

Hoofdstuk 21: Afweer

Je lichaam wordt continu belaagd door virussen en micro-organismen, zoals bacteriën en schimmels. Als ze het lichaam binnengedrongen zijn, ben je geïnfecteerd. Ze beschadigen weefsels en daar kun je ziek van worden. Witte bloedcellen vallen de binnengedrongen ziekteverwekkers aan.

Geen één type ziekteverwekker is hetzelfde. Je hebt wellicht al gelezen dat virussen een andere structuur en levenswijze hebben dan bacteriën. Het uitschakelen van virussen vereist daarom een andere strategie dan het uitschakelen van bacteriën. Gelukkig heeft een mens verschillende typen witte bloedcellen met verschillende verdedigingsstrategieën.

21.1. Immunologie

Als je ziek bent geworden door een bepaald soort ziekteverwekker, word je er niet nog een keer ziek door. Je bent dan **immuun** (Latijn voor 'vrij van') voor die ziekte. Mensen weten dit al eeuwenlang. Al in de Griekse oudheid waren er hevige pestepidemieën. Velen stierven hieraan en men durfde de zieken en stervenden niet te verplegen. De kans om zelf de pest te krijgen, was namelijk erg groot. Toch waren er mensen die de pestlijders verpleegden zonder zelf ziek te worden. Dat waren namelijk de mensen die zelf ooit door de pest waren getroffen en het overleefd hadden.

De processen die leiden tot **immunititeit** zijn in de 19^{de} en 20^{ste} eeuw opgehelderd. Bepaalde typen witte bloedcellen blijken bij die immunititeit betrokken te zijn. Zij herkennen de ziekteverwekkers op de één of andere manier. In het hoofdstuk 'Cellen: bouw en functie' is beschreven dat **het celmembraan van cellen bedekt is met receptoreiwitten**. In dit hoofdstuk gaan we in op de essentiële rol die receptoreiwitten spelen bij het herkennen van ziekteverwekkers.

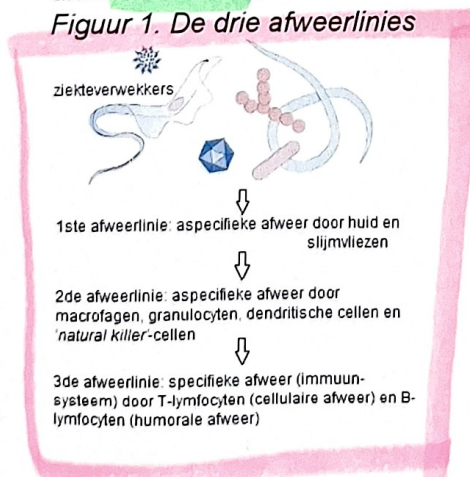
Het vakgebied dat de menselijke afweersystemen bestudeert, heet **immunologie**. Meer kennis over ziekteverwekkers en de werking van het afweersysteem heeft er sterk toe bijgedragen dat tegenwoordig veel minder mensen aan infectieziekten sterven dan vroeger. Ziekten als difterie en poliomyelitis (kinderverlamming) worden nu voorkomen, doordat jonge kinderen er al tegen immuun gemaakt worden. Ook zijn mensen die een ernstige infectieziekte hebben opgelopen, zoals tuberculose of syfilis, nu te genezen.

Behalve het beter bestrijden van ziekteverwekkers onderzoeken immunologen ook andere verschijnselen die te maken hebben met het menselijke afweersysteem. Waardoor kan een orgaantransplantatie voor de ontvanger fout aflopen? Wat is er mis met het afweersysteem bij reuma, allergie en aids? Dit hoofdstuk geeft hierop enkele antwoorden, maar lang nog niet alles is hierover bekend. Elk jaar wordt nieuwe kennis vergaard.

21.2. Afweerlinies

Ziekteverwekkende bacteriën en virussen, schimmels, éencellige parasieten en parasitaire wormen kunnen schadelijk voor je zijn, als ze zich in je lichaam ongehinderd kunnen vermenigvuldigen. Ze maken je ziek en kunnen zelfs je dood veroorzaken. Maar gelukkig heeft je lichaam een afweersysteem dat je beschermt tegen **ziekteverwekkers**, ofwel **pathogenen**. Een ziekteverwekker die je lichaam wil binnendringen, krijgt achtereenvolgens te maken met **drie afweerlinies**.

Figuur 1. De drie afweerlinies



Eerste afweerlinie

Allereerst moet een ziekteverwekker het lichaamsoppervlak passeren. Dit is het **dekweefsel** dat zowel de buitenkant van je lichaam (**huid**) als de lichaamsholten (**slijmvliezen van darmkanaal, urinewegen, vagina en luchtwegen**) bekleedt. Het dekweefsel vormt een barrière door een zekere ondoordringbaarheid, een vloeistofstroom die naar het externe milieu is gericht of stoffen die bacteriegroei tegenhouden. Veel ongewenste ziekteverwekkers worden erdoor tegengehouden. Deze eerste afweerlinie aan de buitenkant van het lichaam wordt **externe aspecifieke afweer** genoemd. De eerste afweerlinie is **aangeboren** (= vanaf de geboorte aanwezig).

Tweede afweerlinie

Een ziekteverwekker die door de eerste afweerlinie heen gebroken is, wordt aangepakt door de tweede afweerlinie. De tweede afweerlinie bestaat uit acties van bepaalde **witte bloedcellen** (**macrofagen, granulocyten, dendritische cellen en 'natural killer'-cellen**). Het zijn fagocyten die ofwel de ziekteverwekkers zelf ofwel aangetaste lichaamscellen opruimen door ze op te eten ('fagocyteren'). Verder zijn er eiwitten in het bloedplasma en weefselvocht bij betrokken (complementeiwitten en interferonen). Ontstekingsreacties en koorts helpen bij het bestrijden van de ziekteverwekkers. Ook deze afweer is niet-specifiek. Je noemt het de **interne aspecifieke afweer**. Ook de tweede afweerlinie is **aangeboren**.

Derde afweerlinie, het immuunsysteem

De tweede afweerlinie is soms niet sterk genoeg om de ziekteverwekkers uit het lichaam te krijgen. In dat geval worden de hulptroepen van de derde afweerlinie ingeschakeld. Dat is de **specifieke afweer**. De derde afweerlinie is verworven (= wordt tijdens het leven opgebouwd). Een **antigeen**, bijvoorbeeld het waterpokkenvirus, dat in contact komt met de derde afweerlinie wordt door **lymfocyten** (bepaalde witte bloedcellen) **uitgeschakeld**. De derde afweerlinie reageert met de activering en vermeerdering van antigeenspecifieke **T- en B-lymfocyten** (kortweg de T- en B-cellen genoemd). T-cellen heten zo, omdat ze in de thymus worden gevormd, B-cellen omdat ze in het beenmerg worden gevormd (zie figuur 3 in **paragraaf 21.4**). De T-cellen **schakelen de antigenen uit** en de B-cellen **vormen antistoffen**. De antistoffen zijn gericht tegen het specifieke antigeen. De weerstand tegen een bepaalde ziekteverwekker neemt toe bij herhaalde infectie, doordat er **geheugencellen** gevormd worden. Als je dan opnieuw wordt belaagd door het waterpokkenvirus, is het afweersysteem in staat het heel snel uit te schakelen.

Aspecifieke afweer	Specifieke afweer
1 ^{ste} en 2 ^{de} afweerlinie	3 ^{de} afweerlinie, immuunsysteem
valt meerdere typen ziekteverwekkers aan	valt één type ziekteverwekker aan
weerstand blijft gelijk na herhaalde infectie	weerstand neemt toe na herhaalde infectie
aangeboren	verworven

Tabel 1. Overzicht van de belangrijkste verschillen tussen aspecifieke en specifieke afweer

21.3. De eerste afweerlinie

Misschien ben je wel eens naar een tropisch land op vakantie geweest en werd je daar enkele dagen door diarree geplaagd. Diarree wordt vaak veroorzaakt door ziekteverwekkende bacteriën die via besmet voedsel of besmet drinkwater in het darmkanaal terechtkomen. Ze nestelen zich in het weefsel van de dikke darm. Ze maken daar toxische (=giftige) eiwitten die de wateropname in de dikke darm verstoren. Daardoor krijg je een waterige ontlasting.

Voordat dergelijke ziekteverwekkende bacteriën je ziek maken, moeten ze een aantal barrières doorbreken.

In de **mond** wordt de bacterie aangevallen door het enzym **lysozym** dat in het speeksel zit. Lysozym is een enzym dat de celwand van de bacterie afbreekt. Als de bacterie de mondholte overleeft, komt het in de keelholte terecht. In het dekweefsel van de keelholte liggen slijmproducerende cellen die slijm afgeven. Dit slijm bevat ook lysozym. Als de bacterie dit doorstaat en hij wordt doorgeslikt, komt hij via de slokdarm in de maag terecht.

In de **maag** heerst een extreem ongunstig milieu voor bacteriën. Ten eerste heerst daar **een lage pH**, tussen 1,5 en 2,5. Ten tweede zijn daar **eiwitverterende enzymen** aanwezig die het celmembraan van bacteriën beschadigen. Als de bacterie ook de pH-schok en de eiwitverterende enzymen heeft weten te doorstaan, reist hij verder naar de twaalfvingerige darm,

dunne darm en dikke darm. In de dikke darm komt de bacterie allerlei **autochtone bacteriën** van je darmflora tegen. Deze autochtone bacteriën leven in de dikke darm en helpen onder andere met de vertering van cellulose. De autochtone bacteriën **scheiden stoffen uit om de vreemde bacterie te bestrijden**. Als de vreemde bacterie toch terechtkomt in het dikke darmweefsel, moet deze 'supersterk' zijn geweest. Sommige bacteriën kunnen zich inkapselen **tot een spore**. Op deze manier overleven ze ongunstige milieus.

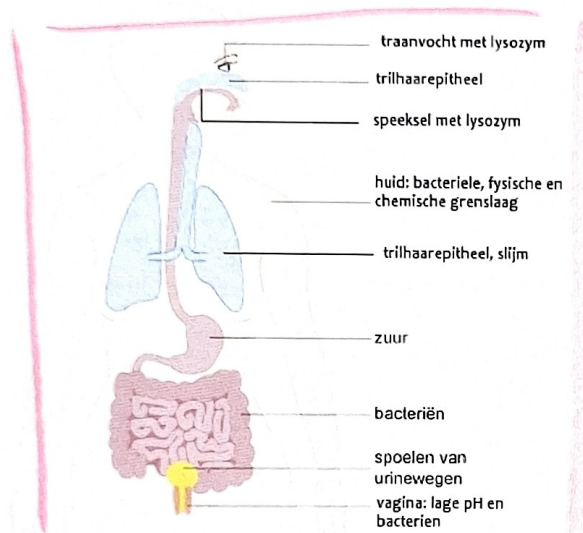
Je **huid** bestaat uit een aaneengesloten laag van dode, verhoorde cellen. De laag is ondoordringbaar voor de meeste micro-organismen. Het is een zogeheten **fysische barrière**. Zweetklieren en talgklieren scheiden **melkzuren en vetzuren af**. De hierdoor verlaagde pH (**zuurder**) remt de bacteriegroei. Ook onschadelijke bacteriën die normaal op de huid voorkomen (de commensalen), scheiden stoffen af die de groei van schadelijke bacteriën remmen.

De ziekteverwekkers die je via de neus inademt, worden enigszins door **neusharen** tegengehouden. De meeste worden weggevangen door slijm van het **neusslijmvlies**. Het trilhaarepitheel verplaatst het slijm met de ziekteverwekkers in de richting van de keelholte, waar het ingeslikt wordt. Ook in de luchtpijp bevindt zich slijmvlies met trilhaarcellen.

De ogen worden schoongehouden met traanvocht, dat lysozym bevat.

De urinewegen worden gespoeld met urine.

De natuurlijke bacterieflora in de vagina zorgt voor een biochemische barrière. In de vagina heerst een zuur milieu.



Figuur 2. Externe niet-specifieke afweer door de 1ste afweerlinie

21.4. De tweede afweerlinie

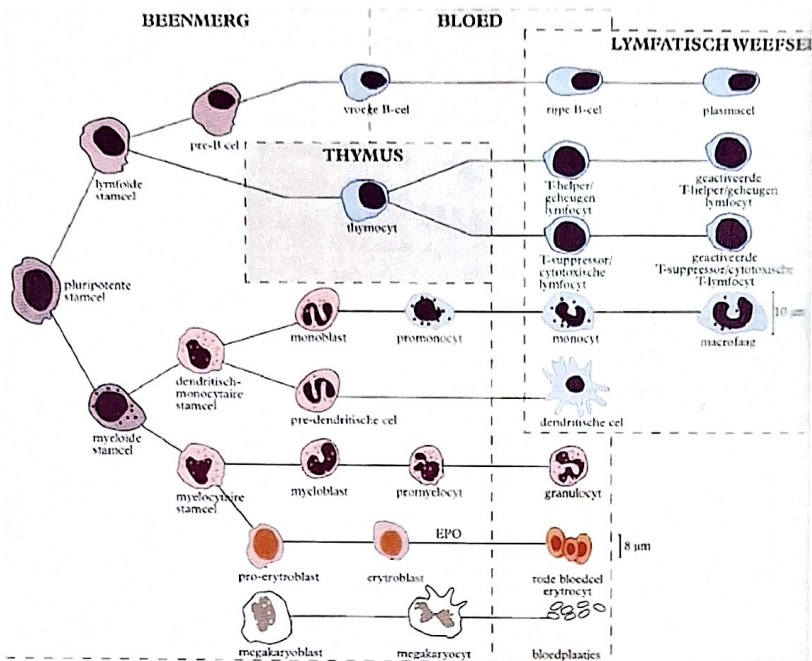
Ondanks de barrières van de eerste afweerlinie lukt het toch veel ziekteverwekkers om je lichaam binnen te komen. Dit kan bijvoorbeeld gebeuren **via een wondje in de huid of via de slijmvlieszen van het ademhalingsstelsel**. Zodra een ziekteverwekkend micro-organisme je lichaam is binnengedrongen, spreken we van een **besmetting**. Als de ziekteverwekker de kans krijgt om zich te vermenigvuldigen in het lichaam, ontstaat er een **infectie**. De tijd vanaf de besmetting tot het optreden van de eerste ziekteverschijnselen heet **incubatietijd**.

Bij een besmetting zorgen **witte bloedcellen, de leukocyten**, voor de verdediging. Je hebt ongeveer 5000 - 10.000 leukocyten per mm³ bloed.

Er zijn verschillende typen leukocyten die door vorm en functie van elkaar verschillen:

- lymfocyten (27%);
- dendritische cellen en monocytten (4%); wanneer monocytten vanuit het bloed in de weefsels terechtkomen, veranderen ze van vorm en worden ze macrofagen genoemd.
- granulocyten (64%);
- 'natural killer' cellen (4%);
- mestcellen (1%).

= kans op vermenigvuldigen
= pathogeen is in lichaam



Figuur 3. Bloedcelvorming
(bron: BINAS, 6de druk)

Bij de tweede afweerlinie (aangeboren afweer) spelen de dendritische cellen, de granulocyten, de monocyten (en macrofagen) en de 'natural killer' cellen een belangrijke rol. De lymfocyten regelen de specifieke afweer (derde afweerlinie); daarover gaat de [paragraaf 21.5](#).

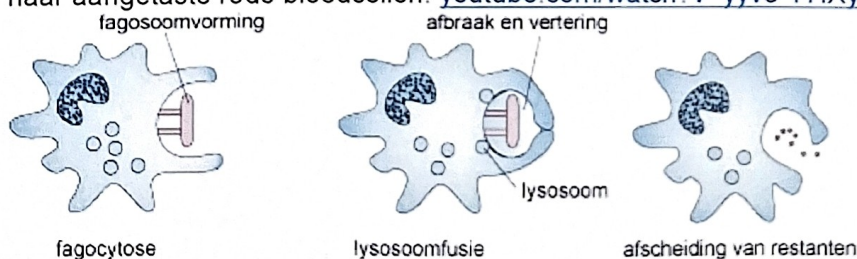
21.4.1. Fagocyten, dendritische cellen en natural killer cellen

Granulocyten en **monocyten** kunnen amoëboïde bewegingen maken en van vorm veranderen. Hierdoor kunnen ze het **bloedvat verlaten op de geïnfecteerde plek**. Monocyten worden daar **macrofagen**. De aanwezige bacteriën worden door granulocyten en macrofagen **'opgegeten' (fagocytose)**, zie figuur 5 en het npo-filmpje eronder. Deze witte bloedcellen worden daarom ook wel **fagocyten** genoemd.

De granulocyten zijn vaak de eerste cellen die reageren op indringers, maar ze gaan door de fagocytose meestal dood. Het pus in **geïnfecteerde wonden** bestaat **voornamelijk uit dode granulocyten**.

Macrofagen blijven echter **ongedeerd** (macrofaag betekent letterlijk 'veelvraat') en kunnen meerdere keren fagocyteren. Zij zijn wat langzamer bij een 'inval' dan granulocyten. Maar ze zijn groter, leven langer en hebben een veel grotere capaciteit. Ze waarschuwen de rest van het afweersysteem dat er een 'invasie' is. Monocyten en macrofagen **herkennen** de binnendringers op drie manieren: **via receptoren die binden aan koolhydraatstructuren die veel voorkomen op de buitenwand van bacteriën**, **door de aanwezigheid van immunoglobuline G (IgG)** of van **complement-moleculen op het membraan**.

In dit filmpje kun je de amoëboïde bewegingen van een witte bloedcel goed zien; hij is op zoek naar aangetaste rode bloedcellen: [youtube.com/watch?v=yv3-T7IXyg](https://www.youtube.com/watch?v=yv3-T7IXyg)



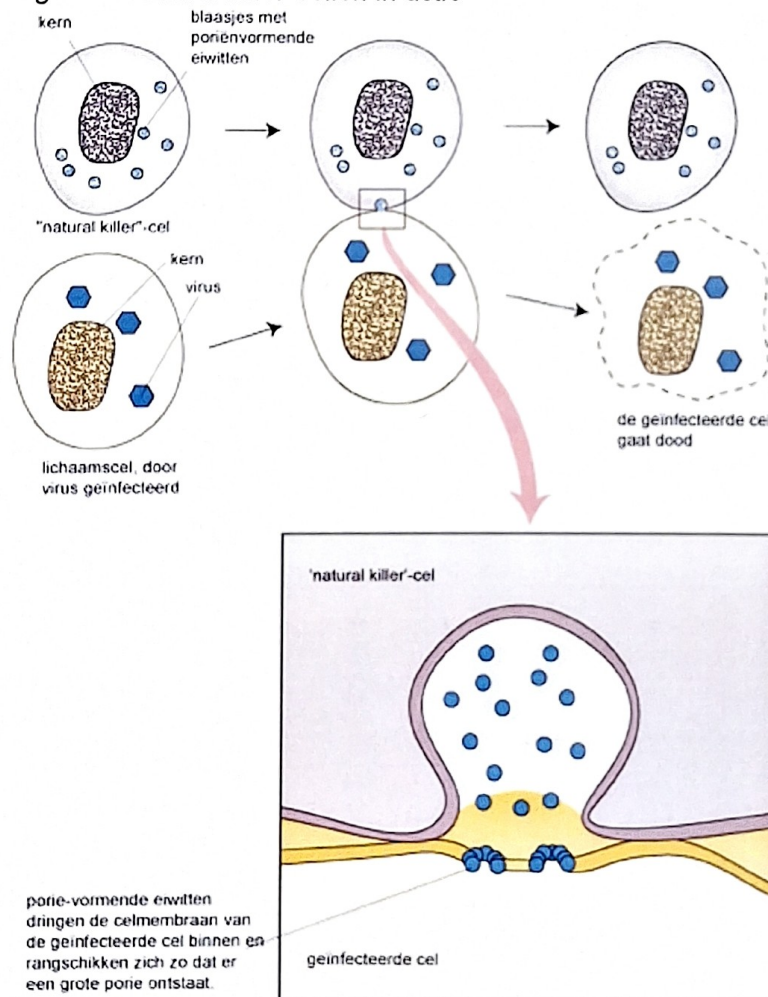
Figuur 5. Fagocytose door een macrofaag.

