

# Immuunmodulatie door voedsel: rol bij allergie?

Immunomodulation by food: can it play a role in allergy?

**Auteur:** H.J. Wichers

**Trefwoorden:** allergie,  $\beta$ -glucanen, 'fungal immunomodulatory proteins', immuunmodulatie, prebiotica, probiotica

**Key words:** allergy,  $\beta$ -glucans, fungal immunomodulatory proteins, immunomodulation, prebiotics, probiotics

## Samenvatting

De laatste decennia is een afname waarneembaar van infectieziekten, tezamen met een toename van immuungerelateerde ziekten, waarvan over de oorzaken en eventuele samenhang nog slechts hypothesen bestaan. Het functioneren van het immuunsysteem is onder andere afhankelijk van dieet en voedsel. Er is een aantal voedingsproducten in de handel met claims met betrekking tot preventie van allergische reacties, zoals pro- en prebiotica en eiwithydrolysaten. Het onderzoek naar het nut en de mogelijkheden van immuunmodulator voedsel met betrekking tot allergieën is volop gaande: naast probiotica wordt onder andere onderzoek verricht aan polysacchariden en bepaalde eiwitten.

Al deze 'hot topics' in het onderzoek hebben gemeen dat ze microbiel van oorsprong zijn, en zowel de aangeboren als de Th1-gemedieerde afweer lijken te stimuleren. Wellicht duidt dit erop dat een immuunsysteem dat enigszins uit balans is, in zekere mate 'heropgevoed' kan worden.

*(Ned Tijdschr Allergie & Astma 2010;2:48-55)*

## Summary

In the past decades, a steady decline has been observed in the incidence of infectious diseases, concomitant with an increase in immune-related diseases. Until now, only hypotheses exist on the causes for this and on possible causal relationships. Immune functioning is, amongst others, dependent on diet and food. A number of food products is on the market with claims related to allergy prevention, such as pro- and prebiotics and protein hydrolysates. Research into the benefits and the possibilities of immunomodulatory foods in relation to allergies is taking pace: next to probiotics, research is being conducted into polysaccharides and specific proteins.

These promising research leads have in common that they are all microbial in origin, and seem to stimulate the innate and the Th1-mediated immunity. This might indicate that an immune system that is somewhat out of balance, can to some extent be 're-educated'.

**Auteur:** dhr. prof. dr. H. Wichers, senior-onderzoeker, Wageningen Universiteit en Research Centrum, Afdeling Food Quality Analysis, Postbus 17, 6700 AA Wageningen, e-mailadres: harry.wichers@wur.nl.

**Belangenconflict:** geen gemeld.

**Financiële ondersteuning:** geen gemeld.

## Inleiding

Een goed functionerend en evenwichtig immuunsysteem is van groot belang voor een goede gezondheid, maar is niet altijd vanzelfsprekend. Er is, ruwweg sinds de Tweede Wereldoorlog, een afname in de prevalentie van traditionele infectieziekten, zoals tuberculose, de bof of mazelen, en tegelijkertijd een toename van immuungerelateerde problematiek, zoals multipale sclerose, geïrriteerdedarmsyndroom, diabetes type 1, en allerlei allergieën. Daarbovenop is een gradiënt waarneembaar in ziekte-incidentie, afnemend in noord-zuidrichting op het noordelijk halfrond en in zuid-noordrichting op het zuidelijk halfrond.<sup>1</sup> Zulke observaties suggereren een relatie met niet-genetische factoren, zoals (veranderingen in) gezondheidszorg en medische praktijk, leefomgeving en leefstijl, welvaartsniveau, voedingsgewoonten en -bereiding, en dergelijke. In het bijzonder voor de sterke toename in astma en allergieën is een relatie verondersteld met toegenomen hygiëne en vaccinatie en daaruit voortvloeiende verminderde blootstelling aan micro-organismen, wat zou moeten leiden tot een onvoldoende getraind immuunsysteem.<sup>2</sup>

Immunitet, gezien als de activiteit van haar diverse bestanddelen, varieert sterk in onderscheidbare levensfasen. Met een toenemende leeftijd neemt bijvoorbeeld de capaciteit om algemene en specifieke immuunresponsen te induceren af, en vertonen regulatoire cellen een afname in hun productie en respons op regulerende signalen. Over het geheel genomen leiden deze ontwikkelingen tot een leeftijdsgebonden afname van aangeboren en adaptieve immuunresponsen, een toegenomen auto-antigeenreactiviteit, een toenemende incidentie van infectie en grotere gevoeligheid voor de ontwikkeling van neoplastische aandoeningen. Het is daarmee duidelijk dat zulke verouderingsverschijnselen van de immunitet leiden tot een leeftijdsafhankelijke gevoeligheid voor bepaalde aandoeningen, waaronder allergieën.<sup>3-8</sup>

In het vervolg van dit artikel wordt ingegaan op de mogelijkheid om het verloop van allergische reacties te beïnvloeden via voedsel.

