



Techniek

Applied Sciences

Bio-Informatica

Immunologie Bi1

Reader 3945

Propedeuse

Voltijd

Inhoudsopgave

1. Inleiding	2
2. Onderdelen van het immuunsysteem.....	4
3. Het aangeboren immuunsysteem.....	5
4. Het verworven immuunsysteem.....	7
4.1 Humorale immuniteit: B cellen	8
4.2 Cellulaire immuniteit: T cellen	9
5. Antistoffen.....	11
Referenties	16

1. Inleiding

Al heel lang geleden viel het mensen op dat wie een bepaalde ziekte overleefde, de ziekte geen tweede keer kreeg. De wijze van besmetting en de verklaring van de ziekten waren duister, maar toch werden in China reeds in ca. 1000 v.o.j. gezonde mensen besmet door verpulverde pokkenblaasjes in de neus te blazen. De schilfers waren afkomstig van lijdens die de ziekte hadden overleefd.



Fig. 1: Edward Jenner (1749-1823) [1]



Fig. 2: Louis Pasteur (1822-1895) [2]

Ook tijdens de pestepidemie in Athene (ca. 430 v.o.j.) viel het mensen op dat een persoon nooit tweemaal dezelfde ziekte krijgt. De schrijver Thucydides stelde vast dat alleen mensen die aan de ziekte geleden hadden, geschikt waren om de zieken te verzorgen, omdat zij niet opnieuw ziek werden. In ca. 1200 brachten geneesheren in Turkije en Indië pus uit goedaardige pokkenblaasjes onderhuids bij gezonde mensen in.

Het begin van de wetenschap immunologie¹ wordt meestal toegeschreven aan Edward Jenner die in 1796 ontdekte dat inoculatie (inenting) met het koepokkenvirus kan zorgen voor bescherming tegen de humane pokken². De procedure die Jenner toepaste, wordt **vaccinatie**³ genoemd. Deze door Louis Pasteur geïntroduceerde term wordt nog steeds gebruikt voor de inoculatie van gezonde mensen met gedode of verzwakte ziekteverwekkers met als doel om bescherming te veroorzaken tegen de echte ziekteverwekkers.

¹ Van het Latijnse **immunis** (= vrij van lasten of vrij van krijgsdienst).

² Jenner had gehoord dat boeren en boerinnen nogal eens besmet raakten met een soort pokken dat op de uiers van koeien voor kan komen. Degenen die deze koepokken hadden gehad, bleken immuun te zijn voor de echte pokken. Jenner voerde een riskant experiment uit. Hij inoculeerde een kleine jongen met de pus van een melkmeisje dat besmet was met koepokken. Enkele weken later besmette hij de jongen met de humane pokken. Ongetwijfeld tot Jenners opluchting werd de jongen niet ziek. Door de wereldwijde vaccinatie tegen de pokken verklaarde de WHO in 1979 dat de pokken als uitgeroeid wordt beschouwd.

³ Van het Latijnse **vacca** (= koe).

Immunologie

In de tijd dat Jenner vaccineerde, werd van de oorzaken van ziekten nog weinig begrepen. Pas laat in de 19^{de} eeuw werd duidelijk – onder andere door het werk van Robert Koch (1843-1910) - dat infectieziekten door micro-organismen worden veroorzaakt.

In de tachtiger jaren van de 19^{de} eeuw ontwikkelde Louis Pasteur vaccins tegen kippencholera en tegen hondsdolheid (rabiës. In 1890 ontdekten Emil von Behring en Shibasaburo Kitasato in het serum van gevaccineerde personen speciale stoffen die specifiek aan pathogenen binden. Zij noemden deze stoffen **antistoffen**.

In dezelfde tijd ontdekte Elie Metchnikoff (1845-1916) dat in het bloed bepaalde cellen voorkomen die bacteriën kunnen opnemen en verteren. Hij noemde deze cellen macrofagen⁴. Het werd al snel duidelijk dat specifieke antistoffen slechts worden gevormd tegen lichaamsvreemde stoffen die het immuunsysteem activeren. Dit soort stoffen worden **antigenen**⁵ genoemd.

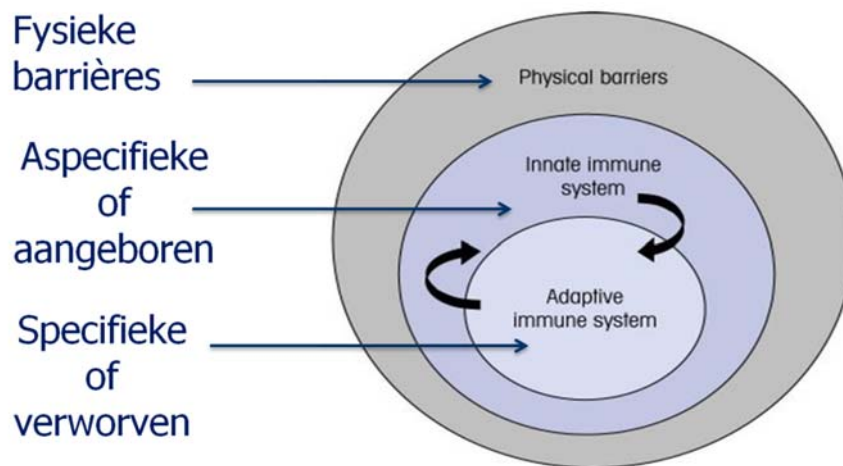


Fig. 3: De drie niveaus van het immuunsysteem [3]

Hoe wordt het menselijk lichaam beschermd tegen al die micro-organismen? Het allerbelangrijkste zijn de fysieke barrières. Zonder de huid met zijn beschermende vetzuren, de slijmvliezen, de lage pH in de maag en nog vele andere mechanische en biochemische barrières zouden de micro-organismen vrij spel hebben. Pas als ze deze barrière doordrongen zijn, komt het immuunsysteem in actie. Het is belangrijk dat er snel en afdoende gereageerd wordt. Ons immuunsysteem is te verdelen in 3 onderdelen, waarvan we de eerste, de fysieke barrières, al besproken hebben. De aspecifieke of **aangeboren** immuniteit komt als eerste in actie, wanneer de fysieke barrières doorbroken zijn. Is deze niet in staat om het micro-organisme te verwijderen dan komt het specifieke of **verworven** immuniteit in actie.

⁴ Van het Griekse **makros** (= groot) en **phagos** (= veelvraat).

⁵ Van **antibody generator**

2. Onderdelen van het immuunsysteem

De cellen van het immuunsysteem ontstaan in het beenmerg. Hier vindt ook de uitrijping van een groot aantal cellen plaats. De stamcel waaruit alle bloedcellen ontstaan, wordt de **hematopoëtische**⁶ stamcel genoemd. Hieruit ontstaan dus zowel alle rode bloedcellen (erythrocyten), de bloedplaatjes (thrombocyten) als alle witte bloedcellen (de overige cellen genoemd in figuur 4).

