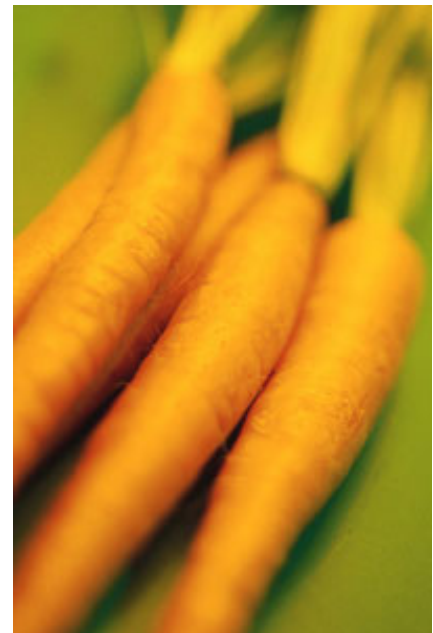


Prof. Dr. W.J. Stevens
Immunologie
Universiteit Antwerpen

De mens dankt zijn bestaan voor een belangrijk deel aan zijn immuunsysteem. Het immuunstelsel is in staat snel en effectief op te treden zodra een vreemde invasie het lichaam bedreigt. En dit is maar goed ook gezien bijvoorbeeld microben zich ten minste 50 maal sneller kunnen vermenigvuldigen dan de cellen van het menselijk lichaam. Daarnaast ruimt het immuunsysteem ook beschadigde weefsels op. Voor een optimale gezondheid is een optimaal immuunsysteem dus essentieel. De laatste 20 jaar zijn de inzichten in dit complexe systeem en de vele interacties met de voeding sterk toegenomen. Lopende onderzoeken suggereren dat voedingsinterventies met zowel macro- als micromoleculen de immuunfunctie kunnen wijzigen en in bepaalde gevallen het risico op ziekte verminderen.



Hoe werkt ons immuunsysteem? Een overzicht

Een eerste vereiste voor een meercellig organisme is dat de eigen cellen elkaar herkennen en in weefselverband kunnen samenwerken. Daarnaast moeten vreemde cellen worden ontmaskerd en desgewenst vernietigd. Het kan hierbij gaan om vreemde bacteriën, virussen en schimmels maar ook om schadelijke (voedings)partikels of toxinen. Eigen weefsel dat beschadigd, afgestorven of veranderd is (bv. kankercellen), wordt eveneens selectief verwijderd. Al deze taken worden bij de hogere levende wezens vervuld door het immuunsysteem.