## Voedselbestanddelen en immunitet

De vraag welke voedselbestanddelen effecten hebben op het functioneren van specifieke immuuncompartimenten kan eigenlijk beter worden om-

gedraaid tot welke voedselbestanddelen geen effect op de immunitet hebben. Eiwitondervoeding, bijvoorbeeld, tast alle onderdelen van de immunitet aan, en nog in sterkere mate bij ouderen. Het functioneren van T-cellen, B-celsubsets en -functies en de aangeboren immunitet zijn sterk gerelateerd aan eiwitname. Immuunresponsen kunnen zich herstellen na het opheffen van eiwittekorten, maar dat gaat langzamer bij individuen met inflammatoire aandoeningen. De onbalans tussen normale macrofaagfuncties en afgenomen T-celfunctioneren is gedeeltelijk verantwoordelijk voor chronische inflammatoire processen bij daarvoor kwetsbare patiënten. Acutefaseresponsen hebben daarom sterkere effecten op de nutritionele status en reserves bij ouderen.<sup>9,10</sup> Ook de eiwit-koolhydraatratio in het dieet lijkt van belang voor het handhaven van de immuunrespons: laag-eiwit/hoog-koolhydraat voor langere tijd leek in een rattenmodel de leeftijdsgebonden afname van het functioneren van de immunitet te vertragen.<sup>11</sup>

Het concept dat voedselbestanddelen van groot belang zijn voor het functioneren van de immunitet wordt tastbaar door zogenoemde 'immunonutrition'. Dit zijn speciaal gedefinieerde preparaten voor klinisch gebruik bij patiënten met een ernstig gecompromitteerde afweer. Dergelijke preparaten bevatten specifieke aminozuren als arginine en glutamine, nucleotiden, en  $\omega$ -3-meervoudig onverzadigde vetzuren (MOV's).<sup>12,13</sup>

Immuunmodulatie is tevens doelwit voor het ontwikkelen van functionele voedingsmiddelen (in de optiek van de auteur zijn dit voedingsmiddelen die, bij normale consumptieniveaus, specifieke gezondheidsbevorderende effecten hebben voor specifieke doelgroepen). In het bijzonder gaat de focus daarbij uit naar vitamines zoals A, C, D en E, mineralen zoals Zn en Se, en MOV's zoals 'docosahexaenoic acid' (DHA) (22:6n-3) en 'eicosapentaenoic acid' (EPA) (20:5n-3).<sup>12-17</sup> Voor andere bestanddelen en producten is de ontwikkeling nog op het niveau van in-vitrotesten of diermodellen.

Het lijkt erop dat voedsel en dieet een rol kunnen spelen bij het ondersteunen van de immuunhomeostase voor specifieke doelgroepen, zoals kinderen, ouderen of mensen met een allergische aandoening. Het blijft goed te beseffen dat het onderzoek naar de mogelijke rol van voedingsmiddelen hierbij nog in de kinderschoenen staat. Zolang er geen doorbraken zijn bij de identificatie van bijvoorbeeld geschikte biomarkers,

en er onvoldoende begrip is van individuele variatie (genetica en epigenetica) in respons en onderliggende mechanismen, zullen tegenstrijdigheden bij gezondheidsclaims voorlopig eerder regel dan uitzondering blijken. Het immuunsysteem als uitleesparameter lijkt hiervoor echter, dankzij de aanwezigheid van veel klinische kennis, de beschikbaarheid van testsystemen en de centrale rol bij het handhaven van de gezondheid, unieke perspectieven te bieden.

Functionele voedingsmiddelen moeten worden beschouwd als voedingsmiddelen met specifieke gezondheidsvoordelen voor specifieke doelgroepen. De immuunmodulatoire activiteit van producten moet dus worden afgestemd op zo individueel mogelijke behoeften. Producten met voordelen voor allergische personen hoeven niet noodzakelijkerwijs voordelen te bieden voor consumenten met andere immuungerelateerde problematiek. Pasgeborenen hebben waarschijnlijk andere behoeften dan ouderen, enzovoort: eenheidsworst is ongewenst!

### **Huidige producten op de markt met claims met betrekking tot het verloop van allergische reacties**

Ondanks de betrekkelijk jonge status van het onderzoeksgebied van interacties tussen voedsel en immuniteit, is er toch al een aantal producten verkrijgbaar voor toepassingen in de voedingsfeer.

