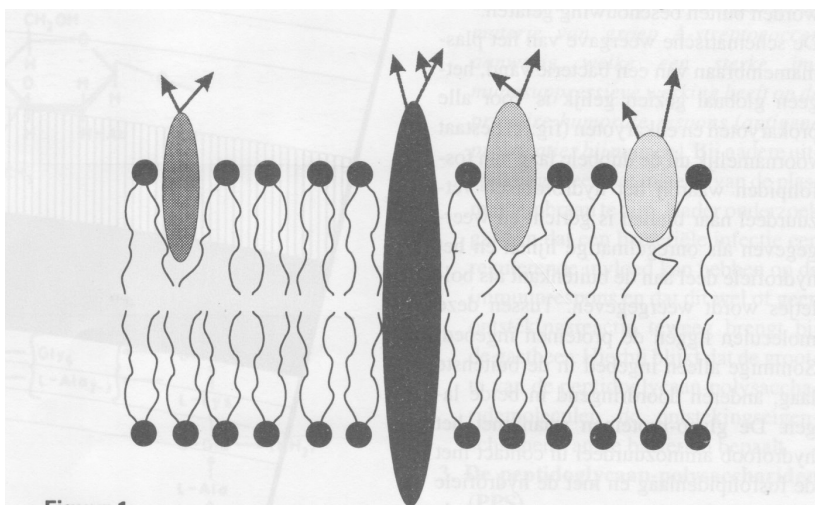


De ontstekings eigenschappen van bacteriële afbraakprodukten

J.R. Tischer, reumatoloog

Inleiding

In de jaren '30 opperde William Osler dat arthritis deformans (de overkoepelende term voor reumatoïde arthritis en polyarthrosis deformans) veroorzaakt zou kunnen worden door een infectiehaard elders. Dit beeld werd ondersteund door de regelmatige klinische observaties dat een dergelijk beeld ontstond na een infectie elders in het lichaam. Op experimenteel niveau waren hiervoor ook aanwijzingen. Dit gebeurde o.a. wanneer konijnen eenmalig ingespoten werden met levende streptococcus viridans, stafylococcus aureus of pneumococcus, intraveneus of intra-articulair. Over het algemeen ontstond de gewrichtsontsteking drie tot zeven dagen na de injectie. De duur van de gewrichtsontsteking werd in sommige gevallen geobserveerd gedurende twee jaar. Er ontstond een beeld van erosies en vergroeiingen van de gewrichten waarbij het histopathologisch beeld niet te onderscheiden was van een reumatoïde arthritis zoals dit voorkomt met mensen. Bij deze gewrichtsontstekingen die langer dan zes tot acht weken duurde, waren de gewrichtspuncties elke keer steriel. Deze twee gebeurtenissen provoceeden een aanzienlijke, ongebreidelde therapeutische benadering van het gewrichtslijden bij de mens. In 1949 werden door het Committee of the American Rheumatism Association, in the primar on rheumatic diseases, dergelijke praktijken veroordeeld. Er werd medegedeeld dat de verwijdering van de geïnfecteerde focus het beloop van de reumatoïde arthritis niet zou veranderen. Voorts dat extracties van tanden, amandelen, galblazen en organen van het kleine bekken alleen mochten plaatsvinden op indicatie en als de patiënt geen gewrichtsontsteking erbij had. Met deze veroordeling raakte de focale infectietheorie in de vergetelheid. Een andere oorzaak hiervan was de ontdekking van corticosteroïden in 1941 hetgeen tijdens een voordracht in New York werd gepresenteerd als hét wondermiddel voor de behandeling van reumatoïde arthritispatiënten. Met de ontdekking van de reumafactor en met de interesse van de pathofysiologie van ontstekingen werd de moderne immunologie geboren. In het begin van de jaren '70 werden de onderzoeken geïntensiveerd naar de rol van de bacteriën in de pathogenese van reumatoïde arthritis en andere beelden. Het werd mogelijk geacht dat de infectie een antigeen aanleverde voor het immuuncomplex of een weefselverandering teweeg bracht met eenzelfde effect. In 1973 werd een verband gelegd tussen spondylitis en ankylopoetica/m. Bechterev en hla b2r weefseltype. Dit laatste wees in de richting van een aangeboren gevoeligheid om een bepaald ziektebeeld te krijgen. Vrij kort daarna werd aangetoond dat het syndroom van Reiter ook hla b27 gebonden was terwijl men dit beeld vaak zag in aansluiting op een doorgemaakte bacteriële dysenterie. Daarna realiseerde men zich dat de enterocolitis veroorzaakt door yersinia enterocolitica en de yersinia pseudotuberculosis in tweede instantie een arthritis veroorzaakte, vooral bij personen die hla b27 positief waren. Men wist reeds dat verschillende componenten van sommige bacteriën een directe ontsteking veroorzaakten, terwijl andere componenten een regulerende invloed hadden op de immuunrespons of immunosuppressief waren. De laatste tijd wordt de t-cel een centrale rol toebedacht en is de aandacht gecentreerd op de interleukinen.



Figuur 1.

Schematische weergave van de 'vloeibare' plasmamembraan. De membraan is in principe opgebouwd uit twee lagen hydrofobe vetzuurketens (de golvende lijntjes) en hydrofiele eindgroepen (de zwarte bolletjes) die met de waterige compartimenten aan beide zijden interacteren. In deze bilaag drijven deels hydrofobe eiwitten (kleine ellipsen). Aan hun hydrofiele einde zijn suikerketens (pijlen) bevestigd. Andere eiwitten (lange ellipsen) bezitten specifieke hydrofobe domeinen waardoor ze door de bilaag heen kunnen steken. Deze membraan heeft normaal de consistentie van net niet gesmolten boter en wordt daarom 'vloeibaar' genoemd.

De bacteriecelwand

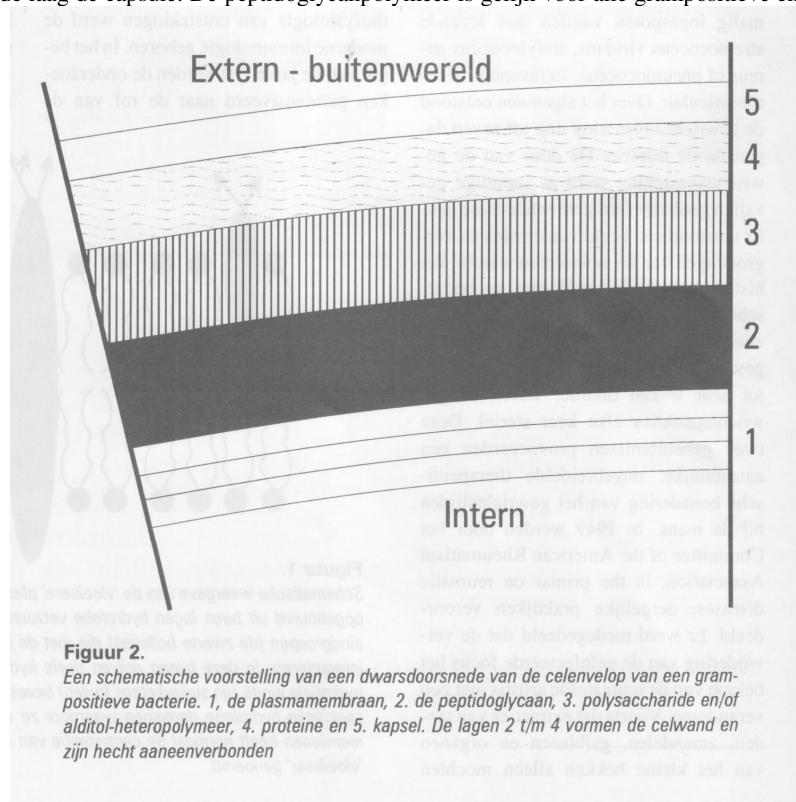
Bacteriën worden prokaryoten genoemd daar zij de kernmembraan van de hogere ontwikkelde eukaryote cellen niet bevatten. Ze verschillen er verder in dat zij een meer gecompliceerde celwandstructuur hebben dan de eukaryoten. Ze hebben niet alleen een plasmamembraan zoals de eukaryoten dit hebben, doch daaromheen ook nog een rigide celwand. Het plasmamembraan en de celwand tezamen worden de bacteriecel-enveloppe genoemd. Verdere modificatie zoals de capsule, de flagella en pili, de zogeheten aanhangsels, worden buiten beschouwing gelaten. De schematische weergave van het plasmamembraan van een bacteriewand, hetgeen globaal gezien gelijk is voor alle prokaryoten en eukaryoten (fig.

