrofiële granulocyten het grootste deel uit van de leukocyten, direct gevolgd door de lymfocyten. In dit hoofdstuk bespreken we de werking van het immuunsysteem en leggen uit hoe de verschillende typen en subtypen leukocyten elk op hun eigen wijze betrokken zijn bij de bestrijding van infecties.

## 2.2 Barrières en het aangeboren immuunsysteem

---

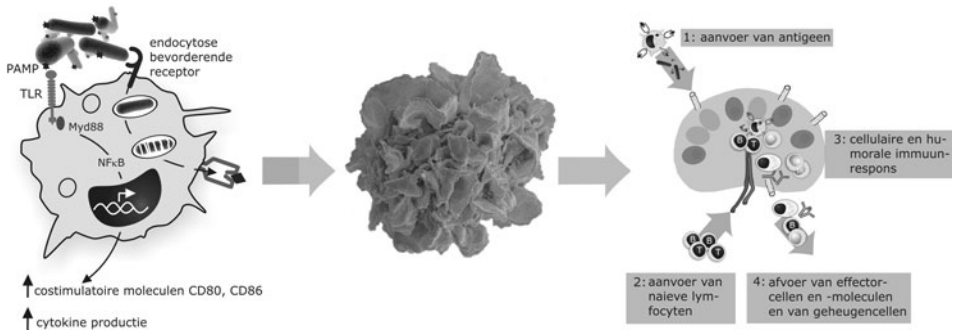
Het menselijk lichaam wordt effectief tegen micro-organismen beschermd door de bekleding van het lichaam aan buiten- en binnenzijde, die bekleding wordt gevormd door een laag epitheelcellen: huid en slijmvliezen. Deze fysieke barrières worden ondersteund door verschillende biochemische componenten (maagzuur, enzymen, gespecialiseerde antimicrobiële eiwitten, enz.), die het micro-organismen moeilijk maken om te overleven of te groeien. Lukt het micro-organismen toch om door deze barrières heen te breken, dan komt direct het aangeboren immuunsysteem in actie, enige dagen later gevolgd door het verworven immuunsysteem. Deze twee onderdelen van het immuunsysteem verschillen op veel onderdelen van elkaar, maar benadrukt moet worden dat ze intensief samenwerken om effectief een infectie te bestrijden. Belangrijke verschillen tussen beide systemen zijn niet alleen de snelheid waarmee gereageerd wordt, maar ook de celtypen die deel uitmaken van beide systemen, de wijze waarop micro-organismen herkend kunnen worden en de wijze waarop micro-organismen onschadelijk gemaakt worden.



■ **Figuur 2.1** Belangrijkste cellen van het aangeboren immuunsysteem.

Het aangeboren immuunsysteem ligt altijd klaar om direct op een infecterend micro-organisme te reageren (■ **Figuur 2.1**). De belangrijkste manier waarop de cellen van aangeboren immuniteit de micro-organismen onschadelijk maken, is door deze micro-organismen in de cel op te nemen en ze vervolgens te doden. Dit proces wordt fagocytose genoemd. Cellen die kunnen fagocyteren behoren allemaal tot het aangeboren immuunsysteem. Dit zijn de macrofagen, monocyten en de neutrofiële granulocyten. De macrofagen (macrofaag betekent ‘veelvraat’) zijn cellen die altijd in alle weefsels liggen en naast fagocytose ook nog een aantal andere taken hebben. Deze macrofagen worden gevormd vanuit voorlopercellen die in het bloed aanwezig zijn: de monocyten. De neutrofiële granulocyten zijn onder normale omstandigheden alleen in het bloed aanwezig, maar kunnen in het geval van een infectie uit de bloedvaten treden, om ter plaatse in het weefsel de infectie op te ruimen: de acute ontstekingsreactie. Neutrofiële granulocyten kunnen, indien noodzakelijk, snel en in grote aantallen vanuit voorlopercellen in het beenmerg worden aangemaakt. Een verhoogd aantal granulocyten in het bloed (granulocytose) is dan ook een indicatie dat er mogelijk een infectie gaande is. Fagocytose is dus een belangrijke manier waarop micro-organismen opgeruimd en onschadelijk gemaakt worden. Herkenning van micro-organismen door cellen van het aangeboren immuunsysteem is mogelijk door de aanwezigheid van bepaalde karakteristieke moleculaire patronen op micro-organismen. Deze kunnen binden aan patroonherkenningsreceptoren op de fagocyterende cellen. Het fagocytoseproces verloopt echter vele malen effectiever als eerst aan het micro-organisme bepaalde eiwitten binden, die vervolgens door andere receptoren op de fagocyt herkend worden. Deze eiwitten betreffen factoren van het complementsysteem en antilichamen (zie ► par. 2.3 en ► par. 2.4). Dit fenomeen van verbeterde fagocytose wordt opsonisatie genoemd.

