

Weefsels, cellen en moleculen: bouw en functie van het immuunsysteem

G.T. RIJKERS¹ EN P. HERBRINK²

Het immuunsysteem is opgebouwd uit een groot aantal cellen en moleculen, die door onderlinge interactie in de lymfoïde organen zorgdragen voor een adequate immuunrespons bij infectie. Het wordt onderverdeeld in aangeboren, niet-specifieke immuniteit en verworven, specifieke immuniteit. Er is een aanzienlijke interactie tussen beide systemen. Beide bevatten zowel humorale als cellulaire componenten. Niet-specifieke immuniteit vormt, na niet-immunologische factoren als huid en secreten, de eerstelijns verdediging tegen infecties. Tot de cellen van het niet-specifieke immuunsysteem behoren o.a. granulocyten, monocyt, macrofagen, dendritische cellen en NK-cellen. Naast cellulaire factoren zijn er ook een aantal humorale factoren zoals complement en mannosebindend lectine. Specifieke immuniteit komt wat langzamer op gang en leidt tot geheugenvorming waardoor bij een tweede contact met het micro-organisme een snelle reactie op gang komt. De belangrijkste cellen van de specifieke immuniteit zijn de T-cellen, die de cellulaire immuniteit verzorgen. Onder de T-cellen hebben de CD4-positieve T-cellen een sterk regulerende functie, waarbij cytokinen een belangrijke rol spelen. De humorale immuniteit wordt verzorgd door B-cellen en hun producten, de immunoglobulinen.

Trefwoorden: immuunrespons; niet-specifieke immuniteit; specifieke immuniteit; cytokinen; T-lymfocyt; B-lymfocyt; antistoffen; Toll-like receptor

De mens leeft in een wereld omringd door micro-organismen: virussen, bacteriën, schimmels en parasieten. Deze kunnen in 4 categorieën ingedeeld worden: onschuldige, goede, slechte micro-organismen en extreem schadelijke ziekteverwekkers. Tot de laatste categorie behoren micro-organismen die ook in personen met een intacte afweer kunnen leiden tot ernstige morbiditeit en mortaliteit, zoals bij voorbeeld tetanus en ebola. Tot de slechte categorie behoren de micro-organismen die in het algemeen geen ziekte veroorzaken, maar in sommige gevallen wel (bijvoorbeeld bij mensen met immuunstoornissen). Van goede

micro-organismen heeft de mens voordeel omdat zij helpen bij spijsvertering, of door kolonisatieresistentie voorkómen dat pathogene micro-organismen een infectie veroorzaken. Onschuldige micro-organismen geven noch voordeel noch nadeel voor de mens.

Het immuunsysteem heeft als taak om het lichaam te verdedigen tegen infecties en mogelijk ook ongecontroleerde groei van tumorcellen. Daar waar de afweer tekort schiet kan het immuunsysteem worden versterkt door vaccinatie of door immunotherapie. De effectormechanismen van het immuunsysteem zijn destructief van aard: potentieel ziekteverwekkende micro-organismen en tumorcellen moeten worden vernietigd. Dit kan leiden tot aanzienlijke (immuno)pathologie. Het is derhalve zaak het immuunsysteem onder controle te houden. Er dient een balans te zijn tussen beschermende immuniteit en immunopathologie cq. auto-immuniteit.

Cellen en moleculen van het immuunsysteem

Het menselijk lichaam wordt in de eerste plaats tegen infecties beschermd door mechanische barrières zoals de huid en slijmvliezen. Deze vormen niet alleen een fysieke, maar ook een chemische barrière. Ook de normaal aanwezige microbiële darmflora vormt een barrière. Door kolonisatieresistentie wordt voorkomen dat pathogene micro-organismen een infectie kunnen veroorzaken. Het immuunsysteem treedt pas in werking wanneer deze barrières worden doorbroken. Het immuunsysteem wordt onderverdeeld in aangeboren, niet-specifieke immuniteit en verworven, specifieke immuniteit. Beide soorten immuniteit kunnen niet los van elkaar worden gezien, er is een aanzienlijke interactie tussen beide systemen (1).

