

Enige informatie over SARS-COV2 of COVID-19¹

Inleiding

Zolang de mensheid bestaat maakt zij deel uit van de natuur. Alle levende (en geleefd hebbende) organismen zijn in de loop van de evolutie ontstaan. Een van de duidelijkste aanwijzingen daarvoor levert ons daarbij het DNA². Hoe menselijk een mens ook mag wezen, grote of minder grote delen van zijn DNA vertoont overeenkomsten, niet alleen met het DNA van zoogdieren, maar ook met 'lagere' diergroepen, tot eencelligen en bacteriën toe.

Beschouw je het DNA als een taal, dan kun je stellen dat alle levende wezens het basis Nederlands machtig zijn, alleen verschillen zij in hun verdere literaire kwaliteiten en mogelijkheden. Het ene organisme komt hoogstens tot het schrijven of lezen van een simpel drieregelig vers, het ander organisme is te vergelijken met een extreem moeilijk boekwerk. Maar zoals we uit allerlei mappen, schriften, boeken, encyclopedieën teksten kunnen kopiëren en daarna plakken tussen de teksten in van andere geschriften, zo is het ook mogelijk dat DNA van het ene organisme opgenomen kan worden in het andere. En dat heeft enorme consequenties zoals we verderop zullen zien.

Op de tweede plaats scheppen de levenloze en levende natuur (als je die indeling trouwens nog kan maken) voorwaarden en mogelijkheden waaronder en waardoor mensen kunnen leven. Tot nog niet eens zo lang geleden bepaalde de aanwezigheid van water en voedsel **waar** mensen konden wonen; de bodemstructuur en aanwezige bouwmaterialen in de buurt bepaalde onder andere **hoe** mensen woonden. De temperatuur door het jaar heen bepaalde **of** mensen er konden wonen. En ofschoon we in de loop van de tijd meer en meer zelf kunnen bepalen waar, hoe en wanneer we ergens willen wonen, merken we nu door de klimaatcrisis of opwarming van de aarde, dat het in de toekomst best zo zou kunnen zijn, dat we voor onze manier van bestaan weer heel afhankelijk worden van de dan heersende lokale temperaturen en weersomstandigheden die grote invloed zullen hebben op water- en voedselaanbod.

Nog... worden we omringd door bossen, weilanden, duinen, water- en moerasgebieden, akkers met een variëteit aan gewassen, boomgaarden en in de steden de vele parken, tuinen en bomen. Daar treffen we ook de zichtbare dierenwereld aan. Daarnaast een ontelbare schare aan onzichtbare organismen die met, en op, en in, al die andere organismen leven. En dat alles, levenloze en levende natuur is door ingewikkelde kringlopen eng met elkaar verbonden.

¹ Bij dit artikel heb ik informatie gehaald uit boeken, tijdschriften, kranten en internet. Onderaan heb ik aangegeven welke ik gebruikt heb. Ik mag van die informatie gebruik maken **voor intern gebruik, dus voor deze Albertinumgroep.**

² DNA moleculen en ook RNA moleculen bevatten in code de genetische informatie van een organisme.

Ontelbaar groot zijn ook de hoeveelheid onzichtbare organismen die **met of naast** ons mensen leven, ook **op** ons, en zelfs **in** ons. Allemaal onzichtbaar tot 1676 toen onze landgenoot Antonie van Leeuwenhoek voor het eerst met behulp van zijn zelf gemaakte microscopen aan ons de wereld van **bacteriën** en eencelligen liet zien. Bacteriën, schimmels, virussen en archaea, ze zijn betrokken bij veel belangrijke processen en helpen ons gezond te blijven. Of soms.....ook ziek te worden, zelfs daaraan dood te gaan.

Zo leerden we dat bij de Pest die van de 14e tot en met de 19e eeuw in Europa veelvuldig voorkwam en die enorme aantallen slachtoffers maakte, een bacterie, de pestbaci *Yersinia pestis*, betrokken was. Andere bekende ziekten veroorzaakt door bacteriën zijn o.a. salmonella, cholera en tuberculose.

Meer dan 200 jaar na de ontdekking van bacteriën kwamen echter organismen in 'beeld' die zo klein waren dat we ze met een gewone lichtmicroscop niet konden waarnemen³: virussen. De wetenschap kwam ze op het spoor in een onderzoek naar de tabakmozaïekziekte. Dit onderzoek kwam op gang omdat de ziekteverwekker een bedreiging vormde voor de tabaksoogsten en dus een belangrijke inkomstenbron in gevaar bracht. De eerste onderzoekers gingen ervan uit dat de ziekteverwekker een bacterie was. Maar voor een bacterie gedroeg de ziekteverwekker zich heel vreemd. Ten eerste bleek hij onzichtbaar onder de microscoop. Ze dachten dat het om een ongewoon kleine bacterie ging. Maar toen ze het plantensap filterden met een filter dat gewoonlijk bacteriën tegenhield, bleek dat niet te lukken. Bovendien kon de ziekteverwekker niet gekweekt worden op voedingsbodems, wat met alle bacteriën mogelijk is. De ziekteverwekker kon zich alleen maar voortplanten binnen de levende cellen van de plant zelf. Toen een onderzoeker in 1935 eindelijk erin slaagde het infecterende deeltje te kristalliseren bleek het uiteindelijk veel eenvoudiger van bouw en veel kleiner dan een bacterie. (20 - 400 nanometer. Een nm. is een miljoenste mm). De wetenschap had het virus, in dit geval het tabakmozaïekvirus ontdekt. Niet alleen

planten werden door virussen getroffen, heel spoedig begreep men dat ook mens en virus voortaan onafscheidelijk samen met elkaar door het leven zouden gaan.

Het moge duidelijk zijn, '*Alleen op de wereld*', dat mag soms (helaas) voor individuele mensen gelden, voor de mensheid in zijn geheel is dat beslist niet het geval. **Wij zijn en blijven eng met de natuur verbonden, met alle gevolgen van dien.**

1.Principe bouw of anatomie van een virus

Virussen zijn dus geen bacteriën, laat staan planten of dieren. De vraag is of je ze wel een levend organisme kan noemen, zo simpel

Beroemde virussen

Spaanse griep (1918-1920), –veroorzaakt door influenza A/H1N1. Wereldwijd 500 miljoen besmettingen en 50 tot 100 miljoen doden.

Sars (2002-2003), veroorzaakt door een coronavirus. Wereldwijd ruim 8000 besmettingen en bijna 800 doden.

Mexicaanse griep (2009-2010), –veroorzaakt door influenza A/H1N1. Naar schatting raakte 11 tot 21 procent van de wereldbevolking besmet en vielen er bijna 300.000 doden.

Ebola (2013-2016), veroorzaakt door het ebolavirus. Bijna 30.000 besmettingen (vooral in West-Afrika) en ruim 11.000 doden.

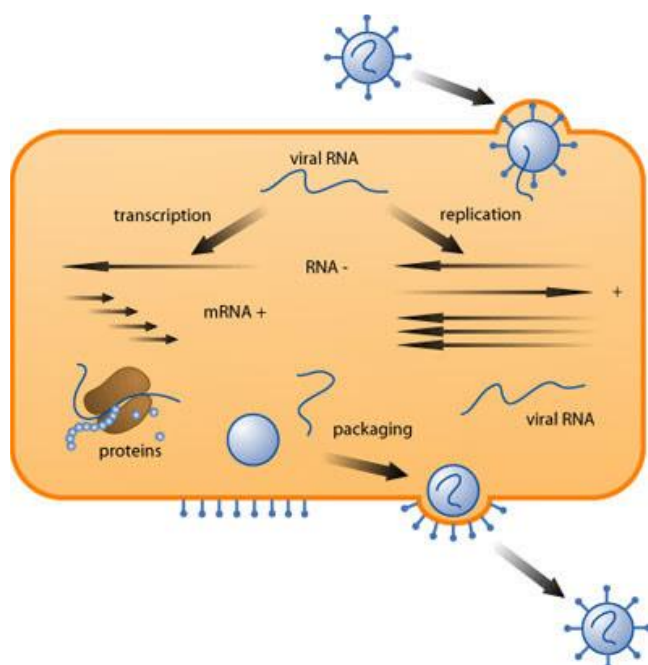
³ Pas de elektronenmicroscop (E.M. met vergrotingen tot een miljoen maal) bracht hen in beeld.

zijn ze gebouwd. Ze bestaan uit niet meer dan een stuk erfelijk materiaal, moleculen *DNA* of *RNA* in de vorm van lange draden, ook strengen genoemd, gehuld in een beschermende mantel van eiwitten.