Naast fagocyterende cellen behoren ook een aantal andere celtypen, zoals de natural-killercellen (NK-cellen) en dendritische cellen tot het aangeboren immuunsysteem. NK-cellen lijken sterk op een bepaalde subcategorie T-lymfocyten, met als belangrijk verschil dat ze niet beschikken over specifieke receptoren waarmee ze lichaamsvreemd materiaal (zoals micro-organismen) kunnen herkennen. Deze NK-cellen zijn onder meer in staat om lichaamscellen die besmet zijn met een virus rechtstreeks te doden. Ook kunnen ze macrofagen die gefagocyteerd hebben, verder activeren om de opgenomen micro-organismen af te breken. NK-cellen doen dit door bepaalde signaleringsmoleculen van het immuunsysteem, in dit geval interferon, uit te scheiden. Interferon versterkt de macrofaag. Dendritische cellen spelen een cruciale rol bij het presenteren van antigeen aan cellen van het verworven immuunsysteem (■ **Figuur 2.2**).



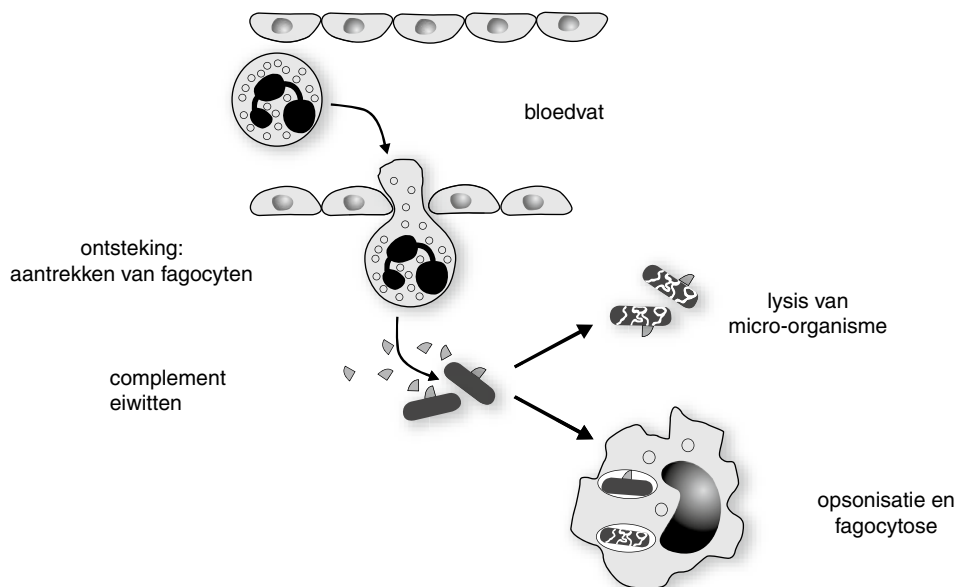
■ **Figuur 2.2** Dendritische cellen vormen de schakel tussen aangeboren en verworven immuniteit. Pathogeen-geassocieerde moleculaire patronen (PAMP) op micro-organismen binden aan receptoren (toll-like-receptoren, TLR) op dendritische cellen. Deze interactie zorgt mede voor de activatie van deze dendritische cellen. Na opname van het micro-organisme via een endocytosebevorderende receptor (een IgG-Fc-receptor of een complementreceptor) wordt het micro-organisme intracellulair afgebroken en peptiden van het micro-organisme worden in HLA-moleculen tot expressie gebracht op het oppervlak van de cel. De geactiveerde dendritische cel verandert van morfologie omdat de vele uitlopers van de cel samensmelten waardoor de cel een gesluierd uiterlijk verkrijgt (middenpanel). De dendritische cel migreert naar de drainerende lymfeklier (rechterpanel) waar hij het antigeen aanvoert (1). Via het bloed worden naieve B- en T-lymfocyten (dat zijn lymfocyten die nog niet eerder contact met antigeen hebben gehad) aangevoerd (2). De histologische organisatie van de lymfeklier is zodanig dat immunresponsen effectief kunnen worden uitgevoerd (3) en de gevormde effectormoleculen (antistoffen), effectorlymfocyten en geheugenlymfocyten worden afgevoerd en afgegeven aan de circulatie.