Niet-specifieke immuniteit

Niet-specifieke of aangeboren immuniteit (in de Angelsaksische literatuur aangeduid als 'innate immunity') reageert snel op het binnendringen van een micro-organisme (in een tijdsbestek van minuten tot uren). Tot de cellen van de niet-specifieke immuniteit behoren o.a. granulocyten, monocyt, macrofagen en dendritische cellen en NK-cellen. Neutrofiële granulocyten spelen een belangrijke rol in de niet-specifieke afweer. Dergelijke cellen bezitten het vermogen om na adherentie aan geactiveerd vaatendotheel uit de bloedbaan de treden (diapedese) en op geleide van een concentratiegradiënt te migreren naar een ontstekingshaard, een proces dat chemotaxie wordt genoemd. Fagocyten bezitten op het celoppervlak receptoren voor koolhydraten en lipopolysacchariden (Toll-like receptoren), waardoor ze rechtstreeks micro-

Afdeling Pediatrische Immunologie, Wilhelmina Kinderziekenhuis, UMC Utrecht¹, Afdeling Medische Laboratoria, Diagnostisch Centrum SSDZ, Reinier de Graaf Groep, Delft²

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

organismen kunnen binden en fagocyteren. Op deze wijze wordt een snelle eerste afweerreactie gevormd. De efficiëntie van binding en fagocytose wordt drastisch verhoogd indien de microorganismen beladen zijn met antistoffen en complement. In het daaropvolgende proces worden gefagocyteerde bacteriën gedood en verwijderd door de vorming van zuurstofradicalen en enzymen in diverse granulae (2). Defecten in chemotaxie, fagocytose of 'killing' kunnen leiden tot chronische of recidiverende infecties (3).

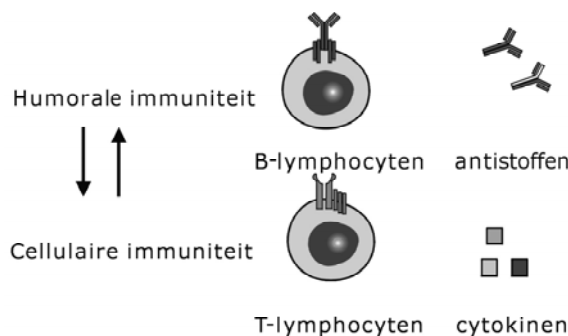
Monocyten en macrofagen kunnen, evenals granulocyten, micro-organismen binden, fagocyteren en doden. Daarnaast kunnen ze evenals granulocyten biologisch actieve stoffen uitscheiden. Anderzijds spelen macrofagen een rol in de regulatie van de ontstekingsreactie en de activatie van de specifieke immuniteit. Hierbij spelen gespecialiseerde antigeen-presenterende cellen, met name dendritische cellen, een belangrijke rol.

De cytotoxiciteit van natural-killer(NK)-cellen valt ook onder niet-specifieke immuniteit. NK-cellen kunnen tumorcellen en viraal geïnfecteerde cellen herkennen en doden, al dan niet via Fc-receptoren die celgebonden antistoffen kunnen binden. In het laatste geval spreken we van antistof-afhankelijke cellulaire cytotoxiciteit (ADCC).

Naast de cellulaire factoren van de aspecifieke immuniteit zijn er ook een aantal humorale factoren. Hiertoe behoren o.a. complement, mannosebindend lectine (MBL) en stoffen als lactoferrine en lysozym (2). De aspecifieke afweer is weliswaar in staat om een infectie enigszins in toom te houden, maar is vaak niet voldoende om het micro-organisme volledig te elimineren.

Specifieke immuniteit

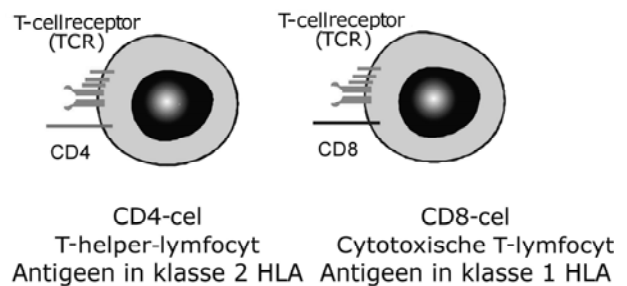
Specifieke immuniteit komt trager op gang na een eerste contact met een micro-organisme (in een tijdsbestek van dagen, weken). Herhaald contact met hetzelfde pathogeen leidt echter tot een sneller antwoord, dat bovendien heviger is. De specifieke immuniteit wordt opgedeeld in humorale en cellulaire immuniteit (figuur 1). Onder humorale immuniteit verstaan we B-lymfocyten en hun producten: de antistoffen, terwijl de cellulaire immuniteit wordt verzorgd door T-lymfocyten en hun producten: cytokines. Er bestaan 2 soorten T-lymfocyten: helper-T-lymfocyten (met CD4-moleculen aan het celoppervlak) en cytotoxische T-lymfocyten (met CD8-moleculen aan het celoppervlak). Het herkenningmolecuul van B-lymfocyten is membraange-