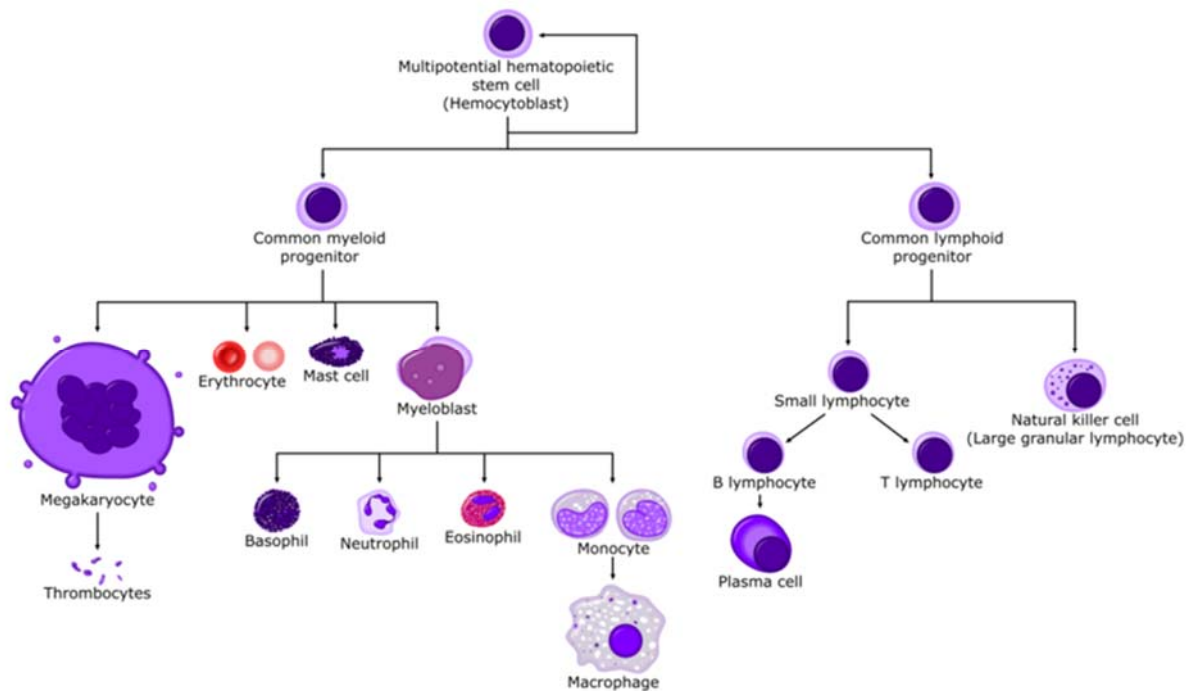


Fig. 4: De vorming van bloedcellen (hematopoëse) [4]

Uit de hematopoëtische stamcel ontstaan twee soorten voorlopers, de algemene myeloïde voorloper en de algemene lymfoïde voorloper. Uit de myeloïde voorloper ontstaan de bloedplaatjes (trombocyten), de rode bloedcellen (de erythrocyten) en bijna alle cellen van het aangeboren immuunsysteem. Uit de algemene lymfoïde voorloper ontstaan de cellen behorende bij het verworven immuunsysteem, de B-cellen en de T-cellen, en één type cel, die hoort bij het aangeboren immuunsysteem, de natural killer cellen (NK-cellen).

Het beenmerg wordt samen met de thymus de **primaire lymfoïde organen** genoemd (zie ook figuur 7). In het beenmerg worden alle bloedcellen gevormd en daar rijpen ook de B-cellen uit. De T-cellen rijpen uit in de thymus. Nadat B-cellen en T-cellen uitgerijpt zijn moeten ze nog geactiveerd worden, dit gebeurt in de **secundaire lymfoïde organen**. Dit zijn de lymfeklieren, de milt en de slijmvlies geassocieerde lymfoïde organen (MALT⁷), zoals de amandelen, de blinde darm en de platen van Peyer in de darm.

⁶ Gr. **haima** = bloed en **poieo** = maken, vervaardigen; bloedcelvormend

⁷ MALT: **mucosa associated lymphoid tissues**

3. Het aangeboren immuunsysteem

Het aangeboren immuunsysteem moet altijd direct in actie kunnen komen, binnen enkele minuten tot uren. De cellen van het immuunsysteem moeten daarom snel in actie kunnen komen en herkennen de micro-organismen aan **moleculaire patronen** aanwezig op micro-organismen. Een voorbeeld van zo'n patroon is het lipopolysaccharide (LPS) wat aanwezig is op het membraan van verschillende gram negatieve bacteriën, zoals *Escherichia coli* en *Salmonella*. Het aangeboren immuunsysteem kan dus niet het verschil zien tussen een *E. coli* en een *Salmonella* bacterie.

Hoe kan een cel van het aangeboren immuunsysteem deze bacteriën vernietigen? Ze eten ze op, doden ze intracellulair en verteren ze. Dit proces wordt **fagocytose** genoemd. De cellen die dit kunnen, noemen we fagocyten. Tot de fagocyten behoren de **monocyten**, **macrofa-gen**, **granulocyten**⁸ en **dendritische cellen**. Er bestaan drie soorten granulocyten. Deze leven kort (ongeveer een dag) en worden in verhoogd tempo aangemaakt bij de afweerreactie:

- **Neutrofielen** zijn belangrijk voor het fagocyteren van bacteriën.
- **Eosinofielen** zijn vooral gericht tegen parasieten
- **Basofielen** (in het bloed) zijn samen met **mestcellen** (in de weefsels) verantwoordelijk voor het ontstaan van een ontstekingsreactie (door afgifte van histamine) en zijn betrokken zijn bij allergieën

Macrofagen en dendritische cellen zitten voornamelijk in de weefsels, terwijl hun voorlopers, de monocyten weer in het bloed voorkomen. Deze cellen kunnen, behalve bacteriën opeten, ook antigeen op hun oppervlakte brengen en laten zien aan T cellen (hoofdstuk 4). Daarom worden ze antigeen presenterende cellen genoemd.

5

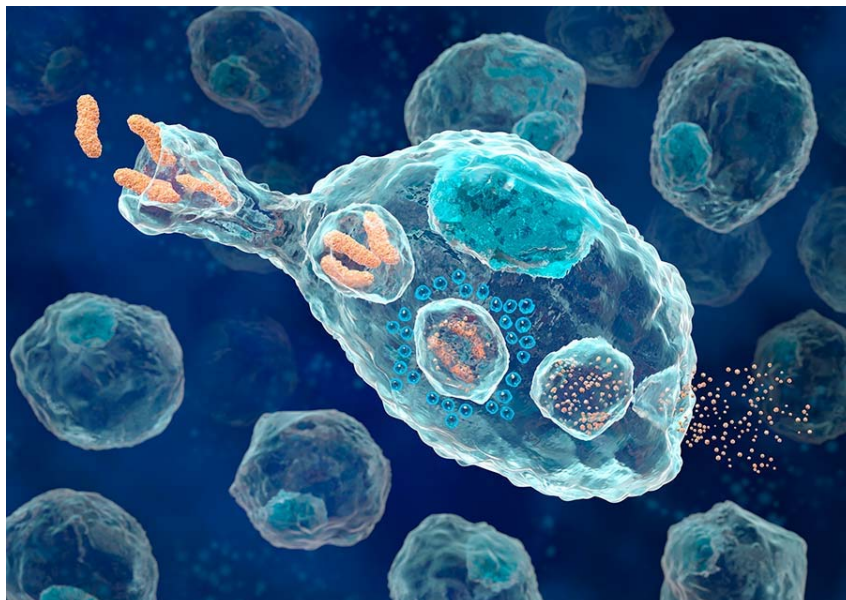


Fig. 5: Fagocytose: een macrofaag, die een bacterie opeet, doodt en vernietigt [5]

⁸ Van het Latijnse **granum** (= korrel). Granulocyten worden zo genoemd omdat ze korrels in het cytoplasma bezitten.