Het complementsysteem is een onderdeel van het aangeboren immuunsysteem en omvat een groot aantal factoren die in serum en weefsels voorkomen. Na activatie van deze eiwitten, door onder andere micro-organismen, kunnen complementfactoren elkaar verder activeren en kunnen ze na binding aan de micro-organismen fagocytose bevorderen (opsoniseren), micro-organismen direct doodmaken door ze lek te maken (complementlysis) of de ontstekingsreactie stimuleren (door bijvoorbeeld granulocyten aan te trekken; ■ **Figuur 2.3**).

## 2.3 Ontstekingsreactie

Cellen van het aangeboren immuunsysteem zijn dus in staat om micro-organismen te bestrijden. Dat is echter niet de enige taak van dit onderdeel van het immuunsysteem. Een tweede belangrijke taak is dat de directe omgeving van de infectie geïnformeerd wordt dat er een potentieel gevaar dreigt. Door de interactie van moleculaire patronen op micro-organismen met receptoren hiervoor, op cellen van het aangeboren immuunsysteem (met name op het oppervlak van macrofagen) gaan deze cellen ook cytokinen uitscheiden. Deze cytokinen hebben onder andere effecten op de bekleding van de bloedvaatwanden, met als gevolg dat de vaatwanden meer doorlaatbaar worden, en cellen van het afweersysteem ter plaatse de bloedbaan verlaten en het weefsel infiltreren. In eerste instantie zijn dat neutrofiële granulocyten. Er is dan sprake van een acute ontstekingsreactie.

In een latere fase van de immuunrespons zullen er ook meer lymfocyten deel uit gaan maken van het ontstekingsinfiltraat. De cytokinen die deze ontstekingsreactie in gang zetten, worden wel de pro-inflammatoire cytokinen genoemd. Voorbeelden hiervan zijn de cytokinen tumornecrosefactor alfa (TNF- $\alpha$ ), interleukine (IL-)1 en IL-6. Deze pro-inflammatoire cyto-



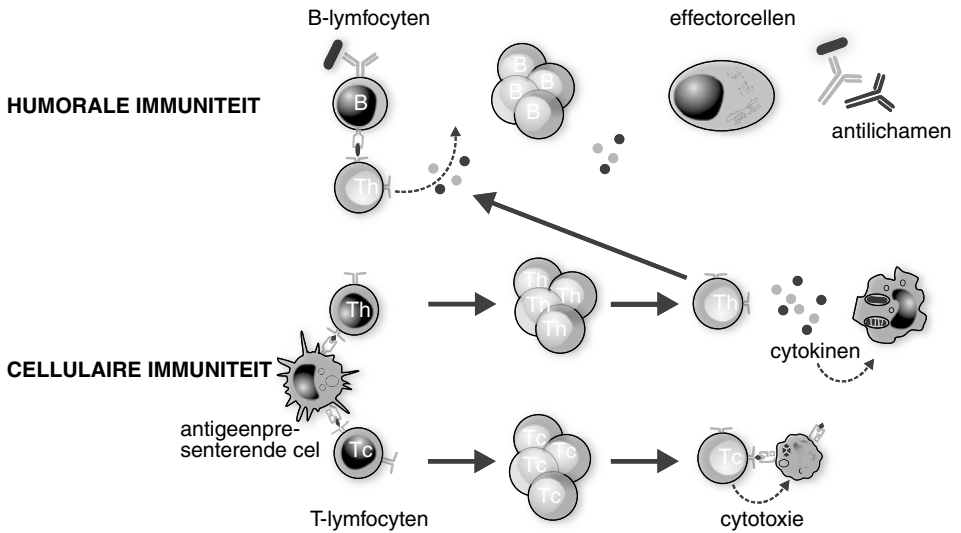
■ **Figuur 2.3** De belangrijkste functies van het complementsysteem.