Figuur 1. De specifieke afweer: humorale en cellulaire immuniteit.

bonden immunoglobuline. Via dit molecuul wordt de B-lymfocyt specifiek geactiveerd door antigeen -oplosbaar eiwit of polysaccharide, of celgebonden antigeen. De effectormoleculen van geactiveerde B-lymfocyten, de antistoffen, hebben dezelfde specificiteit als de membraangebonden antistof. Antigeenherkenning door T-lymfocyten verloopt ook via specifieke receptoren (T-celreceptor) met één verschil in vergelijking met B-lymfocyten. De T-celreceptor herkent alleen antigenen die in de vorm van peptiden gebonden aan HLA-moleculen worden 'aangeboden'. Antigenen die door de cel zelf worden geproduceerd (endogene antigenen) worden op een andere manier gepresenteerd dan exogene antigenen zoals bacteriën. Endogene antigenen, zoals virusantigenen en tumorantigenen, worden gebonden in klasse-1-HLA-moleculen (HLA-A, -B en -C) (4). Klasse-1-HLA-moleculen komen op alle kernhoudende cellen voor. De T-celreceptor van een CD8-cytotoxische T-lymfocyt bindt met antigenen in klasse-1-HLA. Op deze manier kunnen cytotoxische T-cellen virus-geïnfecteerde cellen en tumorcellen elimineren. Exogene antigenen worden gepresenteerd gebonden in klasse-2-HLA (HLA-DP, -DQ en -DR). CD4-T-lymfocyten herkennen antigenen gebonden in klasse-2-HLA (figuur 2). Klasse-2-HLA komt slechts op een beperkt aantal celtypen voor. Antigeenpresentatie in klasse-2-HLA is derhalve voorbehouden aan klasse-2-HLA positieve cellen, met name dendritische cellen, monocyten, macrofagen en B-cellen.

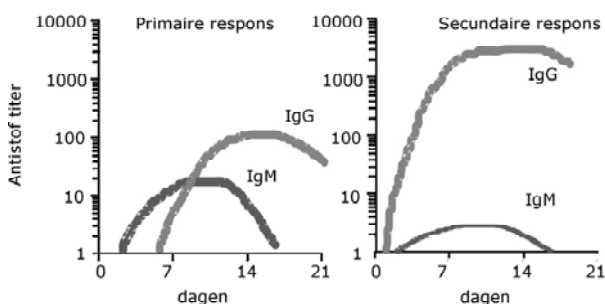
CD4-T-helper-lymfocyten hebben vooral regulerende functies. Het belang van HLA bij de cellulaire immuniteit wordt geïllustreerd door patiënten met het zogenaamde 'bare lymphocyte'-syndroom. Bij deze patiënten ontbreekt klasse-II-HLA (soms ook klasse I). Daardoor is er een ernstige cellulaire immunodeficiëntie. Op basis van hun regulatoire functie kunnen T-helper-lymfocyten worden onderverdeeld in Th-1-, Th-2- en Tr-cellen. Th-1-cellen produceren met name IL-2 en interferon-gamma en ondersteunen vooral de cellulaire immunoreactie. Th-2-cellen produceren met name IL4 en IL5 en zijn meer betrokken bij antistofproductie (5). Het evenwicht tussen type-1- en type-2-cytokinen is bij infecties en ontstekingsprocessen vaak (tijdelijk) verstoord. Bij een groot aantal tumoren is een abnormale productie van IL-10 beschreven met als gevolg een verminderde cellulaire immunrespons (6). Tr-cellen produceren naast IL-10 ook 'transforming growth factor- β ' (TGF- β) en remmen de Th-1-gemedieerde antitumorrespons (7).



Figuur 2. T-lymfocyten en hun kenmerken.

