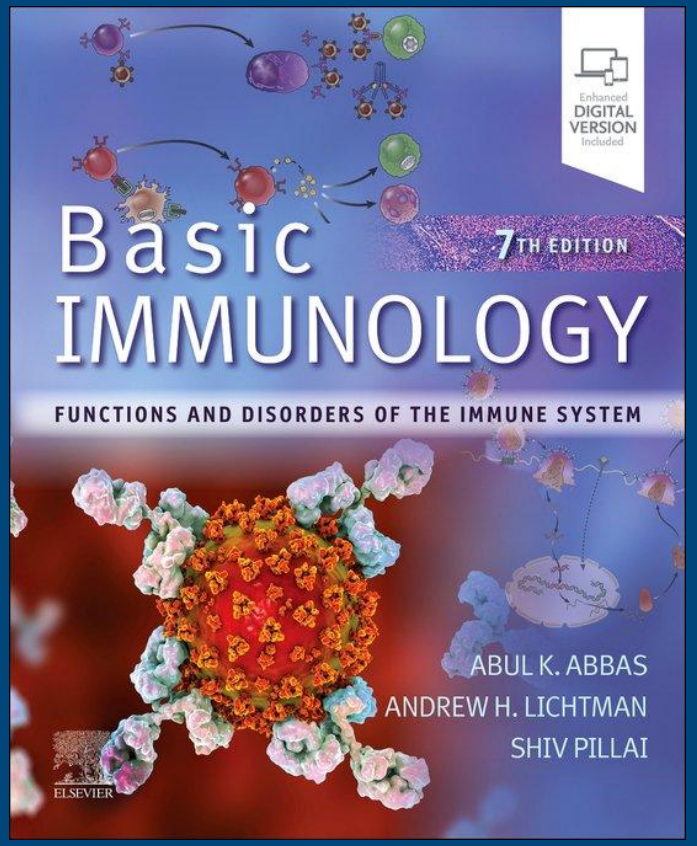
Afweer 2



Boek: Abbas, Basic Immunology.
Aanrader, maar niet noodzakelijk



1. **Onderdelen van het afweersysteem**
   Cellen, signaalstoffen
2. **Hoe leert het afweersysteem**
   Tolerantie, memory
3. **Huidige kennis**
   (RNA-)vaccins, antilichamen
4. **Intracellulaire afweer**
   RNA detectie, PCR (mol.biol.)
5. **Afweer en veroudering**
   Symbiose, ethiek

(NB college 3 op 27-10!)

https://www.youtube.com/watch?v=zQGOcOUBi6s

extra onderzoeksgeld voor postcovid



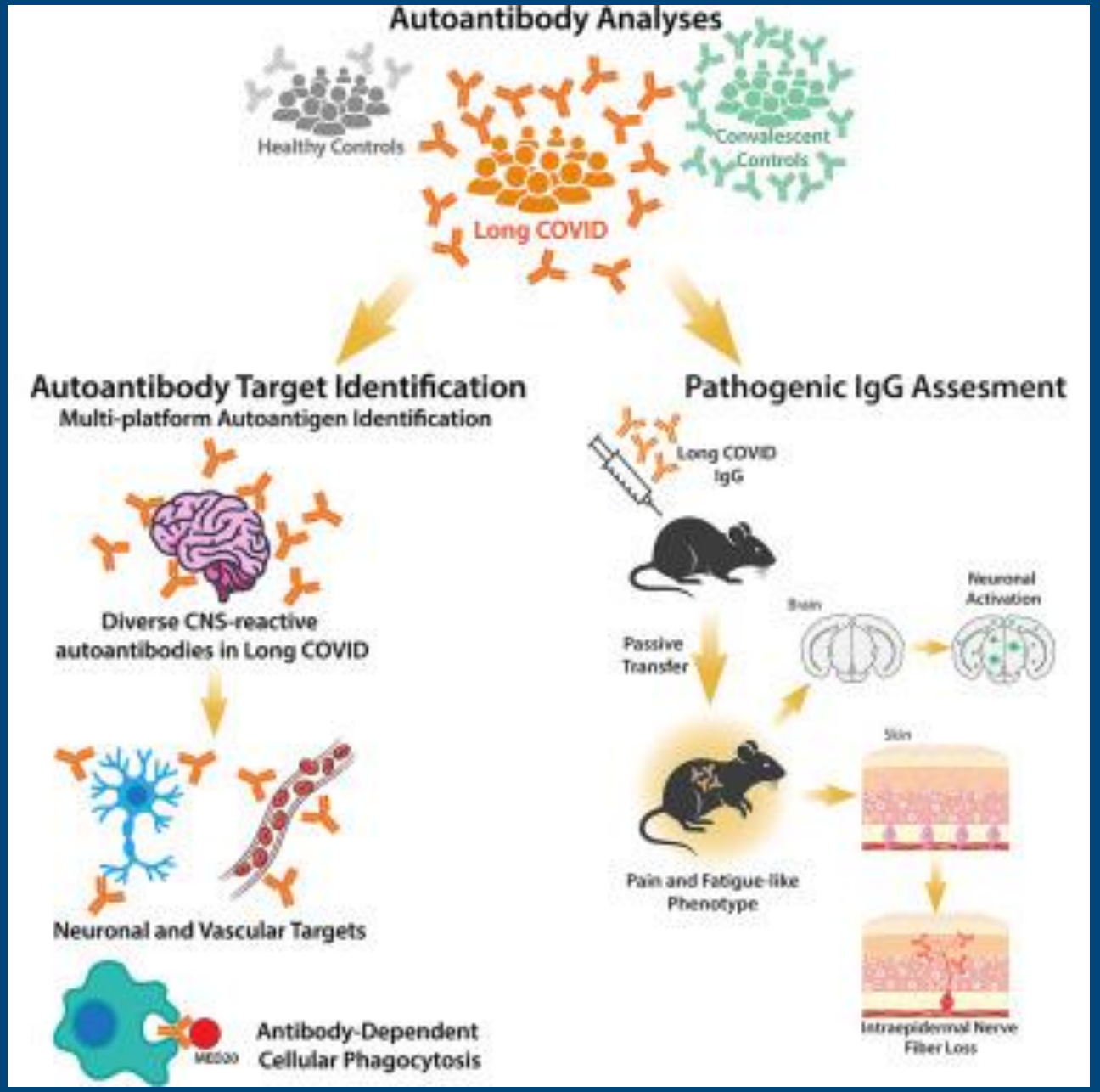
- **Kabinet komt met extra onderzoeksgeld voor postcovid en wil ernstig zieken registreren**
- Het kabinet stelt alsnog extra geld beschikbaar voor onderzoek naar postcovid. Komend jaar komt 2,8 miljoen euro vrij voor een nieuwe subsidieronde. Dat schrijft Volksgezondheidminister Sophie Hermans in een brief aan de Tweede Kamer.
- https://www.volkskrant.nl/wetenschap/kabinet-komt-met-extra-onderzoeksgeld-voor-postcovid-en-wil-ernstig-zieken-registreren~b21df23f/

=>deze week!

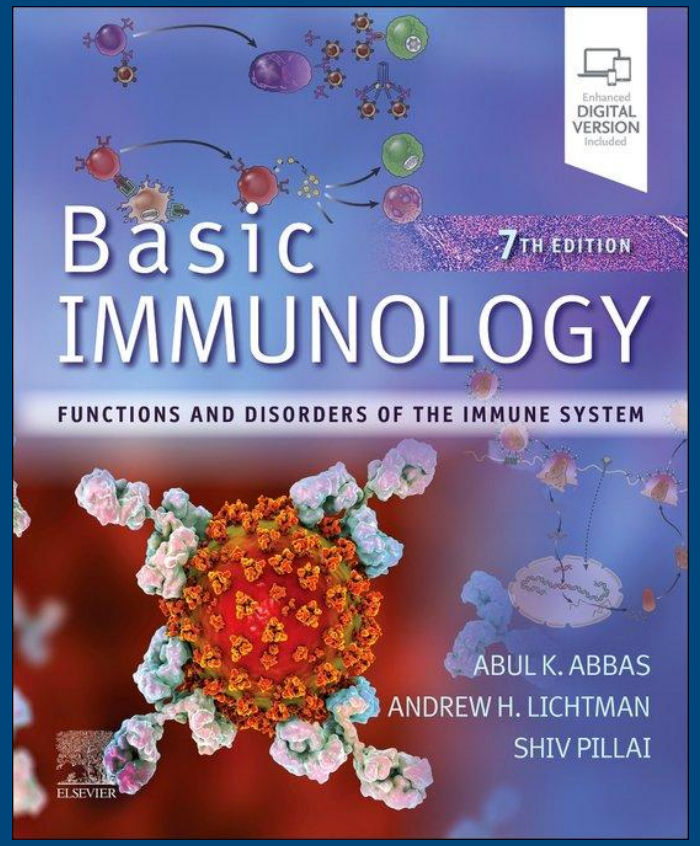
A causal link between autoantibodies and neurological symptoms in long COVID

Women are more likely than men to develop LC and other post-acute infection syndromes (PAISs), including myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS),[8,9] affecting >1% of Americans,[10,11] suggesting sex differences in the mechanisms that cause these disorders.[12,13,14,15] Since many autoimmune diseases (e.g., multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, systemic lupus, and Sjögren's syndrome) are more prevalent in women, we hypothesize that autoimmunity may play a central role in the development of LC and other PAIS.

=> IVIg



Afweer (immunologie)



Boek: Abbas, Basic Immunology.
Aanrader, maar niet noodzakelijk

1. **Onderdelen van het afweersysteem**
   Cellen, signaalstoffen
2. **Hoe leert het afweersysteem**
   Tolerantie, memory
3. **Huidige kennis**
   (RNA-)vaccins, antilichamen
4. **Intracellulaire afweer**
   RNA detectie, PCR (mol.biol.)
5. **Afweer en veroudering**
   Symbiose, ethiek

https://www.youtube.com/watch?v=zQGOcOUBi6s

Aspecifiek v specifiek (college 2)



Aspecifiek (innate):

Macrofagen, mest cellen, Dendritische cellen

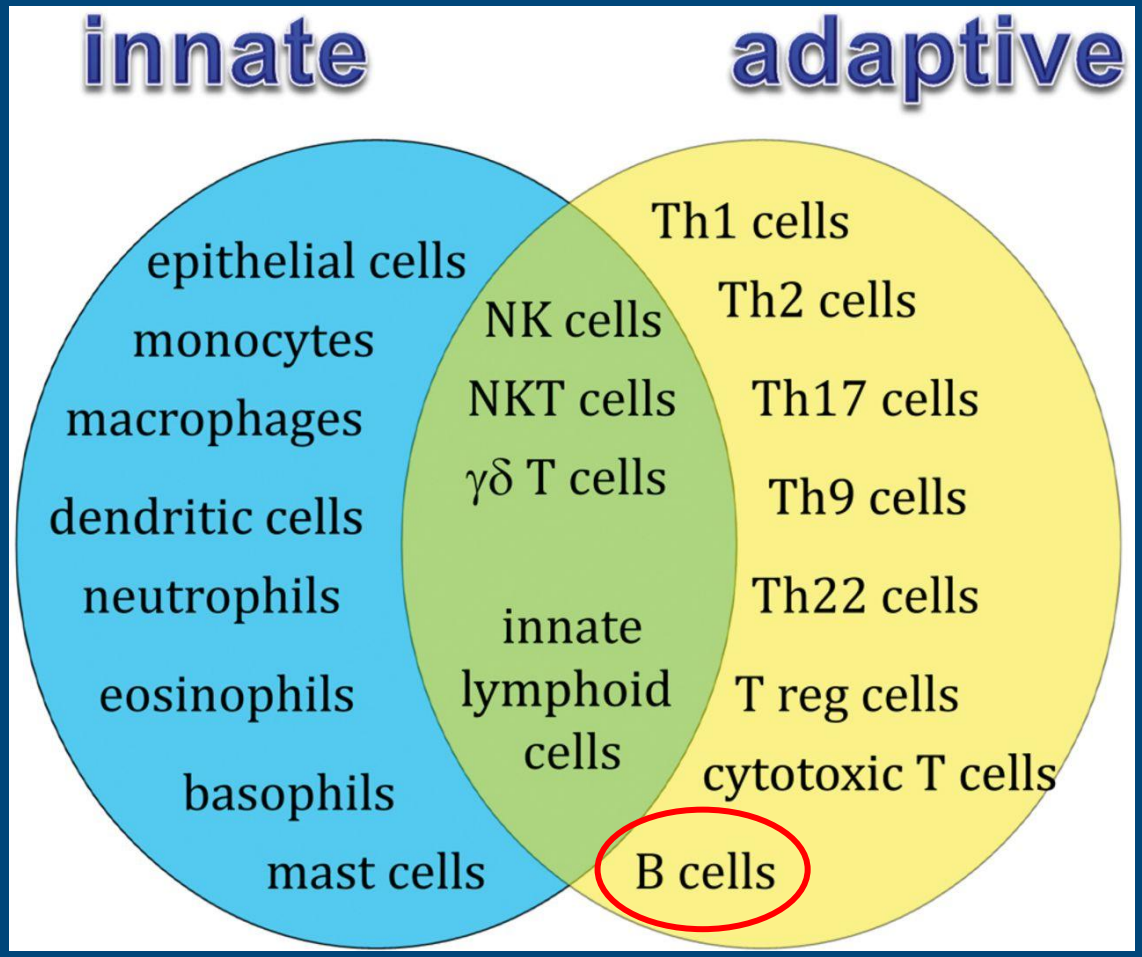
Specifiek (adaptive):

T-cellen, B-cellen, CTL

Tussenvorm:

NK cellen, ILC

NB Net als alle hokjes in de biologie is deze onderverdeling niet absoluut, en eigenlijk is het zelfs een continuum.



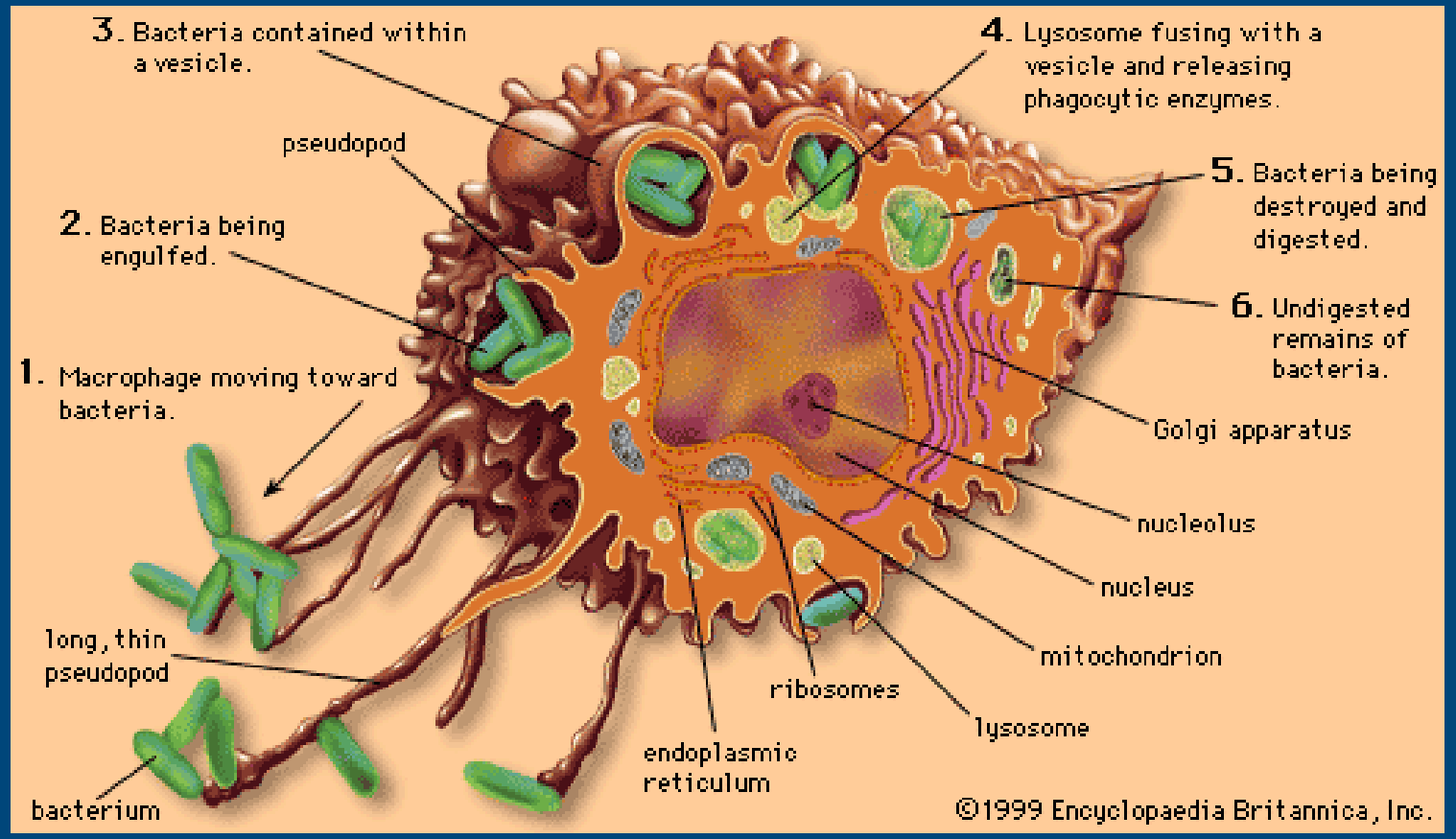
De macrofaag
=> APC: Begin van de specifieke afweer:

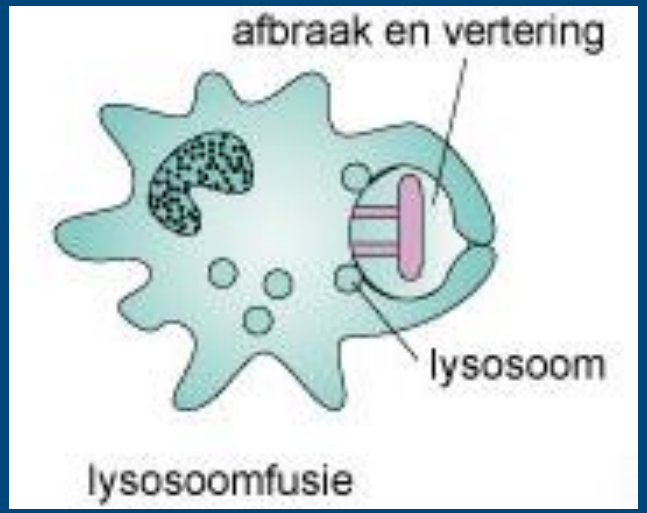


- Heeft pattern recognition receptors dia algemene aspecten van ziekmakers herkennen

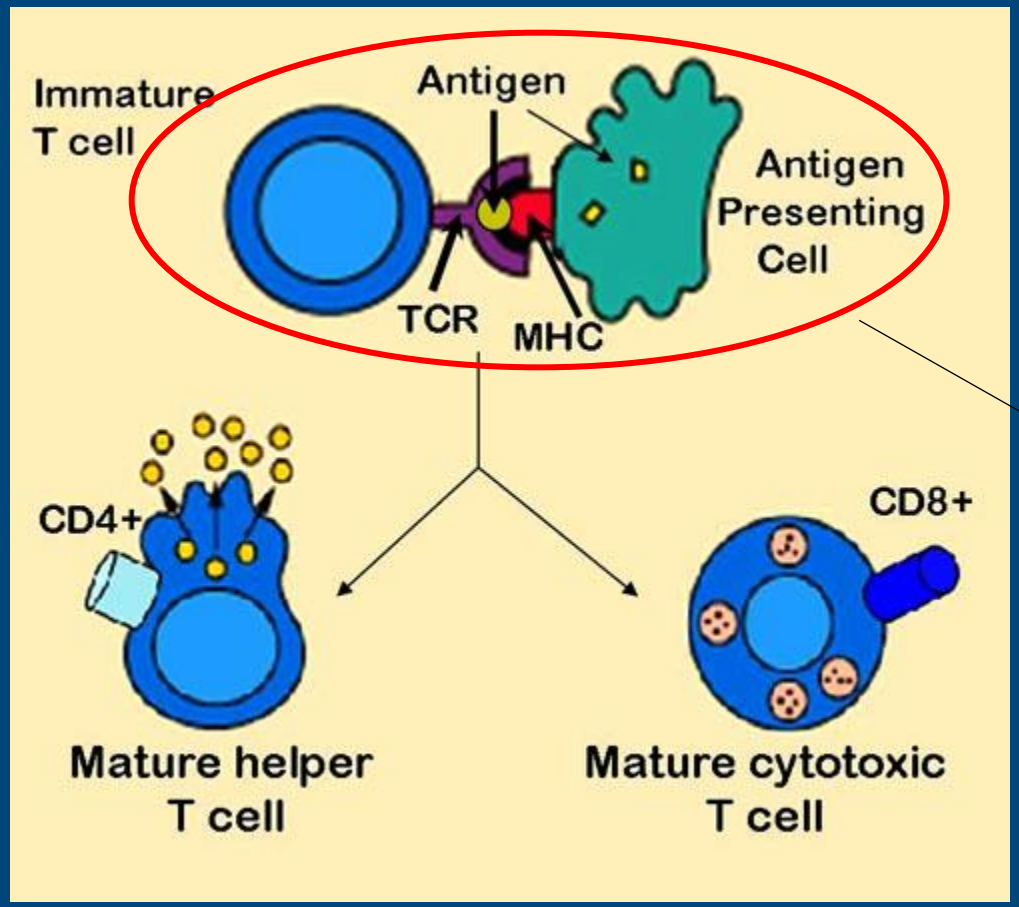
=> bij herkenning pro-inflammatoire cytokines

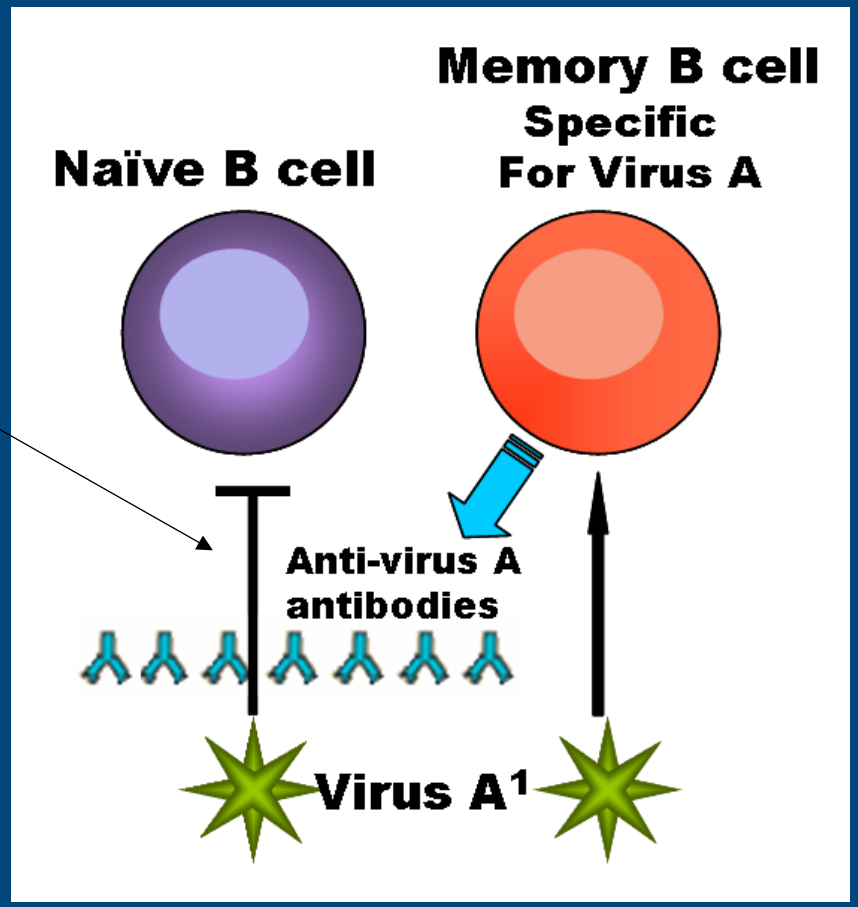
=> Versterken de ontsteking, via antigeen presentatie





Specifiek: T (T-helper, CTL) en B (antilichamen) antigeen en memory





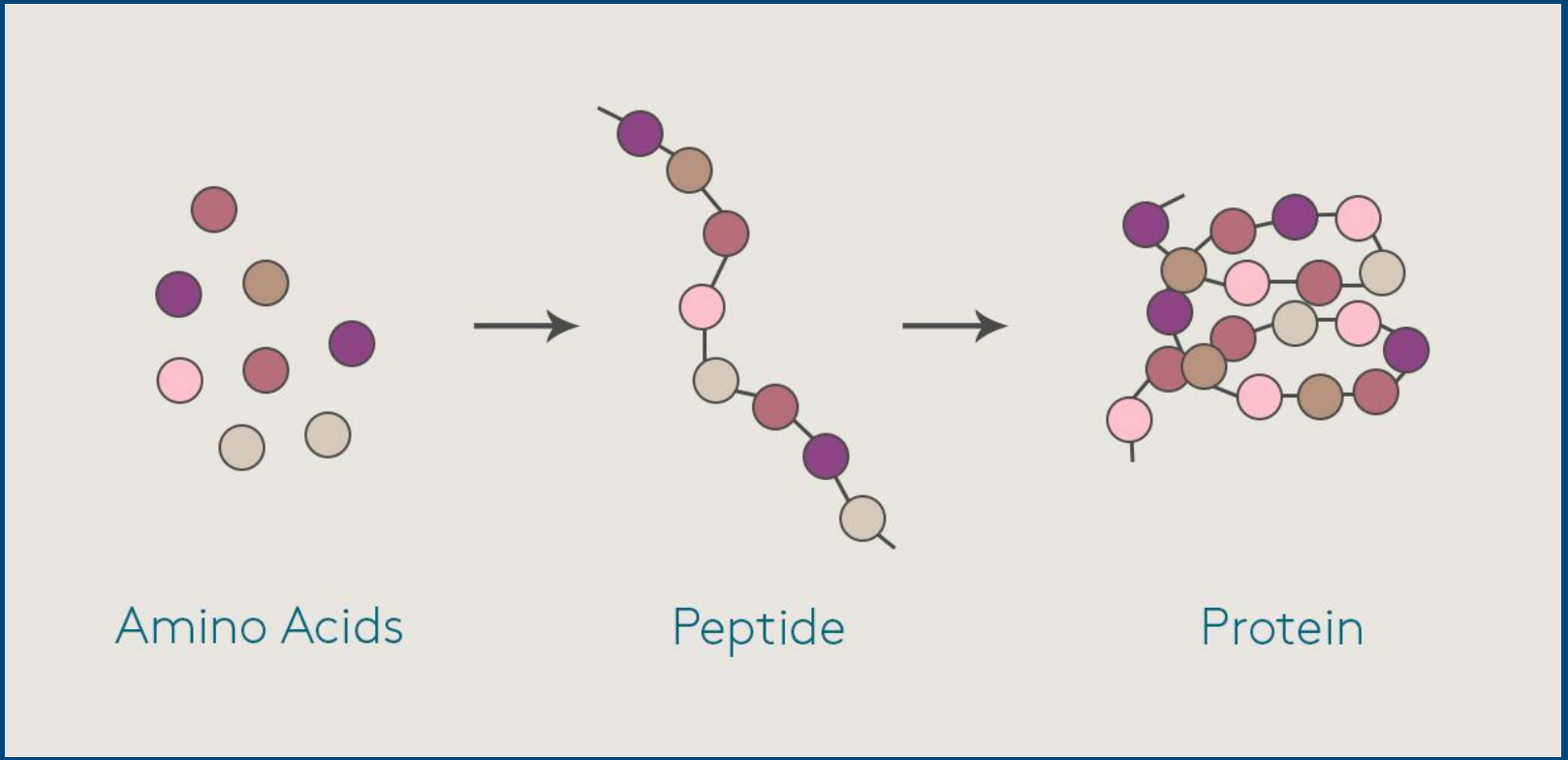
Alles nodig voor volledige bescherming / opruiming

Erg ingewikkeld
=> controle!

https://www.youtube.com/watch?v=dTb0iEUS1oA
https://en.wikipedia.org/wiki/Clonal_selection

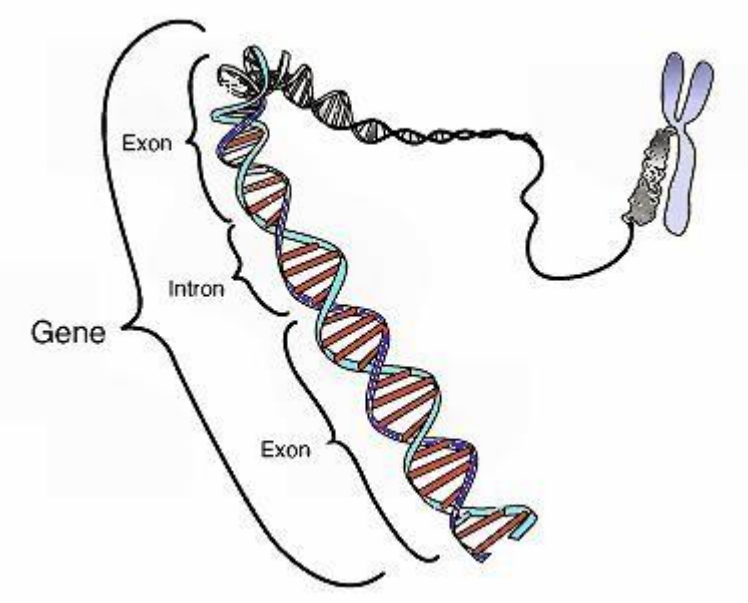
Celbio:
Peptide: Klein (stukje) eiwit => antigeen



