

ARTIKELN

Infectieuze granulomen

R. Hoekzema

Dermatoloog, AMC & VUmc, Amsterdam

Correspondentieadres:

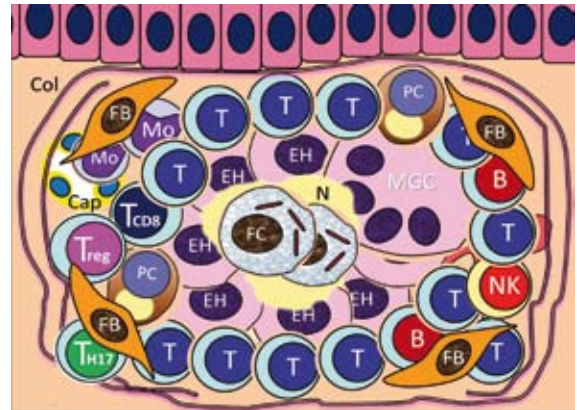
Prof. dr. Rick Hoekzema

E-mail: r.hoekzema@vumc.nl, r.hoekzema@amc.uva.nl

MACROFAGEN EN GRANULOMEN

De laatste decennia is duidelijk geworden dat de weefselmacrofaag een centrale rol speelt bij het ontstaan van granulomen in reactie op infecties met bepaalde micro-organismen. Macrofagen vervullen een cruciale functie bij de verdediging tegen pathogene micro-organismen, als onderdeel van zowel het *innate* als het *adaptieve* immuunsysteem. Idealiter worden pathogenen aan het celoppervlak van de macrofaag herkend door receptoren (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*, PAMPs) van het *innate* immuunsysteem en daarna gefagocyteerd en afgebroken in het fagolysosoom, waarna microbiële peptiden in de antigengroef van MHC (*Major Histocompatibility Complex*) klasse II-moleculen terechtkomen. Antigenbeladen MHC klasse II-moleculen worden vervolgens naar het celoppervlak getransporteerd en gepresenteerd aan T-lymfocyten, waarna een specifieke T- en B-celrespons op gang komt (*adaptieve* immuniteit).

De vorming van granulomen kan beschouwd worden als een poging van ons afweersysteem om moeilijk te elimineren indringers (zoals lichaamsvreemd materiaal en micro-organismen) 'op te sluiten' door ze te omgeven met collecties van macrofagen (histiocyten), andere ontstekingscellen, fibroblasten en collageen (*walling-off*, figuur 1). Bij een persisterende granulomateuze reactie op een infectieus agens is er zeker evenwicht (men zou ook kunnen spreken van een 'patstelling') tussen de virulentie van het micro-organisme en de activiteit van het immuunsysteem. Verstoring van deze balans beïnvloedt de ziekte, de bijbehorende symptomen en het histopathologisch beeld. Vaak blijkt dit terug te voeren op veranderingen in de activiteit van de adaptieve componenten van het immuunsysteem, zoals de relatieve bijdrage van geactiveerde T-helper-1 (T_H1) en T_H17 -cellen ten opzichte van T_H2 -cellen (figuur 2A-C).

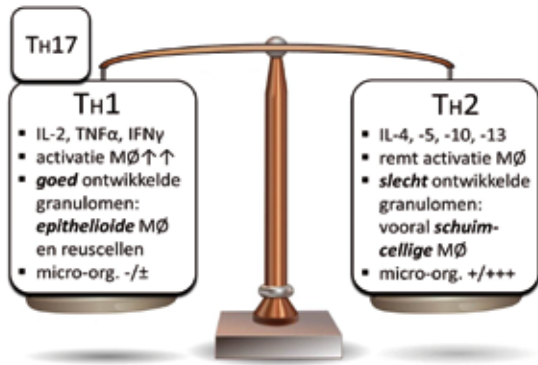


Figuur 1. Granuloom in de huid. Via capillairen (Cap) worden monocyten (Mo) aangevoerd, die transformeren tot schuimcellige macrofagen (foam cells, FC) waarin micro-organismen overleven, epihelioïdcellige histiocyten (EH) en meerkernige reuscellen (MGC). Daar omheen rangschikken zich T-lymfocyten (waaronder ook TH17, CD8-positieve en regulatoire T-cellen), NK-cellen, B-cellen en plasmacellen. Centraal in het granuloom kan necrose optreden (N). Het geheel wordt omkapseld door fibroblasten (FB) en fibrotisch collageen (Col).

