

## **Homeostatic Expansion of T cells during immune insufficiency generates autoimmunity.**

### **Samenvatting:**

Op 16 april 2004 verscheen een artikel in het wetenschapsblad Cell, met de titel: *Homeostatic Expansion of T cells during immune insufficiency generates autoimmunity.*

Onderzoek werd uitgevoerd door:

<sup>1</sup> Department of Immunology, The Scripps Research Institute, 10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 USA

<sup>2</sup> University of California, San Diego, 9500 Gilman Drive-0679, La Jolla, CA 92093 USA

De onderzoekers tonen aan dat bij immuun *insufficiëntie* het mechanisme van *homeostatische expansie* (is het op peil brengen) van T-cellen leidt tot een verhoogd risico op het ontwikkelen van auto-immuunziekte.

In dit artikel van de NVKP zal uitgelegd worden wat hiermee bedoeld wordt. De samenvatting van het onderzoek, waarin ook de conclusie staat, zal in het Engels gegeven worden en tevens vertaald naar het Nederlands en voorzien van commentaar.

De wetenschappers leggen een relatie tussen hun bevindingen en de toename van auto-immuunziekten in het westen. De onderzoekers noemen de hygiëne hypothese: *het uitbannen van ziekteverwekkers en kinderziekten* als een belangrijke katalysator van dit proces.

Allereerst moet uitgelegd worden wat bedoeld wordt met immuun insufficiëntie. Hiermee wordt bedoeld een niet goed werkend immuunsysteem, dus een verminderde weerstand. In dit onderzoek wordt specifiek de bedoeld hoeveelheid/de toestand van de T-cellen, een beter woord is lymfopenie. Bij lymfopenie zijn er weinig T-cellen. Dus ook weinig *langlevende T-cellen* ook wel *T-geheugencellen* genoemd.

T-cellen zijn van belang bij de celafweer. Er zijn verschillende soorten T-cellen. In dit onderzoek zijn de T-geheugencellen van groot belang.

*T-cellen* worden door het immuunsysteem ingezet voor het vernietigen van geïnfecteerde cellen of andere ziekteverwekkers.

### **Wat zijn T-Geheugencellen ?**

Er zijn verschillende soorten geheugencellen. In dit artikel is de T-geheugencel van belang.

Een T-geheugencel ontstaat als volgt:

- Een macrofaag (of andere antigeen presenterende cel (APC)) 'ziet' bijvoorbeeld een bacterie, vernietigt deze en presenteert de structuur van deze bacterie aan het immuunsysteem;
- Een passerende T-lymfocyt merkt de APC (zoals een macrofaag) op, slaat de structuur van de bacterie op en deelt zich vervolgens tot een T-helper cel (die stimuleert het immuunsysteem om antistoffen te maken) alsmede een T-geheugencel.

Een T geheugencel blijft lange tijd in het lichaam en is niet actief. Indien echter dezelfde ziekteverwekker op het podium verschijnt kan de geheugencel zich delen, waarbij de nieuwe T-lymfocyt precies weet welke indringer te vernietigen. Hierdoor krijgt een tweede infectie geen kans om het lichaam ziek te maken. Een geheugencel bewaart dus de informatie van bepaalde ziekteverwekkers, zodat bij een volgende invasie hiermee sneller kan worden afgerekend.

Het doormaken van infectieziekten zorgt voor de aanmaak van grote hoeveelheden geheugencellen. Vaccineren, wat ter voorkoming van een infectieziekten wordt ingezet, stimuleert niet zozeer de aanmaak van T-cellen maar wel de productie van antistoffen ter bestrijding van een specifieke ziekteverwekker.

### **Hoe kan een auto-immuunziekte ontstaan?**

De lymfopenie, ofwel het tekort aan T-cellen op zich veroorzaakt geen auto-immuunziekte, wel de reactie hierop van het afweersysteem. Deze reactie is dat het tekort aan T-cellen wordt aangevuld. Bij voorkeur via de T-geheugencellen die deze T-cellen kunnen produceren. T-geheugencellen zijn voor deze taak ideaal want de nieuwe T-cellen zijn gericht op potentiële vijanden, krijgen de kennis hiervan immers door van hun maker: de T-geheugencel.

Dit proces, het op peil brengen van T-cellen, heet 'homeostatische expansie'. De tweede term van de titel van het onderzoek is hiermee verklaard.

