

**Taco Kuijpers**  
**Jan Prins**  
**Bregje Lemkes**  
**Merlijn van den Berg**  
**Godelieve de Bree**



## INHOUDSOPGAVE

Inleiding.....3

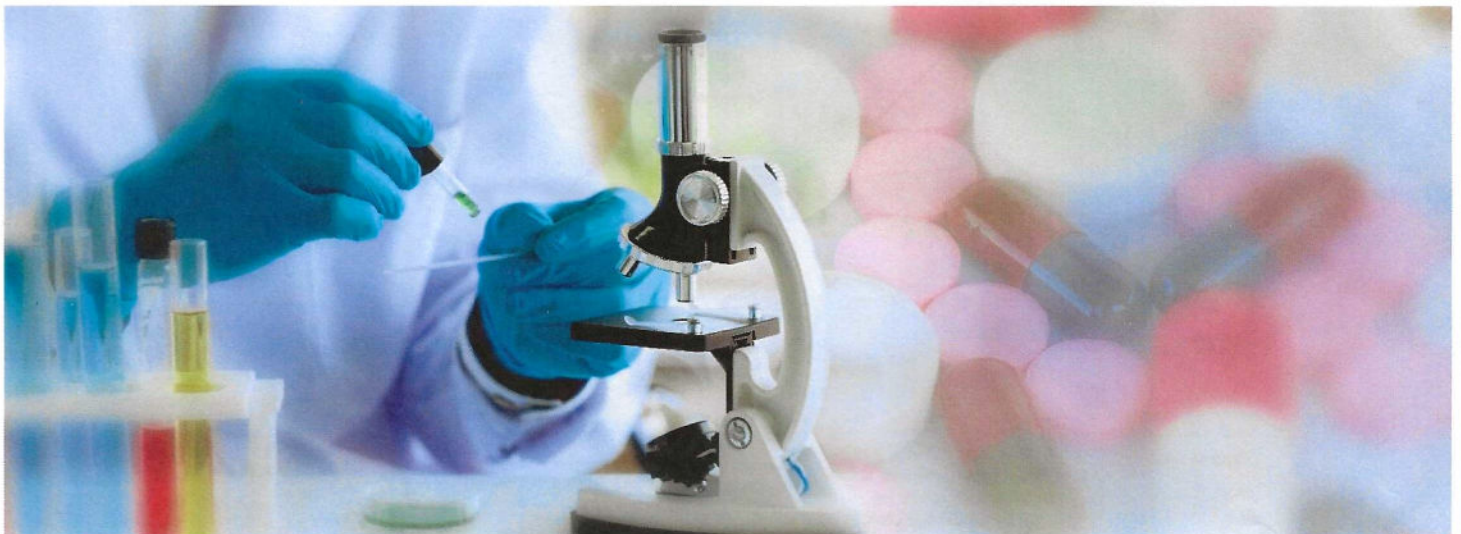
Onderzoekresultaten.....4





Chronisch granulomateuze ziekte (CGD) is een genetische aandoening waarbij witte bloedcellen (neutrofielen, monocyt en macrofagen en neutrofielen) niet goed in staat zijn om bepaalde ziekteverwekkers te vernietigen. Dat leidt tot infecties van met name bacteriën en schimmels.

Hoewel er veel bekend is van de genetica en overerving van de ziekte – iets waar onderzoekers en dokters in Amsterdam veel aan hebben bijgedragen over de afgelopen 30 jaar – zijn er vooral functionele aspecten van de ziekte die nog nader aandacht vragen: welke onderdelen van de afweer zijn bij CGD zoal in het geding? Een aantal vragen die we de afgelopen jaren hebben bestudeerd zijn gericht op de 'killing' van micro-organismen door CGD cellen. Wat kunnen de witte bloedcellen nog wel en wat niet, en dat in het bijzonder in het kader van schimmels en gisten. We hebben een aantal keer in het verleden gevraagd om extra bloedmonsters en dankzij de bijdrage van patiënten kunnen we deze ook in de labsetting goed bestuderen. Dat hebben we in een aantal publicaties in de medische literatuur kunnen doen.