IMMUNE EVASION

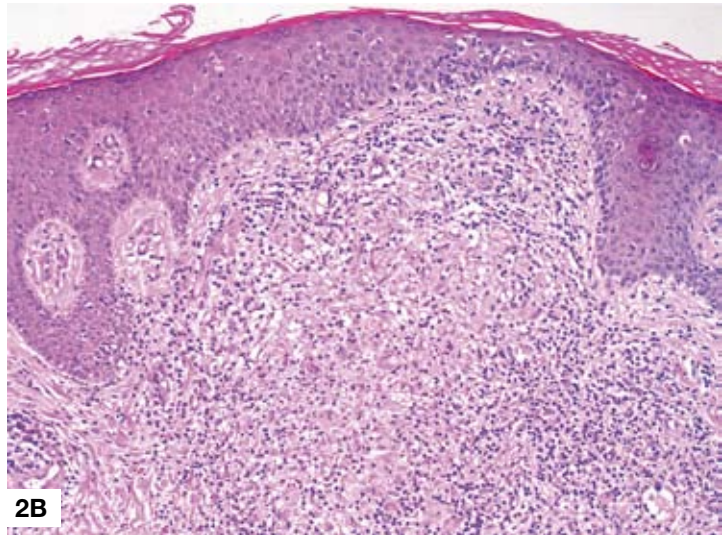
Diverse pathogene micro-organismen hebben strategieën ontwikkeld om aan ons immuunsysteem te ontsnappen. Zij laten zich weliswaar door macrofagen fagocyteren, maar worden niet onschadelijk gemaakt in het fagolysosoom. Integendeel, zij overleven en vermenigvuldigen zich in macrofagen, gebruiken deze cellen als schuilplaats en voedingsbron en proberen zich 'onzichtbaar' te maken voor ons immuunsysteem. Dit intrigerende fenomeen wordt *immune evasion* genoemd.¹ Bekende voorbeelden van pathogenen, die dankzij *immune evasion* in de mens kunnen overleven en zo chronische huidafwijkingen kunnen veroorzaken, zijn mycobacteriën (o.a. *M. tuberculosis*, *-leprae* en *-marinum*), protozoa (onder andere *Leishmania* spp) en sommige schimmels.²⁻⁷

Als ons immuunsysteem machteloos zou moeten toekijken hoe deze 'slimme' micro-organismen zich ongelimiteerd vermenigvuldigen dan zouden de betreffende infecties in korte tijd dodelijk zijn. Gelukkig is dat niet het geval: bij verder gezonde individuen resulteert dit type infecties in een min of meer gelokaliseerde chronische ontstekingsreactie,

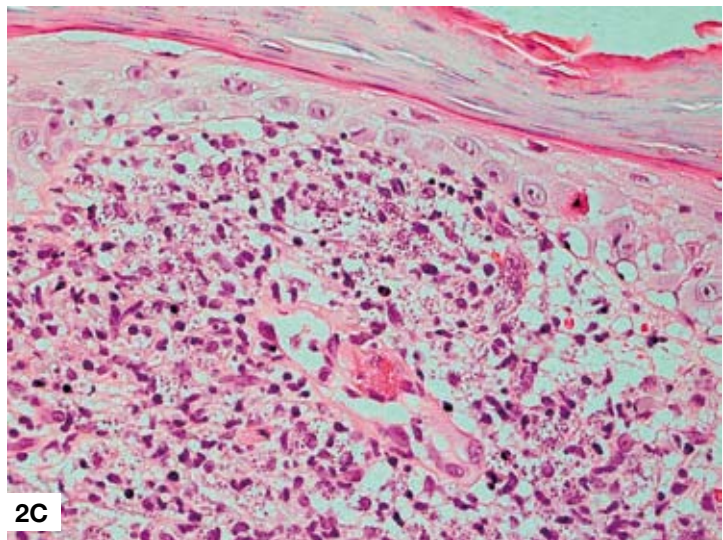


2A

Figuur 2A. Balans tussen TH1- en TH2-respons bij infectieuze granulomen, TH17-lymfocyten versterken de TH1-respons en granuloomvorming; B. histologie van cutane leishmaniasis met goed ontwikkelde granulomen: amastigoten (LD bodies) werden niet gevonden (H&E x100); C. schuimcellige macrofagen met intracellulaire amastigoten bij cutane leishmaniasis zonder granuloomvorming (H&E x400).