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

kinen hebben ook effecten op dendritische cellen. Dit zijn cellen met uitlopers (dendrieten) die eveneens behoren tot het aangeboren immuunsysteem. Ze komen in alle weefsels voor en zijn in kleine aantallen ook in het bloed aanwezig. Dendritische cellen vormen een belangrijke schakel met het verworven immuunsysteem, omdat ze als taak hebben lichaamsvreemd materiaal aan te bieden (te presenteren) aan de T-lymfocyten. Nadat de dendritische cellen micro-organismen hebben opgenomen, worden ze door de pro-inflammatoire cytokinen geactiveerd en verlaten ze daardoor de plaats van de infectie. Ondertussen bewerken en presenteren ze onderdelen van de opgenomen micro-organismen aan de T-lymfocyten in de lymfoïde organen.

## 2.4 Het verworven immuunsysteem

Verworven immuniteit komt, na een infectie, relatief traag op gang. Zo duurt het bij een pneumonie wel vijf tot tien dagen voordat specifieke antilichamen tegen de ziekteverwekker (meestal een pneumokok) aangetoond kunnen worden in het bloed. Dit komt omdat cellen die tot de verworven afweer behoren, geactiveerd moeten worden en vervolgens moeten prolifereren (delen) en differentiëren (uitrijpen) tot effectorcellen. De cellen die tot het verworven immuunsysteem behoren, zijn de lymfocyten. In tegenstelling tot cellen van aangeboren afweer, die slechts uiterst globaal moleculaire patronen kunnen herkennen, kunnen lymfocyten op uiterst specifieke wijze hele kleine onderdelen van micro-organismen (antigenen) herkennen en hierop reageren. Elke lymfocyt herkent bovendien iets anders. Van elke lymfocyt die in het

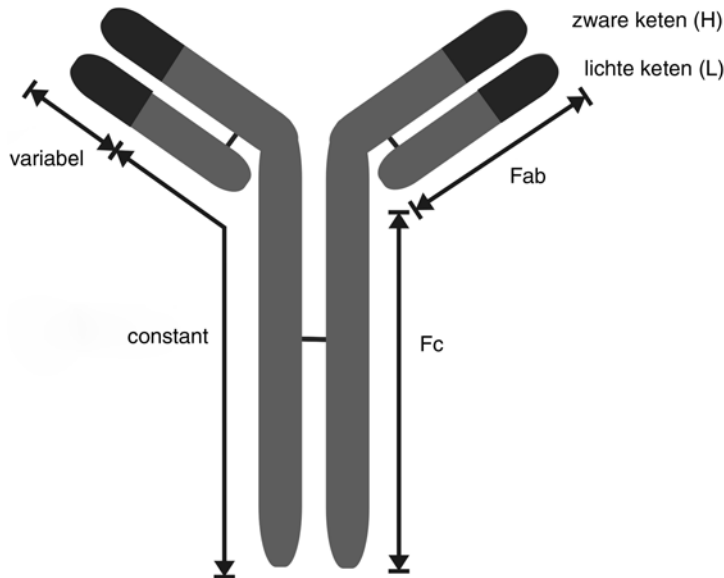


■ **Figuur 2.4** Humorale en cellulaire immuunrespons.

Een humorale immuunrespons start met binding van antigeen aan een specifieke B-lymfocyt. Deze cel gaat zich vervolgens delen en differentieert uiteindelijk tot een antistofproducerende plasmacel. De uitgescheiden antistoffen zorgen voor het onschadelijk maken van het micro-organisme. Een cellulaire immuunrespons start met de specifieke, maar indirecte, herkenning van antigeen door een CD4-positieve helper-T-lymfocyt (Th) of door een CD8-positieve cytotoxische T-lymfocyt (Tc). Dit antigeen bevindt zich in de vorm van peptiden in HLA-moleculen op dendritische cellen. De T-lymfocyten delen zich en differentiëren tot effector-helper-T-lymfocyten of tot effector-cytotoxische T-lymfocyten. De effector-helper-T-lymfocyten produceren cytokinen. Cytokinen reguleren en versterken een groot aantal immunologische processen, waaronder de fagocytose- en killing-capaciteit van macrofagen. Effector-helper-T-lymfocyten en cytokinen versterken ook de activatie en differentiatie van B-lymfocyten. Effector-cytotoxische T-lymfocyten herkennen viruseiwitten in het HLA van geïnfecteerde cellen, waarna de geïnfecteerde cel wordt gedood. Niet alle cellen die participeren in een humorale of cellulaire immuunrespons differentiëren tot een effectorcel. Een gedeelte van de cellen differentieert tot een geheugencel en zo worden er zowel geheugen-B-lymfocyten als geheugen-T-lymfocyten (zowel helper-T-lymfocyten als cytotoxische T-lymfocyten) gevormd (niet in de figuur aangegeven).