Het erfelijk materiaal en eiwitten zijn opgeborgen in een soort capsule, waar dan nog een beschermende laag van eiwitten omheen gebouwd is, *capside* genoemd. De vorm van zo'n capsid kan verschillen. Bij bacteriofagen⁴ zijn ze heel complex. Dat draadvormig DNA of RNA kan in enkelvoud voorkomen (dat is het geval bij virussen die bij ons mazelen, griep = influenza⁵ of verkoudheid veroorzaken, ook Covid-19 kent enkelvoudig RNA), maar het kan ook zijn dat twee draden spiraalvormig om elkaar gewonden zijn (voorbeelden: pokken, herpesvirussen, Epstein-Barr virus bekend van de ziekte van Pfeiffer, Hepatitis B).

Om de capsid zit soms ook nog een omhulsel, *de envelop*, een hulp bij het infecteren van gastcellen. Die envelop bestaat grotendeels uit het celmembraan van de cel waarin het virus is gevormd + een aantal complexe eiwitten die door het virus zijn gemaakt en die uit dat membraan steken, *uitsteeksels of spikes (Eng.)*. En het is dat omhulsel met die spikes, dat bepalend is voor het al of niet kunnen infecteren van een bepaald type menselijke of dierlijke cellen. Alleen wanneer die spikes passen op de uitsteeksels = receptoren van de doelcellen van mens of dier, kan er contact worden gemaakt. Zie hierna.

2. Principe van voortplanting



Alle virussen hebben een dus gastheer (een ander levend organisme) nodig om zich voort te kunnen

⁴ Bacteriofagen zijn virussen die bacteriën infecteren.

⁵ Het woord influenza komt uit het Italiaans, via Latijn *influentia* (invloed), uiteindelijk vanuit (L.) *influere* (binnenstromen). Zie (E.) *influence* (invloed), met daarvan afgeleide persoonsnaam *influenca*. *Influenza* (I.) betekent zowel invloed als epidemie. Epidemie die ontstond onder invloed van de sterren: *influenza di stelle*.

planten⁶. Alle levende organismen zijn geschikt als gastheer voor virussen, van bacteriën tot de mens. Ieder type virus kent een beperkte reikwijdte in het infecteren van gastheren. Virussen die op bacteriën parasiteren⁷ vormen geen bedreiging voor plant, schimmel of dier. Virussen identificeren cellen door een sleutel-slot systeem, dat betekent dat eiwitmoleculen, die uit het buitenste membraan van het virus uitsteken (de spikes), een koppeling moeten kunnen maken met complexe eiwitmoleculen (= receptoren) die zitten aan de oppervlakte van de ontvangende vreemde cel. Sommige virussen kunnen echter meerdere soorten infecteren (Zo kan hondsdolheidvirus zowel honden, mensen als beren infecteren). Vaak zijn virussen gespecialiseerd op bepaalde weefsels, bijvoorbeeld alleen op long of darmweefsel.

Is eenmaal de hechting van het virus aan een celmembraan gelukt, injecteert het virus vervolgens zijn erfelijk materiaal in de cel van de gastheer. Het erfelijk materiaal van het virus zet vervolgens de cel van de gastheer voor zichzelf aan het werk. Alles in de geïnfecteerde cel komt in dienst te staan van de productie van onderdelen voor nieuwe virussen.

De nieuw geproduceerde onderdelen komen bij elkaar waaruit nieuwe virussen worden samengesteld. Een nieuw gevormd enzym⁸ lost de celwand van de gastheercel op, waardoor de virussen vrij komen (wel 200 per cel) die op hun beurt nieuwe cellen kunnen infecteren, met als dramatisch gevolg dat nu de gastheercel sterft. Geen wonder dat het geïnfecteerde organisme ziek wordt, zelfs zodanig dat de dood er op volgt.

3. Principe van bestrijding

Zoals boven geschreven, virussen zijn geen zelfstandige organismen die over een eigen stofwisseling en voortplantingsmechanisme beschikken. Daarom is het ook niet mogelijk virussen met antibiotica te bestrijden zoals dat wel mogelijk is bij bacteriën en soms bij schimmels. Antibiotica grijpen immers in op processen als DNA replicatie, RNA transcriptie of op cruciale eiwitsynthese⁹. Wanneer die geblokkeerd of afgebroken worden sterven de bacteriën. Dat betekent dat mens en dier zich alleen tegen virussen kunnen beschermen door mobilisatie van hun *eigen afweer systeem*, of met behulp van kunstmatig ontworpen *vaccins*.

⁶ Zie bijlage 1 pagina 13

⁷ We spreken hierbij van bacteriofagen.

⁸ Enzymen maken bepaalde reacties waarbij nieuwe moleculen of structuren gevormd worden mogelijk bij lichaamstemperatuur, wat een relatief erg lage temperatuur is.

⁹ Ofschoon zowel bacteriën als plant, dier en mens DNA en RNA bezitten, zijn door de structureel andere bouw wel bacteriën en soms ook bepaalde schimmels voor antibiotica gevoelig, maar niet de anders genoemde organismen. DNA-replicatie is het proces waarbij DNA een kopie van zichzelf maakt tijdens celdeling in het organisme. Dat gebeurt ook bij de vorming van geslachtscellen, eicellen en zaadcellen. Wanneer DNA een kopie maakt in de vorm van een RNA molecuul, spreken we van transcriptie. Het RNA dient dan op zijn beurt als een sjabloon voor de aanmaak van eiwitten, dat proces heet translatie.

De afweer moet dus ontwikkeld worden door het eigen immuunsysteem. Daarbij spelen de witte bloedlichaampjes (leukocyten) een belangrijke rol. **Zie verder de bijlage 2 pag. 14 ev. waar uitgebreid ingegaan wordt op het immuunsysteem.**

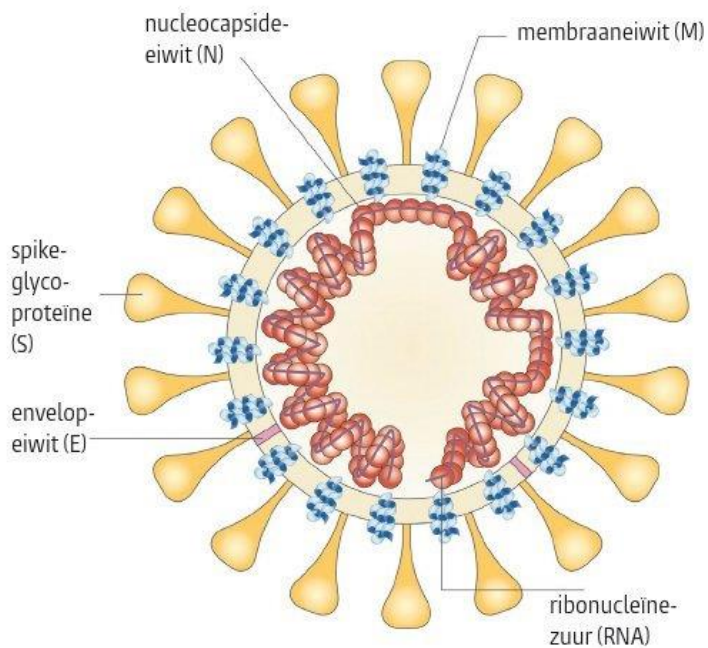
Een vaccin is een stof die bestaat uit dode of verzwakte ziekteverwekkers, die bij mensen ingespoten wordt om door het afweersysteem daar tegen antistoffen te laten maken. De ziekteverwekker moet door het afweersysteem herkend kunnen worden. Maar virussen kunnen zich in korte tijd tot enorme aantallen vermenigvuldigen. Daarbij treden ook regelmatig mutaties op: spontane veranderingen in de erfelijke informatie die andere eigenschappen tot gevolg hebben. Als een virus door een mutatie aan de buitenkant verandert, herkent het afweersysteem het virus dus niet. Dat maakt het soms moeilijk of onmogelijk om een vaccin tegen een virus te ontwikkelen. Want tegen de tijd dat het vaccin klaar is, kan het virus al veranderd zijn. Daarom is ook de jaarlijkse griepvaccinatie geen harde garantie voor bescherming tegen het griepvirus.

