

# IMMUUN

*Over de rol van ons afweersysteem  
bij de bestrijding van ziekten*

Daniel M. Davis



UITGEVERIJ NIEUWEZIJD'S

Oorspronkelijke titel: *The Beautiful Cure: Harnessing Your Body's Natural Defences*. Daniel M. Davis 2018. First published as *The Beautiful Cure* by Bodley Head, an imprint of Vintage. Vintage is part of the Penguin Random House group of companies.

Eerste oplage januari 2020

Tweede oplage april 2020

Uitgegeven door: Uitgeverij Nieuwezijds, Amsterdam

Vertaling: Ineke Overtoom, Amsterdam

Redactie: Lucy Klaassen, Westervoort

Zetwerk: Holland Graphics, Amsterdam

Omslag: Buro Blikgoed, Haarlem

Foto omslag: Dendritische cel. National Cancer Institute (NCI), Don Bliss, Sriram Subramaniam

Copyright © Daniel M. Davis 2018, 2020

© Nederlandse vertaling, Uitgeverij Nieuwezijds, 2020

ISBN 978 90 5712 525 6

NUR 860

[www.nieuwezijds.nl](http://www.nieuwezijds.nl)



Bij de productie van dit boek is gebruikgemaakt van papier dat het keurmerk van de Forest Stewardship Council (FSC) mag dragen. Bij dit papier is het zeker dat de productie niet tot bosvernietiging heeft geleid.

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm, geluidsband, elektronisch of op welke andere wijze ook en evenmin in een retrieval system worden opgeslagen zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Hoewel dit boek met veel zorg is samengesteld, aanvaarden schrijver(s) noch uitgever enige aansprakelijkheid voor schade ontstaan door eventuele fouten en/of onvolkomenheden in dit boek.

## Voorwoord

Nadat dit boek geschreven en gepubliceerd was, zette COVID-19 onze wereld op z'n kop. We kunnen veel leren van de opkomst van deze ziekte: waar het coronavirus vandaan komt, hoe ziektekiemen zich over de wereld verspreiden, wat de impact is van de manier waarop de verschillende landen erop reageren, hoe een mondiale lock-down ingrijpt in de economie, privé-levens en onze persoonlijke gevoelens. We zijn ons er al bewust van geworden dat veel mensen in onze samenleving meer waardering verdienen: van zorgmedewerkers tot schoonmakers en vuilnisophalers. Maar als één aspect van het menselijk lichaam door deze crisis eveneens centraal is komen te staan, dan is het wel ons immuunsysteem.

Een geweldige eigenschap van het immuunsysteem is dat het ziektekiemen kan bestrijden die het nooit eerder is tegengekomen. We begrijpen veel van de werking ervan, en deze gedetailleerde kennis brengt ons op ideeën over hoe COVID-19 in de toekomst kan worden aangepakt met een vaccin of ander soort medicijnen. Op dit moment zijn virustests gebaseerd op het detecteren van de activiteit – preciezer gezegd, de ‘antilichaam-signaturen’ – van onze immuunrespons. COVID-19 roept ook talloze vragen op, zoals: Waarom treedt het immuunsysteem van ouderen minder efficiënt op tegen een nieuw virus? Wat is de invloed van medische condities op je afweer? En wat kan ieder van ons doen om onze immuniteit te versterken? In dit boek bespreek ik alles dat al bekend is over deze kwesties – en ook wat nog niet bekend is.

De algemene boodschap van dit boek is dat het menselijk immuunsysteem een van de belangrijkste speerpunten van wetenschappelijk onderzoek is in de 21ste eeuw. Zoals COVID-19 heeft aangetoond, hangt er zó veel af van ons immuunsysteem, dat we het beter op waarde moeten schatten, en nieuwe manieren moeten zoeken om de kracht ervan in te zetten.

Daniel M. Davis  
April 2020

# Inhoudsopgave

Overzicht	11
DEEL EEN DE WETENSCHAPPELIJKE REVOLUTIE IN DE AFWEER	17
1 Geniepigge geheimpjes	19
2 De alarmcel	45
3 Afremming en controle	73
4 Een geweldige kaskraker	103
DEEL TWEE HET INWENDIGE MELKWEGSTELSEL	131
5 Koorts, stress en mentale kracht	133
6 Tijd en ruimte	155
7 De bewakingscellen	177
8 Medicijnen van de toekomst	203
Epiloog	231
Dankwoord	235
Noten	237
Index	281

## Overzicht

‘Kijk eens hoe mooi die bloem is’, zei een kunstenaar tegen zijn vriend. ‘Kunst waardeert en roemt die schoonheid, terwijl de wetenschap die juist uit elkaar haalt. Wetenschap maakt de bloem saai.’