Naast de geheugencellen bestaan er ook kort levende T-cellen alsmede autoreactieve T-cellen. Autoreactieve T-cellen zijn T-cellen die hun taak niet uitvoeren zoals zou moeten. Autoreactieve T-cellen vallen namelijk lichaamseigen cellen aan.

Als er te veel autoreactieve T-cellen worden aangemaakt ontstaat een onomkeerbaar proces, zoals bij diabetes type-1 waarbij de 'eilandjes van Langerhans' worden vernietigd door autoreactieve T-cellen. Hierdoor verliest de alvleesklier hoe langer hoe meer het vermogen insuline aan te maken waardoor de verschijnselen van suikerziekte zich openbaren.

In het onderzoek wordt blootgelegd waarom er te veel autoreactieve T-cellen worden gemaakt tijdens de homeostatische expansie bij lymfopenie, en in deze samenvatting zal hierop worden ingezoomd. Eerst over de oorzaken van lymfopenie.

### **Oorzaken van lymfopenie**

Er zijn diverse oorzaken voor het ontwikkelen van lymfopenie. Het komt voor bij sommige ziekten (er bestaan bijvoorbeeld virussen die lymfopenie veroorzaken), door medicatie, een periode van stress, maar ook door de condities van de westerse samenleving, waarbij kinderen opgroeien in een schone omgeving en bovendien niet meer een aantal infectieziekten van betekenis (de kinderziekten) doormaken.

Dit onderzoek noemt het westerse vaccinatiebeleid van kinderen als een stimulator voor het ontwikkelen van lymfopenie en hierdoor de grote toename van auto-immuunziekten zoals diabetes type-1 van de laatste jaren.

(N.B. verwar auto-immuunziekten niet met allergieën. Ook allergieën zijn gerelateerd aan de hygiëne hypothese maar via een geheel ander mechanisme dan de auto-immuunziekten)

### **De verborgen taak van T-geheugencellen: de brandstof voor homeostatische expansie**

Indien er veel geheugencellen zijn verloopt de homeostatische expansie naar wens. Eventuele tekorten worden snel aangevuld door deling van geheugencellen naar T-lymfocyten. Deze nieuwe T-lymfocyten zijn gericht op indringers.

### **Te weinig T geheugencellen leiden bij lymfopenie vaker tot een auto-immuunziekte**

Het onderzoek toont aan dat bij een te kort aan T geheugencellen (bijvoorbeeld doordat er weinig infecties zijn doorgemaakt) door de expansie autoreactieve T-cellen de kans krijgen zich te vermenigvuldigen. Er zijn immers te weinig T-geheugencellen voorhanden om deze taak uit te voeren dus dan zullen de autoreactieve T-cellen bijspringen.

Autoreactieve T-cellen vallen de cellen van het eigen lichaam aan en veroorzaken, wanneer er sprake is van grote hoeveelheden, een auto-immuunziekte.

### **De rol van interleukine 21**

Interleukine 21 (IL21) is een boodschapper die de T celdeling stimuleert, en vormt dus ook een katalysator bij het ontstaan van autoreactieve T-lymfocyten gedurende de homeostatische expansie zoals we die zien bij een lymfopenie. IL21 stimuleert namelijk de aanmaak van *kort* levende T-lymfocyten.

### **De proef muis NOD (Non Obese Diabetic Mouse)**

De NOD muis is een muis met als specifieke kenmerk dat deze spontane auto-immuun diabetes kan ontwikkelen. Via deze muizen kan het hiervoor beschreven mechanisme zichtbaar gemaakt worden:

Diverse testen die uitgevoerd werden met de conclusies:

- NOD-muizen met diabetes hebben wel lymfopenie doorgemaakt. muizen zonder diabetes niet.
- Testen laten zien dat het opvoeren van de hoeveelheid T-lymfocyten bij NOD muizen door het nabootsen van een infectie via CFA (activeert T cellen) een kleinere kans geeft op het ontwikkelen van diabetes.
- Het van buitenaf inbrengen van T-cellen in een NOD muis beschermt tegen diabetes.
- Diverse testen laten zien dat verhoogde aantallen T-cellen een buffer vormt tegen de expansie van autoreactieve T-cellen.
- Persistente virale infecties en bacteriële infecties creëren langlevende geheugen T cellen en voorkomen het ontstaan van auto immuun ziekten.