2B

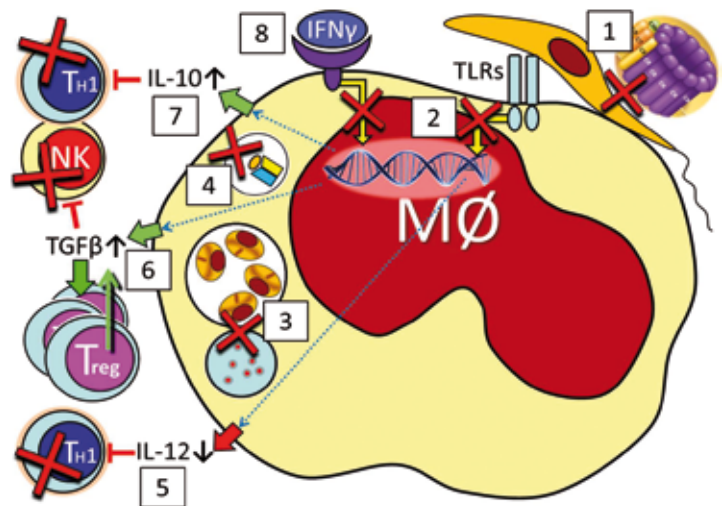


2C

met granuloomvorming als gemeenschappelijk histopathologisch kenmerk.

Kenmerkend voor bovengenoemde micro-organismen is dat zij kunnen putten uit een breed scala aan *immune evasion*-tactieken. Zo is *M. tuberculosis* na opname door de macrofaag in staat om vanuit het fagosoom pH-daling (nodig voor proteolytische afbraak) te voorkómen, maar ook de vorming van zuurstofradicalen (*Reactive Oxygen Species*, ROS) en *Nitric Oxide* (NO). Het mycobacteriële kapselmolecuul ManLAM (*Mannosylated LipoArabinoMannan*) verhindert de fusie van fagosoom en lysosoom tot fagolysosoom. Bovendien remt de tuberkelbacil de intracellulaire synthese en transport van MHC klasse II-moleculen naar het oppervlak van de macrofaag, zodat herkenning van mycobacteriële antigenen door T-lymfocyten wordt verhindert. Ook verstoren 'losgeraakte' ManLAM-moleculen noodzakelijke activatiestappen *downstream* van de T-celreceptor.^{2,3}

Leishmania spp maken gebruik van vergelijkbare *immune evasion*-strategieën.^{4,7} Na binding aan receptoren (onder andere TLR2 en -4 en complementreceptoren CR1 en CR3) op het oppervlak van de macrofaag zet de promastigoot zijn virulentiefactoren LPG (*lipophosphoglycan*) en GP63 in om activatie en lysis door het complementsysteem tegen te gaan (figuur 3). Na fagocytose gebruiken de intracellulair geraakte parasieten (intussen getransformeerd tot amastigoten en microscopisch te herkennen als *LD bodies*) deze en andere virulentiefactoren om hun eigen afbraak in de macrofaag te voorkómen en een immuunrespons tegen te werken. Onder invloed van de parasiet worden signaaltransductieroutes in de macrofaag ontregeld, waarna de aanmaak van afweerstimulerende cytokines (onder andere IL-12) wordt geremd, terwijl afweerremmende mediators



Figuur 3. Immune evasion door *Leishmania*. [1] promastigoot remt complementactivatie en complementgemedieerde lysis; [2] signaaltransductieroutes en transcriptiefactoren worden ontregeld; [3] amastigoten verhinderen fusie fagolysosoom; [4] amastigoten verstoren synthese, assemblage en transport van MHC II; [5, 6, 7] productie van pro- en anti-inflammatoire cytokines door macrofaag wordt ontregeld, waardoor immuunrespons wordt geremd: IL-12 wordt onderdrukt, IL-10 en TGFβ gestimuleerd; [8] activatie van macrofaag door IFN-γ wordt geremd.

(onder andere IL-10 en TGF β) juist meer worden uitgescheiden. Bovendien belemmeren amastigoten presentatie van hun antigenen via MHC klasse II en remmen ze activatie van de geïnfecteerde macrofaag onder invloed van interferon- γ . Vervolgens onttrekken de intracellulair overlevende parasieten ijzer, arginine en andere nutriënten aan hun gastheer, nodig voor hun metabolisme en replicatie.

