

Voorwoord: aanvallen en verdedigen, de chemie van de immunologie

G.T. RIJKERS¹, P.M.W. JANSSENS² en P. HERBRINK³

Op 20 mei 1720 meerde het schip van kapitein Chataud met een lading zijde en katoen uit Syrië af in de haven van Marseille, destijds de stad met een monopolie voor handel met het Midden-Oosten. In Syrië heerste de pest en tijdens de reis waren 6 bemanningsleden overleden. Kapitein Chataud had de lokale havenautoriteiten hiervan op de hoogte gesteld, maar omdat zijn kostbare lading bestemd was voor de grote jaarmarkt bij Arles mocht hij, op aandringen van invloedrijke kooplieden, toch lossen. Binnen enkele dagen brak de pest uit in Marseille. In een periode van 2 jaar stierven 50.000 van de 90.000 inwoners van de stad. De angst dat deze plaag zich over de Provence zou verspreiden was terecht groot. De doodstraf werd ingesteld voor ieder die uit Marseille naar de Provence wilde vluchten. Als extra verdediging bouwden de inwoners van Avignon en wijde omtrek ter hoogte van Lagnes, halverwege Marseille en Avignon, de Mur de la Peste (figuur 1), 50 km lang, 2 meter hoog en 70 cm dik. Op geregelde plaatsen werden versterkte torens geplaatst met uitkijkposten. Deze eerstelijns verdediging tegen pathogene micro-organismen, hoe goed bedoeld ook, heeft helaas niet gewerkt. Ook in Avignon stierven 30.000 mensen aan de pest. Deze geschiedenis illustreert hoe wankel het evenwicht tussen de mens en zijn microbiële omgeving is. Micro-organismen zijn altijd in de aanval en afweer daartegen is permanent nodig.

Dit themanummer belicht de 'chemie van de immunologie'. Het geeft een overzicht van de diverse componenten van het immuunsysteem. Onze inzichten in de werking van het menselijk afweersysteem, en onze mogelijkheden voor diagnostisch onderzoek hierin, zijn de afgelopen halve eeuw exponentieel toegenomen. Immunologie is thans een ver ontwikkeld vak met een duidelijk afgebakend terrein en doel: het immuunsysteem, respectievelijk de afweer en de hieraan aanverwante processen waarmee het lichaam reageert. De immunologie is anno 2004 een gedegen vakgebied waar onderzoek wordt verricht op het ge-

bied van cellen (lymfocyten, fagocyten, granulocyten), moleculen (immunoglobulinen, cytokinen, complement) en genen. Het kennisterrein strekt zich uit in de breedte, maar gaat ook in de diepte. De dominante vraagstukken in de loop der tijd, en ongetwijfeld ook in de toekomst, hebben te maken met moleculaire biologie (DNA), celdifferentiatie en -regulatie en de uitoefening van effectorfuncties die essentieel zijn voor de afweer. Dit imposante kennisterrein is het ijkpunt waartegen onderzoek en toepassing van de immunologie permanent worden afgemeten en een plaats gegeven. Zoals professionals werkend met erfelijke stofwisselingsziekten steeds teruggrijpen op het intermediaire metabolisme als referentiepunt, zo keren professionals in de immunologie (laboratoriumspecialisten en behandelaars) keer op keer terug naar de basisimmunologie om te kunnen begrijpen waar ze mee bezig zijn en om voorspellingen te kunnen doen. Dat is ook zichtbaar in dit themanummer. Verschillende auteurs beschrijven vanuit verschillende invalshoeken basisaspecten van het immuunsysteem en bieden uitkijkjes naar kliniek en meer specialistisch laboratoriumonderzoek. De term 'immunologie' wordt overigens op laboratoria soms ook wel gebruikt om diagnostische tests aan te duiden waarbij gebruik wordt gemaakt van immunologische principes (in een ELISA bijvoorbeeld). Hieraan is welbeschouwd echter weinig immunologie. 'Immunologie' kan beter gereserveerd worden voor onderzoek dat gerelateerd is aan ziekten van het immuunsysteem -een insteek die aldus in dit themanummer is genomen.

Tegelijk met het toenemende inzicht in het functioneren van het immuunsysteem heeft de medische immunologie zich tot een herkenbaar specialisme ontwikkeld. In de kliniek bestrijkt de immunologie een breed spectrum van ziektebeelden, te vinden bij een groot aantal specialismen. Het eerste oriënterende

Afdeling Pediatrische Immunologie, Wilhelmina Kinderziekenhuis, UMC Utrecht¹, Klinisch Chemisch Laboratorium, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem², Diagnostisch Centrum SSDZ, Reinier de Graaf Groep, Delft³

Correspondentie: Dr. G.T. Rijkers, Afdeling Pediatrische Immunologie, KC03.068.0, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Lundlaan 6, 3584 EA Utrecht
E-mail: grijkers@wkz.azu.nl



Figuur 1. Mur de la Peste (Cabrières d'Avignon) 2002

onderzoek naar het immuunsysteem zal bij patiënten in de dagelijkse praktijk worden verricht op een klinisch-chemisch, medisch-microbiologisch of immunologisch laboratorium. Naast kennis van de immunologisch-diagnostische bepalingen is hierbij ook inzicht in de mogelijkheden en indicatiestellingen voor vervolgonderzoek van belang, zoals verschillende bijdragen in dit themanummer illustreren. Na een algemeen overzicht over de moleculen, cellen en weefsels van het immuunsysteem (1), wordt ruim ingegaan op de diagnostiek van haperende, aflatende of uit de hand gelopen afweer. Vormen van tekortschietende afweer worden besproken in een bijdrage over humorale immunodeficiënties (2). Vervolgens worden de vroege processen tijdens de afweer besproken, en dan met name de functie van complement hierin (3). Bij monoklonale woekering van plasmacellen verschijnen M-proteïnen in het bloed, wat ruimte biedt voor een evaluatie van de kwaliteit van het onderzoek van deze eiwitten (4). Een aparte categorie van ziektebeelden wordt gevormd door de zogenaamde auto-inflammatoire ziekten. Deze worden in een separate bijdrage besproken (5).