4. SARS CoV-2 of Covid 19

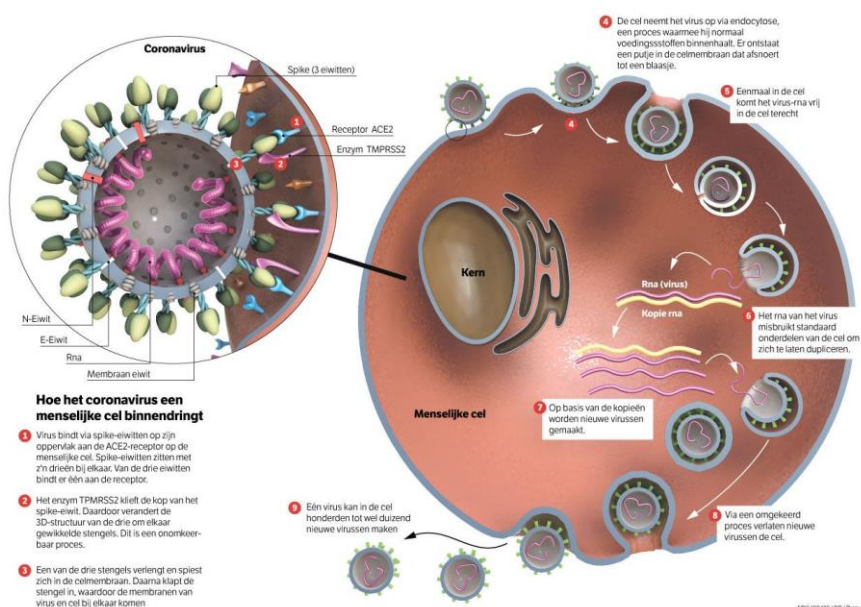
Wenden wij ons nu naar het nieuwe corona virus, SARS CoV-2 ook wel **Covid-19**¹⁰ virus genoemd.

Dit virus bestaat uit een ingepakt enkelstrengs RNA-molecuul – in een bolvormige envelop, een voornamelijk uit eiwitten en vetzuren bestaand membraan. Het kwetsbare RNA is daartoe binnen in de envelop nog eens strak ingepakt in een laag van nucleocapside-eiwitten (N, rood). De RNA-streng van het coronavirus is volledig zelfredzaam en bevat de instructies voor wel zestien kleine hulp-eiwitjes, die alleen gemaakt worden als het virus bezig is zichzelf te vermeerderen in de gastheercel. Ze hebben allerlei verschillende functies die het virus ten goede komen. Zo gaat de cel in plaats van eigen eiwitten maken, nu viruseiwitten maken, en blokkeren de afweerreactie op virussen.

¹⁰ 'Co' staat voor de virusgroep corona waartoe de nieuwe ziekte behoort: corona. Corona heeft zijn naam dan weer te danken aan de krans rond de virusdeeltjes, corona in het Latijn. 'Vi' verwijst naar virus, D staat voor disease, terwijl 19 duidt op het jaartal waarin het nieuwe virus uitbrak: 2019. Voeg deze drie samen en je krijgt Covid-19. Volgens de WHO moest de nieuwe naam voldoen aan een aantal criteria. Er werd een omschrijving gezocht die niet verwijst naar een geografische locatie, een dier, persoon of groep mensen. Dat moet volgens de WHO stigma's en onnauwkeurigheden omtrent het virus voorkomen. Bovendien moest de benaming ook makkelijk uit te spreken zijn. De Coronavirussenwerkgroep van het International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) stelde voor om het virus zelf voortaan de naam 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' te gebruiken, afgekort 'SARS-CoV-2', vanwege de gelijkenissen met het SARS-virus dat officieel dezelfde naam draagt, maar dan zonder het volgnummer 2. Beide virustypen zijn ingedeeld bij de soort Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus (SARS-gerelateerd coronavirus).



suikergroep eraan – met de steeltjes om elkaar gewikkeld en met apart uitstekende kopjes. Nu blijkt dat die uitsteeksels met name koppelen aan ACE2-receptoren (ACE2 = angiotensine-converting enzym 2) op het celmembran van dierlijke en menselijke cellen. Waarschijnlijk binden meerder spikes tegelijk aan meerdere receptoren. Maar slechts één van de kopjes per spike is zo gedraaid dat ze aan de receptor kan binden. Dat covid-19 virus bij iedere uitsteeksel drie verschillende kopjes heeft, zou van strategisch voordeel voor het virus kunnen zijn. Daarmee kan het waarschijnlijk voorkomen dat antistoffen, gevormd door de gastheer, binding van het virus met andere cellen kan verhinderen.



ingekapseld en opgenomen worden door de menselijke cel. Even later komt het virus RNA vrij. En nu leest het mechanisme van de cel de genen van het virus af. Twee hele lange eiwitketens (polyproteïnes) worden aangemaakt, waar de verschillende virale eiwitten in

In die virusenvelop (Membraaneiwit blauw) zitten verder eiwitten die een rol spelen in de structuur van de bolvormige virus envelop en andere (Envelopeiwit rose) die betrokken zijn bij diverse processen in de vermeerderingscyclus van het virus.

De naam coronavirus is te danken aan de uitsteeksels (Eng. Spikes) op de envelopmembran die hier een knop- of spijkerachtige vorm hebben (bestaande uit een 'steel' en een kopje = spijkervorm) en die het virus op elektronen microscopie-foto's het typerende 'gekroonde' uiterlijk geven. Die uitsteeksels bestaan elk uit drie afzonderlijke glycoproteïnen – eiwitten met een

Ontstaat er een binding tussen virus en de aangevallen cel dan komt een heel proces op gang, waarbij nog een enzym is betrokken, notabene een enzym van menselijke oorsprong het TMPRSS2 enzym (= transmembraan protease serine 2). Dat enzym klieft de kop van het spike-eiwit, waarna de driedimensionale structuur van de drie steeltjes verandert, en uiteindelijk een fusie plaatsvindt tussen membraan van virus en doelcel. Het virus kan dan

zitten. Sommige van deze eiwitten zijn proteases. Deze knippen zichzelf uit de polyproteïne, waarna ze de andere eiwitten er ook uit knippen. Hierna zijn de eiwitten vrij om hun functies uit te voeren.

Beide genoemde enzymen (AEC2 en TMPRSS2) komen in hoge mate voor op cellen van type 2 alveolaire cellen van de longen, op cellen van neusslijmvlies, keel, bindvlies van ogen en darmwandcellen in dunne en dikke darm. Dat heeft gevolgen voor nieuwe besmettingen, immers virusvermeerdering en verspreiding kan op deze manier al plaatsvinden voordat mensen iets van de besmetting merken: de veelbesproken presymptomatische verspreiding. Juist slijmbekercellen, slijmproducerende cellen in de neus, hebben veel receptoren waarvan het virus gebruik kan maken. Als het zich daar vermenigvuldigt kan het gratis meeliften op de slijmproductie van de gastheercel. Een achteloos weggeveegde druppel aan de neus leidt dan via de handen al gauw tot contactbesmetting.

Als het virus erin slaagt toch diep in de longen door te dringen, dan is er kans op een ernstiger beloop. Coronavirussen kunnen daar een acuut respiratoir syndroom veroorzaken, een diepe longontsteking waarbij de patiënt ernstig in ademnood kan raken. De overvloedige aanwezigheid van virusdeeltjes in de longen kan dan ook zo'n hevige immuunreactie losmaken dat het lichaam het niet meer aankan. Er kan een zogeheten cytokinestorm ontstaan, waarbij de afweercellen heel veel alarmstoffen uitscheiden (cytokines en chemokines). Door de hevige immuunreactie kunnen uiteindelijk elders in het lichaam vitale organen uitvallen, en kan de patiënt overlijden.

