HET RAADSEL VAN DE IMMUNITEIT

Hoe komt het dat mensen die geïnfecteerd en ziek worden (hopelijk) herstellen? En waarom zijn ze daarna vaak immuun voor een aanval van dezelfde ziekte, maar niet voor een andere? Dat was eeuwenlang een puzzel. **door Frank Heynick**

De historicus Thucydides schreef laat in de vijfde eeuw v.Chr. over een epidemie die voor een tweede keer Athene teisterde: 'Degenen die de eerste keer van de ziekte hersteld waren hadden geen vrees, want deze mensen werden nooit voor een tweede keer aangevallen, althans nooit dodelijk.'

Dit was de tijd van de op rationele verklaringen gebaseerde leer van Hippocrates, bevrijd van het concept van ziekten en plagen als straf van God of de goden. Ziekte was voor de Hippocratische artsen het gevolg van onbalans tussen de vier 'lichaamssappen' (*humores*) in de patiënt: flegma, bloed, gele en zwarte gal. Epidemieën in een bepaald geografisch gebied waren te wijten aan storingen als gevolg van een combinatie van bepaalde klimatologische factoren, waaronder 'slechte dampen'.

Wat immuniteit betrof speculeerden de artsen dat wanneer het lichaam van een bepaalde ziekte genezen was, het een verhoogde stabiliteit van de lichaamssappen had gekregen en daardoor minder vatbaar voor die ziekte was geworden.

Uitgeput

In de zeventiende eeuw werd via een zelfgemaakte microscoop aan de ogen van Antoni van Leeuwenhoek een tot dan toe onvoorstelbare wereld van 'kleine diertgens' – micro-organismen – geopenbaard. In de loop van de negentiende eeuw won Louis Pasteurs ziektekiemtheorie van overdraagbare ziekten langzaam maar zeker terrein. De Beierse arts Jakob Henle, een pionier op dit gebied,

De Amerikaanse medisch-dentale historicus **dr. Frank Heynick** heeft ruim vijfhonderd artikelen en een aantal boeken gepubliceerd. Alvorens in Groningen tot doctor in de geneeskunde te promoveren studeerde hij industriële vormgeving, geschiedenis, taalwetenschap en psychologie. Hij doceert aan de New York University.

poneerde in 1840 met betrekking tot immuniteit, dat voor een gegeven soort pathogeen de specifiek voor hem benodigde voeding in een menselijk lichaam op een enig moment uitgeput raakt waardoor hij zich niet meer kan vermenigvuldigen. Zo wordt het lichaam immuun voor een nieuwe aanval van dezelfde pathogenen.

Een aanvullende stelling, later in de negentiende eeuw, was dat een gegeven stam van infecterende pathogenen voor hen ongunstige stoffen, zoals fenol en fenylacetaat, als nevenproducten van hun stofwisseling produceren. De ophoping daarvan remt de verdere vermenigvuldiging van de pathogenen. De blijvende aanwezigheid in het lichaam van deze stoffen zou een maat van bescherming geven tegen latere infectie door pathogenen van dezelfde soort.

Deze hypothesen zouden in beginsel ook de werking van vaccins kunnen verklaren. Bij het inenten van koe-pokken mag verondersteld worden dat de pathogenen van deze ziekte voedingsbehoeften en stofwisseling hadden die vergelijkbaar waren met die van de veel virulenter gewone pokken. En de verzwakte pathogenen van

Eli Metsjnikov op een Franse postzegel. Op de achtergrond het Pasteur-Instituut in Parijs waar hij ruim een kwart eeuw onderzoek verrichtte.

Een fagocyt verslindt een tuberculosebaci (links). [Bron: Wikipedia]

De Ehrlich-medaille wordt jaarlijks uitgereikt als deel van de Paul Ehrlich-Prijs. [Bron: Numisbids]

Tekening van Paul Ehrlich rond 1900. Een pathogeen (zwart) hecht zich aan een specifieke receptor van een cel binnen het lichaam. De cel maakt meer receptoren aan. Wanneer nog meer pathogenen zich daaraan hechten, gaat de cel over tot hyperregeneratie.

hondsdolheid in het vaccin van Louis Pasteur dan? Nou, klaarblijkelijk hadden deze pathogenen, hoewel verzwakt, toch dezelfde behoeften als die van de virulente pathogenen.

