

INTERNIST MIHAI NETEA GELAUWERD VOOR ONDERZOEK NAAR HET AFWEERSYSTEEM

# Menselijke afweer is te trainen

Het immuunsysteem werkt als een tweetrapsraket. In tegenstelling tot wat we lang dachten kunnen beide delen 'leren' van eerdere infecties, ontdekte internist Mihai Netea. Hij kreeg er de Spinozaprijs voor.

In alle handboeken staat dat het menselijk afweersysteem twee onderdelen kent: de aangeboren immuniteit en de adaptieve of verworven immuniteit. Internist Mihai Netea, hoogleraar experimentele interne geneeskunde in het Radboudumc, roept in herinnering hoe het globaal werkt: 'De aangeboren immuniteit is actief in de eerste uren en dagen na een infectie: neutrofielen, monocytten, macrofagen, NK-cellen fagocyteren of doden micro-organismen. Het systeem is snel, maar weinig selectief. De verworven afweer daarentegen reageert langzaam, maar is specifiek tegen bepaalde indringers gericht. Het komt na zeven tot tien dagen in actie. De B-cellen en T-cellen prolifereren zich en op het moment dat de infectie is opgelost, gaat de meerderheid van deze cellen dood. Maar een aantal overleeft en maakt deel uit van het geheugen van het adaptieve systeem, zodat bij een volgende, zelfde dreiging sneller gereageerd kan worden. Een eigenschap waar we bij de ontwikkeling van vaccins dankbaar gebruik van maken. Zo'n geheugen zou het aangeboren afweersysteem niet hebben.' Netea ontdekte dat het laatste niet klopt; het aangeboren immuunsysteem heeft wel degelijk een soort geheu-

gen. Hij verwierf er wereldwijd faam mee, én de Spinozapremie ter grootte van 2,5 miljoen euro die hem vorige maand werd uitgereikt en die hij naar eigen inzicht mag besteden aan verder onderzoek.

## Vreemde constatering

Drie observaties maakten dat Mihai Netea begon te twijfelen aan het dogma dat alleen het adaptieve afweersysteem een geheugen heeft. In de eerste plaats het gegeven dat alleen gewervelde dieren adaptieve immuniteit kennen. Netea: 'Een vreemde constatering vanuit evolutionair opzicht; het zou namelijk betekenen dat de rest van de dierenwereld en alle planten geen immuungeheugen hebben, terwijl dat toch belangrijk is voor de overleving van de soort. We vonden dan ook veel wetenschappelijke literatuur die laat zien dat planten, insecten en andere ongewervelde dieren die een infectie overleven resistent worden tegen dezelfde infectiehaard. Het leek er dus op dat de aangeboren immuniteit op zijn minst een vorm van adaptatie kent die maakt dat een tweede infectie minder erg is dan de eerste.'

Tweede inzicht: muizen met zogeheten *severe combined immunodeficiency* hebben

geen adaptieve immuniteit en dus ook geen T- of B-lymfocyten tot hun beschikking. Toch blijken ze ten dele beschermd na een nieuwe infectie met bepaalde micro-organismen die al eerder toesloeg. Ook dat lijkt wel degelijk te wijzen op een geheugen.

De voor de hand liggende vraag is dan: hebben mensen dat ook en zo ja, hoe werkt dat dan? Hier komt een derde observatie in het spel. Netea: 'Het blijkt dat het BCG-vaccin tegen tuberculose, het mazelenvaccin, het variolavaccin en het orale poliovaccin ook kunnen beschermen tegen andere soorten van infecties dan waarvoor ze oorspronkelijk bedoeld zijn. Die eigenschap van het BCG-vaccin wordt in studies zelfs gebruikt bij de behandeling van blaaskanker, melanoom en lymfoom. De B-cellen en T-cellen kunnen niet de verklarende factoren zijn; daarvoor zijn ze te specifiek. Uit onderzoek blijkt nu dat BCG-vaccinatie epigenetische veranderingen teweegbrengt in de cellen van de aangeboren immuniteit.' Veranderingen die ontegenzeggelijk duiden op een soort leervermogen: Netea noemt het 'getrainde immuniteit'.