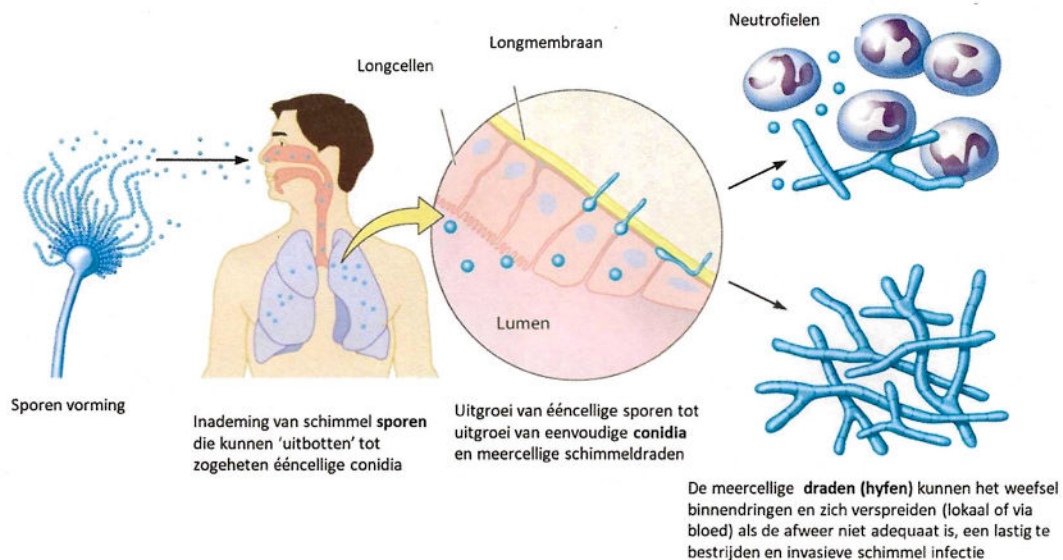




We hebben daarbij een aantal aspecten nader vast kunnen stellen:

- **Schimmelinfecties:** CGD neutrofiele granulocyten of neutrofielen kunnen wél de eerste uitgroei van gisten en schimmels tegenhouden, zo hebben we gevonden. Maar CGD cellen zijn niet in staat de schimmels te bestrijden als ze een kans hebben iets verder uit te groeien en meercellig worden. En dat is voor de kliniek héél belangrijk. Zo kunnen de 'schimmeldraden' (meercellige draden die 'hyfen' worden genoemd) door CGD neutrofielen **niet** gedood worden. Dat geldt bijvoorbeeld voor schimmels zoals de *Aspergillus* schimmels.

Voordat schimmels door mensen opgepikt worden, moeten ze zich als 'sporen' verspreiden en kunnen ze bijvoorbeeld door intensief contact of inademing opgedaan worden op bouwplaatsen, omgeploegde aarde, vuilnis- of composthopen, op de boerderij, etc. Zolang schimmels de vorm van sporen en ééncellige schimmelcellen (zogenoeten conidia) hebben, kunnen deze nog wél vernietigd worden door CGD cellen, maar als meercellige hyfen niet meer.



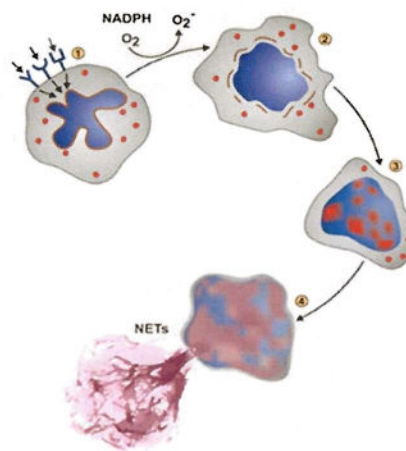
Dat verklaart dat CGD patiënten niet altijd last hoeven te krijgen van een schimmelinfectie. Maar als de schimmel eenmaal de kans krijgt om uit te groeien (inademing van heel veel sporen, langdurige antibiotica behandeling, een vieze wond, of een andere reden van besmetting), dan gaat het echt mis en is de afweer onvoldoende om een uitbreidende, invasieve schimmelinfectie in de organen te beheersen, gaat het weefsel kapot met alle klinische verschijnselen van koorts en klachten van een lokale infectiehaard.



- **NET vorming:** sinds 2004 is een vorm van celdood van neutrofielen beschreven waarbij het DNA van de cel wordt uitgespuugd als het ware. Deze DNA draden worden “neutrofiele extracellulaire ‘traps’ (NET’s)” genoemd. Die NET’s bestaan uit de DNA strengen uit de kern van de neutrofielen. Alleen neutrofielen kunnen NET’s maken, andere afweercellen niet.

Lange tijd werd het proces van NET vorming uitgelegd als een extra vorm van bescherming door neutrofielen tegen micro-organismen. Aan dit DNA uit de kern namelijk kunnen bacteriedodende eiwitten en enzymen uit neutrofielen plakken. De micro-organismen kunnen gevangen worden in ‘NET’s en worden alsnog beschadigd in die NET’s – zo is de gedachte. Hiermee zouden NET’s naast de ‘killing’ door zuurstofradicalen en enzymen uit de korrels van neutrofielen, een extra mechanisme vormen om micro-organismen te *vangen* en *doden*. Killing door celdood dus. Een soort kamikaze-actie.