Immunologie

Fagocytose is voornamelijk belangrijk voor het doden van bacteriën. Virussen infecteren gewone cellen en moeten daarom op een andere manier gedood worden. Nadat een virus een gewone cel heeft geïnfecteerd leidt dit tot een verandering in deze cel (zoals de afname van bepaalde lichaamseigen kenmerken). De natural killer cellen (**NK-cellen**) zullen daarna in de aanval gaan door stoffen uit te scheiden zodat de geïnfecteerde cel gedood zal worden. Dit noemen we **cytotoxiciteit**. De cellen van het aangeboren immuunsysteem hebben dus twee manieren van doden: fagocytose met name voor bacteriën en cytotoxiciteit met name voor virussen.

Behalve cellen spelen ook veel eiwitten een belangrijke rol in het aangeboren immuunsysteem. Als witte bloedcellen bacteriën herkennen door hun patronen of cellen geïnfecteerd raken door virussen, gaan ze signaaleiwitten uitscheiden, deze worden **cytokinen** genoemd. Hierdoor kunnen bijvoorbeeld geïnfecteerde cellen omliggende cellen enigszins wapenen tegen het virus, een ontstekingsreactie ontstaat, waardoor bloedvaten en weefsels veranderen en worden er meer immuun cellen aangetrokken naar het gebied waar de infectie plaatsvindt. Dit alles is erop gericht om zo snel mogelijk de infectie te bestrijden. Een andere belangrijke groep van eiwitten, die horen bij het aangeboren immuunsysteem zijn de eiwitten van het **complementsysteem**. Deze eiwitten zijn enzymen, die normaal inactief zijn. Ze kunnen geactiveerd worden door patronen op het micro-organisme, indirect door antistoffen of zelfs spontaan. Daardoor ontstaat er een hele cascade van enzymreacties (enzym 1 activeert enzym 2, enzym 2 activeert enzym 3 enz.). Het laatste geactiveerde enzym maakt uiteindelijk een gat in het micro-organisme, waardoor lysis optreedt.

6

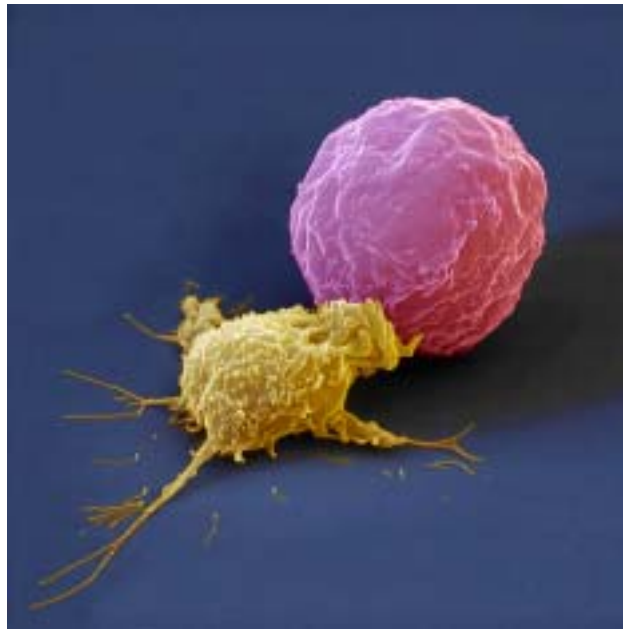


Fig. 6: Een NK-cel, die een kankercel doodt door middel van cytotoxiciteit [6]

4. Het verworven immuunsysteem

Wanneer zowel de fysieke barrières en het aangeboren immuunsysteem de infectie niet kunnen stoppen, komt het verworven immuunsysteem in actie (zie Fig. 3). Dit kan dagen tot weken duren, omdat de cellen eerst geactiveerd moeten worden, dit in tegenstelling tot de cellen behorende bij het aangeboren immuunsysteem. Een ander groot verschil met het aangeboren immuunsysteem is dat de cellen van het verworven immuunsysteem uiterst specifiek onderdelen van micro-organismen, de zogeheten antigenen, kunnen herkennen. Ze hebben daarom specifieke antigeen receptoren op hun oppervlak. Iedere cel herkent maar één specifiek antigeen, terwijl de cellen van het aangeboren immuunsysteem allemaal dezelfde patronen herkennen. Daarom is het belangrijk dat die ene specifieke lymfocyt eerst gaat delen en daarna gaat differentiëren om zo voldoende effectieve cellen te kunnen vormen. Deze activatie van de lymfocyten vindt plaats in de secundaire lymfoïde organen. Dit zijn, zoals genoemd in hoofdstuk 2, de lymfeklieren, de milt en de slijmvlies geassocieerde lymfoïde organen (MALT⁹), zoals de amandelen, de blinde darm en de platen van Peyer in de darm. De plaats van activatie hangt af van de plaats waar het antigeen binnen komt. Wanneer het antigeen binnenkomt in het bloed, vindt activatie plaats in de milt (spleen) en wanneer het antigeen in de weefsels komt, vindt activatie plaats in één van de lymfeklieren (lymph nodes). Een andere mogelijkheid is dat het antigeen binnenkomt via de slijmvliezen, dus in de mond, de maag, de darmen, de vagina etc. Dan vindt de activatie plaats in één van de slijmvlies geassocieerde lymfoïde organen (MALT), zoals de amandelen (tonsils).

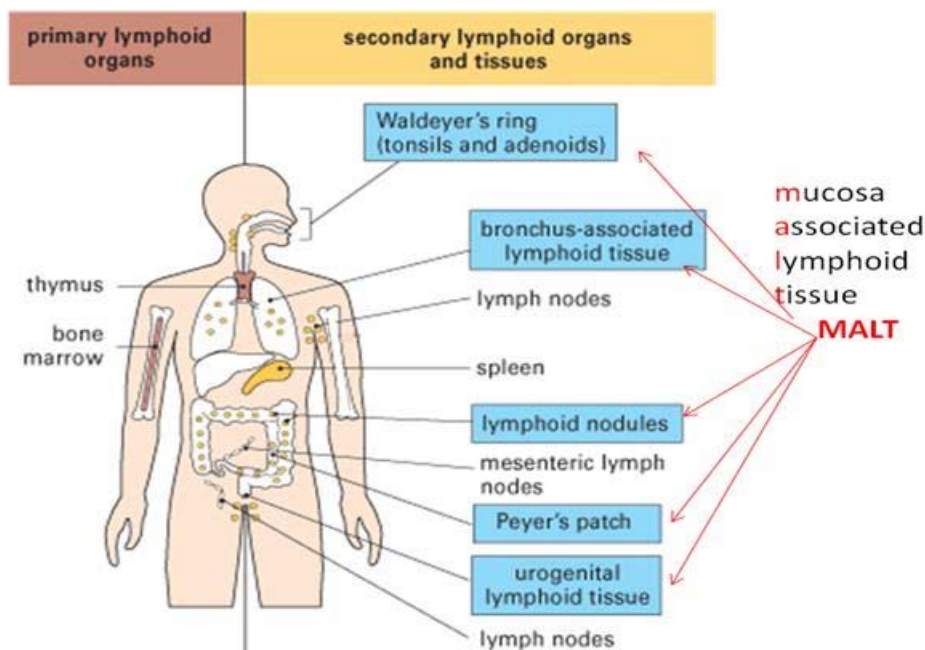


Fig. 7: De primaire en secundaire lymfoïde organen. Het beenmerg en de thymus behoren tot de primaire lymfoïde organen, terwijl de milt, lymfeklieren en de MALT behoren tot de secundaire lymfoïde organen. [7]

