

De immunologie van chronische Q-koorts

ANNE JANSEN EN MARCEL VAN DEUREN (RADBODUMC)

De meeste mensen genezen van een acute Q-koortsinfectie. Echter, chronische Q-koortspatiënten worden of blijven ziek omdat bij hen de bacterie blijft leven in de bloedvatwand of op een hartklep. Waarom het afweersysteem van chronische Q-koortspatiënten er niet in slaagt deze bacteriën uit de weg te ruimen, weten we niet. Chronische Q-koorts is vaak moeilijk tot niet te behandelen. Kennis over de afweerreactie tegen Q-koortsbacteriën, bij mensen die wel zijn genezen van een infectie, en bij patiënten met chronische Q-koorts, is nodig om de behandeling te verbeteren.

In het onderzoek hebben de onderzoekers de afweerreactie tegen de Q-koortsbacterie op verschillende manieren onderzocht. Dit leidde tot een aantal verrassende en tot logische resultaten.

Tot verbazing van de onderzoekers bleek de afweerreactie van bloedcellen van patiënten met chronische Q-koorts 'sterker' dan die bij gezonde mensen en bij mensen die genezen zijn van acute Q-koorts. Met 'sterker' bedoelen we dat de bloedcellen van chronische Q-koortspatiënten, wanneer deze cellen worden geprikkeld met Q-koortsbacteriën, juist meer van de afweer versterkende stof interferon-gamma en bepaalde chemokines maken, dan cellen van gewone niet zieke of genezen mensen. Het is zelfs zo dat we door meting van deze stoffen, patiënten met chronische Q-koorts net zo goed kunnen opsporen als met de gebruikelijke meting van antistoffen. Zo is deze bevinding dus eventueel te gebruiken als 'diagnostische test'.

Een opmerkelijk fenomeen van chronische Q-koorts is dat door de infectie van de bloedvatwand, de wand van het bloedvat vaak stuk gaat met als gevolg verdere verspreiding van de infectie en soms ook een ernstige bloeding. Het onderzoek heeft opgeleverd dat de Q-koortsbacterie de menselijke afweercel aanzet tot het maken van enzymen (genaamd Matrix Metallo Proteïnases of wel MMPs), die het bindweefsel van de bloedvatwand verzwakken. Verder werd gevonden dat doxycycline, een antibioticum dat gebruikt wordt om bij chronische Q-koortspatiënten de Q-koortsbacterie te doden, als bijwerking heeft dat het de productie van sommige van deze MMPs remt.

In de loop van het onderzoek hebben de onderzoekers genetisch materiaal (DNA) van nieuwe chronische Q-koortspatiënten uit heel Nederland verzameld. Uiteindelijk hadden de onderzoekers zo de beschikking over DNA van 173 patiënten. Met dit materiaal is er geprobeerd uit te zoeken of er erfelijke/genetische eigenschappen zijn die verklaren waardoor een persoon wel en een ander persoon geen chronisch Q-koorts krijgt. De resultaten van dit onderzoek – dat deels is gedaan samen met de Universiteit van Leiden (zie *erfelijk bepaalde gevoeligheid voor chronische Q-koorts*) zijn opmerkelijk. Sommige eigenschappen die de vatbaarheid voor chronische Q-koorts vergroten, blijken bekend te staan omdat ze ook de vatbaarheid voor tuberculose vergroten (een infectie die net als de Q-koortsbacterie in het menselijk lichaam slechts groeit in be-

paalde cellen (macrofagen).

Bij bijna al het onderzoek dat is gedaan in laboratoria met Q-koortsbacteriën en menselijke cellen, worden dode Q-koortsbacteriën gebruikt omdat de bacterie zeer besmettelijk is. Experimenten met levende Q-koortsbacteriën kunnen en mogen alleen in heel speciale beveiligde laboratoria gedaan worden. Zo'n laboratorium staat in Lelystad en is van het Wageningen Bioveterinary Research. In samenwerking met het Wageningen Bioveterinary Research hebben de onderzoekers onderzocht of de resultaten zoals hierboven gevonden, nog steeds waar zijn wanneer er levende bacteriën werden gebruikt. Gelukkig bleek dit zo te zijn. Maar ook vonden de onderzoekers dat levende Q-koortsbacteriën in sommige condities – zoals optredend bij de eerste acute infectie – de afweercellen stimuleren tot het aanmaken van minder afweerversterkende en iets meer afweerverzwakkende signaalstoffen (zie *afweer tegen levende Q-koortsbacteriën*). Van deze experimenten zijn overigens nog niet alle bepalingen gedaan. De onderzoekers willen nog bestuderen hoe de gevonden verschillen in de afweercel tot stand komen, en of de met levende bacteriën geïnfecteerde cellen (macrofagen) eigenschappen krijgen die hen laat overleven met de bacterie in hun binnenste.