De vriend die hier werd aangesproken, was Nobelprijswinnaar en natuurkundige Richard Feynman, en hij vond de opvatting van de kunstenaar ‘een beetje maf’. Feynman antwoordde dat hij de schoonheid van de bloem juist wel kon waarderen, en dat hij als wetenschapper wist dat de interne structuur van de bloem net zo wonderbaarlijk is – met zijn cellen, zijn chemische en biologische processen, alle complexe systemen die de bloem vormen. Bovendien, legde Feynman uit, weten we dat de bloem insecten aantrekt en we mogen dus concluderen dat insecten de bloem in esthetisch opzicht waarderen, wat weer allerlei vragen over evolutie, cognitie en licht oproept. ‘Wetenschap’, zei Feynman, ‘voegt alleen maar iets toe aan de opwinding en het geheim en het ontzagwekkende van een bloem. Het voegt alleen maar iets toe.’<sup>1</sup>

Feynman vertelde over dit inmiddels beroemde gesprek in een tv-interview van de BBC in 1981, toen ik elf jaar oud was. Ik wist toen al dat ik wetenschapper wilde worden, maar Feynman, met zijn uitgesproken New Yorkse accent en met achter hem rozen die in het raam heen en weer wiegden, omschreef de reden daarvoor beter dan ik zelf zou kunnen. Ik geef nu leiding aan een team onderzoekers die de menselijke afweercellen tot in de kleinste details onderzoeken, en ik heb inmiddels van dichtbij meegemaakt hoe de wetenschap een schoonheid onthult die anders verborgen was gebleven. Het binnenste van het menselijk lichaam mag dan in esthetisch opzicht niet zo aantrekkelijk zijn als een bloem, maar de ware schoonheid ligt in de details.

In de biologie van de mens is de reactie van het lichaam op een snee of een infectie het meest en het meest gedetailleerd onderzocht. De bekende symptomen – roodheid, pijn en zwelling – verhullen de wonderen die onder de huid plaatsvinden, waar grote aantallen cellen van allerlei soort gemobiliseerd worden om de ziektekiemen te bestrijden, de schade te herstellen en puin te ruimen. Dit is geen bewuste actie, maar een reflex die essentieel is voor onze overleving.

Een simpele kijk op wat hier gebeurt, is dat het lichaam micro-organismen aanvalt die de wond binnendringen, omdat ons afweersysteem zó geprogrammeerd is dat het alles wat geen deel van ons is bestrijdt. Maar nadere beschouwing leert dat dit niet het hele verhaal kan zijn. Ons voedsel maakt geen deel uit van ons lichaam, maar toch zal je afweersysteem niet alles aanvallen wat je eet. Subtieler gezegd, je afweersysteem moet in staat zijn om onderscheid te maken tussen de vriendelijke bacteriën die in je darmen leven en met rust gelaten moeten worden, en gevaarlijke bacteriën die je ziek kunnen maken en aangepakt moeten worden.

Dit cruciale inzicht, dat een afweerreactie niet zomaar door alles wat lichaamsvreemd is getriggerd kan worden, ontstond pas in 1989 en het zou nog vele jaren duren voordat een dieper inzicht tot stand kwam. In de tussentijd ontvouwde zich een nauwgezet en baanbrekend wetenschappelijk avontuur waarmee de wereld van de immuniteit liet zien wat ze werkelijk is: niet een eenvoudig netwerk dat over een paar typen afweercellen beschikt, maar een uiterst complex, dynamisch raster van met elkaar verbonden subsystemen – een van de meest ingewikkelde en belangrijke onderwerpen van wetenschappelijk onderzoek die we kennen. Zoals ik in dit boek zal aantonen, veroorzaakten de vele ontdekkingen die uit dit avontuur voortkwamen, een wetenschappelijke revolutie in ons begrip van het menselijk lichaam en kunnen ze een omwenteling ontketenen in de geneeskunde van de eenentwintigste eeuw.

