

ONDERZOEK

✎ Anne van Kessel 📷 Eric Scholten

Afwersysteem onder de loep

Oud vaccin traint afweer

Bij een bacteriële infectie komt het immuunsysteem direct in actie. Witte bloedcellen dringen het geïnfecteerde weefsel binnen waar ze veranderen in kleine veelvraatjes. Die cellen voeren de eerste verdediging uit: het vernietigen van de indringer. Die eerste reactie is een belangrijke functie van het aangeboren immuunsysteem. De cellen van de aangeboren afweer reageren snel, maar vallen niet specifiek bepaalde ziekteverwekkers aan. Ze gaan het gevecht aan met alles wat niet in het lichaam thuishoort. Naast het aangeboren systeem, hebben mensen ook een verworven afweer. De verworven afweer reageert langzamer op een onbekende indringer maar is specifiek tegen een bepaalde indringer gericht. Bovendien heeft dit deel een geheugen. Als je al een keer eerder met de indringer in aanraking bent gekomen, reageren de cellen van de verworven afweer veel sneller dan de eerste keer. Lang werd gedacht dat dit geheugen een exclusieve eigenschap van de verworven afweer was. Uit onderzoek van Mihai Netea en collega's Leo Joosten en Reinout van Crevel blijkt dat dit niet zo is. Ook het aangeboren systeem heeft een geheugen, alleen is dit niet specifiek. Iets dat zij 'getrainde immuniteit' noemen.

Wereldgezondheidsorganisatie

Mihai en collega's van de afdeling Interne Geneeskunde ontdekten dat het BCG-vaccin tegen tuberculose het geheugen van de aangeboren afweer kan stimuleren. Na een BCG-vaccinatie reageert het aangeboren

Niet alleen de verworven afweer, maar ook het aangeboren afweersysteem heeft een geheugen. Hoogleraar experimentele interne geneeskunde Mihai Netea zoekt met collega's uit hoe we dit geheugen kunnen trainen. Daarmee hopen ze straks het immuunsysteem van bijvoorbeeld ouderen of pasgeborenen een oppepper te geven.

immuunsysteem beter op allerlei andere infecties, zoals infecties van de luchtwegen. De Radboud-wetenschappers ontdekten en omschreven hoe dat werkt. Zij denken dat het vaccin nuttig kan zijn om het immuunsysteem van specifieke doelgroepen, zoals ouderen en pasgeborenen, een boost te geven. Het vaccin werd al in de jaren twintig ontdekt en is een van de meest gebruikte vaccins wereldwijd. In Nederland valt het vaccin niet meer binnen het rijksvaccinatieprogramma. Nu bekend is dat het vaccin een boost kan geven aan het aangeboren afweersysteem, pleiten de Nijmeegse wetenschappers voor meer onderzoek om te bepalen of het vaccin infecties in bepaalde risicogroepen kan voor-

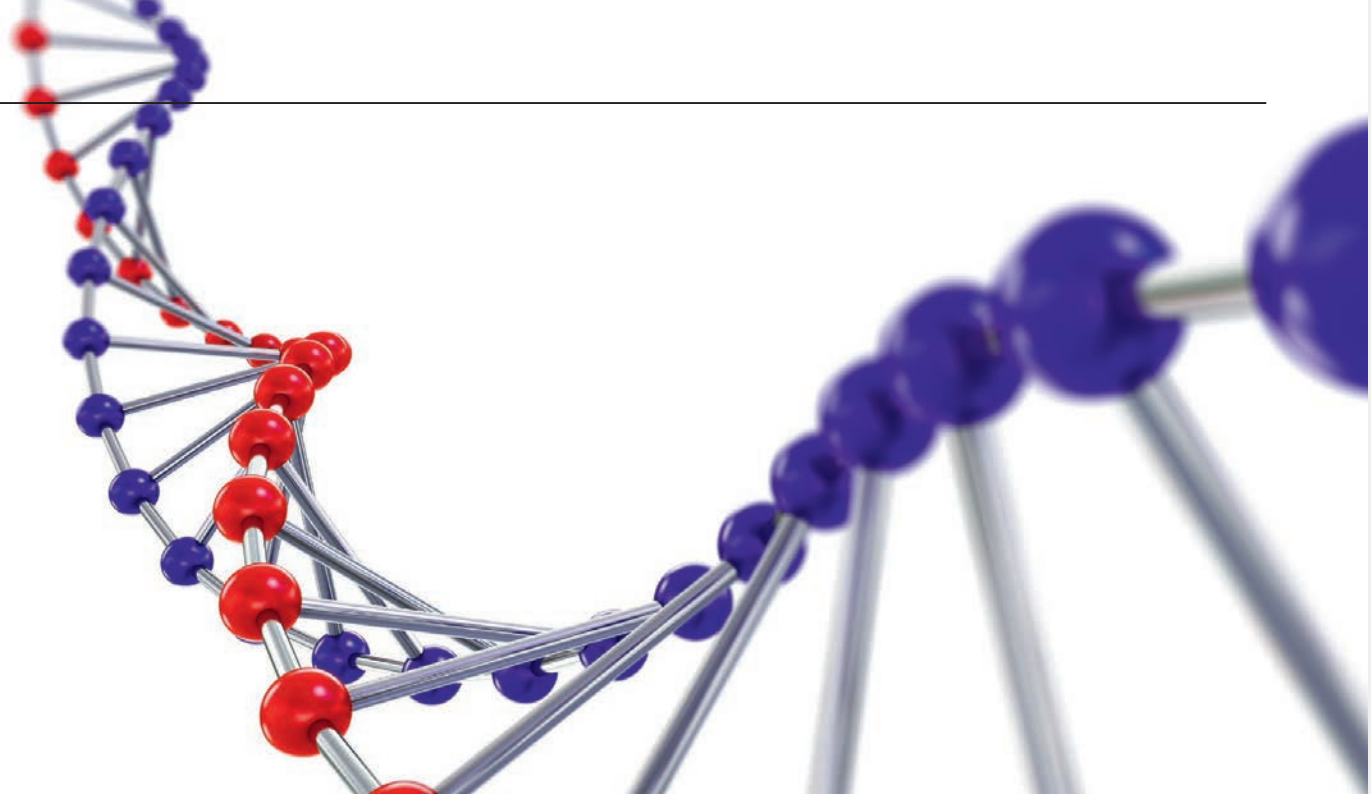
komen. Daarover zijn Mihai en andere experts door de Wereldgezondheidsorganisatie gevraagd input te leveren.