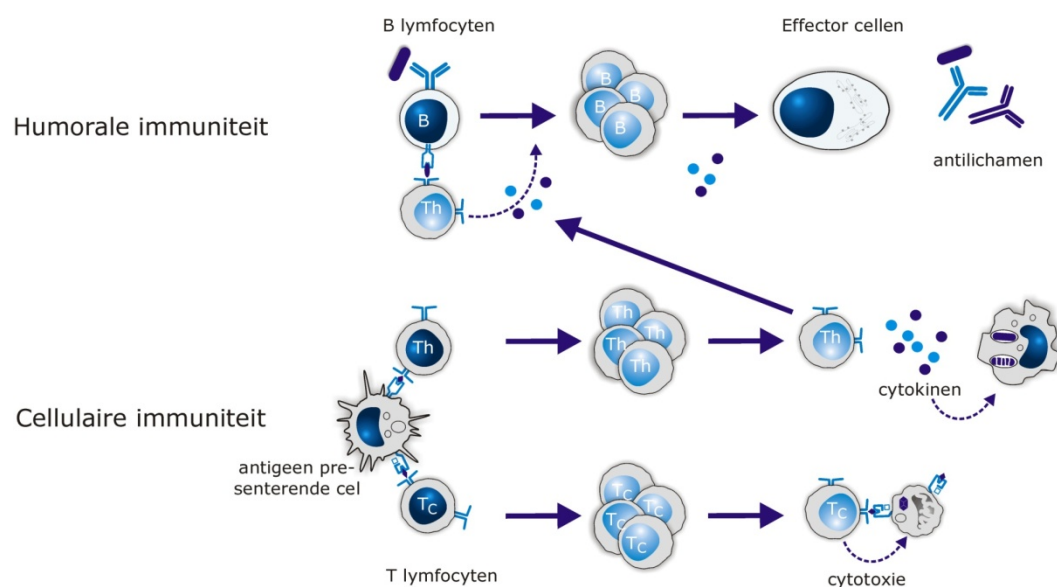
⁹ MALT: mucosa associated lymphoid tissues

Immunologie

Het laatste belangrijke kenmerk van het verworven immuunsysteem is dat ze beschikken over geheugen. Dat wil zeggen dat als het immuunsysteem voor de tweede keer dezelfde bacterie tegenkomt, de reactie beter en sneller is. Het lichaam heeft iets “geleerd” van het eerste contact. Daarom krijgen we veel ziekten, zoals de waterpokken, maar één keer.

4.1 Humorale immuniteit: B cellen

Het verworven immuunsysteem kan onderverdeeld worden in twee delen: de humorale¹⁰ immuniteit en de cellulaire immuniteit (zie figuur 8). De humorale immuniteit is vooral gericht tegen bacteriën, terwijl de cellulaire immuniteit vooral gericht is tegen virussen (en tumoren). Tot de humorale immuniteit behoren de **B-cellen**. B-cellen hebben speciale receptoren op hun oppervlakten, die de antigenen kunnen herkennen, de B-cel receptoren. Deze B-cel receptoren worden ook wel eens membraangebonden antilichamen genoemd, omdat de structuur precies hetzelfde is als dat van het antilichaam wat ze uitscheiden nadat de B-cel geactiveerd is en **plasmacel** is geworden. De humorale immunrespons begint met de binding van een antigeen aan de B-cel receptor van een B-cel. Wanneer hij behalve het antigeen ook een “vreemd” of “gevaar” signaal krijgt, zal deze B-cel geactiveerd worden, gaat delen en differentiëren in een plasmacel. Deze plasmacel gaat vervolgens **antistoffen** (=antilichamen) uitscheiden, die exact hetzelfde zijn als de B-cel receptor van de B-cel. Een andere mogelijkheid is dat de B cel **geheugencel** wordt. Dit is belangrijk wanneer iemand voor de tweede keer geïnfecteerd wordt met een micro-organisme. Hierdoor kunnen met een antistoffen uitgescheiden worden en hoeft de B cel niet nogmaals geactiveerd te worden. De uitgescheiden antistoffen zorgen voor het onschadelijk maken van het micro-organisme. Hoofdstuk 5 gaat over de antistoffen.



¹⁰ Van het Latijnse **humor** dat (lichaams)vocht betekent.

Fig. 8: De humorale en cellulaire immuunrespons [8]

4.2 Cellulaire immuniteit: T cellen

De cellulaire immuunrespons tegen virussen en tumoren wordt verzorgt door de T-cellen. Ook zijn T-cellen belangrijk om andere cellen te helpen. Om antigeen te kunnen herkennen hebben T-cellen T-cel receptoren op hun oppervlakte. Deze T-cel receptoren kunnen niet direct antigeen herkennen, maar herkennen fragmenten van eiwitantigenen (peptiden), die aan het oppervlak van een cel worden aangeboden op een soort “dienblad”. Dit “dienblad” noemen we major histocompatibility complex (**MHC**).

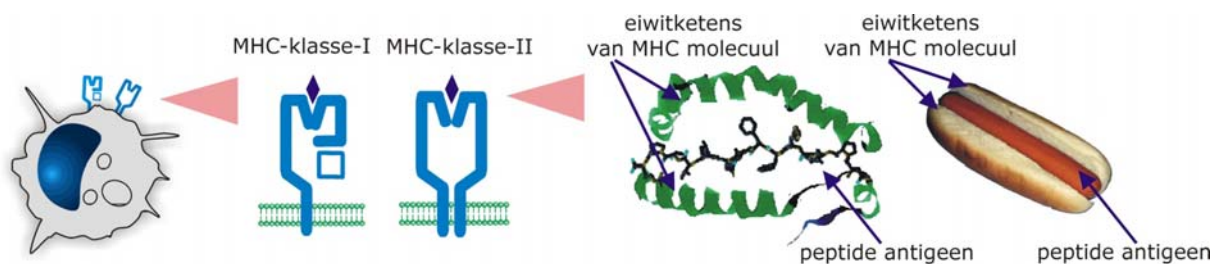


Fig. 9: Major histocompatibility complex (MHC) zijn een soort dienbladen waar fragmenten van eiwitten (peptiden) op gepresenteerd worden. [8]