lichaam aanwezig is, herkennen dus maar heel weinig (ruwweg één op de 1000 tot één op de 10.000) een bepaald antigeen. Deze specificiteit is mogelijk omdat op het oppervlak van lymfocyten speciale receptoren aanwezig zijn, waaraan antigenen kunnen binden. Deze receptoren worden wel antigeenreceptoren genoemd.

Op basis van de antigeenreceptoren worden twee categorieën lymfocyten onderscheiden: B-lymfocyten en T-lymfocyten, die elk op hun eigen wijze een bijdrage leveren aan verworven immuniteit. De antigeenreceptor van de B-lymfocyten is het membraangebonden immuunglobuline (ook wel antilichaam of antistof genoemd); de antigeenreceptor van de T-lymfocyten is de T-celreceptor. Elke B- en T-lymfocyt heeft zijn eigen kenmerkende antigeenreceptor, die slechts één bepaald antigeen kan herkennen. Omdat maar weinig B- en T-lymfocyten een bepaald antigeen herkennen, zullen bij de respons van de verworven afweer de lymfocyten eerst prolifereren om voldoende cellen van een bepaalde specificiteit te krijgen. Er is sprake van de uitgroei van een bepaalde cel: klonale expansie. Deze klonale expansie kost veel tijd (ongeveer een halve dag per celdeling), en daarom duurt het relatief lang voordat er voldoende cellen van een bepaalde specificiteit zijn (■ **Figuur 2.4**).



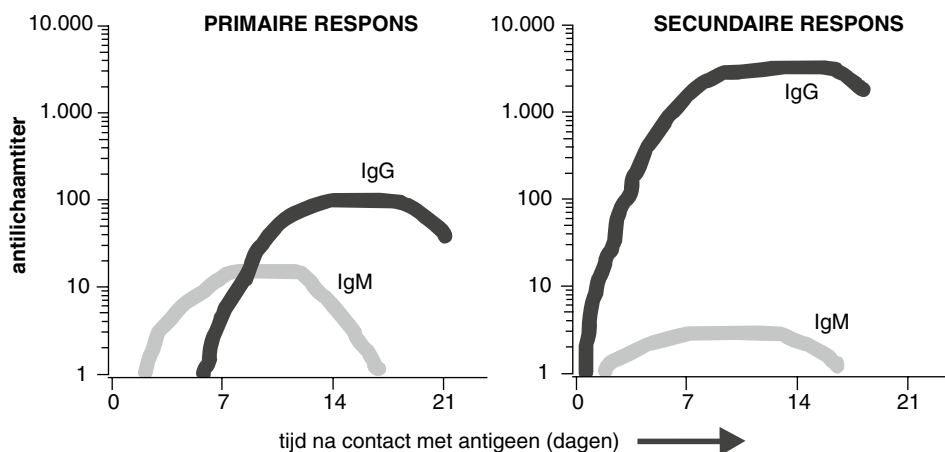
■ **Figuur 2.5** Opbouw van een antistofmolecuul (immuunglobuline).

Een antistofmolecuul is opgebouwd uit vier eiwitketens: twee identieke lichte ketens en twee identieke zware ketens. De zware en de lichte ketens bestaan uit een deel dat uiterst variabel is tussen antistofmoleculen en een deel dat weinig variatie kent, het zogeheten constante deel. Er bestaan maar twee verschillende constante delen voor de lichte keten:  $\kappa$  of  $\lambda$ . Voor de zware keten zijn er vijf verschillende typen:  $\alpha$ ,  $\mu$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ . Deze typen bepalen of een antistof behoort tot de IgM-, IgD-, IgG-, IgA- of IgE-klasse. Een bepaald antigeen bindt aan het variabele deel van zowel de lichte keten als de zware keten. De functionele eigenschappen van de antistoffen worden vooral bepaald door het constante deel van de zware keten. Enzymatische splitsing van het antistofmolecuul resulteert in een Fab-deel waar de antigenen aan kunnen binden en een Fc-deel waarin de functionele eigenschappen van het antistof aanwezig zijn.