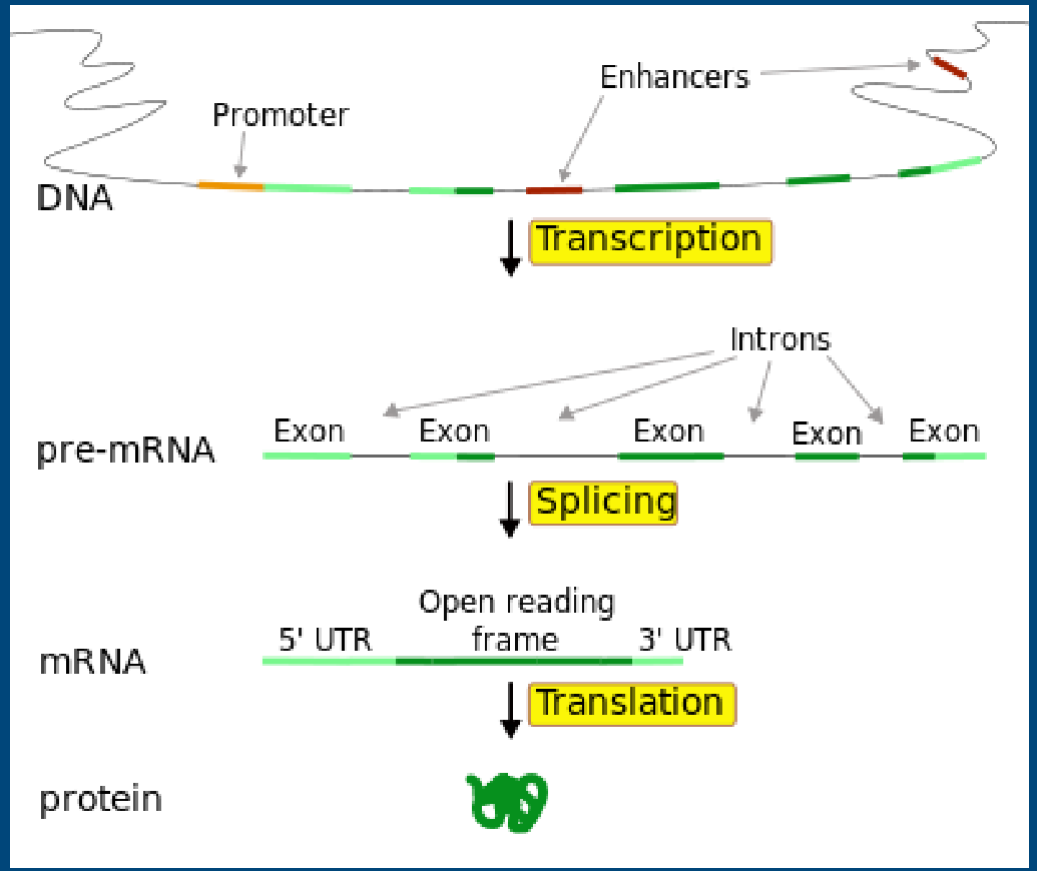


8-12 aminozuren lang. ~$10^{e}20$ mogelijkheden (every antigen in the universe)
=> Is genoeg om onderscheid te maken tussen lichaamsvreemd of lichaamseigen

Gen => RNA => Eiwit



Een gen produceert 2-30 mRNAs/uur



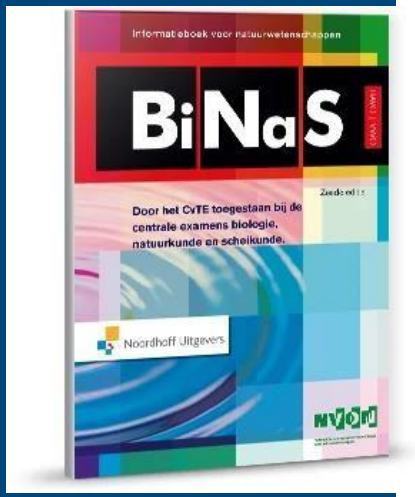
Gen

RNA

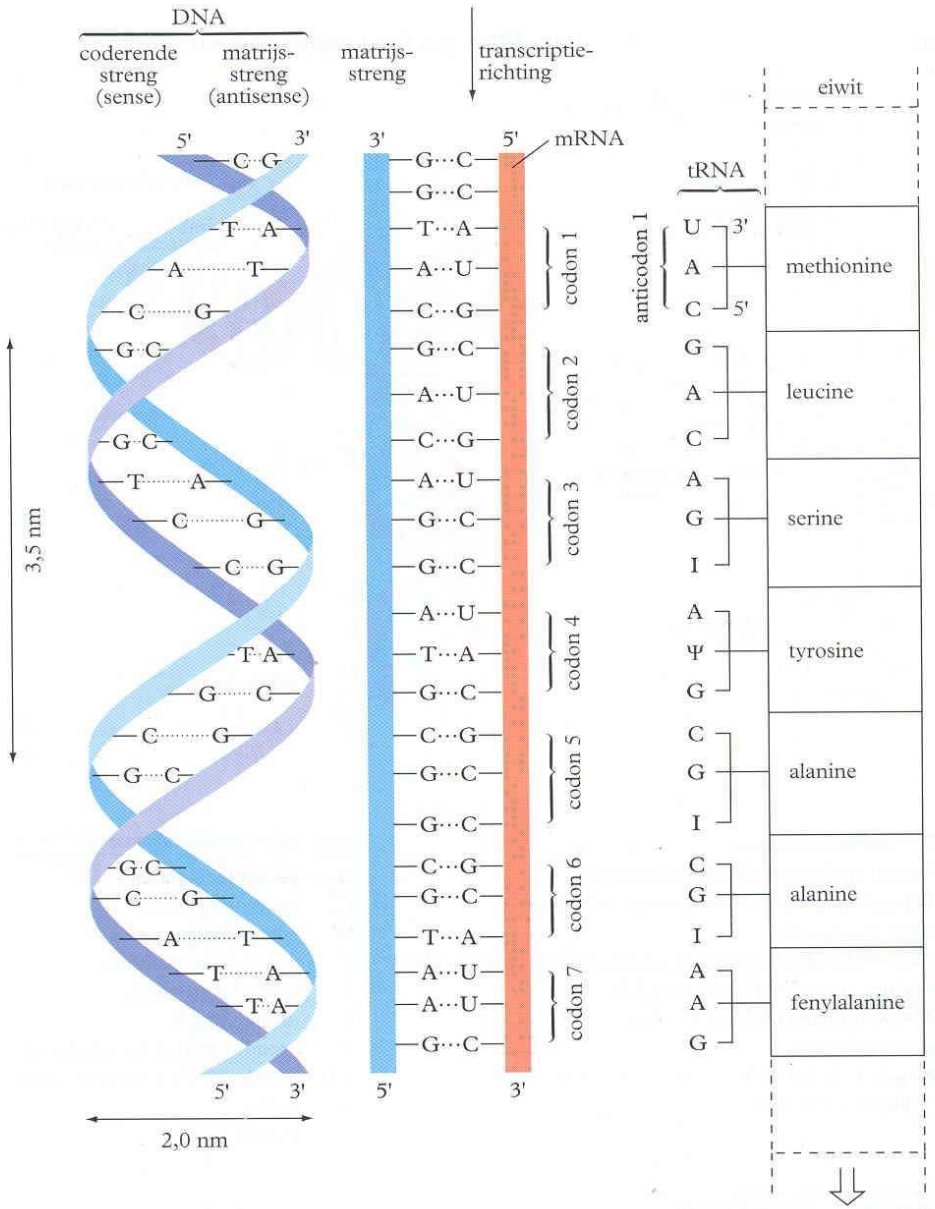
Eiwit

Watson, Crick, Franklin, Wilkins.

Central dogma of molecular biology



p.179



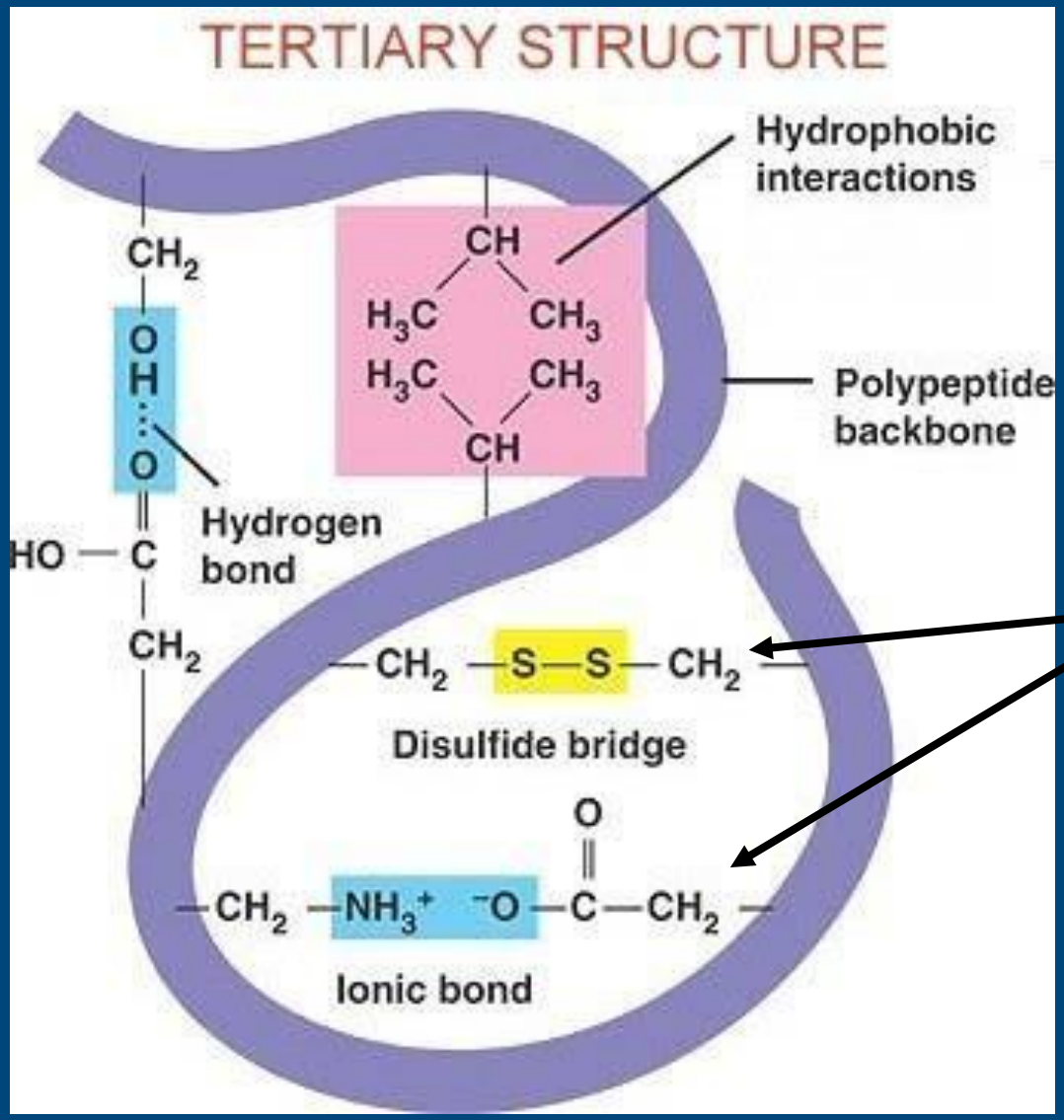


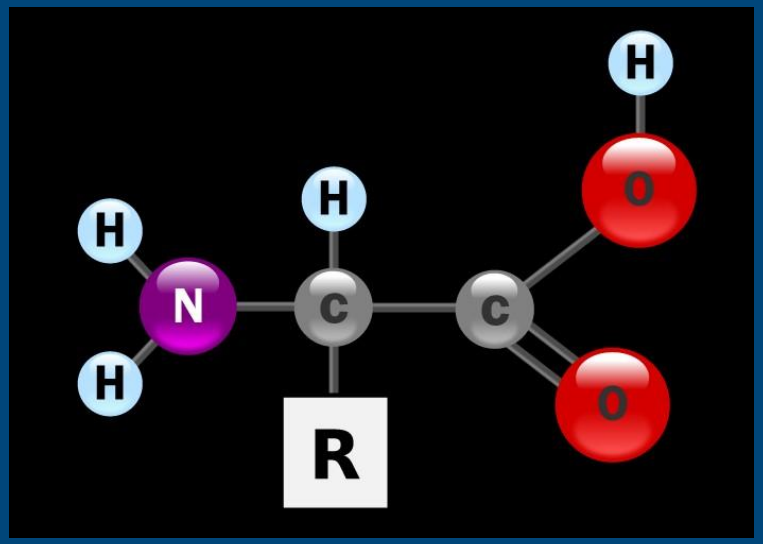
3 basen (codon)
=> 1 aminozuur

20 soorten aminozuren
=> eiwit

https://youtu.be/hY_IGPkWh-s

Eiwit werkt op basis van 3D-structuur
Structuur komt van aminozuur volgorde





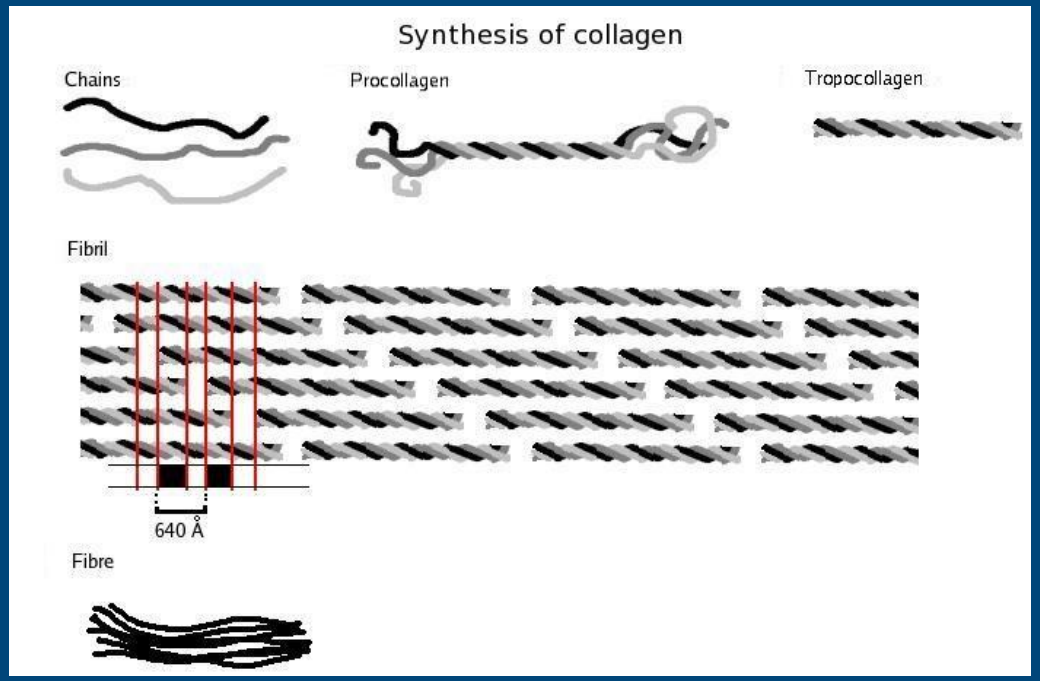
R is variabel en bepaalt onderlinge interacties en de uiteindelijke structuur => kralenketting

https://www.youtube.com/watch?feature=player_detailpage&v=qBRFIMcxZNM

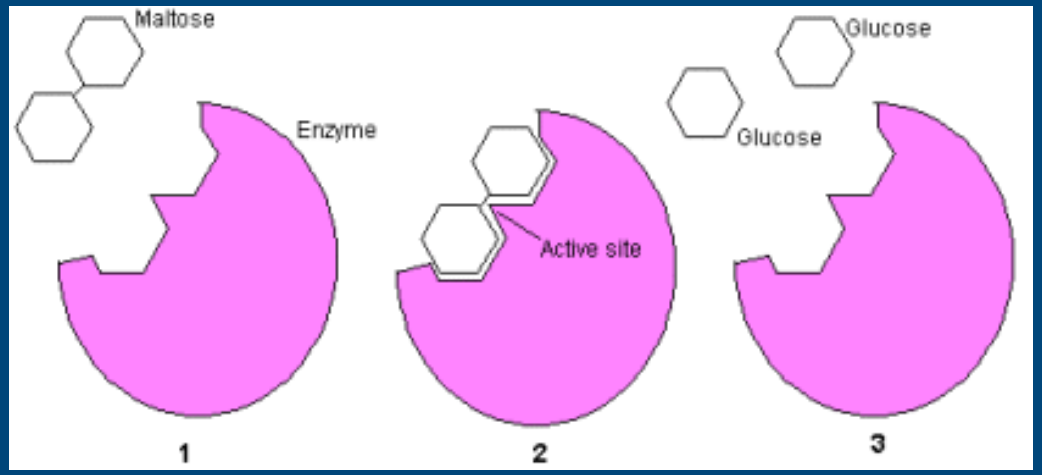
MCB H.6

Eiwit



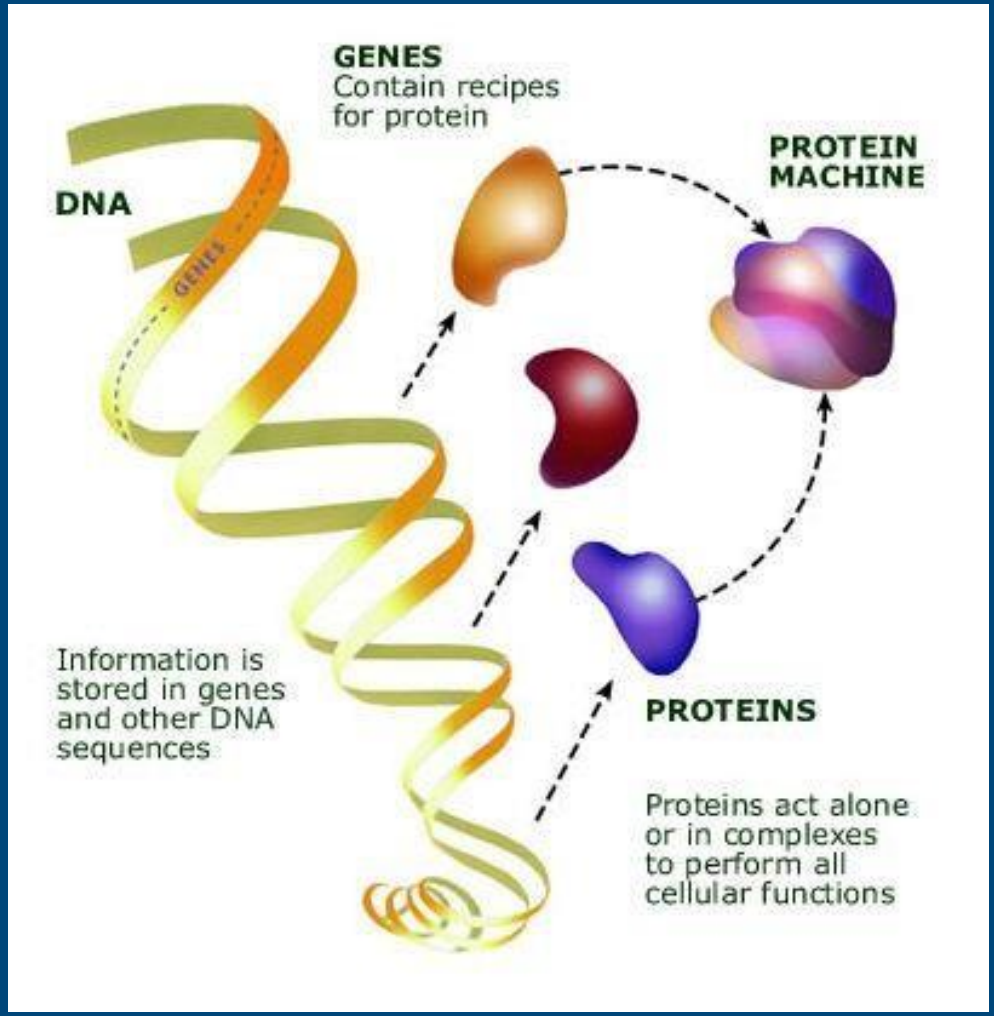


- Is totaal anders dan DNA
- Met eiwitten bouw je een lichaam



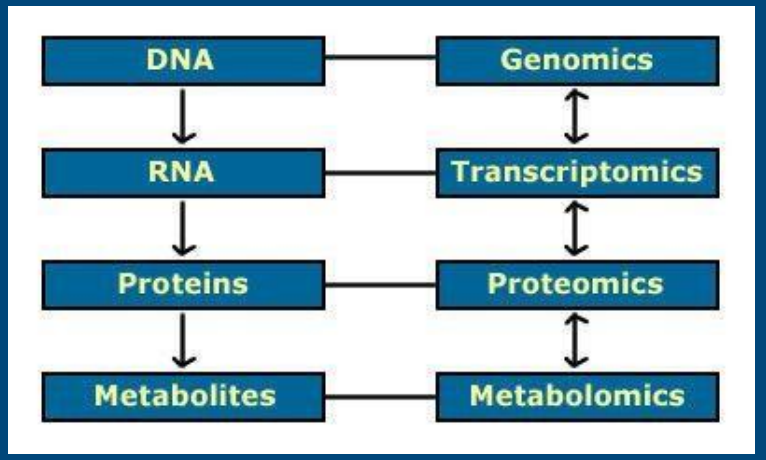
- Zorgt ook voor al het werk
- Kan een enzym zijn => katalyse
- Enzym blijft intact en kan honderden keren per seconde reactie verzorgen
- Vaak target van geneesmiddel
- 3D structuur!

Gen, eiwit
Genome, proteome => 'omics





Epigenomics

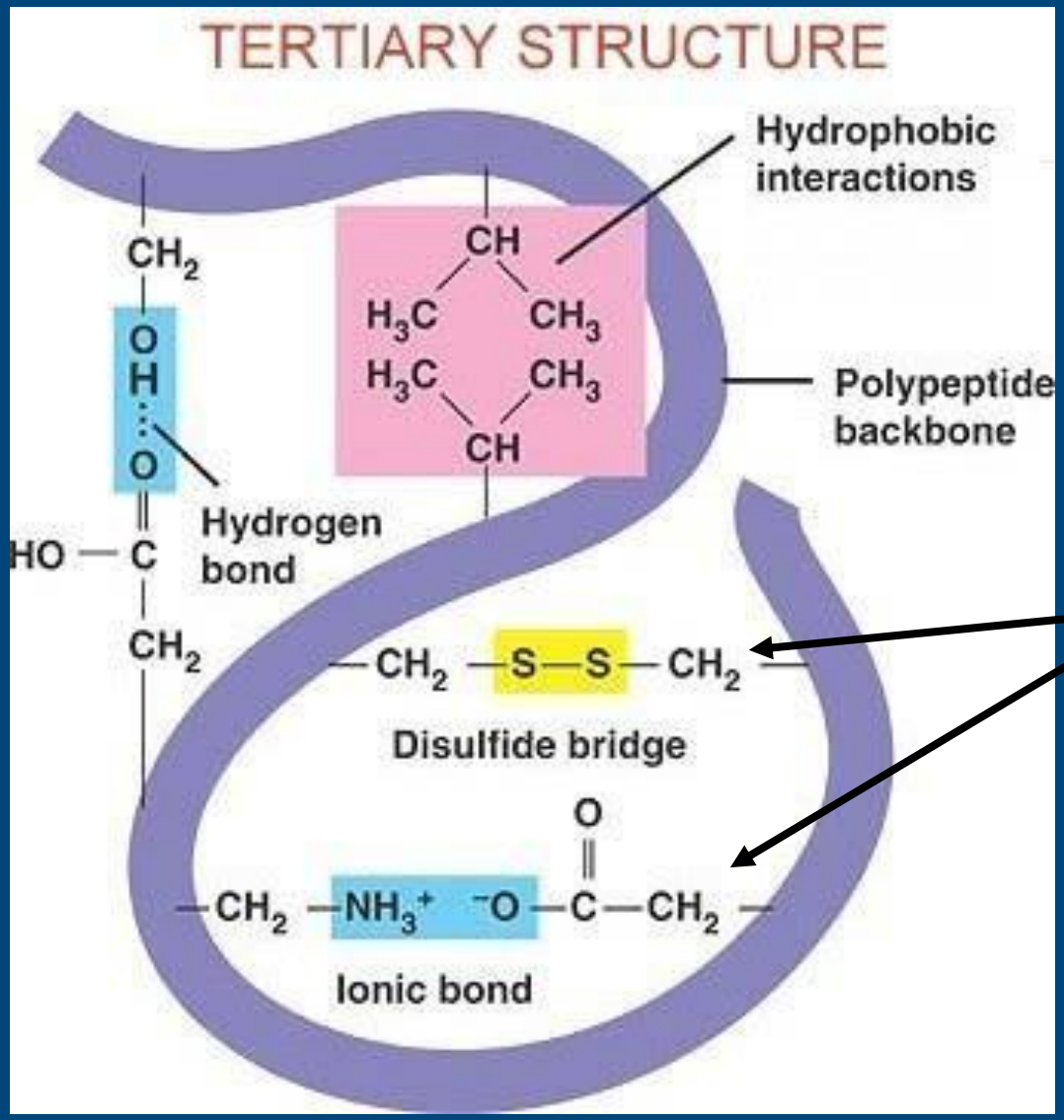


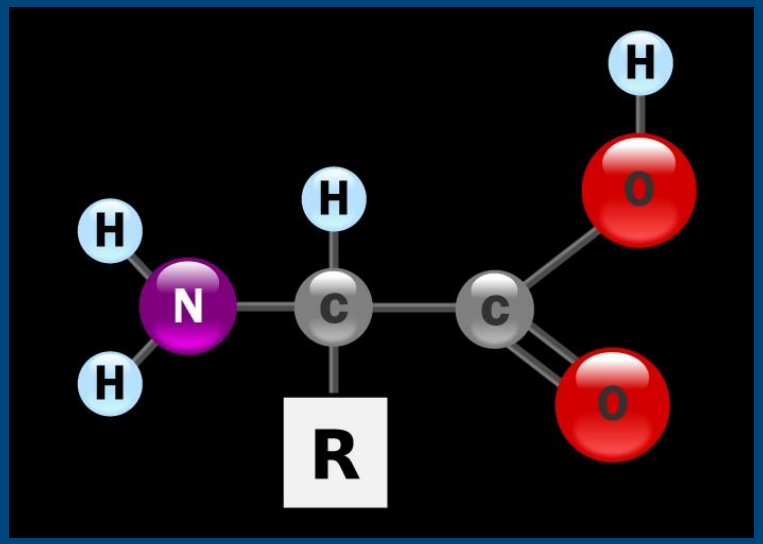
Microbiomics

=> personalized medicine

=> Betere therapie met minder bijwerkingen

Eiwit werkt op basis van 3D-structuur
Structuur komt van aminozuur volgorde





R is variabel en bepaalt onderlinge interacties en de uiteindelijke structuur => kralenketting

https://www.youtube.com/watch?feature=player_detailpage&v=qBRFIMcxZNM

MCB H.6

Alphafold



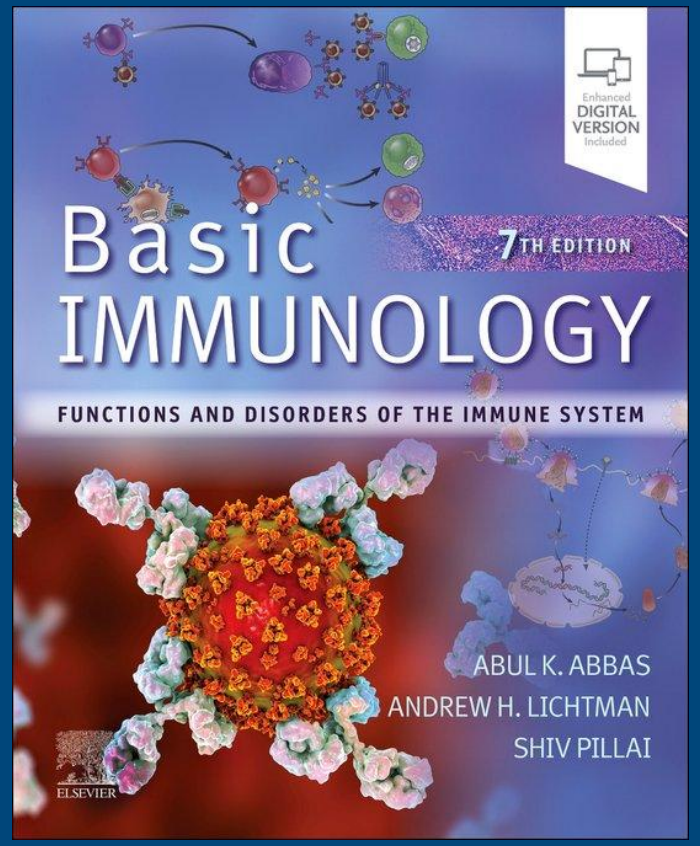
- Doorbraak van 2021

- the number of ways a protein could theoretically fold before settling into its final 3D structure is astronomical. In 1969 Cyrus Levinthal noted that it would take longer than the age of the known universe to enumerate all possible configurations of a typical protein by brute force calculation – Levinthal estimated 10^300 possible conformations for a typical protein. Yet in nature, proteins fold spontaneously, some within milliseconds – a dichotomy sometimes referred to as Levinthal's paradox