Om te beginnen zijn we erachter gekomen dat het vermogen van ons lichaam om ziekten het hoofd te bieden voortdurend verandert. De kracht van ons afweersysteem neemt toe en af, afhankelijk van stress, leeftijd, het uur van de dag en onze gemoeds-

toestand. Ons afweersysteem is voortdurend in beweging; onze gezondheid balanceert op een dun koord. Het aantal afweercellen in ons bloed piekt doorgaans 's avonds en is 's ochtends het laagst. 's Nachts, wanneer ons lichaam in een ander activiteitsniveau verkeert en minder energie verbruikt, verandert er van alles in ons afweersysteem, en andersom reageert het zelf ook op de kwaliteit van onze slaap. Te weinig slaap – minder dan vijf uur per nacht – brengt een verhoogd risico op verkoudheid en longontsteking met zich mee.<sup>2</sup> In dit boek zal ik onder andere nagaan welke invloed nachtwerk heeft op ons afweersysteem en of methoden die stress-verminderend kunnen werken, zoals tai chi of mindfulness, kunnen helpen bij de bestrijding van infecties.

Er blijven natuurlijk nog genoeg raadsels over, maar de ontdekkingen zijn nu al een aantasting van de eenvoudige opvattingen die we hadden over hoe ons lichaam ziekte bestrijdt – en wat ervoor nodig is om gezond te blijven. Het klopt grofweg dat het afweersysteem datgene aanvalt wat niet eigen aan jou is, wat lichaamsvreemd is, maar het is duidelijk geworden dat het proces gereguleerd wordt door biologische controlemechanismen die op verschillende niveaus aangestuurd worden door ontelbare cellen en moleculen. Door de raadsels en complexe problemen op te lossen kunnen we dichter bij de beantwoording komen van de voor onze gezondheid en welzijn uiterst belangrijke vragen: waarom krijgen sommige mensen kanker, en kan ons afweersysteem die bestrijden? Hoe werken vaccins, en hoe kunnen we ze nog beter maken? Wat is een auto-immuunziekte precies, en wat kunnen we ertegen doen? De overgrote meerderheid van de aandoeningen die we krijgen wordt door de natuurlijke afweer van ons lichaam bestreden en genezen. Als we die kracht kunnen begrijpen en inzetten, zou dat een van de grootste geschenken zijn die de wetenschap de mensheid kan geven.

Terwijl sommige geneesmiddelen, zoals penicilline, de ziektekiemen onmiddellijk doden, zouden veel ziekten, van kanker tot diabetes, wel eens het best bestreden kunnen worden met nieuwe soorten medicijnen die de activiteit van ons afweersysteem versterken (of in sommige gevallen afremmen). Anders dan penicilline en vergelijkbare geneesmiddelen die op natuurlijke wijze

zijn gemaakt – penicilline wordt bijvoorbeeld geproduceerd door een schimmel – en door de wetenschappers alleen maar *geïsoleerd* zijn, zijn de nieuwe geneesmiddelen die op ons afweersysteem inwerken, door wetenschappers *ontworpen*. De ideeën van wetenschappers die het afweersysteem bestuderen, kunnen leiden tot therapieën en geneesmiddelen die vele miljarden euro's kunnen opleveren voor de farmaceutische bedrijven. Maar deze geneesmiddelen moeten zo aangepast worden dat ze hun werking uiterst precies kunnen uitoefenen. Als we het afweersysteem te sterk activeren, zullen ook gezonde cellen en weefsels vernietigd worden, en als we het helemaal uitschakelen worden we vatbaar voor allerlei micro-organismen die we normaliter met gemak kunnen bestrijden. De uitkomst kan een doorbraak betekenen, maar wanneer het misgaat kan dat ernstige gevolgen hebben.

De enorme inspanningen die we verricht hebben om het afweersysteem te begrijpen, hebben ook nieuwe inzichten opgeleverd op veel andere gebieden van de menselijke biologie, zoals het verouderingsproces. Van de mensen die overlijden als gevolg van het griepvirus, is 80 tot 90 procent ouder dan 65.<sup>3</sup> Hoe komt het dat onze afweer tegen ziekten zwakker wordt wanneer we ouder worden? Waarom genezen we dan minder snel en krijgen we eerder auto-immuunziekten? We weten nu dat dit probleem deels wordt veroorzaakt doordat in het bloed van ouderen een geringer aantal van een bepaald soort afweercellen circuleert. Ook is duidelijk geworden dat de afweercellen van ouderen minder goed in staat zijn ziekten te herkennen. Bovendien hebben ouderen vaak een slaapttekort en hebben ze stress, en ook dat heeft invloed op ons afweersysteem. In welke mate elk van deze factoren de gezondheid negatief beïnvloedt, is moeilijk na te gaan: je kunt ze namelijk nauwelijks los van elkaar bestuderen. Terwijl stress ons afweersysteem negatief beïnvloedt, heeft het ook vaak slaapgebrek tot gevolg, waardoor het moeilijk is om het effect van elk probleem afzonderlijk vast te stellen.