#### **Pro- en prebiotica**

Probiotica zijn, per definitie, niet-pathogene micro-organismen die, als in adequate hoeveelheden toegediend, voordelige effecten teweegbrengen bij de gastheer. Prebiotica zijn niet-verteerbare voedingsbestanddelen die de gastheer positief beïnvloeden door selectief de groei dan wel de activiteit te bevorderen van 1 of een beperkt aantal bacteriën in de dikke darm, en daardoor de gezondheid van de gastheer bevorderen.<sup>18</sup>

Positieve gezondheidseffecten, onder andere in relatie tot allergie, worden geclaimd voor de pro-/prebioticaproductgroep.<sup>19</sup> Verder is er flessenvoeding verkrijgbaar die is verrijkt met fructose-oligosacchariden en galactose-oligosacchariden, met als bedoeling het versterken van het zich ontwikkelende immuunsysteem van neonaten.<sup>20</sup>

#### **Hypoallergene (fles)voeding**

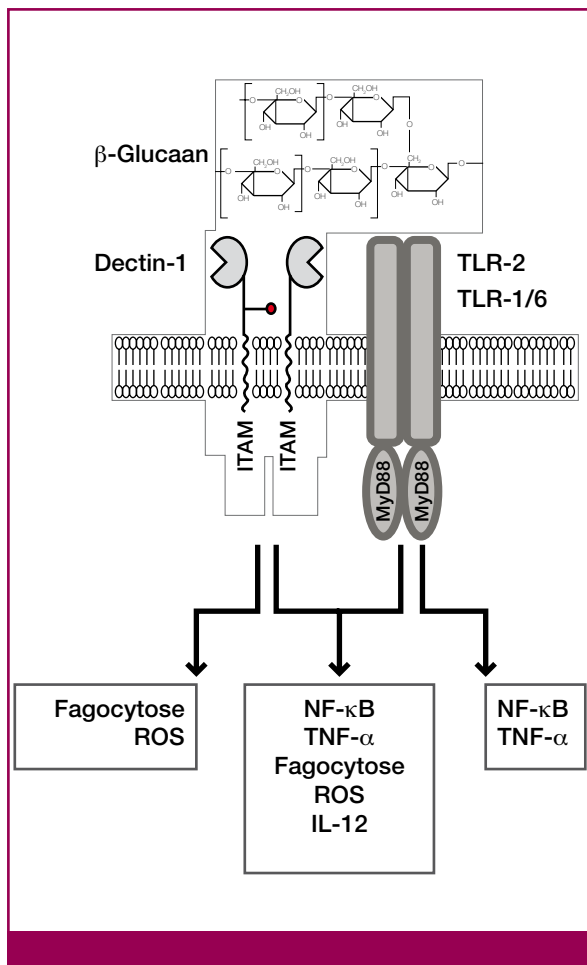
Een productcategorie met als kenmerk dat het juist

niet een potentieel nadelige immuuncascade activeert. Om klinische reacties bij koemelkallergische personen te voorkomen, zijn gehydrolyseerde koemelkpreparaten verkrijgbaar. De beschermingsgraad is meestal vrij goed, en afhankelijk van de mate van hydrolyse.<sup>21</sup> Het betreft hier een categorie van goed gedefinieerde patiënten met een welbegrepen klinisch beeld.

### **Onderzoek naar immuunmodulatie middels voedsel**

#### **Probiotica**

In veruit de meeste gevallen worden de positieve effecten van probiotica toegeschreven aan *Lactobacillus* en/of *Bifidobacterium* spp.; desalniettemin is het onderscheid tussen goed en kwaad enigszins arbitrair, en sterk afhankelijk van waar, hoe en aan wie ze worden toegediend.<sup>22</sup> Een aantal jaren geleden werden verbanden tussen de samenstelling van de intestinale microbiota en het vóórkomen van allergische aandoeningen opgemerkt.<sup>23-25</sup> Een vergelijking tussen Estlandse en Zweedse schoolkinderen wees uit dat bij allergische kinderen minder vaak *Lactobacilli*, en vaker aerobe coliformen en *Staphylococcus aureus*, of lagere *Bifidobacterium*- en hogere *Clostridium*-kolonisatie werden aangetroffen.<sup>23-25</sup> Dit werd relevant geacht voor de juiste maturatie van de intestinale immuniteit, en in het bijzonder voor de balans tussen Th1- en Th2-cellen.<sup>24,25</sup> Daarmee werden mogelijkheden gesuggereerd voor nutritionele interventie middels toediening van probiotica. En inderdaad, als *Lactobacilli* (LGG) werden toegediend aan zwangere vrouwen met allergierisico gedurende 2 weken voor de partus en aan hun baby's gedurende 6 maanden post partum, resulteerde dit in 50% minder gevallen van atopisch eczeem op tweejarige leeftijd.<sup>26</sup> Daarnaast deden LGG en *Bifidobacterium lactis* Bb12 de ernst van atopisch eczeem afnemen.<sup>27</sup> In een soortgelijke studie werden significant hogere niveaus van het tolerantiegeassocieerde cytokine IL-10 aangetroffen in de LGG-groep.<sup>28</sup> De resultaten waren elders echter soms wel en soms niet reproduceerbaar, bijvoorbeeld bij de ontwikkeling van atopische dermatitis.<sup>29,30</sup> *Lactobacillus rhamnosis* verlichtte niet de symptomen van berkenpollenallergie bij een groep tieners en jong-volwassenen.<sup>31</sup> LGG-suppletie via het dieet enige weken voor de partus leek geen effect te hebben op de proliferatieve respons van mononucleaire maternale of neonatale cellen uit