De macrofaag bindt zich aan een ziekteverwekkend micro-organisme. Vervolgens omsluit hij deze ziekteverwekker (het antigeen) en vormt een fagosoom (voedselvacuole). Na fusie van het fagosoom met de lysosomen wordt het micro-organisme door enzymen afgebroken. Vervolgens worden de restanten naar buiten afgescheiden (daarna presenteert de macrofaag een kenmerkend deel van het antigeen op de buitenzijde van zijn celmembraan, zie het npo-filmpje hieronder).

Dendritische cellen bevinden zich op plaatsen daar waar ziekteverwekkers kunnen binnendringen, zoals de huid (ze worden daar Langerhanscellen genoemd) en de slijmvliezen. Zij controleren het lichaam voortdurend op de aanwezigheid van antigenen. Zodra een dendritische cel een antigeen tegenkomt, wordt hij geactiveerd en gaat hij stoffen maken (cytokines en chemokines) die het antigeen onschadelijk kunnen maken.

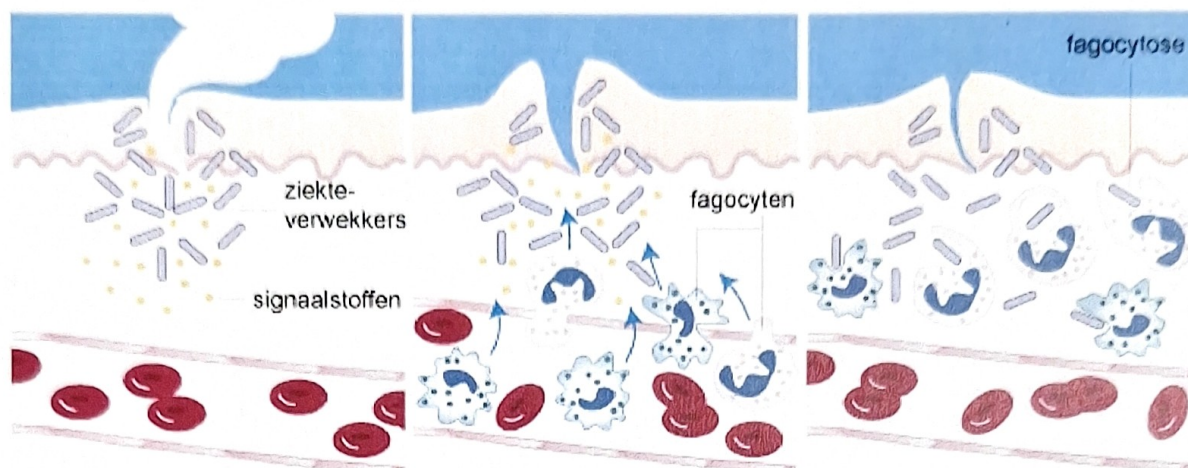
Bij een infectie met een virus, bijvoorbeeld een griepvirus, hebben de fagocyten een probleem. Virussen gaan namelijk in de lichaamscellen zitten en vermenigvuldigen zich daar. Gewone fagocyten kunnen lichaamscellen niet 'opeten'. Er zijn gelukkig speciale witte bloedcellen, de **natural killer cellen**, die geïnfecteerde lichaamscellen op een andere manier aanvallen. Als een virus een lichaamscel binnendringt, laat hij viruseiwitten achter aan de buitenkant van het celmembraan. Natural killer cellen kunnen deze lichaamsvreemde eiwitten opsporen en vallen daarna de cel aan. Ze maken contact met het andere celmembraan en scheiden membraandoorborende stoffen en agressieve enzymen af. De met virussen besmette cel raakt 'lek' en de enzymen dringen binnen. Deze enzymen maken de cel van binnen kapot. De cel gaat dood, waardoor de virussen zich niet meer kunnen vermenigvuldigen. Natural killer cellen kunnen ook andere lichaamscellen die afwijkend zijn (bijvoorbeeld tumorcellen) op deze manier vernietigen.

Figuur 6. Natural killer-cellen in actie



21.4.2. Ontsteking en koorts

Stel dat een nagel van de kat in je huid blijft steken. Er ontstaat een wondje waardoor bacteriën binnendringen. Deze moeten opgeruimd worden.



Figuur 7. Tweede afweerlinie bij een huidwondje

De eerste opruimers zijn granulocyten en monoccyten (of macrofagen). Deze witte bloedcellen worden gelokt door signaalmoleculen die de beschadigde cellen van de huid afgeven. Dit verschijnsel heet **chemotaxis**.

De beschadigde huidcellen geven naast de genoemde signaalmoleculen ook bloedvatverwijdende moleculen, zoals het weefselhormoon **histamine** af. De bloedvaten verwijden zich en de doorbloeding van de beschadigde plek neemt toe. Hierdoor wordt je huid op de geprikte plek rood en zwelt hij op. Het mechanisme van chemotaxis en bloedvatverwijding samen noem je een **ontstekingsreactie**.

Ook lichaamcellen zelf kunnen andere lichaamcellen helpen met de verdediging tegen virussen. Een cel die door een virus geïnfecteerd is, produceert namelijk een bepaald eiwit, **interferon**, dat de nog gezonde buurcellen tegen het virus beschermt.

Als gevolg van een infectie kun je **koorts** krijgen. Koorts is een normaal verschijnsel. Koorts ontstaat doordat de 'thermostaat' in de hersenstam, die normaal op een lichaamstemperatuur van 37°C ingesteld staat, verhoogd wordt naar 38 - 39°C. De verhoging wordt voornamelijk veroorzaakt door eiwitten die afkomstig zijn van beschadigde macrofagen. Koorts helpt je lichaam in het gevecht tegen de binnendringers. Bij een hogere lichaamstemperatuur verloopt defagocytose van bacteriën sneller. Ook wordt de interferonproductie door cellen, die met virussen zijn geïnfecteerd, hoger.

21.5. Derde afweerlinie: het immuunsysteem

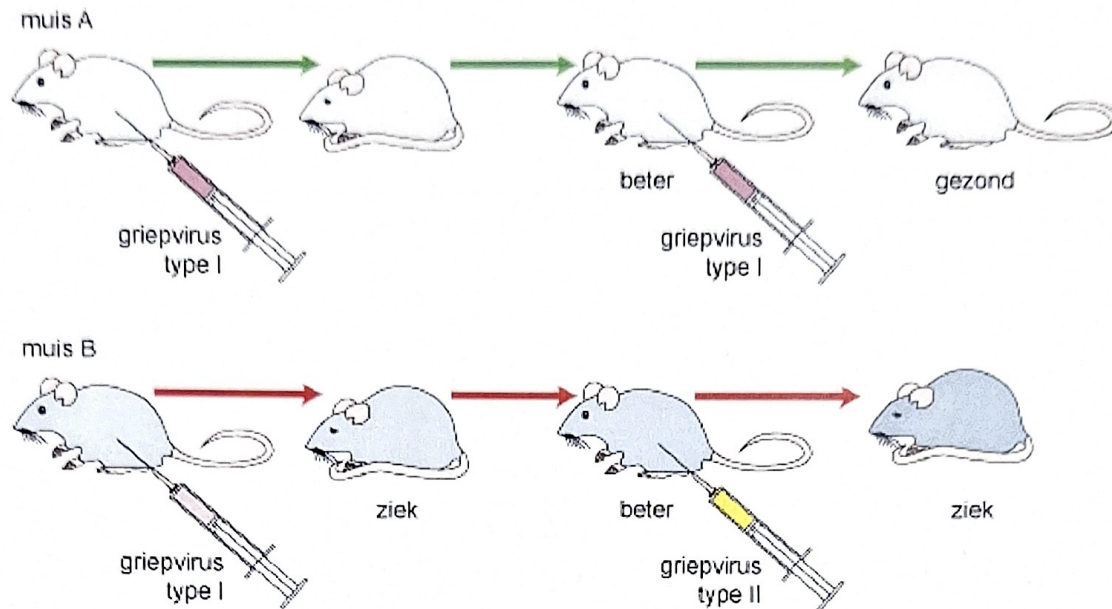
De derde afweerlinie, het **immuunsysteem**, berust op de activiteit van de T- en B-lymfocyten. In tegenstelling tot de eerste en tweede afweerlinie, ontwikkelt het immuunsysteem zich tijdens je leven, waardoor je in de loop van de tijd afweer (immunititeit) opbouwt. Daarom noem je het immuunsysteem 'verworven'.

Aan de hand van het volgende experiment worden de kenmerken van dit afweersysteem uitgelegd (zie figuur 8).

Tien muizen worden ingespoten met een griepvirus type I. Ze worden allemaal ziek en genezen na enkele dagen.

Drie weken later worden vijf van deze muizen (groep 1) weer geïnjecteerd met griepvirus type I, terwijl de andere vijf muizen (groep 2) geïnjecteerd worden met griepvirus type II.

Alle muizen van groep 1 blijven gezond en alle muizen van groep 2 worden ziek. Het experiment laat twee belangrijke principes van afweersysteem zien.



Figuur 8. Derde afweerlinie: specifieke afweer met een geheugen

1. Het afweersysteem heeft een **geheugen**. De blootstelling aan griepvirus type I zorgt voor een betere en snellere afweer bij een volgende blootstelling aan hetzelfde type griepvirus. De afweer heeft het type griepvirus 'onthouden'.

2. Het afweersysteem is **specifiek**. Een besmetting met griepvirus type I veroorzaakt geen verbetering van de afweer tegen het griepvirus type II.

Waarschijnlijk heb je als kind waterpokken gehad. Je kreeg toen jeukende rode bultjes en koorts. Sindsdien ben je niet meer vatbaar voor deze ziekte. Je bent **immuun** geworden voor waterpokken. Dit komt door het geheugen van het afweersysteem.

Om goed te kunnen begrijpen hoe het geheugen en de specificiteit van het afweersysteem werken, moeten we op celniveau en moleculeniveau naar lymfocyten kijken. Twee groepen lymfocyten zijn werkzaam in de specifieke afweer: de **B-lymfocyten**, ofwel **B-cellen** en de **T-lymfocyten**, ofwel **T-cellen**. In de volgende paragrafen gaan we daar dieper op in.

21.5.1. Specificiteit, antistoffen en geheugen

Antigenen zijn lichaamsvreemde cellen of lichaamsvreemde moleculen.

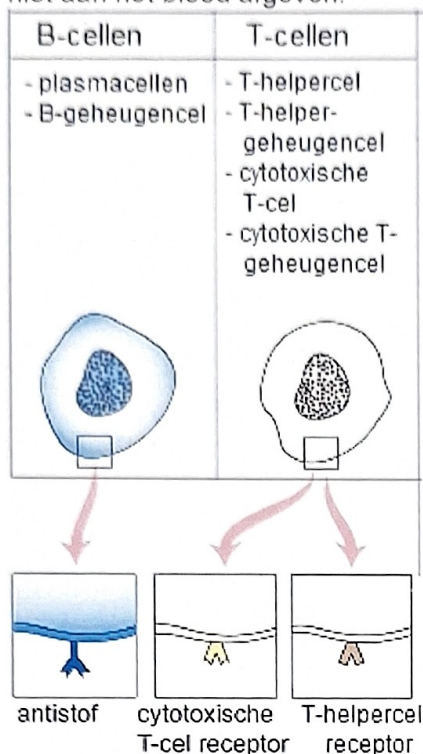
Uit de lymfoïde stamcellen (zie figuur 3 in paragraaf 21.4) worden in de thymus en in het beenmerg voortdurend T- respectievelijk B-cellen gevormd, die tegen één bepaald antigeen (= **monospecifiek**) zijn gericht. Ze zijn nog inactief en zwerven door het lichaam (in bloed, lymfatisch weefsel en lymfe). Als een T- of B-cel 'zijn' antigeen ontdekt, wat meestal in het lymfatisch weefsel gebeurt, dan vermeerderd hij zich door mitose (klonen) en ontstaan er talrijke monospecifieke dochtercellen. Vervolgens differentiëren ze tot plasmacellen respectievelijk bewapende T-cellen, die het antigeen gaan uitschakelen. Er zijn verschillende typen T-cellen en verschillende typen B-cellen (zie figuur 9) elk met een eigen taak.

Een stukje antigeen dat op een celreceptor van een lymfocyt past, heet **epitooop**.

Een lymfocyt heeft ongeveer 100.000 dezelfde celreceptoren op zijn celmembraan om 'zijn' epitopen te kunnen binden. Dit verklaart de specificiteit.

Celreceptoren bestaan voor een klein deel uit **koolhydraten** en voor een groot deel uit **eiwitten** (glycoproteïnen). De receptoren van de T-cellen heten **T-Cel-Receptoren** (TCR).

De celreceptoren van de B-cellen heten **antistoffen** (in het Engels *antibodies*). In figuur 9 zie je de celreceptoren van de T- en B-cellen vergroot en schematisch getekend. Het bijzondere van de antistoffen van de B-lymfocyten is dat ze aan het bloed kunnen worden afgegeven. Losse antistoffen in het bloed heten **immunoglobulinen**. T-cellen kunnen hun T-Cell-Receptoren niet aan het bloed afgeven.



net zoals monocyt/en/
macrofagen

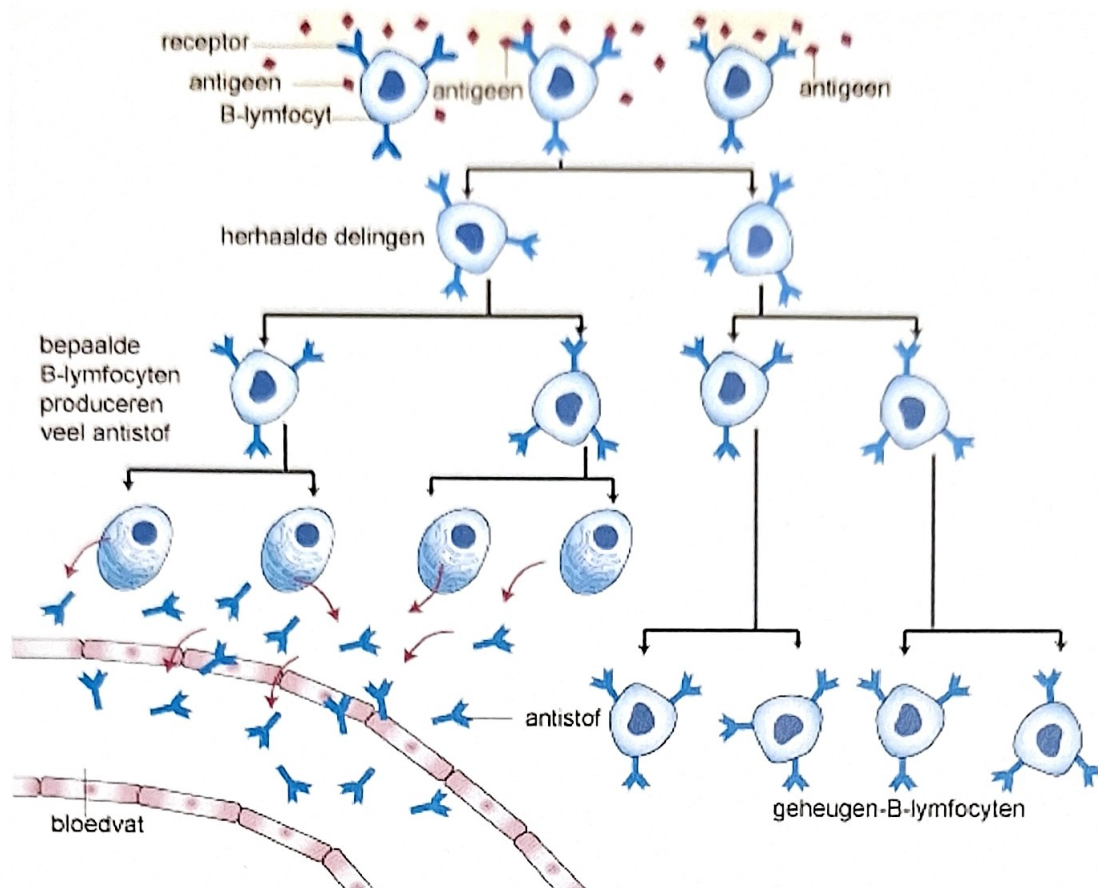
Figuur 9. B- en T-cellen

Het geheugen van het afweersysteem wordt gevormd door zogenaamde **geheugencellen**. Geheugencellen worden gevormd als een lymfocyt geactiveerd wordt door een binding van zijn celreceptor aan een bepaald type antigeen. De geactiveerde lymfocyt deelt zich daarna vele malen. Zo ontstaan heel veel lymfocyten met dezelfde celreceptoren tegen dat specifieke antigeen. Dit wordt **klonale selectie** genoemd. Een deel van deze nieuwe cellen zal actief zijn met het bestrijden van de ziekteverwekker. Het overige deel van deze nieuwe cellen zal niet actief zijn en vormt de groep geheugencellen. Als je een tweede keer met hetzelfde type ziekteverwekker besmet raakt, zullen de vele geheugencellen snel bindingen kunnen aangaan met de ziekteverwekker. De afweer is razendsnel gestart en de ziekteverwekker is uit de weg geruimd, zonder dat je er eigenlijk erg in had, want je bent niet ziek geworden.

In de volgende subparagrafen gaan we dieper in op de B- en de T-cellen.

21.5.2. B-cellen

B-cellen (ofwel B-lymfocyten) maken **antistoffen (immunoglobulinen)**. Antigenen zijn lichaamsvreemde stoffen, vreemde cellen of delen daarvan en worden – als het goed is – door de antistoffen onschadelijk gemaakt. Antigenen kunnen overal in het inwendige milieu zitten: in het bloed, in de lymfe en in de weefselvloeistof. Afweer met antistoffen wordt daarom **humorale immuniteit** (humor = lichaamsvocht) genoemd. Deze immuniteit is vooral gericht tegen bacteriën, virussen en toxinen (giftige stoffen).



Figuur 10. Het ontstaan van humorale immuniteit door klonale selectie

B-cellen zijn uitgerust met **antigeenreceptoren** op hun celmembraan. Deze receptoren hebben een ruimtelijke vorm, die past bij de molecuulstructuur van het antigeen, vergelijkbaar met het sleutel-slotmechanisme. **Elke B-cel kan maar één soort antigeen herkennen**. Op het moment dat een B-cel in aanraking komt met 'zijn' antigeen, koppelt hij de antigenen aan zijn receptoren vast. Zodra de **koppeling** tot stand is gekomen, gaat de B-cel razendsnel **delen** (mitose). Zo wordt een **kloon** gevormd: een grote populatie identieke B-cellen.

Deze snelle celvermeerdering heet **klonale expansie**. Op deze manier kunnen miljoenen B-cellen ontstaan, die allemaal die ene antistof maken. De meeste van deze klonen transformeren in de zogeheten **plasmacellen**, een type witte bloedcel dat grote hoeveelheden antistoffen kan maken. Deze verspreiden zich via het lichaamsvocht door het hele lichaam en **inactiveren de antigenen**. Plasmacellen hebben een levensduur van ongeveer vijf dagen, en al die tijd blijven ze antistoffen maken.