=> Nobel 2025

https://deepmind.com/blog/article/alphafold-a-solution-to-a-50-year-old-grand-challenge-in-biology

Afweer (immunologie)



Boek: Abbas, Basic Immunology.
Aanrader, maar niet noodzakelijk

1. **Onderdelen van het afweersysteem**
   Cellen, signaalstoffen
2. **Hoe leert het afweersysteem**
   Tolerantie, memory
3. **Huidige kennis**
   (RNA-)vaccins, antilichamen
4. **Intracellulaire afweer**
   RNA detectie, PCR (mol.biol.)
5. **Afweer en veroudering**
   Symbiose, ethiek

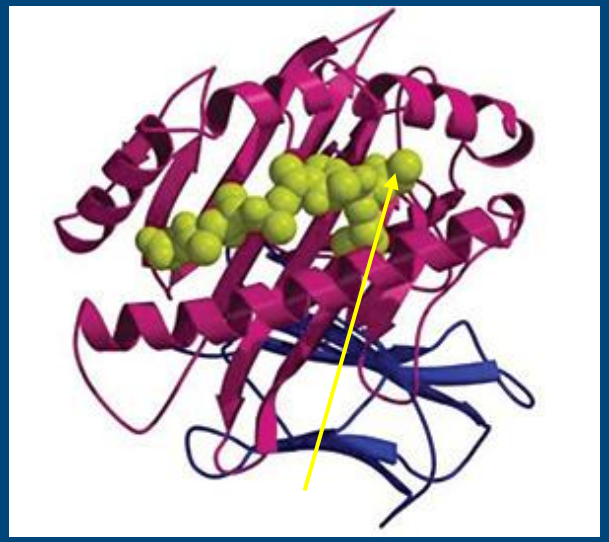
https://www.youtube.com/watch?v=zQGOcOUBi6s

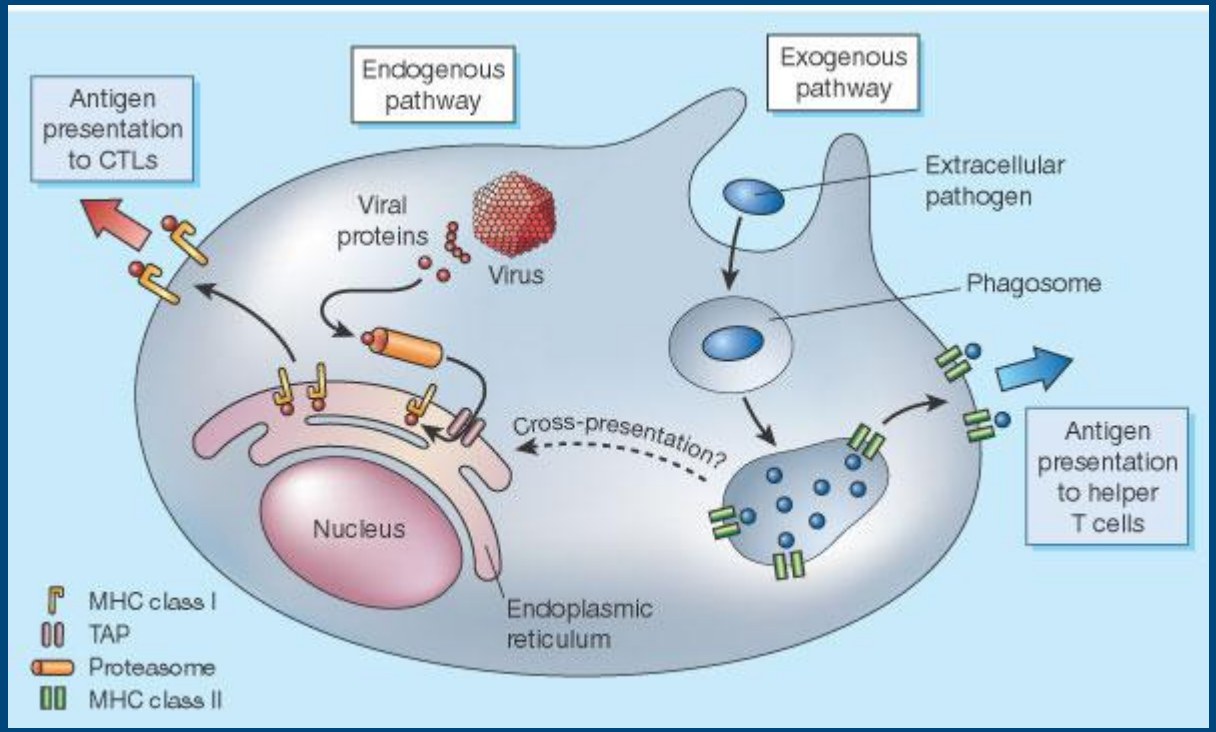
Antigeen presentatie:
=> specifieke reactie



Presentatie via HLA

(presenteerblaadje)





Gele structuur is een peptide,

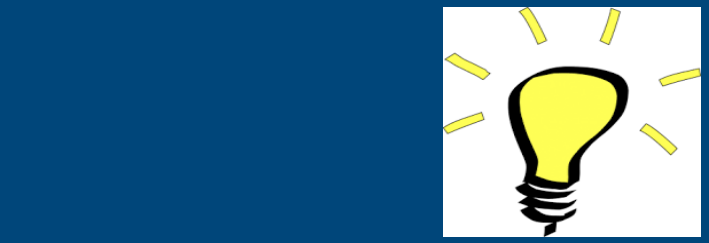
een klein stukje eiwit,

afkomstig van de ziekmaker

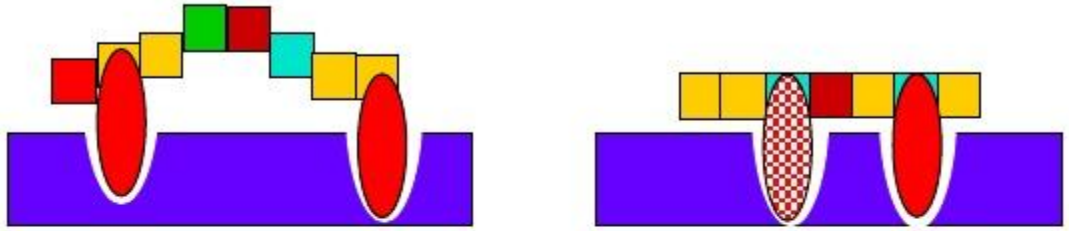
https://youtu.be/oUpcRfpEh3c

https://www.youtube.com/watch?v=Bf2t8n1ibwQ

MHC: Major Histocomapitibility Complex
Binding motif



Polymorphism in the MHC affects peptide antigen binding



MHC allele A

MHC allele B

Changes in the pockets, walls and floor of the peptide binding cleft alter peptide MHC interactions and determine which peptides bind.

S Y I P S A K I MHC allele A

R G Y V Y Q Q L MHC allele B

Products of different MHC alleles bind a different repertoire of peptides

Iedereen heeft ander motif!

Peptides worden willekurig gegenereerd

⇒Iedereen gebruikt andere pepides van een ziekmaker!

=> selectie

Alleen mensen met hetzelfde binding motif kunnen doneren (histo-compatibility)

=> Anders afstoting (vanwege andere centrale tolerantie)

NB Op deze manier is MHC ontdekt

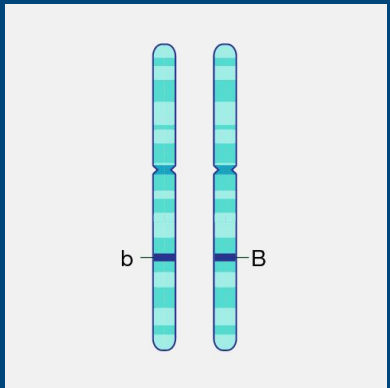
Biotech: Allelen
Alles 2x maar met kleine verschillen



- Mutaties

=> variatie in gen

=> lets ander eiwit

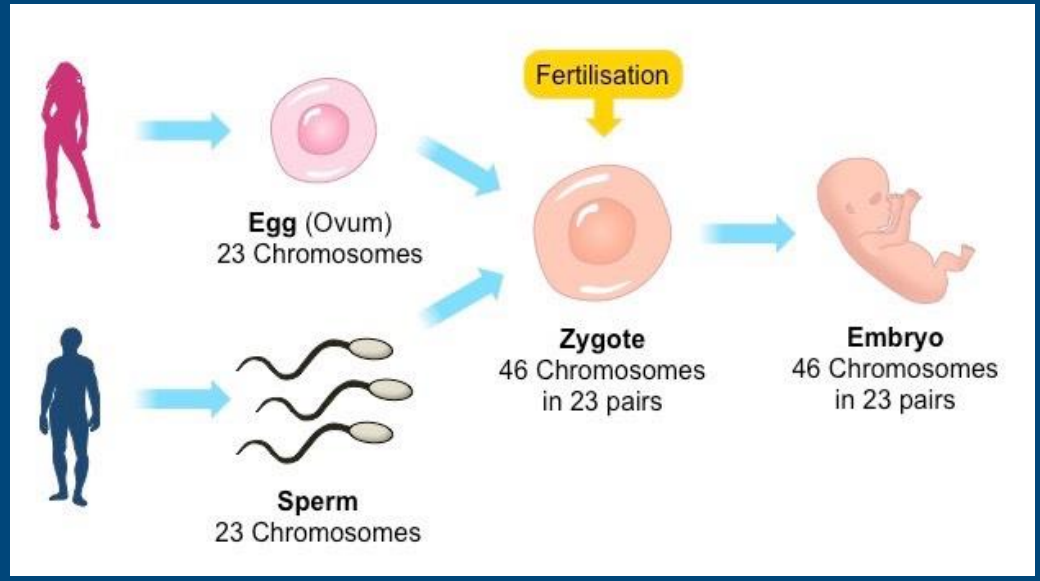


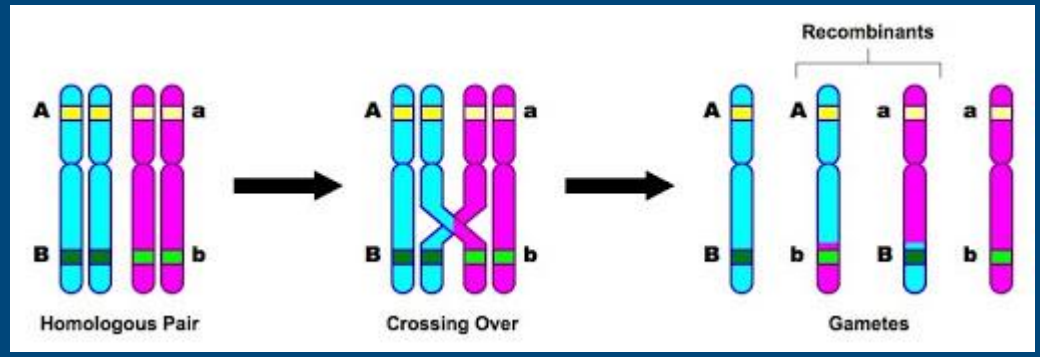
=> Belang van seksuele voortplanting

- Crossing-over (bij Meiose)

=> Andere locatie maakt ook al verschil (epigenetica)

=> Gebeurt door activatie van transposons (virussen)





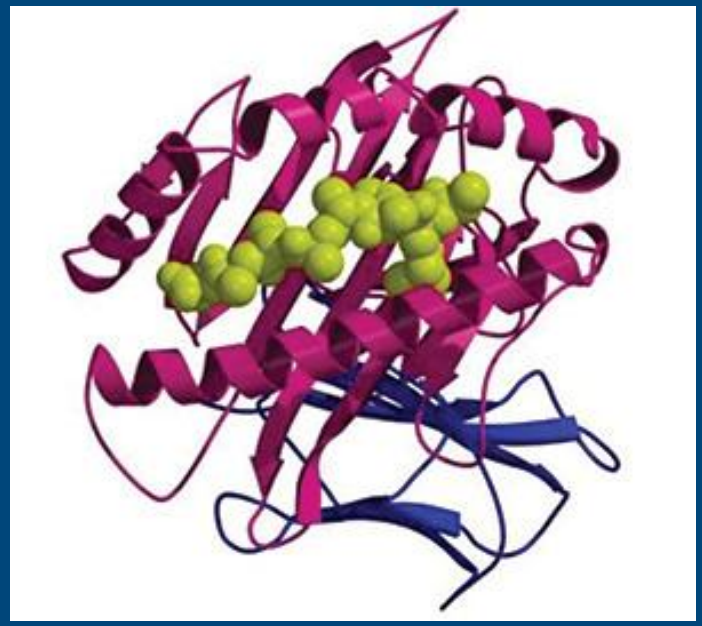
MHC



- Peptides are only recognised in the context of MHC => control
- One MHC molecule can bind many different peptides, but not all
- Which peptides is dependent on Haplotype
- Haplotype is the collection of alleles for MHC
- Everybody has a different haplotype

⇒ Most people will survive a pathogen

⇒ but not everybody (RL evolutionaire loterij)



- The more different MHC's, the more chance of succesfull defense

=> Smell is coupled to MHC haplotype

- We zijn wie we zijn door ziekmakers.

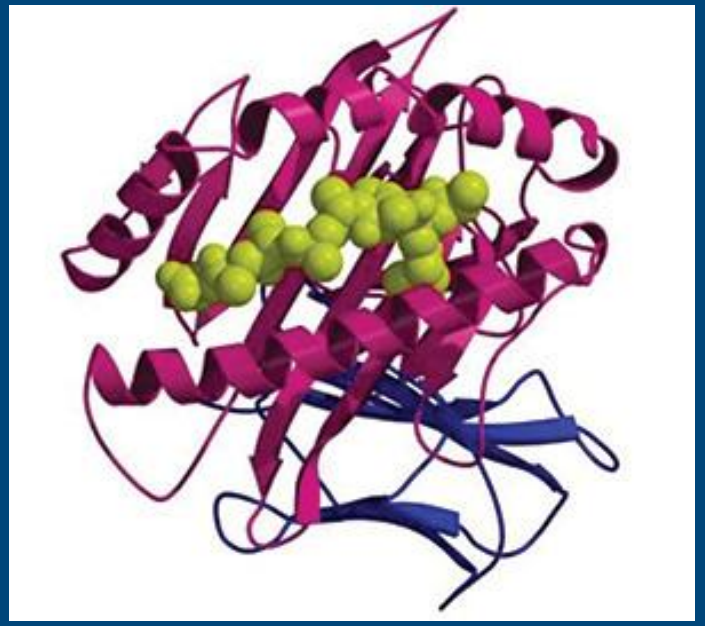
=> Belangrijkste evolutionaire kracht

https://youtu.be/VRuHxEUggS0

Haplotype and disease



- MHC in humans is called HLA
- HLA variation is a crucial determinant of transplant rejection and susceptibility to a large number of infectious and autoimmune diseases.
- Yet identification of causal variants is problematic owing to linkage disequilibrium that extends across multiple HLA and non-HLA genes in the MHC



- HLA nomenclature:
- A/B/C, DP/DQ/DR

https://en.wikipedia.org/wiki/Human_leukocyte_antigen
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2670196/

Evolution of immune genes is associated with the Black Death



- We show that protective variants overlap with alleles that are today associated with increased susceptibility to autoimmune diseases, providing empirical evidence for the role played by past pandemics in shaping present-day susceptibility to disease.

⇒Belangrijke evolutionaire kracht

https://www.nature.com/articles/s41586-022-05349-x

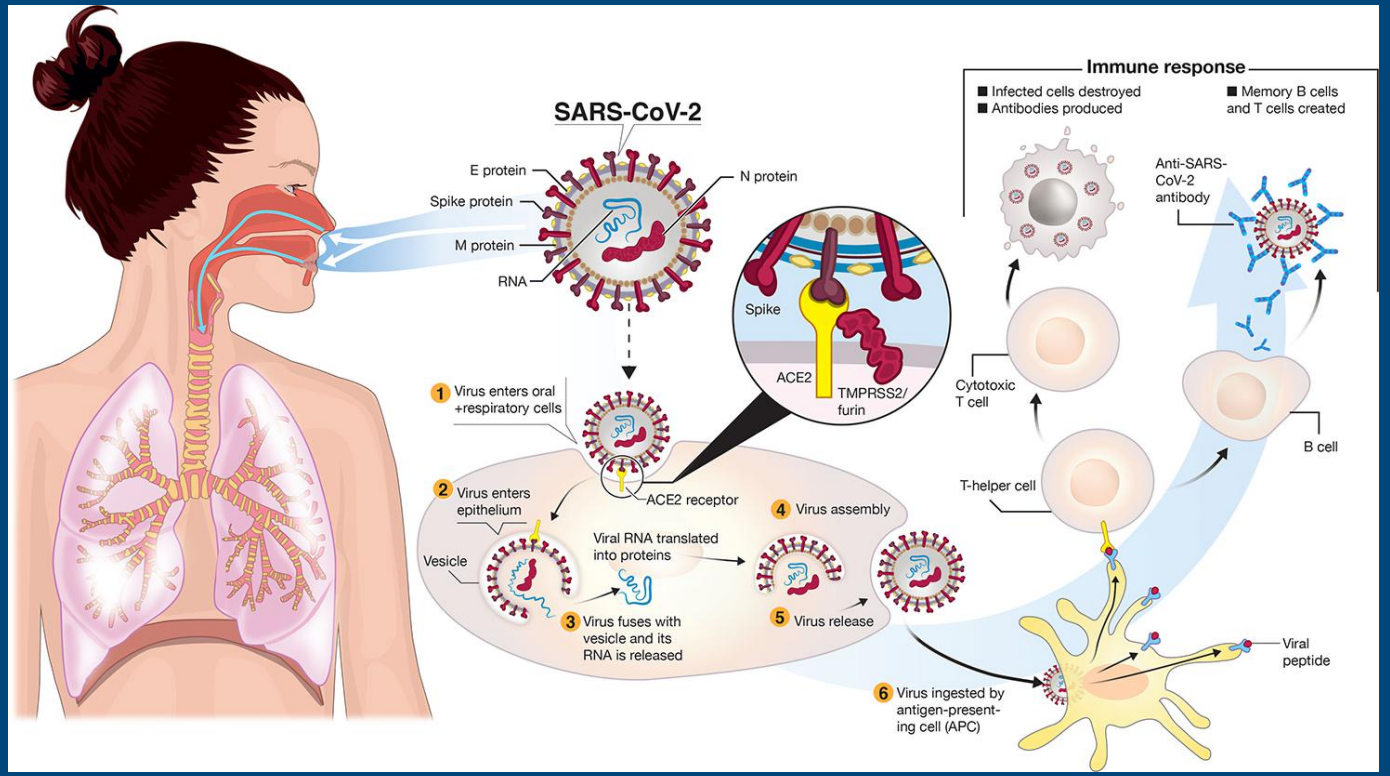
Covid



- **Coronavirus disease 2019** (**COVID-19**) is a contagious disease caused by the coronavirus SARS-CoV-2. In January 2020, the disease spread worldwide, resulting in the COVID-19 pandemic.
- https://en.wikipedia.org/wiki/COVID-19

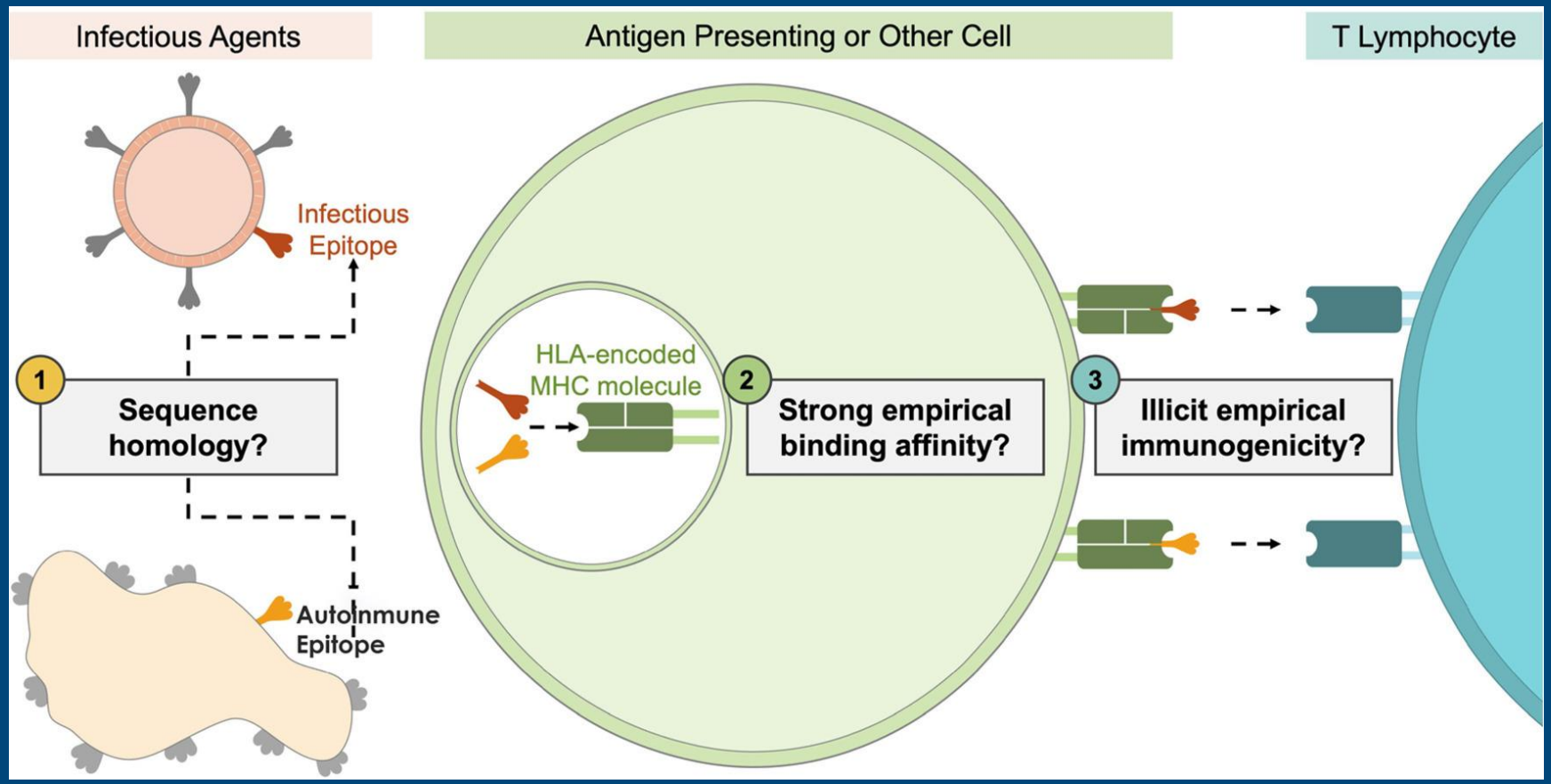
- Infectie die bij veel mensen lang duurt

=> long covid (=> post covid).



Molecular mimicry impact of the COVID-19 pandemic: Sequence homology between SARS-CoV-2 and autoimmune diseases epitopes

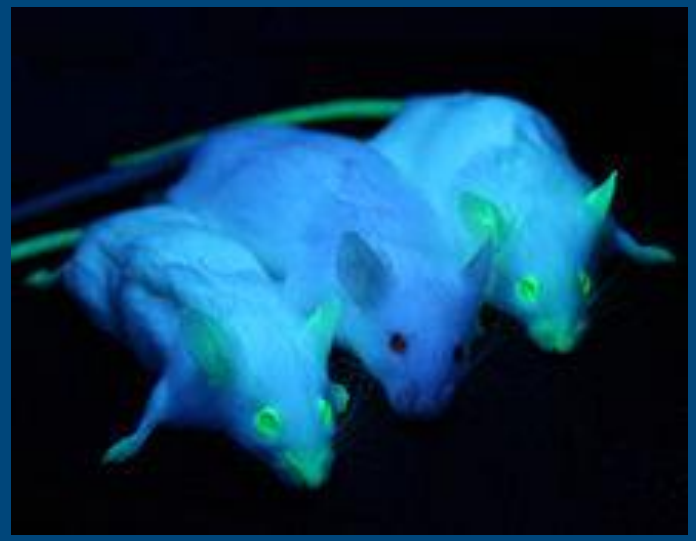




- Epitoop is het stukje eiwit (peptide)dat wordt gebonden door antilichaam

Introductie: Dr. Ruud Licht





- Medisch-Bioloog (Universiteit van Amsterdam)
- Doctor in de Celbiologie (Radboud Universiteit Nijmegen)

- Meer dan 20 jaar onderzoek gedaan, bij verschillende universiteiten.

⇒ Afweer (virussen, auto-immuniteit)

⇒ Stamcellen en gen-techniek (Tissue-Engineering)

- Patientenvertegenwoordiger Post Covid/ ME/CVS (=> PAIS)
- Betrokken bij opzetten biobank (Amsterdam)

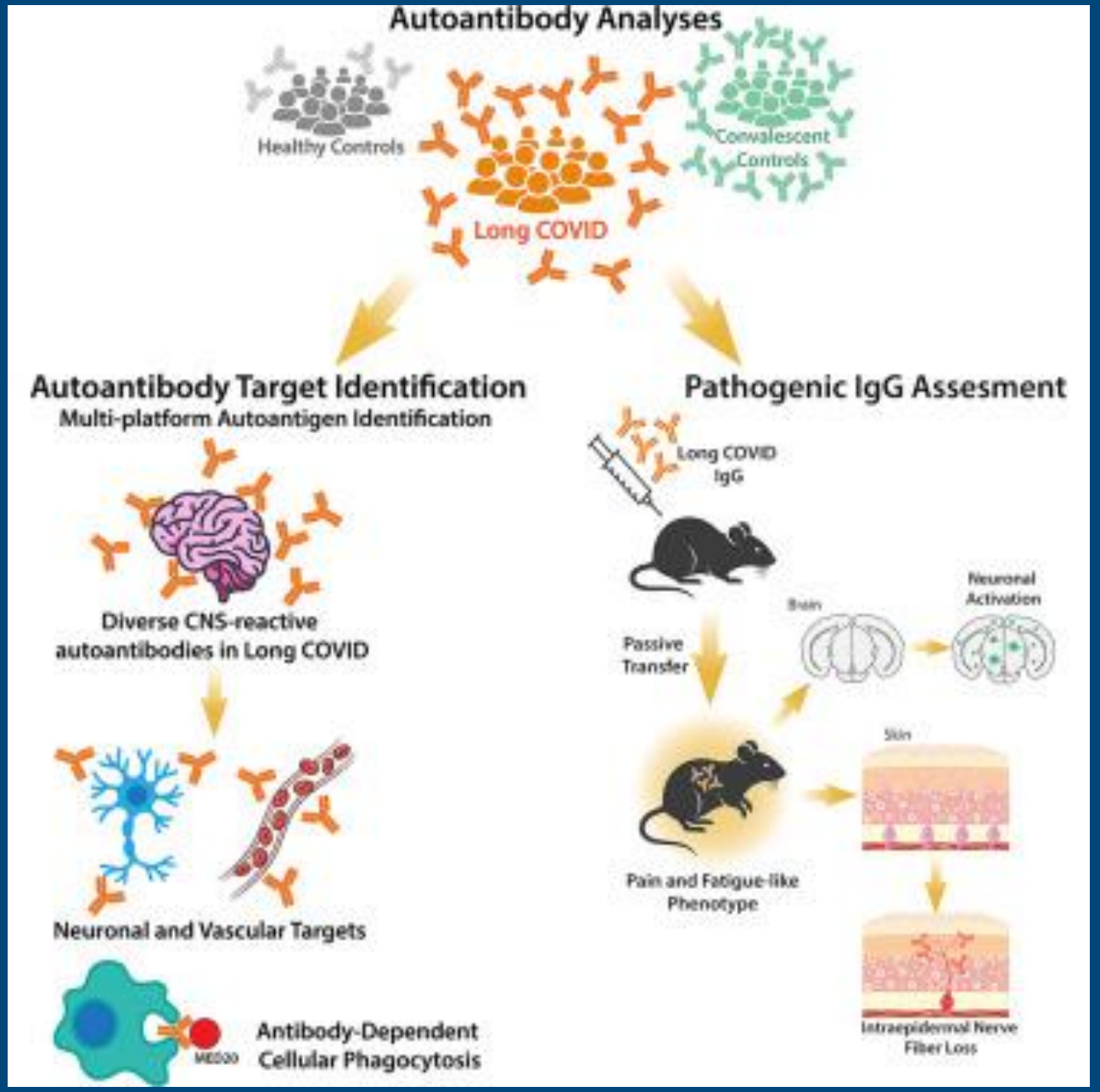
⇒https://nmcb.eu/en/nmcb/

NMCB

A causal link between autoantibodies and neurological symptoms in long COVID

Women are more likely than men to develop LC and other post-acute infection syndromes (PAISs), including myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS),[8,9] affecting >1% of Americans,[10,11] suggesting sex differences in the mechanisms that cause these disorders.[12,13,14,15] Since many autoimmune diseases (e.g., multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, systemic lupus, and Sjögren's syndrome) are more prevalent in women, we hypothesize that autoimmunity may play a central role in the development of LC and other PAIS.