**Figuur 1. Conceptueel model voor de interactie tussen  $\beta$ -glucanen en receptoren van het aangeboren immuunsysteem zoals die in macrofagen tot expressie komen. Interactie tussen de receptoren dectin-1 en de toll-likereceptoren (TLR's) leidt tot synergistische effecten.**

navelstrengbloed van atopische en controleneonaten, waaruit werd geconcludeerd dat er geen effect was op de sensitisatie.<sup>32</sup>

De voorlopige conclusie is dat de resultaten met betrekking tot de preventie van allergische reacties variabel zijn en heftig worden bediscussieerd. In-vitro waarnemingen suggereren dat een mogelijk mechanisme voor eventuele positieve effecten op allergiegerelateerde immuniteit ligt in het herstellen van de onbalans tussen verschillende T-celpopulaties, wellicht via toll-likereceptor (TLR)-gemedieerde activering van aangeboren immunocellen. De resultaten in vivo lijken sterk afhankelijk te zijn van de gebruikte bacteriestam, omdat in-vitroscreening van collecties van probiotische bacteriën een grote

variatie aan immuneeffecten oplevert, bijvoorbeeld IL-10 inducerende (tolerantieverhogende?) of Th1 stimulerende activiteit [Vissers et al, publicaties in voorbereiding]. Effecten op de darmpermeabiliteit of de intestinale vertering van allergene eiwitten behoren echter ook tot de mogelijkheden. Daarnaast kan de respons afhankelijk zijn van de karakteristieken van de patiëntenpopulatie, bijvoorbeeld of de allergie zich al volledig heeft ontwikkeld of niet.

Recentelijk werden interacties tussen het (induceerbare) *Lactobacillus*-S-layer-eiwit en de receptor DC-SIGN in in de darm gelokaliseerde dendritische cellen (DC's) beschreven. Dit lijkt belangrijk voor het werkingsmechanisme, en dan in het bijzonder op de aangeboren immuniteit, waartoe DC's worden gerekend.<sup>33</sup>

Het handhaven van hoge eisen aan de experimentele opzet is noodzakelijk om tegenstrijdige resultaten te voorkomen, en dit potentieel veelbelovende gebied verder te onderzoeken.

### $\beta$ -Glucanen

$\beta$ -(1 $\rightarrow$ 3)-(1 $\rightarrow$ 6)-glucanen zijn tamelijk wijd verspreide polymeren van glucose met een  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 3)-basisstructuur en  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 6)-gekoppelde vertakkingen, met molecuulgewichten van verscheidene honderden kDa's, overeenkomend met een polymerisatiegraad van meerdere duizenden.  $\beta$ -Glucanen zijn onderwerp van onderzoek, onder andere vanwege hun vermeende effect op de immuniteit, in het bijzonder door hun vermogen te binden aan cellen van het aangeboren immuunsysteem, zoals macrofagen of NK-cellen, en deze te activeren.<sup>34,35</sup> Deze glucanen worden aangetroffen in bacteriën, gisten, schimmels, algen en granen (de laatste bevatten voornamelijk (1 $\rightarrow$ 4)-vertakkingen).<sup>36-38</sup>

Kimura et al. toonden een sterke afname van de ernst van voedselallergische reacties in ovalbumine-allergische Balb/C-muizen na orale toediening van  $\beta$ -glucanen (0,5-1% van het dieet) uit *Aureobasidium pullulans* op. Sterk verminderde ovalbuminespecifieke IgE-niveaus en hogere IL-4-, IFN- $\gamma$ - en IL-12-productie in splenocyten werden waargenomen.<sup>39</sup> Orale toediening van fijn gedispergeerd  $\beta$ -glucaan (lentinan) uit shiitake aan humane patiënten die allergisch waren voor cederpollen, leidde tot een significante verlichting van de ernst van daaraan verbonden rinitis, nasale congestie en conjunctivitis, en profylactische inname leidde tot

preventieve effecten. Niet alleen de symptomen van seizoensgebonden, maar ook die van persisterende allergie leken te worden verlicht. Orale inname van  $\beta$ -1,3-glucanen door personen met deze vorm van allergie verlaagde zowel de allergeenspecifieke als de totale IgE-spiegels, en de klinische respons leek goed te correleren met de capaciteit van monocytten om  $\beta$ -glucaan te binden.<sup>40</sup> Zowel de toedieningsroute (nasale applicatie leidde ertoe dat de glucanen als allergeen gingen functioneren<sup>39</sup>) als de dispersiegraad bleek belangrijk, omdat niet gedispergeerd lentinan niet de gewenste effecten opleverde.<sup>40</sup>