21.5.3. Meer over humorale immuniteit

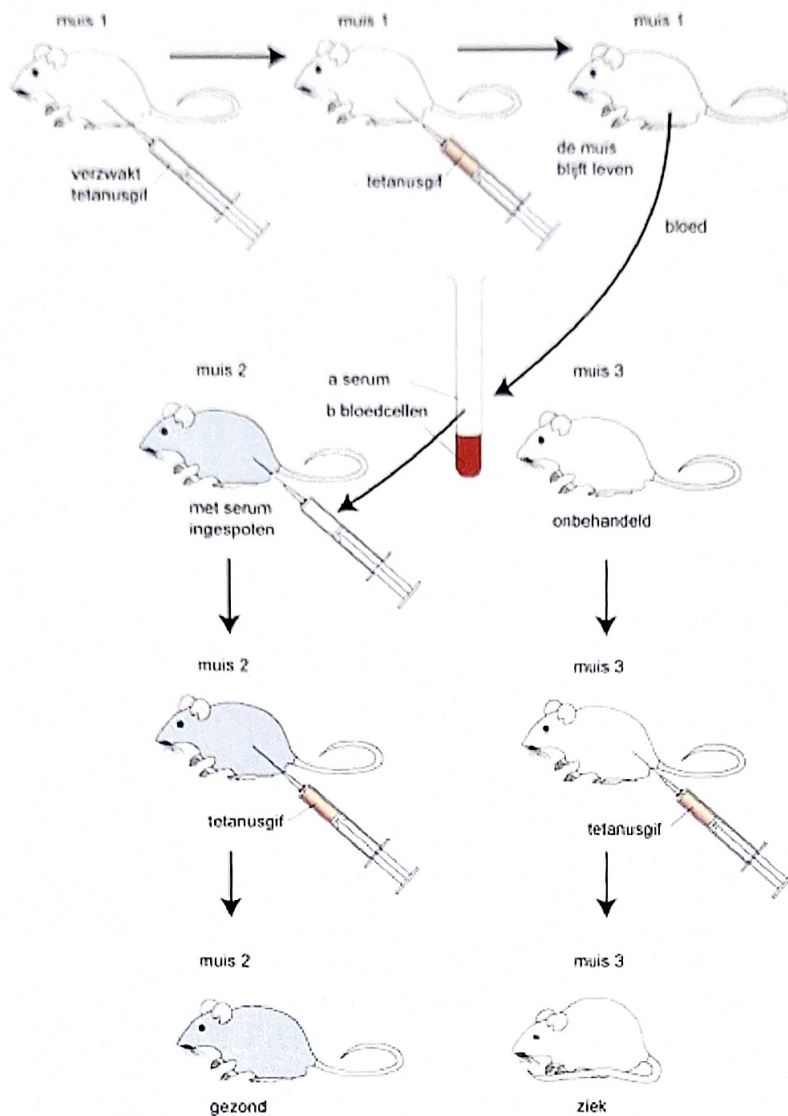
Zie figuur 11.

In dit experiment wordt muis 1 ingeënt met een verzwakt tetanusgif dat afkomstig is van de tetanusbacterie. Na drie weken wordt in dezelfde muis tetanusgif gespoten. De muis wordt niet ziek. Vervolgens wordt bloed van de muis gescheiden in bloedplasma en bloedcellen.

Muis 2 krijgt het bloedplasma ingespoten en muis 3 krijgt niets ingespoten.

Meteen hierna worden muis 2 en muis 3 geïnfecteerd met het tetanusgif. Muis 2 wordt niet ziek, terwijl muis 3 wel ziek wordt.

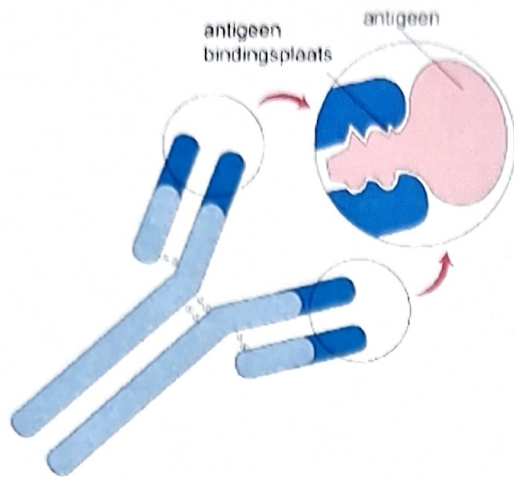
Hieruit kun je afleiden dat muis 1 **antistoffen in zijn bloedplasma heeft zitten**, die het tetanusgif kunnen uitschakelen.



Figuur 11. Schematische weergave van een experiment waaruit blijkt dat bepaalde stoffen in het bloedplasma zorgen voor de bescherming tegen het tetanusgif.

21.5.4. Antistoffen

Antistoffen ofwel **immunoglobulinen** bestaan uit koolhydraten (2% tot 15%) en eiwitten (minimaal 85%). Je hebt in een liter bloed ongeveer 35 gram plasma-eiwitten, die voor ongeveer 7 gram uit antistoffen bestaan. Via biotechnologische onderzoekstechnieken hebben wetenschappers de structuur van antistoffen kunnen ophelderen. Een antistof is een Y-vormig molecuul. De vorm van de twee-armige uiteinden van het Y-vormig molecuul verschilt per antistof. Op die plaatsen gaan antistoffen een binding aan met een antigeen. Antistoffen passen op één type antigeen als een sleutel in een slot. Aan de basis van de Y-vormige structuur zit de bindingsplaats voor de receptor van een macrofaag. Er zijn vijf typen antistoffen: IgG, IgA, IgM, IgD en IgE, met specifieke kenmerken en functies (zie BINAS, 84K).



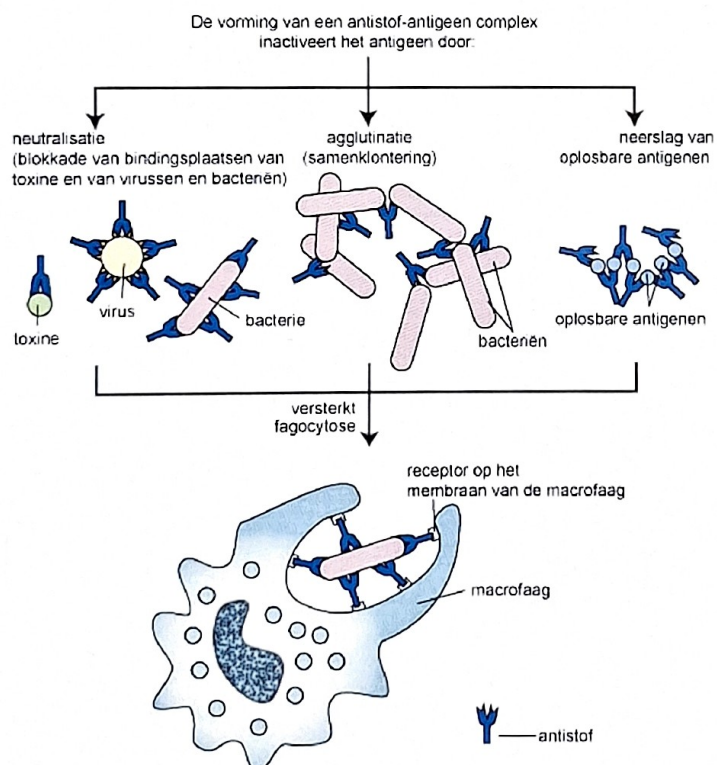
Figuur 12. De structuur van een antistofmolecuul

Werking van antistoffen

Antistoffen kunnen op verschillende manieren ongewenste indringers onschadelijk maken:

- Antistoffen die op virussen gaan zitten, voorkomen dat virussen binden aan lichaamscellen. Ze kunnen de lichaamscellen daardoor niet binnendringen.
- Antistoffen kunnen zich hechten aan vreemde cellen en aan bacteriën, waardoor ze gaan klonteren en herkenbaar worden voor macrofagen. De klontering heet **agglutinatie**.
- Antistoffen kunnen aan bepaalde giftige stoffen binden en aan elkaar koppelen, waardoor ze vlokkerig worden, neerslaan en onwerkzaam worden.
- Ziekteverwekkers waaraan antistoffen zitten, kunnen beter gefagocyteerd worden door macrofagen. Dit komt doordat de macrofagen receptoren op hun celmembran hebben voor het staartdeel van de antistoffen. Zo werken derde en tweede afweerlinie samen.

In figuur 13 staat het nog eens afgebeeld:



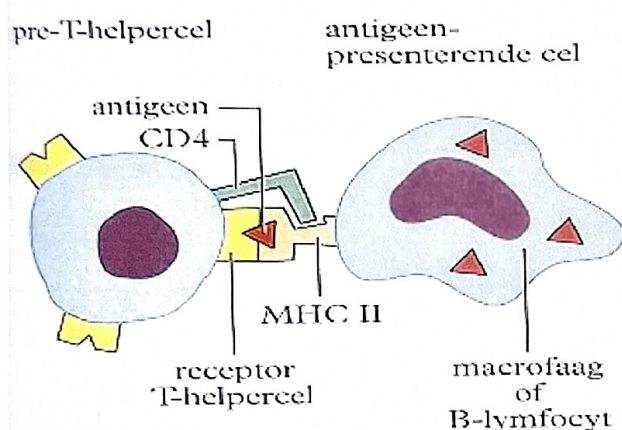
Figuur 13. Op verschillende manieren worden ongewenste indringers door antistoffen onschadelijk gemaakt

21.5.5. T-cellen

Wanneer de T-cellen in de thymus rijpen, krijgen ze hun monospecifieke receptoren. Deze T-celreceptoren vertonen een grote gelijkenis met de immunoglobulinen van de B-cellen. **Gerijpte T-cellen moeten geactiveerd worden**, voordat ze hun specifieke cellulaire afweer uit kunnen voeren. De activering gebeurt door presentatie van een bewerkt antigeen aan de langskomende inactieve T-cellen. Deze presentatie gebeurt door de 'professionele' antigeenpresenterende cellen (de **APC-cellen**). Door de presentatie 'weten' de T-cellen om welk antigeen het gaat. De APC-cellen kunnen macrofagen, lymfocyten of dendritische cellen zijn. Het komt er op neer dat de macrofaag, die een indringer heeft opgeslokt, een klein gedeelte van het antigeen in een uitsteeksel (receptor) op zijn celmembraan plaatst. Dat kleine gedeelte is voor een T-cel de epitoot: het stukje waaraan hij het antigeen herkent.

Vrijwel elk vreemd macromolecuul of antigeen is in staat om een cellulaire afweerreactie op te roepen. De hoge mate van specificiteit van het immuunsysteem blijkt uit het feit, dat elk antigeen een andere afweerreactie kan oproepen, terwijl de verschillen tussen antigenen soms maar heel klein zijn.

Bij de antigeenpresentatie wordt het antigeen in een 'moleculair zakje' van de individueel specifieke MHC-eiwitten ingebouwd. Er zijn twee klassen MHC-eiwitten (*MHC = major histocompatibility complex*). **De MHC-klasse I-eiwitten komen voor op alle normale cellen en de MHC-klasse II-eiwitten op macrofagen en B-lymfocyten** (zie figuur 14). In de volgende paragraaf vind je verdere uitleg over de MHC-eiwitten.



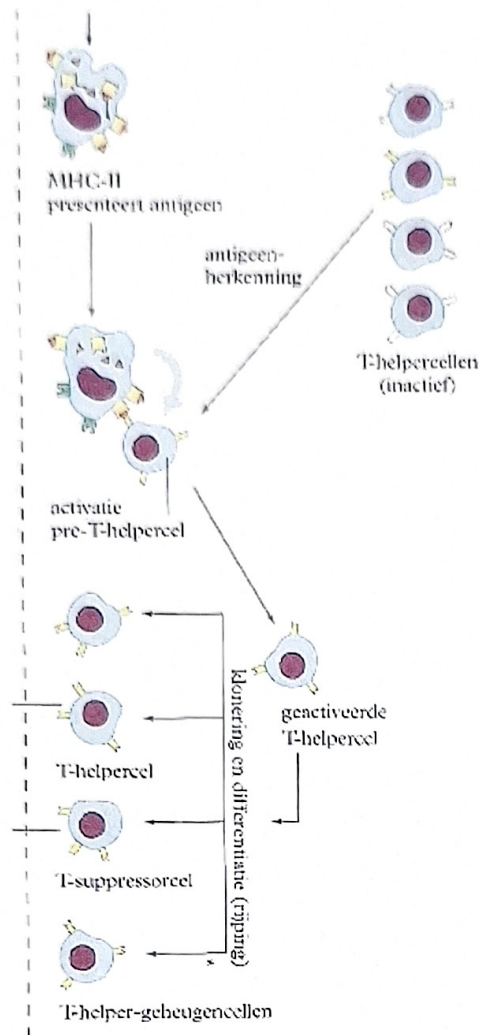
Figuur 14. Antigeenpresentatie: een APC-cel heeft een epitoot in een MHC-eiwit geplaatst. Een niet-actieve T-helpercel (pre-T-helpercel) met een geschikte receptor (die op het epitoot past) wordt door een koppelingseiwit CD-4 met de APC-cel verbonden.

(bron: BINAS, 84L, 6de druk)

Bij normale lichaamscellen die niet geïnfecteerd zijn door een antigeen, komen ook MHC-eiwitten op het celmembraan voor, maar deze hebben dan een stukje **lichaamseigen eiwit**. Ze worden daardoor als lichaamseigen beschouwd door het immuunsysteem.

Voor de koppeling met een cel heeft een T-cel een coreceptor nodig (**een koppelingseiwit**). Door koppeling van een T-cel aan zijn specifieke antigeen wordt de T-cel geactiveerd. Hij gaat zich delen en differentiëren (**klonale expansie**). Hierbij ontstaan verschillende typen T-cellen (T-helpercellen, T-supressorcellen en T-geheugencellen), met ieder eigen functies (die in de volgende subparagrafen worden besproken), zie figuur 15.

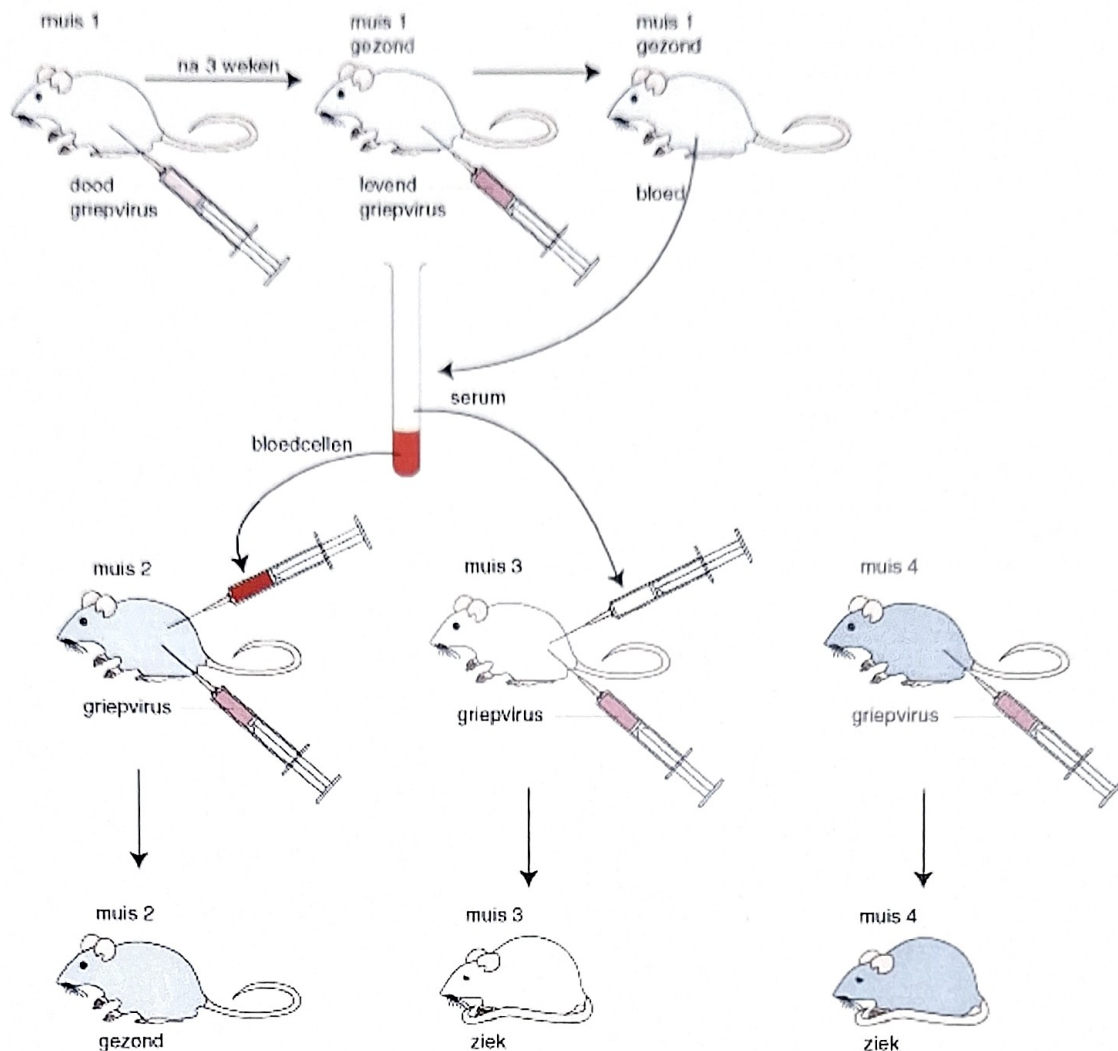
Het signaal tot klonale expansie wordt vooral **opgeroepen door koppeling aan geïnfecteerde cellen**, die zich overwegend ophouden in lymfatisch weefsel, maar ook door geïnfecteerde macrofagen of B-cellen die hun antigeen door hun eigen receptoren opgenomen hebben (bijvoorbeeld bij aanwezigheid van insecten- of slangengif, allergenen).



Figuur 15. Activering, deling en specialisatie van de T-cellen
(bron: BINAS, 84L, 6de druk)

De verschillende soorten T-helpercellen hebben geen stimulatie meer nodig; zij stimuleren op hun beurt de B-cellen en activeren de inactieve cytotoxische T-cellen (zie hierna). De T-supressorcellen remmen de B-cellen. De T-geheugencellen 'herinneren' zich de aard van het antigeen onthoudt.

In figuur 16 staat een experiment getekend. Muis 1 wordt ingeënt met een dood griepvirus. Na drie weken wordt dezelfde muis geïnfecteerd met een levend griepvirus van hetzelfde type. De muis wordt niet ziek. Van deze muis wordt bloed afgetapt en het bloed wordt gescheiden in een cellulaire fractie (bloedcellen) en een serumfractie (plasma). Muis 2 krijgt het bloedcellendeel ingespoten en muis 3 krijgt het serumdeel ingespoten. Meteen hierna worden muis 2 en muis 3 geïnfecteerd met hetzelfde type griepvirus. Muis 2 wordt niet ziek, terwijl muis 3 wel ziek wordt.



Figuur 16. Schematische weergave van een experiment waaruit blijkt dat een bepaalde groep bloedcellen zorgt voor de bescherming tegen het griepvirus

Je kunt hieruit concluderen dat de **cellulaire fractie** van het bloed de **bescherming** biedt tegen het griepvirus. Bij nadere bestudering van de cellen die betrokken zijn bij de vernietiging van het griepvirus, blijkt dit een bepaalde groep T-lymfocyten te zijn. Je noemt ze **cytotoxische T-cellen**, ook wel **T_c-cellen** genoemd. In [paragraaf 21.5.6](#) kun je er meer over lezen. Bekijk ook onderstaand filmpje.

21.5.6. T_c-cellen en MHC-I

Op de celmembranen van je lichaamscellen zitten lichaamseigen receptoreiwitten, kortweg receptoren genoemd. Dit geheel van receptoren noem je '**Human Leukocyte Antigen**' (HLA) of '**Major Histocompatibility Complex**' (MHC). Dit zijn je karakteristieke eigen **antigenen**. Je kunt het vergelijken met de bloedgroepantigenen op de rode bloedcellen.

Er zijn twee typen antigenen die voor de werking van het immuunsysteem van belang zijn: **MHC-I-receptoren** en **MHC-II-receptoren**. Deze paragraaf gaat over MHC-I-receptoren, informatie over MHC-II-receptoren vind je in de volgende subparagraaf.

