

DE IMMUNITEIT

Aanleg voor MS berust grotendeels op een verkeerde genetische programmatie van sommige immuunmechanismen. Om te trachten de evolutie van de ziekte af te remmen, maken wij dus gebruik van technieken of stoffen waarmee die mechanismen kunnen worden beïnvloed. Om de op dat gebied verrichte onderzoeken beter te kunnen begrijpen, is het wel nuttig eerst enkele begrippen in verband met immuniteit te belichten.

Wat verstaat men onder immuniteit ?

Immuniteit is het resultaat van de werking van een heel systeem van afweermechanismen die moeten beletten dat lichaamsvreemde stoffen in ons lichaam zouden binnendringen of die, als dat toch gebeurt, die lichaamsvreemde stoffen onschadelijk moeten maken met behulp van cellen en/of chemische substanties (mediatoren).

Uit ervaring kennen wij allen wel de immuunreactie die zich voordoet als wij bijvoorbeeld gestoken worden door een insect. Dan zien wij hoe snel ons lichaam reageert tegen de lokale indringing van lichaamsvreemde eiwitten. Bij die reactie worden op die plaats bepaalde witte bloedcellen gemobiliseerd die, bij het neutraliseren van die eiwitten, alle tekenen zullen opwekken die zich voordoen bij een plaatselijke inflammatie. Zoals dat aan alle studenten in de geneeskunde wordt onderwezen, is een inflammatie gekenmerkt door de klassieke triade : pijn, roodheid, warmte. Maar de immuniteit beschermt ons ook op nog vele andere wijzen.

Een eerste redelijk eenvoudige (niet specifieke) beschermingswijze bestaat uit de barrières die ons lichaam van de buitenwereld afsluiten. Onze huid biedt ons een mechanische beveiliging dank zij zijn hoornlaag, de maag zorgt voor chemische bescherming door middel van het maagzuur, neusslijm bevat een bacteriëndodend enzym, enz. En als, ondanks alles, een vreemd agens toch in ons lichaam binnendringt, wordt het geabsorbeerd en vernietigd door witte bloedcellen, de zogenaamde fagocyten (fagein = eten; cytos = cel).

Specifieke immuniteit, de enige waar het bij MS om te doen is, werkt op een veel ingewikkelder wijze : eerst wordt de indringer geïdentificeerd, dan wordt hij onschadelijk gemaakt door cellen of chemische stoffen die specifiek tegen hem zijn gericht, de identiteit van de geneutraliseerde indringer wordt in het geheugen opgeslagen en, als er later ooit eenzelfde indringer opduikt, wordt hij zo snel en zo efficiënt geneutraliseerd dat de rest van ons lichaam er zich geen rekenschap van geeft : het is "geïmmuniseerd".

Het specifiek immuunsysteem is in staat het onderscheid te maken tussen hetgeen tot ons lichaam behoort (tussen het lichaamseigene en het lichaamsvreemde). Dat is te danken aan speciale moleculen die zich op de celmembranen bevinden. Hun aanwezigheid aan de oppervlakte van witte bloedlichaampjes (leucocyten) werd voor het eerst aangetoond door

een Franse onderzoeker die ze "complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)" heeft genoemd, ook gekend onder de naam "human leucocyte antigen" of HLA-systeem. Hij koos die naam van CMH, omdat die markers vooral worden gebruikt om te bepalen of er compatibiliteit is tussen twee individuen met het oog op een orgaantransplantatie (histos = weefsel). Maar het is de Engelse term HLA die in wetenschappelijke teksten van overal ter wereld overwegend wordt gebruikt.