$\beta$ -Glucanen lijken hun effecten op te wekken via activering van aangeboren routes, bijvoorbeeld in macrofagen (zie *Figuur 1*).<sup>34,35</sup>  $\beta$ -Glucanen stimuleren de productie van TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  en IL-12 na injectie in ICR-muizen.<sup>41</sup> Dit werd ook opgemerkt bij screening van schimmelextracten in cultures van humane PBMC's.<sup>42</sup> Een iets ander beeld komt naar voren uit een artikel waarin vooral IL-8-productie door PBMC's en een monocytencellijn leek te worden gestimuleerd door het  $\beta$ -glucaan van *A. pullulans*.<sup>43</sup> Activering van T-cellen in PBMC-cultures is waarschijnlijk het indirecte effect van de stimulering van aangeboren cellen. De reactie cascades worden waarschijnlijk beïnvloed door karakteristieken van  $\beta$ -glucanen, zoals het molecuulgewicht en de vertakingsgraad (het *A. pullulans*-glucaan is vrij klein, ongeveer 100 kDa, en sterk vertakt (50-80%)<sup>39</sup>).

Er is een aantal receptoren voor  $\beta$ -glucanen beschreven: dectin-1, complementreceptor 3, TLR2 en TLR6, scavengerreceptoren en lactosylceramide. Dectin-1 komt vooral tot expressie op dendritische cellen, macrofagen, monocytten, neutrofielen, eosinofielen, sommige T-cellen en, bij mensen, ook op B-cellen. Eventuele expressie van dectin-1 op intestinale cellen is onderwerp van debat.<sup>34</sup> Interactie van dectin-1 en TLR2 leidt tot synergistische effecten bij de productie van TNF- $\alpha$  en IL-12.<sup>44</sup> Hierbij lijken NF- $\kappa$ B en tyrosinekinase betrokken.<sup>45</sup>

Vergelijkbare (pinda-)allergie verminderende effecten werden waargenomen bij C3H/HeJ-muizen, voor een oraal toegediend, complex kruidenmengsel waarin met grote waarschijnlijkheid  $\beta$ -glucanen (uit de schimmel *Ganoderma lucidum*) aanwezig waren.<sup>46</sup> *Ganoderma*-extracten waren ook effectief in een muizenmodel voor huisstofmijtallergie.<sup>47</sup>

Er lijken dus duidelijke aanwijzingen te zijn, zowel uit diermodellen als uit een humane studie, dat

oraal toegediende  $\beta$ -glucanen of glucaan bevattende preparaten van belang kunnen zijn bij het milder doen verlopen van allergische reacties. Verdere details over hoe ze werken, zoals bijvoorbeeld waar en hoe interacties tussen  $\beta$ -glucanen en immuuncellen plaatsvinden, hoe opname geschiedt (via intestinale M-cellen? Via in het darmlumen perturbierende dendritische cellen? Via 'tight junctions' dan wel via paracellulair transport?), evenals structuur-functiestudies en studies naar toedieningmethoden, zoals bijvoorbeeld incorporatie in voedsel of in supplementen, is nodig om dit onderzoeksterrein verder te brengen. Het lijkt er op dat deze verbindingen Th1-gemedieerde immuniteit stimuleren, vooral via TLR/CLR (dectin-1)-signalering. Voor Th1-stimulering zijn wellicht niet alleen mogelijkheden te verwachten bij het verminderen van allergische reacties, maar ook bij de stimulering van celgemedieerde immuniteit en weerstand tegen infecties, waarbij alertheid op bijwerkingen als gevolg van eventuele overstimulering van Th1-activiteit gewenst is.

#### 'Fungal immunomodulatory proteins'

'Fungal immunomodulatory proteins' (FIP's) zijn schimmeliwitten met een molecuulgewicht van circa 15 kDa. Een aantal FIP's is tamelijk gedetailleerd beschreven, waaronder die uit *Flammulina velutipes* (fluweelvoetje; FIP-fve, 114 aminozuren), *Volvariella volvacea* (rijststropaddenstoel; FIP-vvo, 112), *Ganoderma lucidum* en *G. tsugae* (Japanse lakzwam; respectievelijk LZ-8 en FIP-gts, beide 110). De eiwitten vertonen een grote homologie.<sup>48</sup>