5. Corona, strategieën van het virus¹¹. (vooral ontleend aan NRC 9 oktober 2020)

Waarom wordt de ene persoon doodziek van corona, terwijl een ander niet of nauwelijks iets merkt van de infectie? Al sinds het begin van de coronapandemie valt op dat ouderen ernstiger ziek worden. Een mogelijk antwoord zou kunnen zijn dat hun immuunsysteem door veroudering niet in staat is goede antistoffen te maken. En het probleem wordt nog eens extra versterkt omdat ouderen vaker onderliggende gezondheidsproblemen hebben. Toch kan dat niet alles verklaren. Je ziet immers ook dat jongere mensen van 20-30 soms niet voldoende antilichamen maken, terwijl er ook zeer ouderen zijn die geen probleem met Covid-19 krijgen.

Uit Chinese publicaties weten we dat coronavirussen vaak het afweersysteem slinks weten te omzeilen. Dat doen ze op twee manieren: In de cellen die ze infecteren schermen ze hun genetisch materiaal af, wat zou verraden dat er een virus aanwezig is. Als ze in die cel honderden kopieën van zichzelf hebben gemaakt, verlaten ze de cel zonder hem te laten openbarsten. Zo weten ze vroegtijdige ontdekking door het immuunsysteem te voorkomen.

¹¹ Om dit stukje goed te begrijpen is het handig de bijlage 2 (pag.11 ev.), over het immuunsysteem eerst door te lezen.

Dat maakt het moeilijk de virussen snel weg te krijgen, maar bovendien kunnen ze door de hoestprikkel die de weefselschade opwekt bij hun gastheer zich makkelijk verspreiden naar het volgende slachtoffer.

Maar soms kan het virus een adequate afweer ook actief belemmeren, namelijk door in de acute fase van de afweer cruciale afweercellen uit te schakelen. Je ziet dan dat er later in de infectie er geen of heel weinig witte bloedcellen aanwezig zijn, de T-cel verdediging blijkt helemaal te zijn ingestort.

Ook genetische factoren spelen een rol bij de bestrijding van het virus. Dat kwam aan het licht bij een onderzoek door wetenschappers van Radboud UMC in Nijmegen en UMC Maastricht. Twee broers uit twee families belandden op de IC en moesten aan de beademing. Wat bleek? In beide families bleken de broers een zeldzame mutatie te hebben in het gen voor de Toll-like receptor 7, kortweg TLR7. Dit gen ligt op het X-chromosoom¹², en omdat mannen er daar maar één van hebben, ontbreekt het tweede gen dat die fout zou kunnen compenseren. TLR7 lijkt essentieel voor de eerste verdediging tegen SARS-CoV-2. Het geeft de aanzet voor de productie van zogenoemde interferonen: signaaleiwitten die essentieel zijn voor het aantrekken van extra hulptroepen van afweer. Zonder het TLR7-alarm had het virus bij de vier broers vrij spel.

Mogelijk verklaart deze ontdekking ook waarom Covid-19 bij mannen relatief ernstiger verloopt dan bij vrouwen. Ook met een intact TLR7-gen hebben mannen maar één kopie, vrouwen hebben twee kopieën.

Bij een ander genetische fout wordt de juiste aanmaak van interferon belemmerd. En in nog een andere studie werd verrassend een nieuwe auto-immuunstoornis ontdekt: bij 10 procent van de ernstig zieke Covid-19-patiënten richtten de afweerstoffen zich niet tegen het virus, maar tegen hun eigen interferon. En ook iets vreemds: bijna alle patiënten met deze stoornis (95 procent) waren mannen. Hoewel het ontstaan van deze averechtse reactie nog niet bekend is, biedt dit mogelijk ook weer een verklaring voor het relatief grote aandeel mannen onder ernstig zieke Covid-19-patiënten, inclusief een verhoogd sterfterisico.

Ook de normale genetische variatie kan van invloed zijn: Tussen twee mensen kan er wel een factor honderd verschil bestaan in de hoeveelheid antistoffen die hun immuunsysteem kan aanmaken. Ons lichaam is in staat een biljoen (10^{12}) tot honderdbiljoen (10^{14}) verschillende antistoffen te maken. Vergelijk dat met iemand die slechts 10^{10} antistoffen kan maken. Die eerste heeft honderd keer meer kans dat zijn afweer een goede antistof maakt

¹² Een mens heeft 23 paar chromosomen waarop onze genen zijn gerangschikt. Het 23^e paar noemen we geslachtschromosomen. Een vrouw heeft 2 X chromosomen, de man een X en een Y chromosoom. Op dat laatste chromosoom liggen beduidend minder genen.

tegen het spike-eiwit van het coronavirus. Tegen de tijd dat iemand met een zwakker immuunsysteem zo ver is, kan die persoon al op de intensive care zijn beland.

Ten slotte nog een opmerkelijk iets. Uit een onderzoek bij vier relatief onschuldige verkoudheidscoronavirussen blijkt dat normaal gezonde mensen herbesmettingen doormaken, soms al na een half jaar met hetzelfde coronavirus. Na iedere infectie daalt de concentratie van antistoffen in het bloed weer snel, en ofschoon het B-celgeheugen van de afweer er dan nog wel is, kan dat blijkbaar niet voorkomen dat iemand opnieuw geïnfecteerd raakt door hetzelfde virus.

Dat verschilt van andere virussen. Bij andere verkoudheidsvirussen, zoals rhinovirussen, is het iedere keer een andere stam die de infectie veroorzaakt. Ook van griep circuleren er ieder jaar andere varianten, waardoor mensen opnieuw besmet raken. Coronavirussen slagen er echter in iemand telkens opnieuw te infecteren.

Toch zijn er ook al patiënten gemeld die, bevestigd door genetische analyse van het virus, voor een tweede keer met SARS-CoV-2 besmet raakten. Eind augustus verscheen er een studie over een 33-jarige man in Hongkong die eind maart al in het ziekenhuis had gelegen met niet heel ernstige Covid-19, en die na een zakenreis naar Europa bij een verplichte coronatest op het vliegveld van Hongkong opnieuw positief testte. De tweede infectie, met genetisch een duidelijk verschillend virus, verliep asymptomatisch.

In de dagen na dat nieuws volgden er plots berichten over soortgelijke herbesmettingen uit België (1) en Nederland (4). Sindsdien zijn ze ook gemeld bij patiënten in Ecuador (1) de VS (2) en India (6). Gemiddeld zat er twee maanden tijd tussen beide infecties, met een spreiding van twaalf dagen tot vier maanden. Het betrof mannen en vrouwen, jong en oud.

Door deze berichten rijst al snel de vraag of iedereen die corona heeft gehad het risico loopt om voor de tweede keer ziek te worden? Blijft dat toch zeer beperkt en als er dan herbesmetting optreedt hoe ernstig is dan het ziektebeeld. Is de kans groot dat dat een mildere ziekte wordt. We moeten afwachten.

En antistoffen zijn maar de helft van het verhaal; ook T-cellen hebben een geheugen voor virussen waar ze eerder mee van doen hebben gehad. Bijzonder aan T-cellen is ook dat ze zich daarbij niet alleen richten op eiwitten aan de buitenkant van het virus, maar ook op structuren van interne eiwitten van het virus. Doordat die minder variabel zijn dan de buitenkant reageren T-cellen soms bijna even sterk op groepen verwante virussen, iets wat immunologen kruisreactiviteit noemen.

Inderdaad vonden Amerikaanse onderzoekers dit voorjaar bij ongeveer de helft van de mensen die nooit Covid-19 hebben doorgemaakt in het bloed T-cellen die reageerden op SARS-CoV-2. Waarschijnlijk was dit kruisreactiviteit, die was opgewekt door infecties met

verkoudheidscoronavirussen. Die vooraf aanwezige T-cel-immuniteit tegen andere coronavirussen zou ook een van de redenen kunnen zijn dat SARS-CoV-2 bij veel mensen slechts milde klachten geeft.

Maar 100 procent bescherming tegen herinfecties geeft die immuniteit niet, schrijven de dezelfde Amerikaanse onderzoekers in een vervolgartikel. Dat komt omdat dit immuungeheugen grotendeels beperkt blijkt tot T-helpercellen. Bij een tweede infectie, of een infectie na vaccinatie, zouden mensen er wellicht minder ziek van worden, maar ze zouden het virus dan nog wel aan anderen kunnen doorgeven. De beperkte T-cel-immuniteit geeft dan dus ook geen groepsbescherming.