Tegen veel micro-organismen wordt zowel een respons van B-lymfocyten als van T-lymfocyten opgewekt. Als vuistregel kan men echter zeggen dat de humorale immuniteit (de B-lymfocyten en antistoffen) met name anti-bacterieel werkt en de cellulaire immuniteit (T-lymfocyten) met name anti-viraal of anti-tumor, alhoewel bij lytische infecties ook neutraliserende antistoffen een belangrijke rol spelen. Het specifieke immuunsysteem reageert gericht op een binnendringend micro-organisme. Zowel antistoffen als T-celreceptoren worden in een zodanige verscheidenheid aangemaakt dat het repertoire in principe volledig is, dit wil zeggen ieder mogelijk micro-organisme (of onderdeel ervan, een antigeen-epitop) wordt wel door een of meerdere antistoffen of receptoren herkend. Deze verscheidenheid komt tot stand in een proces van herschikking van de genen tijdens de ontwikkeling van B-lymfocyten in het beenmerg en van T-lymfocyten in de thymus. In een volwassen individu omvat het humorale immuunsysteem minimaal ongeveer 10^8 verschillende antistoffen (met bijbehorende B-lymfocyten) en het cellulaire immuunsysteem eveneens minimaal 10^8 verschillende T-lymfocyten (8).

Bij het eerste contact met een bepaald antigeen wordt een primaire reactie opgewekt. Dit eerste contact kan in de vorm van een natuurlijk voorkomend micro-organisme zijn of in de vorm van een vaccin. Hierdoor worden de B-lymfocyten gestimuleerd die specifiek voor het antigeen zijn. Deze stimulatie of activatie maakt dat deze specifieke B-lymfocyten zullen prolifereren (klonale expansie) en differentiëren tot antistofproducerende plasmacellen of tot geheugen-B-lymfocyten. Deze reactie duurt 10-14 dagen. Bij een tweede contact met hetzelfde antigeen verloopt de activatie sneller (3-7 dagen) en heviger. Indien een persoon na volledige vaccinatie in contact komt met het natuurlijk voorkomend pathogeen zal een activatie van geheugen-B-lymfocyten zeer snel leiden tot de aanmaak van grote hoeveelheden neutraliserende antistoffen die de persoon in kwestie zullen beschermen tegen ziekte (figuur 3). Voor de vorming van antistoffen tegen de meeste antigenen zijn er naast B-lymfocyten ook T-helpercellen nodig. De antistofrespons op dit soort antigenen noemt men dan T-cel-afhankelijk (figuur 4). Bacteriën met een polysaccharidekapsel (bijvoorbeeld *Haemophilus influenzae* type b, pneumococci, meningococci) induceren een antistofrespons zonder de hulp van T-cellen. Daarom worden deze polysacchariden geklasseerd onder antigenen die T-cel-onafhankelijk zijn (9). Ook het T-cellulaire immuunsysteem ondergaat bij contact met een antigeen klonale expansie en ontwikkelen



Figuur 3. Primaire en secundaire immuunrespons.

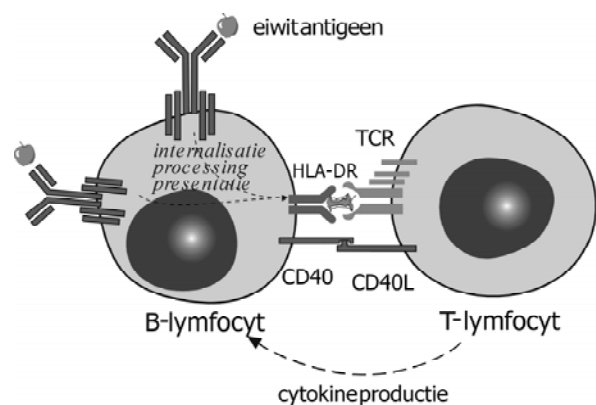
zich bijkomend geheugencellen (10). Voor cytotoxische T-lymfocyten geldt dus evenals voor B-lymfocyten dat voorafgaande vaccinatie het antwoord op een latere natuurlijke infectie kan versnellen en versterken.

Opbouw en organisatie van het immuunsysteem

De aanmaak van lymfocyten vindt plaats in de primaire lymfoïde organen: het beenmerg en de thymus. In het beenmerg bevinden zich de pluripotente stamcellen. Uit deze cellen ontstaan gedifferentieerde (lymfoïde) stamcellen, die kunnen gecommiteerde tot ofwel voorloper-T-lymfocyt ofwel -B-lymfocyt. Uitrijping van de voorloper-T-lymfocyt vindt in de thymus plaats. Hier vindt het ingewikkelde proces van gershikking plaats waarbij door middel van recombinaatie een grote diversiteit aan T-celreceptoren ontstaat (11). Omdat het proces 'random' geschiedt is er selectie nodig om de T-cellen met een gewenste specificiteit te behouden en de overigen uit te schakelen. Deze selectieprocedure gaat in 2 fasen. Allereerst is er positieve selectie waarbij de T-celreceptor moet kunnen binden met HLA-moleculen op thymusepitheel. In een tweede selectieronde worden de resterende T-lymfocyten die lichaamseigen materiaal herkennen uitgeschakeld (12). Na dit selectieproces blijkt ongeveer 2-5% van de T-lymfocyten aan de gestelde eisen te voldoen en komt als rijpe T-lymfocyt in de circulatie. De overige cellen sterven in de thymus door apoptose of worden anderszins geïnactiveerd (13).