De biologische relevantie van FIP's voor dit artikel berust op de waarneming dat ze zowel voedsel- als respiratoire allergische reacties kunnen afremmen in muizenmodellen, bij nasale of orale toediening. Bij ovalbumine-allergische Balb/C-muizen werden, na orale toediening van 200  $\mu$ g/muis (circa 4 mg/kg) om de dag, een afname van de allergiesymptoomscore, histaminerelease en darmschade waargenomen, en het Th2-gedomineerde fenotype verschoof naar een sterk verhoogde Th1-respons (gemeten in splenocytten), wat duidt op mogelijkheden voor allergieprofylaxe.<sup>49</sup> Liu et al. vonden dat FIP-fve gebruikt kon worden voor nasale immuuntherapie om allergische reacties op huisstofmijt te onderdrukken bij Balb/C-muizen.<sup>50</sup> Ook hier werd een verschuiving in het cytokineprofiel richting Th1-respons waargenomen. Er is niet veel gepubliceerd over het werkingsmecha-

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Het functioneren van de immuniteit is onder andere afhankelijk van de leefomgeving, de leeftijd en de nutritionele status.
2. Dit functioneren lijkt te kunnen worden beïnvloed met specifieke voedingsbestanddelen. In het geval van allergische aandoeningen lijken vooral pro- en prebiotica,  $\beta$ -glucanen (celwandfragmenten van schimmels en granen), en bepaalde van schimmels afgeleide eiwitten een rol te kunnen spelen.

nisme van FIP's, anders dan dat FIP's de productie van IFN- $\gamma$  stimuleren in humane PBMC's via p38-MAPK-activering.<sup>51</sup> Eigen waarnemingen duiden erop dat natuurlijke FIP's of recombinante FIP's uit *Flammulina* of *Ganoderma* een beperkt effect hadden op de NO-productie in RWA 264.7-cellen (een muizenmonocytencellijn), en een Th1-stimulerend effect in PBMC-kweken van gezonde vrijwilligers.<sup>52</sup> Dit werd gedeeltelijk bevestigd door waarnemingen aan een immuunmodulator eiwit uit de *Auricularia*-paddenstoel (Judasoor), een eiwit dat misschien, hoewel nog niet bevestigd, ook moet worden beschouwd als een FIP, voor wat betreft de Th1-stimulerende effecten maar niet voor de NO-productie in RAW 264.7-cellen.<sup>53</sup>

### Toekomst

De optie om de activiteit van het immuunsysteem te beïnvloeden lijkt een reële, met toepassingen bij specifieke immuunrelateerde afwijkingen, zoals allergieën, maar wellicht ook bij het handhaven van de immunologische homeostase. De centrale rol voor de immuniteit bij het handhaven van de gezondheid, naast de maatschappelijke en economische perspectieven, maken het verder uitdiepen van deze onderzoeksrichting zeer de moeite waard. Het lijkt er op dat specifieke voedingsbestanddelen effecten kunnen uitoefenen op specifieke compartimenten van het immuunsysteem. Hiermee komt de weg open te liggen voor ruimere toepassingsmogelijkheden, die af zullen hangen van de kenmerkende afwijkingen van specifieke immuunrelateerde aandoeningen, en van consumenten- of patiëntenkenmerken. Voedsel kan dus een belangrijke rol spelen bij het versterken en in balans houden van immuunresponsen. Nu het steeds duidelijker wordt dat het verloop van een allergie van individu tot individu verschilt, lijkt

de conclusie voor de hand te liggen dat ook preventieve maatregelen, behandelingen en, waar mogelijk en relevant, ondersteunende voedingsproducten zullen moeten worden afgestemd op individuele behoeften. Dit betekent dat, met betrekking tot functionele voedingsmiddelen, het adagium 'one size fits all' waarschijnlijk niet opgaat, wat de noodzaak benadrukt van meer kennis van de respons van individuele consumenten, en van (de afwijkingen in) hun stofwisseling die een rol speelt bij de betreffende problematiek.

Met betrekking tot het effect van immuunmodulatorische voedselbestanddelen op allergische reacties is het opvallend dat in alle hier genoemde onderzoeken een verschuiving in cytokineprofielen van een Th2-gedomineerde respons naar een versterkte Th1-respons kon worden waargenomen. Tevens waren in alle gevallen de actieve ingrediënten micro-organismen of daarvan afgeleide componenten. Dit geeft aanleiding tot de hypothese dat, als het inderdaad zo is dat een overdadig hygiënische leefomgeving (mede) bijdraagt aan de ontwikkeling en toename van allergieën, deze situatie wellicht mede beheerst kan worden door blootstelling aan specifieke microbiële componenten, die vermoedelijk de aangeboren afweer activeren, om vervolgens de adaptieve immuniteit meer in de richting van celgemedieerde afweer te stuwen: een beetje vies is misschien nog niet zo slecht!

### Conclusie

Er is de laatste decennia een verschuiving gaande van typische infectieziekten naar ziekten die met verstoorde immuunregulatie samenhangen. Ook allergieën en astma lijken vaker voor te komen. Een relatie met veranderingen in omgevingsfactoren lijkt voor de hand te liggen.