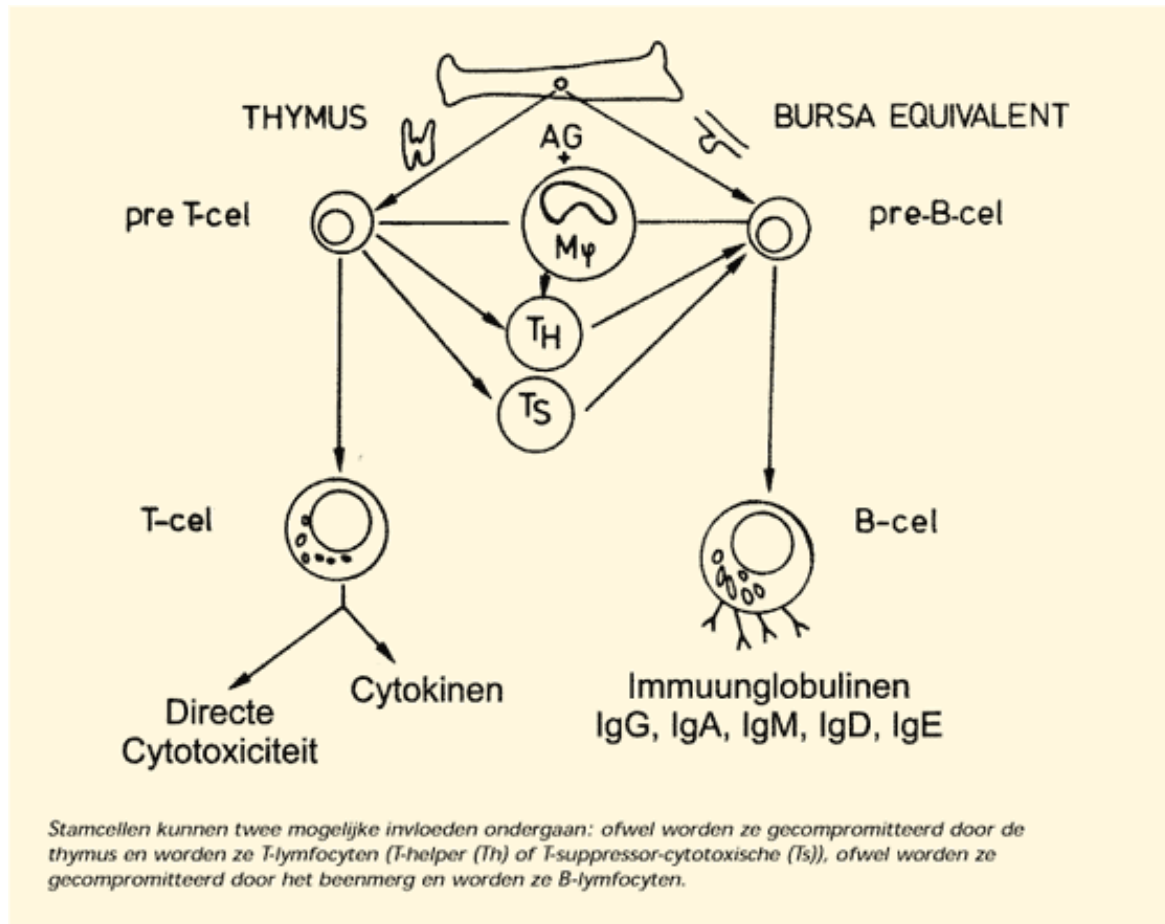
T- en B-lymfocyten

Het immuunsysteem beschikt over gespecialiseerde cellen, de lymfocyten. Zij behoren tot de groep van de witte bloedcellen. De lymfocyten zijn de orkestmeesters van de immunologische reacties. Zij ontstaan uit stamcellen in het beenmerg en kunnen twee verschillende wegen opgaan (figuur 1):

1. ofwel komen zij in contact met de thymus waardoor zij worden gecompromitteerd tot thymusdependente of T-lymfocyten;
2. ofwel komen zij in contact met het beenmerg en worden zij gecompromitteerd tot beenmerg- of B-lymfocyten.

De lymfocyten migreren via de bloedstroom naar andere immuunweefsels zoals de milt en de lymfeknopen. Bij de mens zijn er in de omgeving van het spijsverteringskanaal ook specifieke lymfoïde organen aanwezig, georganiseerd in het zogenaamde GALT of "Gut-Associated Lymfoïd Tissue" (bv. de plaques van Peyer in de dunne darm) (1).

Figuur 1: De opbouw van het immuunstelsel.