## 2.5 De respons van B-lymfocyten: antistofvorming

Een B-lymfocyt herkent een antigeen (onderdeel van een micro-organisme) doordat hij kan binden aan het membraangebonden immuunglobuline (afgekort tot Ig), ook antistof of anti-lichaam genoemd. Een immuunglobulinemolecuul is opgebouwd uit twee identieke lichte en twee identieke zware eiwitketens (■ **Figuur 2.5**). De lichte en zware keten bestaan elk uit een variabel gedeelte en een min of meer constant gedeelte. Het variabele deel van het eiwit bindt aan antigeen en het constante deel zorgt voor de verankering in de celmembraan van de B-lymfocyt. Het constante deel is tevens verantwoordelijk voor de effectorfuncties van de antistoffen wanneer ze uitgescheiden worden door de plasmacellen. Er bestaan verschillende klassen (ook wel isotypen genoemd) van zware ketens die antistoffen opleveren met verschillende functies: IgM, IgD, IgG, IgA en IgE.

Door binding van antigeen aan het variabele deel van zowel de lichte als de zware keten wordt de B-lymfocyt geactiveerd. Als deze B-lymfocyt bovendien extra signalen krijgt van T-lymfocyten (zie ► par. 2.6) gaat deze prolifereren (de hierboven genoemde klonale expansie) en uiteindelijk uitrijpen tot plasmacellen. Deze plasmacellen produceren in grote hoeveelheid antistoffen, die uitgescheiden worden en in het bloed terechtkomen. De uitgescheiden antistoffen



■ **Figuur 2.6** Primaire en secundaire antistofrespons.

Verloop van de antistoftiter in het bloed tijdens een primaire en secundaire humorale immuunrespons. Bij een primaire respons worden naïeve B-lymfocyten geactiveerd van waaruit in eerste instantie IgM-antistoffen gevormd worden. Tijdens de respons schakelen de B-lymfocyten over naar IgG-productie; dit wordt isotypeswitch genoemd. De respons speelt zich vooral af in perifere lymfoïde organen. Bij een tweede contact met hetzelfde antigeen worden geswitchte geheugen-B-lymfocyten geactiveerd die sneller een grotere hoeveelheid IgG-antistoffen produceren. Deze respons speelt zich voor een belangrijk deel af in het beenmerg.

hebben dezelfde specificiteit als de membraangebonden antistoffen. Het zijn de uitgescheiden antistoffen die daarna kunnen binden aan het antigeen (veelal een micro-organisme), en wat er daarna voor zorgt dat dit micro-organisme uitgeschakeld wordt. Een deel van de B-lymfocyten die door het antigeen worden geactiveerd, zal niet direct plasmacel worden, maar uitrijpen tot zogeheten geheugencellen. Deze geheugencellen hebben een uiterst lange levensduur en zorgen ervoor dat bij een hernieuwd contact met hetzelfde micro-organisme er door de plasmacellen zeer snel (en zelfs beter passende) antistoffen uitgescheiden worden (■ **Figuur 2.6**). Het verworven immuunsysteem beschikt over immunologisch geheugen.

De antistoffen die door de plasmacellen in het bloed terechtkomen, zorgen ervoor dat het micro-organisme vernietigd en verwijderd wordt. Dat gebeurt vooral doordat na binding van de antistoffen het micro-organisme effectief gefagocyteerd kan worden door cellen van het aangeboren immuunsysteem (de eerder genoemde granulocyten, monocyt en macrofagen). Ook kunnen de gebonden antistoffen ervoor zorgen dat eiwitten van het complementsysteem geactiveerd worden, met als gevolg dat de micro-organismen lyseren (uiteenvallen).

## 2.6 De respons van T-lymfocyten: cytokineproductie en cytotoxiciteit

### 2.6.1 HLA-moleculen

Hoewel extracellulaire micro-organismen met behulp van antistoffen effectief opgeruimd kunnen worden, is dat beslist niet het geval voor intracellulaire micro-organismen. Virussen hebben lichaamscellen nodig om zich te vermenigvuldigen. Als virussen eenmaal in een lichaamscel gedrongen zijn, dan zijn ze onbereikbaar geworden voor antistoffen. Ook kunnen sommige bacteriën, ondanks dat ze gefagocyteerd zijn, niet door de macrofaag doorgemaakt



worden en blijven ze in leven. Om intracellulaire virussen en bacteriën onschadelijk te maken zijn T-lymfocyten onontbeerlijk. Cellen die micro-organismen opgenomen hebben, maken dit zichtbaar voor T-lymfocyten door stukjes bacterieel of viraal eiwit (peptiden) aan te bieden op hun oppervlak, in combinatie met HLA-moleculen.