Verstopt DNA

Kort na de introductie van het BCG-vaccin viel al op dat niet alleen tuberculose minder voorkwam, maar dat jonge kinderen ook minder door andere ziekteverwekkers overleden. In ►

Hoogleraar experimentele interne geneeskunde Mihai Netea zoekt met collega's uit hoe we het aangeboren afweersysteem kunnen trainen





► september promoveerde Johanneke Kleinnijenhuis binnen Mihai's groep op haar onderzoek waarin ze een biologische verklaring voor die niet-specifieke effecten van BCG beschrijft. In vrijwilligers die een BCG vaccinatie kregen, zag ze een toename in cytokineproductie (eiwitten die afweercellen aansturen) en in het aantal receptoren dat een rol speelt bij de herkenning van indringers. Dit effect hield tot wel drie maanden na de vaccinatie aan. De wetenschappers ontdekten dat dit komt omdat het benodigde DNA beter bereikbaar werd. Mihai: 'Om de benodigde eiwitten te maken, moet het DNA afgelezen worden. Voor de vaccinatie zat het DNA als het ware verstopt en was daardoor moeilijk af te lezen. De vaccinatie zorgt ervoor dat het DNA vrij komt te liggen.' (zie kader 'epigenetica').

De onderzoekers bekeken het effect ook in een diervorm. Muizen zonder cellen van het verworven immuunsysteem kregen een dodelijke hoeveelheid van de schimmel *Candida albicans* toegediend. Eén deel van de groep kreeg twee weken ervoor een BCG-vaccinatie, een ander deel kreeg een placebo. De BCG geïmmeunde dieren overleefden de schimmelinfectie allemaal terwijl in de placebogroep meer dan de helft stierf. Hierdoor concluderen de onderzoekers dat de effecten van BCG toegeschreven kunnen worden aan het aangeboren immuunsysteem.

Toepassingen

Het feit dat de cellen van het aangeboren immuunsysteem trainbaar zijn, heeft volgens de onderzoekers vele toepassingsmogelijkheden. Mihai: 'Binnenkort willen we, als we de

WAT IS EPIGENETICA?

Toen het menselijk genoom was ontrafeld, werd al snel duidelijk dat de erfelijke code alléén onvoldoende was om te begrijpen hoe we in elkaar zitten. Elke lichaamscel heeft hetzelfde DNA. Toch zijn er grote verschillen tussen onze cellen. Bovendien veranderen cellen door omgevingsinvloeden, veroudering en ziekte. Het DNA wordt dus steeds anders gebruikt. Hoe dat werkt, is het terrein van de epigenetica. De epigenetica bestudeert overerfbare veranderingen aan het DNA die niet in de vierletterige code terug te vinden zijn. Epigenetische veranderingen treden bijvoorbeeld onder invloed van ziekteverwekkers op en komen in twee vormen voor. Ten eerste kunnen er veranderingen aan het DNA optreden doordat er een molecuul wordt aangeplakt waardoor het DNA niet meer afgelezen kan worden. Het DNA komt als het ware verstopt te liggen. Ten tweede kunnen er veranderingen optreden aan de histoneiwitten. Dat zijn de eiwitten die om de dubbele helix gewikkeld zitten. Ook hier kunnen moleculen aan vastbinden waardoor aflezen van het DNA niet meer mogelijk is, of juist verhoogd wordt. Bijzonder is dat epigenetische veranderingen ook overerfbaar zijn.

onderzoekssubsidies rond krijgen, samen met Robert Sauerwein een trial met BCG en malaria starten. Uit eerder onderzoek met muizen is gebleken dat BCG zelfs tegen malaria een beschermend effect kan hebben.'

Mihai en collega's denken ook na over toepassingen bij sepsis (bloedvergiftiging). Sepsis is een ernstige aandoening die ontstaat wanneer bacteriën de bloedbaan binnendringen. Door de infectie verwijden de bloedvaten, waardoor de bloeddruk daalt. Hierdoor kunnen organen een tekort aan zuurstof oplopen. Een kwart tot een derde van de patiënten overlijdt, ook in welvarende landen. Vlak na de infectie reageert het immuunsysteem heel heftig op de binnenkomende bacteriën, daarna treedt er een omgekeerd effect op. Netea: 'De immunocellen reageren dan helemaal niet meer op binnendringende bacteriën. Immunoparalyse

heet dat. Ik denk dat je met een verzwakte versie van het BCG-vaccin de cellen weer in staat van paraatheid kunt krijgen.'

De komende jaren willen de wetenschappers dit soort toepassingen onderzoeken. Mihai: 'Het lijkt me niet zinvol BCG weer op grote schaal te herintroduceren, maar wel gericht voor bepaalde groepen. Bijvoorbeeld voor ouderen die ontslagen worden uit het ziekenhuis, die krijgen vaak een terugval in afweer als ze weer thuis zijn. En je zou het kunnen gebruiken als booster voor andere vaccins, zoals het griepvaccin.' ■