Elke lichaamscel heeft klasse MHC-I-receptoren. In je lichaam zitten talloze inactieve cytotoxische T-cellen (**T_c-cellen**), ieder met hun eigen receptoren op het celmembraan. Een T_c-cel wordt geactiveerd door een lichaamsvreemd antigeen dat gebonden is aan de MHC-I-receptor van de door een virus geïnfekteerde cel. De geïnfekteerde cel presenteert op deze manier het antigeen van het virus. De T_c-cel wordt geactiveerd en gaat delen en differentiëren. Hierbij ontstaan cellen die de geïnfekteerde lichaamscellen onschadelijk maken en er

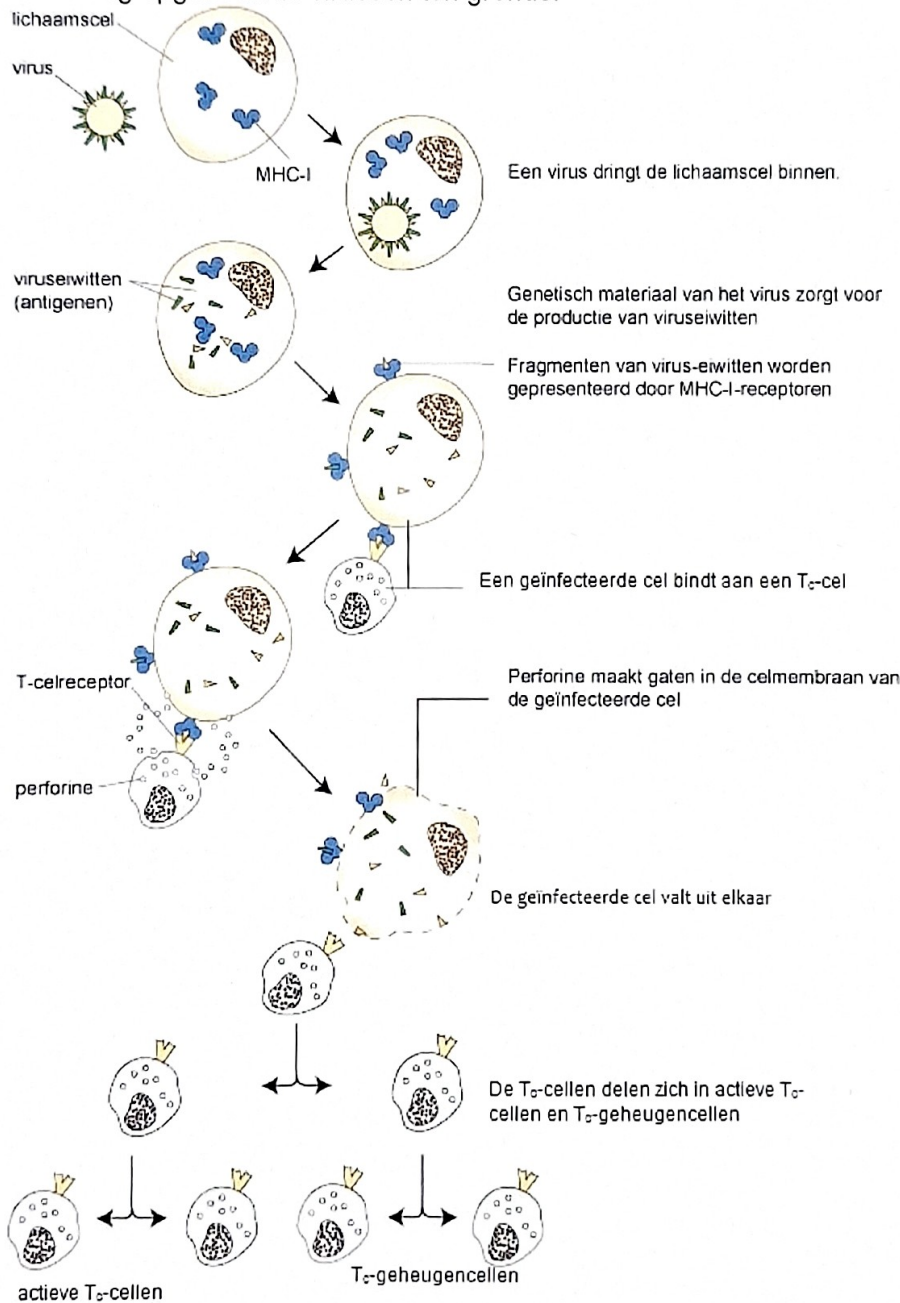
ontstaan **T_c-geheugencellen**.

Een T_c-cel kan pas een door een virus geïnficeerde cel kapot maken als hij zich kan binden aan een stukje virusfragment én aan de MHC-I-receptor van de cel. Als niet aan beide voorwaarden is voldaan, werkt de T_c-cel niet. Dit wordt ook wel **MHC restrictie** genoemd.

Bekijk de [animatie](#) op Bioplek (klik [hier](#) voor de tablet).

Net zoals de antistoffen van een B-cel zijn ook de receptoren van een T_c-cel specifiek voor één type antigeen. De geïnficeerde lichaamscel moet wachten op een T_c-cel met een receptor die precies past.

Het onschadelijk maken van de geïnficeerde cellen door T_c-cellen gebeurt door hun membraan te beschadigen (zie figuur 17). De T_c-cel vernietigt de geïnficeerde cel zodanig dat er geen heel virus over blijft. Dit doet hij door, net zoals de 'natural killer' cellen, het membraandoorborende eiwit **perforine** af te geven. De geïnficeerde cel gaat samen met de onvolledig opgebouwde virussen ten gronde.



Figuur 17. De virusafweer door T_c-cellen

Na deling van de T_c -cel ontstaan actieve T_c -cellen en T_c -geheugencellen die allemaal T-cel receptoren hebben voor dat specifieke stukje viruseiwit. De actieve T_c -cellen gaan de andere met virus geïnfecteerde cellen aanvallen.

De T_c -geheugencellen bewijzen je een dienst als je na een tijdje opnieuw geïnfecteerd wordt met bijvoorbeeld het waterpokken- of griepvirus. Een cel die dan geïnfecteerd is met ditzelfde virus, wordt direct opgemerkt doordat je zoveel T_c -geheugencellen hebt. De cel met de virussen wordt direct uitgeschakeld. Je wordt nooit meer ziek van het waterpokken- of griepvirus door je 'opgebouwde' immuniteit. Deze vorm van afweer wordt **cellulaire immuniteit** genoemd, aangezien de strijd met lichaams~~cellen~~ wordt geleverd.

T_c -cellen zijn ook actief tegen kankercellen en transplantaten.

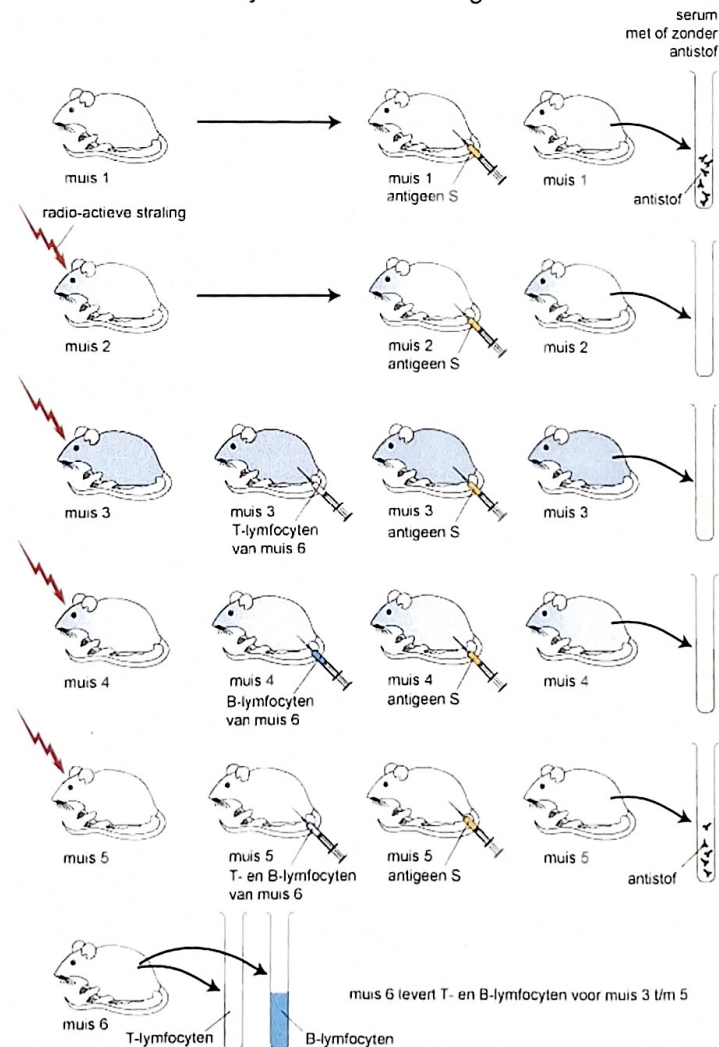
↳ T-cellen
 ↳ humorale immuniteit → B-cellen
 ↳ gaan strijd aan met bac.

21.5.7. T-helpercellen en MHC-II

Macrofagen, B-cellen en T-cellen zijn tegelijkertijd bij een afweerproces betrokken, waarbij ze elkaars werking versterken. Om dit te onderzoeken, zijn de hieronder weergegeven experimenten gedaan, waaruit blijkt dat B-cellen zonder T-cellen geen antistoffen kunnen maken.

Zie figuur 18. Zes muizen van dezelfde muizenstam worden gebruikt. Muis 1 wordt geïnjecteerd met antigeen S en vormt daar na enige tijd antistoffen tegen. De muizen 2 t/m 5 worden lang radioactief bestraald, zodat de witte bloedcellen onwerkzaam worden.

Muis 2 wordt geïnjecteerd met antigeen S en maakt, zoals te verwachten was, zelf geen antistoffen tegen antigeen S. Muis 3 krijgt T-cellen van muis 6 ingespoten; muis 4 krijgt B-cellen van muis 6 en muis 5 krijgt T- en B-cellen van muis 6. Daarna krijgen de muizen 3, 4, en 5 een injectie met antigeen S. Alleen muis 5 blijkt antistoffen tegen antigeen S gevormd te hebben. Dus de B-cellen blijken T-cellen nodig te hebben om antistoffen te kunnen maken. Hoe zit dat?



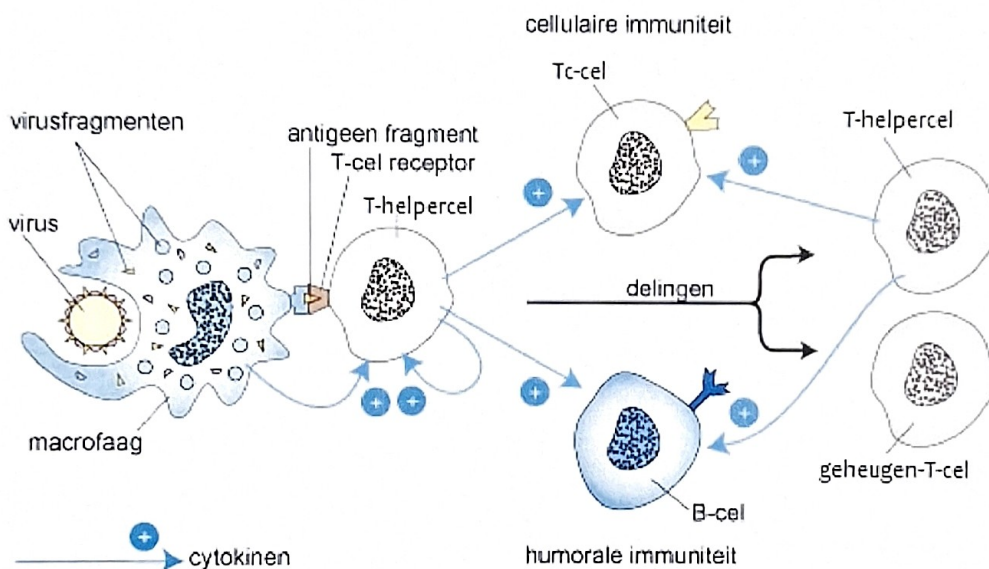
Figuur 18. Experiment om aan te tonen dat er T-helpercellen zijn

Zoals in paragraaf 21.5.5 verteld is, worden de T-helpercellen geactiveerd na antigeenpresentatie door cellen met MHCII-receptoren op het celmembraan (o.a. van macrofagen, dendritische cellen). Er blijkt naast de groep van T_c-cellen nog een andere groep T-cellen te bestaan. Dat zijn de T-helpercellen. T-helpercellen spelen een centrale rol in het op gang komen van de specifieke afweer. Hierbij zijn de MHCII-receptoren van groot belang; deze receptoren zitten op de afweercellen (lymfocyten en macrofagen).

We herhalen nog eens wat er gebeurt: In het bloed bevinden zich veel T-helpercellen met ieder hun eigen soort receptoren op het celmembraan. Als een macrofaag een bacterie of andere ziekteverwekker gefagocyteerd heeft, plaatst hij een stukje ervan (het antigeen) in de MHC-II-receptor op zijn celmembraan. De macrofaag 'presenteert' als het ware het antigeen aan het specifieke afweersysteem. Een T-helpercel, die met zijn receptor past op het gepresenteerde antigeen, wordt daardoor geactiveerd en gaat zich vele malen delen. Er treedt een differentiatie op; daarbij ontstaan T-helpercellen, T-supressorcellen en T-geheugencellen met ieder hun eigen taak.

De T-helpercellen geven eiwitachtige signaalstoffen af, cytokinen. Deze stoffen activeren inactieve B- en T_c-cellen om zich te delen.

De T-helpercellen hebben de touwtjes in handen. In figuur 19 staat het proces nog schematisch weergegeven.



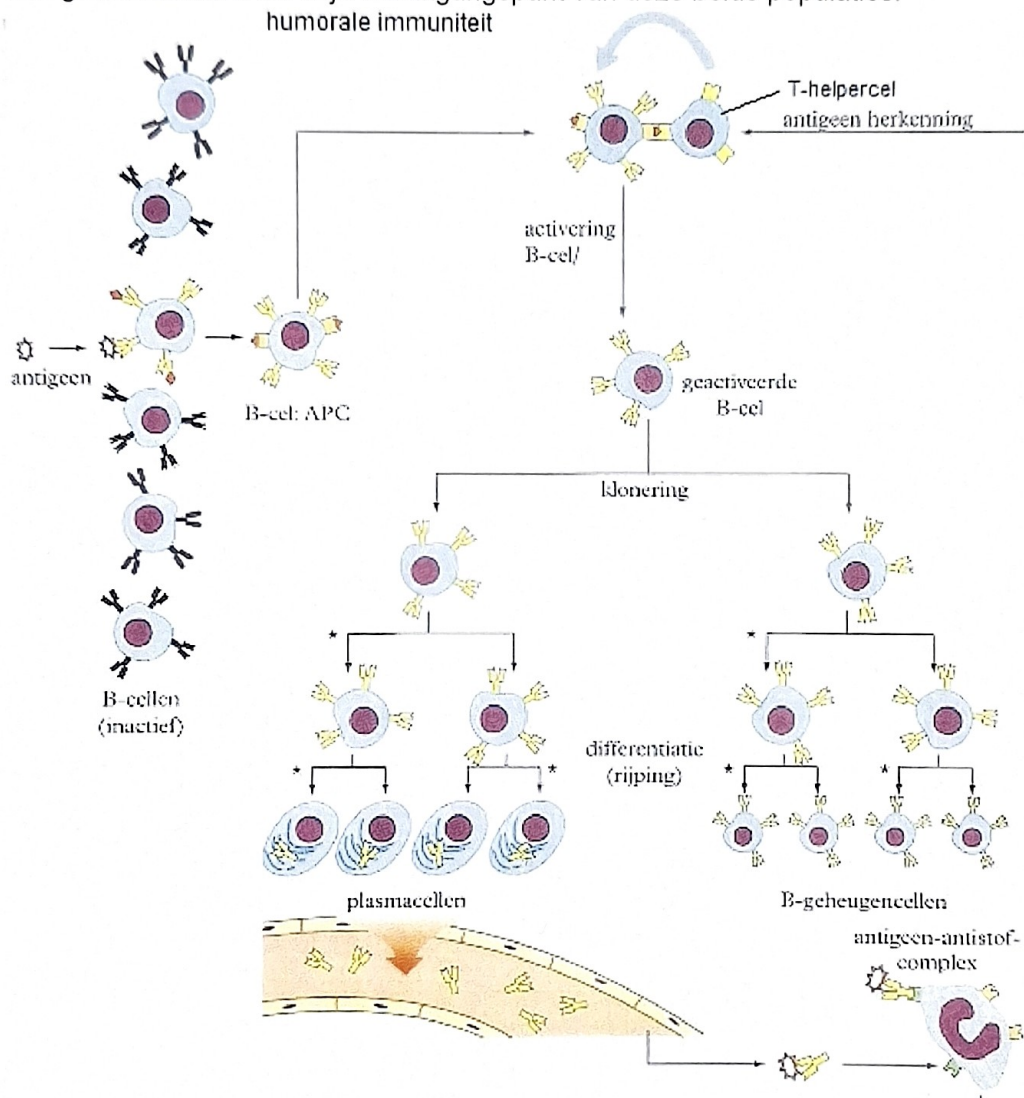
Figuur 19. De centrale rol van T-helpercellen bij de activatie van cellulaire en humorale immuniteit.

Een macrofaag fagocyteert de ziekteverwekker en breekt hem af. Hij presenteert vervolgens brokstukken van de ziekteverwekker met MHC-II-receptoren op zijn celmembraan. De receptor van een T-helpercel herkent dit MHC-II-antigeen-complex. Na binding produceert de macrofaag cytokinen, die de gekoppelde T-helpercel activeren om eveneens cytokinen te maken. Deze cytokinen stimuleren de T-helpercellen, B-cellen en T_c-cellen om te delen. De T-helpercel activeert dus zowel de humorale als de cellulaire immuniteit.

21.5.8. Activering van de B-cellen

De B-cellen komen vooral voor in bloed en lymfe. Op inactieve B-cellen zijn antistoffen ofwel immuunglobulines (Ig's) verankerd. De inactieve B-cellen hebben slechts één soort antistoffen op hun celmembraan. Wanneer een inactieve B-cel het bijbehorende antigeen tegenkomt, binden verscheidene antistoffen op het celmembraan van de B-cel zich aan het antigeen. Vervolgens wordt het antigeen-antistof-complex in de cel opgenomen en opgeruimd.

De B-cel is dan nog niet **geactiveerd**. Dit gebeurt pas nadat deze **B-cel een APC-cel wordt** (het antigeen presenteert aan een T-helpercel) en deze T-helpercel het antigeen herkent (zie figuur 19). Door de activering gaan de B-cellen veelvuldig delen. Er ontstaan grote hoeveelheden plasmacellen die antistoffen uitscheiden en er ontstaat een grote populatie B-geheugencellen. Eén geactiveerde B-cel blijft het uitgangspunt van deze beide populaties.