Er bestaan twee grote categorieën HLA-moleculen, de moleculen die behoren tot de klasse I-moleculen (te weten HLA-A, HLA-B en HLA-C) en moleculen die behoren tot de klasse II-moleculen (te weten HLA-DP, HLA-DQ en HLA-DR). Alle lichaamscellen (behalve erythrocyten) hebben HLA-klasse-I-moleculen op hun oppervlak, terwijl HLA-klasse-II-moleculen alleen maar op het oppervlak van bepaalde cellen van het immuunsysteem voorkomen (B-lymfocyten, monocyt/macrofagen en dendritische cellen). De HLA-moleculen variëren zeer sterk tussen verschillende individuen: er is sprake van een enorm polymorfisme. Bijna iedereen heeft een eigen, kenmerkende set HLA-moleculen; het komt maar weinig voor (behalve bij een-eiige tweelingen) dat alle HLA-moleculen van iemand overeenkomen met die van iemand anders. De HLA-moleculen zijn zo verschillend tussen individuen dat als cellen of organen getransplanteerd worden van de een naar de ander, deze HLA-moleculen als 'lichaamsvreemd' gezien worden. Er wordt in dat geval een sterke immuunrespons bij de ontvanger opgeroepen. Hierdoor wordt het getransplanteerde orgaan of de getransplanteerde cellen afgestoten.

## 2.6.2 De respons van T-lymfocyten

Alleen als antigeen op deze wijze aangeboden wordt aan T-lymfocyten, kan het herkend worden door T-lymfocyten. De immuunrespons van de T-lymfocyten start met het aanbieden van antigeen aan T-lymfocyten door de eerder genoemde dendritische cellen. Dit zijn de meest effectieve antiegeenpresenterende cellen van het lichaam. Er zijn twee grote categorieën T-lymfocyten te onderscheiden die functioneel sterk van elkaar verschillen: T-lymfocyten met het eiwit CD4 op hun celoppervlak (CD4-positieve T-lymfocyten) en T-lymfocyten met het eiwit CD8 op hun oppervlak (CD8-positieve T-lymfocyten). T-lymfocyten die antiegeen herkennen dat ze wordt aangeboden, reageren hierop door te prolifereren en uit te rijpen tot effectorcel. De CD4-positieve T-lymfocyten herkennen antiegeen alleen in de context van HLA-klasse-II-moleculen en de CD8-positieve T-lymfocyten herkennen antiegeen in de context van HLA-klasse-I-moleculen.

De CD4-positieve T-lymfocyten rijpen uit tot effectorcellen die cytokinen uitscheiden. Dit betreffen cytokinen die bijvoorbeeld macrofagen activeren en helpen bij het doden van opgenomen micro-organismen, of cytokinen die de uitrijping van B-lymfocyten tot plasmacellen stimuleren. De CD4-positieve T-lymfocyten helpen dus als het ware macrofagen en B-lymfocyten in hun functie, en worden om die reden dan ook wel helper-T-lymfocyten genoemd. Afhankelijk van de cytokine die wordt uitgescheiden door de effector-T-lymfocyt, kan onderscheid gemaakt worden in een aantal verschillende soorten helper-T-lymfocyten (Th), zoals Th1-lymfocyten, Th2-lymfocyten, Th17-lymfocyten en regulatorische T-lymfocyten (Treg). De cytokinen die door deze subtypen uitgescheiden worden, verschillen van elkaar in functie. Zo scheiden de Th1-lymfocyten cytokinen uit die vooral macrofagen activeren en B-lymfocyten stimuleren, de Th2-lymfocyten scheiden cytokinen uit die B-lymfocyten helpen, de Th17-lymfocyten scheiden cytokinen uit die ontstekingsreacties bevorderen, en de Treg-lymfocyten produceren cytokinen die de immuunresponsen juist weer remmen.