## Leervermogen

Die epigenetische veranderingen omvatten weliswaar duurzame veranderingen in de celfysiologie, maar het zijn geen permanente genetische mutaties of recombinaties. Netea legt uit hoe het globaal werkt: 'Het gaat om de manier waarop het DNA is ingepakt in de kern



HOLLANDSE HOOGTE

‘Helaas is er  
nog steeds  
onvoldoende  
aandacht voor  
evolutiebiologie’

### **MIHAI NETEA**(1968)

studeerde geneeskunde in Cluj-Napoca, Roemenië. Vlak na het vallen van het ijzeren gordijn eind jaren tachtig kreeg hij de kans om een zomerschool in Amsterdam te volgen. Daar kwam hij in contact met internist/hoogleraar Jos van der Meer, die Netea de kans gaf om promotieonderzoek over de rol van ontstekings-eiwitten bij het ontstaan van sepsis te komen doen aan het Radboudumc. Sindsdien is Netea in Nederland gebleven. Bij zijn benoeming tot hoogleraar in 2008 werd hij tevens hoofd van het laboratorium Experimentele Interne Geneeskunde in het Radboudumc. Netea publiceert regelmatig in toonaangevende tijdschriften als The New England Journal of Medicine, Nature, Cell en Science. Hij ontving meerdere Nederlandse en internationale onderzoeksprijzen, waaronder de European Society for Clinical Investigation Award in 2013. Hij is lid van de KNAW en de Academia Europaea. Hij houdt zich actief bezig met het vertalen van wetenschappelijke onderzoeksresultaten naar de medische praktijk. Als lid van de Jonge Akademie nam hij tevens deel aan diverse programma's om wetenschap uit te leggen aan schoolkinderen. Netea werkt samen met tal van andere onderzoeksgroepen in Denemarken, Afrika, de VS (Harvard University) en Roemenië, het land waar hij is geboren en getogen.

van deze afweercellen. In een naïeve cel, die nog nooit met een infectie te maken heeft gehad, kunnen enzymen en transcriptiefactoren moeilijker hun werk doen. Na infectie of na bepaalde vaccinaties zitten de genen die belangrijk zijn voor het afweersysteem lossen van elkaar; ze zijn minder sterk gevouwen. Dat maakt dat enzymen en transcriptiefactoren makkelijker kunnen binden, waardoor ze bij een tweede infectie beter kunnen reageren. Daarin schuilt het leervermogen van het aangeboren systeem. Verder treden er ook wijzigingen op in het cellulaire metabolisme die maken dat de cellen beter reageren op een infectie.’ Het ultieme bewijs dat het bij mensen ook echt zo werkt, lijkt vanwege ethische bezwaren niet te leveren. ‘We zouden’, zegt Netea, ‘dan immers een groep mensen het BCG-vaccin moeten geven en een andere groep niet en beide groepen moet infecteren met een micro-organisme om vervolgens te kijken wat er gebeurt.’ Hij kijkt er triomfantelijk bij, want hij heeft een oplossing: ‘Toch kan het: als je namelijk een levend vaccin gebruikt. Dat veroorzaakt immers op zichzelf een zeer lichte vorm van infectie. Daarom gaan we de vraag onderzoeken of het BCG-vaccin de respons van de gastheer kan beïnvloeden na een “infectie” met een levend vaccin.’

## Overerfbaar

De vraag is of deze epigenetisch verworven eigenschappen overerfbaar zijn. Als ouders een infectie hebben doorgemaakt, is het aangeboren immuunsysteem van hun kinderen dan ook beter gewapend tegen dezelfde infectie? Netea weet niet zeker of zulke intergenerationele overdracht bestaat. Volgens hem is er in ieder geval transmissie tussen generaties van cellen in ons lichaam. Als de progenitor van een macrofaag of een monocyt epigenetische reprogrammering ondergaat, dan gaat hij dochtercellen maken met die nieuwe eigenschappen. Maar overdracht tussen generaties? Netea: ‘Volgens de Darwiniaanse evolutie kan het strikt genomen niet. Voor dieren is het ook niet aangetoond. Maar planten die resistent

## ‘Getrainde immuniteit zou de weerstand van ouderen kunnen verhogen’

worden tegen een infectie geven via de zaden die weerstand door aan de volgende generatie. Dat kan drie of vier generaties standhouden. Wij gaan proberen te onderzoeken of dat bij dieren ook zo werkt.’