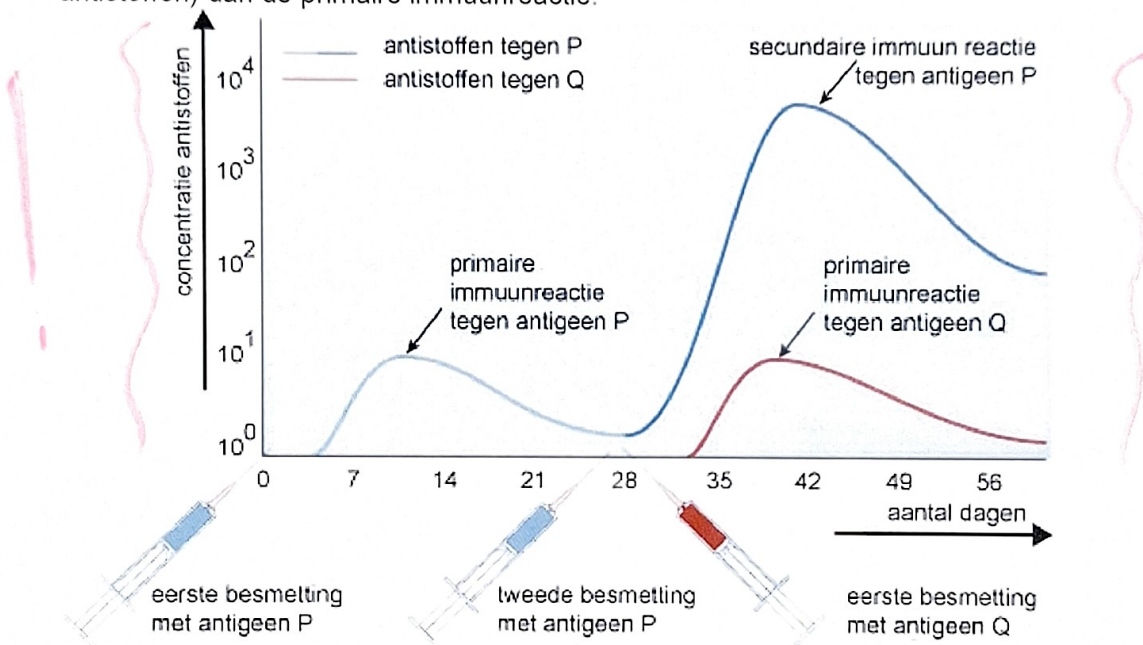
*Figuur 20. Activering van B-cellen
(bron: BINAS, 6de druk)*

Bij de differentiatie tot plasmacellen wordt de B-cel 'opgeleid' tot het vormen van een bepaald soort immuunglobuline. Daarna zullen alle cellen die door klonering uit deze plasmacel ontstaan hetzelfde type immuunglobuline produceren; ze zijn monospecifiek voor een bepaald antigeen. De T-supressorcellen remmen (indien nodig) dit proces. De specifieke afweer via de B- en T-cellen richt zich tegelijkertijd op het binnengedrongen antigeen.

21.5.9. Primaire en secundaire immuunreactie

Bij het eerste contact tussen het waterpokkenvirus en B-cellen worden geheugen B-cellen en plasmacellen tegen het virus gemaakt. De plasmacellen geven de antistoffen tegen het waterpokkenvirus af aan het bloed. Dit is de **primaire immuunreactie**.

Bij een volgende besmetting met een waterpokkenvirus binden de virussen aan de antistoffen op de geheugen B-cellen. Hierdoor worden deze geheugen B-cellen geactiveerd om zich snel te delen en te ontwikkelen tot eveneens plasmacellen en geheugen B-cellen. Op deze manier worden bij een tweede besmetting snel veel antistoffen gemaakt - door de **nieuwe plasmacellen** -, waardoor je niet voor een tweede keer waterpokken zult krijgen. Dit wordt **secundaire immuunreactie** genoemd. De secundaire immuunreactie verloopt sneller en heftiger (meer antistoffen) dan de primaire immuunreactie.

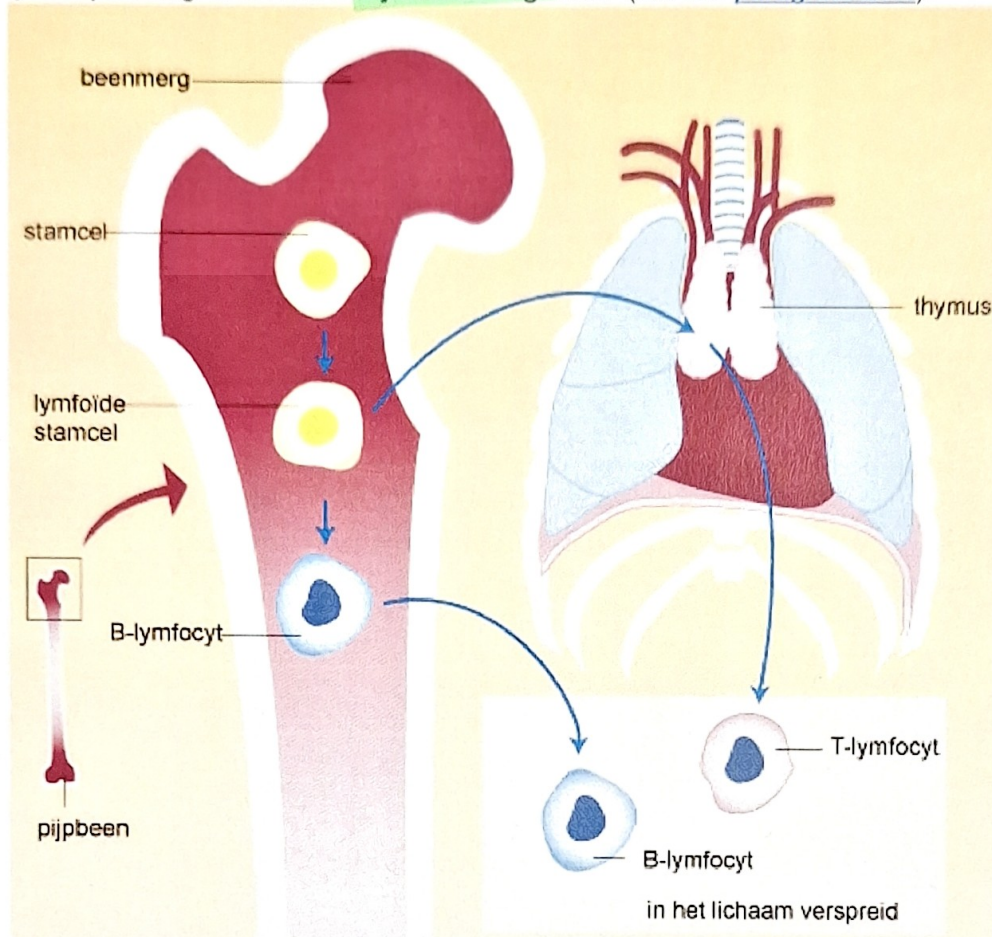


Figuur 21. Primaire en secundaire immuunreactie: bij de eerste besmetting met antigeen P komt de antistofvorming (primaire immuunreactie) na een paar dagen op gang. Nadat antigeen P onschadelijk gemaakt is, worden de antistoffengeleidelijk afgebroken. Bij een volgende besmetting met antigeen P treedt de secundaire immuunreactie op, waarbij meer en sneller antistoffen gemaakt worden dan bij de primaire immuunreactie. Besmetting met antigeen Q veroorzaakt een primaire immuunreactie. De geheugen B-cellen tegen antigeen P reageren niet op antigeen Q.

21.5.10. Vorming van lymfocyten uit stamcellen

Dagelijks moeten er miljoenen bloedcellen gemaakt worden om de hoeveelheid bloedcellen op peil te houden. Zo heb je in een milliliter bloed ongeveer 5 miljard rode bloedcellen, 7,5 miljoen witte bloedcellen en 250 miljoen bloedplaatjes, Net als de andere bloedcellen ontstaan lymfocyten uit **stamcellen** in het **rode beenmerg** van wervels, schedelbeenderen, platte beenderen en de uiteinden van pijpbeenderen. Na vorming zijn ze nog niet volledig gedifferentieerd, zie [paragraaf 14.3.4](#). Een deel van de nog

ongedifferentieerde lymfocyten blijft in het beenmerg en ontwikkelt zich tot B-cellen. Men vermoedt dat B-cellen al in staat zijn antistoffen tegen bepaalde antigenen te maken, nog voordat ze in aanraking zijn geweest met het antigeen. Hoe dit kan, is nog niet bekend. Elke B-cel blijkt één soort antigeen te herkennen en kan – na activering – één soort antistof maken. De B-lymfocyten migreren naar de **lymfoïde organen**. (Zie ook [paragraaf 21.4](#)).



Figuur 22. De ontwikkeling van lymfocyten in beenmerg en thymus.

Bij een gezond mens bestaan lymfocyten voor 20% uit B-lymfocyten en voor 80% uit T-lymfocyten.

Een deel van de nieuwe, nog ongedifferentieerde lymfocyten migreert vanuit het rode beenmerg naar de **thymus**. Eenmaal daar aangekomen, worden ze **thymocyten** genoemd. Thymocyten kunnen tot T-cellen differentiëren.

De thymus speelt een grote rol bij de herkenning van lichaamseigen en lichaamsvreemde stoffen. Thymocyten worden in de thymus namelijk blootgesteld aan lichaamseigen eiwitten. De thymocyten, die afweerreacties vertonen tegen deze lichaamseigen eiwitten, worden vernietigd. Dit proces speelt zich al voor de geboorte af. Hierdoor wordt voorkomen dat er T-cellen kunnen ontstaan die antistoffen tegen lichaamseigen cellen maken. Zo blijven alleen de 'veilige' thymocyten over. Deze zwermen vanuit de thymus naar de rest van het lichaam en nestelen zich in alle lymfoïde weefsels. Ze blijven daar gedurende het hele leven door mitose nieuwe T-lymfocyten produceren.

De thymus is vanaf de geboorte tot ongeveer het 16^{de} levensjaar erg actief. Daarna neemt zijn rol af. Lymfeknopen en andere lymfoïde organen (zoals bijvoorbeeld je keelamandelen) staan via **lymfevaten** met elkaar in verbinding. Lymfocyten kunnen via het bloed of via een lymfevat in een **lymfeknoop** terecht komen. De lymfevaten beginnen in weefsels en eindigen stroomafwaarts in de bovenste holle ader (zie ook [paragraaf 14.10](#)).







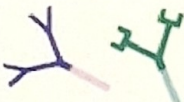
21.6. Bloedtransfusie en orgaantransplantaties

In de 17^{de} eeuw dachten sommige mensen dat 'slecht bloed' verantwoordelijk was voor bijvoorbeeld geestesziekten. Bloedtransfusie zou voor verjonging en versterking zorgen. De Franse arts Denys ontfermde zich over een krankzinnige, die naakt door Parijs had gerend. Denys gaf de patiënt schapenbloed, waarna hij hevig ging transpireren en braken. Hij kreeg rugpijn en had zwarte urine. Denys beschouwde de zwarte urine als een goed teken, omdat de 'zwarte gal' uit het lichaam werd verwijderd. Uiteindelijk is de patiënt als gevolg van de behandeling overleden. Veel goedbedoelde bloedtransfusies leidden in die tijd tot ernstige complicaties bij patiënten. In 1670 werden in Parijs alle vormen van bloedtransfusie verboden op straffe van 'lijfstraf'.

21.6.1. Het AB0-bloedgroepensysteem

Rond 1900 heeft de Oostenrijkse bloedonderzoeker Landsteiner de oorzaak van het mislukken van bloedtransfusies onderzocht. Hij ontdekte dat rode bloedcellen van sommige mensen samenklonteren tijdens het contact met het bloedplasma van anderen. Deze klontering van rode bloedcellen heet **agglutinatie**. De klontering wordt veroorzaakt door de reactie van antistoffen met rode bloedcellen. De rode bloedcellen gaan hierbij kapot. Dit heet **hemolyse**. Landsteiner gebruikte drie tekens (A, B en 0) om vier bloedgroepen te beschrijven: A, B, AB en 0 (nul). Dit **AB0-bloedgroepensysteem** is het eerste bloedgroepsysteem dat beschreven is en ook het bekendste.

Op het celmembraan van rode bloedcellen van bloedgroep A en B zitten respectievelijk A-antigenen en B-antigenen. Iemand met bloedgroep AB heeft zowel A-antigenen als B-antigenen op elke rode bloedcel. Bloedgroep 0-bloedcellen hebben geen A- en B-antigenen. De genetische code (genoom) bepaalt welk antigeen gemaakt wordt, dus welke bloedgroep je hebt (fenotype).

bloedgroep	A	B	AB	0
genotypen	$I^A I^A$ en $I^A i$	$I^B I^B$ en $I^B i$	$I^A I^B$	ii
antigenen op rode bloedcel	 A antigenen	 B antigenen	 A en B antigenen	 geen A, geen B
antistoffen in bloed	 anti-B	 anti-A	geen anti-B geen anti-A	 anti-A en anti-B

Figuur 23. Het AB0-bloedgroepensysteem: genotype, antigenen en antistoffen

Het bijzondere aan het AB0-systeem is dat ieder mens, zonder in contact te zijn geweest met een andere bloedgroep, **alantistoffen** heeft tegen de antigenen die hij zelf niet bezit. Bijvoorbeeld iemand met bloedgroep A heeft vanaf zijn geboorte antistoffen tegen antigeen B (= bloedgroep B).

↳ zijn om antigenen uit te schakelen
Iemand met bloedgroep A heeft antistoffen tegen antigeen B en kan bij een transplantatie zowel rode bloedcellen met antigeen A (bloedgroep A) als rode bloedcellen zonder antigeen A of B (bloedgroep 0) ontvangen.

Bekijk hier een samenvattende [animatie](#) over het AB0-bloedgroepensysteem (klik [hier](#) voor de tablet).

21.6.2. Het rhesus-bloedgroepsysteem

Al eeuwen geleden maakten vroedvrouwen melding van het feit dat sommige kinderen bij de geboorte geel waren en spoedig na de geboorte stierven.

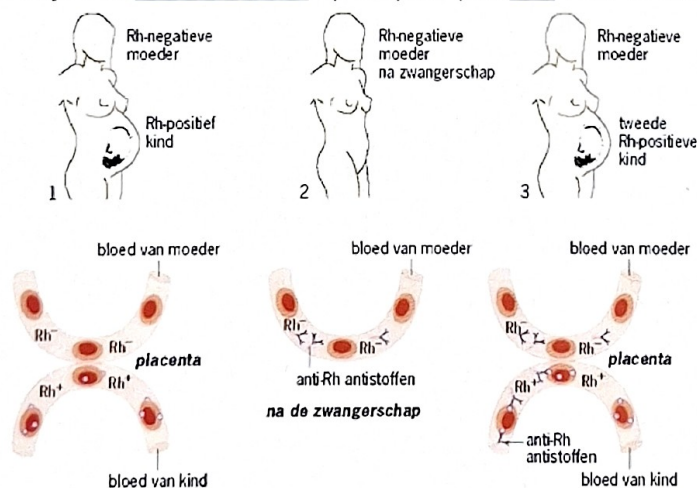
De gele kleur duidt op teveel **bilirubine** in het bloed. Deze stof ontstaat bij de afbraak van rode bloedcellen. Tijdens de zwangerschap werden kennelijk teveel rode bloedcellen van de foetus afgebroken. Zou het zo kunnen zijn dat als de moeder een andere AB0-bloedgroep heeft dan de foetus de antistoffen van de moeder de rode bloedcellen van de foetus kunnen afbreken? Dit blijkt niet het geval, omdat **anti-A en anti-B de placenta niet kunnen passeren.**

Hier speelt een andere bloedgroep een rol. In 1940 ontdekten Landsteiner en Wiener namelijk het **resus-bloedgroepsysteem**. Ongeveer 84% van de mensen heeft antigenen op de rode bloedcellen die overeenkomen met die van de rhesusaap *Macaca rhesus*. Deze mensen zijn **resuspositief**, officieel aangegeven met RhD-positief. Ze dragen de **resusfactor**, ofwel het **RhD-antigeen**, op hun rode bloedcellen. Mensen zonder dit antigeen zijn **resusnegatief** (RhD-negatief).

Anders dan bij het AB0-systeem hebben resusnegatieve mensen geen RhD-antistoffen, zoals de antistoffen tegen deresusfactor genoemd worden. Pas wanneer bloed van resusnegatieve mensen in contact komt met resuspositieve rode bloedcellen, maken zij antistoffen tegen de resusfactor. RhD-antistoffen kunnen, in tegenstelling tot anti-A en anti-B, **de placenta wel passeren.**

Nu is te begrijpen wat er met de 'gele' baby's aan de hand was. Een **resusnegatieve moeder** bevalt van een **resuspositieve baby** en tijdens de bevalling komt moederlijk bloed in contact met het bloed van de baby. Op dat moment gaat de moeder **RhD-antistoffen maken**. Dat is voor het net geboren kind niet erg, maar wel voor een volgend kind dat ook resuspositief is. De RhD-antistoffen van de moeder bereiken dan via de placenta het bloed van het **ongeboren kind**. De antistoffen breken de rode bloedcellen van het kind af. Hierdoor ontstaat bij de foetus een vorm van bloedarmoede, die soms voor de geboorte al tot de dood kan leiden. Het teveel aan het giftige bilirubine veroorzaakt schade aan de jonge hersenen. In het ernstigste geval leidt dit tot de dood.

Bekijk ook [deze animatie](#) op Bioplek (klik [hier](#) voor de tablet).



Figuur 24. Problemen bij zwangerschap bij een resusnegatieve moeder en een tweede resuspositief kind

De complicaties met resus bij zwangerschappen kunnen tegenwoordig voorkomen worden. Ten eerste wordt aan een resusnegatieve moeder, direct na het baren van een resuspositief kind, **anti-D ingespoten**. Hierdoor worden resuspositieve rode bloedcellen van de foetus, die tijdens de bevalling in het bloed van de moeder terecht zijn gekomen, direct afgebroken, voordat de moeder zelf antistoffen heeft kunnen maken. Een eventueel volgend resuspositief kind loopt dan geen gevaar.

Doordat hier tegenwoordig goed op gelet wordt, komen de zogenoemde **resusbaby's** in Nederland niet meer voor.

21.6.3. Bloedtransfusies

In oktober 1921 werd de eerste **bloedtransfusiedienst** opgericht door vrijwillige, onbetaalde bloedgevers (bloeddonoren). Tijdens de Tweede Wereldoorlog werden bloedtransfusies redelijk succesvol en op grote schaal toegepast. Met bloedtransfusie wordt doorgaans transfusie van rode bloedcellen bedoeld, maar dat hoeft niet altijd. Een patiënt kan ook een transfusie van bloedplaatjes of bloedplasma krijgen.

Tegenwoordig wordt nog zelden volledig bloed gegeven. Als een patiënt bloed nodig heeft, krijgt hij alleen die bloedbestanddelen waarvan hij te weinig heeft. Als bijvoorbeeld de rode bloedcellenaanmaak in het rode beenmerg onvoldoende is, krijgt de patiënt alleen rode bloedcellen. Heeft hij een tekort aan bloedplaatjes, dan krijgt hij alleen bloedplaatjes.

















Bij een transfusie met rode bloedcellen moeten vooraf in het laboratorium de volgende onderzoeken uitgevoerd worden:



- bepaling **ABO-bloedgroep** van donor en patiënt;
- bepaling van de **resus-D** bloedgroep van donor en patiënt;
- bepaling of in het plasma van de patiënt **antistoffen** tegen één van de andere rode bloedcelantigenen van de donor aanwezig zijn. Er zijn namelijk nog 14 andere bloedgroepsystemen bekend.

Op youtu.be/n9aSuA48FM4 zie je wat er gebeurt als het bloed van donor en acceptor niet agglutineert (klontert).

Zo ziet het eruit als er wel agglutinaties plaatsvindt: youtu.be/ib46TBJ-DrE

Bekijk ook de [animatie op Bioplek](#) (klik hier voor de tablet).

		bloedgroep van donorbloed			
		A	B	AB	0
bloedgroep van de ontvanger	A				
	B				
	AB				
	0				

 geen klontering
 klontering

Figuur 25. Kruisproeven bij de ABO-bloedgroepen

Het op grote schaal toepassen van bloedtransfusies is alleen mogelijk als bloed kan worden bewaard. Bloed dat wordt afgenomen en ergens in wordt opgevangen, gaat stollen. Gestold bloed is niet bruikbaar. In 1914 publiceerden onderzoekers hoe ze door toevoeging van **citraat** het bloed buiten het lichaam onstolbaar hadden gemaakt. In de plastic zakjes bij bloedtransfusie wordt **heparine** gebruikt om stolling tegen te gaan. Heparine is een stof die in de lever (= hepar) gemaakt wordt en dezelfde werking heeft als citraat.