=> IVIg



extra onderzoeksgeld voor postcovid

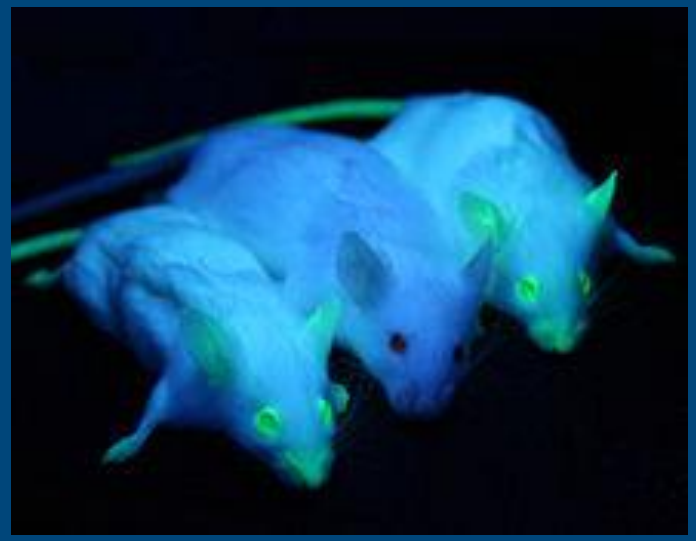


- **Kabinet komt met extra onderzoeksgeld voor postcovid en wil ernstig zieken registreren**
- Het kabinet stelt alsnog extra geld beschikbaar voor onderzoek naar postcovid. Komend jaar komt 2,8 miljoen euro vrij voor een nieuwe subsidieronde. Dat schrijft Volksgezondheidminister Sophie Hermans in een brief aan de Tweede Kamer.
- https://www.volkskrant.nl/wetenschap/kabinet-komt-met-extra-onderzoeksgeld-voor-postcovid-en-wil-ernstig-zieken-registreren~b21df23f/

=>deze week!

Introductie: Dr. Ruud Licht





- Medisch-Bioloog (Universiteit van Amsterdam)
- Doctor in de Celbiologie (Radboud Universiteit Nijmegen)

- Meer dan 20 jaar onderzoek gedaan, bij verschillende universiteiten.

⇒ Afweer (virussen, auto-immuniteit)

⇒ Stamcellen en gen-techniek (Tissue-Engineering)

- Patientenvertegenwoordiger Post Covid/ ME/CVS (=> PAIS)
- Betrokken bij opzetten biobank (Amsterdam)

⇒https://nmcb.eu/en/nmcb/

NMCB

extra onderzoeksgeld voor postcovid



- **Kabinet komt met extra onderzoeksgeld voor postcovid en wil ernstig zieken registreren**
- Het kabinet stelt alsnog extra geld beschikbaar voor onderzoek naar postcovid. Komend jaar komt 2,8 miljoen euro vrij voor een nieuwe subsidieronde. Dat schrijft Volksgezondheidminister Sophie Hermans in een brief aan de Tweede Kamer.
- https://www.volkskrant.nl/wetenschap/kabinet-komt-met-extra-onderzoeksgeld-voor-postcovid-en-wil-ernstig-zieken-registreren~b21df23f/

=>deze week!

IVIg voor Post Covid



Geen indicatie voor in Nederland

=> IVIg in prive kliniek (Gdansk St Luke Polen, of Larnaka Cyprus)

https://neuroimmuno.eu/

https://apheresiscenter.eu/ivig-and-mabs-therapy/

However, IVIg does not help all patients. Currently, there are no guidelines or clinical tests to distinguish between those who would benefit and those who do not, underscoring the urgent need to develop new biomarkers. Demonstration of functional AAB may be used as a diagnostic tool to inform IVIg therapy. In addition to IVIg, AAB- driven disease may be treatable with mechanisms to degrade circulating antibodies (e.g., FcRn inhibitors), neutralize their action (e.g., BC 00774), remove them temporarily (e.g., immunoadsorption75), or target antibody-secreting cells (e.g., anti-CD20 or anti-CD38 monoclonal antibodies

Bredere aanpak (symptoombestreiding) in Gdansk

Griep



- Flu season could kick off ‘incredibly’ early — what scientists are watching
- Cases in the Northern Hemisphere are cropping up weeks early, and they are dominated by a virus with a concerning mutation.
- “We saw that a number of strains which have the G155E mutation are, in some cases, less well recognized by pre-existing human antibodies,” Bloom says. Antibodies in serum from teenagers and young adults were especially inept at recognizing this variant, probably because many in these groups haven’t been exposed to H1N1 viruses with similar characteristics before.
- https://www.nature.com/articles/d41586-026-03150-8

⇒laat je toch maar op tijd vaccineren

⇒Zou je willen

Griep



- Trivalent vaccin
- In Nederland wordt gebruik gemaakt van het trivalente vaccin (TIV). Dit vaccin beschermt tegen 3 typen griepvirus. In Nederland worden twee vaccins gebruikt voor de jaarlijkse griepvaccinatiecampagne: Vaxigrip® (Sanofi Pasteur) en Influvac® (Abbott).
- https://www.rivm.nl/griep-griepprik/professionals/vaccineren/griepvaccin

- De griepvaccins bevatten sporen van kippenei-eiwit (ovalbumine). Dit komt omdat het griepvirus voor de productie van dit vaccin wordt gekweekt in bevruchte kippeneieren.
- https://medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/i/influvacTetrainj.pdf

Was mich nicht umbringt

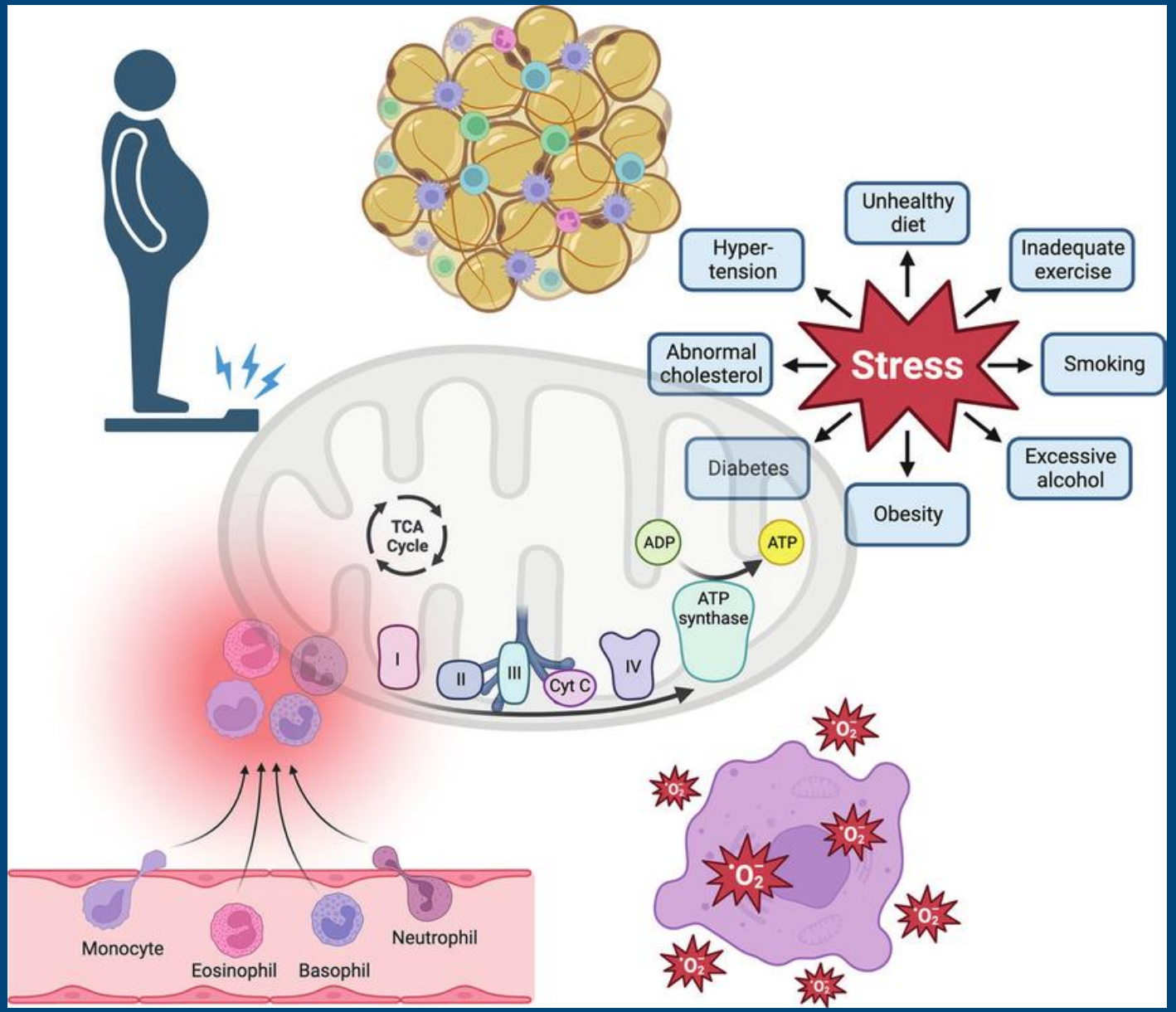


- Hat mich jedenfals swacher gemacht!

=> Voorkom ernstige infecties, vooral op latere leeftijd

GLCI

- The chronic inflammatory state is a common condition in obesity. It has become a health problem with pandemic proportions that, in some developing countries, jointly to overweight, affects more than 50% of their population.
- Chronic low-grade inflammation and chronic diseases. Chronic low-grade inflammation is joint in numerous chronic pathologies, some of which coincidentally have obesity, where the immune system cell plays a fundamental role in interacting with hypertrophic adipocytes through crosstalk, with chemotactic mediators that conduct the macrophage movements in infiltrating tissues, and consequently, the secretion of pro-inflammatory substances (TNFα, IL-6, IL-1 beta, MCP-1, among others).



The lingering shadow of epidemics: post-acute sequelae across history

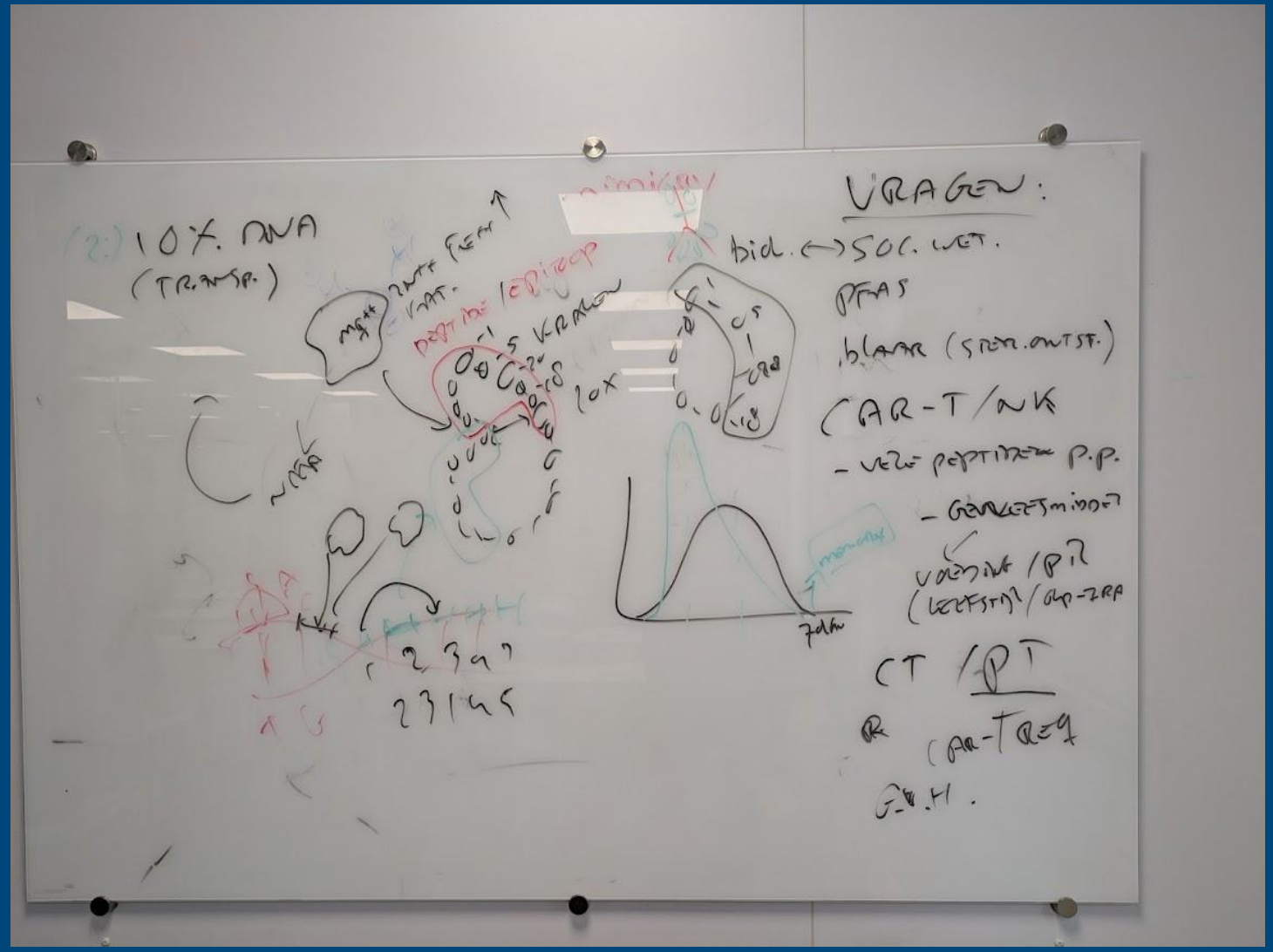


- Multiple pathogens – including influenza, Epstein-Barr virus, and *Borrelia burgdorferi*, among others – can precipitate persistent, poorly understood symptoms
- The pandemic of 1889–1890, often referred to as the 'Russian influenza epidemic', is believed to have originated in central Asia in May 1889, with the first outbreak occurring in Western Siberia, October 1889 (Figure 1) [6]. By November and December of that year, the pandemic had hit most of Europe [6]. By mid-December the first cases were seen in the USA, and by the spring of 1890 Asia and Africa were affected as well [6]. Although originally attributed to influenza, some modern analyses have proposed that human coronavirus OC43 may have been the causative agent, however, definitive consensus remains elusive [6., 7., 8.]. In the aftermath of this epidemic, physicians widely reported cases of 'influenza exhaustion' – a post-viral condition characterized by prolonged and varied symptoms following **acute illness**.
- https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471490625002674

Vragen

- Mimicry
- DNA husselen B-cel
- Peptiden
- GvH
- PFAS
- Blaar
- CAR-T/NK/reg
- Geneesmiddel
- Leefstijl/pil

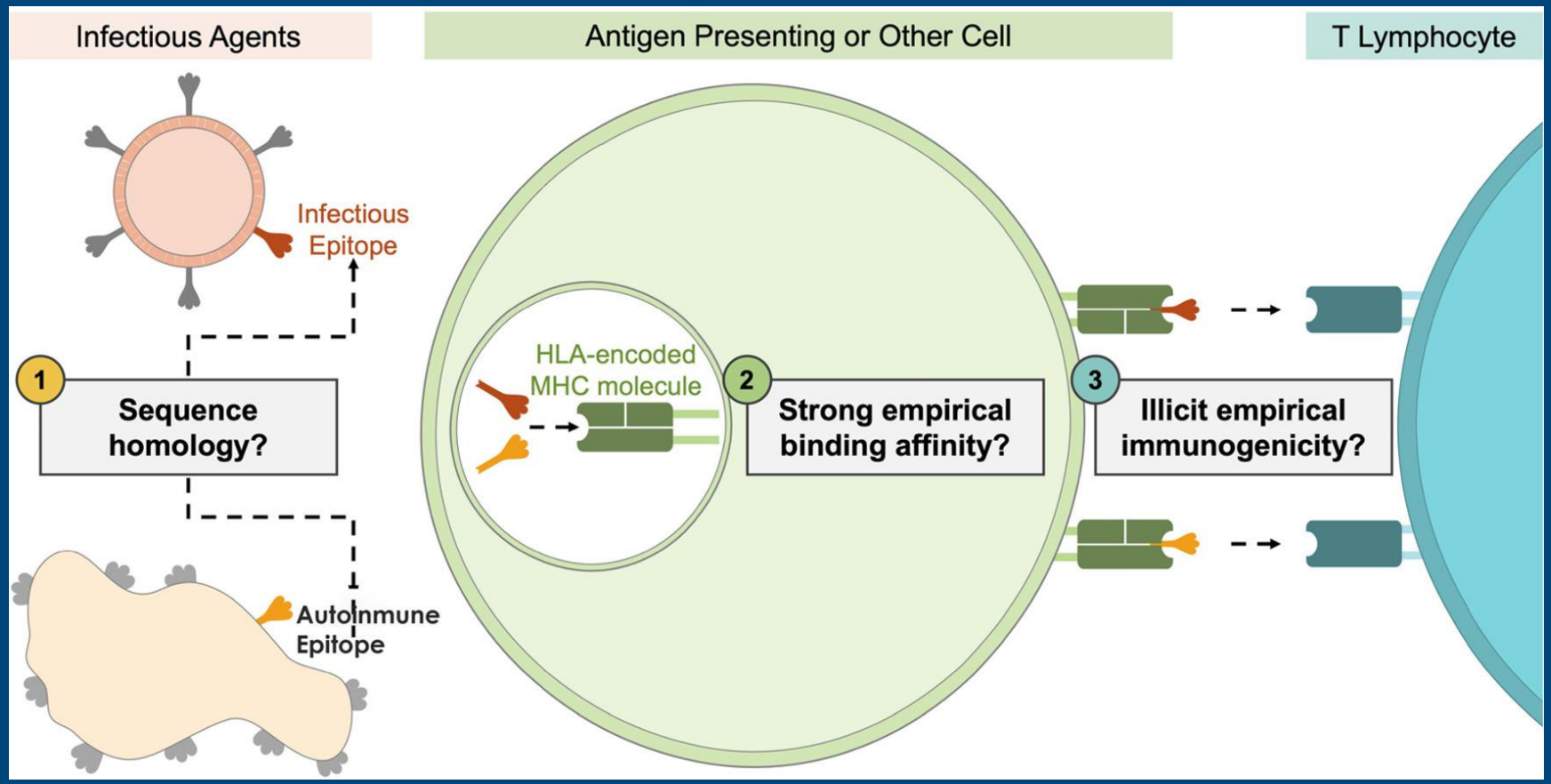
- Weekje vrij





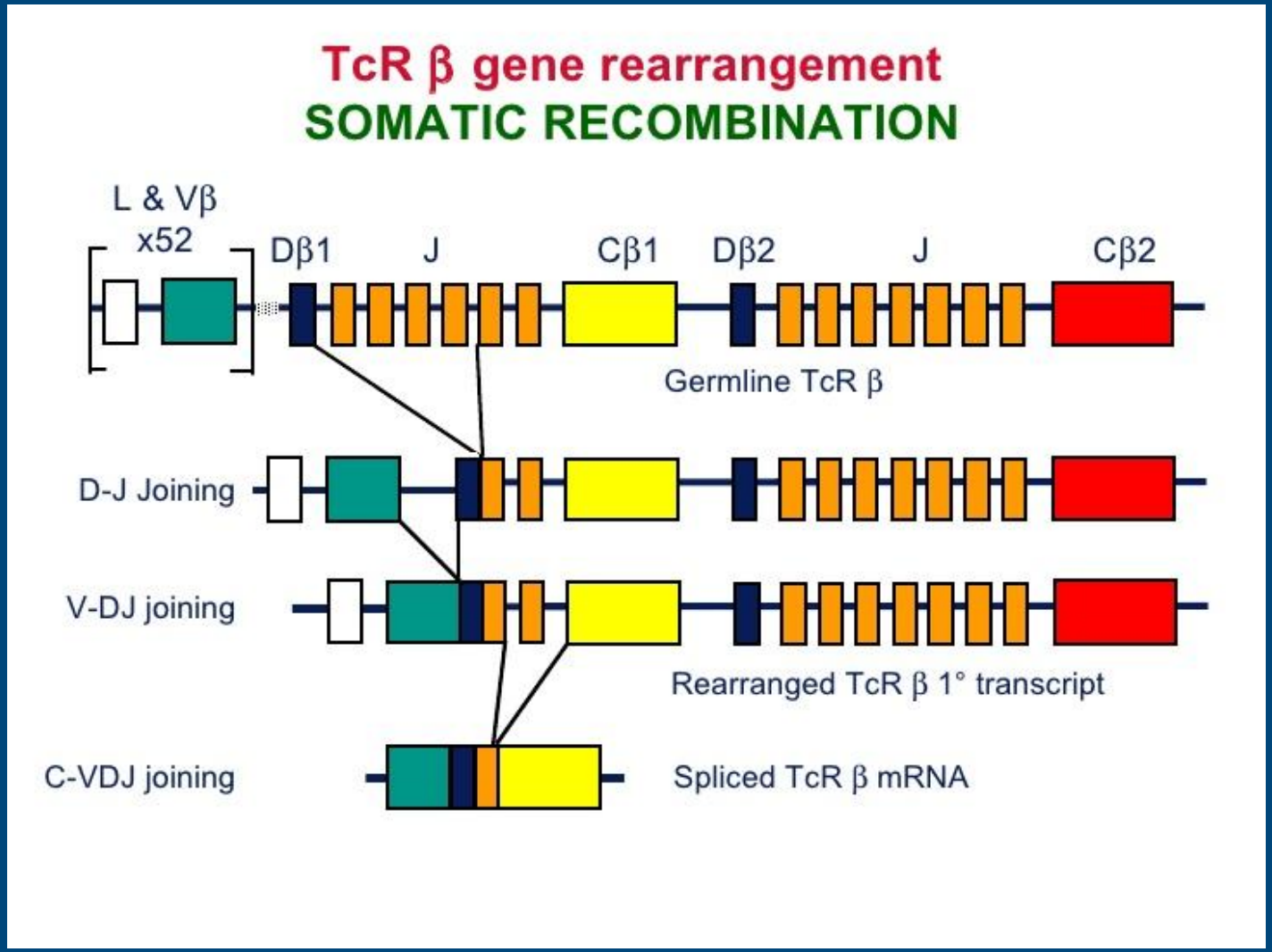
Molecular mimicry impact of the COVID-19 pandemic: Sequence homology between SARS-CoV-2 and autoimmune diseases epitopes





- Epitoop is het stukje eiwit (peptide)dat wordt gebonden door antilichaam

T- (en B-) cell receptor gene-rearrangement



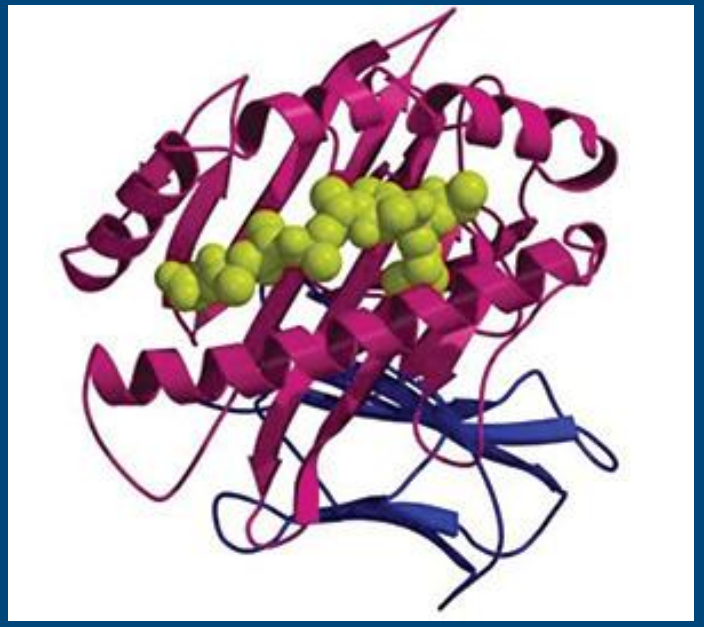


- Uniek voor afweer
- Verder alleen bij Meiose

Haplotype and disease



- MHC in humans is called HLA
- HLA variation is a crucial determinant of transplant rejection and susceptibility to a large number of infectious and autoimmune diseases.
- Yet identification of causal variants is problematic owing to linkage disequilibrium that extends across multiple HLA and non-HLA genes in the MHC

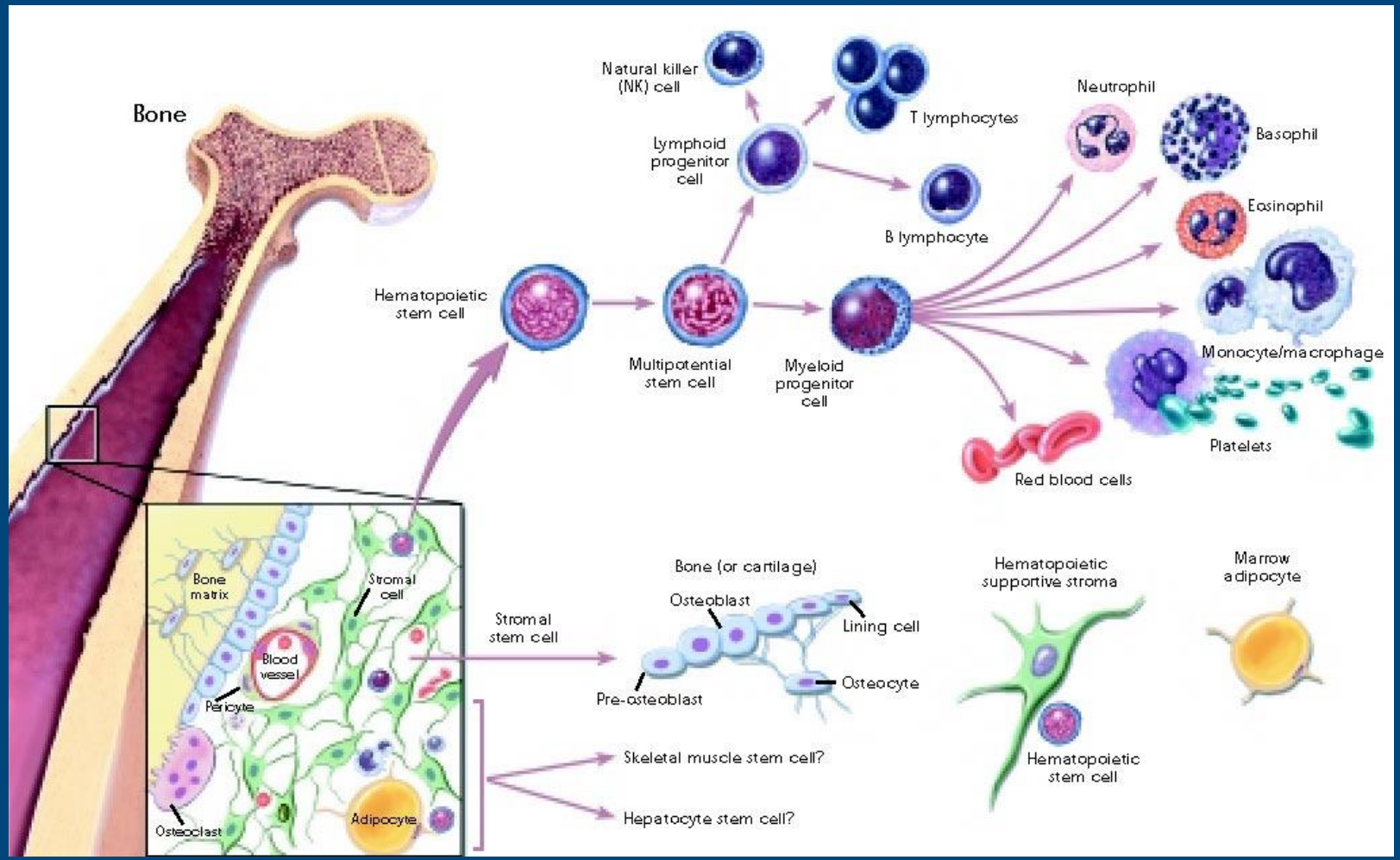


- HLA varianten:
- A/B/C, DP/DQ/DR

=> vele mogelijke peptide per persoon

https://en.wikipedia.org/wiki/Human_leukocyte_antigen
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2670196/