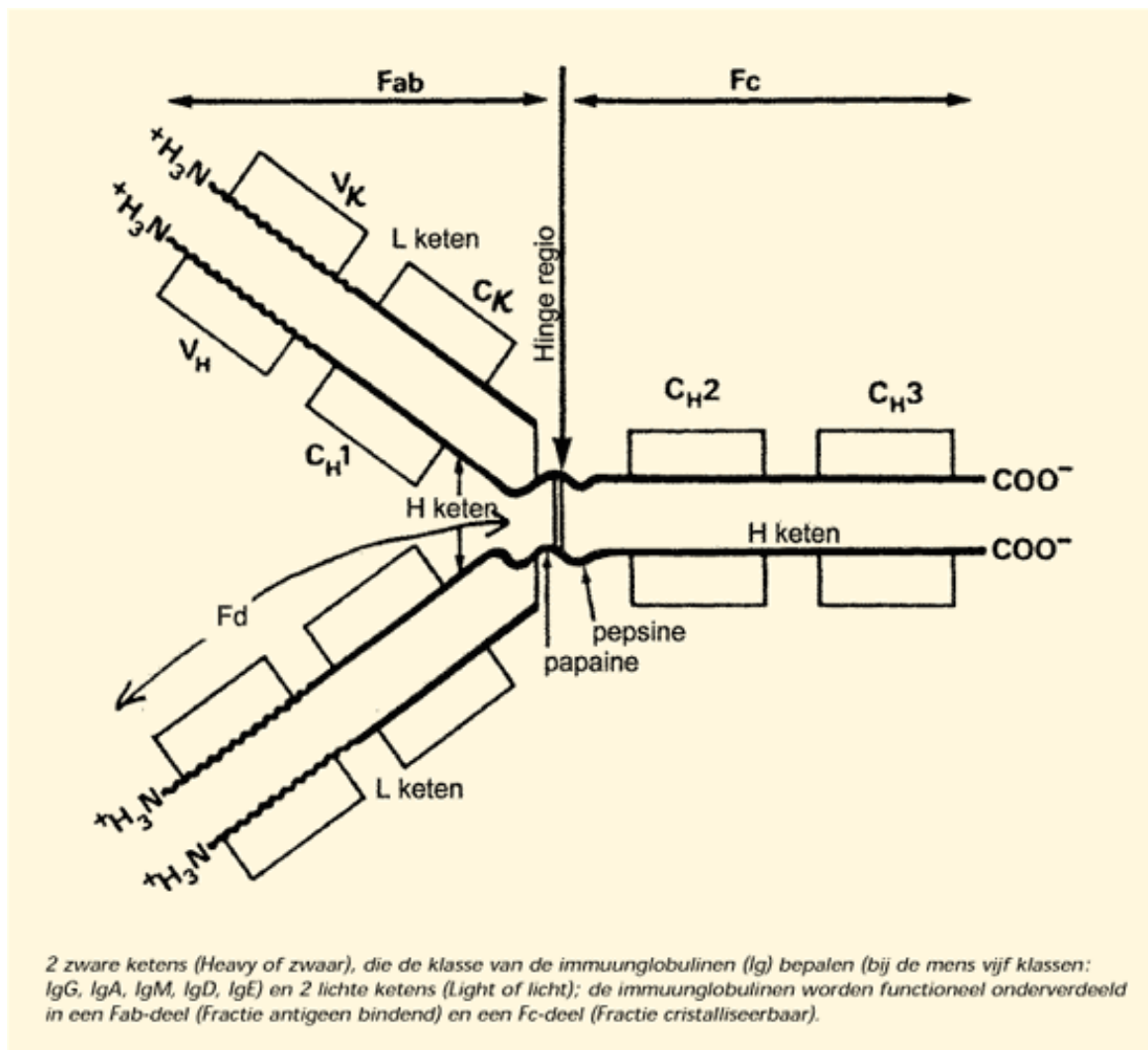


Cytokinen en immuunglobulinen

De werking en de functies van de T- en de B-lymfocyten zijn zeer uiteenlopend. T-lymfocyten hebben vooral regulerende functies maar kunnen daarnaast ook toxisch zijn voor andere cellen. De werkzaamheden van de T-lymfocyten bestaan onder meer uit de excretie van kleine eiwitten, de cytokinen (bv. interleukines en interferon), die de werking van andere cellen, waaronder ook de B-lymfocyten, kunnen beïnvloeden. Verschillende symptomen die gepaard gaan met infecties zoals koorts, verlies aan eetlust en slaperigheid worden veroorzaakt door cytokinen. B-lymfocyten zijn gespecialiseerd in de secretie van antistoffen, men spreekt ook van antilichamen of immuunglobulinen. De immuunglobulinen zijn bij de mens onderverdeeld in 5 klassen: IgG, IgA, IgM, IgD en IgE. Elke B-lymfocyt produceert een bepaald type van antistof dat specifiek reageert tegen een bepaald antigeen (de term antigeen is afkomstig van "antibody generator").

De B-lymfocyten dragen op hun oppervlak immuunglobulinen die in staat zijn om een grote waaier van vreemde stoffen (antigenen) te herkennen en er zich aan te binden (figuur 2). Eens de herkenningsfunctie is uitgevoerd en de verbinding tussen het immuunglobuline en het antigeen tot stand is gebracht, krijgen de B-lymfocyten het signaal om in grote hoeveelheden antilichamen of immuunglobulinen te gaan uitscheiden die identiek hetzelfde antigeen kunnen herkennen, er zich aan gaan binden en zo het vreemde antigeen neutraliseren of vernietigen.

Figuur 2: Basisstructuur van immuunglobulinen.