Een **bloeddonor** staat gemiddeld driemaal per jaar 500 ml bloed af. Dit bloed wordt in een centrifuge in drie bestanddelen gescheiden. Na centrifuge zijn er verschillende lagen zichtbaar. Onderin liggen de zwaarste cellen: de **rode bloedcellen** ③. Daarboven bevindt zich een **laagje** ② **leukocyten en bloedplaatjes**; bovenop ligt het gele bloedplasma ①. De bloedplasmalaag en de rode bloedcellenlaag worden in aparte zakken gedaan. De laag met bloedplaatjes en leukocyten wordt nogmaals gecentrifugeerd om de bloedplaatjes van de leukocyten te scheiden.

Rode bloedcellen kunnen bij 2 tot 6 °C ongeveer vijf weken bewaard worden. Bloedplasma wordt ingevroren (-23°C) en kan zes maanden worden bewaard. Bloedplaatjes kunnen het beste bij kamertemperatuur bewaard worden en ze blijven dan slechts vijf dagen goed.

Een **bloedtransfusie is eigenlijk een transplantatie**. Een 'stuk' weefsel van een persoon wordt namelijk geïmplant in een ander persoon.

21.6.4. Orgaantransplantaties

In de jaren veertig, tijdens de Tweede Wereldoorlog, probeerden Engelse artsen stukjes huid te transplanteren bij slachtoffers met ernstige brandwonden. Deze ingrepen hadden geen succes. De getransplanteerde huid werd afgestoten.

In 1954 werd een eerste succesvolle niertransplantatie uitgevoerd. Een jongen kreeg een nier van zijn eeneiige tweelingbroer. Er traden geen complicaties op. Dat was bijzonder, omdat bij vele vorige transplantaties de ontvanger het getransplanteerde orgaan afstootte.

Organen als nieren, beenmerg, alvleesklier, hoornvlies, hart en longen worden nu vaak getransplanteerd. Het risico bij een transplantatie van een orgaan is de

mogelijke **afstoting** ervan. Dit gebeurt als leukocyten van de acceptor de antigenen op de cellen van het donororgaan als lichaamsvreemd herkennen en deze cellen aanvallen.

Er worden drie vormen van afstoting onderscheiden: hyperacute afstoting, acute afstoting en chronische afstoting.

Bij **hyperacute afstoting** wordt het getransplanteerde orgaan binnen enkele minuten afgestoten. Dit wordt veroorzaakt door de aanwezigheid van antistoffen bij de ontvanger gericht tegen donorantigenen. Dit kan bijvoorbeeld gebeuren als de donor andere AB0-bloedgroepantigenen heeft dan de ontvanger. Hyperacute afstoting wordt voorkomen door voorafgaand aan de transplantatie cellen van de donor samen te brengen met serum van de ontvanger. Worden de donorcellen afgebroken, dan kan de transplantatie niet doorgaan.

Bij een **acute afstoting** wordt het transplantaat na enkele dagen tot enkele weken na de transplantatie afgestoten. Waarschijnlijk wordt deze afstoting in gang gezet door T-cellen. Ze zien lichaamsvreemde MHC-receptoren op cellen van het transplantaat als een vreemd antigeen. Het gevolg is dat T-helpercellen de B-cellen activeren om zich te delen en te ontwikkelen tot antistofproducerende plasmacellen. Bovendien zullen Tc-cellen deze donorcellen vernietigen.

Bij een **chronische afstoting** vindt gedurende enkele maanden een geleidelijke beschadiging van het transplantaat plaats. Antistoffen spelen hierbij een rol. De oorzaken van deze afstoting zijn nog onduidelijk.

21.6.5. HLA-antigenen

Human antileukocyte antigen (HLA) is de naam voor het MHC-systeem bij de mens. Het is een verzamelnaam voor alle antigenen die op alle lichaamscellen zitten, behalve op de rode bloedcellen (die hebben hun eigen antigenen).

Van menselijke cellen zijn een miljoen verschillende typen antigenen (de receptoren van het MHC-systeem) bekend. Bij transplantaties is de kans dat de ontvanger een orgaan van een donor krijgt, met precies dezelfde antigenen als hij zelf, uiterst klein. Alleen genetisch identieke individuen (eeneiige tweelingen) hebben precies dezelfde antigenen op hun cellen.

HLA-moleculen op het donororgaan lokken een afweerreactie uit bij de ontvanger. De moleculen worden gecodeerd door genen in het chromosomenpaar 6. De genen die coderen voor een HLA-molecuul, komen in beide chromosomen tot expressie. Hierdoor heeft elke cel van elk type HLA een dubbele set moleculen.

Er zijn veel genen die coderen voor HLA-antigenen en van elk gen zijn weer veel allelen bekend. Er worden steeds meer allelen van de HLA-genen gevonden. In 2015 was de stand als volgt:

Genen die coderen voor HLA-antigenen, behorend tot MHCI-receptoren, zijn:

- HLA-A: 2579 verschillende allelen
- HLA-B: 3285 verschillende allelen;
- HLA-C: 2133 verschillende allelen.

Genen die coderen voor HLA-antigenen, behorend tot MHCII-receptoren zijn:

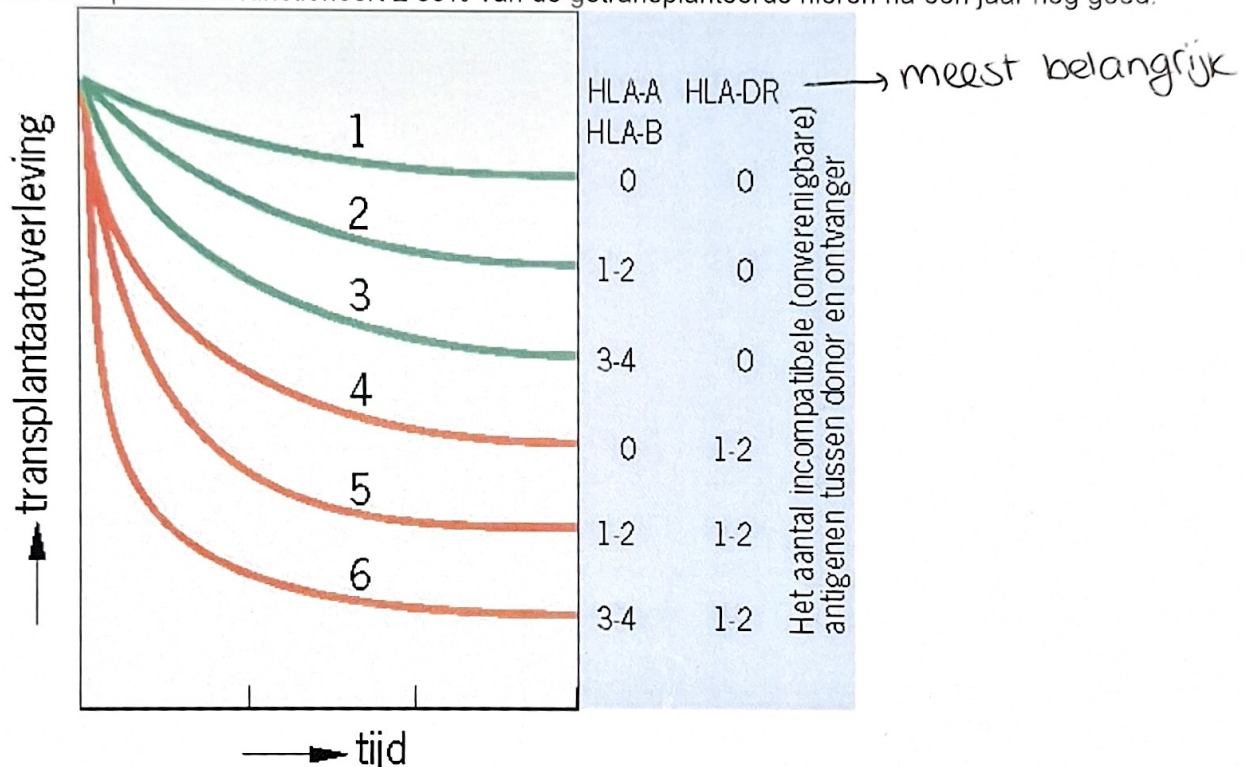
- HLA- DRB: 1512 allelen;
- HLA- DQB1: 509 allelen;
- HLA- DPB1: 248 allelen.

Hieruit blijkt al dat de variatie aan HLA-antigenen op de cellen tussen de verschillende mensen bijna oneindig groot is, want alle combinaties zijn mogelijk. Dat betekent ook dat de kans dat twee mensen, die geen identieke tweelingen zijn, dezelfde HLA-antigenen hebben, vrijwel nihil is.

Toch worden er succesvolle transplantaties uitgevoerd met organen van niet-verwante individuen. Door de verbeterde technieken van weefseltypering is het mogelijk om optimale combinaties van donororgaan en ontvanger te krijgen.

Eurotransplant heeft van alle aanvragers voor een bepaald orgaan de antigeengegevens. Zodra een donororgaan wordt aangemeld, worden de antigeentypen heel snel vastgesteld; dit heet **weefseltypering**. In de computer worden deze antigeentypen vergeleken met de antigeentypen van de lijst met wachtende aanvragers. De aanvrager met de meest overeenkomstige antigenen wordt geselecteerd en wordt direct opgeroepen om naar het ziekenhuis te gaan om aldaar een transplantatie te ondergaan.

Uit de praktijk blijkt dat vooral de **HLA-DR, HLA-A en HLA-B** antigenen bepalend zijn voor het succes van de transplantatie. **Hoe meer deze antigenen van het donororgaan overeenkomen met die van de ontvanger, des te kleiner is de kans op afstoting.** Ontvangers krijgen na de transplantatie medicijnen, zoals prednison en cyclosporine, die de afweer onderdrukken. Bij niertransplantaties functioneert $\pm 80\%$ van de getransplanteerde nieren na een jaar nog goed.



Figuur 26. Het verband tussen transplantaatoverleving en het aantal verschillende antigenen bij donor en ontvanger.

In de grafiek is te zien dat de overlevingstijd van een getransplanteerd orgaan korter wordt naarmate er meer verschillen zijn tussen donor- en ontvanger-allelen. Ook is te zien dat het effect van verschillen bij de DR-allelen negatiever is dan die bij de A- en B-allelen (zie o.a. grafiek nr. 4)

21.6.6. Donororganen

Er is een groot tekort aan donororganen in Nederland. Het tekort aan donororganen kan verminderen als meer mensen donor zijn. Kijk voor meer informatie bij de site over **donorvoorlichting**. Als je je als donor hebt geregistreerd, heb je verklaard welke organen en/of weefsels je na je dood voor transplantatie ter beschikking wil stellen.

Organen die voor transplantatie in aanmerking komen, zijn onder andere: **nieren, lever, hart, alvleesklier en longen**.

Weefsels die voor transplantatie in aanmerking komen, zijn **hoornvliezen, hartkleppen, huid en bot**.

Donatie van organen is alleen mogelijk als de persoon op de intensive care van het ziekenhuis overlijdt. Door kunstmatige ademhaling blijven de te transplanteren organen en weefsels doorbloed. Tot 24 uur na het overlijden is weefseldonatie mogelijk. Er zijn zeer veel donoren nodig, omdat de kans dat je ook echt organen zult afstaan, gelukkig uiterst klein is. Sommige biotechnologen zoeken naar een manier om genetisch gemodificeerde varkens dit tekort te laten opvullen. Organen van transgene varkens zijn experimenteel geïmplantieerd in apen en werden niet direct, maar pas na twee maanden afgestoten. Er worden nu ook **transgene varkens** gekweekt met menselijke celreceptoren. Het transplanteren van een orgaan van een soort naar een andere soort, heet **xenotransplantatie**. Er is veel kritiek op deze ontwikkeling. Er ontstaat dan een nieuwe vorm van bio-industrie die varkens fokt voor hun organen. Critici zijn bang dat door xenotransplantatie verborgen virussen naar de mens kunnen worden overgebracht, die voor het varken onschadelijk, maar voor de mens gevaarlijk kunnen zijn. Veel mensen vinden het dieronwaardig, omdat ten eerste menselijke genen worden ingebracht en ten tweede de varkens een onnatuurlijk steriel leven moeten leiden.

21.7. Immunisatie

In 1520 werden de Indianen in Mexico door een kleine groep Spaanse soldaten verrassend verslagen. Dat kwam doordat er een pokkenepidemie onder de Indianen was uitgebroken. Enkele Spaanse soldaten waren geïnfecteerd met het pokkenvirus en ze hebben dit virus ongemerkt naar Mexico gebracht. Men spreekt van een **epidemie** (letterlijk: 'verspreid onder het volk') als er veel meer mensen ziek zijn dan normaal het geval is.

Pokken is één van de meest gevreesde besmettelijke ziektes in de geschiedenis van de mensheid. De ziekte wordt veroorzaakt door een virus dat eerst de longen, milt, lever en andere inwendige organen beschadigt. Hierna vermeerderd het virus zich in de opperhuidcellen, waardoor de voor deze ziekte karakteristieke pokkenblaasjes ontstaan. Ongeveer 25% van de mensen die met het pokkenvirus geïnfecteerd waren, stierven aan de ziekte. De mensen die de ziekte overleefden, bleken niet voor een tweede keer pokken te krijgen.

Dit zette wetenschappers aan het denken. Als iemand een ziekte een keer gehad heeft en hij is er van genezen, dan ziet het er naar uit dat hij de ziekte niet nog een keer kan krijgen. Dit was een aantrekkelijke gedachte. Wat zou er gebeuren als je iemand een beetje ziek maakt, zodat hij wel ziek wordt, maar niet doodgaat? Zou hij dan ook 'immuun' worden voor de ziekte? Maar hoe maak je mensen een beetje ziek?

21.7.1. Actieve immunisatie



Figuur 27a. Natuurlijke Figuur 27b. Kunstmatige actieve immunisatie
actieve immunisatie

Je kunt immuun worden voor een bepaalde ziekte als je een keer met de ziekteverwekker geïnfecteerd bent geweest. Als je een keer waterpokken, bof of mazelen gehad hebt, zul je de ziekte niet nog een keer krijgen. **Je maakt zelf de antistoffen, daarom is hier sprake van actieve immunisatie.**

Omdat je in deze situatie op een 'natuurlijke' wijze met de 'echte' ziekteverwekker geïnfecteerd bent geraakt, heet dit **natuurlijke actieve immunisatie**.

De Engelse plattelandsdokter Jenner was een pionier op het gebied van immunisatie. In zijn tijd (eind 18^{de} eeuw) stierven veel mensen aan de pokken. Jenner was gefascineerd door het verschijnsel dat boerenfamilies, die de onschuldige koepokkenziekte hadden doorgemaakt, nooit de pokken kregen. In 1798 nam Jenner de proef op de som door in de huid van een achtjarige jongen etter uit een koepokkenblaasje te brengen. De jongen kreeg de koepokken en herstelde. Zes weken later bracht Jenner de gevaarlijke pokkensmetstof in de huid van de jongen. Hij werd niet ziek! Deze eerste kunstmatige immunisatie is de basis geweest voor alle tegenwoordige vaccinaties. 'Vacca' is Latijn voor koe.

Bij een **vaccinatie** krijg je een **vaccin** ingespoten. In het vaccin zitten of verzwakte ziekteverwekkers of (delen van) antigenen van de ziekteverwekker. Het ingespoten vaccin lokt een **primaire immuunreactie** uit. Kom je vervolgens in contact met de echte ziekteverwekker, dan zorgt de **secundaire immuunreactie** ervoor dat je niet ziek wordt (zie paragraaf 21.5.9).

Vaccinaties worden toegepast om ziekten te voorkomen. Een vaccinatie activeert het afweersysteem om onder andere antistoffen en geheugencellen te vormen; daarom wordt het **actieve immunisatie** genoemd. Omdat bij vaccinatie antigenen kunstmatig ingebracht worden, is **kunstmatige actieve immunisatie** de volledige benaming.

Vaccins moeten aan een aantal voorwaarden voldoen. Ten eerste moet het **vaccin veilig zijn** om toe te dienen. Dat betekent dat de ziekteverwekkers in het vaccin je niet ernstig ziek mogen maken. Ten tweede moet een **vaccin de juiste immuniteit opwekken**. Als je bijvoorbeeld gevaccineerd bent met een verzwakt poliovirus, dan moeten de gevormde geheugenlymfocyten door het 'echte' ziekteverwekkende poliovirus geactiveerd worden.

In het algemeen geldt dat een vaccin een betere immuniteit geeft, naarmate het meer antigenen van de ziekteverwekker bevat.

Het aantal infectieziekten is in Nederland gedurende de 20^{ste} eeuw afgenomen. Dit komt enerzijds door een betere hygiëne en anderzijds door het **rijksvaccinatieprogramma** tegen infectieziekten. Een groot succes op het gebied van de vaccinatie is het wereldwijde pokkenvaccinatieprogramma, dat onder toezicht van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) in 1967 is begonnen. Sinds 1977 komt pokken nergens meer ter wereld voor. In 1980 heeft het WHO verklaard dat de ziekte is uitgeroeid. Alleen in enkele streng bewaakte laboratoria zijn nog enkele voorraden van het gevreesde pokkenvirus aanwezig.

Niet voor elke ziekteverwekker kan op dit moment een vaccin gemaakt worden. Er bestaan bijvoorbeeld nog geen vaccins tegen malaria, lepra, syfilis, chlamydia en aids, terwijl daar nog miljoenen mensen aan lijden en sterven. Biotechnologen kunnen sommige van deze ziekteverwekkers niet goed kweken in het laboratorium. Er zijn ook ziekteverwekkers die een ingewikkelde levenscyclus hebben, zoals de malariaparasiet; het is dan moeilijk om een vaccin te ontwikkelen, omdat de parasiet diverse gastheren heeft.

21.7.2. Passieve immunisatie

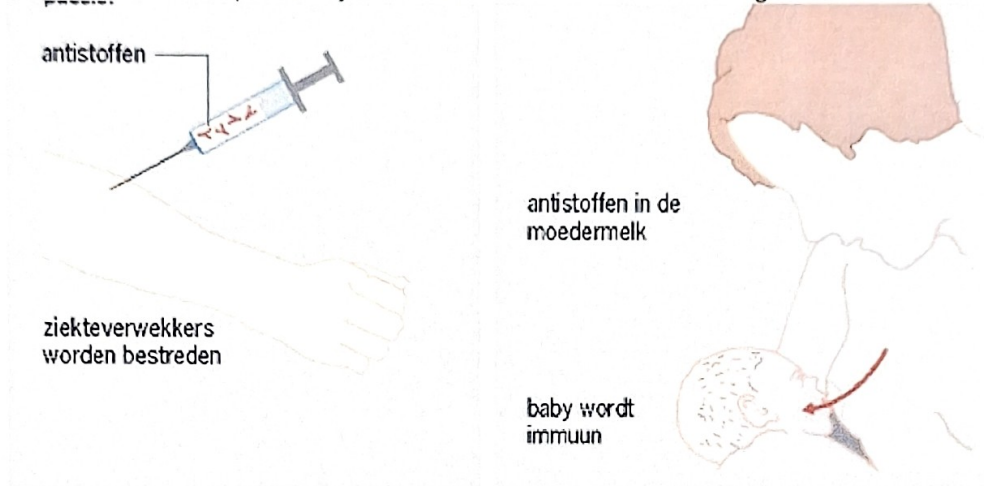
Passieve immunisatie is het toedienen van antistoffen. Het kan nodig zijn kant-en-klare antistoffen toe te dienen, bijvoorbeeld als iemand zó ziek is dat niet gewacht kan worden tot hij de antistoffen zelf heeft gemaakt.