1) bestaat voornamelijk uit de dubbele laag van fosfolipiden waarbij het hydrofobisch vetzuurdeel naar binnen is gericht en weergegeven als onregelmatige lijnen en het hydrofiele deel aan de buitenkant als bolletjes wordt weergegeven. Tussen deze moleculen liggen de proteïnen ingebed. Sommige alleen ingebed in de buitenste laag, anderen doordringend in beide lagen. De glyco-proteïnen staan met het hydrofoob aminozuurdeel in contact met de fosfolipidenlaag en met de hydrofiele delen (vaak suikers) in contact met de buitenkant.

De celwand van grampositieve bacteriën

Zoals schematisch weergegeven (fig. 2) is dit aan de buitenkant van het plasmamembraan gelokaliseerd. De tweede laag is de peptidoglycanenlaag, de derde de polysaccharidenlaag en/of alditolheteropolymeer, de vierde een proteïnelaag. Laag twee tot vier wordt de celwand genoemd en de vijfde laag de capsule. De peptidoglycanpolymeer is gelijk voor alle grampositieve en gramnegatieve organismen tot aan de blauwgroene algen, dus gelijk voor alle prokaryote vormen. De polymeer-draden bestaan uit zich repeterende disacchariden van via f3 1-4 aan elkaar gebonden acetylglucosaminen en acetylmuraminezuur (fig. 3). Het muraminezuur kan voorkomen als n-glycolyl muraminezuur in nocardia en mycobacterium speciës. De polymeerdraden worden aan elkaar verbonden door tetrapeptiden (fig. 4) waarvan de aminozuurvolgorde verschillend kan zijn niet als resultaat een ander soort bacterie (fig. 5).

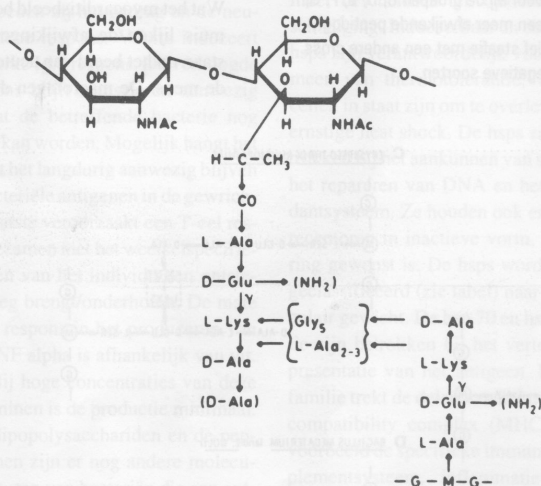
Figuur 5 laat het verschil zien tussen de stafylococcus aureus, de streptococcus pyogenes, erysipelothrix en de escheria coli en de anaerobe bacteriën waarbij geen verbindende tetrapeptide aanwezig is. De peptidoglycanen veroorzaken de ontstekingen. In de meeste grampositieve bacteriën staan de polysacchariden of alditolheteropolymeers in nauw contact met de peptidoglycanen (aminoglycosiden). van de streptococcengroep a is de immunodeterminant de n-acetylglucosamine met een heteropolymeer die in principe rhamnose bevat. teichoïnezuur komt voor of staat vaak in plaats van de polysacchariden in de wand van vele grampositieve bacteriën. Deze wateroplosbare polymeren bevatten suikers, d-alanine en ribitol- of glycerolfosfaten. De glycerol bij teichoïnezuren zijn over het algemeen



Figuur 2.

Een schematische voorstelling van een dwarsdoorsnede van de celenvelop van een gram-positieve bacterie. 1, de plasmamembraan, 2, de peptidoglycan, 3, polysaccharide en/of alditol-heteropolymeer, 4, proteïne en 5, kapsel. De lagen 2 t/m 4 vormen de celwand en zijn hecht aaneenverbonden

lipoteichoïnezuren die zich uitstrekken van het plasmamembraan tot aan de buitenkant van de capsule. Teichoïnezuren zijn antigeen en geven de serologische kenmerken voor classificatie van stafylokokken en lactobacillen. Elke bacteriesoort heeft een specifieke lipopolysaccharide waarbij met gecomputeriseerde gaschromatografie een determinatie mogelijk is. Voor de mycobacteriën is arabinogalactan de suikersoort dat de aminoglycoside modificatie veroorzaakt. Wat de proteïnemoleculen betreft zijn de prototypen voor de streptococci de m- en t-proteïnen. Andere oppervlaktepolymeren zijn betrokken bij de virulentie. Ze zijn gelokaliseerd aan de oppervlakte van het kapsel. Bijvoorbeeld de kapselpolysaccharide van de pneumococcus die de virulentie van de stam bepaalt, de zogenaamde c polysaccharide is een heteropolymeer dat n-acetylgalactosamine-6-fosfaat bevat. bij streptococcus groep a is hyaluronzuur de kapselpolysaccharide antigeen.



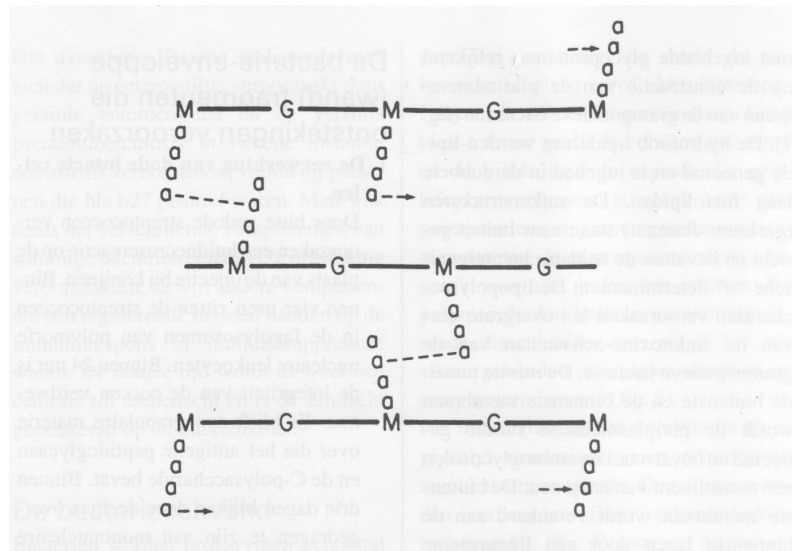
Figuur 3

Structuurschema van het peptidoglycaanmolecuul. De basiseenheid bestaat uit een peptideketen die is vastgehecht aan afwisselend N-acetylglucosamine en N-acetylmuraminezuur elementen. Bij sommige bacteriën zijn 'spacer linkage'-groepen, zoals (Gly)₅ of (Ala)₂₋₃ tussen de polymeereenheden ingevoegd.