We weten nu uit ons onderzoek dat CGD neutrofielen *géén* NETs kunnen maken. Wij denken dat de bijdrage van NET’s aan de ‘killing’ van bacteriën en schimmels helemaal niet zo groot is. Sterker nog, we menen dat NET’s eerder een lastig bijverschijnsel van celdood van neutrofielen is en alleen maar schade aan gezond weefsel berokken zal (‘collateral damage’).



- **B cellen en antistoffen:**

B-cellen zijn de witte bloedcellen die antistoffen kunnen maken tegen micro-organismen (dwz tegen bacteriën, gisten, schimmels). Hoewel de B-cellen bij CGD een ander jasje hebben (fenotypering) en er inderdaad iets anders uitzien, hebben we nu vastgesteld dat CGD patiënten wel degelijk goede antistoffen maken. maar. Dat heeft ons iets geleerd over normale B-cellen in gezonde individuen zonder CGD, en wat nog altijd ‘normaal’ genoemd kan worden als we alleen naar -het jasje van de B cel kijken. Dit soort bevindingen in ons onderzoek leert ons iets over normale B-cel ontwikkeling en functie, over CGD zelf, maar door onderlinge vergelijking ook over andere afweerstoornissen en echte B-cel stoornissen waarbij er geen goede antistoffen gemaakt worden.

Daarbij gaat het dus om een onderlinge vergelijking tussen B-cellen van CGD patiënten en B-cellen van gezonde patiënten enerzijds en tussen de CGD patiënten onderling.

- **Draagsters van de geslachtsgebonden vorm van CGD (X-linked CGD):** we hebben ons afgevraagd of bij draagsters van de X-CGD vorm over de tijd nu iets zou kunnen veranderen in de afweer. Zoals we weten hebben sommige vrouwen als draagster van de X-CGD vorm zelf last van autoimmuunziekte van met name de huid. Dat kan gebeuren zonder de draagsters zelf vaak infecties hebben of ziek zijn, net als hun zonen. En dat komt omdat een vrouw twee X-chromosomen heeft en - omdat ze ook één goed X-chromosoom hebben, naast een fout X-chromosoom – niet ziek zijn en geen CGD hebben. Soms echter hebben draagsters van X-CGD ook een verzwakt immuunsysteem - waarbij veel witte bloedcellen toch een te lage capaciteit van hun neutrofielen (en monocytten en macrofagen) -blijken te hebben om -zuurstofradicalen voor de killing van micro-organismen te vormen. Hoewel uiterst zeldzaam, kunnen deze draagsters wel soortgelijke infecties doormaken als echte X-CGD patiënten zelf.

Onze vragen waren allereerst of draagsters over de tijd een steeds grotere gevoeligheid voor 'lupus' van de huid of echte infecties zouden ontwikkelen als ze ouder worden?

Die vraag kan met een duidelijk 'nee' beantwoord worden.

Op de vervolgvraag of we ook al een verklaring gevonden hebben waarom draagsters van X-CGD die auto-immuun afwijking van de huid ('lupus', DLE) krijgen, is het antwoord – helaas – op dit moment ook nog voorlopig 'nee'. Hier wordt aan gewerkt om op te helderen. Wie weet hebben we binnenkort wel een verklaring.

- **Een nieuwe vorm van CGD, nader onder de loep:** een nieuwe maar zeer zeldzame vorm (EROS deficiëntie) wordt op dit moment nader onderzocht met een team in Cambridge en IJsland. Naast de eerder door onszelf in 2018 beschreven p40-deficiëntie als nieuwe CGD vorm, is deze EROS deficiëntie als vorm van CGD *uiterst* zeldzaam en wordt voor zover bekend vooral gekenmerkt door een lastig te behandelen dikke darmontsteking (colitis). De rest activiteit van de witte bloedcellen (neutrofielen vooral) om zuurstofradicalen voor de 'killing' van micro-organismen te maken, biedt voldoende bescherming tegen infecties, zo lijkt.

Kortom, we zijn nog zeer actief om meer te begrijpen van en met CGD cellen om de ziekte beter te kunnen begrijpen en daarmee ook beter te kunnen behandelen. Daarvoor willen we alle patiënten en iedereen die bijdraagt of bijgedragen heeft uiteraard hartelijk danken.

Hopelijk mogen we u in de toekomst in goede gezondheid ontmoeten. Misschien willen we in de nabije toekomst opnieuw vragen om een extra bloedmonster als bijdrage aan het onderzoek, maar dat zult u via uw behandelend dokter vernemen.

Met deze nieuwsbrief hebben we u tenminste weer op de hoogte kunnen stellen van ons onderzoek om op die manier meer voor alle patiënten met CGD te kunnen betekenen.

**BEDANKT!**