

# De onzichtbare strijd van ons afweersysteem tegen COVID-19

## Verdieping

Al meer dan een jaar is de wereld in de ban van het **COVID-19 virus**. Bij besmetting met het virus krijgt de één milde griepachtige symptomen en de ander belandt op de IC in het ziekenhuis. Inmiddels is het duidelijk dat genetische en niet-genetische factoren invloed hebben op de ernst van het ziekteverloop. Maar de onderliggende cellulaire afweermechanismen die van invloed zijn, waren tot dusver beperkt bekend. De flowcytometer brengt daar verandering in.

Tekst: Féline van der Linde  
Foto: LUMC  
Illustraties: LUMC

“Flowcytometrie is een techniek voor het bestuderen van cellen in een

stromende vloeistof”, vertelt Jacques J.M. van Dongen, hoogleraar Medische Immunologie aan het Leids Universitair Medisch Centrum, die samen met collega’s Mihaela Zlei, Anna Roukens, Sessu Arbous, Christa Cobbaert, Jutte de Vries en Frank Staal in het BEAT-COVID team onderzoek doet naar afweercellen. “Onze cellen bevatten allerlei eiwitten, zowel in de cel als op de buitenkant van de cel. Ook bloedcellen bevatten eiwitten. De afgelopen dertig à veertig jaar hebben we de eiwitten in (bloed)cellen steeds beter leren kennen, onder andere door de flowcytometrie techniek (Figuur 1).”

**Het bloed bevat** rode en witte bloedcellen en trombocyten, oftewel de bloedplaatjes, gaat Van Dongen verder. “Eén milliliter bloed bevat 4000 miljoen rode bloedcellen die zuurstof transporteren en 350 miljoen bloedplaatjes, die een cruciale rol spelen

in het stollen van het bloed. Wanneer we bijvoorbeeld een snee in onze vinger hebben, dan zorgen de bloedplaatjes ervoor dat het bloed razendsnel stolt. Daarnaast bevat ons bloed ongeveer 10 miljoen witte bloedcellen per milliliter; dit zijn de afweercellen. Wanneer het lichaam zich moet weren tegen bacteriën of virussen worden deze afweercellen geactiveerd; bij het nauwkeurig herkennen van de vele verschillende soorten bacteriën of virussen, zijn B-cellen en T-cellen de hoofdrolspelers. B-cellen maken antistoffen en T-cellen zijn daarbij behulpzaam.”

**Juist nu zijn** de B-cellen en T-cellen ook heel belangrijk. Een baby die net is geboren heeft een enorm uitgebreid afweersysteem met zeer veel verschillende vers-aangemaakte B-cellen en T-cellen, omdat een baby alle verschillende soorten bacteriën en virussen nog gaat tegenkomen. “Zodra de baby in aanraking komt



Figuur 1. Verschillende flowcytometers in gebruik in de Flowcytometrie Core Faciliteit (FCF) van het LUMC.

met virussen en bacteriën worden de juiste B-cellen en T-cellen geactiveerd om ze onschadelijk te kunnen maken; een deel van deze B-cellen en T-cellen wordt omgevormd tot geheugencellen (Figuur 2). De volgende keer dat het kind in aanraking komt met dezelfde bacterie of virus, worden de geheugencellen geactiveerd en worden de juiste antistoffen veel sneller aangemaakt (Figuur 3). En hoe vaker een mens zo’n bacterie of het virus tegenkomt, hoe sneller en beter geheugencellen worden geactiveerd en antistoffen worden aangemaakt. Zo worden niet alleen meer antistoffen geproduceerd, maar ook betere antistoffen met een hogere bindingskracht. Het kan dus geen kwaad om een kind te laten spelen op de crèche. Zo komt het in aanraking met bacteriën en virussen en wordt het afweersysteem gestimuleerd en worden de juiste afweercellen geselecteerd en geheugencellen aangemaakt, die nodig zijn voor later. Bij jonge kinderen gaat dit met een factor honderd sneller dan bij volwassenen. Het is dus niet gek dat jonge kinderen die besmet raken met het coronavirus niet of nauwelijks ziek worden en alleen wat griepige verschijnselen tonen. Hun afweersysteem is in staat om zeer snel te reageren en het virus op te ruimen.”