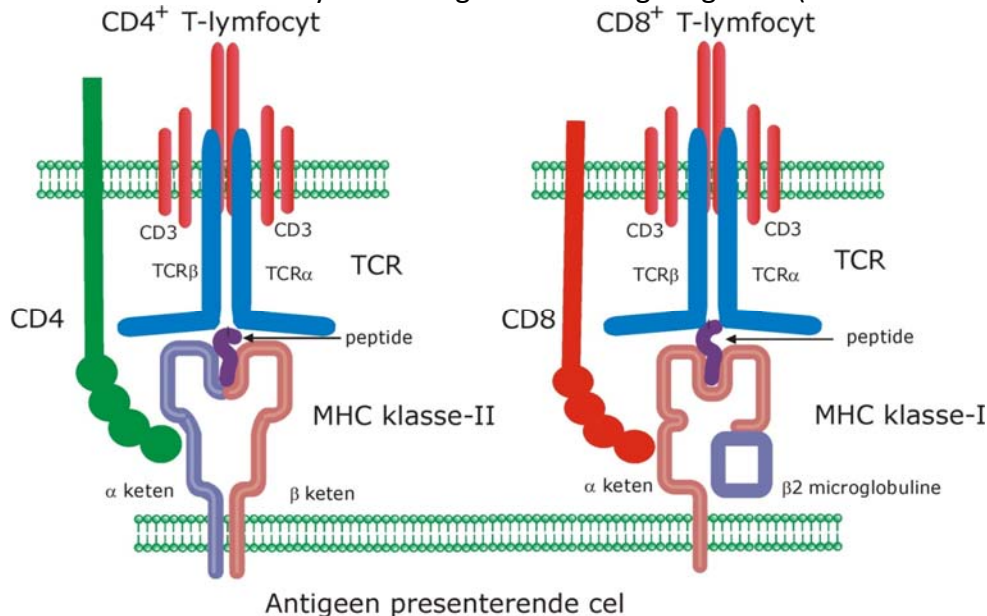
Bij de mens wordt MHC ook wel **HLA** genoemd van human leukocyte antigen. Dit suggereert dat MHC alleen op leukocyten (= witte bloedcellen) voorkomt en dit is absoluut niet waar. Alle cellen met een kern hebben **MHC-klasse I** op hun oppervlakte. Dit is nodig zodat ze aan het immuun systeem kunnen laten zien wat ze in hun cel tot expressie brengen. Op hun MHC-klasse I laten ze peptiden zien afkomstig van **intracellulaire eiwitten**, dus meestal eigen eiwitten. Wanneer een cel door een virus geïnfecteerd wordt zal de cel ook virale eiwitten tot expressie brengen en daarom ook virus peptiden in hun MHC-klasse I presenteren. Hierdoor kan het immuun systeem zien welke cel geïnfecteerd is door het virus en welke cel het dus zal moeten doden.

Behalve MHC-klasse I is er ook **MHC-klasse II**. MHC-klasse II komt vooral tot expressie op **antigeen presenterende cellen (APC)**, zoals macrofagen en dendritische cellen. Wanneer een antigeen presenterende cel (APC) een bacterie opeet, zal deze een fragment van de bacterie (een peptide) laten zien op zijn MHC-klasse II. Op het MHC-klasse II vinden we dus peptiden van **extracellulaire eiwitten**. De APC zal na opname van het antigeen naar de secundaire lymfoïde organen gaan, zoals de milt, lymfeknopen en de MALT, afhankelijk waar hij het antigeen heeft gevonden.

De T-cellen ontwikkelen zich in het beenmerg en rijpen uit in de thymus. Ze verlaten de thymus met behalve een T-cel receptor (TCR) ook nog een ander belangrijk molecuul op hun oppervlakte, namelijk óf een **CD4** óf een **CD8**. Deze naïeve CD4+ T-cel of naïeve CD8+ T-cel

Immunologie

weet nog niet welk peptide hij herkent met zijn T-cel receptor (TCR) en of dit afkomstig is van een gevaarlijk of vreemd eiwit. Pas op het moment dat de naïeve T-cel zijn antigeen tegenkomt in de secundaire lymfoïde organen met nog 2 signalen (co-stimulatie en cytokines), die



Figuur 10: Moleculen op CD4⁺ en CD8⁺ T-cellen. CD4⁺ T cellen herkennen met hun TCR het MHC klasse-II / peptide complex, terwijl CD8⁺ T-cellen het MHC klasse-I / peptide complex herkennen. [8]

10

aangeven dat het “vreemd” of “gevaarlijk” is, dan pas wordt de naïeve T-cel geactiveerd. De TCR van een CD4⁺ T cel kan alleen MHC-klasse II met peptide herkennen, terwijl de TCR van een CD8⁺ T-cel alleen MHC-klasse I met peptide kan herkennen. De T-cellen krijgen hun 3 signalen (MHC/peptide (=antigeen), co-stimulatie, cytokinen) van een APC, die naar de secundaire lymfoïde organen is gegaan omdat hij ergens een bacterie of een virus heeft gevonden. Nu kan de naïeve CD8⁺ T-cel geactiveerd worden en **cytotoxische T cel** of **geheugencel** worden en kan de naïeve CD4⁺ T-cel geactiveerd worden en **helper T-cel** of **geheugencel** worden. De helper-T cel zal op zijn beurt helpen bij de activatie van macrofagen, B cellen en cytotoxische T-cellen. Een cytotoxische T-cel kan vervolgens virus-geïnfecteerde cellen of tumorcellen gaan doden als hij het stukje van het virus herkent op het MHC-klasse I van de geïnfecteerde cel. De geheugencel is nodig wanneer iemand voor de tweede keer met hetzelfde virus geïnfecteerd wordt. Hierdoor is de immunrespons sneller en sterker.

5. Antistoffen

Antistoffen zitten behalve in ons bloed ook in bijvoorbeeld traanvocht, moedermelk, speeksel en lymfevocht. Antistoffen worden ook wel antilichamen of **immuunglobulinen** of **γ -globulinen**¹¹ genoemd en worden uitgescheiden door plasmacellen, ontstaan uit geactiveerde B-cellen. Het antilichaam is gericht tegen een structurelement op het antigeen, bijvoorbeeld een oligosaccharide of een eiwit. Een dergelijk structurelement wordt **epitooop** of ook wel **antigene determinant** genoemd.

De basisstructuur van een immuunglobuline bestaat uit **twee zware ketens** (ieder met molmassa's tussen 50 en 70 kDa) en uit **twee lichte ketens** (ieder met een molmassa van 23 kDa). Deze basisstructuur wordt een monomeer genoemd. De zware ketens worden aangeduid met de letter H (van heavy), de lichte met L (van light). Deze ketens zijn onderling verbonden door zwavelbruggen (zie figuur 11). Er zijn vijf soorten zware ketens, die worden aangeduid met de Griekse letters α (alfa), γ (gamma), δ (delta), ϵ (epsilon) en μ (mu). De klasse - en daarmee de functie - van een immuunglobulinemolecuul wordt bepaald door het type zware keten. Deze moleculen worden respectievelijk aangeduid met IgA, IgG, IgD, IgE en IgM. Verder zijn er maar twee typen lichte ketens, die worden aangeduid met κ (kappa) en λ (lambda). Antistoffen hebben altijd twee dezelfde lichte en twee dezelfde zware ketens.