Voorts wordt aandacht besteed aan wat zou mogen worden omschreven als manipulatie van de afweer. Volgend op een algemeen overzicht over de structuur en functie van immunoglobulinen, komen de vorming van antistoffen na immunisatie en de in Nederland gebruikte vaccinatieprogramma's ruim aan bod (6). Indien alle afweer ontbreekt is de infectiegevoeligheid zo hoog dat correctie van het defect noodzakelijk is. Onder dergelijke omstandigheden zouden de mogelijkheden van stamceltransplantatie en genterapie en de daarmee geassocieerde problematiek aan de orde kunnen komen (7).

De reumatologie en allergologie zijn de vakterreinen bij uitstek waarin immunologie een rol speelt. Echter, ook in de interne geneeskunde, longgeneeskunde, gastro-enterologie, kindergeneeskunde, dermatologie en neurologie passeren regelmatig immunologische vraagstukken. In feite kan de clinicus in nagenoeg elk medisch specialisme geconfronteerd worden met immunologische problematiek. De voor diagnose, behandeling en beleid noodzakelijke medische laboratoriumdiagnostiek valt onder de discipline medische immunologie, zoals die te vinden is in academische en grotere regionale centra. Hier vindt men vaak ook speciële medisch-immunologische laboratoria. Regelmatig zijn daarnaast medisch immunologen werkzaam binnen klinische-chemische of medisch-microbiologische/immunologische laboratoria. De speciële medisch-immunologische laboratoria komen met name in beeld als de vraagstellingen dieper gaan of het zeldzamer aandoeningen betreft. Daartoe moeten zij over een breed arsenaal aan bepalingen beschikken en voortdurend inspelen op de nieuwste inzichten en mogelijkheden.

De klinische toepassing van immunologische kennis is verre van volledig. Toepassing wordt, vanzelfsprekend, bepaald door de (financiële) mogelijkheden en is afhankelijk van de inzet en inzichten van velen,

niet alleen de immunologen. Een mooi voorbeeld is vaccinatie -met afstand de meest kosteneffectieve preventiemaatregel van de totale gezondheidszorg. Het succes van de vaccinatie kan moeilijk (geheel) op het conto van immunologen worden geschreven. Bij de invoering van het Rijksvaccinatieprogramma waren namelijk nog lang niet alle onderliggende immunologische principes bekend. Zelfs de 'evidence based medicine' stond nog in de kinderschoenen. Tekortschietende antistofproductie wordt al sinds 1952 behandeld met substitutie van gammaglobuline (8) -een vorm van therapie die effectief is, maar wel belastend en niet geheel zonder gevaren. Tekorten aan complementfactoren kunnen, afgezien van C1-esteraseremmer, niet zonder meer worden gesuppleerd, en middelen om de productie door het lichaam op te laten voeren kennen we niet (een 'search' op PubMed met als trefwoorden "complement" - "deficiency" - "treatment" en "review" levert 0 hits op!). Pas sinds kort wordt geïntervenieerd in ontregelde cytokineresponsen (TNF, IL-1) bij reuma en andere inflammatoire ziekten (ziekte van Crohn) (9, 10). De kosten van deze vormen van behandeling zijn hoog en de langetermijneffecten nog onbekend. Deze voorbeelden mogen duidelijk maken dat voor implementatie van veel immunologische kennis in de kliniek de echte oogstperiode nog moet starten. De klinische betekenis van immunologie betreft trouwens lang niet alleen de afweer tegen infecties en strijd tegen vreemde indringers, zoals die in dit themanummer ruim aan bod komen. Minstens even verstrekkend zijn de gevolgen van situaties waarbij het afweersysteem verkeerd gericht is, zoals voorkomt bij auto-immuunziekten, bijvoorbeeld reuma en SLE en vormen van allergie en astma. Hieraan kan gemakkelijk een heel volgend themanummer gewijd worden.

Literatuur

1. Rijkers GT, Herbrink P. Weefsels, cellen en moleculen: bouw en functie van het immuunsysteem. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2004; 29: 134-137.
2. van Tol MJD, Sanders EAM, Rijkers GT. Humorale immunodeficiënties. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2004; 29: 138-144.
3. Hannema AJ, Hack CE. Complement en ontsteking. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2004; 29: 145-150.
4. Klasen IS, Jol-van der Zijde EM, Jansen-Hoogendijk A, Bast BJEG, Radl J, van Tol MJD. Kwaliteit van de detectie van M-proteïnen in Nederland. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2004; 29: 151-155.
5. Frenkel J, Waterham HR. Autoinflammatoire ziektebeelden: onverklaarbare koorts nader verklaard. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2004; 29: 156-165.
6. Out TA, Berbers GAM, Rümke HC. Immunoglobulinen, antistoffen en vaccinatie. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2004; 29: 165-174.
7. Wulffraat NM, Slaper-Cortenbach ICM. Stamceltransplantatie en genterapie voor de behandeling van primaire immunodeficiënties. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2004; 29: 175-178.
8. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1952; 9: 722-728.
9. Emery P, Seto Y. Role of biologics in early arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003; 21: S191-194.
10. Van Deventer SJ. Immunotherapy of Crohn's disease. *Scand J Immunol*. 2000; 51: 18-22.