Een aantal voedselpreparaten is in de handel en/of in onderzoek die allergische reacties milder lijken te doen verlopen. Deze aanwijzingen zijn tot dusver voornamelijk verkregen middels in-vitro-onderzoek of met behulp van diermodellen, en slechts in incidentele gevallen op basis van humane studies. Dit onderzoek is het verst gevorderd met betrekking tot pro- en prebiotica,  $\beta$ -glucanen (celwandfragmenten van schimmels en granen), en bepaalde van schimmels afgeleide eiwitten.

## Referenties

1. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002;347:911-20.
2. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *Br Med J* 1989;299:1259-60.
3. Sampson HA. Food allergy—accurately identifying clinical reactivity. *Allergy* 2005;60 Suppl 79:19-24.
4. Burns EA, Goodwin JS. Effects of aging on immune function. *J Nutr Health Aging* 2004;8:9-18.
5. Derhovanessian E, Solana R, Larbi A, Pawelec G. Immunity, ageing and cancer. *Immun Ageing* 2008;5:11.
6. Gardner EM, Murasko DM. Age-related changes in Type 1 and Type 2 cytokine production in humans. *Biogerontology* 2002;3:271-90.
7. Gorczynski RM, Terzioglu E. Aging and the immune system. *Int Urol Nephrol* 2008;40:1117-25.
8. Srivastava S, Lundqvist A, Childs R. Natural killer cell immunotherapy for cancer: a new hope. *Cytotherapy* 2008;10:775-83.
9. Lesourd B. Nutrition: a major factor influencing immunity in the elderly. *J Nutr Health Aging* 2004;8:28-37.
10. Keusch GT. The history of nutrition: malnutrition, infection and immunity. *J Nutr* 2003;133:336S-40S.
11. Pal S, Poddar K. Dietary protein-carbohydrate ratio: exogenous modulator of immune response with age. *Immunobiol* 2008;213:557-66.
12. Calder PC. Immunonutrition in surgical and critically ill patients. *Br J Nutr* 2007;98 Suppl 1:S133-9.
13. Fernandes G. Progress in nutritional immunology. *Immunol Res* 2008;40:244-61.
14. Harbige LS. Nutrition and immunity with emphasis on infection and autoimmune disease. *Nutr Health* 1996;10:285-312.
15. Calder PC, Kew S. The immune system: a target for functional Foods? *Br J Nutr* 2002;88:S165-76.
16. López-Varela S, González-Gross M, Marcos A. Functional foods and the immune system: a review. *Eur J Clin Nutr* 2002;56 Suppl 3:S29-33.
17. Hoyles L, Vulevic J. Diet, immunity and functional foods. *Adv Exp Med Biol* 2008;635:79-92.
18. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995;125:1401-12.
19. De Vrese M, Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Adv Biochem Eng Biotechnol* 2008;111:1-66.
20. Vos AP, M'Rabet L, Stahl B, Boehm G, Garssen J. Immune-modulatory effects and potential working mechanisms of orally applied nondigestible carbohydrates. *Crit Rev Immunol* 2007;27:97-140.
21. Fritsché R. Animal models in food allergy: assessment of allergenicity and preventive activity of infant formulas. *Toxicol Lett* 2003;140-141:303-9.
22. Besselink MG, Van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, Van Goor H, Timmerman HM, et al.; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;371:651-9.
23. Bjorksten B, Naaber P, Sepp E, Mikelsaar M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin Exp Allergy* 2000;29:342-6.
24. Bottcher MF, Nordin EF, Sandin A, Midtvedt T, Bjorksten B. Microflora-associated characteristics in faeces from allergic and nonallergic infants. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1590-6.
25. Kalliomäki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:129-34.
26. Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:1869-71.
27. Isolauri E, Arvola T, Sütas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1604-10.
28. Pessi T, Sütas Y, Hurme M, Isolauri E. Interleukin-10 generation in atopic children following oral *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1804-8.
29. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, Michaelsen KF, Jeppesen DL, Valerius NH, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:389-95.
30. Brouwer ML, Wolt-Plompen SA, Dubois AE, Van der Heide S, Jansen DF, Hoijer MA, et al. No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2006;36:899-906.
31. Helin T, Haahtela S, Haahtela T. No effect of oral treat-