Die moleculen die onderscheid kunnen maken tussen vreemd en eigen zijn eiwitten en, zoals bij alle eiwitten, zijn het genen die de opbouw ervan programmeren. Die genen werden geïdentificeerd; zij zijn gelokaliseerd op het zesde chromosoom, waar 4 onafscheidelijke genen zorgen voor de sturing van de aanmaak van 4 grote klassen van moleculen, namelijk A,C,B, (klasse I) en D (klasse II), die op hun beurt zijn onderverdeeld in vele subklassen. Die 4 genen worden alle vier samen van ouder op kind overgedragen, en daar bij de mens de chromosomen paarsgewijze samengaan, omvat de CMH-groep 8 genen. Men heeft berekend dat het aantal mogelijke combinaties tussen de klassen en de subklassen van 8 genen verscheidene miljarden bedraagt. De CMH-groep vormt dus een cellulair identificatiekenmerk, eigen aan elk individu, en wordt thans meer en meer aangewend voor vaderschapstests of voor de identificatie van personen die een misdrijf hebben gepleegd.

Bij het detecteren van de aanwezigheid van een lichaamsvreemde (antigene) stof, doet het specifiek immuunsysteem verschillende cellen in werking treden die behoren tot de witte bloedlichaampjes en die lymfocyten worden genoemd; drie variëteiten van die lymfocyten zijn van bijzonder belang. De T-lymfocyten komen tot rijping in de thymus, een kleine klier die achter het borstbeen is gelegen, en die bij dieren eetbaar is (zwezerik). Hun levensduur bedraagt verscheidene jaren. De B-lymfocyten worden aangemaakt in het beenmerg; hun levensduur bedraagt slechts enkele weken tot enkele maanden. Tenslotte zijn er de macrofagen die zoals hun naam laat vermoeden een grote omvang hebben en die vaak meespelen als er zich ergens een immuunreactie voordoet. Lymfocyten en macrofagen secreteren een groot aantal chemische mediators, de zogenoemde lymfokines. Het zijn de B-lymfocyten die aanwezig zijn in de milt, het beenmerg en de lymfeganglia die instaan voor de aanmaak van "antistoffen".

Antistoffen zijn eiwitten (die dus uiteraard genetisch geprogrammeerd zijn) die behoren tot de groep van globulines, en meer specifiek tot de immunoglobulines, de zogenoemde "gamma"-globulines (IgG). Het zijn complexe eiwitten die uit verscheidene fracties bestaan, gebundeld tot "zware" en "lichte" ketens. De specifieke eigenschap van antistoffen is dat zij antigenen herkennen en er zich aan vasthechten om aldus een "immuuncomplex" te vormen. Een antilichaam herkent een antigen aan één enkel bestanddeel, namelijk de "epitop" of de "antigene determinant".

De productie van antistoffen geschiedt volgens het normaal proces voor de aanmaak van eiwitten, met dien verstande dat de codering voor synthese van de lichte keten geïncorporeerd zit in 3 genen die gesitueerd zijn op het chromosoom 2, en dat de codering

voor de synthese van de zware keten geïncorporeerd zit in 4 genen die gesitueerd zijn op het chromosoom 14. Die genen zijn in feite genenpools; elk van die pools is determinerend voor de synthese van verscheidene streken van de immunoglobuline, aangeduid met de letters V (variabel), C (constant), J (junctioneel) en D (diversiteit). Elke streek is dus geprogrammeerd door een groot aantal genen (tot 150 voor de streek V van de lichte ketens), zodat de mogelijke combinaties tussen ketens en streken in theorie kunnen zorgen voor de synthese van 18 miljoen verschillende antistoffen. Er valt te noteren dat de moleculaire structuur van de antistoffen erg lijkt op die van de membraanreceptor van de T-lymfocyten (in het Engels : TCR) die eveneens een rol speelt in de herkenning van antigenen.

De erkenning van een antigen nadat het in het lichaam is binnengedrongen, geschiedt eenvoudig door contact ter hoogte van de B-lymfocyten die op hun oppervlakte immunoglobulines (antistoffen) vertonen die specifiek zijn voor het betrokken antigen.