De andere subcategorie T-lymfocyten, de CD8-positieve T-lymfocyten, rijpen uit tot effectorcellen die cellen die met virus besmet zijn kunnen doden. Als CD8-positieve T-lymfocyten

antigeen herkennen, gaan ze ook prolifereren en uitrijpen. De gevormde effectorcellen, de cytotoxische T-lymfocyten of killercellen, zijn dan in staat om na binding aan een cel die virus in zich herbergt (de doelwitcel), die cel te doden. De doelwitcellen worden ook nu weer herkend doordat antigeen gepresenteerd wordt in de context van HLA-moleculen. Cytotoxische cellen doden de doelwitcellen door eiwitten uit te scheiden die in de doelwitcellen doordringen, en deze daarna aanzetten tot celdood door een proces dat apoptose (geprogrammeerde celdood) genoemd wordt.

Net als bij de respons van de B-lymfocyten worden er bij de respons van T-lymfocyten ook geheugenlymfocyten gevormd die bij hernieuwd contact met hetzelfde antigeen (micro-organisme) snel zullen reageren. Naast de grote mate van specificiteit die kenmerkend is voor de verworven immuniteit, is dit vermogen tot immunologische geheugenvorming kenmerkend voor de verworven immuniteit.

## 2.7 Perifere lymfoïde organen en de immuunrespons

Voor een effectief verlopende respons van het verworven immuunsysteem is het nodig dat de B-lymfocyten, de T-lymfocyten en de kleine hoeveelheid antigeen (of de enkele micro-organismen), die ergens op een bepaalde plaats het lichaam binnenkomt, elkaar ontmoeten. Om deze ontmoeting te realiseren, beschikken we over perifere lymfoïde organen: lymfeklieren, milt en gespecialiseerd lymfoïde weefsel langs de slijmvliezen. In deze organen wordt het antigeen verzameld, terwijl B- en T-lymfocyten naar deze organen toe migreren, op zoek naar antigeen. De lymfocyten worden daartoe continu via het bloed aangevoerd en ze zullen, als ze geen antigeen tegenkomen, het orgaan weer verlaten om naar een ander lymfoïd orgaan te gaan. Dit proces wordt lymfocytenrecirculatie genoemd.

Antigeen (micro-organisme) bereikt de perifere lymfoïde organen met de lymfestroom (in het geval van de lymfeklieren) of met het bloed (in het geval van de milt). Een deel van het antigeen bereikt in vrije vorm de perifere lymfoïde organen. Dit antigeen kan daar direct binden aan de B-lymfocyten en deze stimuleren tot proliferatie en uitrijping. Een ander deel van het antigeen wordt naar de lymfoïde organen toe getransporteerd via cellen. De belangrijkste cellen die hiervoor zorg dragen zijn de eerder genoemde dendritische cellen. Wanneer een dendritische cel beladen met antigenen de perifere lymfoïde organen bereikt, dan presenteert deze cel onderdelen van dat antigeen aan T-lymfocyten, die vervolgens gaan prolifereren en uitrijpen tot effectorcellen. Een deel van de effector-T-lymfocyten zal het lymfoïde orgaan verlaten en in het bloed terechtkomen, om elders in het lichaam zijn werk te gaan doen. Dat kan zijn op de plaats van een infectie, waar de effector-T-lymfocyten onderdeel uitmaken van de ontstekingsreactie. Ook kunnen ze viraal besmette cellen die ergens in het lichaam aanwezig zijn, gaan doden. Een deel van deze effector-T-lymfocyten zal echter in het lymfoïde orgaan zelf de B-lymfocyten helpen met hun respons, de productie van antistoffen door plasmacellen. De plasmacellen scheiden antistoffen uit die in het bloed terechtkomen. Een deel van de gevormde plasmacellen migreert na verloop van tijd via het bloed naar het beenmerg, waar ze nog lange tijd antistoffen zullen blijven uitscheiden. De perifere lymfoïde organen zijn dus de verzamelplaatsen voor het antigeen en de ontmoetingsplaatsen tussen de verschillende celtypen van het immuunsysteem. Deze organen zijn zo opgebouwd dat effectief immuunresponsen van de verworven immuniteit uitgevoerd kunnen worden.

Hematologie

Kluin-Nelemans, J.C.; Tanasale-Huisman, E.A. (Eds.)

2013, XX, 291 p. 35 illus., 18 illus. in color., Softcover

ISBN: 978-90-313-9905-5