Tot slot hebben de onderzoekers in de loop van het onderzoek weefsel verzameld van vaatoperaties van chronische Q-koortspatiënten. In dit materiaal, waarin de Q-koortsbacterie aanwezig is in macrofagen, willen de onderzoekers onderzoeken of deze macrofagen dezelfde eigenschappen vertonen als de met levende bacteriën geïnfecteerde macrofagen in het laboratorium.

Een andere kant van het afweersysteem is dat het soms reacties vertoont tegen het eigen lichaam; dit noemen we een auto-immuunziekte. De onderzoekers hadden de indruk dat patiënten ná Q-koorts, of patiënten met chronisch Q-koorts, vaker auto-immuunziekten hebben. Om dit verder te bestuderen zijn alle chronische Q-koortspatiënten die in het Radboudumc worden behandeld, en alle in de wetenschappelijke literatuur gepubliceerde gevallen van auto-immuunziekten bij Q-koorts, op een rij gezet. Dit werk laat zien dat deze indruk correct is. Dit onderzoek beantwoordt niet de vraag waardoor auto-immuunziekten vaak voorkomen bij Q-koorts. Het laat wel zien dat chronische Q-koorts soms moeilijk te ontdekken is, omdat de verschijnselen soms meer aan een auto-immuunziekte doen denken. De onderzoekers vroegen zich af of ze het voorkomen van een auto-immuunziekte bij chronische Q-koortspatiënten kunnen 'voorspellen', zoals bij sommige andere infectieziekten ook onderzocht is. Er zijn twee specifieke stoffen in het bloed van patiënten bepaald, maar deze stoffen bleken bij chronische Q-koortspatiënten geen verband te hebben met het wel of niet hebben van een auto-immuunziekte. Auto-immuunziekten kunnen het soms moeilijker maken om het beloop van de chronische Q-koorts te beoordelen. Ook maken auto-immuunziekten de behandeling soms ingewikkelder. Dit onderzoek heeft opgeleverd dat we nu alerter kunnen zijn op het aanwezig zijn van auto-immuunziekten bij chronische Q-koorts.

Samenvatting uitkomst:

Het onderzoek 'de immunologie van chronische Q-koorts' laat zien dat de afweer reactie bij chronische Q-koortspatiënten 'sterker' was dan bij anderen en dat bepaalde signaalstoffen (chemokines genoemd) gebruikt kunnen worden als test om onderscheid te maken tussen chronische Q-koortspatiënten en patiënten die genezen zijn van acute Q-koorts.

De Q-koortsbacterie kan de afweercellen MMPs laten aanmaken die de vaatwand kunnen verzwakken en zo kunnen leiden tot complicaties. MMPs kunnen worden geremd door doxycycline, een antibioticum dat gebruikt wordt bij chronische Q-koorts.

Erfelijke genetische eigenschappen kunnen de kwetsbaarheid voor chronische Q-koorts verhogen.

Afweercellen reageren anders op levende dan op dode Q-koortsbacteriën.

Uit een overzicht van de wetenschappelijke literatuur en uit een onderzoek in het Radboudumc blijkt dat auto-immuunziektes vaker voorkomen bij chronische Q-koortspatiënten. Soms kan het de diagnose, behandeling of het beloop van de ziekte ingewikkelder maken. We kunnen door dit onderzoek meer alert op auto-immuunziekten zijn.

Implementatie:

Aangezien de onderzoeken "De immunologie van chronische Q-koorts" en "Erfelijk bepaalde gevoeligheid voor chronische Q-koorts" een gezamenlijk thema kennen, is er voor deze onderzoeken één stakeholderbrief geschreven. Het doel van deze brief is om andere onderzoekers, zoals professor Raoult van de Universiteit in Marseille, Frankrijk (die onderzoek doet naar zoönosen en specifiek naar Q-koorts) op de hoogte te stellen van onderzoeksvragen die nog relevant zijn om te onderzoeken.