De celwand van gramnegatieve bacteriën

Een van de grote verschillen tussen de gramnegatieve en de grampositieve organismen is de cel-enveloppe. Het bestaat uit een

plasmamembraan. Het is deze celenveloppe die het verschil in gramkleuring veroorzaakt. De bacterie wanddoorsnede ziet er dan als volgt uit (fig. 6). Als eerste de interne plasmamembraan, ten tweede de peptidoglycanenlaag en ten derde de buitenste membraan bestaande uit een dubbelwandige fosfolipidenlaag met ingebedde glycoproteïnen gelijkend op de constructie van de plasmamembraan van de grampositieve bacteriën (fig. 7). De hydrofoob lipidelaag wordt a-lipide genoemd en is ingebed in de dubbele laag fosfolipiden. De suikerstructuren (gesloten diamant) staan naar buiten gericht en bevatten de somatische antigenische "o"-determinanten. De lipopolysacchariden veroorzaken het overgrote deel van de endotoxine-activiteiten van de gramnegatieve bacterie. De ruimte tussen de buitenste en de binnenste membraan wordt de periplasmatische ruimte genoemd en bevat naast de aminoglycosiden een assortiment van enzymen. De buitenste membraan wordt verankerd aan de binnenste lagen door een lipoproteïne waarvan het lipidedeel in het buitenste plasmamembraan zit en het proteïnedeel een covalente binding is met de peptidoglycanenlaag.

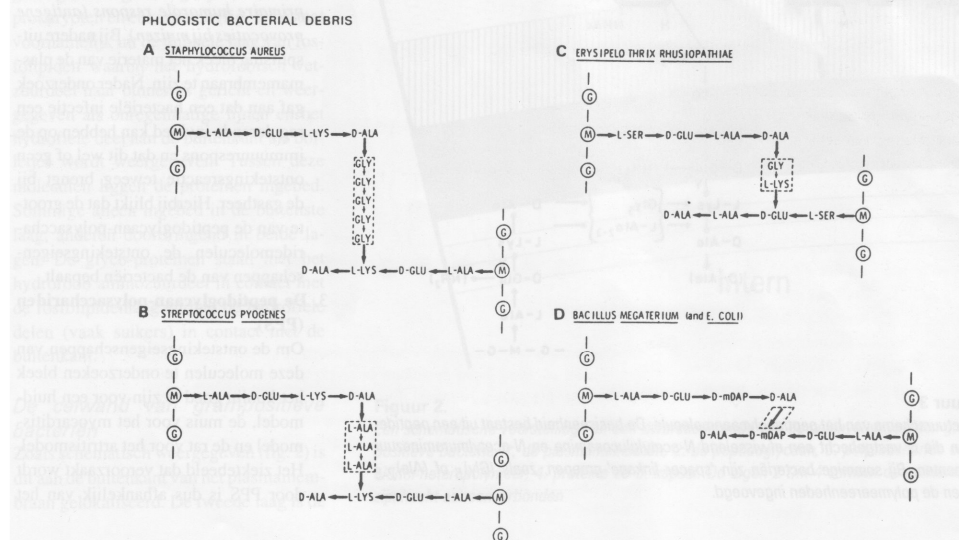


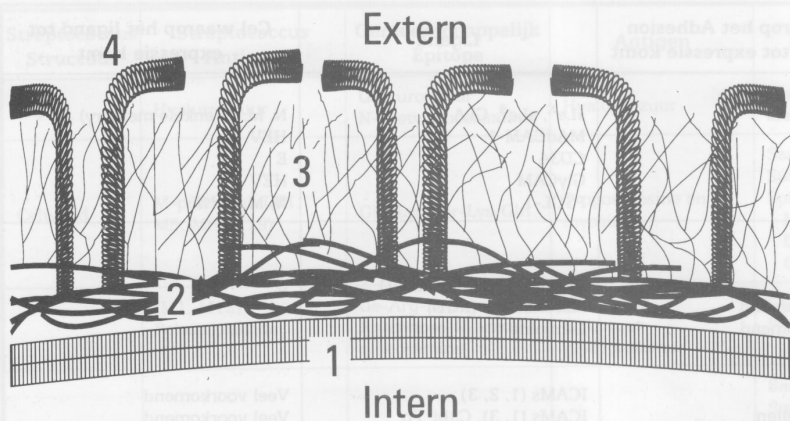
Figuur 4

Voorstelling van een typisch peptidoglycaan molecule. Het glycaanskelet bestaat uit lineaire polymeren van afwisselend β_{1-4} gekoppeld N-acetylglucosamine (G) en N-acetylmuraminezuur (M). Aan de muramylgroepen zijn via het lactylcarboxyl tetrapeptiden gekoppeld die bestaan uit afwisselend D- en L-aminozuren (a). Deze tetrapeptiden zijn weer onderling verbonden (stippellijnen).

Figuur 5 (onder)

Details van de tetrapeptide crosslinking bij vier representatieve gramnegatieve bacteriën. De aminozuren (a) uit figuur 4 zijn hier gespecificeerd. A. *Staphylococcus aureus* heeft een prototype peptidoglycaanstructuur in de vorm van het veel voorkomende (D-Ala)-(5 Gly)-(L-Lys). B. *Streptococcus pyogenes* lijkt erg op S. aureus: (2 Ala) of (3 Ala) in plaats van (5 Gly). De peptidoglycaanstructuur van S. aureus komt ook voor bij de groepen C, D, E, F, G, H, K, L, M, P en U. C. *Erysipelothrix rhusiopathiae* heeft een meer afwijkende peptidoglycaanstructuur. D. *Bacillus megaterium* is een gram-positief staafje met een andere cross linking-structuur die ook gevonden kan worden bij gram-negatieve soorten.



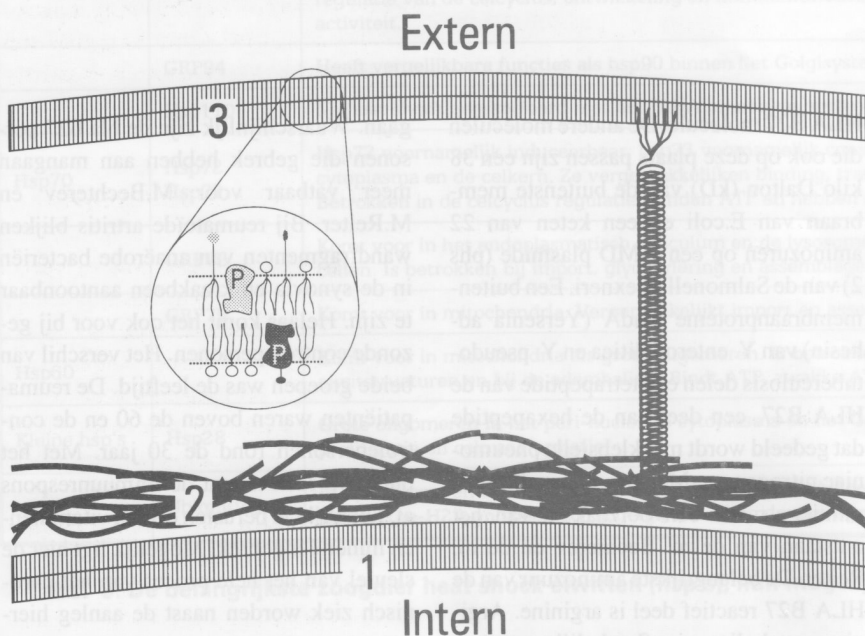


Figuur 6. De celwand van een gramnegatieve bacterie.