De T-lymfocyten daarentegen zijn veeleisender en herkennen het antigen enkel als het wordt "gepresenteerd" door een "antigenpresenterende cel" (in het Engels : antigen presenting cell, APC), die ofwel een B-lymfocyt is, ofwel en frequenter een macrofaag (monocyt). Het eerste werk van die cel is het antigen te incorporeren en het te fragmenteren. Sommige van die fragmenten worden dan naar de oppervlakte gevoerd en aan de T-lymfocyten gepresenteerd.

Die presentatie geschiedt, vergelijkbaar met een puzzelspel, dank zij de perfecte ineenpassing van drie moleculaire structuren : de CMH-structuur (zoals die voorkomt op het membraan van de macrofaag), het antigen, en een complexe receptor (TCR) die aanwezig is op de wand van de lymfocyt. Zoals men weet, heeft de TCR een moleculaire structuur die lijkt op die van de immunoglobulines, met V-, C-, J- en D-segmenten die verspreid liggen op α - β - en Γ - δ -ketens. De codering voor de eiwitten waaruit ze zijn samengesteld, bevindt zich in genen die gesitueerd zijn op separaat gelegen chromosomen, meestal die chromosomen die medebetrokken zijn in de synthese van immunoglobulines. Verder omvat de TCR een belangrijke structuur die men CDR3 noemt (3rd complementary-determining region) en die als taak blijkt te hebben een signaal door te sturen naar de lymfocyt kern van zodra een antigen wordt geïdentificeerd.

Die drie structuren vormen samen wat men doorgaans het "trimoleculair complex" noemt. Die drie stukken moeten perfect in elkaar passen opdat er een immuunreactie tot stand zou kunnen komen. Bovendien zijn er ook chemische mediators, intercellulaire aanhechtingsmoleculen genoemd, waarvan de rol erin bestaat te zorgen voor consolidatie van die binding tussen de presenterende cel en de lymfocyten. Het doel van die complexiteit is te vermijden dat er zich een ongewenste immuunreactie zou voordoen.

Na herkenning van het antigen door de T-lymfocyt, secreteert deze laatste chemische mediators die twee subpopulaties zullen stimuleren : de T-helpercellen, die de

aaneenschakeling van immuunreacties tot stand brengt, en de T-suppressorcellen, die ervoor moeten zorgen dat die reacties in goede banen worden gehouden en dat ze ophouden van zodra het doel is bereikt. De immuniteit wordt dus gestuurd door deze twee soorten lymfocyten, waartussen er in normale omstandigheid evenwicht heerst. Een te sterke werking van één van die beide cellen kan aanleiding geven tot hyperimmunitet, en een te zwakke werking tot een immunodeficiëntie van het afweersysteem.

De helpercellen scheiden chemische mediators (lymfokines) af, die leiden tot een proliferatie van een groot aantal genetisch identieke cellen die beschikken over de receptor die overeenstemt met een specifiek antigeen, en die een zogenaamde "kloon" vormen.

Op die proliferatiefase volgt dan een differentiatiefase tijdens welke de B-lymfocyten zich omvormen tot cellen (plasmocyten) die in staat zijn grote hoeveelheden antistoffen af te scheiden. Ook de T-lymfocyten wijzigen zich tot diverse andere cellen, elk met hun specifieke eigenschappen.

Tijdens die differentiatiefase wordt de immunitaire respons gememoriseerd in speciaal daartoe voorziene T-lymfocyten ("memory cells"), die over een zeer lange levensduur beschikken. Het is dank zij deze cellen dat een vreemde substantie die voor een tweede keer het lichaam binnendringt, onmiddellijk "herkend" zal worden, ook vele jaren later. Men denkt dat deze cellen een belangrijke rol spelen in de ontwikkeling van MS.

De auto-immuunziekten

Bij sommige personen richten de afweermechanismen van het immuunsysteem zich tegen sommige blijkbaar normale stoffen die deel uitmaken van ons lichaam. Het eigen lichaamsweefsel wordt dus aangevallen en vernietigd.