- ment with an intestinal bacterial strain, *Lactobacillus rhamnosus* (ATCC 53103), on birch-pollen allergy: a placebo-controlled double-blind study. *Allergy* 2002;57:243-6.
32. Kopp MV, Goldstein M, Dietschek A, Sofke J, Heinzmann A, Urbanek R. *Lactobacillus* GG has in vitro effects on enhanced interleukin-10 and interferon-gamma release of mononuclear cells but no in vivo effects in supplemented mothers and their neonates. *Clin Exp Allergy* 2008;38:602-10.
33. Konstantinov SR, Smidt H, De Vos WM, Bruijns SC, Singh SK, Valence F, et al. S layer protein A of *Lactobacillus acidophilus* NCFM regulates immature dendritic cell and T cell functions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:19474-9.
34. Volman JJ, Ramakers JD, Plat J. Dietary modulation of immune function by beta-glucans. *Physiol Behav* 2008;94:276-84.
35. Kataoka K, Muta T, Yamazaki S, Takeshige K. Activation of macrophages by linear (1→3)-β-D-glucans. *J Biol Chem* 2002;277:36825-31.
36. Schepetkin IA, Quinn MT. Botanical polysaccharides: Macrophage immunomodulation and therapeutic potential. *Int Immunopharmacol* 2006;6:317-33.
37. Vetvicka V, Dvorak B, Vetvickova J, Richter J, Krizan J, Sima P, et al. Orally administered marine (1→3)-β-D-glucan Phycarine stimulates both humoral and cellular immunity. *Int J Biol Macromol* 2007;40:291-8.
38. Muralikrishna G, Rao MV. Cereal non-cellulosic polysaccharides: structure and function relationship—an overview. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2007;47:599-610.
39. Kimura Y, Sumiyoshi M, Suzuki T, Suzuki T, Sakanaka M. Inhibitory effects of water-soluble low-molecular-weight β-(1,3–1,6) D-glucan purified from *Aureobasidium pullulans* GM-NH-1A1 strain on food allergic reactions in mice. *Int Immunopharmacol* 2007;7:963-72.
40. Yamada J, Hamuro J, Hatanaka H, Hamabata K, Kinoshita S. Alleviation of seasonal allergic symptoms with superfine β-1,3-glucan: a randomized study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1119-26.
41. Tada R, Tanioka A, Iwasawa H, Hatashima K, Shoji Y, Ishibashi K-I, et al. Structural characterisation and biological activities of a unique type β-D-glucan obtained from *Aureobasidium pullulans*. *Glycoconj J* 2008;25:851-61.
42. Lull-Noguera C, Wichers HJ, Savelkoul HF. Anti-inflammatory and immuno-modulating properties of fungal metabolites. *Mediat Inflamm* 2005;2005:63-80.
43. Ikewaki N, Fujii N, Onaka T, Ikewaki S, Inoko H. Immunological actions of Sophy β-glucan (β-1,3-1,6 glucan), currently available commercially as a health food supplement. *Microbiol Immunol* 2007;51:861-73.
44. Meyer-Wentrup F, Cambi A, Adema GJ, Figdor CG. “Sweet talk”: closing in on C type lectin signaling. *Immunity* 2005;22:399-400.
45. Brown GD. Dectin-1: a signalling non-TLR pattern-recognition receptor. *Nature Rev Immunol* 2006;6:33-43.
46. Li XM, Zhang TF, Huang CK, Srivastava K, Teper AA, Zhang L, et al. Food Allergy Herbal Formula-1 (FAHF-1) blocks peanut-induced anaphylaxis in a murine model. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:639-46.
47. Liu YH, Tsai CF, Kao MC, Lai YL, Tsai JJ. Effectiveness of Dp2 nasal therapy for Dp-2 induced airway inflammation in mice: using oral *Ganoderma lucidum* as an immunomodulator. *J Microbiol Immunol Infect* 2003;36:236-42.
48. Hsu HC, Hsu CI, Lin RH, Kao CL, Lin JY. Fip-vvo, a new fungal immunomodulatory protein isolated from *Volvariella volvacea*. *Biochem J* 1997;323:557-65.
49. Hsieh KY, Hsu CI, Lin JY, Tsai CC, Lin RH. Oral administration of an edible-mushroom-derived protein inhibits the development of food-allergic reactions in mice. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1595-1602.
50. Liu YH, Kao MC, Lai YL, Tsai JJ. Efficacy of local nasal immunotherapy for Dp2-induced airway inflammation in mice: using Dp2-peptide and fungal immunomodulatory peptide. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:301-10.
51. Wang PH, Hsu CI, Tang SC, Huang YL, Lin JY, Ko JL. Fungal immunomodulatory protein from *Flammulina velutipes* induces interferon-γ production through p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *J Agric Food Chem* 2004;52:2721-5.
52. Jeurink PV, Lull-Noguera C, Savelkoul HF, Wichers HJ. Immunomodulatory capacity of fungal proteins on the cytokine production of human peripheral blood mononuclear cells. *Int Immunopharmacol* 2008;8:1124-33.
53. Sheu F, Chien PJ, Chien AL, Chen YF, Chin KL. Isolation and characterization of an immunomodulatory protein (APP) from the Jew’s Ear mushroom *Auricularia polytricha*. *Food Chem* 2004;87:593-600.

Ontvangen 5 februari 2009, geaccepteerd 3 juli 2009.