DE MACROFAAG ALS TAXICHAUFFEUR

Een revolutie in het denken over de rol van macrofagen en granulomen bij infecties is ontstaan dankzij onderzoek van Lalita Ramakrishnan (Universiteit van Cambridge) aan embryo's van het zebra-visje (*Danio rerio*), geïnjecteerd met levende *M. marinum*.⁸ Zebra-visembryo's beschikken alleen over een *innate* immuunsysteem: zij hebben weefselmacrofagen, maar nog geen lymfocyten. De groep van Ramakrishnan toonde aan dat *M. marinum* zebra-vismacrofagen stimuleert tot granuloomvorming en de macrofagen in deze granulomen als schuilplaats gebruikt, maar ook als vervoermiddel: mycobacteriën lieten zich in losgeraakte macrofagen naar andere organen vervoeren, waar vervolgens nieuwe granulomen werden gevormd. Het is een interessante gedachte om dit te vertalen naar het aquariumgranuloom door *M. marinum* bij de mens (figuur 4): mogelijk komt de typische sporotrichoïde uitbreiding van deze dermatose ook op deze wijze tot stand.

LITERATUUR

1. Flynn JL, Chan J. Immune evasion by *Mycobacterium tuberculosis*: living with the enemy. *Curr Opin Immunol* 2003;15:450-5.
2. Weiss G, Scheible UE. Macrophage defense mechanisms



Figuur 4. Sporotrichoïde uitbreiding bij patiënt met aquariumgranuloom door *M. marinum*: 'versleping' via geïnfecteerde dermale macrofagen?

3. against intracellular bacteria. *Immunol Rev* 2015;264:182-203.
3. Hmama Z, Pena Diaz S, Joseph S, Av-Gay Y. Immuno-evasion and immunosuppression of the macrophage by *Mycobacterium tuberculosis*. *Immunol Rev* 2015;264:220-32.
4. Gupta G, Oghumu S, Satoskar AR. Mechanisms of Immune Evasion in *Leishmaniasis*. *Adv App Microbiol* 2013;82:155-84.
5. Vieira de Moraes CG, Castro Lima AK, Terra R, dos Santos RF, Da-Silva SA, Dutra PM. The Dialogue of the Host-Parasite Relationship: *Leishmania* spp. and *Trypanosoma cruzi* Infection. *Biomed Res Int* 2015;2015:324915.
6. Bifeld E, Clos J. The genetics of *Leishmania* virulence. *Med Microbiol Immunol* 2015;204:619-34.
7. Collette JR, Lorenz MC. Mechanisms of immune evasion in fungal pathogens. *Curr Opin Microbiol* 2011;14:668-75.
8. Ramakrishnan L. Revisiting the role of the granuloma in tuberculosis. *Nature Reviews Immunology* 2012;12:352-66.

SAMENVATTING

Macrofagen zijn belangrijk bij de verdediging tegen pathogenen, als onderdeel van zowel ons *innate* als *adaptieve* immuunsysteem. Granuloomvorming kan beschouwd worden als poging van het afweersysteem om binnendringende micro-organismen gelokaliseerd te houden, door ze te omgeven met weefselmacrofagen (histiocyten), andere immunocompetente cellen, fibroblasten en fibrose (*walling-off*). Bij persisterende infectieuze granulomen is er een balans tussen de virulentie van de micro-organismen en de activiteit van het immuunsysteem, dat er kennelijk niet in slaagt de infectie volledig te klaren. Veranderingen in activatie van adaptieve immuniteit kunnen dit evenwicht verstoren. Verschillende micro-organismen, zoals mycobacteriën, *leishmania* spp en sommige schimmels, hebben strategieën ontwikkeld om in macrofagen en granulomen te overleven: dit staat bekend als *immune evasion*. Er zijn zelfs aanwijzingen dat bepaalde micro-organismen macrofagen uit granulomen gebruiken om zich te laten transporteren, zodat de infectie zich kan verspreiden.

TREFWOORDEN

macrofaag – granuloom – mycobacterie – leishmania – *immune evasion*

SUMMARY

Macrophages are important in the defense against pathogens, as part of both our *innate* and *adaptive* immune system. Granuloma formation can be considered as an attempt by the immune system to keep invading microorganisms localized, by surrounding them with tissue macrophages (histiocytes), other immunocompetent cells, fibroblasts and fibrosis (*walling-off*). Persistent infectious granulomas represent a balance between the virulence of the micro-organisms and the activity of the immune system, which apparently fails to completely clear the infection. Changes in activation of adaptive immunity can disturb this equilibrium. Various microorganisms, such as mycobacteria, *leishmania* spp and certain fungi, have developed strategies to survive within macrophages and granulomas: this is known as *immune evasion*. There are even indications that certain microorganisms use macrophages from granulomas to transport themselves, enabling the infection to spread.

KEYWORDS

macrophage – granuloma – mycobacteria – leishmania – *immune evasion*