Celbio (stamcellen):
Hematopoietische stamcellen in het Beenmerg
Maken Rode (zuurstof) en Witte (afweer) bloedcellen



Een Hematopoietische stamcel transplantatie kan sommige afweer problemen oplossen. Maar kan ook leiden tot nieuwe problemen waarbij de nieuwe afweercellen (Graft) het licham van de ontvanger (Host) aanvallen
=> Graft v Host

https://en.wikipedia.org/wiki/Haematopoiesis

PFAS



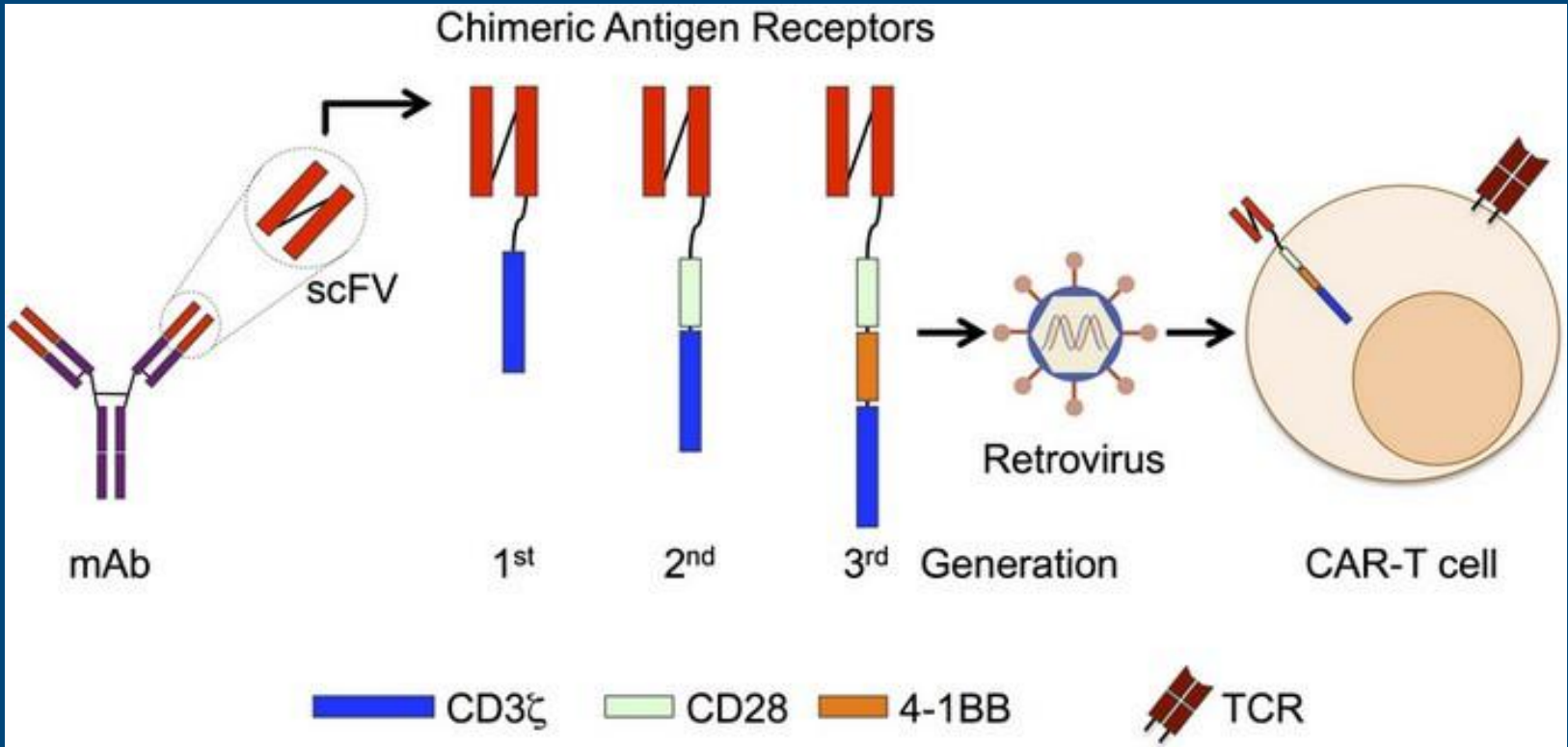
- **De belangrijkste effecten op het afweersysteem**
- **Verminderde werking van vaccinaties:** Wetenschappelijk onderzoek toont aan dat baby's en kinderen met hogere PFAS-concentraties in het bloed minder antistoffen aanmaken na vaccinaties. De vaccins bieden hierdoor een minder effectieve bescherming. [1, 2, 3, 4]
- **Hogere vatbaarheid voor infecties:** Doordat PFAS zich kunnen binden aan immuuncellen en de aanmaak van specifieke afweercellen (zoals B-cellen en T-cellen) verstoren, werkt de algehele afweer minder goed. Dit kan ervoor zorgen dat je sneller of vaker ziek wordt door virussen of bacteriën. [1, 2, 3, 4]
- **Immuuncellen uit balans:** Blootstelling aan PFAS kan leiden tot verschuivingen in de verhoudingen van witte bloedcellen, wat kan resulteren in een chronisch actievere ontstekingsrespons, terwijl de cellen die virussen en tumorcellen effectief opruimen juist worden geremd
- Uit recent onderzoek van het RIVM blijkt dat de hoeveelheid PFAS in het bloed van mensen in Nederland langzaam daalt, al zit nog steeds 71% van de volwassenen boven de gezondheidskundige grenswaarde. [1]

Blaar



- Een steriele (gewone wrijvings)blaar is een vochtophoping tussen de opperhuid en lederhuid door wrijving of druk, zonder bacteriële infectie. [1, 2]
- Een steriele ontsteking (ook wel aseptische ontsteking genoemd) is een reactie van het lichaam op beschadiging van weefsel of een irritatie, waarbij geen micro-organismen zoals bacteriën, virussen of schimmels betrokken zijn. [1, 2]

T/NK-cell engineering (ex vivo)



Aanpassing op genetisch niveau!
NK cellen ipv T-cellen => donor (transplantaat) want geen GVH

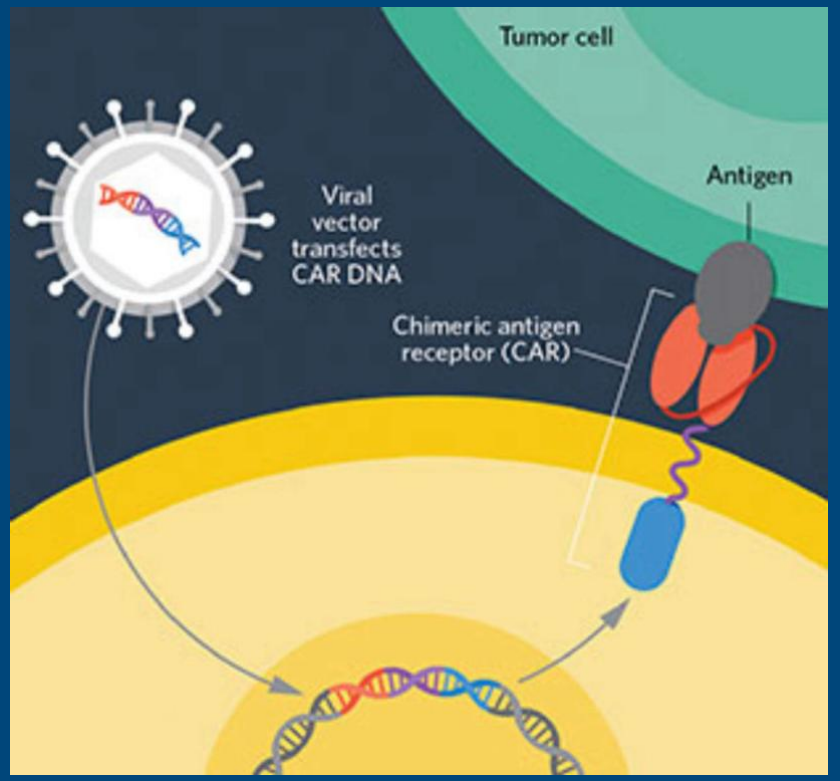
T cell engineering, chimeric antigen receptors (CARs)
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28668320

CAR T-Cell

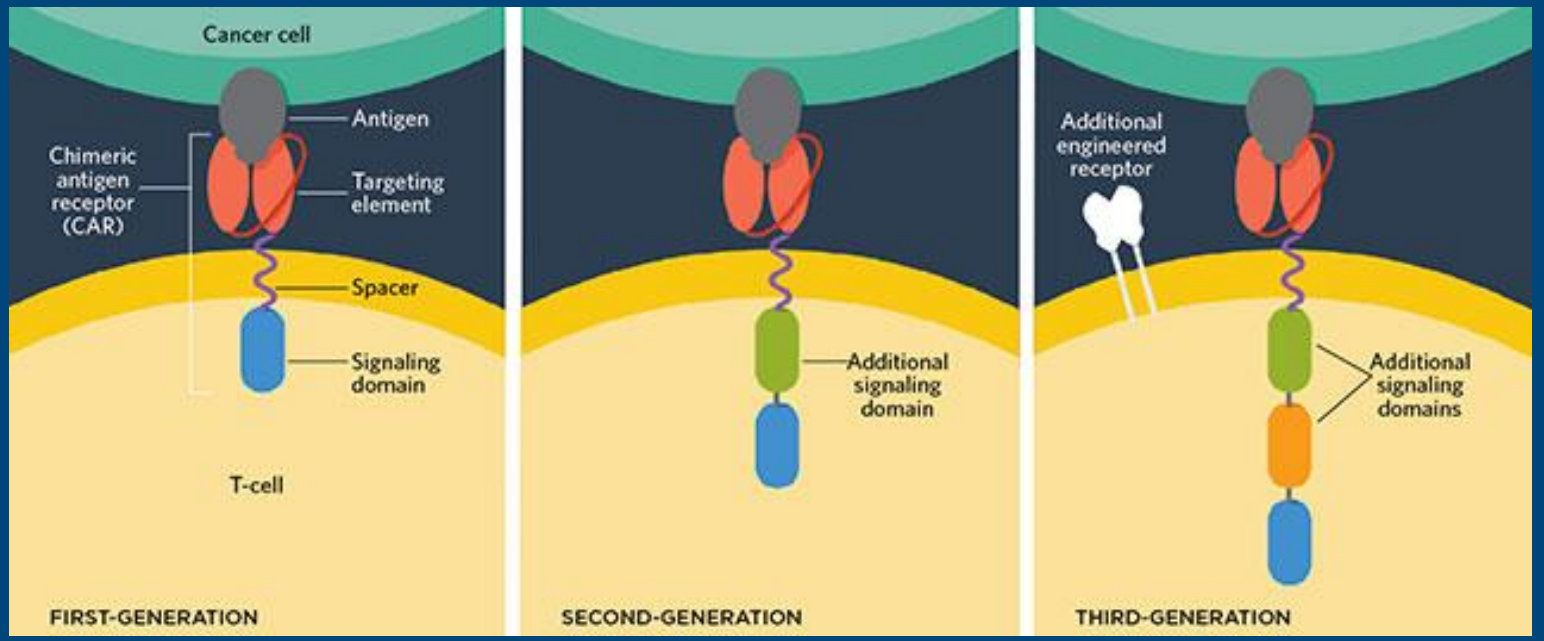
https://www.the-scientist.com/bio-business/the-car-t-cell-race-35701

T cell engineering, chimeric antigen receptors (CARs)

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28668320



Levend medicijn!



Geneesmiddel:



- Insuline (stimulerend)
- Aspirine (remmend)
- Ijzer (aanvullend)

- Alles met biochemische invloed kan geneesmiddel zijn (of gif).
- No magic bullet (bijwerkingen)
- Ook voeding en levensstijl hebben invloed

- https://www.youtube.com/watch?v=fOTMJnX9O5Q
- https://www.youtube.com/watch?v=CtnKuLWFpQ4
- https://www.youtube.com/watch?v=MHC91r-Zs6A

Celbio:
Medicalisering van sociaal probleem





- Insuline resistentie (diabetes)
- Verstoorde afweer (Corona)

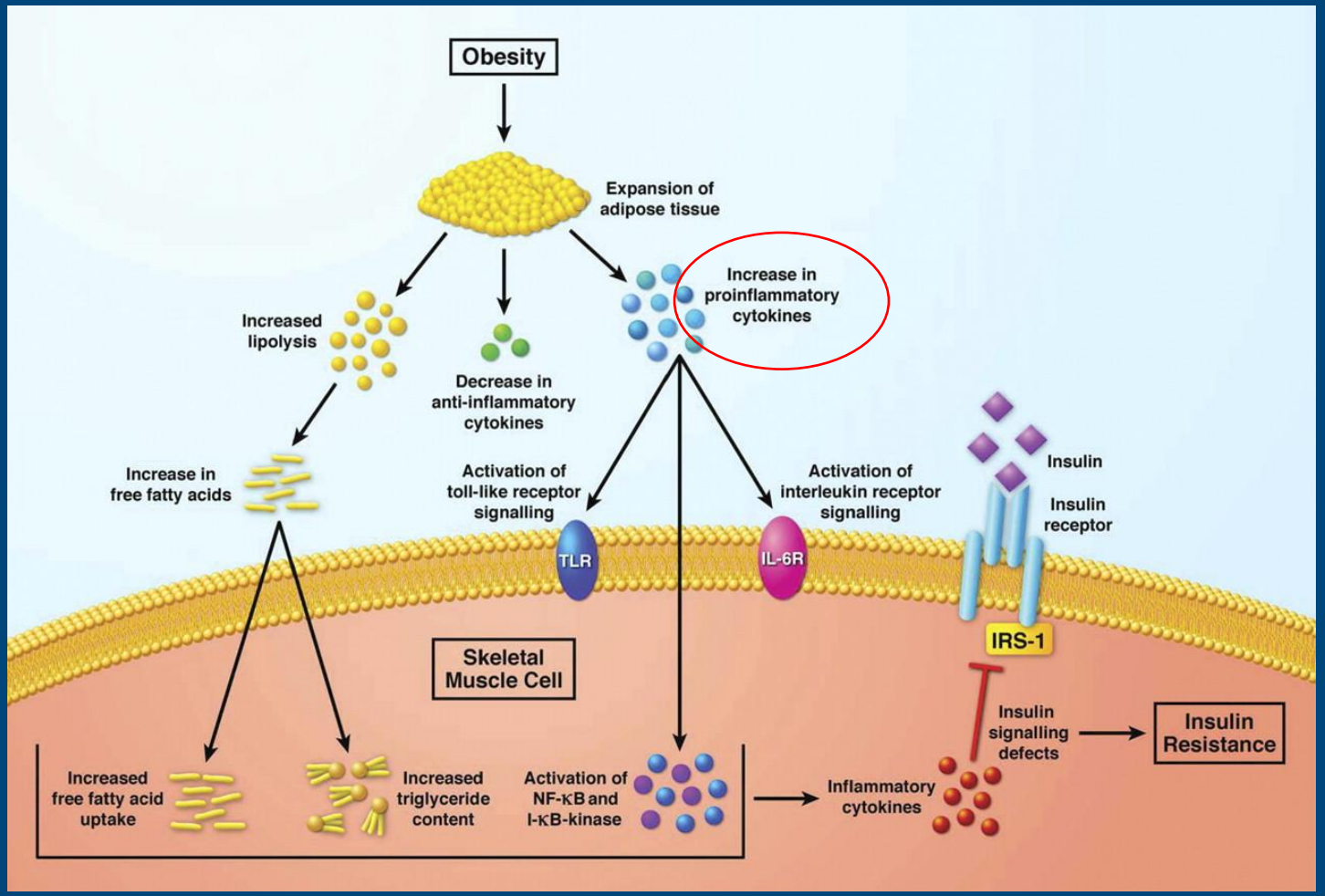
⇒Gevolg van levensstijl

⇒In hoeverre is dit een keuze?

NB Afweer speelt een rol bij metabole afwijkingen

https://www.youtube.com/watch?v=KYoV3RxwFD8

Afweer is een homeostatisch mechanisme
=> College 4

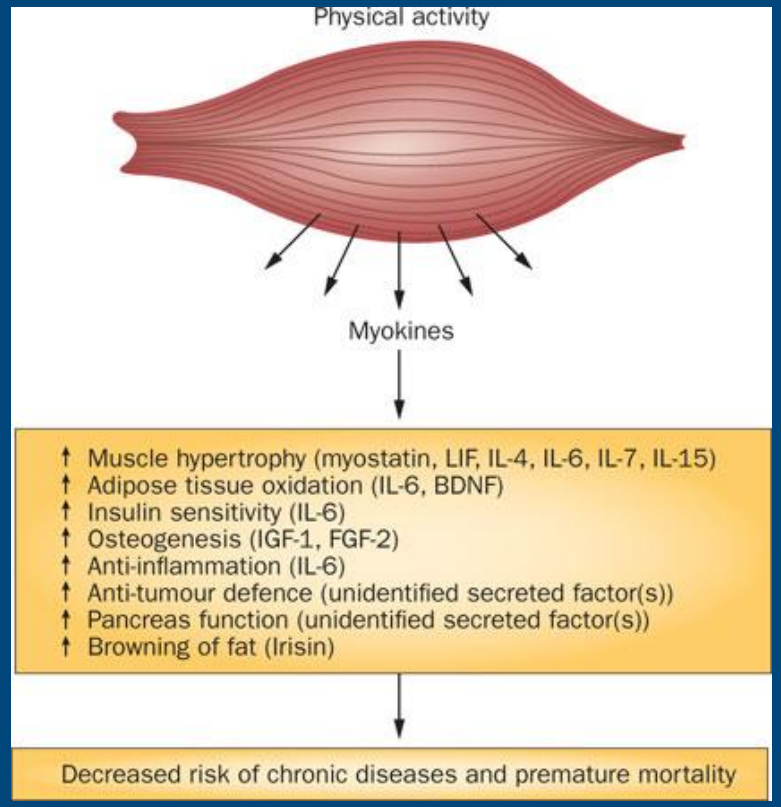


Teveel eten, te weinig beweging
=> langdurige vetophoping
=> stress
=> afweer (pro-inflammatoir)
=> Insuline resistentie
=> verstoorde afweer tegen virussen (IL-6)

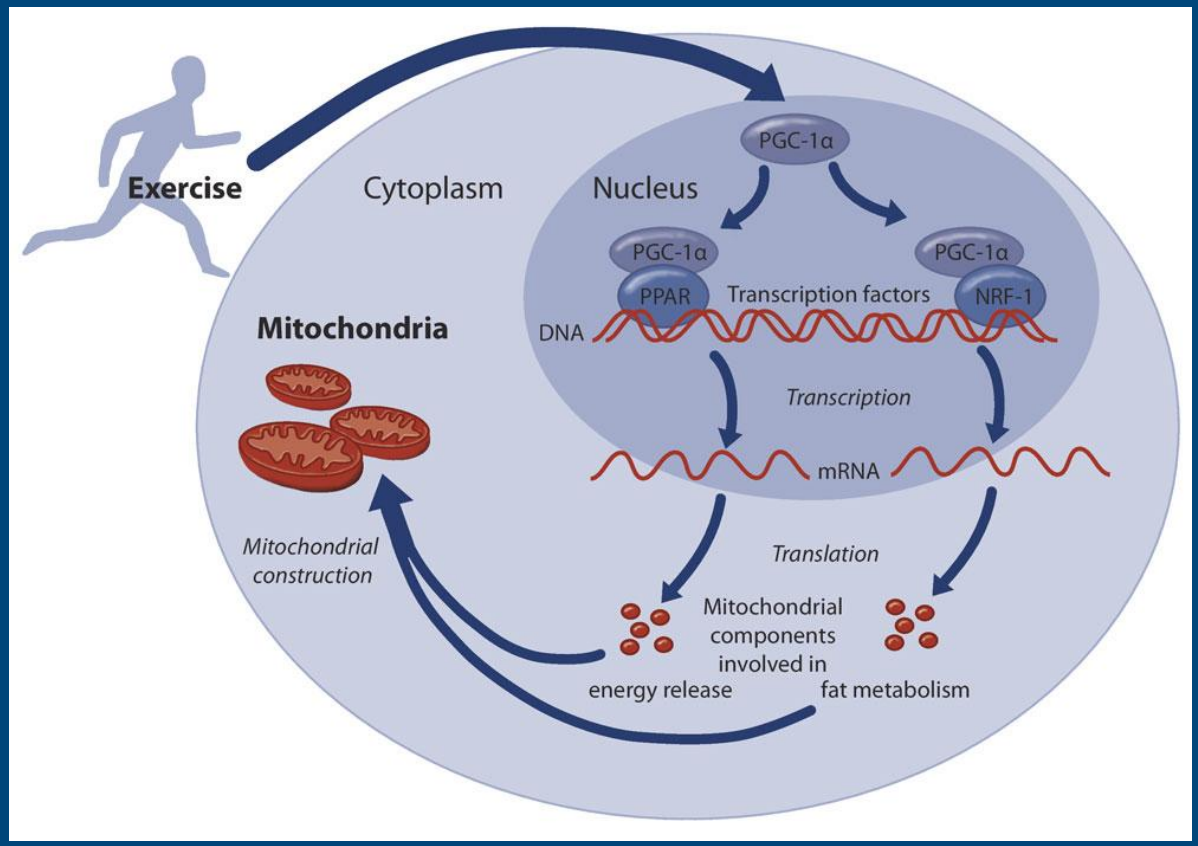
Afweer bestrijdt afwijkingen van de gewenste situatie.
Dit kan een virus zijn, maar ook metabool

https://www.youtube.com/watch?v=KYoV3RxwFD8

Celbio: Activiteit en afweer



- Feedback



http://science.howstuffworks.com/life/cellular-microscopic/fat-cell2.htm

Ozempic



- Semaglutide is a glucagon-like peptide-1 receptor agonist.[11][12][13] By mimicking the action of the incretin glucagon-like peptide-1 (GLP-1), it increases the production of insulin, the hormone that lowers the blood sugar level.[29] It also appears to enhance growth of pancreatic beta cells, which are responsible for insulin production and release.[21][30] Additionally, it inhibits the production of glucagon, the hormone that increases glycogenolysis (release of stored carbohydrate from the liver) and gluconeogenesis (synthesis of new glucose). It reduces food intake by lowering appetite and slowing down digestion in the stomach,[20] helping reduce body fat.[31] It reduces hunger, food craving, and body fat.[32][33]
- https://en.wikipedia.org/wiki/Semaglutide



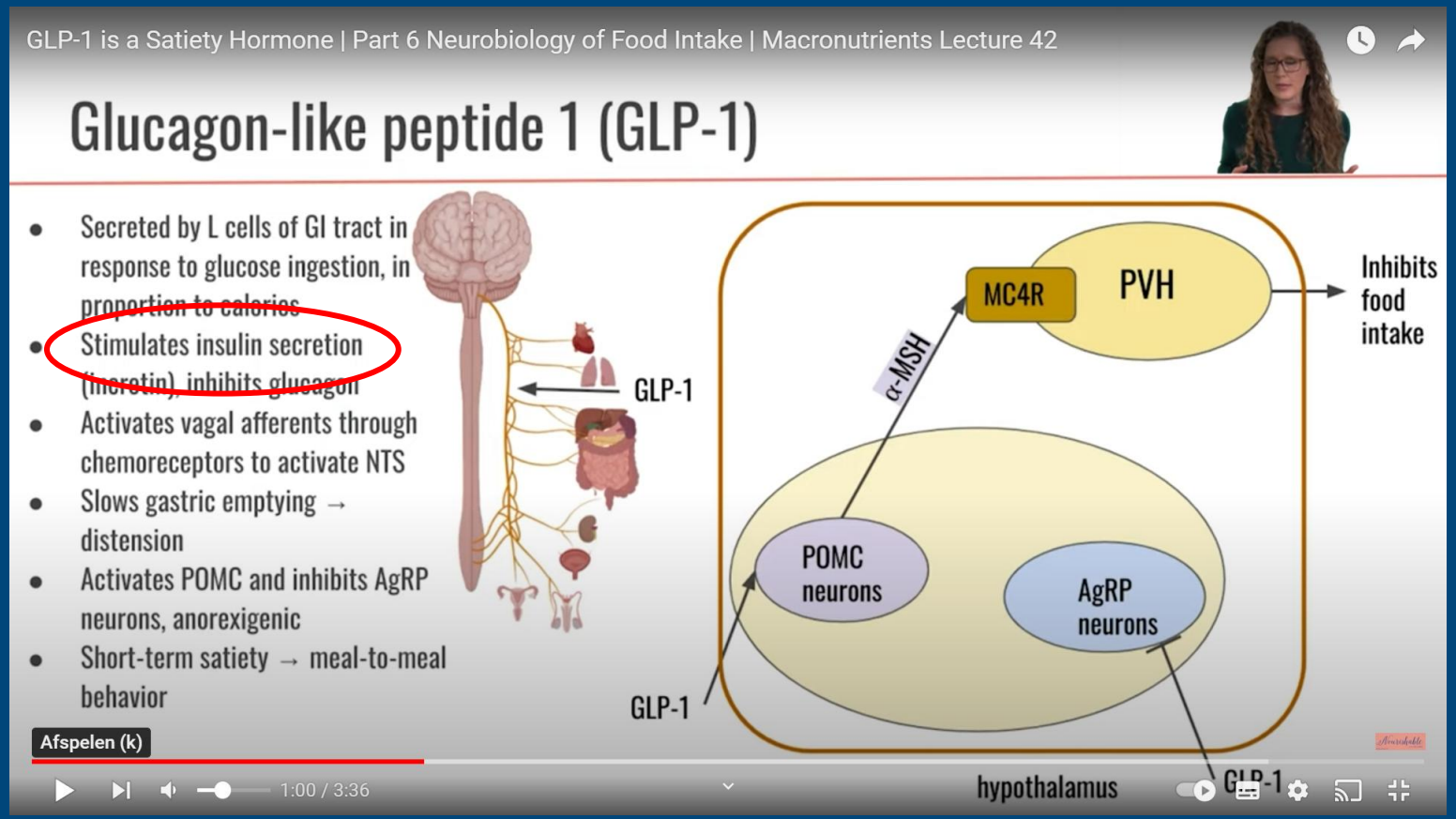
Possible side effects include nausea, diarrhea, vomiting, constipation, abdominal pain, headache, fatigue, indigestion/heartburn, dizziness, abdominal distension, belching, hypoglycemia (low blood glucose) in patients with type 2 diabetes, flatulence, gastroenteritis, and gastroesophageal reflux disease (GERD).It can also cause pancreatitis, gastroparesis, and bowel obstruction

=> alles liever dan minder eten!

GLP-1







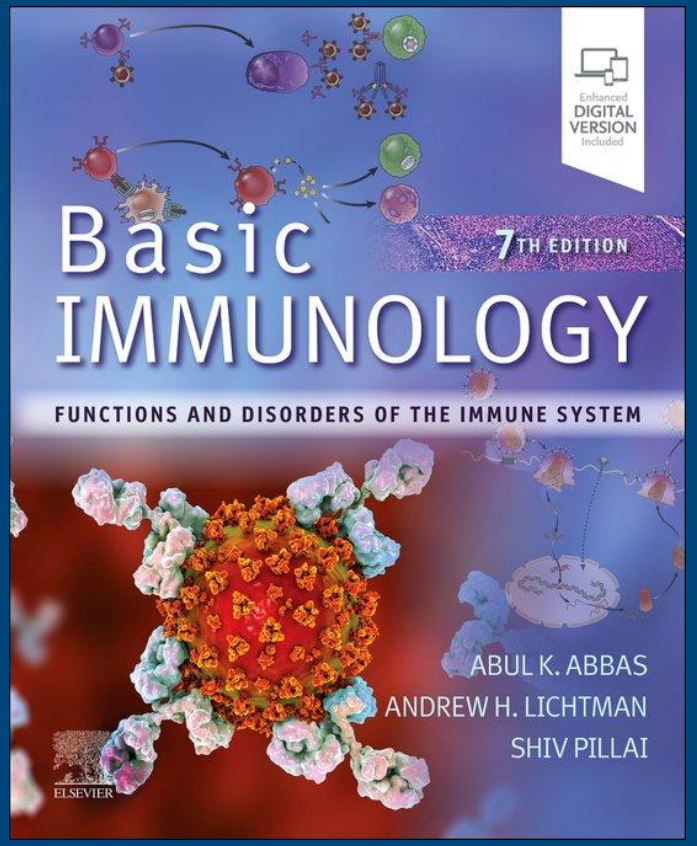
https://youtu.be/ll4qDb08cLE
Bedoeld tegen diabetes

⇒ Maar ook gewicht!
⇒ Helpt tegen algemene verslaving (Obesity on the brain!)
⇒ Ook andere gezondheidseffecten

=> GLP-1 agonisten in basispakket!

https://youtu.be/QnmMSMF7wO4

Afweer 2



Boek: Abbas, Basic Immunology.
Aanrader, maar niet noodzakelijk



1. **Onderdelen van het afweersysteem**
   Cellen, signaalstoffen
2. **Hoe leert het afweersysteem**
   Tolerantie, memory
3. **Huidige kennis**
   (RNA-)vaccins, antilichamen
4. **Intracellulaire afweer**
   RNA detectie, PCR (mol.biol.)
5. **Afweer en veroudering**
   Symbiose, ethiek

(NB college 3 op 27-10!)

https://www.youtube.com/watch?v=zQGOcOUBi6s

Reageren op lichaamsvreemd en gevaar
Voor de rest moet het tolerant zijn.