1. de plasmamembraan; 2. peptidoglycaanlaag; 3. polysaccharide- of aldolhetropolymeerlaag; 4. eiwitten. Het lipoteichoïnezuur is niet weergegeven. Dit molecule is via het lipidegedeelte verankerd in de plasmamembraan. De rest steekt dwars door de gehele celwand.

Figuur 7 (onder). De celenvelop van een gramnegatieve bacterie.

1. plasmamembraan; 2. peptidoglycaanlaag; 3. buitenmembraan die sterk lijkt op de plasmamembraan. De buitenmembraan is rijk aan glycoproteïne of lipopolysacchariden die vooral ook aan de buitenkant zijn geëxposeerd. Hun lipidegedeelte wordt **lipide A** genoemd waarmee ze verankerd zijn in de buitenmembraan. Het suikergedeelte bevat de 'O'-antigeen determinanten. Deze lipopolysacchariden bepalen het leeuwendeel van de endotoxische activiteit van de gramnegatieve wand. De periplasmatische ruimte (tussen 3 en 2) bevat naast peptidoglycaan allerlei enzymen, waarvan de meesten betrokken zijn bij afbraak. De buitenmembraan is verankerd aan de peptidoglycaanlaag via lipoproteïnen die covalent aan de peptidoglycaanlaag vastzitten.



De bacterie-enveloppe (wand) fragmenten die ontstekingen veroorzaken

1. De verwerking van dode intacte cellen.

Door hitte gedode streptococci veroorzaken een huidnecrosereactie op de plaats van de injectie bij konijnen. Binnen vier uren zitten de streptococci in de fagolysosomen van polymorfe nucleaire leukocyten. Binnen 24 uur is de integriteit van

de coccen verdwenen. Er blijft een granulaire materie over die het antigene peptidoglycaan en de C-polysaccharide bevat. Binnen drie dagen blijken deze deeltjes overgedragen te zijn aan mononucleaire cellen en zijn na drie weken nog aantoonbaar aanwezig. Na vijf weken is alles opgelost.

2. Het plasmamembraan.

Prokaryoten die geen celwand hebben zijn o.a. mycoplasma en de L-vormen. Er zijn verschillende experimentele modellen van reumatische ziektebeelden die ontstaan zijn in aansluiting op een infectie met verschillende mycoplasma's. De streptococcus groep A bevat ook L-vormen en kunnen een ontsteking veroorzaken. *Anderzijds is ook materie van groep A-streptococci aanwezig welke een sterke immunosuppressieve werking heeft op de primaire humorale respons (antigene provocaties bij muizen).* Bij nadere uitsplitsing bleek het materie van de plasmamembraan te zijn. Nader onderzoek gaf aan dat een bacteriële infectie een regulerende invloed kan hebben op de immuunrespons en dat dit wel of geen ontstekingsreactie teweeg brengt bij de gastheer. Hierbij blijkt dat de grootte van de peptidoglycaan-polysaccharidemoleculen de ontstekings eigenschappen van de bacteriën bepaalt.

3. De peptidoglycaan-polysacchariden (PPS).

Om de ontstekings eigenschappen van deze moleculen te onderzoeken bleek het konijn goed te zijn voor een huidmodel, de muis voor het myocarditis model en de rat voor het artritis model. Het ziektebeeld dat veroorzaakt wordt door PPS is dus afhankelijk van het weefseltype van het dier. Bij het konijn veroorzaakt een injectie met intacte wanddelen een chronische intermitterende multinodulaire laesie. Het komt en gaat in een bestek van enkele maanden. Pathologisch anatomisch bestaat het uit het klassieke beeld van een granuloma en bevat necrosegebieden afbraakproducten, macrofagen en reuscellen die geïsoleerd worden door een wal van dicht collageen. Het duurt weken voordat het verdwijnt en er een litteken overblijft. Een dergelijk beeld komt en gaat en kan soms 21 weken duren na één enkele injectie. Wat verder opvalt is dat een dergelijke reactie afhankelijk is van de molecuulgrootte. Grotere en kleinere wandfragmenten veroorzaken een minder intensieve ontsteking. Het effectieve deel is de peptidoglycaan met een groepsspecifiek koolhydraatdeel er aan. De gezuiverde peptidoglycaanmolecuul veroorzaakt een dramatische ernstige en directe ontstekingsrespons. Oedema in enkele uren tot aan een exudatie van granulocyten. Na acht uur zijn de peptidoglycanen niet meer aantoonbaar en het ontstekingsbeeld verdwijnt na enkele dagen en komt niet meer terug. Wat het myocarditis beeld betreft bij de muis lijken de afwijkingen die ontstaan op het beeld van acute reuma bij de mens. De macrofagen die de PPS-fragmenten gefagociteerd hebben ondergaan een morfologische verandering en scheiden langdurig een buitengewoon grote hoeveelheid lysosomale hydrolases in de weefsels af.

Wat het artritis model betreft is het interessant te vermelden dat de gevoeligheid voor het krijgen van een artritis bij het vrouwtje van de Lewisrat (zie tabel 1) groter is dan bij het mannetje. Voorts dat toediening van oestrogenen de gevoeligheid voor artritis doet toenemen. De reden hiervan is dat deze stam een genetische stoornis heeft in

Stam	Sexe	Behandeling	Waargenomen maximale AI
LEW/N	F	-	12.8
LEW/N	M	-	2.0
LEW/N	M	Sham-castrated	4.8
LEW/N	M	Castrated	10.9
LEW/N	M	Sham-castrated en β -oestradiol	12.9
LEW/N	M	Castrated en β -oestradiol	13.2
F344/N	F	-	0.0
F344/N	F	β -oestradiol	3.3

Tabel 1.

De effecten van geslachtshormonen op de ernst van polyarthritis geïnduceerd door celwanden van Groep A Streptococcus. Per experiment werden vijf of meer ratten gebruikt van ca. 100 gram op het moment van injectie. (AI = Articular Index)

de productie van CRH (Corticotrophine Releasing Hormoon). De infectie als oorzaak van reactieve artritis bij de reumatische- en andere chronische ziektebeelden

De laatste jaren wordt steeds meer aandacht besteed aan een bacteriële oorzaak van vele reumatische ziektebeelden. Het is bekend dat de lipopolysacchariden de macrofaag aanzet tot productie van cytokinen zoals interleukine 1 en tumor necrosefactor alpha (TNF alpha), naast het primaire immunologisch reactiepatroon veroorzaken deze twee stoffen slaperigheid en beïnvloeden zij het gedrag en de neuro-endocriene respons. Voorts induceert het een sterke IgA respons. De verhoogde IgA respons blijft soms jaren aanwezig zonder dat de betreffende bacterie nog gekweekt kan worden. Mogelijk hangt het samen met het langdurig aanwezig blijven van de bacteriële antigenen in de gewrichten. Dit laatste veroorzaakt een T-cel respons die tezamen met het weefselspecifieke antigeen van het individu een ontsteking teweeg brengt/onderhoudt. De mate van T-cel respons in het produceren van IL 2 en TNF alpha is afhankelijk van vit. D en E. Bij hoge concentraties van deze twee vitamines is de productie minimaal. Naast de lipopolysacchariden en de peptidoglycanen zijn er nog andere moleculaire structuren van bacteriën die een ontsteking teweeg kunnen brengen (zie tabel).

