

Het ontstaan van MS – en de rol van ons afweersysteem hierin
Image



Het ontstaan van MS – en de rol van ons afweersysteem hierin

De precieze oorzaak van MS is nog onbekend. Tot op heden is nog onduidelijk of MS wordt getriggerd in de periferie of in het CZS. Volgens de eerste en tevens meest gedragen 'outside-in' hypothese, zouden buiten het CZS geactiveerde afweercellen naar het CZS migreren; volgens de tweede 'inside-out' hypothese zouden gebeurtenissen in het CZS zelf zorgen dat afweercellen autoreactief worden tegen specifieke componenten in het CZS. In dat laatste geval is de infiltratie van geactiveerde T- en B-cellen dus een secundair fenomeen.

Voorheen werd gedacht dat voornamelijk antigeen-presenterende microglia uit het CZS, geactiveerde infiltrerende T-cellen en macrofagen een klassieke rol speelden bij deze ontstekingsreacties. Niettemin bevinden we ons momenteel in een ware paradigmaverschuiving. Recente studies tonen namelijk aan dat de interactie tussen T- en B-cellen van groot belang zijn bij de pathologie van MS.

Het ontstaan van MS lijkt voort te vloeien uit een complexe interactie tussen zowel interne als externe factoren. Duidelijk is dat veel van de factoren die aan MS en auto-immuniteit gelinkt worden, samenhangen met de regulering van ons afweersysteem. De grote vraag blijft hoe deze risicofactoren bij MS tezamen leiden tot B- en T-cellen die het CZS binnentreden en lokale antigenen herkennen om zodoende weefselschade aan te wakkeren. Hieronder zijn een aantal veelbesproken factoren voor u uiteengezet.²

Uit de literatuur zijn er omgevings- en leefstijlfactoren bekend die een mogelijke bijdrage leveren aan de vatbaarheid voor MS, zoals roken, een tekort aan vitamine D en weinig blootstelling aan zonlicht. Ook een eerdere infectie met het Epstein-Barrvirus (EBV) wordt sterk geassocieerd met MS.¹³ Een mogelijke rol van het EBV is dat het naïeve B-cellen infecteert, die vervolgens in de bloedbaan en daarna in de hersenen terecht komen. Normaal gesproken houden EBV-specifieke cytotoxische T-cellen het aantal met EBV geïnfecteerde B-cellen laag, maar bij MS functioneert dit mechanisme onvoldoende. In de

hersen produceren de genoemde B-cellen oligoklonale banden (OCB) en fungeren mogelijk lokaal als antigeen-presenterende cellen en zorgen voor re-activatie van binnentredende T cellen.^{7, 14, 15}

Bij gezonde mensen is het afweersysteem zelfregulerend. Autoreactieve B-cellen die door het lichaam circuleren, worden herkend en opgeruimd. Bij MS is er sprake van het verlies van een zogenoemd 'tolerantie-checkpoint' waar B-cellen worden gecontroleerd en geëlimineerd mochten ze autoreactief zijn.^{3, 30, 31} Dit verlies is mogelijk toe te schrijven aan dysfunctie van regulatoire T-cellen, waardoor autoreactieve B-celklonen perifeer kunnen accumuleren in de circulatie en zich uiteindelijk richten tegen lichaamseigen weefsel.³

MS is niet erfelijk, maar wel zijn enkele honderden MS-genvarianten gevonden die bijdragen aan ontvankelijkheid voor MS. Vrijwel al deze varianten liggen vlakbij genen die de aangeboren of verworven immuniteit reguleren.^{4,5} Zo wordt het ontstaan van MS ook functioneel gelinkt aan afwijkingen in het HLA klasse II gen dat codeert voor het MHC-eiwit, betrokken bij de herkenning en presentatie van lichaamseigen en lichaamsvreemd aan andere factoren van het afweersysteem.¹⁶

Verdieping: onderliggende moleculaire en cellulaire mechanismen van autoreactieve B-cellen

In grote 'genome-wide association studies' (GWAS) zijn honderden polymorfismen geïdentificeerd die geassocieerd worden met een verhoogde kans op de ontwikkeling van auto-immuunziekten. Opmerkelijk is dat deze hoofdzakelijk non-coderende regionen voornamelijk betrokken zijn bij een veranderde genexpressie. De varianten die uit deze GWAS naar voren komen, hebben veelal te maken met een veranderde celsignalering, co-stimulering, antigeenpresentatie of cytokine productie die mogelijk de functionaliteit van de B-cel beïnvloedt. Al met al wordt steeds duidelijker dat kleine afwijkingen in de signalering van de B-cel kunnen bijdragen aan de initiatie, de bevordering en/of het verloop van auto-immuunziekten, in het bijzonder welke worden geassocieerd met het humorale immuunsysteem. Het feit dat met name B en T cellen naar voren komen als cellen waarop polymorfismen invloed uitoefenen in MS is interessant, zeker gezien de belangrijke rol van hun interactie in de periferie en in het CZS.¹⁷

Over de onderliggende cellulaire en moleculaire mechanismen bij het onttrekken van autoreactieve naïeve B-cellen aan deze selectie is nog geen duidelijke consensus.

Recentelijk is geopperd dat B-celintrinsieke processen (verstoorde signalering) mogelijk de B-celreceptor veranderen alsook autoantilichaam producerende B-cellen induceren.⁶ Er zijn aanwijzingen gevonden dat een verstoorde signalering tussen de BCR en andere essentiële co-receptoren zoals CD40, de Toll-like receptor (TLR) en de B-cel-activatiefactor-receptor (BAFFR) kan zorgen dat er binnen de naïeve B-celpopulatie meer cellen zijn die auto-antilichamen produceren.⁶

Image



Met dank aan:

Joost Smolders, Marvin van Luijn, Erasmus Medisch Centrum.

Heeft u vragen aan de redactie?

Stuur een mail naar nienke.de_jong@novartis.com

[Referenties](#)

[Terug naar de hoofdpagina](#)

Source URL:

<https://www.pro.novartis.com/nl-nl/therapeutische-gebieden/neurologie/multiple-sclerose-m/s/b-cel-multiple-sclerose/het-ontstaan-van-ms>