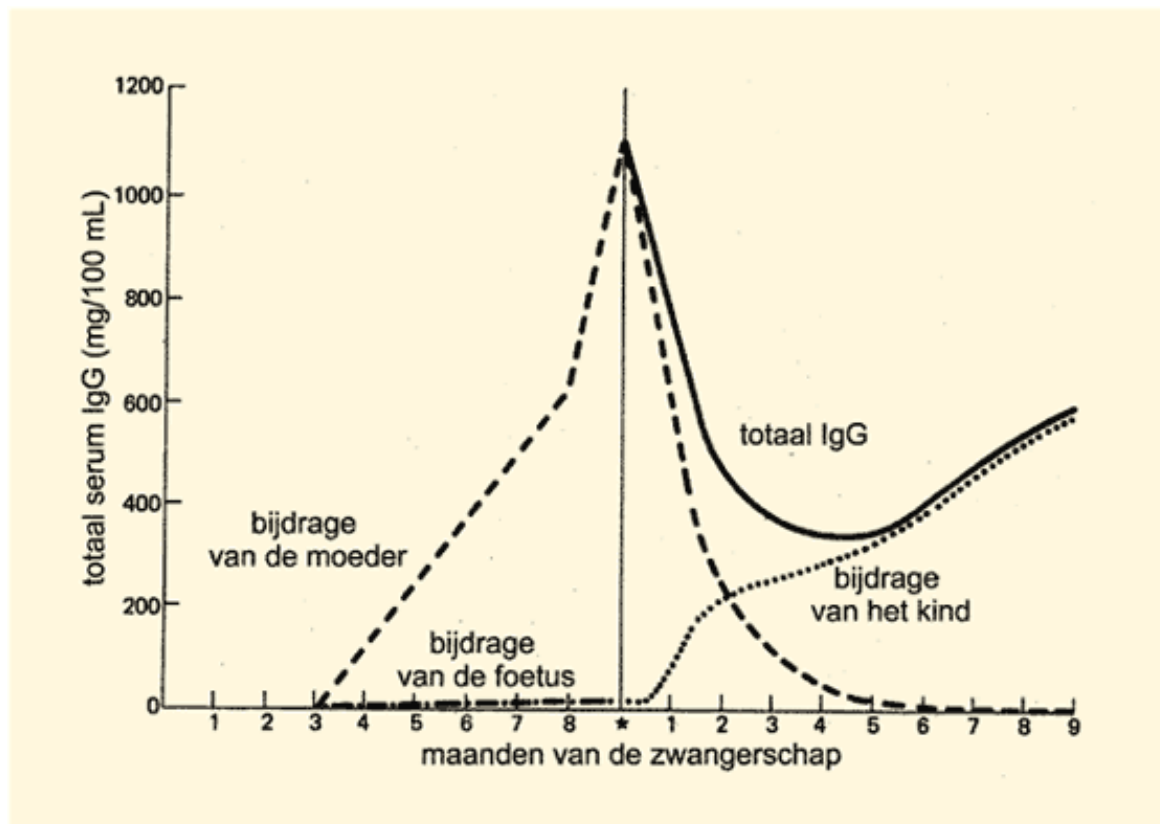


De T-lymfocyten dragen op hun membraan eveneens herkenningstructuren, namelijk T-lymfocytreceptoren. Een deel van de T-lymfocytreceptor bestaat uit een antigeen-specifiek immuunglobuline dat zich ook hier als antilichaam zal gedragen. Zodra het antigeen zich aan de receptor bindt, wordt de T-lymfocyt geactiveerd om de proliferatie en differentiatie van de B-lymfocyten die hetzelfde antigeen hebben herkend te activeren. Daarnaast scheiden de T-lymfocyten cytokinen af die de defensiemechanismen van de B-lymfocyten verder opvoeren alsook een aantal stoffen zoals perforines en granzymes die vreemde cellen vernietigen.

Wanneer een vreemd antigeen in het organisme komt, zal het dus zowel een immuunglobulinenproductie (antilichamen/antistoffen) opwekken door stimulatie van de B-lymfocyten als cytotoxische reacties na activatie van de T-lymfocyten.

Dankzij een goed werkend immuunsysteem zijn we dus in staat om ons te verweren tegen verschillende microbiële infecties, om cellen die tumoraal zijn omgevormd te vernietigen en om vreemde enten af te stoten. Zwangere vrouwen kunnen hun eigen weerstand tegen specifieke infecties (IgG-antistoffen) doorgeven aan hun kind via de placenta. Hierdoor is het kind gedurende de eerste maanden na de geboorte beschermd tegen de meest courante virale en bacteriële infecties (bv. mazelen, windpokken, rubella), op voorwaarde uiteraard dat de moeder deze ziekten in het verleden zelf heeft doorgemaakt. Na de geboorte worden de antistoffen afkomstig van de moeder geleidelijk aan afgebroken waardoor de bescherming tegen bepaalde infectieuze agentia afneemt en het kind later alsnog na contact met een specifiek agens ziek kan worden (kinderziekten). Eenmaal de ziekte is doorgemaakt, heeft het kind een eigen en blijvende immuniteit tegen het infectieuze agens ontwikkeld (figuur 3). Andere immuunglobulinen dan de IgG-antistoffen kunnen niet overgaan van de moeder naar het kind. Een kind van een moeder met hooikoorts zal bijvoorbeeld zelf geen hooikoorts hebben bij de geboorte omdat bij hooikoorts IgE-antistoffen tegen graspollen tussenkomen.