6. Vijf strategieën tegen Covid-10 (ontleend aan NRC 25 april 2020)

a. Een dood coronavirus

De simpelste manier om een vaccin te maken, is het virus in grote hoeveelheden opkweken, het dan dood te maken, en de dode virusdeeltjes bij mensen in een spier te spuiten. Dan gebeurt er – als het goed is – hetzelfde als bij een besmetting: het afweersysteem leert het virus herkennen en maakt antistoffen. Liefst antistoffen gericht tegen de spike-eiwitten die op de paddelstoelvormige kop van coronavirus zit, want met die kop herkent het virus immers onze lichaamscellen en kan het naar binnen. Zijn antistoffen op het virus geplakt, dan lukt dat niet meer en voorkom je besmetting. De afweerreactie wordt onderdeel van het geheugen van het afweersysteem, zodat het echte virus snel uitgeschakeld wordt zodra dat virus het lichaam binnenkomt.

Probleem:

- Je moet hiervoor dit gevaarlijke coronavirus op grote schaal kweken, en je moet er honderd procent zeker van zijn dat je alle virussen hebt doodgemaakt voor je het inspuit.
- Een tweede gevaar bij dit soort vaccins: ze wekken soms niet de juiste antistoffen op, en kunnen dan de ziekte juist nog erger laten verlopen bij degene die ermee is ingeënt. Dat gebeurde vijftig jaar geleden bijvoorbeeld bij een vaccin tegen het RS-virus. Dat komt omdat tijdens het doodmaken van het virus, door verhitting of door een chemisch middel, de viruseiwitten vervormen kunnen. Dan lijken ze niet meer op die van het levende virus.
- Daarbij verstopt het coronavirus ook nog eens belangrijke onderdelen van zijn landingsgestel, het spike-eiwit, tot vlak voor hij een cel binnengaat. Als die verschijningsvorm niet in het mengsel met dood virus zit, krijg je na vaccinatie niet genoeg van de juiste, neutraliserende antilichamen, maar vooral meer algemene. Die kunnen aan een virus plakken en het levend en wel de afweercellen in helpen, waar het zich vermeerdert. Zo maakt het de infectie juist erger dan wanneer iemand niet was ingeënt.

b. Levend, maar verzwakt virus

Alle nadelen van een dood virusvaccin voorkom je door het levende virus in te spuiten, maar dan zó verzwakt dat het iemand niet meer ziek kan maken. Dat kan door het genetisch te veranderen, door een onschuldiger virus uit te dossen met corona-eiwitten, of door het virus langdurig op te kweken bij een lagere temperatuur. Dan blijven er uiteindelijk alleen virussen over die niet goed groeien bij de lichaamstemperatuur van 37 graden Celsius. De vaccins tegen mazelen, de bof en rode hond worden op deze manier gemaakt en werken goed. Maar ook hier is een risico. Het verzwakte virus zou bijwerkingen kunnen geven bij mensen met een slecht werkend immuunsysteem. Of het zou weer kunnen terug veranderen in de gevaarlijke variant. Dat gebeurt weleens, bij een poliovaccin bijvoorbeeld bij één op de zoveel miljoen gevaccineerden. Dat is minder erg als er niet veel mensen mee worden ingeënt, maar tegen dit virus willen we de hele wereldbevolking inenten.

c. Een stukje corona-eiwit

Maar als je nu alleen bepaalde viruseiwitten gebruikt, zoals de kop van het spike-eiwit, of de complete paddestoel. Dat kan uit de prut met dood virus worden gevist, of je maakt ze zelf met behulp van biotechnologie. Het grote voordeel: je wekt er heel specifieke antistoffen mee op, en het vaccin is schoon, snel en op grote schaal te produceren. Maar ook hier zijn hobbels. Ingespoten stukjes eiwit gaan niet onze cellen in, en wekken daardoor alleen antilichamen op, geen T-cel afweer. Die minder complete afweerreactie is misschien niet genoeg tegen dit virus.

d. Ander virus met corona-gen

Een vierde aanpak vermijdt het nadeel van de onvolledige afweerreactie die eiwitstukjes opwekken. Bij deze moderne biotechstrategie belandt DNA met het recept voor (bijvoorbeeld) het spike-eiwit van het virus in de spiercellen van de gevaccineerde. Niet opgekweekte bacteriën, maar die spiercellen worden dan de eiwitfabriek, en laten het op een presenteerblaadje aan hun buitenkant zien. Dat wekt een volledige afweerreactie op. Voor deze vaccins gebruiken wetenschappers een drager, vaak een onschuldig verkoudheidsvirus of aangepast pokkenvirus waar niemand ziek van wordt. Daarin zetten ze een stuk DNA met het corona-recept. Het grote voordeel hiervan is dat deze dragers en de hulpstoffen die erbij gebruikt worden, al bekend en getest zijn. De systemen mogen bekend zijn, toch is er nog geen enkel vaccin op de markt dat op deze manier is gemaakt. „Dat komt doordat de procedure om toestemming te krijgen voor gebruik in mensen, en om het op de markt te mogen brengen, voor deze dna-techiek langer duurt.

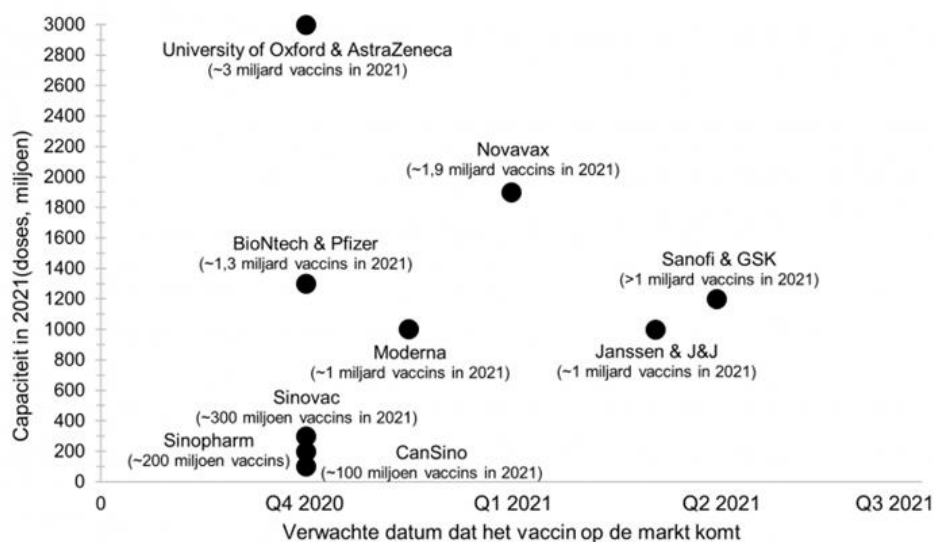
e. Genetisch materiaal van virus

Nóg moderner zijn DNA- of RNA-vaccins. Daar komt geen dragervirus meer aan te pas om het de spiercel in te werken: het genetische materiaal zelf wordt ingespoten. Dat kan DNA of RNA zijn. Het werkingsmechanisme is bedrieglijksimpel: je spuit wat RNA of DNA in voor de

stekel van het coronavirus en het menselijk lichaam gaat de stekels zelf aanmaken. Het immuunsysteem komt er vervolgens tegen in opstand.

Nadeel: de vaccins moeten koel (-20 graden Celsius voor Moderna) tot zeer koel (-70,-80 graden Celsius voor BioNtech / Pfizer) worden bewaard. Dat is lastig bij de distributie. Nog een nadeel: er zijn nog geen vaccins met de nieuwe RNA- of DNA-techniek op de markt, we weten dus nog weinig over de veiligheid of werkzaamheid.