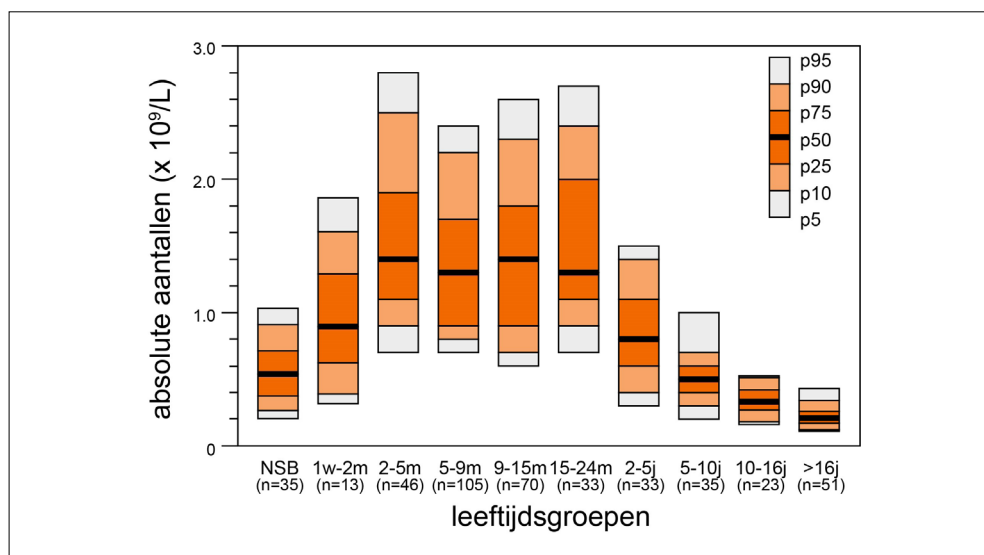
**De mens veroudert** en daarmee ook het afweersysteem. Van Dongen: “Ons afweersysteem bestaat uit vele miljarden losse cellen in ons bloed, onze lymfeklieren en rondom onze slijmvliezen, die je tezamen ook als een afweersysteem kan

beschouwen. En dit afweersysteem veroudert naarmate we ouder worden. Net als dat personen in verschillende mate verouderen, de één wordt sneller ouder dan de ander, gebeurt dat ook bij de cellen in het afweersysteem. En dat verklaart waarom de ene zestigplusser met COVID-19 op de IC belandt en de andere zestigplusser alleen wat griepige klachten heeft. Dat heeft dus te maken hoe verouderd de cellen in het afweersysteem zijn. Ook als je ouder bent, hoeft dat dus niet gelijk te betekenen dat je heel kwetsbaar bent. Ook honderdjarigen kunnen nog best een redelijk tot goed afweersysteem hebben, maar gemiddeld gezien is afweerveroudering een progressief proces.”