De uitrijping van B-lymfocyten vindt plaats in het beenmerg. Tijdens dit proces wordt eveneens via gershikking het diverse repertoire van antigeenreceptoren van B-lymfocyten (membraangebonden immunoglobuline) gevormd (11). Ook bij de vorming van B-lymfocyten kunnen cellen ontstaan met ongewenste specificiteit voor lichaamseigen bestanddelen. Deze cellen zijn in principe niet in staat tot auto-antistof productie vanwege het ontbreken van specifieke T-cel-help of andere tolerantiemechanismen.

Bovenstaand is beschreven hoe de cellen en moleculen van het immuunsysteem lichaamsvreemde micro-organismen herkennen en onschadelijk maken. Voorwaarde is wel dat de lymfocyt contact maakt met het micro-organisme: ze moeten elkaar tegenkomen als het ware. De lymfocyten bevinden zich vooral in lymfknoten, de milt en gespecialiseerd lymfoïd weefsel langs de luchtwegen (bronchus en 'nasal associated lymphoid tissue', BALT en NALT) en de darm



Figuur 4. Samenwerking tussen T- en B-lymfocyten.

(‘gastrointestinal associated lymphoid tissue’, GALT). De circulatie van lymfocyten door het lichaam verloopt geordend. Lymfocyten uit de bloedbaan dringen lymfoïd weefsel binnen door de wand van postcapillaire venulen. Via de lymfe worden ze weer afgevoerd naar de ductus thoracicus en zo naar het bloed (14). De ‘homing’ van lymfocyten op specifieke plaatsen (bijvoorbeeld in GALT) wordt bepaald door receptoren op de lymfocyt die kunnen binden aan tegenstructuren (adressinen) op hoog-endotheel-venulen van het betreffend weefsel.

De zojuist beschreven organisatiegraad van het lymfoïde weefsel is toch nog onvoldoende om adequaat immunosurveillance te kunnen uitoefenen op alle plaatsen in het lichaam. Immers, lymfocyten circuleren niet door alle organen. Zo is er geen continue surveillance van lymfocyten door de lever, bijvoorbeeld om hepatitisvirus aldaar te herkennen. Voor dat doel bevatten weefsels weefselmacrofagen (Kupffer-cellen in de lever, Langerhans-cellen in de huid, etc.). Deze fagocyteren lichaamsvreemd materiaal en transporteren dat naar drainerende lymfknoopen. Daar komt dan de specifieke respons van lymfocyten op gang. Indien nodig worden de geactiveerde lymfocyten door chemokinen naar de plaats van infectie getrokken (15, 16).

Initiatie van de immuunrespons

Zoals hierboven uiteengezet zijn er voor de mens als ‘good, bad and ugly’ te beschouwen micro-organismen. De afweer wordt niet bij ieder contact met een micro-organisme geactiveerd; alleen wanneer er gevaar zou kunnen ontstaan dient gereageerd te worden (17). Activatie van de cellen van de niet-specifieke immuniteit is hierin een belangrijke eerste stap. Deze activatie vindt plaats door herkenning van pathogene structuren (‘pathogen-associated molecular patterns’, PAMP’s), bijvoorbeeld LPS, peptidoglycanen, lipoproteïnen en bacterieel CpG-DNA (18). Herkenning geschiedt door receptoren op de cellen (‘pattern recognition receptor’, PRR), waarvan de ‘Toll-like’ receptoren (TLR) de laatste tijd erg in de belangstelling staan. Tot op heden zijn er 10 TLR’s geïdentificeerd. TLR’s komen tot expressie in zowel lymfoïd als niet-lymfoïd weefsel, waarbij het expressiepatroon varieert per celtype en weefsel (19). Herkenning van pathogene structuren door TLR’s leidt tot activatie van de transcriptiefactor-NF- κ B en vervolgens tot productie van pro-inflammatoire cytokinen als IL-1 en TNF- α . In het geval van antigeen-presenterende cellen worden ook co-stimulatoire moleculen tot expressie gebracht, bijvoorbeeld B7-1 (CD80) en B7-2 (CD86) (20). Op deze wijze reguleert het niet-specifieke immuunsysteem de expressie van belangrijke co-stimulatoire moleculen en draagt bij aan het onderscheid zelf/niet-zelf.