Streptococcus Structuur	Streptococcus Antigen	Gemeenschappelijk Epitope	Antigen	Menselijk weefsel	Orgaan
Kapsel	Hyaluronzuur	Glucuronzuur N-acetylglucosamine	Hyaluronzuur	Synoviaal weefsel en kraakbeen	Gewricht
Celwand	M-proteïnen (M1, M5, M6, M19)	Gln-Lys-Ser-Lys-Gln	Tropomyosine en myosine	Sarcolemma Subsarcolemma Spiervezel Myocard Dwarsgestreepte spier Gladde spier	Hart Skelet Arteriolen
	(M1, M12) Polysaccharide	Ile-Arg-Leu-Arg Rhamnose-N-acetylglucosamine	Vimentine Structuur glycoproteïne	Glomerulus Weefsel van hartkleppen	Nier Hart
Protoplasma membraan	Polypeptiden ? lipoproteïnen	?	?	Sarcolemma Subsarcolemma Spiervezel Myocard Dwarsgestreepte spier Gladde spier	Hart Skelet Arteriolen
			Fibroblast antigen Neuronaal cytoplasma	Hartklepweefsel Caudate and subthalamic tissue	Hart Hersenen

Tabel 2. Infectieve arthritis en immuundysfunctie

Cross-reactieve antigenen van groep A Streptococci en menselijk weefsel. (Arg = arginine; Gln = glutamine; Ile = isoleucine; Lys = lysine; Ser = serine).

[naar Ayoub en Kaplan]

De Heat Shock Proteïne (HSPs)

De heat shock respons werd dertig jaar geleden ontdekt. Wanneer cellen blootstaan aan hitte in het bijzonder en een reeks van stress-factoren zoals anoxie, hypoglycaemie, een reeks van chemische stoffen, dan wordt een reeks van nieuwe eiwitten gesynthetiseerd die de cel functie moet beschermen ten opzichte van beschadiging. Induceerbaar en constitutieve hsp's zijn verantwoordelijk voor het fenomeen van thermotolerantie, waarbij de cellen in staat zijn om te overleven bij een ernstige heat shock. De hsp's zijn ook betrokken bij het aankunnen van stress zoals het repareren van DNA en het anti-oxydantsysteem. Ze houden ook enzymen en receptoren in inactieve vorm, tot activering gewenst is. De hsp's worden als volgt geclassificeerd (zie tabel) naar een moleculair gewicht. De hsp 70 en hsp 90 familie zijn betrokken bij het verteren en de presentatie van het

Familie	Lid	Functie/Localisatie
Hsp90		Meest voorkomende constitutieve hsp
	Hsp90 α	Makkelijker induceerbaar dan hsp90 β
	Hsp90 β	Komt constitutief tweemaal meer voor dan hsp90 α . Cytoplasmatisch anker voor targeteiwitten. Bewaart steroidreceptoren en kinase activiteit totdat ze nodig zijn. Heeft mogelijk nog andere functies in de regulatie van de celcyclus, ontwikkeling en immuunfuncties. Bindt ATP; voor zover bekend geen ATPase activiteit.
	GRP94	Heeft vergelijkbare functies als hsp90 binnen het Golgisysteem en de plasmamembraan.
	Hsp110	Na heat shock geassocieerd met het rRNA binnen de nucleolus.
Hsp70	Hsp72 Hsp73	Hsp72 voornamelijk induceerbaar; hsp73 voornamelijk constitutief. Beiden komen vooral voor in het cytoplasma en de celkern. Ze vergemakkelijken binding, transport, assemblage en turnover van eiwitten. Betrokken in de celcyclus regulatie. Binden ATP en hebben een sterke ATPase-activiteit.
	GRP78	Komt voor in het endoplasmatisch reticulum en de lysosomen. Hoge basale niveaus in secreterende cellen. Is betrokken bij import, glycosylering en assemblage van eiwitten in organellen.
	GRP75	Komt voor in mitochondria. Vergemakkelijkt import en assemblage van eiwitten.
Hsp60		Komt voor in mitochondria als grote oligomeren. Is betrokken bij de assemblage van macromoleculaire eiwitstructuren en bij de ademhaling. Bindt ATP, zwakke ATPase-activiteit.
Kleine hsp's	Hsp28	Grote oligomeren in het peri-nucleaire cytoplasma en het Golgi. Speelt een rol in de embryogenese, proliferatie en celtransformatie
	Ubiquitine	In cytoplasma en celkern. Vergemakkelijkt eiwitafbraak door ATP-afhankelijke conjugatie. Is geassocieerd met histon-H2A en speelt zo mogelijk een rol in de genregulatie.

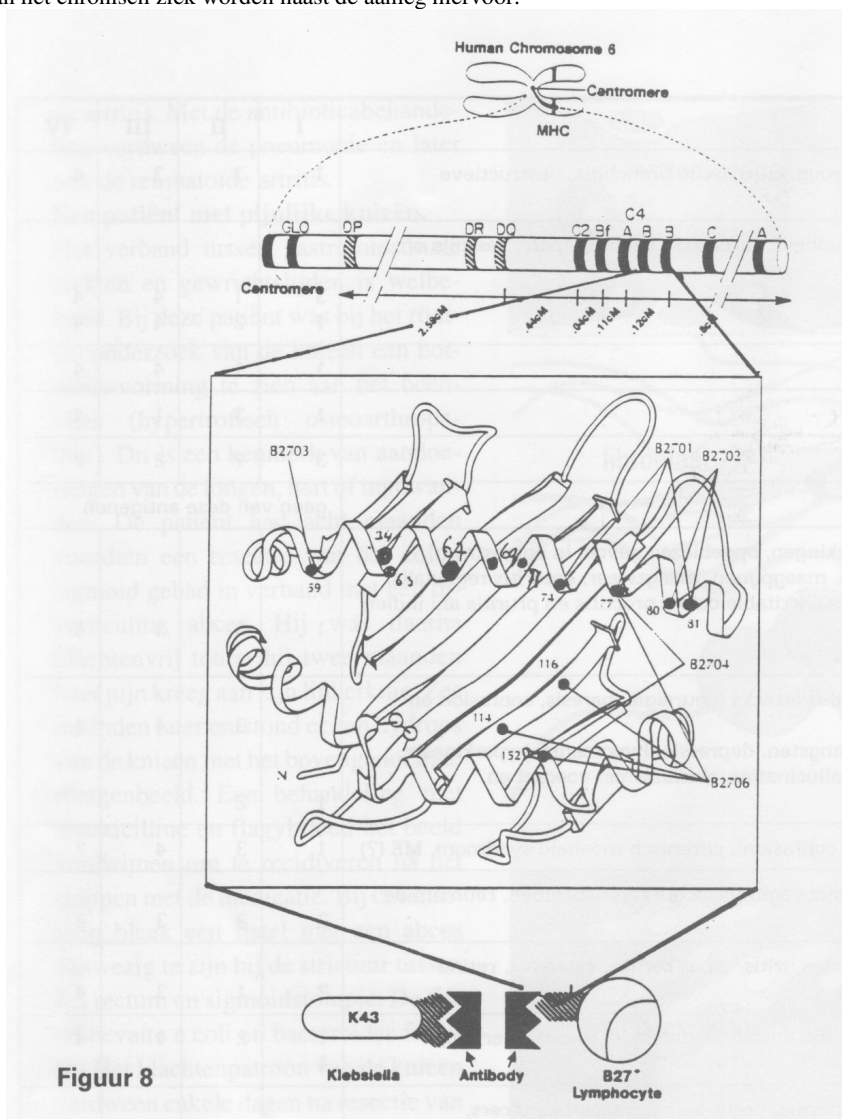
Tabel 3. De belangrijkste zoogdier heat shock eiwitten (hsp's), hun mogelijke functies en localisatie.