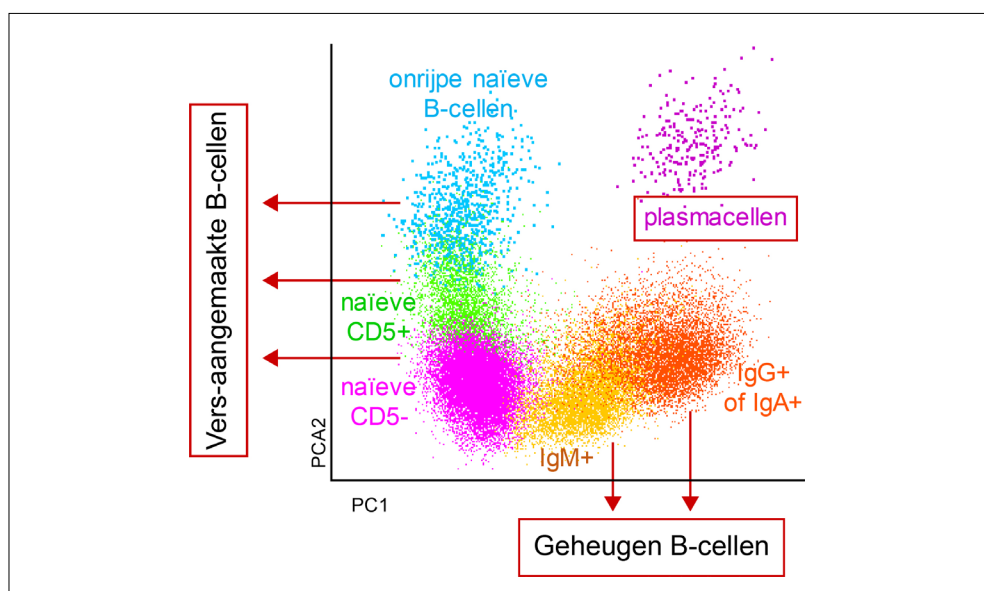
**Het SARS-CoV2 virus** is voor de mens een compleet nieuw virus, dat we nog nooit eerder hebben gezien, zodat ons afweersysteem dit virus nog moet leren herkennen, aldus van Dongen. “Voor kinderen is dat eenvoudig, omdat ze zeer veel verschillende vers-aangemaakte B-cellen en T-cellen hebben. Met de flowcytometer hebben we kunnen zien dat de aantallen vers-aangemaakte B- en T-cellen, om te kunnen reageren op het nieuwe SARS-CoV2 virus, laag tot zeer laag zijn bij mensen die met COVID-19 op de IC liggen. Het tweede wat we bij COVID-19 patiënten hebben gezien is dat zij langduriger een massale productie van plasmacellen hebben. Plasmacellen ontstaan uit B-cellen, die met behulp van T-helpercellen uitrijpen tot

plasmacellen, de cellen die de antistoffen produceren. Wanneer de juiste B-cellen kunnen worden geselecteerd die perfecte antistoffen maken om het virus te blokkeren, dan verdwijnt het virus snel en zal het aantal plasmacellen verminderen. Bij een aantal COVID-19-patiënten bleven langdurig hoge aantallen plasmacellen aanwezig en werden antistoffen gemaakt die niet optimaal werkten door een lage bindingskracht. Met een beetje geluk is het lichaam in staat om het virus alsnog op te ruimen met minder optimale antistoffen, maar dat kost meer tijd, soms wel drie tot vier weken of langer. Dan kan ondertussen extra weefselschade ontstaan, vooral in de luchtwegen”

**En zo komen** we steeds meer te weten over ons afweersysteem, besluit Van Dongen. “Waar in de media veelal aandacht bestaat voor het bestrijden van het virus met externe middelen, pleiten wij voor meer aandacht aan de strijd die ons eigen lichaam kan leveren tegen dit COVID-19 virus. Ieder mens is anders, en daarmee ook de cellen in het afweersysteem die bacteriën en virussen opruimen. En door steeds specifiekere metingen, komen we daar steeds meer over te weten om daar in de toekomst ook beter op te kunnen reageren. Mogelijk kunnen we in de (nabije) toekomst een immuunstatuspaspoort maken. Vergelijkbaar met een gewoon paspoort zal zo’n paspoort in verband met veroudering waarschijnlijk iedere vijf à tien jaar vernieuwd moeten worden”



Figuur 2. Leeftijd-afhankelijke referentiewaarden van B-cellen in het bloed. Het absolute aantal B-cellen verschilt sterk per leeftijdsgroep. Vooral bij jonge kinderen zijn in het bloed zeer grote aantallen B-cellen aanwezig, die met het toenemen van de leeftijd afnemen, zodat bij volwassenen, vooral bij oudere volwassenen de hoogste referentiewaarden ver onder de laagste referentiewaarden van de jongere kinderen liggen (W.M. Comans-Bitter et al., J Pediatr 1997;130:388-93 en J.J.M. van Dongen et al. Frontiers Immunol 2019;10, article 1271).



Figuur 3. Flowcytometrische analyse van B-cellen en plasmacellen in bloed. Iedere stip stelt één cel voor. Met de flowcytometer kunnen veel verschillende cellen worden waargenomen, zoals verschillende typen vers-aangemaakte B-cellen (naïeve B-cellen), geheugen B-cellen en plasmacellen.