- Alleen lichaamsvreemd moet worden aangevallen

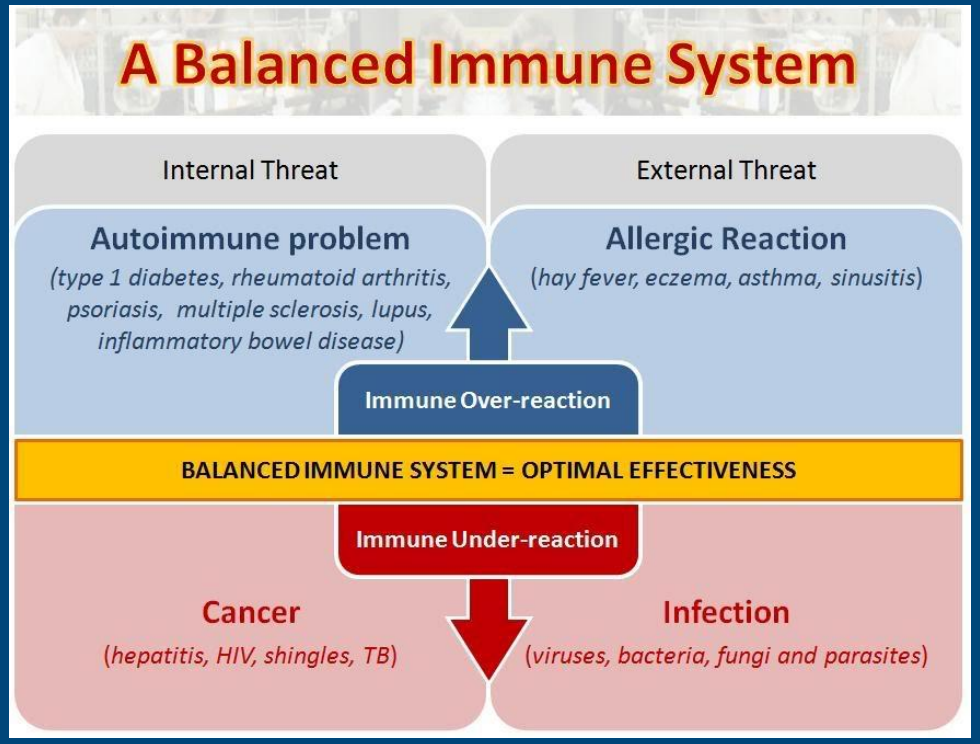
⇒ Centrale Tolerantie (Opleiding)

⇒ “Self non-self discrimination”

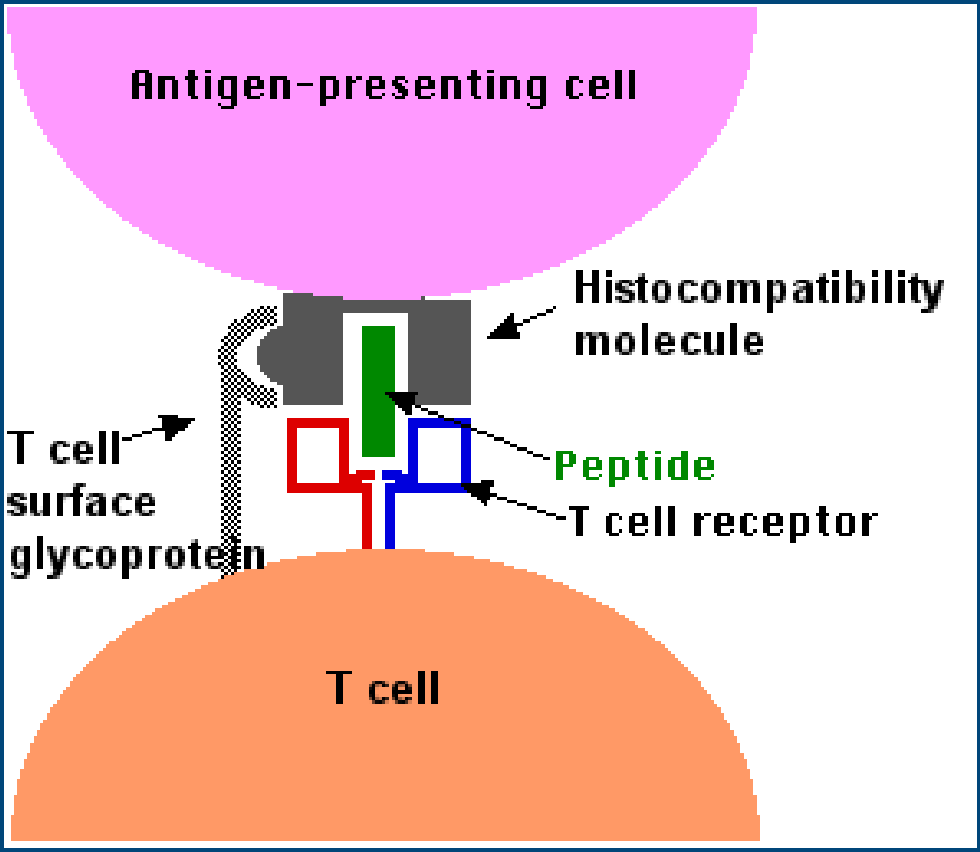
- Maar niet alles wat lichaamsvreemd is (pollen), is gevaarlijk.

=> Perifere Tolerantie (Controle)

=> “Danger hypothesis

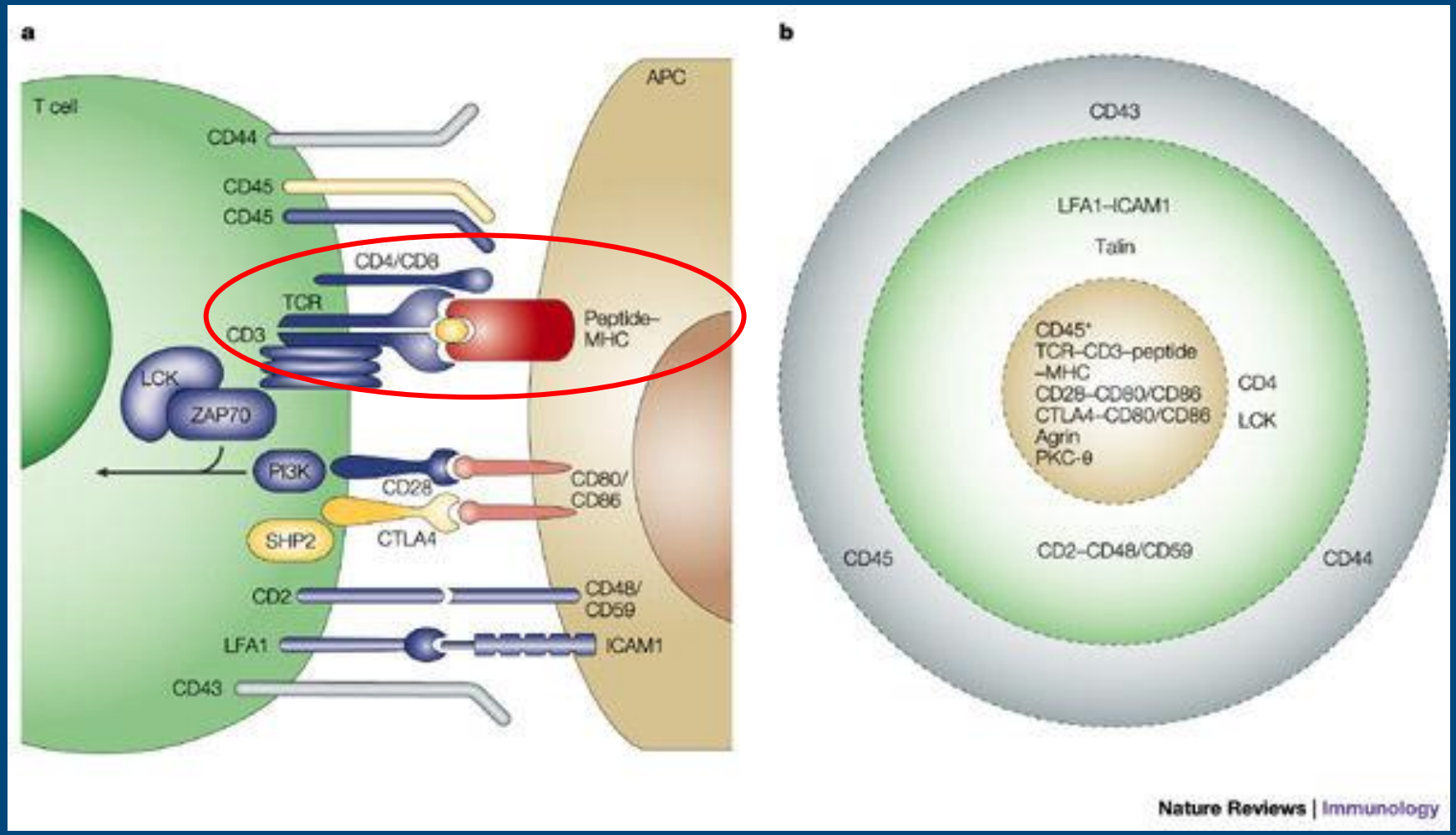


T-cell receptor



- Peptides are only recognised in the context of MHC (MHC-restriction) => control
- One receptor only binds to one peptide/MHC (lock and key)
- Peptide/TCR is random (gene-rearrangement)
- Genetic flexibility is induced by transposons
- Immunological synaps

Immunological synapse
Co-stimulation => controle





Alleen selectie / reactie onder de juiste omstan-digheden:
=> Twee-staps verificatie

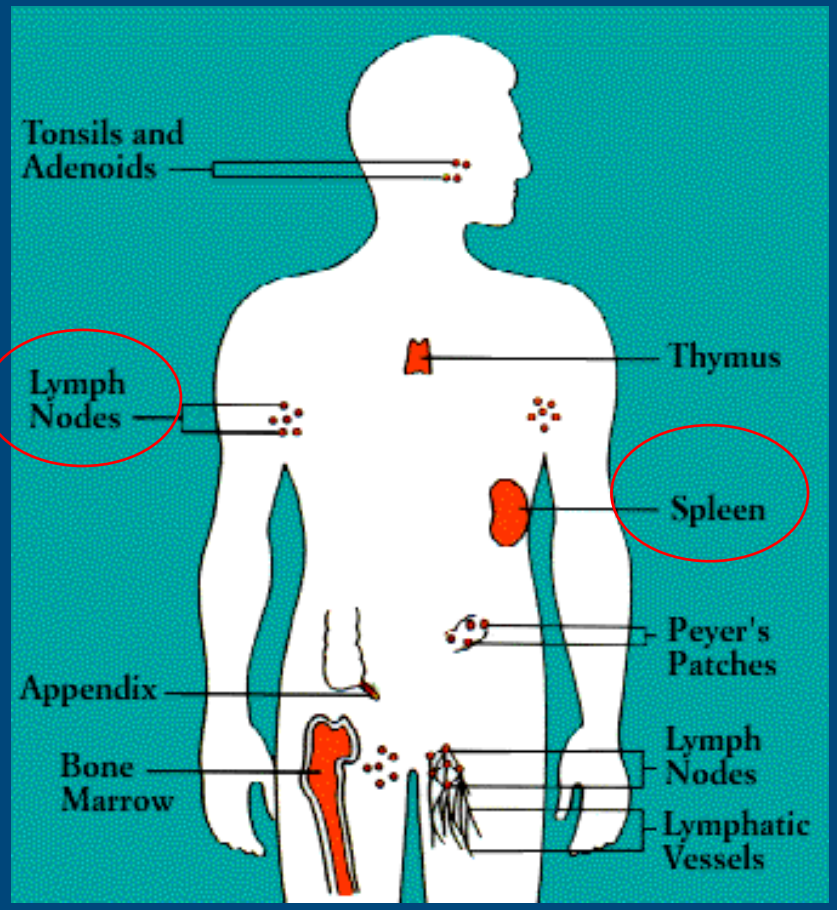
Heel veel aandoeningen bij gebrek/teveel aan co-stimulatie (CTLA-4 en kanker)

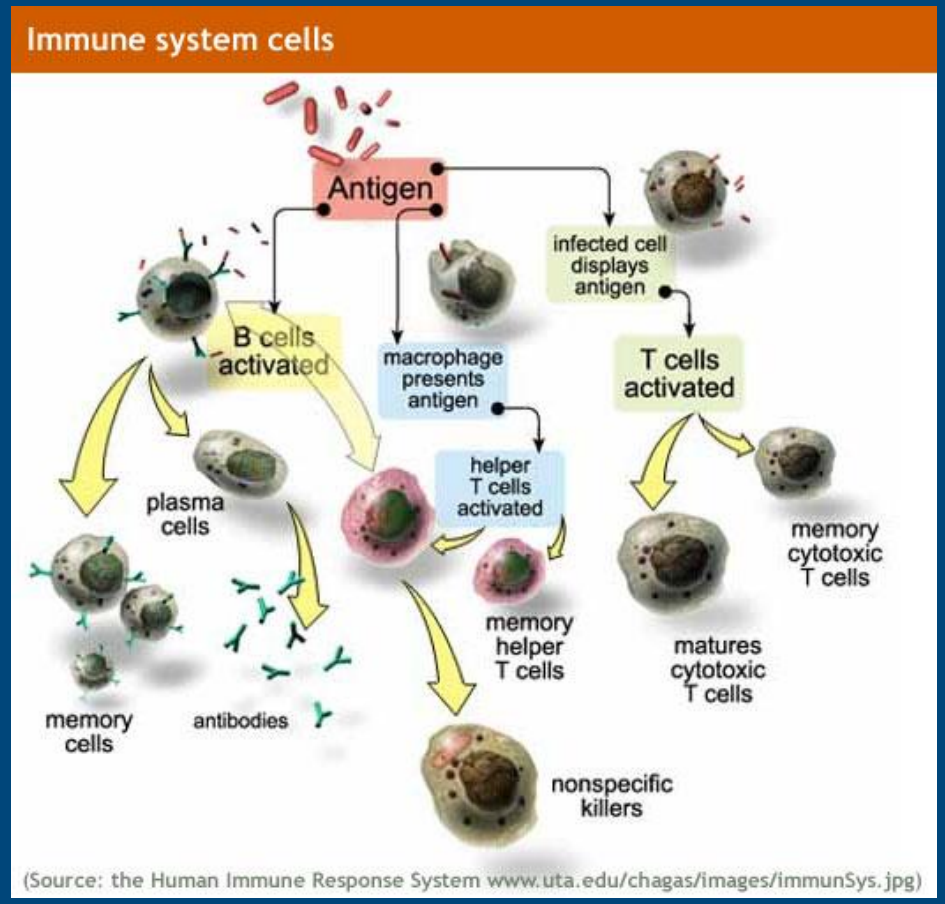
https://www.nature.com/articles/nri1245

https://en.wikipedia.org/wiki/Co-stimulation

https://en.wikipedia.org/wiki/CTLA-4

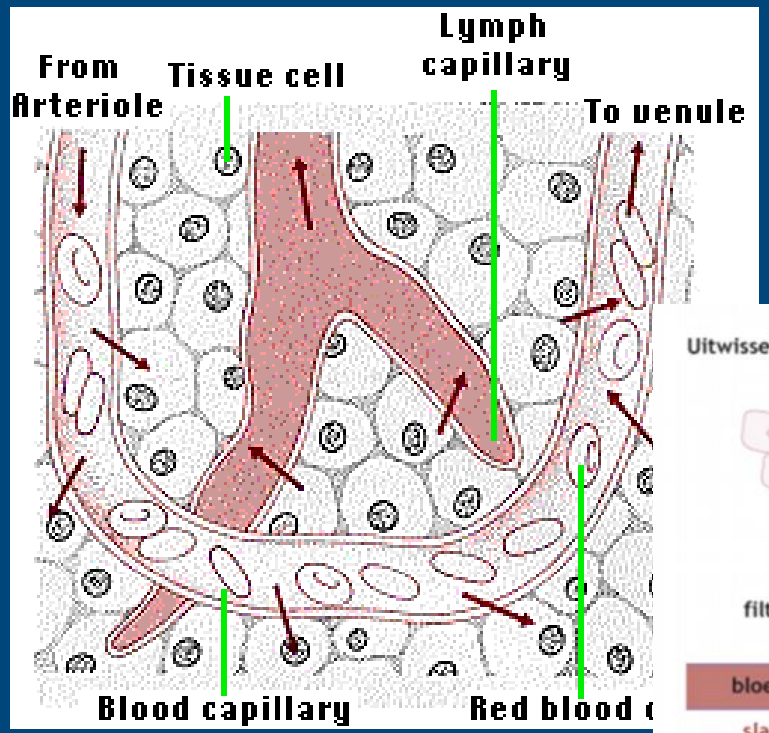
Antigeen presentatie aan B en T, vooral in Milt en Lymfeklieren (perifeer)

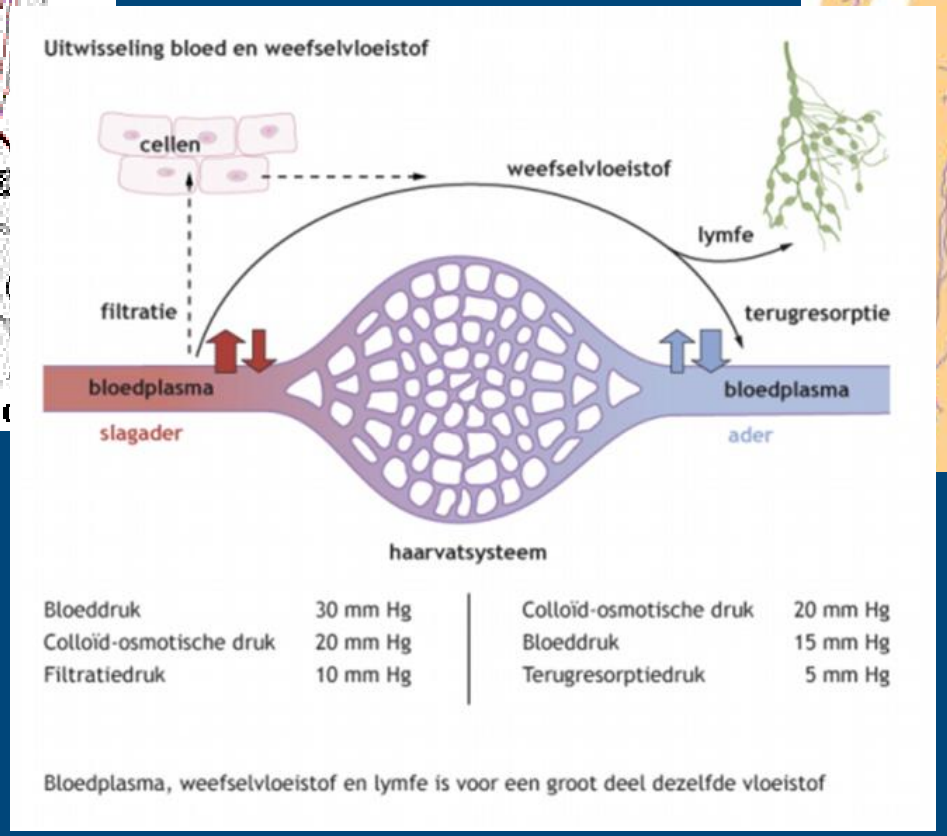


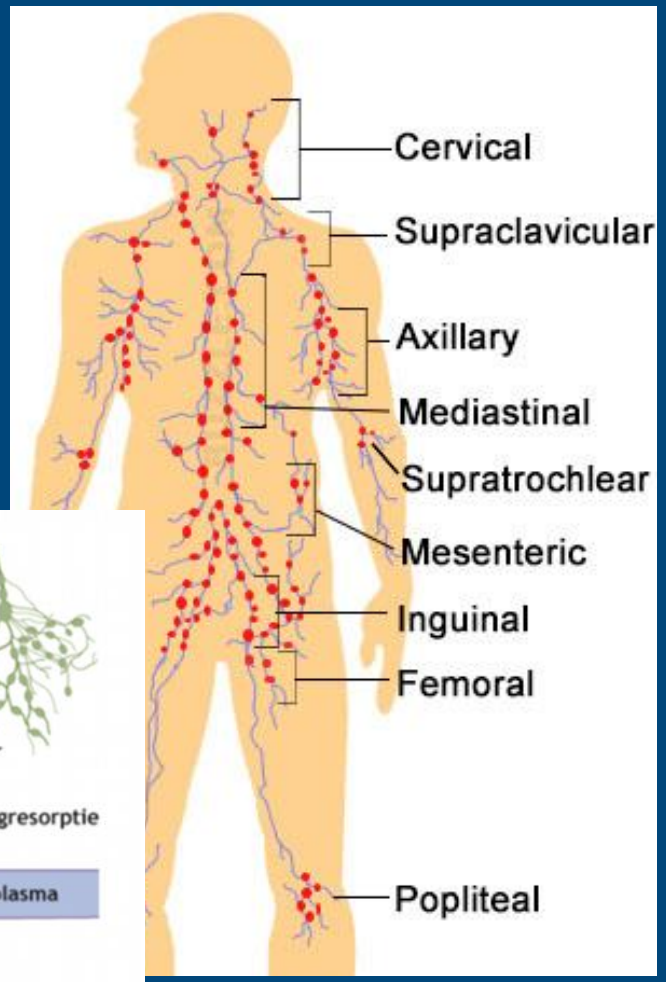


https://www.youtube.com/watch?v=zQGOcOUBi6s

Antigeenpresentatie
Lymfe (klieren)







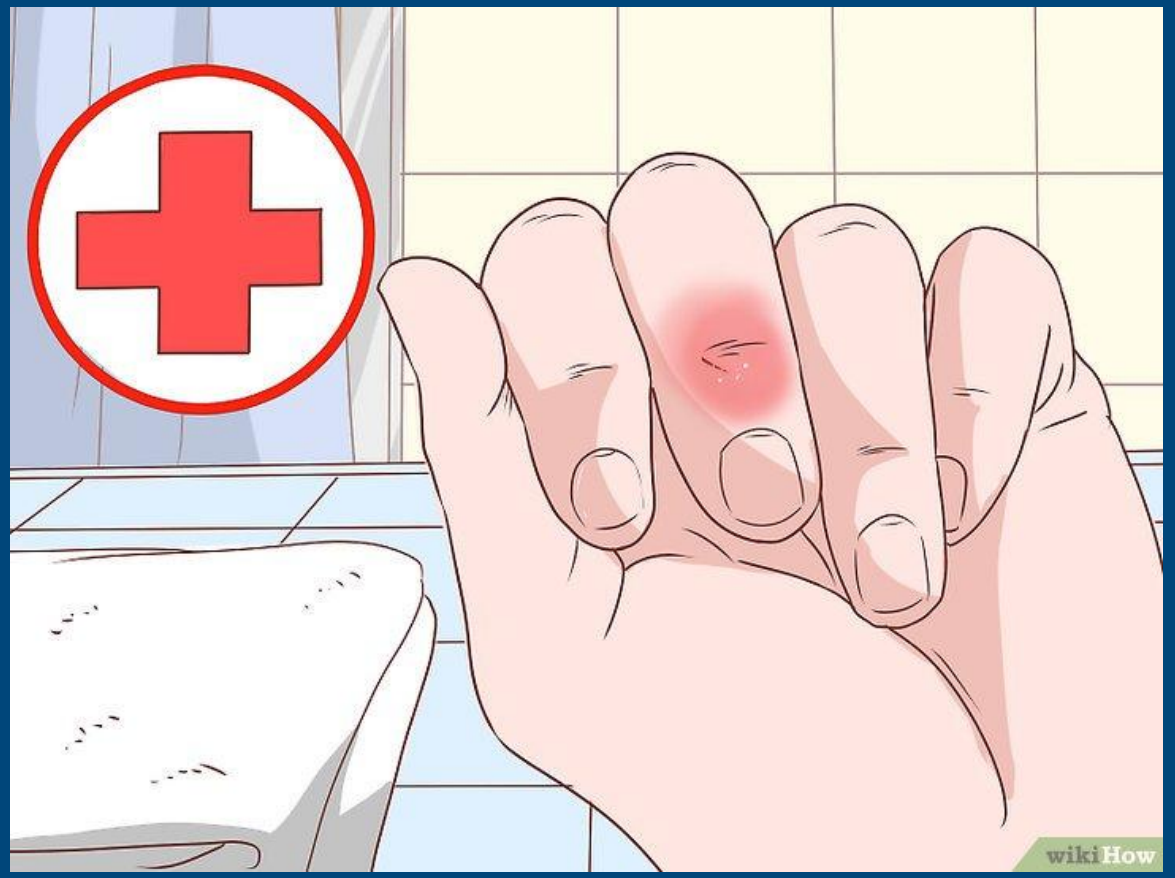


https://youtu.be/I7orwMgTQ5I

Ontsteking

Wat gebeurt er als aspecifieke afweer een ziekmaker niet op kan ruimen?