Verschillende organen kunnen worden getroffen door een auto-immuunziekte; de frequentste zijn : reumatoïde artritis (die de synovia van de gewrichten aantast), MS (die in het centraal zenuwstelsel de myelineschede van de zenuwen aantast), en myasthenie (die de acetylcholine, de receptor van de chemische mediator van de neuro-musculaire transmissie, aantast).

De auto-immuunziekten hebben sommige kenmerken gemeen : hun incidentie verhoogt met de leeftijd, en sommige families vertonen een bijzondere aanleg. Deze ziekten komen bij voorkeur voor in associatie met sommige groepen van het MHC : HLA-DR2 voor MS, HLA-DR3-DR4 voor juveniele diabetes, HLA-DR4 voor reumatoïde artritis. Tenslotte noteert men vaak een vermindering van het aantal en/of de werking van de suppressorcellen, wat een toestand van hyperimmunitet tot gevolg heeft.

De immuniteit is genetisch geprogrammeerd; toch is de overdracht van de anomalieën waaraan de auto-immuunziekten te wijten zijn redelijk zeldzaam. Zo is er bij twee

homozygote tweelingen (die dus elk over precies hetzelfde genetisch erfgoed beschikken), die drager zijn van de genen die verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van een auto-immunitaire aandoening, hoogstens één kans op twee dat ze allebei de ziekte zullen krijgen. Epidemiologisch uitgedrukt bedraagt de concordantie tussen hen twee minder dan 50 %.

De reden hiervoor ligt bij verscheidene factoren. De genen met de codering voor het MHC van de immunoglobulines en de TCR's van de lymfocyten zijn afkomstig van verschillende genen, en om het m-RNA te vormen gebeurt hun versmelting op - weer eens ! - louter toevallige basis. Bovendien ondergaan de genen van de immunoglobulines mutaties in de loop van hun leven. En tenslotte mogen we ook niet vergeten dat op het ogenblik van de overgang van RNA naar m-RNA, de herschikking van de fragmenten op een verschillende wijze kan tot stand komen bij homozygote tweelingen. Wegens al die redenen kunnen twee personen, ook al is hun genetisch erfgoed oorspronkelijk identiek hetzelfde, over een verschillend immuunsysteem beschikken en vertonen ze dus niet dezelfde aanleg voor auto-immuunziekten.

Wij hebben nog geen duidelijk inzicht in de werking van de mechanismen die bij auto-immuunziekten een rol spelen, zeker niet nu zelfs bij gezonde personen het bestaan werd aangetoond van antistoffen die zich tegen de lichaamseigen moleculen richten. Het ziet er dus naar uit dat een zekere mate van auto-immuniteit de normale gang van zaken zou zijn, en dat die antistoffen er zijn om de afbraakstoffen uit het lichaam te elimineren, maar dat dit immuunsysteem wegens ons nog onbekende redenen ontsnapt aan zijn eigen controle en ergens eigen weefsel gaat aantasten.

Bij het sturen van de immuniteit zijn er waarschijnlijk diverse mechanismen die meespelen. De T-lymfocyten krijgen een scholing in de thymus en leren er een onderscheid te maken tussen lichaamseigen en lichaamsvreemd. T-lymfocyten die niet slagen in hun examen en die een sterke affiniteit vertonen voor de auto-antigenen worden ofwel vernietigd (deletie), ofwel worden ze "anergisch" gemaakt. Ofwel resulteert die anergie uit de afwezigheid van één of verscheidene chemische mediators die nodig zijn voor de versmelting van de T-lymfocyt met het MHC dat aanwezig is op de cel die het antigen vertoont; ofwel resulteert ze daarentegen uit de aanwezigheid van mediators die een beletsel vormen voor die versmelting. De deficiëntie van één van deze mechanismen zou leiden tot een hogere aanleg voor auto-immuunziekten.