## Evolutiebiologie

Een belangrijk deel van zijn onderzoek deed Netea aan de herkenningmechanismen van infecties met de schimmel *Candida albicans*, een belangrijke veroorzaker van sepsis bij patiënten die immuungecompromiteerd zijn. Netea onderzoekt hoe het menselijk afweersysteem deze schimmels in de bloedbaan kan herkennen en uitschakelen. Hij wil genetische afwijkingen opsporen die mensen extra gevoelig maken voor deze schimmelinfecties. Daarvoor maakt hij ook gebruik van gegevens van moderne en oude menselijke populaties. Netea hoopt dat evolutionair inzicht in de ontwikkeling van het afweersysteem huidige verschillen in gevoeligheid tussen Europeanen en andere bevolkingsgroepen voor infectie- of auto-immuunziektes kan verklaren. ‘Evolutiebiologie is zeer belangrijk voor de geneeskunde. Helaas is er nog steeds onvoldoende aandacht voor, ook in de opleiding’, constateert hij. De evolutiebiologie leert bijvoorbeeld dat er niet zoiets bestaat als een *free lunch*, zegt Netea. ‘Je kunt je afvragen of getrainde immuniteit altijd goed is. Het antwoord is nee: op het verkeerde moment of de verkeerde plaats geactiveerd kan het leiden tot een overmatige afweerreactie. Met collega’s van vasculaire geneeskunde hebben we bijvoorbeeld gekeken naar arteriosclerose en

jicht. We hebben gezien dat patiënten met deze aandoeningen overmatige activatie van de getrainde immuniteit vertonen. Jichtkristallen of geoxideerde lipoproteïnen bij arteriosclerose maken kennelijk gebruik van bepaalde pathogeenreceptoren en signalen om die overmatige reactie te induceren.’

## Getrainde immuniteit

Zijn inzichten en onderzoek zullen zeker praktische gevolgen hebben, zo verwacht Netea. In de eerste plaats zullen toekomstige vaccins beter werken als bij het ontwerp ervan rekening wordt gehouden met zowel het klassieke immunologische geheugen als met de principes van getrainde immuniteit. Verder voorziet hij dat met name risicogroepen, zoals jonge kinderen bij wie het immuunsysteem nog in ontwikkeling is, daar baat bij zullen hebben. ‘Zeker kinderen in ontwikkelingslanden, die veel meer dan kinderen in de ontwikkelde wereld, te maken hebben met infecties. Vandaar dat er grote studies lopen met BCG-vaccinaties bij jonge kinderen in Uganda en Guinee-Bissau om te zien of ze bij hen de getrainde immuniteit een boost kunnen geven. Mogelijk leidt het ook tot verminderde allergische reacties, zoals astma en huidallergieën – daar zijn inmiddels goede aanwijzingen voor.’ Dat laatste is geen overbodige luxe, vindt hij, gezien de explosie van de allergie-incidentie in de laatste decennia.

Ook ouderen bij wie het adaptieve immuunsysteem uitgeput begint te raken en veel slechter op vaccins reageert, kunnen profiteren van zijn inzichten. Mihai Netea: ‘Boven de 70 jaar zijn mensen over het algemeen veel gevoeliger voor infecties. Door het bevorderen van de “getrainde immuniteit” zouden we de algemene weerstand van oudere mensen kunnen verhogen. De eerste *proof-of-principle*-studies gaan we binnenkort doen, daarna volgen multicenter-trials.’ ■

## web

Een overzicht van Netea’s werk in Science vindt u onder dit artikel op [medischcontact.nl/artikelen](http://medischcontact.nl/artikelen).