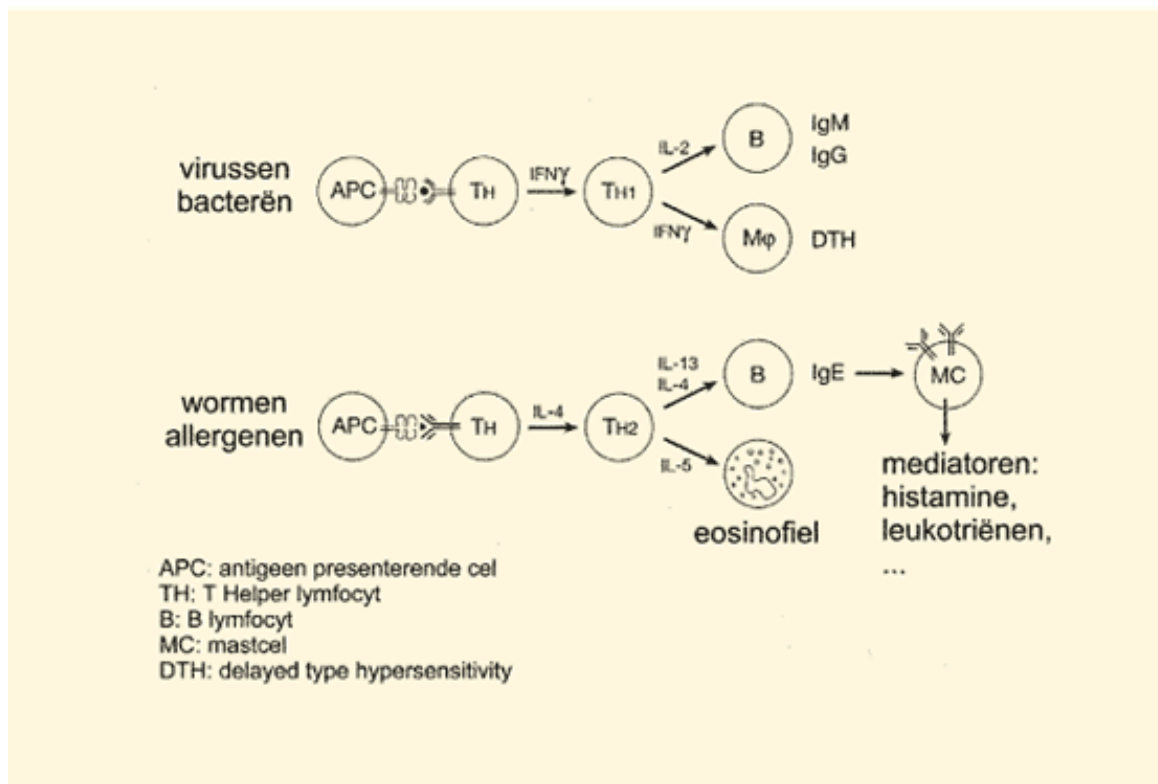
Figuur 3: De overgang van antistoffen van moeder naar kind via de placenta gedurende de zwangerschap.



Subtypes van T-lymfocyten

Intussen is ook vastgesteld dat de T-lymfocyten nog verder kunnen worden onderverdeeld in 2 functionele subsets, namelijk in respectievelijk T-helper 1 (Th1)- en T-cytotoxische 1 (Tc1)-lymfocyten en T-helper 2 (Th2)- en T-cytotoxische 2 (Tc2)-lymfocyten. Het onderscheid tussen beide types berust op het feit dat zij een ander cytokineprofiel excreteren: Th1/Tc1-lymfocyten scheiden vooral interleukine-2 (IL-2), interferon- γ (IFN- γ), tumornecrosis-factor- α (TNF- α) en interleukine-12 (IL-12) af. De immunreactie die hiermee gepaard gaat, is vooral IgG-gemedieerd en sterk cellulair gericht (bv. in de weerstand tegen tubercelbacillen). Th2/Tc2-lymfocyten scheiden vooral IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 en IL-13 af. Hierop volgt hoofdzakelijk een humoraal immuunantwoord met IgE-antistoffen en eosinofielen (bv. bij parasitaire infecties). Het cytokineprofiel van volwassenen is normaliter Th1 (figuur 4).

Figuur 4: Th1- en Th2-immuunantwoord.



Tijdens een normale zwangerschap ontstaat bij de moeder tijdelijk een Th2-cytokineprofiel die de Th1-lymfocyten inhibeert, zoniet zou de bevruchte eicel onder invloed van de Th1-cytokinen (embryotoxisch) worden verworpen of zou er in een later stadium een spontane abortus ontstaan. Een aantal vormen van onvruchtbaarheid berusten op dit mechanisme. Hoe de omvorming van het normale Th1-immuunantwoord naar het met zwangerschap geassocieerde Th2-profiel verloopt, is nog niet geheel duidelijk.