Start met drainage vanuit (ontstoken) weefsel

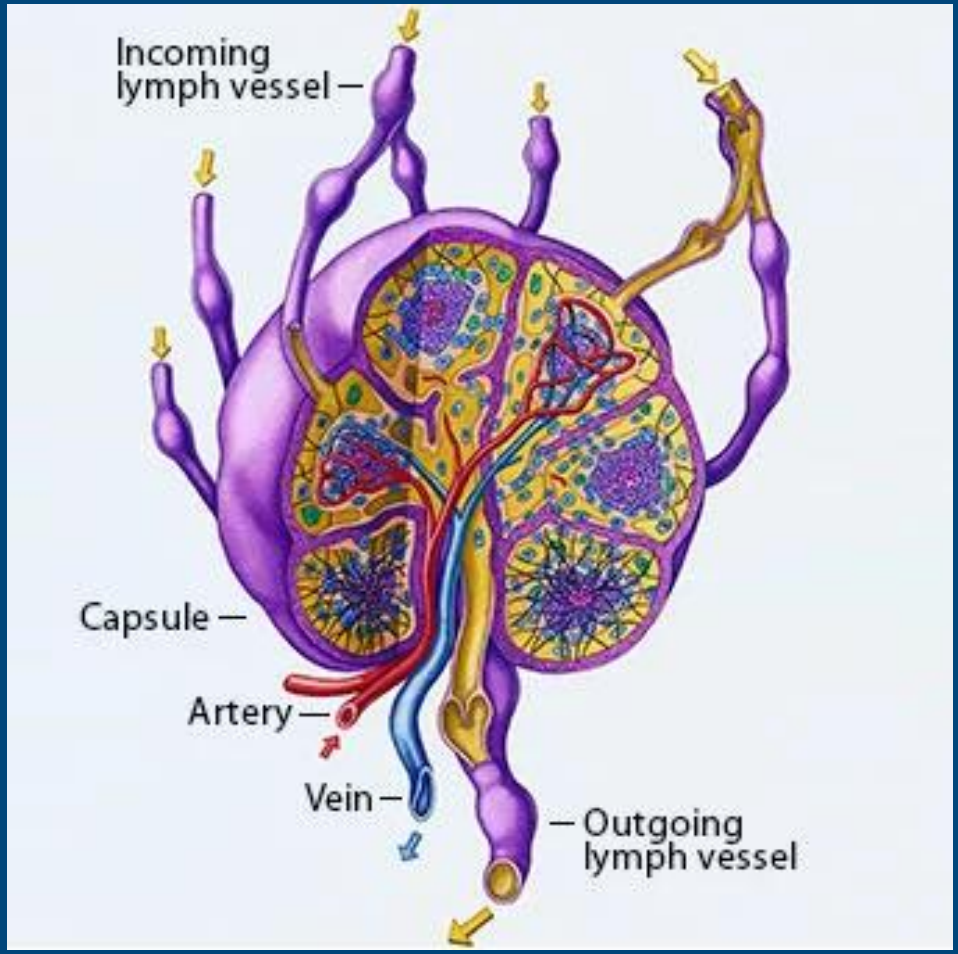




https://nl.wikipedia.org/wiki/Ontsteking_(geneeskunde)
https://youtu.be/9bvMv5dQ7RU

Antigeenpresentatie
Lymfeklier



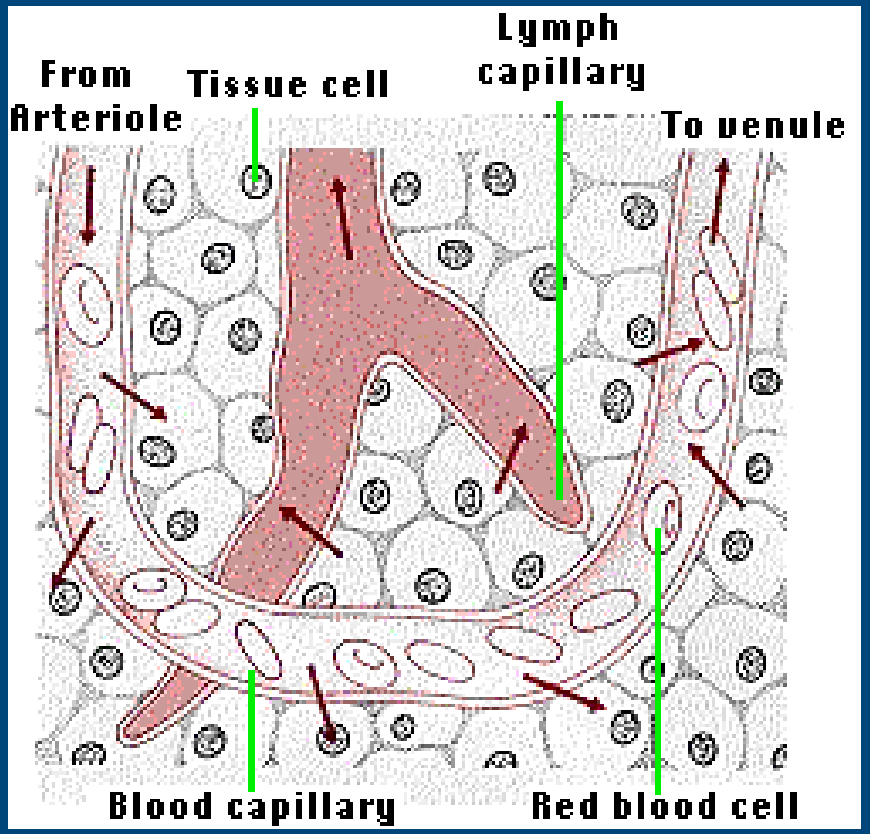


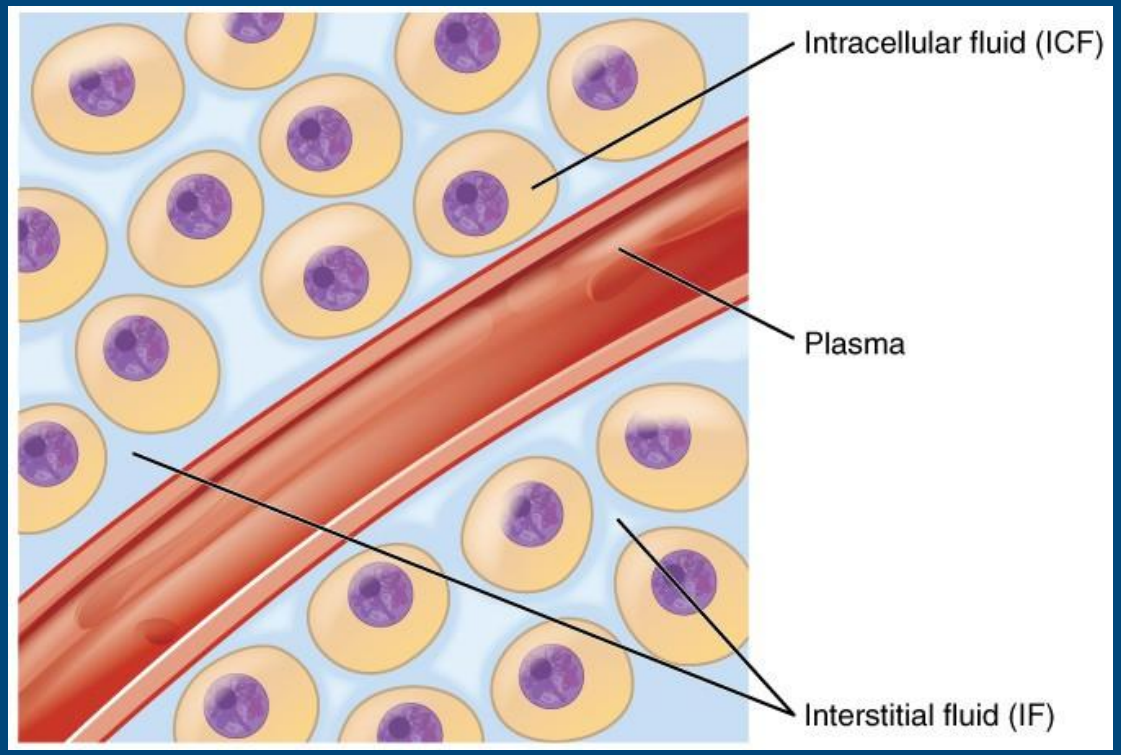
- Overtollig vocht va weefsels wordt afgevoerd via de lymfe
- Ideale plek om toestand van weefsel in de gaten te houden
- Plek waar afweercellen samen komen => efficiente, lokale reactie (zwelling)
- Ook plek waar andere ongerechtigheden naar toe spoelen, zoals kankercellen (uitzaaiing)

- Meerdere cellen van het afweer-systeem bij elkaar, die samen een reactie op kunnen zetten => extra check om te voorkomen dat individuele cellen zomaar gaan reageren.

Verspreiding kanker via interstitium en Lymfe
Kanker cel die los laat uit weefsel => uitzaaiing

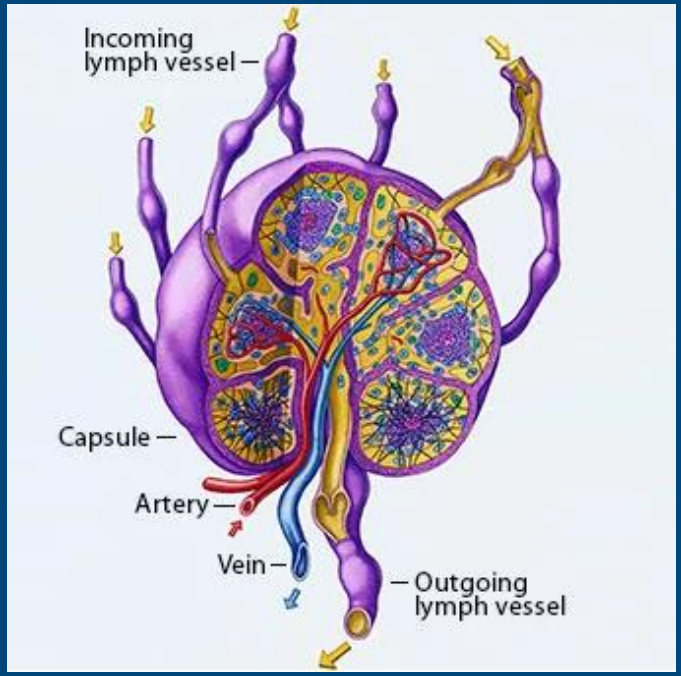






Lymfeklier
Poortwachter/sentinel

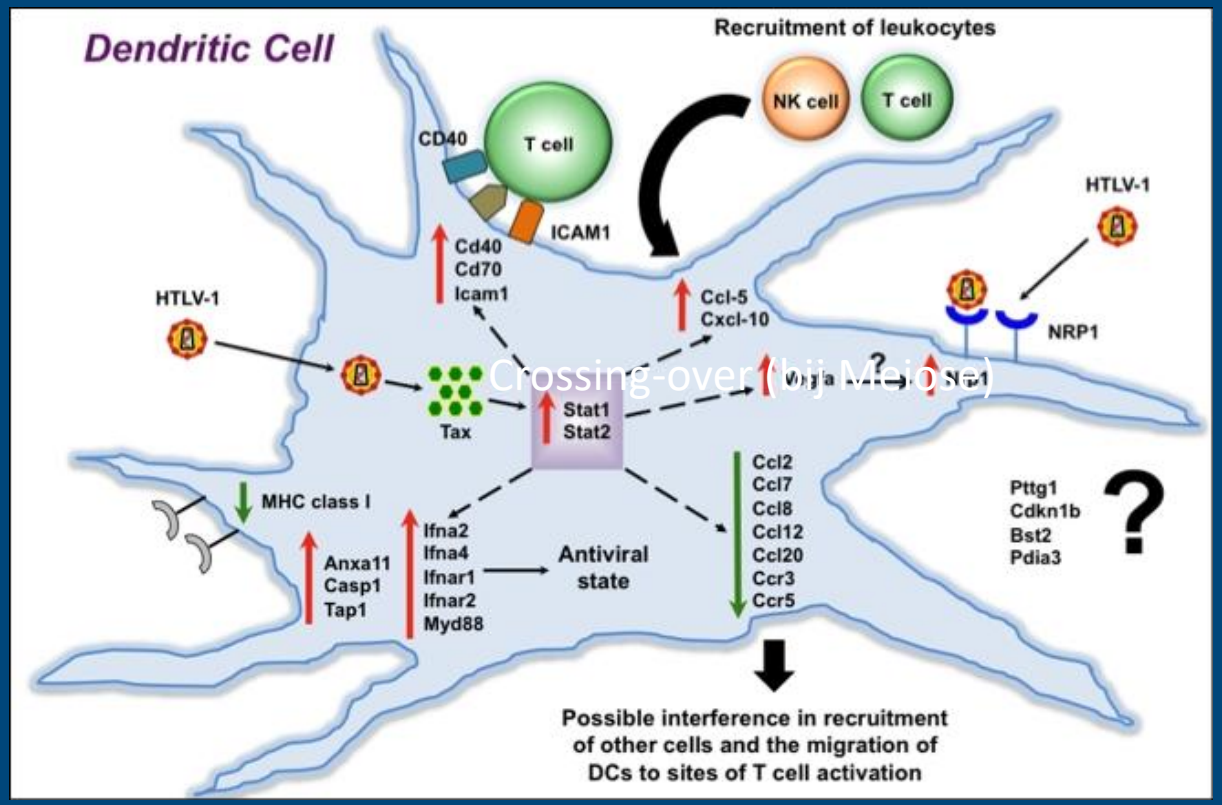




- The **sentinel lymph node** is the hypothetical first lymph node or group of nodes draining a cancer. Thus, sentinel lymph nodes totally void of cancer cells means the cancer has not yet spread.

- https://en.wikipedia.org/wiki/Sentinel_lymph_node

Van a-specifiek naar specifieke afweer:
De dendritische cel (professionele APC)



https://www.youtube.com/watch?v=MI-BLaj5nFk

https://www.youtube.com/watch?v=9DMsGNvVGfI

DC's fagocyteren ziekmakers en breken deze af. Een klein onderdeel van de ziekmaker (antigeen) wordt gepresenteerd aan de specifieke afweer

Sommige DC's zitten in het weefsels en gaan na activatie naar de lymfeklier

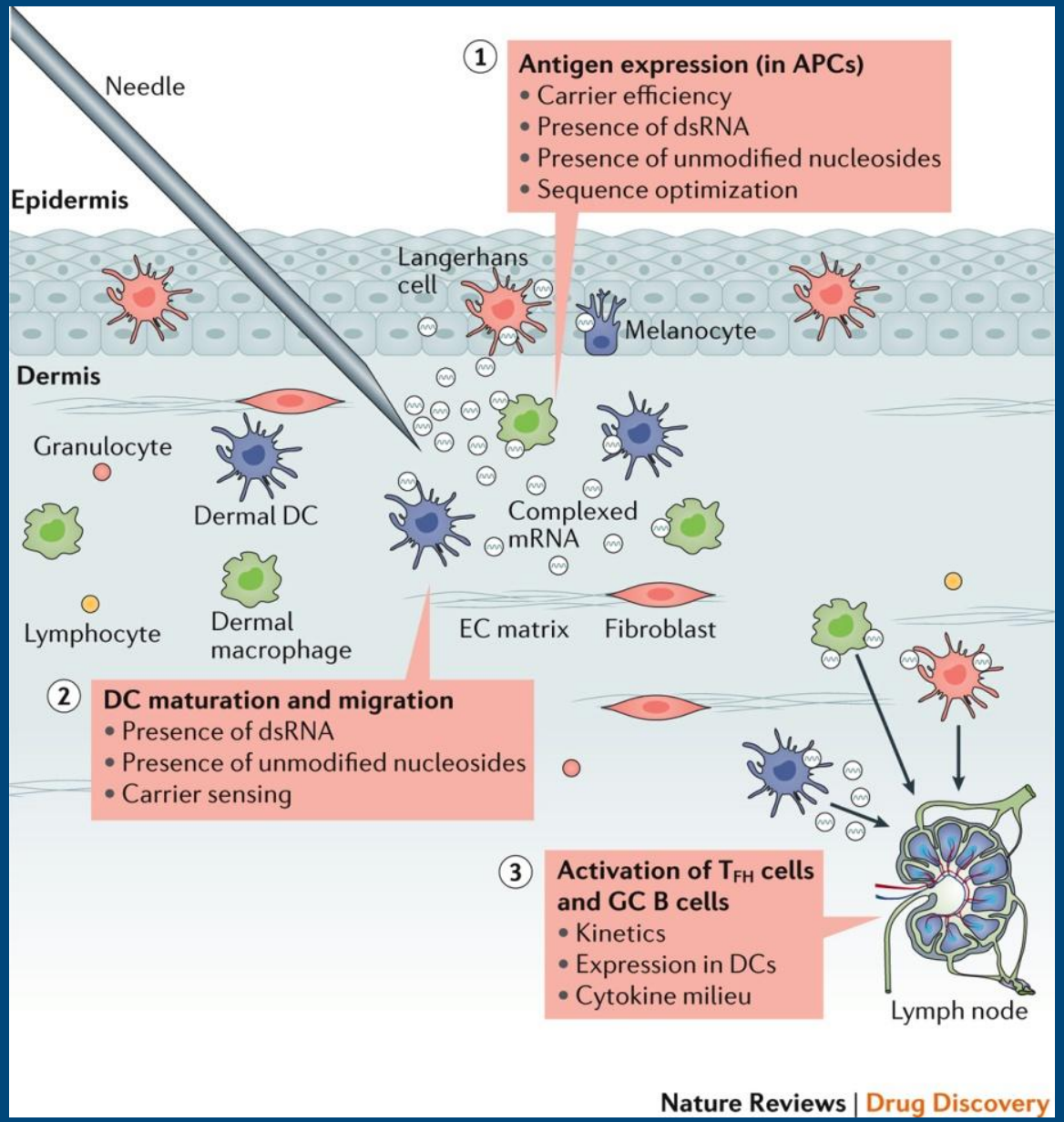
DC in huid = Langerhans cel

DC in LK = Lymphoid DC => RNA vaccin ?

DC in Thymus

=> Centrale tolerantie

The delivery problem, solved



mRNA vaccins
(Moderna, BioNtech)

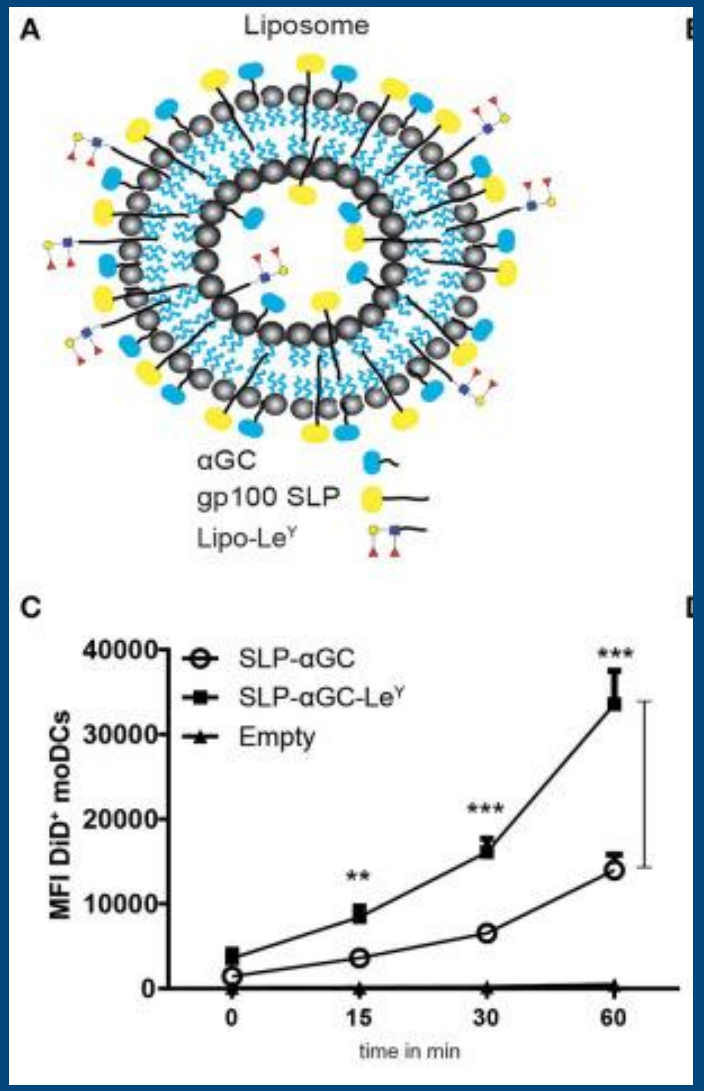
Zijn verpakt in liposomen die specifiek worden opgenomen door DC's, die ze ziet als ziekmaker
=> presentatie in lymfeklier

mRNA zijn zo aangepast (modified nucleosides) dat ze heel efficient worden afgelezen (translatie)
⇒ Expressie van corona eiwit (alleen spike, dus geen volledig virus

Targeting DC's with liposomes => delivery

Dendritic cells (DC) are an attractive target for the initiation of strong immune responses as they possess the capability of capturing antigens and presenting them to specific T-cells for their activation. The skin harbors different types of antigen presenting cells, such as dermal DC (dDC) and Langerhans cells (LC) and is therefore an attractive site for delivery of vaccines. Delivery of vaccines to DC and LC can be addressed by targeting e.g., C-type lectin receptors such as Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin (DC-SIGN) and Langerin. This can be easily done using their natural glycan ligands, including Lewis Y (Le^Y)

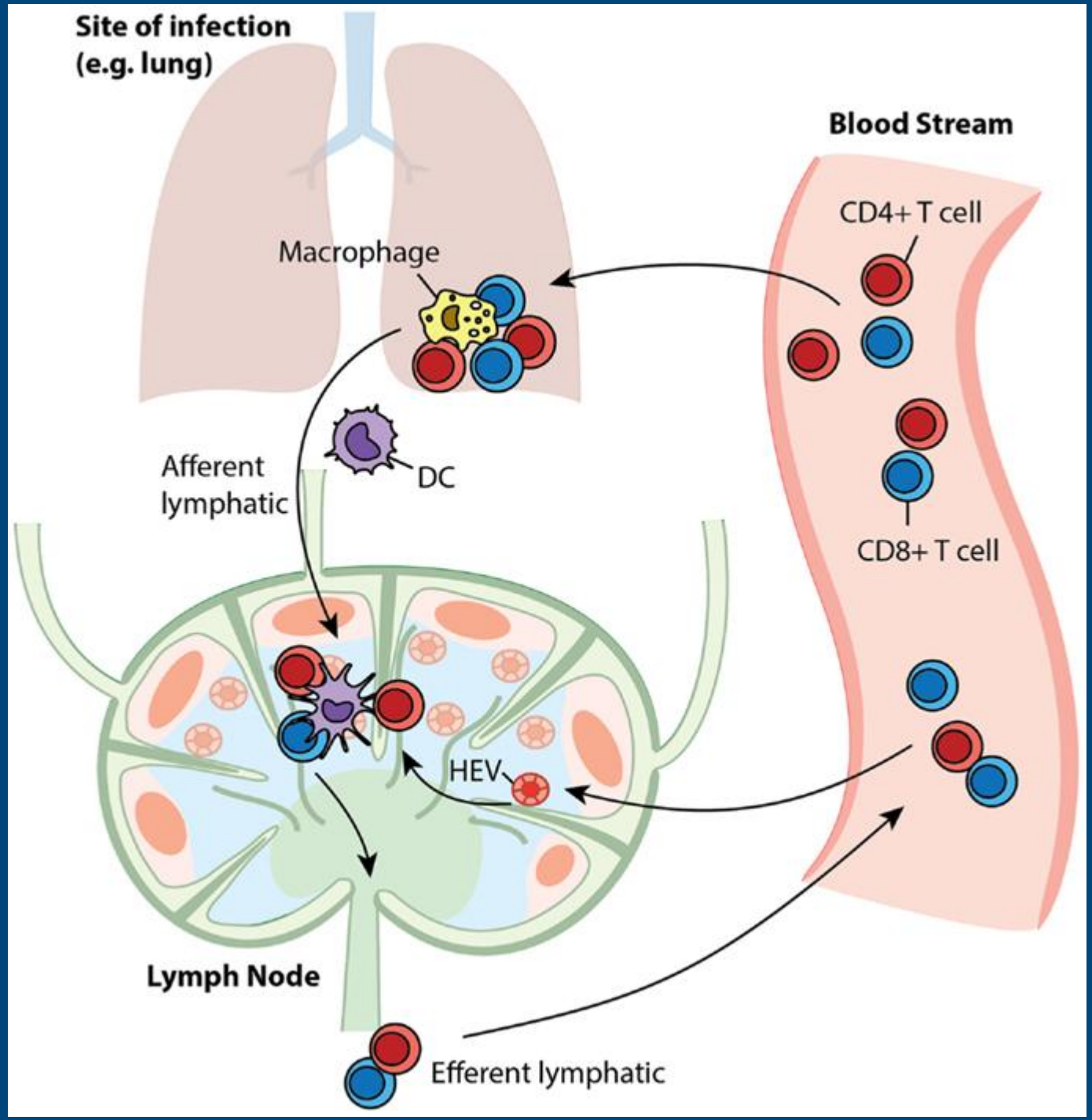
=> MHC-II loading?





https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7267035/

https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.00590/full





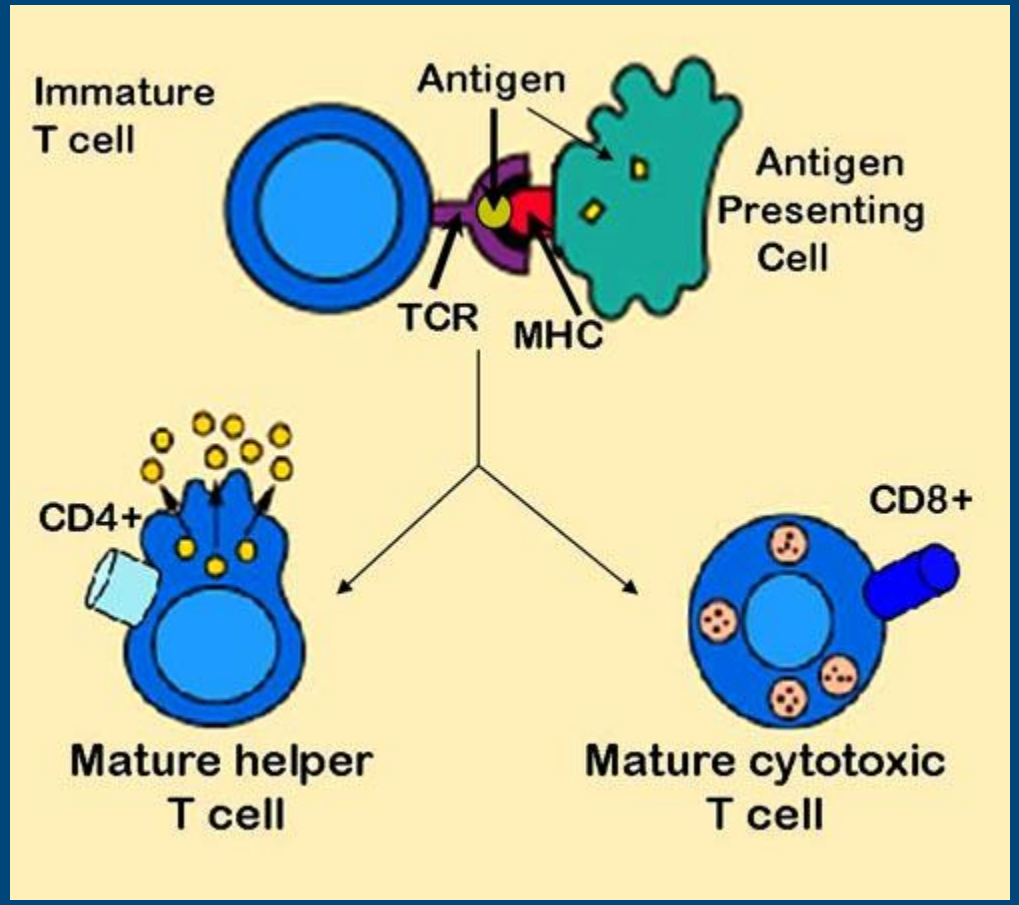
Lymfe klier:
Centrale functie in de specifieke afweer: T/B/APC

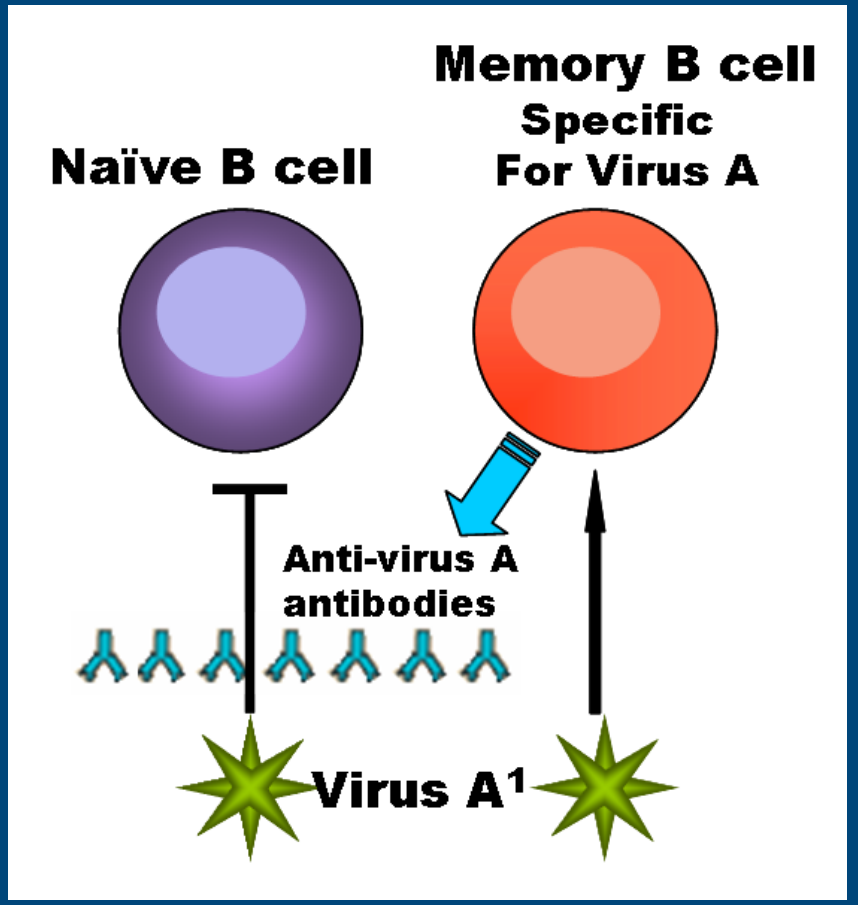
Gezwollen lymfeklier => infectie is voorbij aspecifiek !
=> Dag 4/5

https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2014.00057/full

Specifiek: T en B cellen, CTL, T-helper, antilichamen en memory







Alles nodig voor volledige bescherming / opruiming

Erg ingewikkeld => complexity!

https://www.youtube.com/watch?v=dTb0iEUS1oA
https://en.wikipedia.org/wiki/Clonal_selection

T Cellen
T Lymfocyte

- Worden gemaakt in het beenmerg
- Rijpen in de Thymus en Lymfeklieren

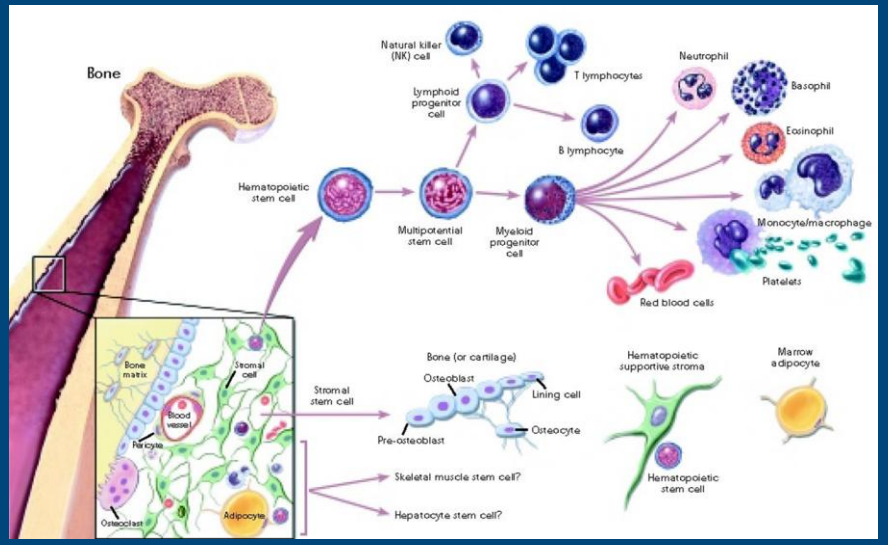
- Hulp functie (T helper)