Maar in de tachtiger jaren van die eeuw lieten de Amerikaanse medici Daniel E. Salmon en Theobald Smith zien dat inenting met vaccins van *gedode* pathogenen van bepaalde ziekten (die vanzelfsprekend geen stofwisseling hebben) toch een beschermende werking hadden. Dit móest betekenen dat het lichaam zichzelf *actief* verdedigt. Maar hoe dan?

Zeester

We voeren nu Eli Metsjnikov en Paul Ehrlich ten tonele.

Voor de Rus Eli Metsjnikov was wetenschap zijn religie. Hij geloofde niet in de Russisch-orthodoxe christelijkheid van zijn vader waarin hij in 1845 gedoopt was, en ook niet in de joodse religie van zijn moeder. Hij was vooral in de ban van de nieuwe evolutieleer van Darwin. Hij studeerde biologie aan universiteiten in Duitsland en promoveerde tot doctor aan de Universiteit van Sint-Petersburg.

Metsjnikov theoretiseerde over kleine, bolvormige organismen heel vroeg in de evolutie van het leven op aarde. Sommige cellen maakten zich los van de binnenkant van de wanden van die organismen en dreven vervolgens door de voorheen celloze vloeistof. Ze voeden zich met de stoffen daarin, vergelijkbaar met de vrije (éencellige) amoeben die zich voeden met de nutriënten in bijvoorbeeld vijverwater.

In 1882 kreeg Metsjnikov op een strand in Sicilië opeens een inval. Zouden de veronderstelde afstammelingen van deze amoebe-achtige wezentjes in het bloed van moderne dieren, waaronder de mens, zich wellicht voeden met binnendringende stoffen? Zo ja, dan zouden deze wezentjes ('uit eigen belang') het lichaam daartegen kunnen verdedigen. Metsjnikov brak een doortje van een plant en prikte dat in de doorzichtige larve van een zeester. Toen hij de volgende ochtend de larve door de microscoop bekeek, zag hij de 'amoeben' het doortje aanvallen en opeten.

Dit vormde daarna ruim twintig jaar lang de basis van Metsjnikovs *fagocyten*-theorie van immuniteit (Grieks

voor 'vretende cel', een leukocytensoort). Het verschijnsel van blijvende immuniteit en vaccins verklaarde hij als volgt: fagocyten die eenmaal de pathogeen van bijvoorbeeld (koe)pokken (levend of dood) hebben 'gegeten', krijgen een voorkeur voor de 'smaak' daarvan en zijn de volgende keer des te agressiever.

Receptor

De Duitse medicus Paul Ehrlich, die in 1854 aan een Joods gezin werd geboren, was een briljante scheikundige. Hij promoveerde aan de Universiteit van Leipzig op een proefschrift over een nieuwe techniek voor het kleuren van microscopische cellen. In 1907 zou hij het eerste chemotherapeutisch middel ontwikkelen: een arseenverbinding tegen de spirocheten van syfilis.

Rond de eeuwwisseling kwam Ehrlich met zijn theorie van receptoren als basis van het afweersysteem. Vroeger in de evolutie, speculeerde hij, hechtte een pathogeen (of gif) zich, door zijn specifieke moleculaire affiniteit, aan de 'nutroceptoren' aan de buitenkant van bepaalde cellen. Daardoor 'verhongerde' de cel. Door natuurlijke selectie werd vervolgens een mechanisme ontwikkeld dat onder deze omstandigheden aan de buitenkant van de cel nieuwe receptoren genereert. Als dezelfde pathogenen (levend of dood) zich ook daaraan hechten, gaat de cel over tot 'hyperregeneratie' van grote aantallen receptoren die in het bloed loskomen. De pathogenen die zich daaraan hechten worden zo geneutraliseerd.

Doordat deze vrije receptoren lange tijd in het bloed blijven, beschikt het lichaam over een verhoogde weerstand tegen een eventuele nieuwe aanval van dezelfde ziekte (maar niet tegen pathogenen van andere ziekten met andere moleculaire eigenschappen). Zo werd in beginsel ook de werking van vaccins verklaard.

In 1908 deelden Metsjnikov en Ehrlich de Nobelprijs voor de Geneeskunde. Maar hun prestaties vormden slechts de eerste stappen in de immunologie. In de loop van de twintigste eeuw werd steeds meer ontdekt over de werking van het afweerstelsel van de mens. Dit bleek, op de hersenen van de mens na, het meest gecompliceerde systeem in de natuur te zijn. Dat zien we vooral nu als biochemici strijden om (als eerste) een vaccin tegen het coronavirus te ontwikkelen.