In feite is zo ongeveer alles in ons lichaam met alles verbonden – zelfs meer dan je je kunt voorstellen. Onlangs bleek bijvoorbeeld dat het afweersysteem ook nauw samenhangt met een hele reeks aandoeningen die niets te maken hebben met het afweersys-



teem als microbenbestrijder: hartproblemen, neurologische aandoeningen, zelfs obesitas. In mijn eerste boek, *The Compatibility Gene*, besprak ik één onderdeel van het afweersysteem, een stel genen die onze individuele reacties op een infectie beïnvloeden. *Immuun* gaat over het hele verhaal: hoe en waarom de werking van ons afweersysteem varieert, hoe het gereguleerd en bestuurd wordt, alle onderdelen ervan – de hele rimbam.

Dit is ook een boek over de manier waarop wetenschappelijke ideeën tot stand komen. De zoektocht naar het begrijpen van onze afweer is een van de grootste wetenschappelijke avonturen van de mensheid, en de kennis die we nu hebben komt voort uit een geschiedenis van persoonlijke inspanningen, triomfen en offers. Veel mannen en vrouwen hebben hun carrières en grote delen van hun persoonlijk leven gewijd aan het begrijpen van slechts een miniem deel van het complexe geheel. Deze zoektocht heeft talloze diepgaande vriendschappen opgeleverd: de passie voor de wetenschap kan een sterke band scheppen. Anderzijds zijn er ook wetenschappers in dit vak die niet meer met elkaar door één deur kunnen. Er zijn legio onderzoekers die bijdragen hebben geleverd, ze hebben verbijsterende ontdekkingen gedaan over specifieke cellen of moleculen in ons afweersysteem, maar uiteindelijk zijn alle bijdragen klein – zelfs die van de genieën – en lijken de offers die sommige wetenschappers brachten buiten alle proporties, groter dan wat de meeste mensen zouden willen opbrengen.

In mijn eigen onderzoek gebruik ik onder meer speciale microscopen om te zien wat er gebeurt wanneer afweercellen met elkaar in contact komen, en hoe afweercellen contact maken met andere cellen om te bepalen of die gezond of ziek zijn. Mijn ontdekkingen hebben eraan bijgedragen dat we nu meer weten over hoe afweercellen met elkaar communiceren en hoe ze tekenen van ziekte in andere cellen ontdekken – waardoor we ook beter zijn gaan begrijpen hoe het afweersysteem gereguleerd is. Door ons telkens op een klein onderdeel van het systeem te concentreren dragen we allemaal iets bij aan dit begrip.

Als we op deze manier een geïntegreerd systeem opdelen in afzonderlijke elementen, wordt het niet ‘saai’ – zoals de kunstenaar-vriend van Richard Feynman dacht – maar het is ook niet

helemaal bevredigend. Alles werkt met alles samen en ieder onderdeel kan alleen begrepen worden wanneer het als deel van het geheel wordt beschouwd. Leerboeken over immunologie bespreken vaak alleen de rol van elk molecuul en elke cel apart, maar dat is hetzelfde als uitleggen wat een fiets is door te beschrijven wat een wiel is, een stuurstang en een rem. Geen van deze afzonderlijke onderdelen kan goed worden begrepen zonder de andere onderdelen van een fiets; de betekenis ervan ligt in hun onderlinge verhoudingen. Zoals de onderdelen het systeem vormen, zo definieert het systeem de onderdelen. Wij bewonderen de details, maar we moeten ook naar het hele plaatje kijken, want alleen dan kunnen we met onze kennis van het afweermechanisme een gezondheidsrevolutie bewerkstelligen.

In het tweede deel van dit boek gaan we die revolutie onderzoeken. Maar eerst zal ik het wereldwijde wetenschappelijke avontuur dat daartoe geleid heeft in kaart brengen, een wereld vol helden en dwarsliggers die hebben ontdekt hoe en waarom het afweersysteem doet wat het doet. Als de schoonheid van de natuur ooit troost of blijdschap kan schenken, dan kan wat zij ontdekt hebben – de complexiteit, fijnzinnigheid en elegantie van ons afweersysteem – net zo inspirerend zijn als elk ander wetenschapsgebied, van de substructuur van atomen tot de geboorte van sterren.