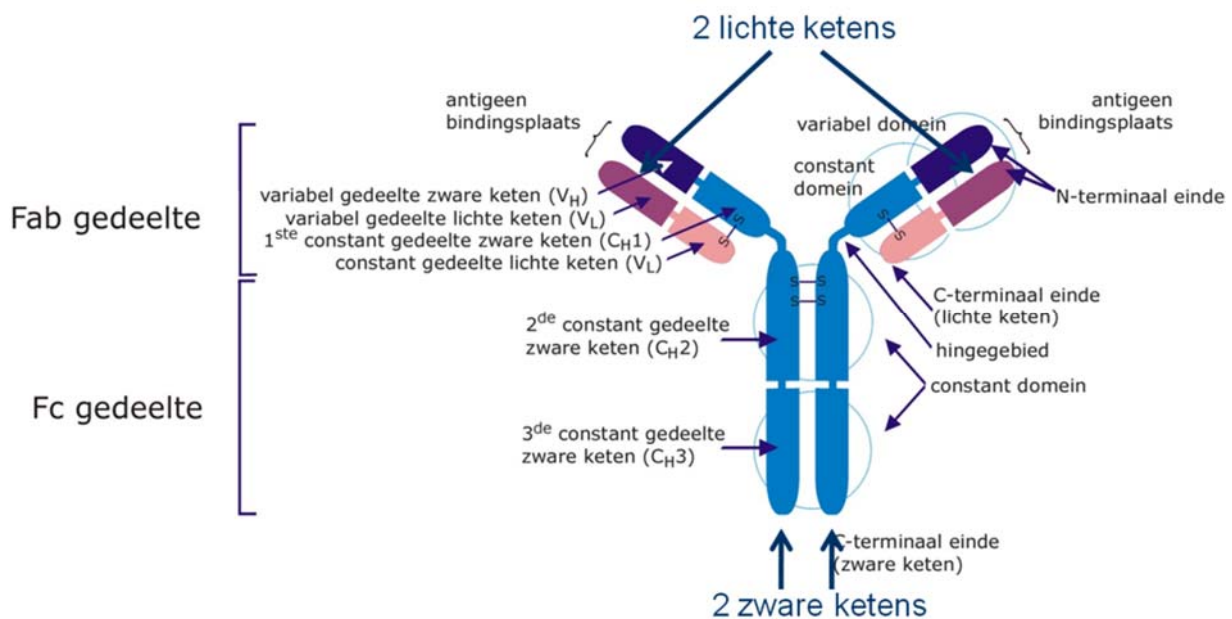


Fig. 11: Struktur van een antistof. Let op de 4 zwavelbruggen (weergegeven met S—S), die de zware en lichte ketens met elkaar verbinden. [8]

¹¹ Bij de elektroforetische scheiding van serum eiwitten wordt (na kleuring) een aantal fracties zichtbaar, namelijk albumine en een aantal globulinen, die worden aangeduid met de Griekse letters α , β en γ . De immuunglobulinen bevinden zich alle in de γ -fractie.

Immunologie

In figuur 11 is verder te zien dat de zware en de lichte ketens opgebouwd zijn uit constante en variabele delen. De variabele gebieden V_H en V_L bevatten stukken met een extreem grote variabiliteit in aminozuurvolgorde. Deze aminozuurvolgorde aan de N-terminale uiteinden (variabele kant) is bepalend voor de antilichaamspecificiteit, zodat er voldoende verschillende antistoffen gevormd kunnen worden voor de meer dan 10^7 micro-organismen. Hoe kan het nu dat we "slechts" 25.000 genen hebben en er toch geschat meer dan 10^{12} unieke antistoffen gevormd kunnen worden? Daar heeft het organisme een trucje voor gevonden; namelijk genherschikking of recombinatie (zie figuur 12).

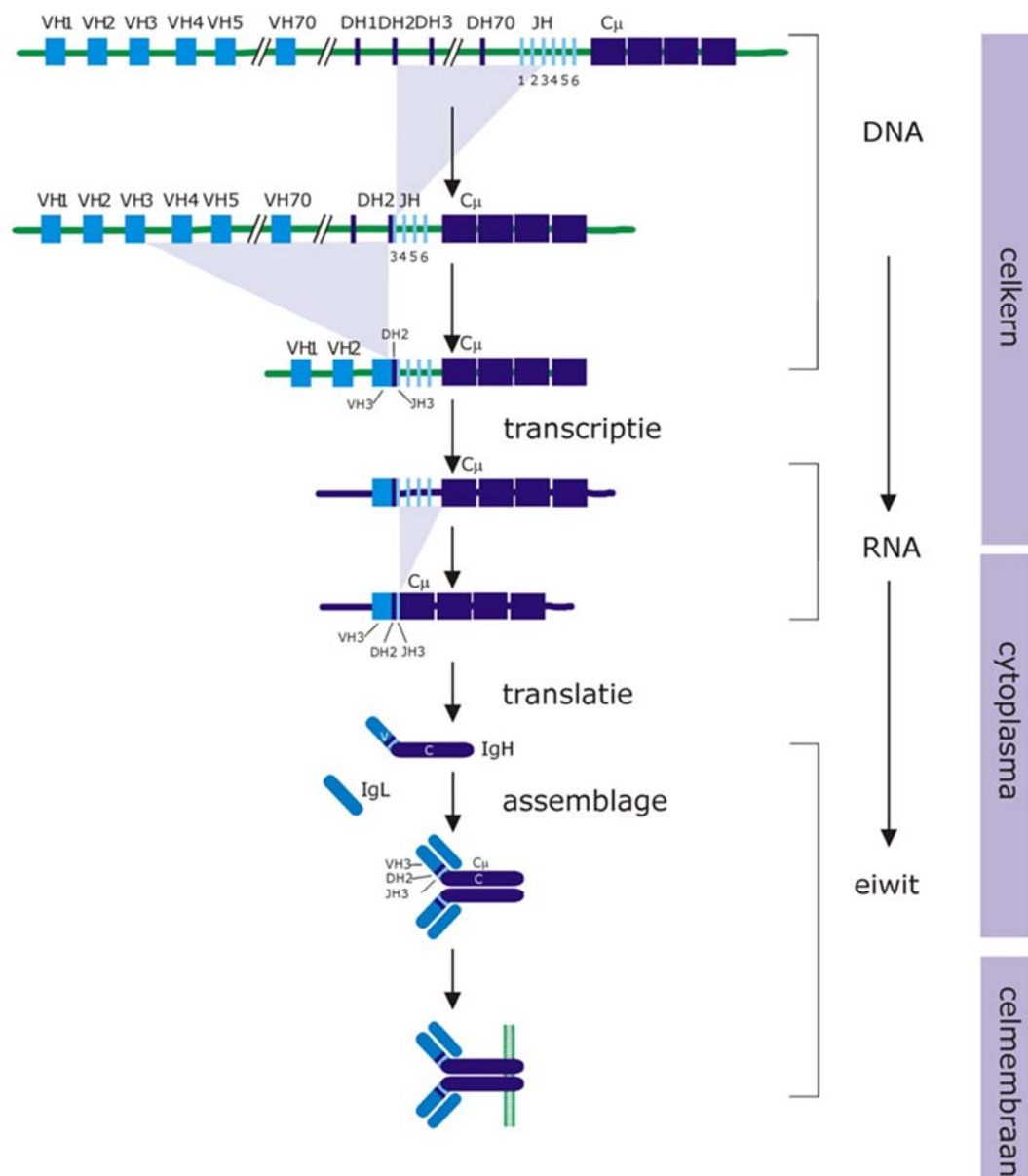


Fig. 12: V(D)J recombinatie. Door herschikking van verschillende gensegmenten, kunnen er naar schatting meer dan 10^{12} verschillende antistoffen gevormd worden. [8]