Ondertussen wordt ons langzamerhand meer en meer duidelijk wanneer we vaccins tegemoet kunnen zien, zie tabel hieronder:



7. Geraadpleegde bronnen:

- Marcel aan de Brugh & Sander Voormolen: *Wat maakt dit coronavirus zoveel gevaarlijker dan zijn voorgangers?* NRC 17 april 2020.
- Sander Voormolen: *Hoe onze afweer worstelt met corona.* NRC 9 oktober 2020.
- Michael Marshall: *We beginnen biologische kenmerken van dit virus te begrijpen.* NewScientist 26 maart 2020.
- *Biologielessen.nl*, een serie lessen over het immuunsysteem
- Brandon J. DeKosky: *A molecular trap against COVID 19.* Science 04 september 2020
- *Biology Campbell & Reece, sixth Edition 2002*

- *Adolf Portmann: Biologie und Geist. Herder Freiburg 1963*
- *Bèta in het dagelijks leven Gigaboek, www.gigaboek.nl*

Bijlage 1

Hoe luguber de strategie kan zijn van virussen om nieuwe slachtoffers te vinden waarin zij zich kunnen voortplanten bewijst het hondsdolheid virus. **Hondsdolheid** of **rabiës**, ook wel **lyssa** genoemd, is een, wanneer niet op tijd behandeld, dodelijke aandoening. Het virus wordt meestal door een beet van besmette honden, vossen, vleermuizen of katten overgebracht. Het virus verplaats zich via de zenuwbanen naar het centrale zenuwstelsel. Daarna naar andere organen zoals de speekselklieren die hoge concentraties van het virus bevatten, wat verdere overdracht via speeksel en/of een bijtwond mogelijk maakt. De symptomen beginnen vaak met lichte koorts, hoofdpijn en verminderde eetlust, zere keel en misselijkheid, gevolgd door rusteloosheid, prikkelbaarheid, verhoogde spierspanning, overgevoeligheid voor fel licht en harde geluiden. Even later ontstaan er ernstige verlamingsverschijnselen en krampen met uiteindelijk een fatale afloop. Gevreesd zijn met name de krampen van de slikspieren na het zien en/of drinken van water. Door het verlammen van de kaakspieren zal het slachtoffer gaan kwijlen. Het lijkt op het eerste gezicht allemaal een merkwaardige combinatie van chaotische en onsamenhangende verschijnselen. Maar niet vanuit het virus gezien. In de weinige dagen tussen het ontstaan van symptomen en verlamming moet een, liever meer, nieuw slachtoffer gevonden worden, want alleen op die manier kan het virus zich verder vermenigvuldigen. Vandaar het rusteloze gedrag en de drang tot bijten van mens en dier, wat ook tot zelfverwonding voeren kan. Ook het niet kunnen slikken en de angst voor water past bij een juiste virusstrategie. Immers op die manier wordt voorkomen dat virussen nodeloos verspild worden daar zij zich alleen in nieuw zenuwweefsel kunnen vermeerderen.

Ontleend aan A. Portmann: *Biologie und Geist* 1956

- **Bijlage 2: Het immuunsysteem. (ontleend voor groot deel aan *Biologielessen.nl*)**

Inleiding

Wie of wat zich afweert moet zich kunnen onderscheiden met zoiets als het 'eigen', of het *zelf* tegenover het 'vreemde', = niet-zelf. Waardoor wordt dat 'zelf' bij organismen getypeerd? Op biologisch lichamelijk niveau vinden we dat terug in de vorm van een groep genen (stukjes DNA) die voor speciale eiwitten coderen, die gebruikt worden bij de herkenning van het zelf (de cellen van een organisme) tegenover het niet-zelf (vreemde cellen die behoren bij organismen die een lichaam binnendringen). We noemen die groep genen het *major histocompatibility complex (MHC)*, dat bij mensen ook bekend staat als het Humaan Leukocyten Antigeen (HLA).

Er zijn twee hoofdklassen van MHC eiwitmoleculen - klasse I en klasse II - die de membraan van bijna alle cellen in een organisme omspannen. Genoemde genen liggen bij de mens geclusterd op chromosoom 6. Elk gen kent een ongewoon groot aantal allelen (= alternatieve vormen van het gen). Daarom komt het zelden voor dat twee mensen eenzelfde set MHC-moleculen zouden hebben, dus eenzelfde '*weefseltypering*' zouden hebben, zoals men dat in het algemeen uitdrukt.

De afweer in ons lichaam wordt met name verzorgd door de witte bloedcellen (leukocyten) eencellige organismen die zich onafhankelijk kunnen voortbewegen. Zij circuleren voortdurend door ons lichaam met geen ander doel dan rondkijken waar ze lichaamsvreemde stofjes of zelfs kleine organismen als virussen, bacteriën, of cellen (samengevat microben) tegenkomen. Die lichaamsvreemde entiteiten noemen we

pathogenen (letterlijk, waar je ziek van kan worden). Wordt zo'n pathogeen herkend dan komen de witte bloedcellen, dus ons immuunsysteem, direct in actie om die binnengedrongen ziekteverwekker uit te schakelen. Weliswaar kunnen de witte bloedcellen zich niet delen en vermenigvuldigen, zij hebben in plaats daarvan een enorme productieplaats in het lichaam: het beenmerg.

1. De verschillende barrières van onze afweer.

De eerste twee barrières = a-specifieke afweer

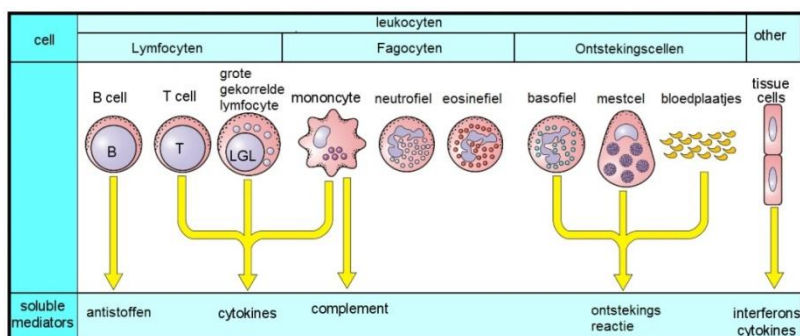
Afweer		
Aspecifieke afweer (niet specifieke afweer)		Specifieke afweer (Immuunsysteem)
Eerste lijns defensie	Tweede lijns defensie	Derde lijns defensie
Huid Slijmvliezen	Fagocytose door witte bloedcellen Ontstekingsreactie Eiwitten van het complementsysteem	B-lymfocyten en T-lymfocyten Antistoffen

Gelukkig, vaak lukt het een pathogeen niet ons lichaam binnen te dringen. De (dikke) huid vormt over het algemeen een sterk bastion (behalve

natuurlijk bij verwondingen).

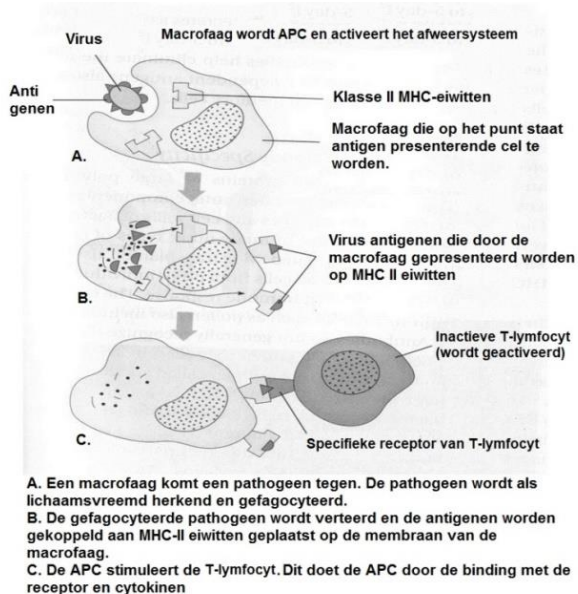
Maar onze huid kent een aantal natuurlijke openingen, met name bij de ogen, neus, mond, vagina en anus. Daar moet het slijmvlies wat deze openingen omgeeft ons beschermen tegen indringers. In het slijm van de slijmvliezen blijven de pathogenen plakken en worden daar vervolgens verwijderd door de macrofagen (lett. grote etende en verterende witte bloedcellen). Naast deze mechanische barrière kennen we ook een chemische barrière die gevormd wordt door afscheiding van maagzuur, transpiratievocht, traanvocht en zweet. In al deze vloeistoffen zitten bacteriedodende stoffen.