antigeen. De hsp 70 familie trekt de delen van het major histocompatibility complex (MHC) na. Bijvoorbeeld de specifieke immuniteit, complementsysteem, inflammatie en heat shock respons. Hsp's zijn de voornaamste antigenen determinanten van pathogene bacteriën en parasieten en hebben een bijzondere rol in het humorale en celgemedieerde deel van het immuunsysteem. De CD4/CD8 negatieve T-cel van de mens die de receptoren Gamma en Delta heterodimeerketen bevatten zijn belangrijk in het reageren ten opzichte van de hsp's. Deze T-cellen hebben een cytolytische eigenschap en schijnen zeer belangrijk te zijn in de bewaking van het immuunsysteem. Tussen deze T-cellen zijn er enkele met een beperkte gamma en

delta keten die een deling van de T-cel veroorzaakt indien ze in contact komt met gelijke epitopen (een deel van het antigeen dat een gelijke volgorde van aminozuren heeft) van de zoogdieren, mycobacteriën en E.coli. Opvallend is dat men in de publicaties spreekt over het hsp 60 antigeen. Zoals u in de tabel kunt zien regelt het de functie van de mitochondriën, de energiecentrale van de cellen. *Deze hsp 60 antigeen kan gebruikt worden voor vaccinatie.* Een recent onderzoek heeft aangetoond dat een reactiviteit van T-cellen ten opzichte van hsp 60 van mycobacteriën ontstaat bij zuigelingen wanneer ze de DKTP vaccinatie krijgen. De IgH afweerstoffen die hierbij ontstaan hebben ook een kruisreactie met hsp 60 van E.coli maar niet met het humane hsp 60. Bij een re-vaccinatie ontstaat opnieuw dit reactiepatroon. Dit wijst er op dat de reactie het resultaat zou kunnen zijn van het vergroten van de autologus (eigen) hsp specifieke geheugen T-cel en dat het anti hsp reactiepatroon eerder een fysiologische dan een pathologische functie voorstaat. anderzijds denkt men dat in ziektebeelden zoals juveniele reumatoïde artritis, reactieve artritis en m. Behçet, de moleculaire mimicry de autologe hsp reactieve T-cel-clonen prikkelen en het ziektebeeld activeren/veroorzaken.

Moleculaire mimicry (HLA B27)

Het HLA B27 antigeen is een molecule van het HLA systeem waarbij het presenterende deel komvormig is (fig. 8). de meest bekende moleculaire mimicry is de hexapeptide van de klebsiella nitrogenase; dit enzym bevat zes opeenvolgende aminozuren die gelijk zijn aan de aminozuurketen van positie 188 tot 193 van het HLA B27 molecule. De andere moleculen die ook op deze plaats passen zijn een 38 kilo Dalton (kD) van de buitenste membraan van E.coli en een keten van 22 aminozuren op een 2-MD plasmide (phs 2) van de Salmonella flexneri. Een buitenmembraanproteïne YadA (Yersenia adhesin) van Y. enterocolitica en Y. pseudotuberculosis delen een tetrapeptide van de HLA B27, een deel van de hexapeptide dat gedeeld wordt met klebsiella pneumoniae nitrogenase. Men neemt aan dat deze mimicry mede een oorzaak is van het ontstaan van de m. Bechterev en de m. Reiter. De belangrijkste aminozuur van de HLA B27 reactief deel is arginine. Arginine metabolisme is afhankelijk van man gaan. Waarschijnlijk zijn de hla b27 personen die gebrek hebben aan mangaan meer vatbaar voor M.Bechterev en M.Reiter. Bij reumatoïde artritis blijken wandfragmenten van anaerobe bacteriën in de synovia en kraakbeen aantoonbaar te zijn. Helaas komt het ook voor bij gezonde controlepersonen. Het verschil van beide groepen was de leeftijd. De reumapatiënten waren boven de 60 en de controlepersonen rond de 30 jaar. Met het ouder worden neemt de immuunrespons af. Dit blijkt te berusten op een vitaminen en mineralengebrek. Mogelijk ligt hier de sleutel van het hele proces van het chronisch ziek worden naast de aanleg hiervoor.