Zoals we weten worden onze lichaamscellen regelmatig vernieuwd. Om te zorgen dat alles in evenwicht blijft, moeten de vervangen cellen afsterven en verdwijnen. Die fysiologische dood, die genetisch geprogrammeerd is, is ons al sedert tientallen jaren bekend. In 1972 hebben Engelse onderzoekers er een speciale studie over gemaakt. Zij noemden het verschijnsel "apoptosis" (bladval). Het gaat hier dus om een natuurlijk afsterven, in tegenstelling tot een accidentele celdood, "necrosis" genoemd. Bij auto-immuunziekten kunnen mutaties in het DNA T-lymfocyten doen ontstaan die tegen

sommige lichaamsweefsels in het geweer komen. In normale omstandigheden is het zo dat deze lymfocyten die auto-antigenen herkennen, sterven door apoptosis. Maar als dit mechanisme niet werkt zoals het hoort, worden er niet genoeg van die cellen geëlimineerd, wat leidt tot een verhoogde aanleg voor auto-immunziekten.

Er zijn ook nog andere hypothesen. Het zou bijvoorbeeld kunnen zijn dat er een auto-immunreactie tot stand komt ingeval gesensibiliseerde - maar tot dan toe inoffensieve - cellen "geactiveerd" worden door een exogene antistof met een moleculaire structuur die deels dezelfde is als die van een lichaamseigen stof (moleculair mimetisme). Dat lijkt bijvoorbeeld het geval te zijn bij sommige virussen waarvan de moleculen van het omhulsel gelijkenissen vertonen met myeline. Er kan zich ook auto-immuniteit voordoen wanneer de exogene antistof afkomstig is van een micro-organisme dat de synthese veroorzaakt van grote hoeveelheden eiwit, van "superantigenen" of van "adhesieve" eiwitten die maken dat de beveiligingsmechanismen niet meer werken zoals het hoort, waardoor de T-lymfocyt zich kan verbinden met de cel die de antistof vertoont. Een ander mechanisme tenslotte zou erin bestaan dat er zich een wijziging zou voordoen in tot dan toe goed verdragen moleculen, waarna deze moleculen wegens hun gewijzigde structuur dan herkend zouden worden als lichaamsvreemd, met alle gevolgen van dien.

De hersenen zijn op immunitair gebied een bevoorrechte plaats, want ze zijn tegen alles wat in het bloed circuleert, geïsoleerd en beschermd door een barrière die zich in de hersenvaten bevindt. In normale omstandigheden komen de biochemische bouwstoffen van het hersenweefsel dus niet in contact met het immuunsysteem. Maar ten gevolge van een letsel dat gepaard gaat met een verbreking van die barrière kan het gebeuren dat moleculen zenuwweefsel kunnen ontsnappen in het bloed en in contact komen met de lymfocyten. Sommige van die lymfocyten zijn gesensibiliseerd voor die moleculen die hun vreemd zijn, maar die nochtans niet direct aanleiding geven tot een immunreactie in het CZS omdat zij niet in staat zijn erin binnen te dringen. Maar later kunnen ze, in omstandigheden die nog niet helemaal duidelijk zijn, "geactiveerd" worden, binnendringen in het hersenweefsel en pathogeen worden.

De behandeling van auto-immunziekten is een moeilijke zaak. Zolang de auto-antigenen en de gesensibiliseerde lymfocyten immers aanwezig blijven, blijft ook de reactie zichzelf in stand houden. Een radicale behandeling zou er dus moeten in bestaan die twee factoren gelijktijdig uit te roeien, wat tot dusver onmogelijk blijft. Thans beschikken wij dus enkel over middelen die ofwel op de ene, ofwel op de andere factor inwerken. En van zodra de toediening van die middelen wordt stopgezet, komt het auto-immunitaire proces weer op gang. Dat impliceert dat de huidige behandelingen van de auto-immunziekten, en dus ook van de MS, lange tijd in beslag nemen, ja zelfs van chronische aard zijn.