Immunologie

De genen voor de antistoffen (en trouwens ook voor de T-cel receptoren) zijn opgebouwd uit een aantal gensegmenten, die in verschillende combinaties aan elkaar gekoppeld kunnen worden (=recombinatie). Deze generschikking vindt plaats tijdens de vorming van de B-cellen in het beenmerg op DNA niveau. De gensegmenten voor de zware ketens liggen op chromosoom 14 en bestaat uit *variable* (V), *diversity* (D), *joining* (J) en *constant* (C) gensegmenten. Voor het samenstellen van één variabel deel van de zware keten wordt uit de beschikbare V-, D- en J-segmenten willekeurig elk één segment gekozen en aan elkaar geplakt. Om nog meer variabiliteit te krijgen worden er tussen de segmenten ook nog nucleotiden toegevoegd of juist verwijderd. Voor de lichte ketens werkt dit vergelijkbaar, alleen is er een apart chromosoom voor de κ (kappa) en de λ (lambda) lichte keten en bestaan ze slechts uit twee variabele gensegmenten, namelijk een *variable* (V) en een *joining* (J) gensegment.

De functie van de antistoffen wordt bepaald door de klasse van de zware keten. Twee antilichamen waarvan alleen de zware keten verschilt noemen we **isotypen** van elkaar. Dit is bijvoorbeeld een IgM en een IgG beide gericht tegen de bacterie Salmonella. Twee antilichamen waarvan alleen het variabele deel verschilt, noemen we **idiotypen**, bijvoorbeeld een IgG tegen het mazelenvirus en een IgG gericht tegen het verkoudheidsvirus. Wanneer een B-cel helemaal ontwikkeld is en het beenmerg kan verlaten als naïeve B-cel, heeft hij op zijn oppervlakte **IgD** en **IgM**. IgD komt vrijwel alleen voor op het oppervlakte van de naïeve B-cel. Zijn functie is het herkennen van antigeen wanneer de naïeve B-cel in de secundaire lymfoïde organen zit.

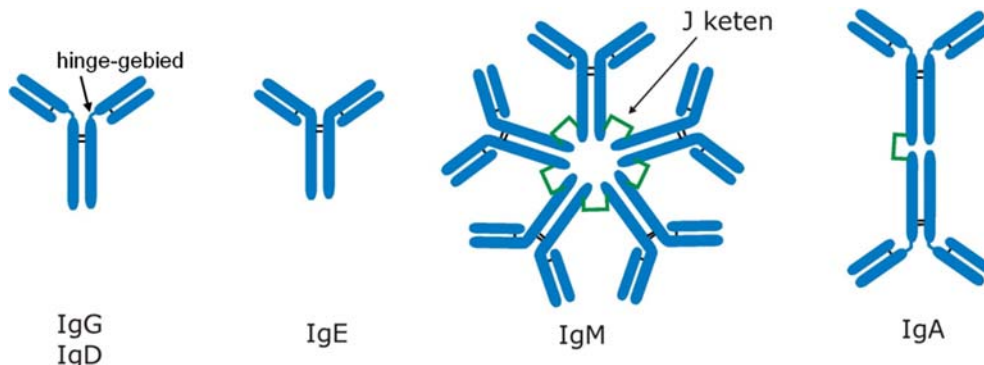


Fig. 13: Schematische weergave van de verschillende klassen van antistoffen. [8]

Na activatie van de naïeve B-cel, gaat deze delen en ontwikkelt zich in een plasmacel of een geheugencel. IgD en IgM verdwijnen nu van het oppervlak en de plasmacel gaat **IgM** afscheiden. IgM is alleen te vinden in het bloed en komt voornamelijk als pentameer voor (zie figuur 13). Vijf identieke monomeren worden bijeengehouden door J-ketens. Door zijn vorm als pentameer heeft IgM een sterk agglutinerend¹² vermogen. Het is vooral belangrijk voor de eerste reactie na het contact met het antigeen en kan het complementsysteem activeren (zie hoofdstuk 3).

¹² Van het latijnse **agglutinare** (=plakken). Agglutinatatie betekent het samenklonteren van deeltjes of cellen.

Immunologie

De B-cellen die geheugencel worden, ondergaan nog een verandering in hun DNA, namelijk isotype switching. Afhankelijk van de signalen van de helper T cellen (zie hoofdstuk 4) tijdens de vorming van deze geheugencellen, zal deze cel alleen nog maar IgG, IgA of IgE maken in plaats van IgD en IgM. Wanneer sommigen van deze geheugencellen nu plasmacel worden, zal deze ook alleen maar IgG, IgA of IgE maken, afhankelijk van de veranderingen in zijn DNA. De rest van de geheugencellen blijven bewaard. De uitscheiding van deze isotypen duurt dus iets langer, dan de uitscheiding van IgM, omdat de B-cel eerst veranderingen moet ondergaan in zijn DNA en zich daarna pas ontwikkelt tot plasmacel.

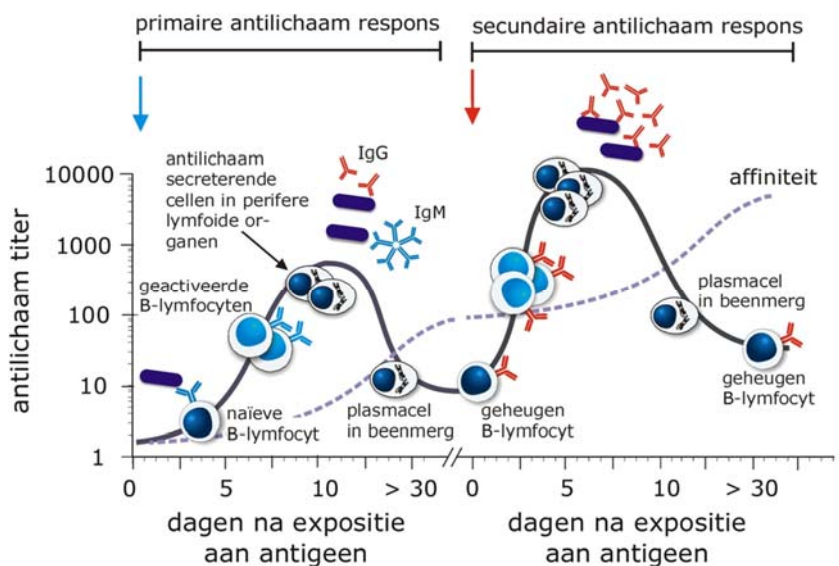


Fig. 14: Primaire en secundaire antilichaamrespons. [8]

Bij een tweede en volgend contact met hetzelfde antigeen zijn er naast de naïeve B-cellen ook geheugencellen, die dat antigeen herkennen (zie figuur 14). Doordat de B-cellen eerst gedeeld waren voordat ze geheugencel werden, zijn er hier meer van, waardoor er ook sneller plasmacellen komen, die de IgG, IgA of IgE uitscheiden.