Figuur 8

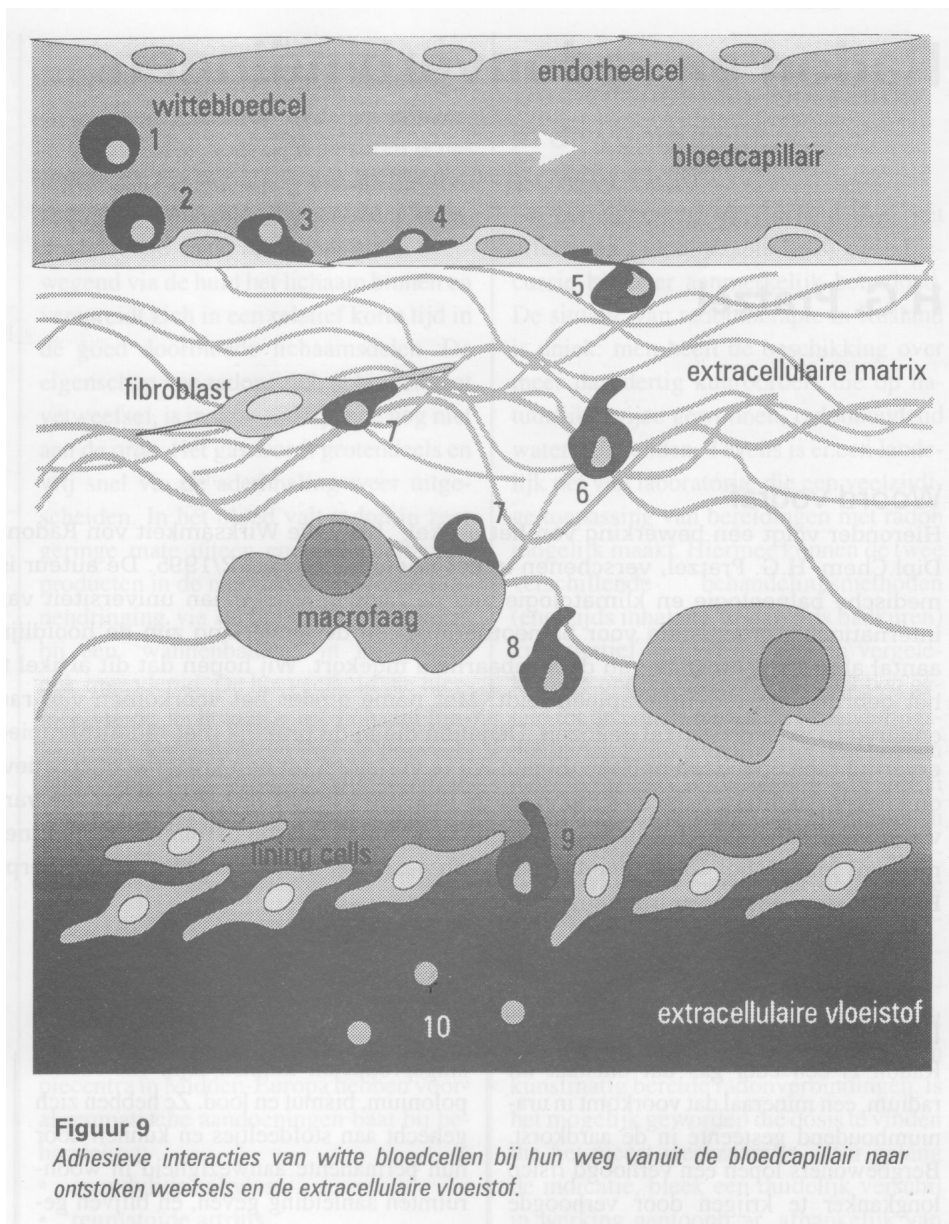
Adhesion Molecule	Cel waarop het Adhesion Molecule tot expressie komt	Ligand	Cel waarop het ligand tot expressie komt
Selectinen E-selectine (ELAM-1) L-selectine (LAM-1) P-selectine (GMP 140)	E Leu E, P, Meg	sLe ^x , sLe ^a , CLA MAdCAM-1 CD34 GlyCAM PSGL-1	N, M, T (enkele memory) HEV E HEV N, M, P, NK
Integrines β 1 integrines (voorbeelden): α 4 β 1 (VLA-4) α 5 β 1 (VLA-5) α 6 β 1 (VLA-6) β 2 integrines: α L β 2 (LFA-1) α M β 2 (Mac-1) α X β 2 (p150/92) Andere integrines: α v β 3 (VNR) α 47 (α 4 β p)	Leu Veel voorkomend Veel voorkomend Leu Myeloïde cellen Myeloïde cellen E, tumor celle Lymfocyten	VCAM-1, Fn (LDV, CS-1) Fibronectine (RGD) Laminine ICAMs (1, 2, 3) ICAMs (1, 3), C3bi, Fb C3bi, Fb VN, FB, Ln, VWF, Thromb Fn (Cs-1), VCAM-1, MAdCAM-1	E Veel voorkomend Veel voorkomend E HEV
Ig superfamilie ICAM-1 ICAM-2 ICAM-3 VCAM-1 PECAM-1	Veel voorkomend E, M, D, L (sub) M, N, L, E(?) E, SF, MO, D, My E, P, M, N, T	LFA1 Mac-1 LFA-1 LFA-1 Mac-1 VLA-4 α 4 β 7 PECAM-1	Leu M, N, NK Leu Leu M, N, NK L, M, Th L E, P, M, N, T
CD44 familie	Veel voorkomend	HA, Fn, Col Muc Ad	Veel voorkomend HEV

Tabel 4. De belangrijkste Adhesion Molecule families die betrokken zijn bij ontstekingen.

Verklaring van de afkortingen: CLA, cutaneous lymphocyte antigeen; Col, collageen; CS-1, connecting segment 1 of fibronectin; D, dendrietcel; E, endotheelcel; Fn, fibronectine; Fb, fibrogeen; HA, hyaluronzuur; HEV, high endothelial venules; L, lymfocyt; Le^a, Le^x, Lewis^a, Lewis^x epitopen; Ln, Laminine; M, monocyt; Meg, megakaryocyt; MO, macrofaag; My, myoblast; Muc Ad, mucosal adressin; N, neutrofiel; NK, natural killer cell; P, bloedplaatje; T, T-lymfocyt; Th, thymocyt; Thromb, thrombospondine; SF, synoviaal fibroblast; Vn, vibronectine; VWF, von Willebrand Factor.

Hoe komen de cellen bij het ontstekingsproces? De adhesiemoleculen.

De mogelijkheid van cellen om aan elkaar en/of componenten van de extra-artculaire matrix vast te kleven is een fundamentele eigenschap van alle multicellulaire organismen. Het is onder andere nodig om tegen de hydrostatische en lymfestrøm tussen de cellen in op de plaats te blijven of op de plaats van bestemming te kunnen komen. Adhesie tussen cellen kan homotypisch zijn (tussen cellen van hetzelfde type) of heterotypisch (tussen leukocyten en endotheliale cellen). Verder kunnen de interacties tussen cellen of tussen cellen en de extra-artculaire matrix tijdelijk of van langere duur zijn. Het herkennen van de cellen en de adhesie is essentieel voor normale ontwikkeling, onderhoud en herstel van het weefsel en de functie van het afweersysteem zoals het herkennen van antigenen, celgemedeerde cytotoxiciteit en de recirculatie van lymfocyten. De centrale rol van adhesie in normale en pathologische processen is bereikt door evolutie van een groot aantal zogenaamde adhesiemoleculen. De moderne moleculaire biologie heeft ons in staat gesteld om een aanzienlijke structurele informatie en volgorde van gegevens van deze moleculen te vergaren verrassende relaties tussen de moleculen van verschillende typen naar voren zijn gekomen. Deze informatie wordt gebruikt om de adhesiemoleculen in families onder te verdelen. (zie tabel). Het voornaamste gebeuren bij de inflammatoire ziekten is het oproepen van de leukocyten uit de circulatie en hun interactie niet andere celtypen zoals de macrofaag, de dentritische cellen behorende bij het weefseltype en fibroblasten die zich in het ontstoken weefsel bevinden. Deze situatie is afhankelijk van een stapsgewijze kleven aan de betreffende structuren hetgeen bemiddeld wordt door verschillende adhesiereceptoren. De voornaamste stappen in dit complexe proces is schematisch weergegeven in figuur 9. De voornaamste families van adhesiemoleculen zijn de Selectinen, de Integrins, de Immunoglobuline supergene familie en de varianten van de CD 44 familie. De weergave van vele van deze moleculen is hetzelfde voor verschillende plaatsen van ontsteking, maar er zijn duidelijk weefsel-specifieke verschillen in de weergave van bepaalde soorten moleculen. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door de lokale verschillen in de productie van cytokinen, andere inflammatoire mediators en/of verschillen in weergave van weefsel-specifieke vaat-receptoren (adressinen) op het endotheel en bijzondere "homing receptoren" (plaatsbepalingreceptoren) op bepaalde leukocyten subpopulaties (stap 2, fig. 9).



A De Selectinen.

De Selectinen moleculen worden zo genoemd daar ze een N-lectine-achtige domein hebben dat zich aan complexe koolhydraten bindt. De natuurlijke ligand voor Selectinen zijn de mucinen, zwaar gesuikerde eiwitten met O-geschakelde suikers. **E-selectinen** worden uitsluitend weergegeven door endotheliale cellen na stimulatie door bacteriële endotoxinen (LPS) of cytokinen zoals interleukine 1 (IL-1) en Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF Alpha). Het zijn de enterhaken naar neutrofielen, monocyt en een specifieke subpopulatie van lymfocyten, inclusief de T memory cel. Het heeft een concentratie piek 4-6 uren na stimulatie en daalt binnen 24 uur naar de basale waarden. Het wordt geproduceerd door het postcapillaire venule endotheel tijdens de ontsteking. Het is gevonden bij het synoviale vasculaire endotheel van reuma patiënten, huidbloedvaten van sclerodermie en skeletspier en huid van SLE patiënten. **L-selectinen**, essentieel produceerbaar door de leukocyten, fungeren als "thuishavenhaken" om vast te haken aan de koolhydraat ligand van de endotheel cellen van de High endothelial venules (HEV) van de perifere lymfeklieren. **P-selectinen** liggen opgeslagen in Weibel-Paladekorrels van endotheelcellen en trombocyten. Het wordt bliksemsnel getransporteerd naar de oppervlakte van de cel na stimulatie door thrombine, histamine of O₂ of H₂O₂. Het is een receptor voor mucine.