Gezien de moeder tijdens de zwangerschap een Th2-cytokineprofiel vertoont, heeft het kind bij de geboorte eveneens een Th2-cytokineprofiel. In normale omstandigheden zal het kind dit profiel na de geboorte geleidelijk aan verliezen door contact met antigenen uit de omgeving waaronder ook allerhande infectieuze agentia. Als gevolg van verschillende infecties zou het Th2-profiel worden omgebogen tot een normaal Th1-profiel. Wanneer dit niet gebeurt, blijft het kind een Th2-profiel behouden en zal het op courante antigenen eerder IgE-antistoffen aanmaken in plaats van IgG-antistoffen, met allergische reacties (anafylactie) tot gevolg (zie ook Nutrinews, juni 1998, Een voedselallergie is geen voedselintolerantie). Zuigelingen die enerzijds langer exclusief borstvoeding krijgen en daardoor minder snel worden blootgesteld aan eiwitten zoals in koemelk (de eerste voeding en antigenen waarmee een kind in belangrijke mate in contact komt) en anderzijds verschillende infecties hebben doorgemaakt, vertonen in het algemeen minder allergieën. Deze vaststellingen moeten uiteraard met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd en mogen geen aanleiding geven tot verkeerde conclusies, bijvoorbeeld dat vaccinaties niet langer nodig zouden zijn of dat contact met grote hoeveelheden (natuurlijk voorkomende) micro-organismen sterk moet worden aanbevolen. Er is meer onderzoek nodig per stam en er moet rekening worden gehouden met het individuele intestinale ecosysteem (klinische studies) alvorens op basis van wetenschappelijk onweerlegbare argumenten te mogen stellen dat contact met bepaalde micro-organismen bevorderlijk is voor de gezondheid.

Auto-immuniteit

In principe kan elk wezen via zijn immuunsysteem alle mogelijke antigenen (tientallen miljoenen) herkennen, dus ook diegene die eigen zijn aan zichzelf. Tijdens de ontwikkeling van het immuunsysteem in utero, zal de foetus echter de immunocompetente cellen die zijn of haar lichaamseigen antigenen herkennen, vernietigen of uitschakelen (clonale selectietheorie van Burnet), zodat het immuunsysteem na de geboorte nog enkel kan worden gestimuleerd door vreemde antigenen.

De uitschakeling van cellen die lichaamseigen antigenen kunnen herkennen gebeurt door een vernietiging of functionele suppressie van de regulerende T-helper-lymfocyten, die de B-lymfocyten stimuleren om antistoffen te maken. Dit betekent dat de B-lymfocyten in principe de eigenschap behouden om antistoffen aan te maken tegen lichaamseigen antigenen, maar dat ze dit niet doen omdat ze hiertoe niet worden gestimuleerd door de T-helper-lymfocyten. De lymfocyten die verantwoordelijk zijn voor de suppressie van de T-helper-lymfocyten zijn

de T-suppressor/cytotoxische lymfocyten.

Na de geboorte kunnen in bepaalde omstandigheden stoornissen optreden in de immuunregulatie. Het kan gebeuren dat de T-suppressor-lymfocyten (T-lymfocyten die een immuunantwoord tegen eigen antigenen onderdrukken), niet meer actief zijn en bijgevolg auto-immuunreacties mogelijk maken. T- en B-lymfocyten zullen desgevallend ook optreden tegen lichaamseigen antigenen, meestal aanwezig in of op lichaamseigen cellen.

De reden waarom de regulerende T-lymfocyten abnormaal gaan reageren is nog onvoldoende bekend. Er zijn verschillende hypothesen mogelijk:

- vreemde antigenen die in het organisme binnendringen (bv. virussen) en die een immuunantwoord opwekken lijken zo sterk op lichaamseigen antigenen dat de antistoffen die tegen deze virussen worden gevormd ook kruisreageren (moleculaire mimicry) met de lichaamseigen antigenen;
- de regulerende T-lymfocyten worden door geneesmiddelen, bestraling of andere xenobiotica geïnhibeerd.

Daarnaast worden nog verschillende andere verklaringen geopperd.

Niet-specifiek immuunsysteem

Naast het specifieke immuunsysteem dat wordt geregeld door de B- en de T-lymfocyten en hun afgeleiden, bestaat ook een niet-specifiek systeem waarin fagocyten en "natural killer cells" de hoofdrol spelen.