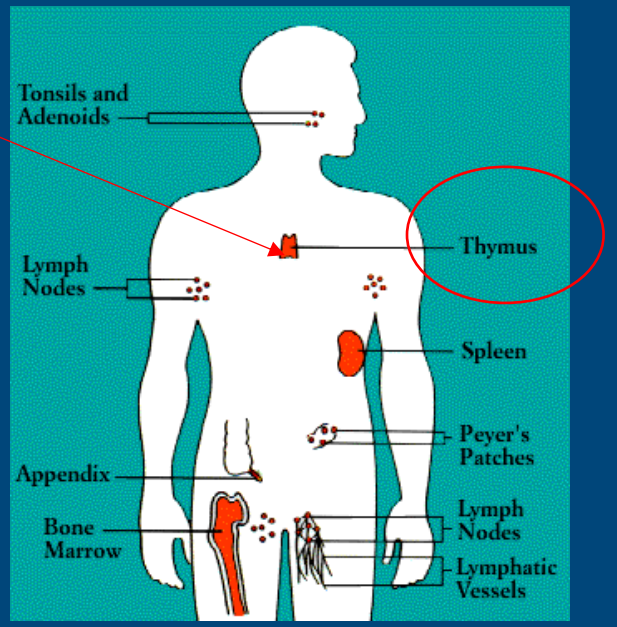
=> Th

- Cel dodende functie (Cytotoxic T Lymphocyte)

=> CTL

=> Cellulaire immuniteit







B Cellen
B Lymfocyte

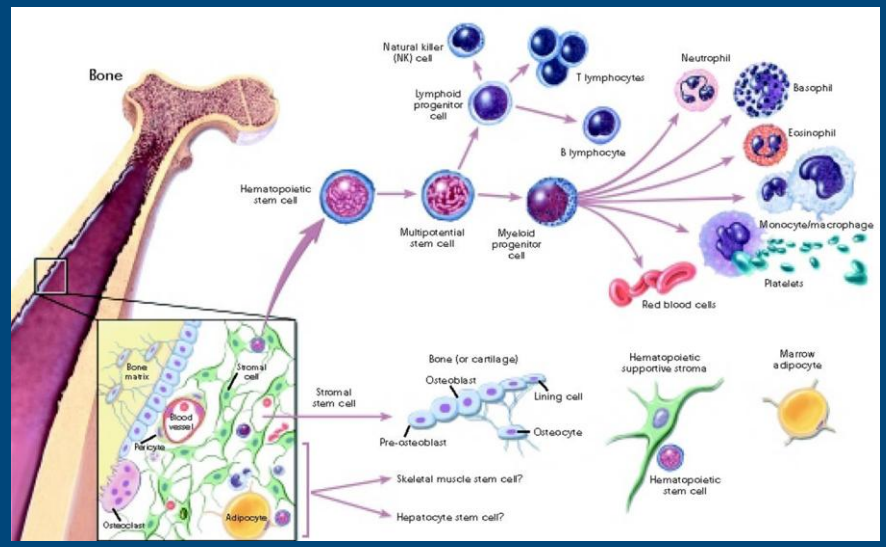
- Worden gemaakt in het beenmerg
- Rijpen in het Beenmerg, Lymfeklieren en Milt

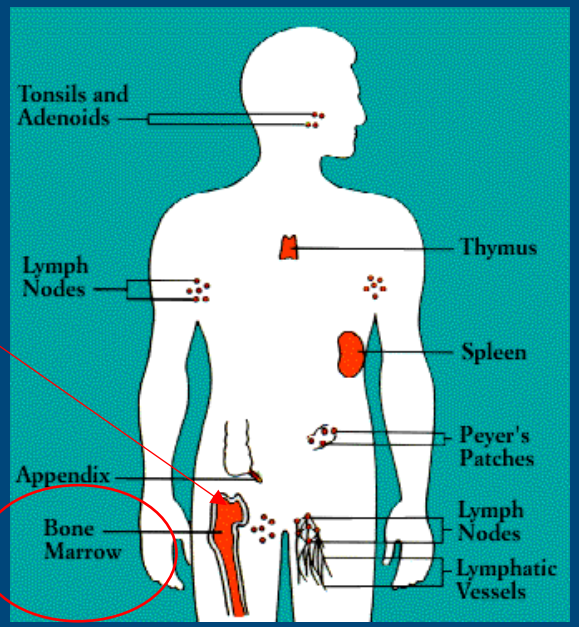
- Produceren antilichamen

⇒Humorale (bloed) immuniteit

NB: B cellen zijn in eerste instantie gevonden in de Bursa bij vogels

NB De milt is eigenlijk een grote lymfeklier gespecialiseerd in het beschermen van het bloed

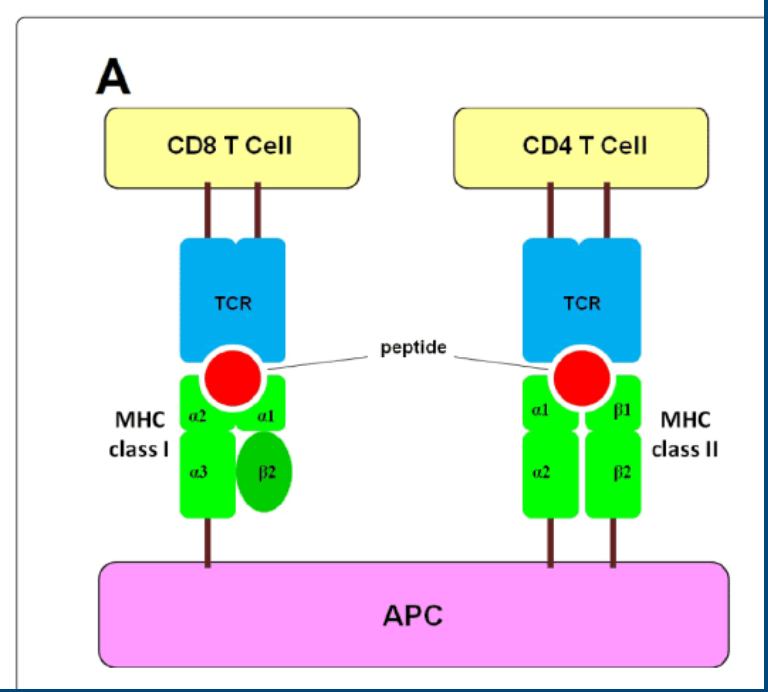






MHC, Major Histo Compatibility (HLA, Human Leucocyte Antigen)



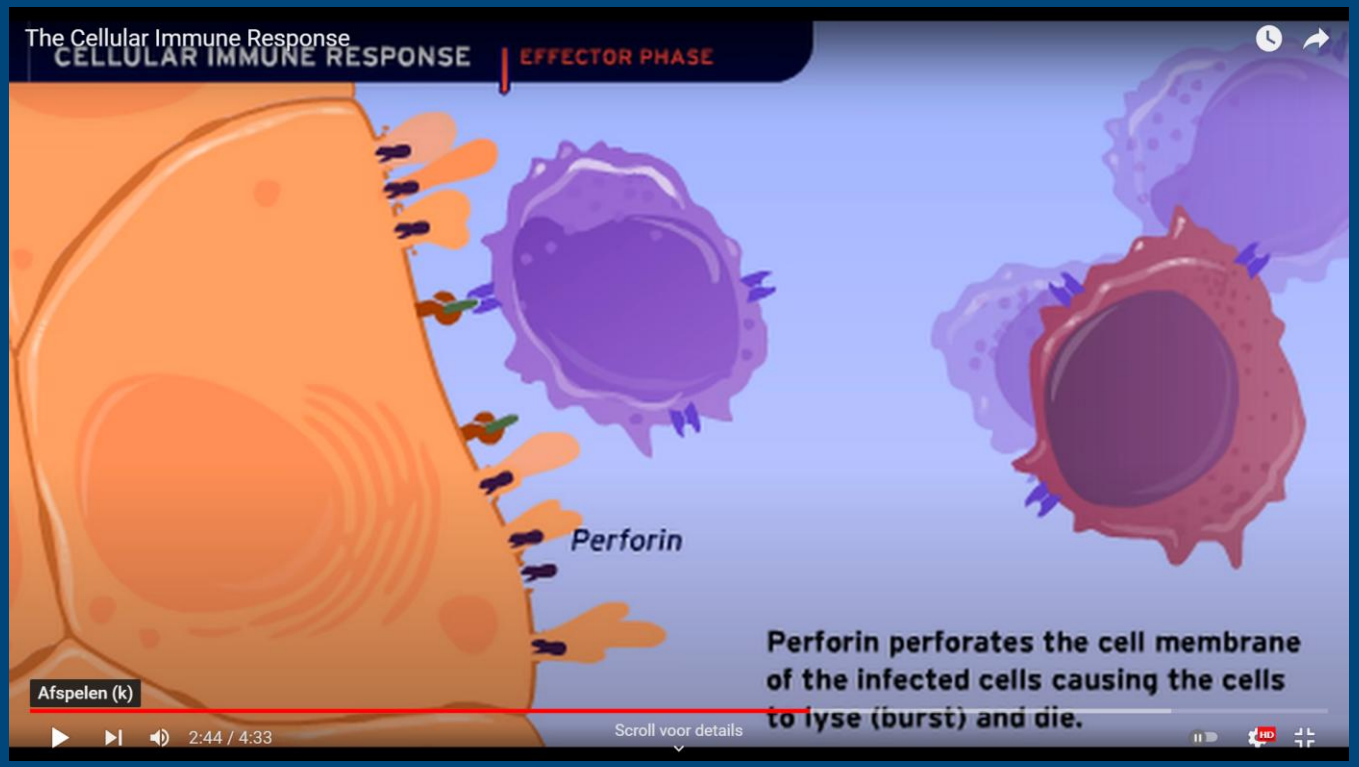


- Wordt geladen via fagocytose (aanpassing van bestaand proces)
- Presenteerblaadje van een klein stukje ziekmaker (epitoop)

- https://nl.wikipedia.org/wiki/Major_histocompatibility_complex
- MHC, genoemd naar rol in afstoting
- HLA, leucocyte is witte bloedcel

MHC-I is found on all nucleated cells and is central to anti-viral immunity. MHC-II, by contrast is found on a small number of specialist cells known collectively as antigen-presenting cells (APCs). http://www.doctor-jones.co.uk/Immunology/Tutorial/The%20Major%20Histocompatibility%20Complex.htm

Cytotoxische T-Lymfocyt
Doodt met virus geinfecteerde cellen



https://youtu.be/oUpcRfpEh3c

https://youtu.be/dTb0iEUS1oA

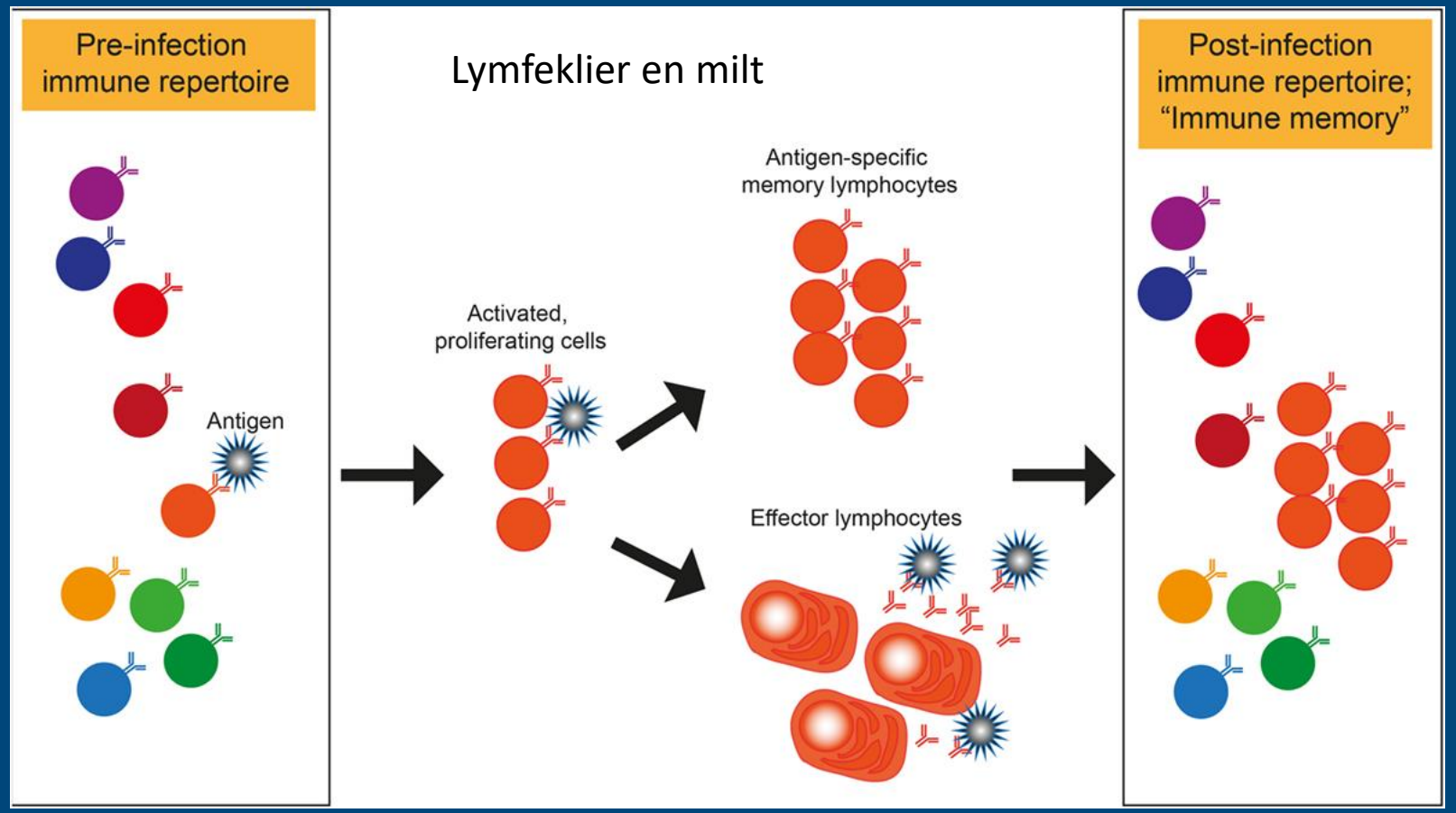


Activatie en werking is ingewikkelder dan voor de B-cel (die antilichamen produceert).

Maar voor het bestrijden van virussen is de CTL-respons belangrijker dan de B-cel respons

Het leerproces van de specifieke afweer: Repertoire en memory



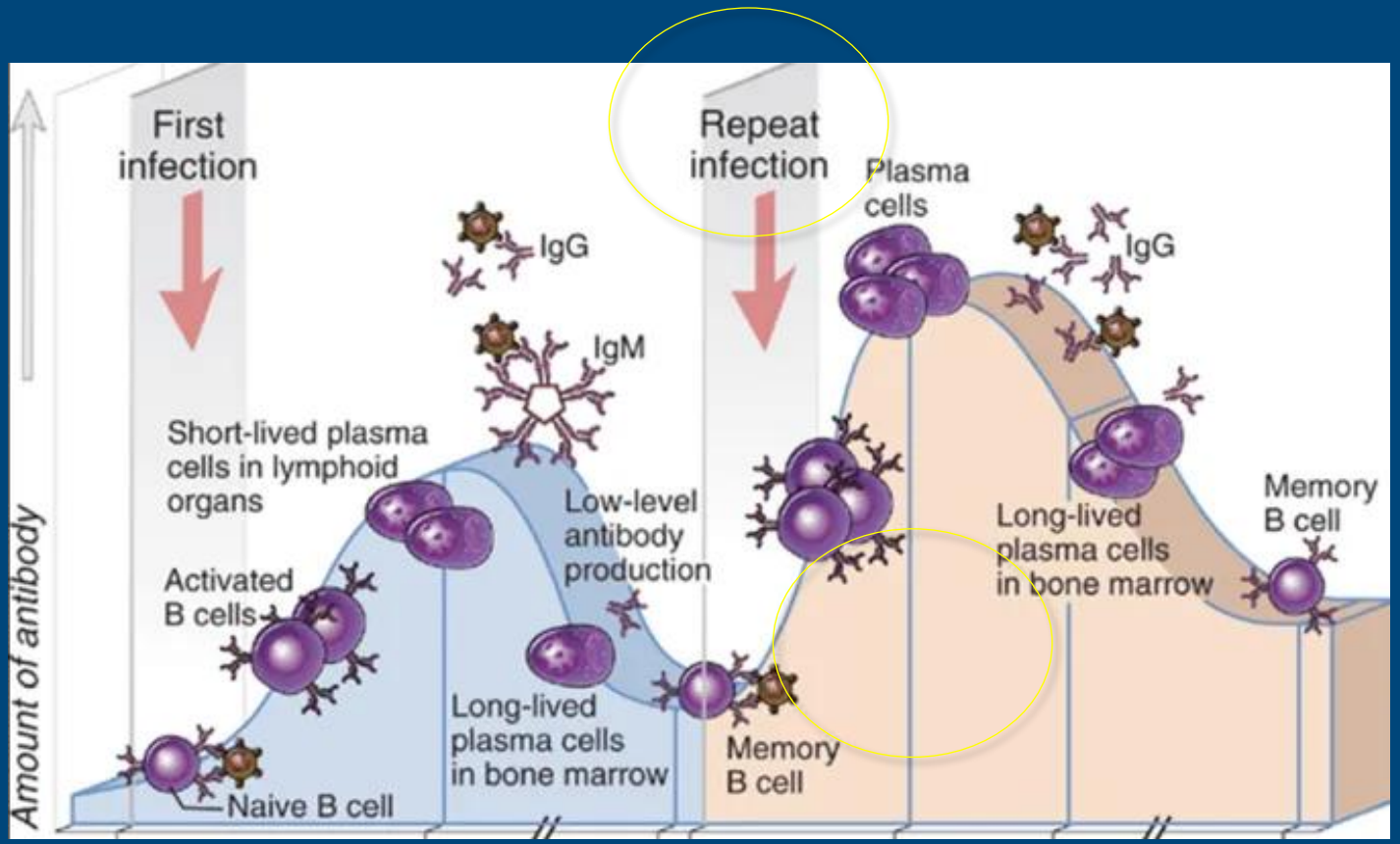


An immune system that produces a wide variety, will likely have one or two subtypes that recognise any germ we are exposed to
https://en.wikipedia.org/wiki/Immune_repertoire

Afgelopen jaar, ook bij de HOVO
Memory (geheugen) => basis van vaccinatie



After a first encounter with an antigen special T and B cells — the so called memory T and B cells are formed => faster and stronger response to a 2nd challenge



Bron: Abbas, Basic Immunology.

Vaccin
Verzwakte ziekmaker, of delen hiervan



- Voorkomt niet de infectie
- Maakt memory T en B cellen

=> Snelle, en vaak subklinische, reactie

=> Elk jaar miljoenen mensen niet dood

- Heel kosteneffectief
- Heel weinig bijwerkingen, al zijn die niet nul (autisme? allergien?)

- Ook voor risicogroepen verstandig (ouderen, zieken) => griepprik
- Normaal is ziek worden niet zo'n probleem, en voor jonge kinderen zelfs nuttig (minder allergie)

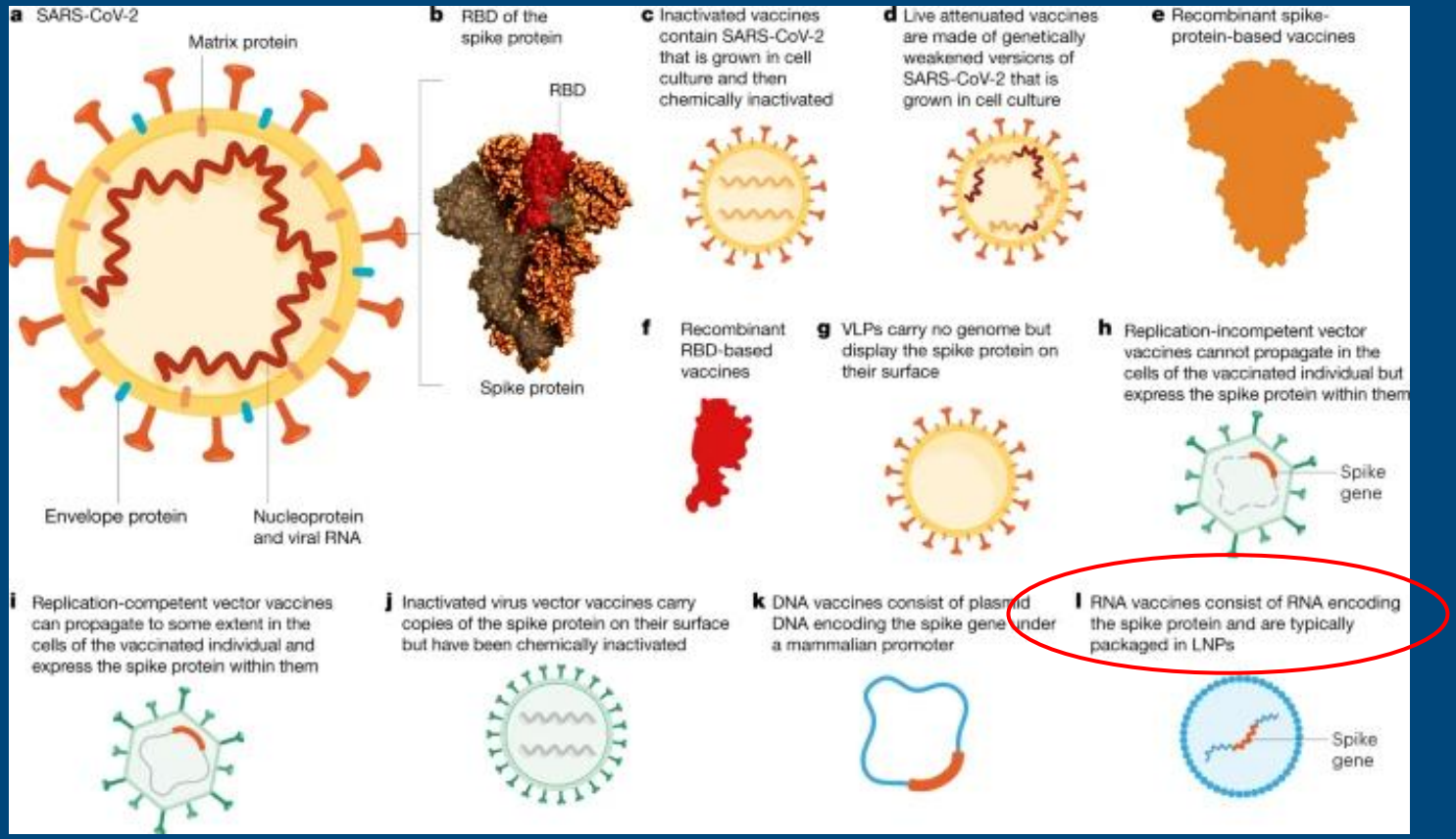
Effectiveness of Vaccines for Some Common Infectious Diseases

Disease	Maximum number of cases (year)	Number of cases in 2004	Percent change
Diphtheria	206,939 (1921)	0	-99.99
Measles	894,134 (1941)	37	-99.99
Mumps	152,209 (1968)	236	-99.90
Pertussis	265,269 (1934)	18,957	-96.84
Polio (paralytic)	21,269 (1952)	0	-100.0
Rubella	57,686 (1969)	12	-99.98
Tetanus	1,560 (1923)	26	-98.33
Haemophilus influenzae type B	~20,000 (1984)	16	-99.92
Hepatitis B	26,611 (1985)	6,632	-75.08

Abbas et al. *Cellular and Molecular Immunology* (2007, 6th ed.) Page:4

(SARS-CoV-2) vaccines





https://www.nature.com/articles/s41586-020-2798-3
https://www.nature.com/nature/volumes/586/issues/7830

Versie 1.0
Jenner (volledig virus, maar koe ipv mens)

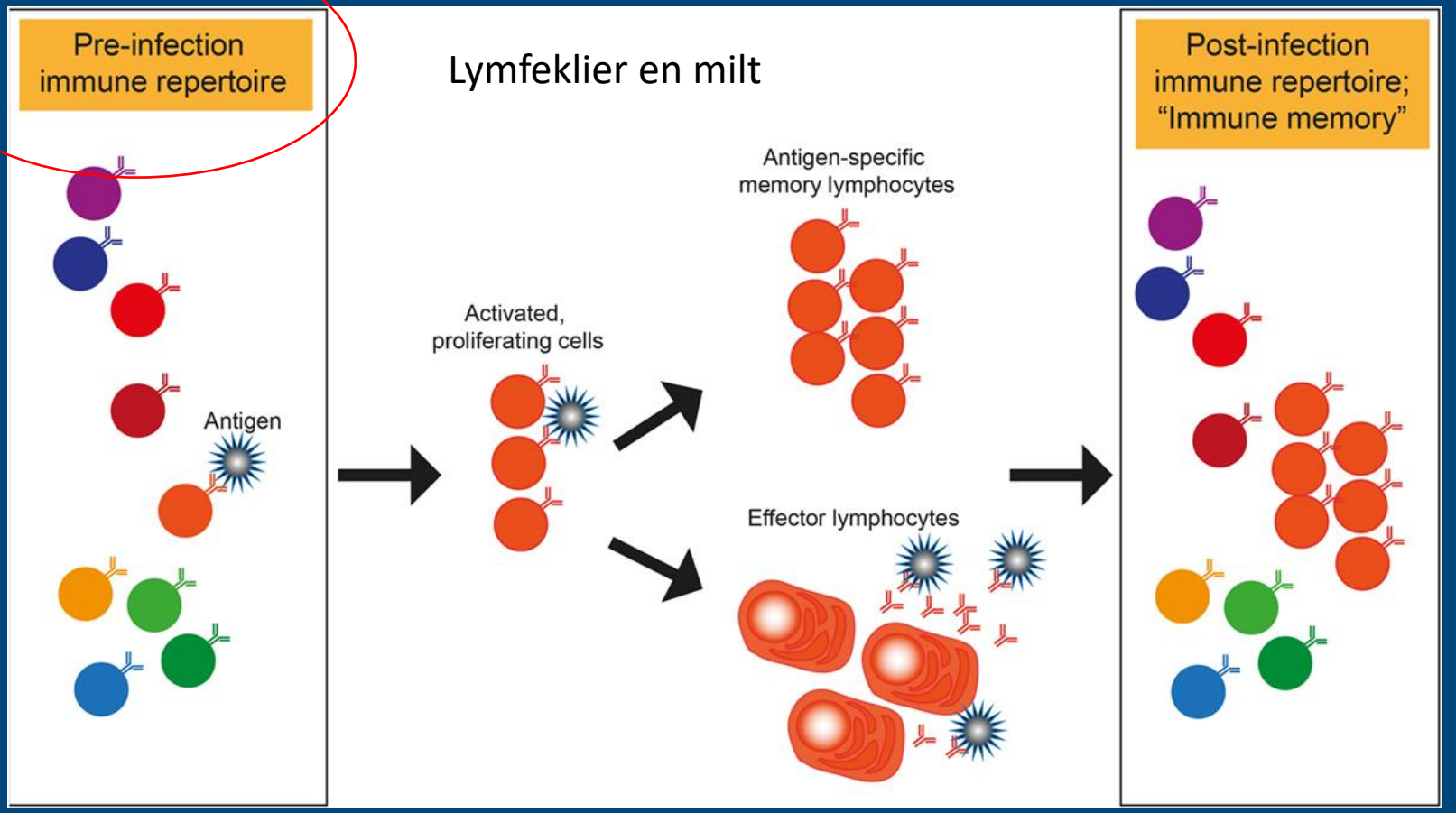
Versie 2.0
Geinactiveerd (c) mazelen

Versie 3.0
Uitgekleed (h)

Versie 4.0
Geen virus meer (i)
⇒ Alleen informatie
⇒ Plug and play

Het leerproces van de specifieke afweer: Repertoire en memory





An immune system that produces a wide variety, will likely have one or two subtypes that recognise any germ we are exposed to
https://en.wikipedia.org/wiki/Immune_repertoire

Waar het afweersysteem niet op moet reageren



- Lichaams eigen cellen (self)
- Voedingsstoffen
- Niet gevaarlijke stoffen in de omgeving (pollen)
- Bacterien op de huid/ in de darm
- Schimmels op de huid/ in de darm
- Virussen (bacteriofagen) in de darm
- Virusresten (transposons) in het genoom

- NB Dezelfde bacterie in het bloed wel op reageren => gevaar