Bij een beet van een giftige slang reageert je afweersysteem wel, maar te traag om de acute schadelijke effecten te kunnen voorkomen. Daarom moet je extra antistoffen tegen de gifstof ingespoten krijgen.

De toegediende antistoffen noem je **antiserum**. Antiserum kan 'gemaakt' worden in paarden, schapen of konijnen. Als een paard bijvoorbeeld geïnjecteerd wordt met kleine hoeveelheden slangengif, maakt hij hiertegen antistoffen. Uit het bloed van het paard wordt het serumdeel met antistoffen gescheiden van de bloedcellen. **Als antiserum wordt - meestal door injectie - toegediend, is sprake van kunstmatige passieve immunisatie.**

Een bepaalde groep bacteriën (pneumococconen) veroorzaakt in ontwikkelingslanden longontsteking. Vooral jonge kinderen sterven hieraan. In Bangladesh zijn artsen op het idee gekomen om zwangere vrouwen te vaccineren met kapselbestanddelen van pneumococconen. De moeder maakt antistoffen en het ongebooren kind krijgt deze antistoffen via de placenta. Na de geboorte krijgt het kind via borstvoeding opnieuw deze antistoffen binnen. Omdat de antistoffen niet kunstmatig in het kind gespoten zijn, maar **een 'natuurlijke' route van moeder naar kind hebben afgelegd**, heet dit **natuurlijke passieve immunisatie**.

Ook als de moeder zelf (kinder)ziektes, zoals mazelen en waterpokken, heeft doorgemaakt, kunnen de antistoffen via de placenta bij het kind komen. Een baby die moedermelk krijgt, is gedurende een bepaalde tijd immuun voor de ziektes waartegen de moeder antistoffen heeft.



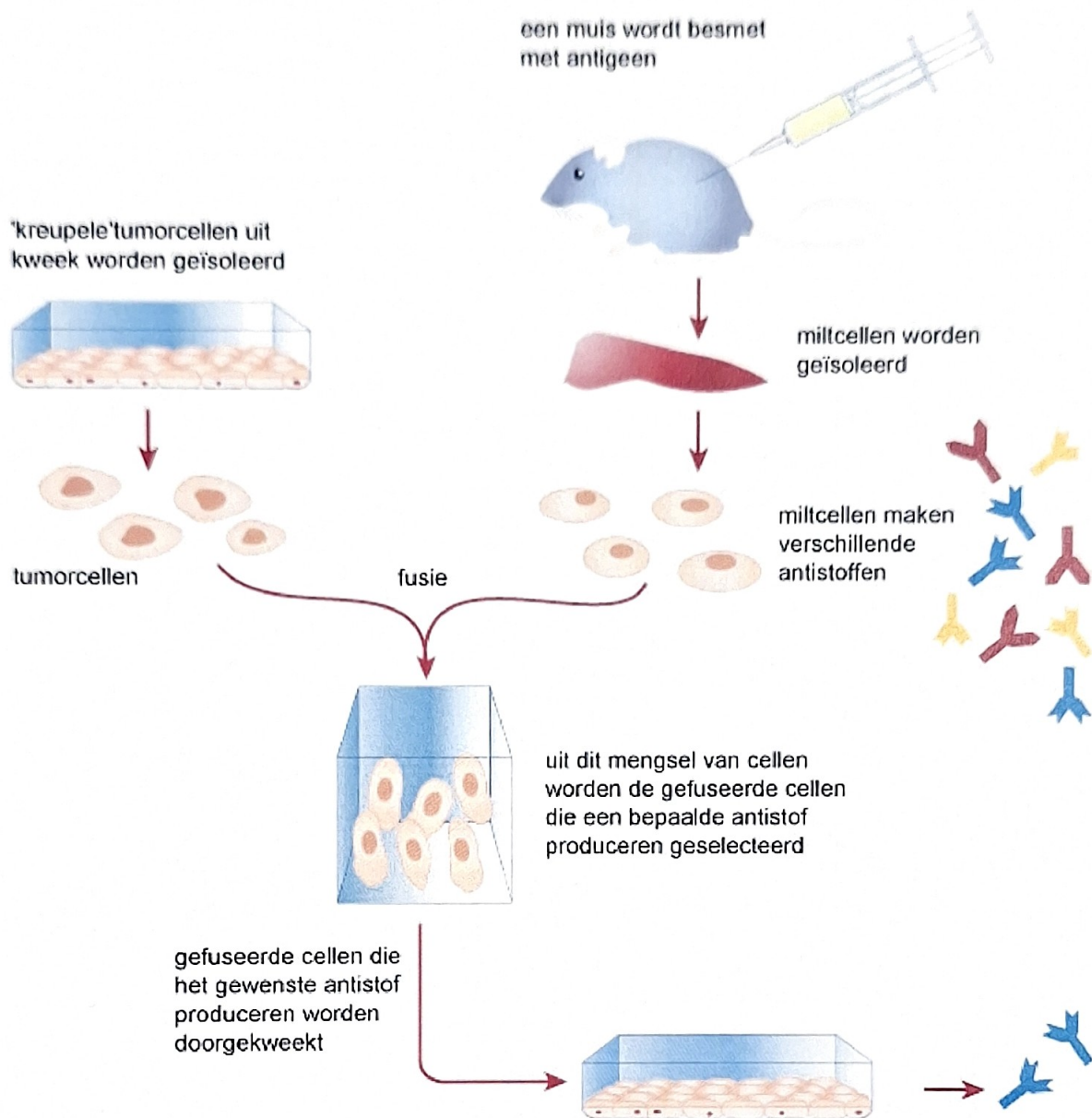
Figuur 28. Passieve immunisatie

Bij passieve immunisatie komen de antistoffen tegen een bepaald antigeen via een injectie of via de navelstreng (of borstvoeding) in het lichaam. Op deze manier wordt het eigen afweersysteem niet geactiveerd. Er ontstaan geen geheugencellen en de immuniteit verdwijnt na een tijd, omdat de antistoffen worden afgebroken.

21.7.3. Monoklonale antistoffen

Het antiserum dat uit dieren verkregen wordt, heeft een aantal nadelen. Ten eerste is het lastig om een antiserum met alleen maar de gewenste antistoffen te bereiden. Ten tweede blijkt het niet mogelijk om uit twee proefdieren (bijvoorbeeld konijnen) precies hetzelfde antiserum te krijgen, ook al hebben ze hetzelfde antigeen ingespoten gekregen. Zuivere antistof-oplossingen zijn onontbeerlijk bij transplantatiebehandelingen om weefselantigenen van de donor en van de ontvanger te kunnen bepalen.

Sinds 1975 is het mogelijk om zeer zuivere antistoffen van één type te produceren. Hierbij worden antistoffen afkomstig van slechts één B-lymfocyt (plasmacel) opgekweekt. Dit zijn **monoklonale antistoffen**. Zie ook paragraaf 8.9.7.



Figuur 29. De productie van monoklonale antistoffen

Een antigeen naar keuze (stel antigeen R) wordt in een muis gespoten. Zes tot twaalf weken later worden antigenen R nogmaals in de muis ingebracht. Drie dagen later wordt de milt uit de muis gehaald. De milt bevat plasmacellen met antistoffen tegen antigeen R, maar ook plasmacellen met antistoffen tegen andere antigenen. De milt wordt in een oplossing fijngemaakt, zodat alle cellen los van elkaar komen te liggen (celsuspensie). Deze cellen zijn niet goed door te kweken. Onderzoekers zijn op het geniale idee gekomen om deze cellen te laten fuseren met tumorcellen. Tumorcellen zijn namelijk wel makkelijk te kweken (groeien goed). De miltcellen worden samengebracht met tumorcellen, afkomstig van een andere muis. De tumorcellen missen een enzym dat de gifstof aminopterine kan afbreken, maar de miltcellen hebben dat enzym wel. De samengebrachte miltcellen en tumorcellen worden apart op een kweekmedium gebracht waaraan de gifstof aminopterine is toegevoegd. Niet-gefuseerde tumorcellen sterven en miltcellen zullen na 1-2 weken sterven van ouderdom.

De groepjes cellen die na 3 weken nog leven, zijn celklonen. Elke celkloon is ontstaan uit een gefuseerde miltcel en tumorcel. Klonen die de gewenste antistoffen produceren, worden geselecteerd. Antistoffen van een kloon die met antigeen R een positieve reactie geven, worden in het laboratorium doorgekweekt. Zo ontstaan monoklonale antistoffen.

Monoklonale antistoffen worden onder andere gebruikt als antiserum tegen slangengif. Ze worden ook gebruikt om lage concentraties hormonen, enzymen en toxische stoffen aan te tonen. De 'predictor' die gebruikt wordt voor de zwangerschapstest, bevat monoklonale antistoffen tegen het zwangerschapshormoon HCG waaraan een kleurstof gekoppeld is. Onderzoekers hopen met monoklonale antistoffen tumorcellen te doden, zonder gezonde cellen te beschadigen. Als tumoren een bepaald type antigeen blijken te hebben die gezonde cellen niet hebben, kunnen daartegen monoklonale antistoffen worden gemaakt. Een giftige stof kan dan gekoppeld worden aan de antistoffen die deze stof naar de tumorcellen brengen.

21.8. Antibiotica

Soms verliest het afweersysteem het gevecht tegen een ziekteverwekker. Dan zijn er geneesmiddelen nodig.

De Schotse arts Alexander Fleming zorgde voor een doorbraak op het gebied van de chemische geneesmiddelen. Tijdens de Eerste Wereldoorlog werkte hij in een veldhospitaal en moest hij machteloos toezien hoe veel soldaten stierven aan bacteriële wondinfecties. In 1928 kweekte hij zo zorgvuldig mogelijk bacteriën op voedingsbodems. Op een bepaald moment zag Fleming dat een schimmel op één van de voedingsbodems was gekomen. Er was iets merkwaardigs met deze kweekplaat aan de hand. De bacteriekolonies kwamen overal op de plaat voor, behalve rondom de schimmel.

Fleming veronderstelde dat de schimmel een stof produceerde die de groei van bacteriën remt. De schimmel in kwestie bleek *Penicillium notatum* te zijn. Fleming noemde de door deze schimmel afgescheiden stof **penicilline**.

Sinds penicilline op grote schaal op de markt is, kunnen veel bacteriële infecties behandeld worden. Penicilline beschadigt de celwand van bacteriën, waardoor deze sterven.

In 1943 ontdekten Waksman en Schatz een andere bacteriedodende stof die eveneens afkomstig is van een schimmel. Deze stof heet **streptomycine**. Streptomycine was het eerste effectieve middel tegen tuberculosebacteriën. Waksman en Schatz introduceerden de term 'antibioticum'. Zij beschreven een 'antibioticum' als een chemische verbinding die door een micro-organisme wordt gemaakt en die in staat is om andere micro-organismen te doden of in hun groei te remmen.

Tegenwoordig wordt de term antibioticum ruimer gedefinieerd, zo zijn ook chemisch bereide stoffen, die micro-organismen doden, antibiotica. **Antibiotica** zijn werkzaam tegen bacteriën en gisten. Ze zijn niet bruikbaar om virussen te bestrijden. Op dit moment zijn er 6000 verschillende antibiotica bekend. Slechts enkele honderden hiervan kunnen gebruikt worden, omdat de andere te giftig zijn.

Er bestaat een gevaar bij onzorgvuldig gebruik van antibiotica. Bacteriën delen zich onder gunstige omstandigheden elke 20 minuten. Elke 20 minuten wordt hun DNA gerepliceerd. De kans dat mutaties optreden is erg groot. Zo'n mutatie kan leiden tot **resistentie**: de bacterie is ongevoelig geworden voor het antibioticum. De ongevoelige bacterie kan zich ongehinderd verder vermenigvuldigen. Er ontstaat zo een resistente bacteriestam, die niet uit te roeien is, tenzij een nieuw antibioticum wordt ontdekt. Dit is de grote angst van medisch microbiologen. Artsen moeten daarom alleen antibioticum voorschrijven als het strikt noodzakelijk is.

21.9. Virusinfectie en antistoffen

Bacteriën zijn gemakkelijk te kweken en daardoor kan de ziekteverwekkende bacteriesoort bij een infectie vrij gemakkelijk worden vastgesteld. Virussen zijn alleen in levende cellen te kweken en dat is een stuk moeilijker. Meestal kan het virus niet worden aangetoond, maar wel de gevormde antistoffen tegen het virus.

Het aantonen van antistoffen tegen virussen is een relatief goedkope en eenvoudige methode. Je hebt een kleine hoeveelheid bloed van een zieke nodig. Blijkt het serum van de patiënt inderdaad antistoffen te bevatten tegen het virus, dan is de patiënt **seropositief**.

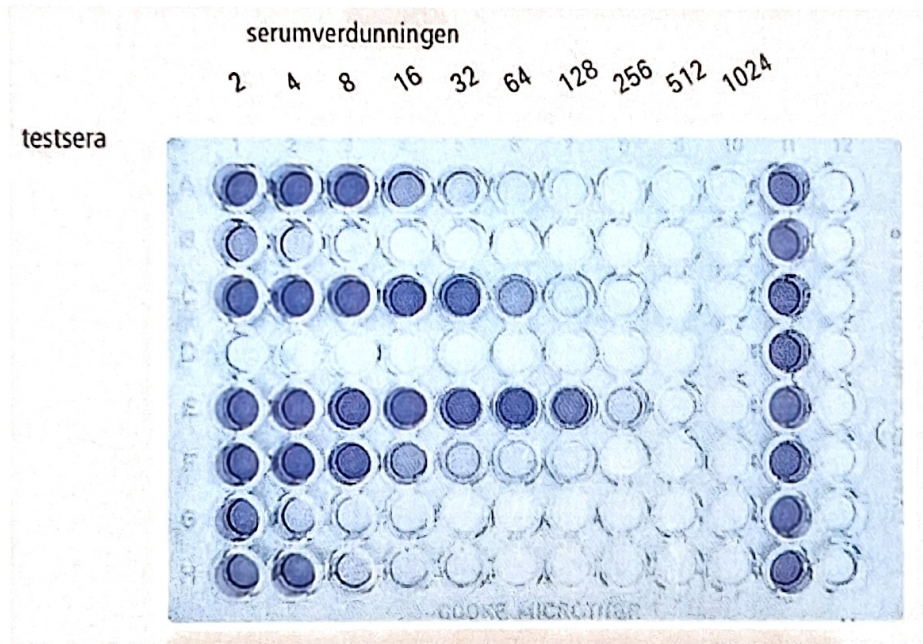
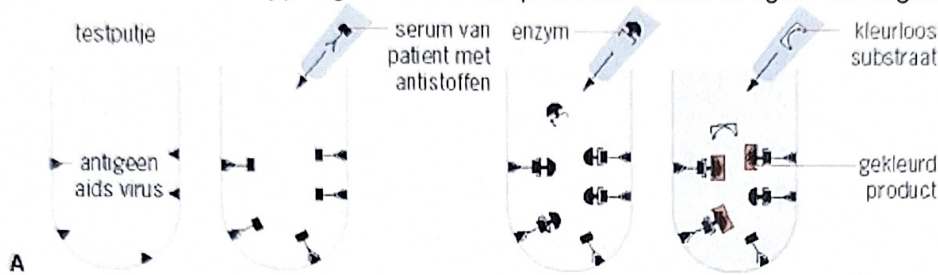
Seropositiviteit wordt vaak in verband gebracht met hiv (het aidsvirus). Iemand die seropositief voor hiv heeft antistoffen tegen het aidsvirus en is er dus mee geïnfecteerd. Maar

iemand kan ook seropositief voor een heel ander virus zijn, bijvoorbeeld het hepatitisvirus.

Zie ook [paragraaf 2.7.1](#). Op het moment dat iemand met een virus geïnfecteerd wordt, heeft hij niet direct antistoffen tegen dit virus. **Er is enige tijd nodig om antistoffen te maken.** Een test op antistoffen tegen een bepaald virus is alleen betrouwbaar als deze enkele weken na de mogelijke virusbesmetting wordt uitgevoerd. In het geval van hiv zijn pas ongeveer drie maanden na een eventuele besmetting voldoende antistoffen in het bloed aanwezig om aangetoond te kunnen worden.

Om antistoffen in het serum van de patiënt aan te tonen, moet je virusstukjes hebben waaraan die antistoffen kunnen binden. In laboratoria worden virussen 'gehouden' in gekweekte cellen in een medium. Zo worden aidsvirussen gehouden in een kweek van menselijke T-cellen (de gastheercellen van dit virus).

Het testen op antistoffen tegen virussen wordt meestal volgens de **ELISA-test** (*enzyme-linked-immunosorbent-assay*) uitgevoerd. Deze procedure staat in figuur 29 uitgebeeld (bij de aidstest):



B

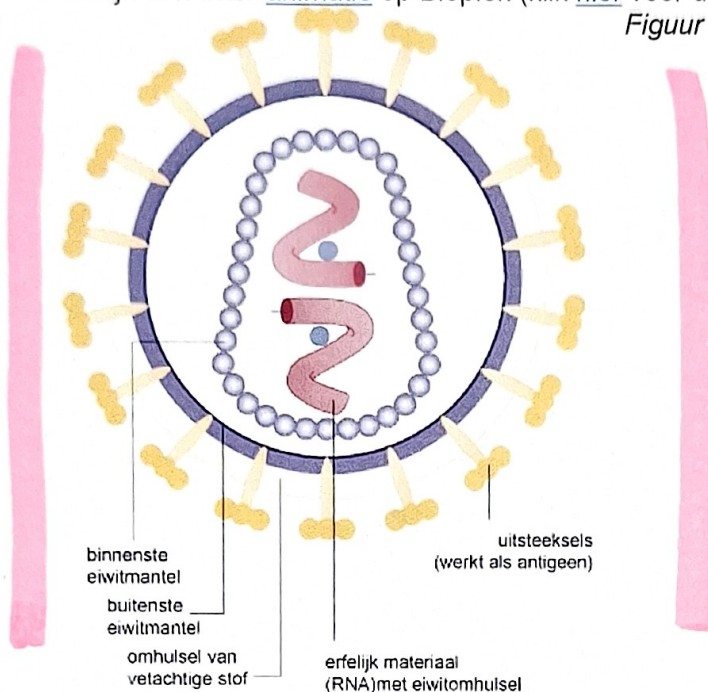
Figuur 30. De ELISA-test

Toelichting bij de ELISA: In kleine holten van een plastic plaat worden aids-virusantigenen gedaan. Deze antigenen hechten zich vast aan het plastic oppervlak van de kleine holte. Niet-gebonden antigenen worden weggewassen. Daarna wordt het serum van de patiënt in de kleine holten gedaan. Alleen antistoffen tegen de aids-virusantigenen zullen een binding aangaan met antigenen op het oppervlak. De holten worden weer gewassen om de niet-gebonden antistoffen weg te spoelen. Vervolgens worden enzymen, die goed aan antistoffen binden, toegevoegd. Ongebonden enzymen worden weggewassen. Tenslotte wordt een kleurloos substraat toegevoegd dat door het enzym kan worden omgezet in een gekleurd eindproduct. Dus als er kleuring plaatsvindt, bevat het serum van de patiënt antistoffen tegen het aids-virus en is de patiënt seropositief voor het aids-virus.

21.10. Aids

Het aidsvirus is een bolletje met een diameter van 0,0001 millimeter. Het bolletje is omgeven door een envelop dat bestaat uit een dubbele vetlaag. Op de envelop zitten verschillende typen uitsteeksels. Één van die typen is het glycoproteïne met de naam *gp 120*. In het virus liggen twee kapseltjes van eiwitten. In het centrum van het virus liggen twee RNA moleculen en het enzym *reverse transcriptase*. Het virus-RNA bestaat uit 9500 nucleotiden. Hierin liggen 9 genen. Drie genen zijn betrokken bij het maken van de kerneiwitten. Drie genen zijn betrokken bij het maken van drie enzymen, waaronder reverse transcriptase en protease (eiwitknipper). En tenslotte zijn er drie genen voor de eiwitten op de envelop. Bekijk ook deze [animatie](#) op Bioplek (klik [hier](#) voor de iPad).