We spreken in bovengenoemde gevallen over *niet-specifieke afweer* omdat hier geen onderscheid gemaakt wordt tussen soorten indringers. Bovendien is dit deel van de afweer aangeboren, d.w.z. erfelijk bepaald.



Zou het organismen ondanks deze barrière toch lukken ons lichaam binnen te dringen, dan wacht hen een volgende barrière, *de tweedelijns verdediging*. Voor die verdediging en trouwens ook voor de volgende horde, *de derdelijns verdediging* zijn de witte bloedcellen¹³ verantwoordelijk.

¹³ Maar naast de witte bloedcellen ook stoffen als cytokines (eiwitten die gebruikt worden voor de interne communicatie), antilichamen, interferonen en complement.



Op de afbeelding zien we drie typen van witte bloedcellen (leukocyten), geordend naar hun functioneren. Concentreren wij ons op de fagocyten (= cellulair eten)¹⁴. Neutrofielen zijn veruit de meest algemene witte bloedcellen die je in het bloed hebt zitten (60%). Neutrofielen worden aangetrokken door vreemd materiaal, ontstekingen en bacteriën. Als een neutrofiel eenmaal een vreemd deeltje of een bacterie heeft gevonden dan zal die neutrofiel dat deeltje door fagocytose opnemen.

Op een plek waar massa's bacteriën de kans hebben gezien zich te vermeerderen, zal zich pus (etter) gaan vormen. Pus is niks anders dan een verzameling dode neutrofielen en ander celafval.

Van alle bloedcellen zijn de *monocyten* het grootst. Monocyten worden door het beenmerg afgegeven, komen in de bloedstroom en gaan de weefsels binnen¹⁵, alwaar ze in *macrofagen* (grote eters) veranderen. Komen deze monocyten een vreemd deeltje (de pathogeen, bv. een virus) tegen, dan wordt de pathogeen direct als lichaamsvreemd gezien en gefagocytiseerd. De pathogeen wordt uiteindelijk in een blaasje opgenomen dat gevuld is met verteringsenzymen die de pathogeen afbreken. Nu worden specifieke membraaneiwitten van het virus = *de antigenen van de pathogeen* in het cytoplasma gekoppeld aan MHC-II eiwitten van de macrofaag. Deze MHC-II eiwitten met de specifieke antigenen worden op het membraan geplaatst. De macrofaag is nu veranderd in een *APC = Antigen Presenterende Cel*.

Zij, de APC gaat nu met een soort van boodschap op zoek naar B-cellen en T-cellen; de boodschap luidt: 'er is een binnendringer, en hij ziet er zo en zo uit'. Om de afweer verder op gang te brengen zal de APC *de juiste B-cellen en de juiste T-cellen* van het immuunsysteem moeten activeren.

¹⁴ Die naam ontleen zij aan hun eigenschap dat ze met hun membranen vaste partikeltjes (bacterie, virus, splinters) kunnen omsluiten, vervolgens het partikeltje in die membraanomhulling binnenin kunnen trekken, zodat het partikeltje niet met de eigen celplasma in aanraking komt. Even later worden door de cel enzymen binnen gebracht die het partikeltje veilig afbreken, waarna kleine onderdelen bijvoorbeeld door de cel opgenomen kunnen worden. Het kan ook zijn dat de cel stoffen afgeeft (enzymen of waterstofperoxide) met de bedoeling de bacterie te doden.

¹⁵ Macrofagen kunnen ook blijvend resideren in weefsels, zoals longen, lever, nier, hersenen, lymfeknopen.

We zijn nu aangeland bij de derdelijns verdediging = *de specifieke afweer* omdat nu de verdediging gericht is op een **speciale** indringer. Dit deel van afweer wordt ook tijdens ons leven, gedurende blootstelling aan infecties verworven.

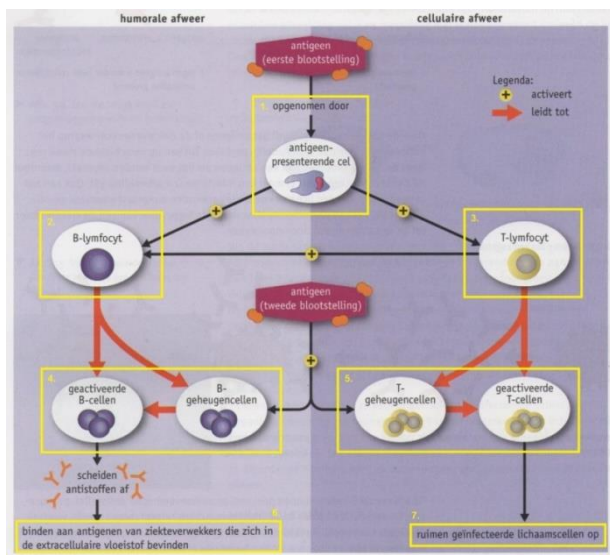
2. De specifieke afweer.

Humorale afweer en cellulaire afweer

Bij de specifieke afweer onderscheiden we een *humoraal* (de B lymfocyten = B-cellen) en een *cellulair deel* (T lymfocyten = T-cellen).

2a. Activatie en kloneren van B-cellen in het humorale¹⁶ pad

Het menselijk lichaam produceert onnoemlijk veel verschillende types van B-cellen¹⁷; ze zijn uiterlijk gelijk, maar elk type heeft een unieke B-cel-receptor op zijn membraan dat maar aan één specifiek antigeen bindt.



De juiste B-cel wordt geactiveerd door een APC. De APC bindt met de antigenen van de pathogeen aan de juiste B-cel (de B-lymfocyt die met zijn receptor met dat antigeen matcht). De APC zegt als het ware tegen de B-cel: 'er is een pathogeen in het lichaam en die ziet er als volgt uit'.

Een geactiveerde B-cel gaat zich vervolgens *kloneren*¹⁸. Door het kloneren ontstaan er plasmacellen en B-geheugencellen.

- Plasmacellen zijn getransformeerde B-cellen die

actief de antilichamen, ook wel immunoglobulines genoemd, aanmaken. Het zijn antilichamen, specifiek gericht tegen de binnengedrongen pathogeen. Die antilichamen helpen mee bij de vernietiging van antigenen door zich aan hen te binden. Door deze koppeling wordt de pathogeen onschadelijk gemaakt, maar niet gedood. Wel vormen ze nu een makkelijker doelwit voor fagocyten. Plasmacellen kunnen ook ontstaan uit B-cellen na activatie door een T-helpercel (klasse 2).

- B-geheugencellen worden tijdens de primaire immunrespons geproduceerd en blijven daarna zeer lange tijd in rustende toestand in leven, zodat ze snel kunnen reageren (door

¹⁶ *Humorale afweer is afweer tegen vrij rond bewegende ziekteverwekkers. Deze ziekteverwekkers bevinden zich dan in het bloedplasma, weefselvloeistof of lymfevocht. Een vrij zwemmende ziekteverwekker kan dan onschadelijk worden gemaakt met antistoffen.*

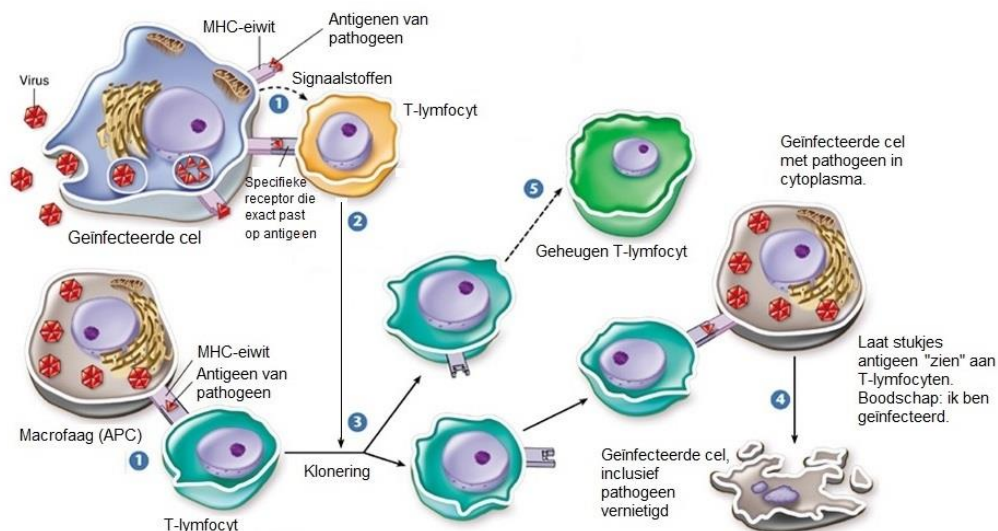
¹⁷ *De letter B staat voor de Bursa of slijmbeurs van Fabricius, een orgaan dat uitsluitend in vogels voorkomt en waarin B-cellen uitrijpen. De B staat dus niet voor beenmerg waarin bij alle andere gewervelden B-cellen geproduceerd worden. Een orgaan dat ook gerelateerd is met de rijping van B-cellen is de milt.*

¹⁸ *Kloneren is het delen en daardoor vermenigvuldigen van cellen waarbij de erfelijke informatie van al die cellen identiek blijft.*

zich te vermenigvuldigen en zich te transformeren tot plasmacellen) bij een tweede blootstelling aan hetzelfde antigeen. Deze geheugencellen zullen een groot deel van je leven in de lymfe en bloedbaan verblijven en dus zorgen voor de immuniteit.