Literatuur

1. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. *N Engl J Med* 2000; 343: 37-49 en 108-117.
2. Medzhitov R, Janeway C Jr. Innate immunity. *N Engl J Med* 2000; 343: 338-344.
3. Lekstrom-Himes JA, Gallin JI. Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. *N Engl J Med* 2000; 343: 1703-1714.

4. Klein J, Sato A. The HLA system. *N Engl J Med* 2000; 343: 702-709 en 782-786.
5. Jankovic D, Liu Z, Gause W. Th1- and Th2-cell commitment during infectious disease: asymmetry in divergent pathways. *Trends Immunol* 2001; 22: 450-457.
6. Seo N, Hayakawa S, Takigawa M, Tokura Y. Interleukin-10 expressed at early tumour sites induces subsequent generation of CD4+ T-regulatory cells and systemic collapse of antitumour immunity. *Immunol* 2001; 103: 449-457.
7. Maloy KJ, Powrie F. Regulatory T-cells in the control of immune pathology. *Nat Immunol* 2001; 2: 816-822.
8. Silverstein AM. Splitting the difference: the germline-somatic mutation debate on generating antibody diversity. *Nat Immunol* 2003; 4: 829-833.
9. Rijkers GT, Sanders EA, Breukels MA, Zegers BJ. Infant B-cell responses to polysaccharide determinants. *Vaccine* 1998; 16: 1396-1400.
10. Seder RA, Ahmed R. Similarities and differences in CD4+ and CD8+ effector and memory T-cell generation. *Nat Immunol* 2003; 4: 835-842.
11. Benner R, Dongen JJM van, Ewijk W van, Haaijman JJ (eds). *Medische Immunologie*. Wetenschappelijke uitgeverij Bunge, Utrecht, 1996.
12. Starr TK, Jameson SC, Hogquist KA. Positive and negative selection of T-cells. *Annu Rev Immunol* 2003; 21: 139-176.
13. Spits H. Development of $\beta\beta$ T-cells in the human thymus. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 760-772.
14. Mebius RE. Organogenesis of lymphoid tissues. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 292-303.
15. Kunkel E, Butcher E. Homeostatic chemokines and the targeting of regional immunity. *Adv Exp Med Biol* 2002; 512: 65-72.
16. Moser B, Loetscher P. Lymphocyte traffic control by chemokines. *Nat Immunol* 2001; 2: 123-128.
17. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science* 2002; 296: 301-305.
18. Hornef MW, Wick MJ, Rhen M, Normark S. Bacterial strategies for overcoming host innate and adaptive immune responses. *Nat Immunol* 2002; 3: 1033-1040.
19. Lien E, Ingalls RR. Toll-like receptors. *Crit Care Med* 2002; 30: S1-S11.
20. Schwartz JC, Zhang X, Nathenson SG, Almo SC. Structural mechanisms of costimulation. *Nat Immunol* 2002; 3: 427-434.

Summary

Tissues, cells and molecules: organisation of the immune system. Rijkers GT, Herbrink P. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2004; 134-137.

The immune system consists of a large number of cells and molecules. Through mutual interaction in the lymphoid organs these give rise to an adequate immune response to infection. The immune system can be divided in innate, not-specific immunity and acquired, specific immunity. There is substantial interaction between both systems. Both innate and acquired immunity contain cellular and humoral components. Non-specific immunity is, after non-immunological defense mechanisms such as the skin and secretions, the first line of defense against infection. The cells of the non-specific immune system include granulocytes, monocytes, macrophages, dendritic cells and NK-cells. Humoral factors include complement including mannose binding lectin. Specific immunity takes time to develop and leads to immunologic memory which results in a faster and higher immune response the second time a particular antigen is encountered. The most important cells of specific immunity are the T-cells, which are responsible for cellular immunity. Within the T-cells the CD4 positive T-cells have a strong regulatory function, in which cytokines play an important role. B-cells and their products provide the humoral immune response. The structure and function of the cells and most important molecules of the immune system are discussed as well as the organization of the immune system, the initiation and regulation of the immune response and interaction between specific and non-specific immunity.

Keywords: immune response; non-specific immunity; specific immunity; cytokines; T-lymphocyte; B-lymphocyte; immunoglobulin; Toll-like receptor