Voeding en immuniteit

Naast de luchtwegen, het genitale stelsel en de huid is vooral het spijsverteringskanaal de plaats bij uitstek waar het individu in contact komt met vreemde stoffen (antigenen). Grote hoeveelheden vreemde substanties passeren doorheen de darm. Een belangrijk deel bestaat uit onschadelijke, noodzakelijke voedingscomponenten. Daarnaast zijn er echter ook bedreigende agentia zoals bacteriën en virussen. Omdat het immuunsysteem kordaat tegen dergelijke belagers moet kunnen optreden zijn er bij de mens in de omgeving van het spijsverteringskanaal specifieke lymfoïde organen aanwezig, georganiseerd in het zogenaamde GALT of "Gut-Associated Lymfoïd Tissue" (1).

Vreemde stoffen in de voeding

Bepaalde vreemde stoffen die in het maagdarmsstelsel aanwezig zijn (bv. toxinen van Staphylococci die ernstige diarree kunnen veroorzaken) of uit het maagdarmsstelsel worden opgenomen, kunnen schadelijk zijn voor het individu. Het laatste komt het meest voor. Op de darmcellen zijn eiwitreceptoren aanwezig waaraan bepaalde structuren van bacteriën (adhesinen) zich kunnen binden. In een volgende stap wordt de bacterie opgenomen. Het GALT treedt hiertegen op via excretie van IgA-antistoffen. Zij hebben tot doel de opname van bacteriën tegen te gaan en ontstekingsreacties te voorkomen. Dit gebeurt door binding van de IgA-antistoffen aan de bacteriële adhesinen. Op die manier wordt vermeden dat de bacteriën worden opgenomen en verlaten ze de darm samen met de stoelgang. Daarnaast zorgt ook de normale darmflora voor een competitief verweer tegen bacteriële infecties (2).

Extra gevoelig op jonge leeftijd

Bij zuigelingen is de darmpermeabiliteit nog niet volledig intact en is het IgA-systeem nog niet 100 % functioneel. Dit betekent dat een aantal voedingseiwitten (bv. afkomstig van melk en ei) in een onvoldoende afgebroken vorm kunnen worden geresorbeerd wat bij gevoelige personen een voedselallergie voor deze voedingsmiddelen kan veroorzaken. Naarmate het kind ouder wordt, vermindert de darmpermeabiliteit en ontwikkelt het IgA-systeem zich verder waardoor ook het risico op voedselallergieën afneemt.

Borstvoeding is de beste remedie tegen dergelijke voedselallergieën. Wanneer de moeder borstvoeding geeft, geeft zij niet alleen IgA-antistoffen mee tegen bacteriën waartegen zij voor zichzelf een zekere immuniteit heeft ontwikkeld en die in de kinderdarm dezelfde rol zullen spelen. Zij geeft via de borstvoeding ook een groot aantal lymfocyten mee die afkomstig zijn van het GALT. Borstvoeding verhindert of vertraagt op die manier het

ontstaan van allergische aandoeningen. Om maximaal van deze voordelen te kunnen genieten moet borstvoeding zo mogelijk gedurende de eerste 6 maanden exclusief worden gegeven (3).

Voeding en immuundeficiënties

De voeding heeft een invloed op het immuunsysteem en omgekeerd. Het is bekend dat een ernstige ondervoeding uiteindelijk de weerstand aantast. Dit blijkt duidelijk uit de toenemende kindersterfte in ontwikkelingslanden als gevolg van infecties. Anderzijds blijkt dat overvoeding en in het bijzonder een vetrijke voeding de immuunrespons eveneens kan onderdrukken. Dergelijke vormen van overvoeding gaan trouwens ook niet zelden gepaard met voedingstekorten aan bepaalde micronutriënten (12). Een onevenwichtig voedingspatroon kan met andere woorden het immuunsysteem ondermijnen.

Hieronder volgen enkele voorbeelden van voedingsgerelateerde aandoeningen waarbij het immuunsysteem wordt aangetast.

- Een tekort aan eiwitten in de voeding vertaalt zich in de vorm van kwashiorkor en gaat gepaard met belangrijke immuundeficiënties (5).
- Bepaalde vitaminetekorten kunnen aanleiding geven tot een verhoogde incidentie van infecties. Een vitamine D-tekort wordt geassocieerd met toegenomen bacteriële infecties zoals tuberculose (8). In het bijzonder de vitaminen A, C, E en B6 zouden een gunstige invloed hebben op het immuunsysteem. Klinische studies in ontwikkelingslanden waar vitamine A-deficiënties heersen, hebben aangetoond dat supplementatie met dit vitamine de kindermortaliteit vermindert met 20 tot 30 %. Het nut van vitamine A in de behandeling van mazelen is eveneens gebleken (12).
- Van de sporenelementen speelt vooral zink een belangrijke rol in het intact houden van de cellulaire immuniteit (9). Er moet echter worden gewaarschuwd voor het feit dat het mateloos toedienen van supplementen van bijvoorbeeld zink (meer dan twee maal de RDA) een omgekeerd effect heeft op het immuunsysteem.
- Een stoornis in het suikermetabolisme (diabetes) gaat gepaard met een belangrijke vermindering van de weerstand, in het bijzonder tegen bacteriële infecties. Deze bacteriële infecties zullen op hun beurt de diabetes verder ontregelen en het atheroscleroseproces bevorderen (6).
- Lipidenstoornissen hebben een beperkt, eerder onderdrukkend effect op het immuunsysteem (7).
- Visolieën, rijk aan n-3 poly-onverzadigde vetzuren, kunnen mogelijk gunstige effecten hebben met betrekking tot auto-immuunziekten (bv. reumatoïde arthritis, de ziekte van Chron).