Deel een

*De wetenschappelijke revolutie in de afweer*

## Geniepigge geheimpjes

Wat is ervoor nodig om iets groots te doen? In 2008 werd een experiment uitgevoerd waarin ervaren schaakspelers een stelling te zien kregen die in een welbekende reeks van vijf zetten tot winst leidt. Maar er is ook een dramatischer, minder conventionele manier om vanuit die stelling te winnen, in slechts drie zetten. Gevraagd naar de snelste manier om de partij te winnen kozen de experts doorgaans voor de bekende vijf zetten, en niet voor de betere oplossing in drie zetten. Alleen de allerbeste schakers – de grootmeesters – zagen de winst in drie zetten; gewone experts handelden zoals ze gewend waren te doen.<sup>1</sup>

Het ligt in onze aard om problemen op te lossen op een manier die al eerder werkte. Maar weten wat eerder werkte kan ons juist blind maken voor het inzicht dat nodig is voor een grote sprong voorwaarts.<sup>2</sup> Onze grootste wetenschappers zijn mensen die, ondanks hun expertise, de vrijheid hadden behouden om anders te denken. Volgens dit criterium is Charles Janeway, immunoloog aan Yale University, een van onze grootste wetenschappers. Men zegt dat hij ‘een van de boeiendste, beschaafdsten en meest bedachtzame immunologen ter wereld is’.<sup>3</sup>

Janeway werd in 1943 in Boston geboren en studeerde scheikunde en geneeskunde aan Harvard. Zijn keuze voor geneeskunde werd beïnvloed door zijn in Harvard opgeleide vader, een vooraanstaand kinderarts en hoofd van het kinderziekenhuis in Boston.<sup>4</sup> Maar Janeway meende dat hij als arts veroordeeld zou zijn tot een leven vol routinehandelingen,<sup>5</sup> en hij richtte zich op fundamenteel onderzoek. Hij trouwde al jong, maar scheidde van zijn vrouw Sally in 1970, toen hij 27 was en hun kind pas een jaar oud was. Hierdoor voelde hij zich jarenlang eenzaam,<sup>6</sup> maar had

hij wel de tijd en de vrijheid voor zijn onderzoek. In 1977 kwam hij terecht op Yale, waar hij zijn tweede vrouw ontmoette, Kim Bottomly, eveneens een bekend immunoloog.

In 1989 brak hij zich het hoofd over wat hij het ‘geniepigge geheimpje’ in het heersende concept van het afweermechanisme noemde. Het ging om vaccins en hun vermeende werking. Het basisprincipe van vaccineren gaat er doorgaans van uit dat je immuunsysteem een door een virus of bacterie veroorzaakte infectie veel efficiënter kan aanpakken als het dat virus of die bacterie al eerder is tegengekomen. Dus – zo werd gedacht – berust de werking van vaccins erop dat het lichaam blootgesteld wordt aan een dode of onschadelijke versie van een micro-organisme. Het immuunsysteem zet daar een verdediging tegen op en daardoor kun je veel sneller reageren zodra je dat micro-organisme opnieuw tegenkomt. Dit werkt zo omdat juist de afweercellen die geactiveerd worden door een specifieke ziektekiem, zich vermenigvuldigen en langdurig in het lichaam aanwezig blijven – lang nadat de ziektekiem is uitgeroeid. Dit betekent dus dat ze onmiddellijk in actie kunnen komen wanneer ze met hetzelfde micro-organisme worden geconfronteerd. En zo, lijkt het, kan een van de grootste medische triomfen in een paar regels worden uitgelegd.

Maar wanneer je wat beter kijkt, blijkt er een vleugje alchemie om dat vaccineren heen te hangen. Dat ‘geniepigge geheimpje’ houdt in dat vaccins alleen goed werken wanneer er zogenaamde ‘adjuvantia’ aan worden toegevoegd. Adjuvantia (enkelvoud: adjuvans; van het Latijnse woord *adiuvare*, ‘helpen’) zijn chemische stoffen die – zoals bij toeval werd ontdekt – vaccins beter laten werken; zo’n adjuvans is bijvoorbeeld aluminiumzout. Het lijkt misschien triviaal dat een aluminiumzout vaccins op de een of andere manier werkzamer maakt – maar voor Janeway was precies dit technische puntje een aanwijzing dat er in onze manier van denken iets fundamenteel niet klopte. Niemand kon immers uitleggen *waarom* adjuvantia dit deden. Het is ongetwijfeld heel belangrijk dat we begrijpen hoe vaccinatie werkt: er is niets dat, afgezien van schoon drinkwater, meer levens heeft gered, ook antibiotica niet<sup>7</sup> – en Janeway wilde per se begrijpen waarom de toevoeging van adjuvantia noodzakelijk was. Zo introduceer-