B. De integrinen.

Elke integrin molecule is een heterodimeer met een alpha en beta keten dat het cytoskelet van een cel verankerd, dwars door het plasmamembraan heen aan het extracellulair milieu zoals fibronectine, vitronectine en collageen. Het wordt ook aangewend bij belangrijke cel-cel interacties in het bijzonder tussen leukocyten en andere cellen en vormt een krachtige enterhaak voor transmigration.

C. De Immunoglobuline Superfamilie

Elk lid van deze superfamilie wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van een of meerdere immunoglobuline domeinen

zoals de immunoglobulinen (antilichamen), de T cel receptor, en adhesiemoleculen CD2 en zijn ligand CD58, de intercellulaire adhesiemoleculen (ICAM 1,2 en 3) en VCAM's. ICAM-1 wordt tot expressie gebracht door bacteriële LPS, TNF alpha, en cytokine IL-1. **D. De CD44 familie**

CD44 is de voornaamste receptor voor hyaluron (Hyaluron is o.a. een bacterie enveloppe antigeen.) Het is een multi-functionele molecule betrokken bij diverse functies zoals T-cel activering, Lymfocytybinding aan HEV, het vrijgeven van cytokinen door de monocysten en cel aggregatie.

		I	II	III	IV
a	asthmatische bronchitis, allergische bronchiolitis, Croup, chronische bronchitis, obstructieve emphyseem	1	1	3	4
b	allergische rhinitis (hooikoorts, recidiverende verkoudheid, chronisch 'keelschrapen', keelpijn of laryngitis)				
	Seizoengebonden	3	1	4	4
	Niet seizoengebonden	1	2	4	4
c	atopische dermatitis	1	1	4	4
d	urticaria en angioneurotisch oedeem	1	3	1	4
e	acne (lipoidosis met of zonder infectie)	3	?	2	?
f	contact dermatitis	geen van deze antigenen			
g	Maag-darm-allergie (aften, mond- en pharynxontstekingen, opgeblazen gevoel in epigastrium, zuurbranden, misselijkheid, overgeven, maagkramp, maagpijnen, maagzweer, enteritis regionalis, diarree, obstipatie, slijm en chronische colitis ulcerosa, irritable colon, proctitis en pruritis ani indien e.c.i.)				
	Halitosis (M.): frequentieverdeling niet vermeld	1	3	3	4
h	migraine, chronische hoofdpijn, cyclic vomiting, bilious attacks (neuralgie, paresis, confusion en idiopathische epilepsie)	1	3	4	4
	(M.): aanvallen van paniekgevoelens en chronische angsten, depressie, hypomanie, hyperkinesie, doelloze geweldpleging, gespannenheid, delusies, hallucinaties, alcoholisme, voedsel en medicamenten addictie	1	2		
i	allergische toxaemie (moeheid, geradbraakt gevoel, confusion), chronisch moeheid syndroom, ME (?)	1	3	4	?
j	arthritis (gewrichtszwellingen, pijn of stijfheid en tendovaginitis, acute reumabeelden, reumatoïde arthritis, intermitterend hydrarthrosis)	2	3	3	2
k	oogallergie (ooglid dermatitis, blepharitis, conjunctivitis, iritis, ulcus cornea, catarract, retina allergie, oogpijn ook retro bulbaire en ablatio retinae)	2	1	3	4
l	oorallergie (dermatitis van oor of oorgang, oedema tuba Eustachii, doofheid, tinnitus, vertigo)	1	2	4	4
	(M.): ziekte van Ménière	1			
m	urogenitale allergie (allergische cystitis, urineblaasspasme, ureterkoliek, cancerlike ulcers, inflammatie en dermatitis van de vulva, menses-pijnen, leucorroe)	1	3	3	4
	(M.): irregulaire menstruatie, frigideit, impotentie	2			
n	cardiovasculaire allergie (ritmestoornissen, pseudo-angina, trombo-angiitis obliterans, peri-arteritis nodosa, erythema nodosum en multifforme glomerulonefritis)	3	4	2	3
o	allergische purpura, agranulocytose en bloedingen	2	3	1	4
p	koorts allergisch van oorsprong (recurrend of intermitterend)	1	3	1	4
q	allergische reacties op Rh.antigenen (erythroblastosis fetalis, transfusiareacties)	geen van deze antigenen			

Tabel 5. Overzicht klinische allergie volgens Rowe

De cijfers geven de waarschijnlijke frequentie van voorkomen aan: 1 = vaak, 2 = regelmatig, 3 = soms, 4 = zelden.

I = voedingsmiddelen, II = geïnhalerde stoffen, III = medicamenten, IV = infectieuze agens.

(M.) = observatie Mackarness

Casuïstieke mededelingen

1. **Een patiënt met een osteomyelitis**, veroorzaakt door een E.coli. De patiënt ontwikkelde een seropositieve reumatoïde artritis. Nadat de osteomyelitis met langdurig gebruik van antibiotica genezen was verdween de reumafactor en ook het reumatoïde artritisbeeld.
2. **Een patiënt met Klebsiella Pneumoniae pneumonie**. Een patiënt met een longontsteking veroorzaakt door een Klebsiella ontwikkelde een seropositieve reumatoïde artritis. Met de antibioticabehandeling verdween de pneumonie en later ook de reumatoïde artritis.
3. **Een patiënt met pijnlijke knieën**. Het verband tussen gastrointestinale ziekten en gewrichtslijden is welbekend. Bij deze patiënt was bij het röntgenonderzoek van de knieën een botnieuwvorming te zien aan het beenvlies (hypertrofisch osteoarthropathie). Dit is een kenmerk van aandoeningen van de longen, hart of ingewanden. De patiënt had acht maanden voordien een resectie van het colon sigmoid gehad in verband met een diverticulitis abces. Hij was daarna klachtenvrij totdat hij twee maanden later pijn kreeg aan zijn linkerknie. Zes maanden later ontstond er een hydrops van de knieën met het bovengenoemde röntgenbeeld. Een behandeling met amoxicilline en flagyl deed het beeld verdwijnen.

om te recidiveren na het stoppen met de medicatie. Bij coloninloop bleek een fistel met een abces aanwezig te zijn bij de strictuur tussen het rectum en sigmoidstompje. De fistel bevatte e.coli en bacteroides fragilis. Het klachtenpatroon van de knieën verdween enkele dagen na resectie van deze pathologische haard en na zes maanden kon hij zonder krukken en zonder klachten normaal lopen.

4. Patiënte met arthralgieën.

Het komt voor dat de gewrichtsklachten van deze categorie van patiënten kan verdwijnen met het gebruik van acidophilus-poeder. De acidophiluskuur werd voorgeschreven naar aanleiding van een beslagen tong. Bij patiënte verdween het beslag van de tong en de gewrichtspijnen.

J.R. Tisser, 1996

Gepubliceerd in "Tijdschrift voor Integrative Geneeskunde", Jaargang 12 (1996), Nummer 3