Figuur 31. Schematisch model van een aidsvirus.



21.10.1. Ontdekking van een nieuw virus

Op 11 december 1981 maakt het dagblad Trouw melding van een onbekende ziekte, die 180 Amerikanen had getroffen en waarvan er reeds 75 waren overleden. Negentig procent van de getroffen personen was homoseksueel. De patiënten stierven onder andere aan een longontsteking, die veroorzaakt werd door een betrekkelijk ongevaarlijk micro-organisme. Ook hadden ze een bijzondere vorm van huidkanker, die bij gezonde mensen makkelijk door de afweer onderdrukt wordt. Over de oorzaak bestonden alleen nog maar speculaties. De ziekte deed denken aan de kwetsbaarheid van patiënten bij wie het immuunsysteem opzettelijk is onderdrukt voor een orgaantransplantatie. Omdat de patiënten voorheen een goed functionerend immuunsysteem hadden, kwamen de Amerikaanse artsen met de naam **acquired** (verworven) **immune deficiency syndrome** (aids).

Immunologisch onderzoek toonde aan dat de patiënten met deze ziekteverschijnselen een tekort aan T-cellen, voornamelijk T-helpercellen, hadden. De vraag was waardoor het tekort aan T-cellen precies veroorzaakt werd.

In de jaren '70 van de 20^{ste} eeuw hielden Franse en Amerikaanse onderzoekers zich bezig met virussen, waarvan ze vermoedden dat ze leukemie (bloedkanker) veroorzaken. Deze virussen waren zogenaamde **retrovirussen** en bevatten dus geen DNA, maar RNA (zie paragraaf 2.7). In 1980 toont een Nederlandse onderzoekster het enzym **reverse-transcriptase** aan in T-cellen van mensen die leden aan T-celkanker (woekering van T-cellen). Is het enzym reverse-transcriptase afkomstig van een retrovirus dat T-celkanker veroorzaakt? Vervolgonderzoek door Amerikaanse en Japanse onderzoeksgroepen toonde het verband aan tussen een bepaald type retrovirus en T-celkanker. Dus dit retrovirus veroorzaakt voortdurende deling van T-cellen. Dit retrovirus krijgt de naam HTLV: **Human T-cell Leukemia-Virus**.

Op 3 januari 1983 krijgt de Franse onderzoeker Montagnier een stukje lymfeklier afkomstig van een jonge bekende Franse, homoseksuele mode-ontwerper, die met opgezwollen lymfeklieren in het ziekenhuis ligt. Montagnier kweekt dit weefsel en de bijbehorende T-cellen. Hij voert een test uit op de aanwezigheid van het enzym reverse-transcriptase. De uitslag is positief! Elke drie dagen herhaalt hij de test en hij merkt dat na verloop van tijd de activiteit van reverse-transcriptase afneemt. Hij concludeert dat er sprake is van een retrovirus, maar dat dit retrovirus niet HTLV is. Immers, dit retrovirus doodt waarschijnlijk de T-cellen in het weefsel (afname reverse-transcriptase activiteit), terwijl HTLV de T-cellen juist aanzet tot voortdurende deling. Op 4 februari 1983 worden de eerste foto's van dit virus door een elektronenmicroscop gemaakt. Het blijken de eerste foto's van het aidsvirus te zijn.

Wetenschappelijke aidsoorlog

Gedurende deze periode is er een samenwerking tussen de Franse onderzoeker Montagnier en de Amerikaanse onderzoeker Gallo. Samen zijn ze op zoek naar het aidsvirus. Maar al snel verandert de samenwerking in een hevige wetenschappelijke concurrentiestrijd. Gallo heeft wetenschappelijk meer aanzien dan Montagnier, doordat hij veel meer wetenschappelijke publicaties op zijn naam heeft staan. Nadat Montagnier het retrovirus heeft aangetoond, belt hij meteen Gallo op. Gallo was ook op het spoor van een retrovirus dat hij HTLV-1 noemde. Montagnier verzoekt Gallo om antistoffen tegen HTLV-1 op te sturen. Hiermee kan hij uitzoeken of zijn retrovirus van het type HTLV-1 of van een ander type is.

Montagnier krijgt de antistoffen en doet de test. De antistoffen reageren niet met zijn virus, dus zijn retrovirus is niet van het type HTLV-1. Montagnier noemt dit nieuwe virus LAV (*Lymphadenopathy Associated Virus*). Gallo doet neerbuigend over het gevonden Franse virus. En in de wetenschappelijke literatuur wordt meer aandacht geschonken aan het HTLV-1 van Gallo als kandidaat voor het aidsvirus dan aan het Franse LAV.

De Amerikanen gingen verder op het HTLV-1-spoor, terwijl de Fransen met hun LAV verder gingen. Op een gegeven moment werd duidelijk dat de Amerikanen op een dood spoor zaten en dat de Fransen met hun LAV een aidsvirus in handen hebben. Het blijkt namelijk dat niet alle aidspatiënten het HTLV-1 virus hebben, maar wel hebben ze allemaal het LAV! In september 1983 neemt Gallo contact op met Montagnier en vraagt om wat LAV voor een kweek. Montagnier vindt dat goed, maar laat zijn LAV wel vergezeld gaan door een contract, waarin Gallo moet beloven het Franse virus niet voor commerciële doeleinden te gebruiken. Een paar maanden later vertelt Gallo op een congres dat hij een nieuw type HTLV heeft ontdekt. Hij noemt dat virus HTLV-3 en zegt dat het dit keer echt raak is: HTLV-3 is de veroorzaker van aids. Er wordt meteen in Amerika een persconferentie georganiseerd. Hier delen de Amerikaanse minister van Volksgezondheid en Gallo mee dat de verwekker van aids ontdekt is. Ook is er een bepaling ontdekt om bloed op de aanwezigheid van het aids-virus te testen (aidstest) en er wordt hard gewerkt om een vaccin te ontwikkelen. En dit allemaal dankzij **our eminent doctor Robert Gallo**. Geen woord over Montagnier. Robert Gallo strijkt alle eer op voor het ontdekken van het aidsvirus.

Maar al gauw blijkt dat Gallo vals gespeeld heeft. Het HTLV-3 is precies hetzelfde als het Franse LAV. Gallo heeft het Franse virus (LAV), dat hij opgestuurd heeft gekregen, doorgekweekt. Hij heeft dit virus de naam HTLV-3 gegeven en heeft zichzelf vervolgens de eer toegeschreven ontdekker van dit virus te zijn. Ook is de aidstest van Gallo dezelfde als die in Frankrijk. In Frankrijk is het zelfs een jaar eerder ontwikkeld. De wetenschappelijke aidsoorlog is uitgebroken. Politici bemoeien zich hiermee en op 31 maart 1987 kondigden de toenmalige premier van Frankrijk Jacques Chirac en de toenmalige Amerikaanse president Reagan in Washington aan dat er een akkoord bereikt is. Er volgt een verklaring. Niet de Amerikanen en niet de Fransen hebben het aidsvirus ontdekt, maar ze hebben het samen gedaan. Ook zijn ze samen de uitvindes van de aidstest. Bluf blijkt dus soms beloofd te worden.

Hiv

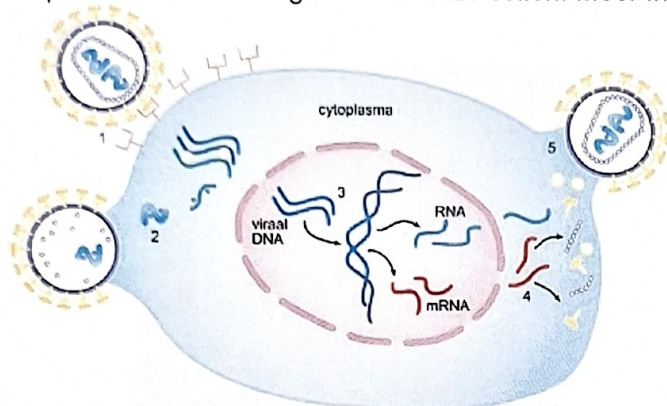
Het aidsvirus krijgt de naam *human immunodeficiency virus*, afgekort als **hiv**. In 1984 worden de genetische codes van hiv door de Fransen opgehelderd. Vervolgens tonen de Fransen het bestaan aan van een tweede type hiv. Deze wordt hiv-2 genoemd. Hiv-2 is een zeldzamer aids-virus dan hiv-1. In een korte tijd is door veel onderzoek enorm veel kennis over het aids-virus beschikbaar.

21.10.2. Hiv in het lichaam

Onderzoekers zijn erachter gekomen dat gp 120 de sleutel is, waarmee het aidsvirus cellen van het afweersysteem opent. Het aidsvirus maakt met zijn gp 120-uitsteeksel een koppeling met een receptor die voornamelijk op T-helpercellen voorkomt. Dat is de zogenaamde CD4-receptor.

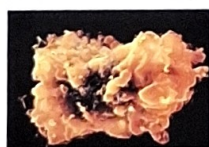
Het virus boort een gaatje in de cel en de virusinhoud glipt de cel binnen.

Het enzym reverse transcriptase van het virus maakt met bouwstenen in de cel een DNA-afdruk van het virale RNA. Deze DNA-afdruk, ook wel provirus genoemd, wordt in het DNA van de cel ingebouwd. Vervolgens vindt er transcriptie plaats en worden virale eiwitten en enzymen gevormd die voor de opbouw van het virus nodig zijn. Er ontstaan vele nieuwe virussen. Deze gaan naar het celoppervlak en verlaten de T-helpercel. De vermenigvuldiging van het virus binnen de T-helpercellen is vernietigend voor deze cellen. Meer informatie vind je de site van het [aidsfonds](#).



Figuur 32a. Werking van het hiv, een retrovirus

- 1 = het virus hecht aan de membraanreceptor; de binnenste eiwitmantel valt uiteen en viraal RNA en virale enzymen gaan het cytoplasma binnen;
- 2 = viraal reverse transcriptase schrijft viraal RNA over naar viraal DNA;
- 3 = viraal DNA wordt opgenomen in gastheer-DNA;
- 4 = aanmaak van viruseiwitten;
- 5 = de nieuwgevormde virale stoffen worden samengevoegd tot een nieuw hiv-deeltje dat de cel verlaat



Figuur 32b. Aidsvirussen (grijze stippen) verlaten een T-helpercel

21.10.3. Hiv-besmetting en aids

Iemand die besmet is met het hiv, hoeft nog niet de verschijnselen van aids te vertonen. Het is vrij zeker dat iemand, dieseropositief voor hiv is, later aids zal krijgen. Een arts stelt de diagnose aids, als een met hiv besmette persoon infecties krijgt die bij mensen met een normaal afweersysteem niet optreden. Deze infecties heten **opportunistische infecties**. Voorbeelden hiervan zijn: bepaalde typen longontsteking, darmontsteking en dementie. Ook het **Kaposi-sarcoom**, een tumor van de bloedvaten in de huid waarbij ronde roodbruine vlekjes op de huid ontstaan, is een aidssymptoom.

De incubatietijd voor het aidsvirus bedraagt tussen de één en de veertien jaar. Ongeveer 80% van de mensen, waarbij de diagnose aids is vastgesteld, sterft binnen drie jaar, maar er zijn nu geneesmiddelen, waarmee de ziekte goed onderdrukt kan worden. In derdewereldlanden hebben de meeste patiënten geen geld voor die medicijnen, daar is aids nog steeds een zeker doodvonnis.

Bij iemand die besmet is met het hiv, komt het virus in alle lichaamsvloeistoffen voor. Maar in tegenstelling tot veel andere virale ziekteverwekkers is hiv via de lucht niet besmettelijk. Iemand die besmet is met het griepvirus, kan al via zijn hoest andere mensen besmetten. In het geval van hiv-overdracht moet het contact tussen twee personen verder gaan. Bloedoverdracht van besmet bloed leidt vrijwel zeker tot besmetting van de andere persoon.

Zo hebben in de beginjaren tachtig in Nederland ongeveer 170 hemofilie-patiënten via bloedtransfusie bloedplasmaontvangen dat met hiv besmet was. Al deze patiënten werden seropositief. In die tijd werd donorbloed nog niet gecontroleerd op hiv. Ook via naalden van bijvoorbeeld injectiespuiten kan hiv worden overgebracht. In Nederlandse ziekenhuizen wordt een naald maar één keer gebruikt.

Een risicogroep, die via naalden met hiv geïnfecteerd kan raken, is de groep drugsgebruikers, als ze elkaars naalden en spuiten uitwisselen. Sperma en vaginaal vocht (en menstruatiebloed) zijn ook gevaarlijke besmettingsbronnen, omdat hiv hierin in hoge concentraties voorkomt. Onveilige seks met een hiv besmet persoon leidt vaak tot overdracht van hiv.

Onveilige seks in dit verband is:

- vaginale geslachtsgemeenschap zonder condoom;
- anale geslachtsgemeenschap zonder condoom. Ook met condoom wordt anale geslachtsgemeenschap afgeraden, omdat de kans dat het condoom hierbij stuk gaat, groot is;
- sperma of vaginaal vocht of menstruatiebloed in de mond laten komen.

In andere lichaamsvochten, zoals speeksel, zweet, moedermelk en urine zit het hiv ook wel, maar in veel kleinere concentraties. Deze lichaamsvochten zijn dan ook nauwelijks besmettelijk.

Meer informatie vind je op de site van het [aidsfonds](#).

21.10.4. Medicijnen tegen hiv

Er is geen behandeling die leidt tot genezing, in die zin dat hiv uit het lichaam verdwijnt. Het is wel mogelijk de hoeveelheid hiv in het lichaam te onderdrukken door het geven van een combinatie van antiretrovirale middelen. Door de afname van hiv herstelt de functie van het afweersysteem weer grotendeels en heeft de patiënt geen ziekteverschijnselen meer. De hoeveelheid virus (*viral load*) en het aantal T-helpercellen worden gemeten om het effect van de behandeling te controleren.

Voor de start van de behandeling wordt een resistentiebepaling gedaan. Hierbij wordt gekeken of het virus mogelijk al ongevoelig is voor bepaalde medicijnen. Om resistentieontwikkeling tijdens de behandeling zoveel mogelijk te voorkomen, is het van groot belang dat de behandeling niet onderbroken wordt.

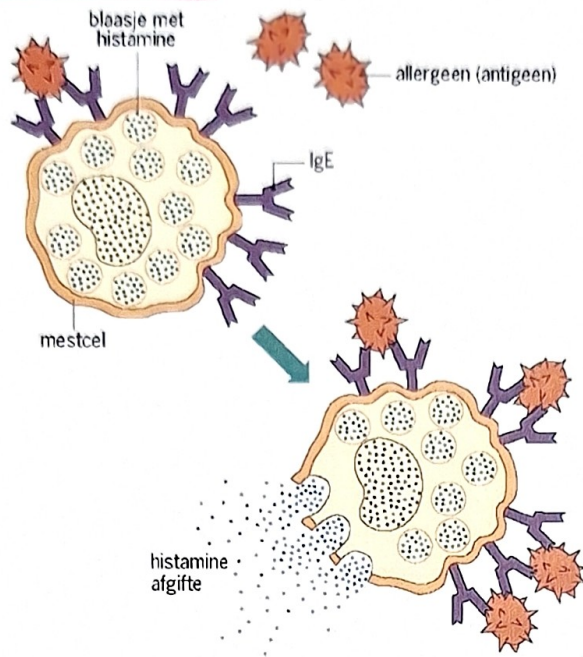
21.11. Allergie

Heb je in het voorjaar last van niesbuien, een jeukend en branderig gevoel in je neus, ogen en achter in je keel? De kans is dan groot dat je hooikoorts hebt; je reageert allergisch op stuifmeel (pollenallergie). Ook eczeem is een voorbeeld van een allergische reactie. Hooikoorts, allergie voor huisdieren en de huisstofmijt komen bij de Nederlandse bevolking steeds vaker voor (15%); ook in andere Europese landen is dat het geval.

Bij hooikoorts zijn het vooral stuifmeelkorrels (van grassen en andere windbestuivers) die de allergische reactie veroorzaken. Stuifmeelkorrels waaien door de lucht en als je ze inademt, komen ze op het neusslijmvlies terecht, waar ze als het ware in oplossen. Er komen stoffen vrij die een allergische reactie veroorzaken. Dit soort stoffen noem je allergenen. B-cellen maken bij het eerste contact met de allergenen een speciaal type antistof, IgE (immunoglobuline E). Deze antistoffen gaan met hun staartdeel op het celmembran van zogeheten mestcellen zitten. Mestcellen zijn leukocyten die in slijmvliesen en dichtbij bloedvaten liggen; ze hebben in hun cytoplasma blaasjes met histamine.

Zodra de IgE antistoffen aan het celmembran van de mestcel zijn gebonden, is de mestcel gesensibiliseerd. Dringen deze allergenen opnieuw in het lichaam, dan hechten ze aan de antistoffen op het celmembran. Dat is een prikkel voor de mestcel om histamine af

te geven. Histamine beïnvloedt de gladde spieren van bloedvaten en ademhalingswegen. De bloedvaten worden wijder, waardoor vloeistof uit de vaten lekt. Hierdoor zwellen de slijmvliezen op en ontstaat bijvoorbeeld een loopneus. Ook vernauwen de luchtpijptakjes zich, waardoor een piepende ademhaling en kortademigheid ontstaat. Een ander gevolg is prikkeling van zenuwuiteinden (jeuk en pijn).



Figuur 33. Mestcellen die na activatie histamine afgeven

Hooikoorts is hinderlijk, maar niet levensbedreigend. Andere allergische reacties kunnen dat wel zijn. Bij sommige mensen kan een levensgevaarlijke allergische reactie optreden door het eten van pinda's of door de steek van een bepaald insect, bijvoorbeeld een wesp. Bij een wespensteek komt het allergeen direct in de bloedbaan terecht, waardoor zeer veel histamine vrijkomt. Door de bloedvatverwijding kan de bloeddruk zodanig afnemen dat de persoon in een shocktoestand raakt. Antihistamine en bloedvatvernauwende medicijnen moeten dan onmiddellijk worden toegediend.

21.12. Auto-immuunziekten

Ongeveer 2% van de mensen maakt antistoffen tegen lichaamseigen antigenen en wordt daar ziek van. Je spreekt van een auto-immuunziekte. Voorbeelden van auto-immuunziekten zijn multipele sclerose (MS), reumatoïde artritis en een bepaalde vorm van suikerziekte (diabetes).

De meest voorkomende auto-immuunziekte is **diabetes mellitus** (= letterlijk 'honingzoete doorstroming'), ook wel **suikerziekte** genaamd.

Er bestaan twee typen diabetes: **diabetes type I** die vanaf de kindertijd begint en **diabetes type II** die op oudere leeftijd begint. Type I is het gevolg van auto-immuniteit. De zogeheten bèta-cellen in de alvleesklier van kinderen met diabetes maken te weinig insuline. De oorzaak hiervan moet enerzijds gezocht worden in de genen die coderen voor bepaalde antigenen op de celmembranen. Sommige van deze antigenen op de bèta-cellen verhogen de kans op diabetes. De andere oorzaak is waarschijnlijk een omgevingsfactor, vermoedelijk een virusinfectie, zoals rodehond. Het virus kan een ontsteking van de bèta-cellen veroorzaken. Hierbij veranderen enkele antigenen. De patiënt maakt antistoffen tegen deze veranderde antigenen en het resultaat is dat de bèta-cellen vernietigd worden en niet meer in staat zijn om insuline te maken.

Bij reumatoïde artritis zijn een of meerdere gewrichten ontstoken. Het afweersysteem valt de eigen gewrichtskraakbeen en gewrichtsmeer-vormende cellen aan. Reumapatiënten krijgen ontstekingsremmende medicijnen, die de afweer onderdrukken. Een voorbeeld is het middel prednison, dat corticosteroiden bevat.