Hieronder eerst de Engelse tekst, daarna de vertaling waarbij ook de rol van vaccinaties genoemd wordt:

*Importantly, we show that immune stimulation causes an increase in T cell numbers and creates a population of long-lived memory T cells that are otherwise absent from the NOD strain. Indeed, an extensive list of stimulatory factors is reported to reduce the incidence of diabetes in NOD mice, including the following: persistent viral infection, mycobacterial infection, complete (heat-killed mycobacterium-containing) Freund's adjuvant (CFA), and other bacterial antigens (Rabinovitch, 1994). The "clean" domestic environments of Western societies resemble the specific pathogen-free conditions under which NOD mice are housed. This concept of hygiene developed from the original ideas of Oliver Wendell Holmes, Sr., and Ignaz Philipp Semmelweis in the 1840s (Greenhill, 1966) and was subsequently popularized by Louis Pasteur with his "germ theory of disease" (Mendelautoimsohn, 2002). However, the increase in autoimmunity in Western societies in recent years (Kukreja and Maclaren, 1999; Kwoh, 1992) may be compounded by the zealous use of disinfectants and antibiotics during the 20<sup>th</sup> century.*

*Indeed, protection from diabetes by immunostimulation with bacterial antigen or infection parallels the state of non-Western societal contexts and reflects the fact that microinoculations can beneficially instruct the maturation of the immune system in infancy (Holt, 1998).*

De vertaling

*Belangrijk, we toonde aan dat immuun stimulatie een toename veroorzaakte in het aantal T cellen., waarbij een populatie van langlevende T cellen wordt gecreëerd, die anders afwezig zouden zijn in de NOD muizen. Inderdaad, een uitgebreide lijst van stimulerende factoren werd gerapporteerd om het ontstaan van diabetes in NOD muizen tegen te gaan, inclusief het volgende: persistente virale infecties, mycobacteriële infecties, CFA en ander bacteriële antigenen.*

*De schone huiselijke omgeving van westerse samenleving zijn vergelijkbaar met de specifieke pathogene vrije condities waaronder NOD muizen zijn gehuisd. Dit concept van hygiëne ontwikkeling is afkomstig van de oorspronkelijke ideeën van Oliver Wendell Holmes, Sr., en Ignaz Philipp Semmelweis in de jaren 40 van de 19<sup>e</sup> eeuw en werden vervolgens populair gemaakt door Louis Pasteur met zijn "germ theorie van ziektes". Echter, de toename van auto-immuunziekten in Westerse samenlevingen van de afgelopen jaren, zou kunnen samen hangen met het overvloedige gebruik van ontsmettingsmiddelen en antibiotica gedurende de 20<sup>e</sup> eeuw.*

In de laatste zin van het citaat wordt vaccinatie genoemd. In wetenschappelijke publicaties is men over het algemeen terughoudend hiermee, en ook hier is het alleen voor de goede verstaander duidelijk wat wordt bedoeld:

*Inderdaad, bescherming tegen diabetes door immunostimulatie met bacteriële antigenen of infecties is gelijklopend met de staat van de **niet**-westerse maatschappelijke context en reflecteert het feit dat vaccinatie (N.B. microinoculations is een minder vaak gebruikte term voor vaccinaties) het volwassen maken van het immuunsysteem van kinderen kan bevorderen.*

Dus in de **niet** westerse wereld is men meer bekend met infecties. In de **niet** westerse wereld komt diabetes (overigens ook andere auto-immuunziekten zoals MS) aanzienlijk minder vaak voor. Dit onderzoek laat zien dat infecties inderdaad dempend werken op het ontstaan van een auto-immuunziekte als diabetes type 1.

In de westerse wereld echter is het aantal infecties veel lager dan in **niet** westerse landen, en dan vooral de laatste decennia.

De laatste decennia, met name, zijn de kinderziekten uitgeroeid via vaccinaties.

Vaccinaties waarvan bekend is dat die een beroep doet op met name antistoffen en die veel minder T geheugencellen aanmaken dan de kinderziekten. Dus de westerse situatie van weinig infecties worden o.a. veroorzaakt door vaccinaties en dit werkt juist diabetes bevorderend.

Deze conclusie (de rol van vaccinatie dus) wordt gedeeld door hoogleraren zoals te lezen in diverse wetenschappelijke artikelen en genoemd in het NVKP-artikel betreffende de hygiëne hypothese. En als bovenstaande zin goed gelezen wordt is deze onaangename boodschap de strekking.