IgG komt verreweg het meeste voor, ongeveer 80% van alle isotypen. Het komt voor als monomeer in het bloed, in de lymfe en tussen de weefsels. Zoals gezegd wordt IgG tijdens de **primaire respons** later geproduceerd dan IgM, terwijl bij de **secundaire respons** voornamelijk IgG geproduceerd wordt. IgG kan net als IgM ook het complementsysteem activeren, maar kan ook direct binden aan micro-organismen (=opsonisatie) waardoor deze beter opgegeten worden door fagocyten, zoals macrofagen. Als IgG bindt aan antigenen op bijvoorbeeld tumorcellen, kunnen de NK-cellen aan de IgG binden en de tumorcellen doden. Dit noemen we antilichaam afhankelijke cellulaire cytotoxiciteit (**ADCC**). Ook kan IgG binden aan toxische stoffen, die uitgescheiden worden door micro-organismen en ze op deze manier neutraliseren. Verder is IgG het enige antilichaam wat actief door de placenta getransporteerd kan worden. Hierdoor is de pasgeborene beschermd voor infecties totdat hij zelf antistoffen kan maken.

Immunologie

IgA is de belangrijkste immuunglobulineklasse in de secretoire vloeistoffen, zoals tranen, speeksel, neusvocht en moedermelk. Doordat het als dimeer voorkomt (zie figuur 13), agglutineert het de micro-organismen uit de omgeving en ons, waardoor ze in de slijmlaag blijven hangen en niet verder kunnen binnendringen. Net als IgG heeft IgA ook als functie om toxische stoffen te neutraliseren.

Het laatste isotype is **IgE**. De concentratie van IgE in de circulatie is heel laag, 50 $\mu\text{g/l}$, dit is 200.000 keer lager dan IgG. Het IgE wordt direct gebonden aan receptoren op mestcellen, basofielen en eosinofielen. Het speelt voornamelijk een rol bij de afweer tegen worminfecties en allergische reacties.

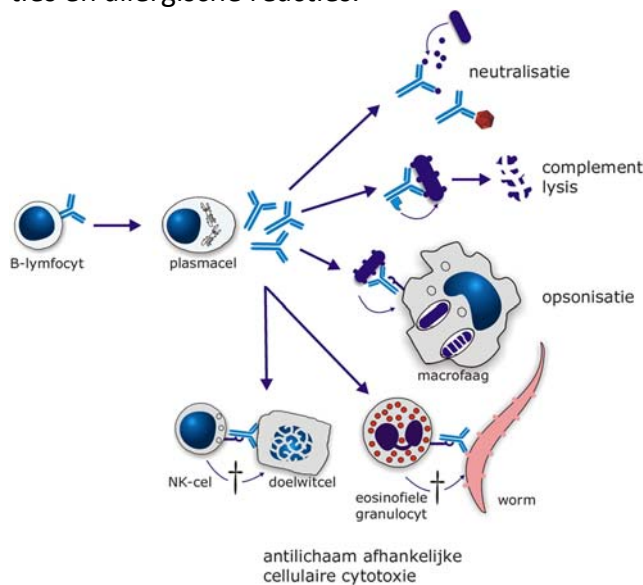


Fig. 15: Samenvatting van de effectorfuncties van antilichamen: neutralisatie, complement-activatie, opsonisatie en ADCC. [8]

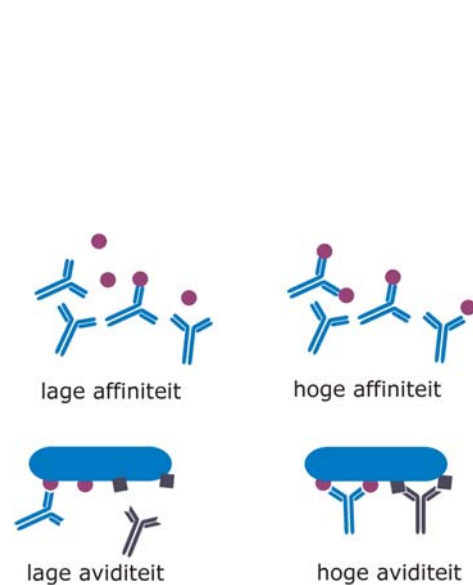


Fig. 16: Affiniteit en aviditeit bepalen de sterkte van de interactie tussen antigeen en antilichaam. [8]

De sterkte van de binding tussen antigeen en antistof is niet-covalent en kan daarom weer uiteenvallen. De sterkte van de binding tussen één enkele bindingsplaats van het antilichaam (Fab) met één epitoom op het antigeen wordt **affiniteit** genoemd (zie figuur 16). Wanneer het epitoom perfect past op de antigeen-bindingsplaats, is er sprake van een hoge affiniteit. Wanneer meerdere epitopen voorkomen op het oppervlak van een micro-organisme, dan wordt de totale binding aangeduid met aviditeit. De **aviditeit** wordt behalve door de affiniteit ook bepaald door de hoeveelheid bindingsplaatsen van de antistof en is daarom altijd groter dan de som van de affiniteiten. Zo heeft IgM een hogere aviditeit dan IgG, terwijl IgG vaak beter past op het antigeen en heeft dus een hogere affiniteit dan IgM.

Referenties

- [1] http://education-portal.com/cimages/multimages/16/Edward_Jenner.PNG, geraadpleegd op 24/03/2014
- [2] <http://lowres-picturecabinet.com.s3-eu-west-1.amazonaws.com/43/main/26/105132.jpg>, geraadpleegd op 24/03/2014
- [3] Delves, P.J., Martin, S.J., Burton, D.R. & Roitt, I.M. (2011). *Roitt's Essential Immunology* (12th edition). West Sussex: Wiley-Blackwell. ISBN 9781405196833
- [4] <http://bit.ly/1vq7PfV> , geraadpleegd op 25/03/2014
- [5] <http://bit.ly/1vI0i1U> , geraadpleegd op 24/03/2014
- [6] http://assets.kennislink.nl/upload/206501_962_1213260771302-nk_en_tumor.jpg, geraadpleegd op 24/03/2014
- [7] Male, D., Brostoff, J., Roth, D.B. & Roitt, I.M. (2012). *Immunology* (8th edition). Philadelphia: Elsevier. ISBN: 9780323080583
- [8] Rijkers, G.T., Kroese, F.G.M., Kallenberg, C.G.M., Derksen, R.H.W.M. (2009). *Immunologie*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum. ISBN 9789031342631

Teksten gebaseerd op:

Rijkers, G.T. (2009). *Immunologie*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum.



De Hogeschool van Arnhem en Nijmegen
(HAN) omvat vier faculteiten:

- Faculteit Gezondheid,
Gedrag en Maatschappij
- Faculteit Educatie
- Faculteit Economie en Management
- Faculteit Techniek

© Niets uit deze uitgave mag worden
vermenigvuldigd en/of openbaar
worden gemaakt op enige wijze
zonder voorafgaande schriftelijke
toestemming de auteursrechthebbende.
Daarvoor kan men zich richten tot
de directeur van de betreffende
opleiding van de HAN.

20142015-IAS-HB-9215-P-3945



2000000039459