Tumoren hebben ten slotte een nefaste invloed op het immuunsysteem en veroorzaken of verergeren bestaande immuundeficiënties. Bepaalde infectieziekten zoals AIDS kunnen door een verstoring van het immuunsysteem vermagering en zelfs een ernstige cachexie veroorzaken, bij Afrikaanse AIDS-patiënten ook gekend als "slim disease" (4). De stof die hiervoor verantwoordelijk is, is een analoog van TNF (tumor-necrosis-factor).

Probiotica en immuniteit

Een belangrijk punt van interesse zijn probiotica als voedingssupplementen. Probiotische organismen worden vooral teruggevonden in gefermenteerd voedsel en in het bijzonder in gefermenteerde melkproducten. De belangrijkste bacteriesoorten met probiotische eigenschappen zijn melkzuurbacteriën (*Lactobacillus*) en bifidobacteriën (*Bifidobacterium*). Om effectief te zijn, moeten probiotica regelmatig worden toegediend. Eén van de gunstige gezondheidseffecten van probiotica is toe te schrijven aan het feit dat ze in de darm een barrière vormen tegen pathogene kiemen door onder meer de productie van melkzuur. Sommige probiotica adhereren aan de epitheliale cellen van de darm waardoor ze de binding van pathogenen verhinderen of ze concurreren met pathogenen voor de beschikbare nutriënten. Aan sommige probiotica wordt een immuunstimulerend effect toegeschreven (10). De verkorting van de duur van Rotavirus-diarree bij kinderen na inname van verschillende probiotische stammen zou hierin haar verklaring vinden. Een recente studie rapporteerde ten slotte dat de perinatale toediening van probiotica het ontstaan van een allergische aandoening, namelijk atopisch eczeem, kan reduceren (11). Verdere onderzoeken op dit terrein zijn nodig om het potentieel, de limieten en de werkingsmechanismen aan te tonen van probiotische bacteriën tegen onder meer infecties, voedselallergieën of bepaalde vormen van kanker. Intussen is er echter evenmin evidentie voor het feit dat deze organismen

schadelijk zouden zijn.

Literatuur

1. Iijima H, Takahashi I, Kiyono H. Mucosal immune network in the gut for the control of infectious diseases. *Rev Med Virol* 2001; 11: 117-133.
2. Braedtzaeg P. The human intestinal immune system: basic cellular and humoral mechanisms. *Baillières Clin Rheumatol* 1996; 10: 1-24.
3. Saarinen UM, Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet* 1995; 346: 1065-1069.
4. Salas-Salvado J, Garcia-Lorda P. The metabolic puzzle during the evolution of HIV infection. *Clin Nutr* 2001; 20: 379-391.
5. Dionigi R, Dominioni L, Jemos V, Cremaschi R, Monico R. Diagnosing malnutrition. *Gut* 1986; 27: 5-8.
6. Bell DS. Inflammation, insulin resistance, infection, diabetes, and atherosclerosis. *Endocr Pract* 2000; 6: 272-276.
7. de Pablo MA, Angeles Puertollano M, Alvarez de Cienfuegos G. Immune cell functions, lipids and host natural resistance. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2000; 29: 323-328.
8. Mathieu C, Van Etten E, Gysemans C, Decallonne B, Kato S, Laurey J, Depovere J, Valckx D, Verstuyf A, Bouillon R. In vitro and in vivo analysis of the immune system of vitamin D receptor knockout mice. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 2057-2065.
9. Lastra MD, Pastelin R, Camacho A, Monroy B, Aguilar AE. Zinc intervention on macrophages and lymphocytes response. *J Trace Elem Med Biol* 2001; 15: 5-10.
10. Vanderhoof JA. Probiotics: future directions. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 1152S-1155S.
11. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilomni H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357:1076-1079.
12. Langseth L. Nutrition and Immunity in Man. *Ilsi Europe Concice Monograph Series*. ILSI, 1999, ISBN 1-57881-058-2