2b. Activatie en kloneren van T-cellen in het cellulair pad



Er zijn ook pathogenen, zoals virussen, die niet vrij rondzwemmen, maar die zich verschuilen in de cellen van de gast. Antistoffen kunnen deze ziekteverwekkers niet bereiken. De cellulair afweer richt zich tegen ziekteverwekkers die zich in de cellen van de gast bevinden. Daar

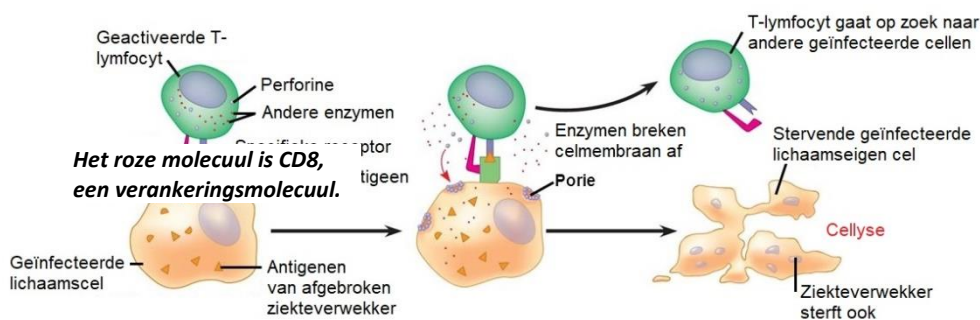
worden de T-cellen bij betrokken. De nog inactieve T-cellen kunnen op twee manieren worden geactiveerd. Door een APC die een ziekteverwekker heeft gefagocyteerd, verteerd en aangeboden op de celmembranen. Maar het is ook mogelijk dat een inactieve T-cel direct geactiveerd wordt door een geïnfecteerde lichaamscel.

Want soms lukt het een geïnfecteerde cel de ziekteverwekker aan te vallen en af te breken. De geïnfecteerde cel plakt dan antigeenfragmenten op de celmembranen. Door een koppeling van de juiste T-cel met het antigeen van de afgebroken ziekteverwekker wordt deze T-cel

geactiveerd. Het antigeenfragment op de celmembraan van de geïnfecteerde cel is een boodschap voor de andere T-cellen.

Sommige van die virussen zijn echter gespot door de ons bekende macrofagen. Zij eten die virus deeltje op, die zij even later op hun MHC type II eiwitten aan de buitenwereld presenteren. Ook zij worden nu weer een APC antigeen presenterende cel.

Komt zo'n macrofaag toevallig een T-helpercel tegen waarvan de receptor precies past op het presenterende antigeen van de macrofaag (die koppeling wordt nog eens extra stevig verankerd met een CD4 eiwit molecuul), dan wordt die T-helpercel geactiveerd. Zowel T-helpercel als macrofaag scheiden signaalstoffen af (cytokines) die tegen het lichaam zeggen: 'Uitkijken, pas op, er is iets verkeerd gaande hier!' De geactiveerde cel gaat zich vervolgens kloneren. Een deel van de kloon wordt geheugen T-cel. Deze geheugen T-cel bemoeit zich niet met de eerste infectie, maar gaan pas een rol spelen bij de tweede infectie. Deze geheugen T-cellen zorgen voor je immuniteit tegen deze specifieke pathoogeen.



De rest van de ontstane gekloonde T-cellen zullen de pathogenen vernietigen door de

cellen waar de pathogenen in parasiteren te vernietigen (cellulose). Het zijn *cytotoxische T-cellen (Tc)*. Zij gaan op zoek naar door virus geïnfecteerde cellen. Ook deze cytotoxische T-cellen zijn uitgerust met de geschikte juiste receptor. Heeft een cytotoxische cel een geïnfecteerde cel gevonden, dan ontstaat weer een koppeling (nu extra verankerd met CD 8 molecuul) en vervolgens laat zij twee bijzondere stoffen los: *perforines*, (enzymen die gaatjes maken in het celmembraan waardoor het membraan gaat lekken en de cel leeg loopt) en *granzymes* die een cel dwingen tot apoptose = zelfmoord van de cel.

Het cellulaire pad en de T-lymfocyten spelen echter (helaas) ook een rol bij het afstoten van gedoneerde organen, daar deze ook als lichaamsvreemd worden gezien.

Infecties: De afweer in een notendop

Het immuunsysteem in het menselijk lichaam herkent alles wat vreemd is en probeert dat op te ruimen. De afweer bestaat uit een heel legertje van samenwerkende witte bloedcellen, signaalstoffen en antistoffen, die in cascades van reacties zorgen voor het efficiënt opruimen van de indringer. Als bonus ontstaat er een immunologisch geheugen van cellen die onthouden met welke belager zij te maken hebben gehad, zodat ze die een volgende keer meteen kunnen aanpakken.

De eerste verdedigingslinie bestaat uit de aangeboren afweer. Snuffelende immuuncellen in de slijmvliezen merken het virus als eerste op met hun patroonherkenningsreceptoren (bijvoorbeeld Toll-like receptoren) die ongebruikelijke molecuulstructuren kunnen herkennen. Komen ze zoiets tegen, dan slaan ze alarm met signaalstoffen zoals interferonen, wat een nieuw regiment immuuncellen aantrekt. Binnen twee uur na de infectie zijn ze al massaal ter plekke zodat een ontstekingsreactie ontstaat. De verschillende soorten witte bloedcellen van het aangeboren immuunsysteem eten geïnfecteerde cellen op. De zogeheten dendritische cellen vormen de schakel naar het verworven immuunsysteem. Ze knippen de vreemde eiwitten in stukjes en presenteren die aan het adaptieve immuunsysteem. Dat bestaat uit zeer grote aantallen verschillende naïeve B-cellen en T-cellen, die via respectievelijk antistoffen of T-celreceptoren een vreemd eiwit nauwkeurig kunnen herkennen.

De B-cellen die de juiste antistof bezitten worden geactiveerd en rijpen deels uit tot plasmacellen die grote hoeveelheden antistoffen kunnen produceren, terwijl een ander deel uitrijpt tot geheugencellen, die bij hernieuwd contact zeer snel kunnen reageren met aanmaak van extra antistoffen. Het duurt een aantal dagen om uit te rijpen, en daarom komt de aanmaak van antistoffen pas na enkele dagen tot een week tot stand. Antistoffen zijn kleine eiwitmoleculen die aan het virus binden en daarmee het virus belemmeren om cellen te infecteren.

De T-cellen hebben op hun oppervlak een receptor waarmee ze kleine vreemde eiwitfragmenten herkennen; als dat gebeurt, kunnen ze B-cellen helpen bij hun activatie en uitrijping zodat betere antistoffen ontstaan. Ook T-cellen kunnen geheugencellen vormen, die nog lang nadat de infectie verdwenen is, snel opnieuw geactiveerd kunnen worden. Zo zal het afweersysteem bij hernieuwd contact veel sneller kunnen reageren en dus sneller (extra) antistoffen kunnen maken om efficiënt indringers aan te pakken.