

**IMMUUNMODULATIE DOOR VOEDSEL: ZWAM-  
MEN WEKKEN WEERSTAND**

door prof.dr. Harry J. Wichers



**WAGENINGEN UNIVERSITEIT**

**WAGENINGEN UR**

Inaugurele uitgesproken in de Aula van Wageningen  
Universiteit

Mijnheer de Rector Magnificus, dames en heren,

Vroeger, op de lagere school, en ook nog op de middelbare, trouwens, leerden we dat we aten om energie binnen te krijgen, en bouwstoffen, en een beetje vitaminen en mineralen. Hoeveel verfijnder is sindsdien ons inzicht in de interactie tussen vooral micro-bestanddelen van voedsel en onze fysiologie geworden! Al generaties lang manen moeders hun kinderen om toch vooral groenten en fruit, bijvoorbeeld spruitjes, te eten, en al generaties lang lijkt dit een Syssifus-klus. We gaan steeds meer begrijpen van waaróm die van grootmoeder overgeleverde hartenkreet zo belangrijk is. We weten van steeds meer bestanddelen van voedsel welke werking ze kunnen hebben. Van talloze bestanddelen van vooral groenten en fruit is bijvoorbeeld anti-oxidantwerking beschreven. Dat kan van belang zijn bij het voorkómen van hart- en vaatziekten en van bepaalde tumoren, omdat antioxidanten schadelijke radicalen wegvangen die in lichaamswefsels zijn gevormd en die schade toe kunnen brengen aan bijvoorbeeld celmembranen en aan ons DNA. Van bestanddelen van Brassica-soorten, alias allerlei kool, wordt een beschermende werking tegen het ontstaan van diverse tumoren geclaimd. Dit effect wordt toegeschreven aan het vóórkomen van glucosinolaten in dergelijke koolsoorten. Meervoudig onverzadigde vetzuren helpen bij het voorkómen van hart- en vaatziekten; dan moet je natuurlijk wel de vetzuren van het cis-type nemen, want anders val je nog steeds tussen wal en schip. Plantaardige sterolen, toegevoegd aan margarine of zuivel, helpen cholesterolgehalten te verlagen, en daarmee hebben we meteen één van de weinige voorbeelden te pakken waarbij het gezondheidseffect van een individueel voedingsbestanddeel stevig wetenschappelijk onderbouwd is, en de toets der kritiek van de voedingsdeskundigen kan doorstaan.

Natuurlijk zijn er andere voorbeelden bekend, waarbij er een bijna één-op-één relatie is tussen een bepaald voedingsbestanddeel en een gezondheidstoestand. Een wel heel bekend voorbeeld stamt uit de Gouden Eeuw; zeelieden, die rondvoeren op prachtige schepen als het hier afgebeelde, kregen last van hun gebit, vooral als de reis lang duurde. Het verschijnsel werd scheurbuik genoemd; de oorzaak was een gebrek aan ascorbaat -waarin het woord scorbut alweer te herkennen is- een verbinding die vooral in citrusvruchten (en in paprika's!) in hoge gehalten voorkomt. Ook een stof die van zichzelf niet persé stabiel is. De levensmiddelentechnologie, en vooral de moderne zoals bijv. hoge druk verwerking, kan in een dergelijk geval een nadrukkelijke bijdrage leveren aan het ontwikkelen van verduurzaamde en gezonde voedingsmiddelen. Wat we hier dus zien is een mooi voorbeeld van een logische ontwikkelingsketen: er is een ziekte; er is een relatie met (het gemis aan) een voedingsbestanddeel; het is bekend welk bestanddeel dat is; en levensmiddelentechnologie speelt een fantastische rol om acceptabele hoeveelheden van het gewenste bestanddeel, in dit geval vitamine C dus, redelijk stabiel in voedsel te krijgen. Er waren er meer, zulke voorbeelden; denk aan de relatie tussen bijv. vitamine D en de zgn. Engelse ziekte, oftewel rachitis, en toevoegingen aan bijvoorbeeld margarine.

Ik ben al een tijdje op streek, zoals u gemerkt zult hebben; ik heb dan ook zo'n prachtig vak, dat het bijzonder snel met je aan de haal gaat! Desalniettemin is het wellicht goed om een beetje structuur in het verhaal aan te brengen. Op het scherm geprojecteerd ziet u, wat ik vandaag eigenlijk wil vertellen.

Ik wil graag beginnen met u de context te schetsen van de leerstoel waarvoor ik het zo grote genoegen heb om be-

noemd te zijn. Zoals u ziet, gaat het om "Immuunmodulatie door voedsel", oftewel om de vraag of het mogelijk is om ons afweersysteem, met een moeilijker woord immuunsysteem, beter te laten functioneren, liever gezegd de balans daarin zo goed mogelijk te handhaven, door middel van ons voedsel dan wel door middel van bestanddelen van ons voedsel.

Het is onvermijdelijk om daartoe iets te schetsen van hoe dat geweldige en prachtige immuunsysteem van ons in elkaar zit. Ik zal ook trachten naar voren te halen welke argumenten er zijn om dat immuunsysteem een centrale rol toe te dichten, en waarom het redelijk is om te veronderstellen dat het immuunsysteem redelijke kansen biedt, om op een "evidence-based" manier voedingsmiddelen of -supplementen te ontwikkelen, die beter in staat zullen zijn om de toets der kritiek, in het ergste geval zelfs onwerkzaamheid en dus consumentenbedrog, te doorstaan.

Vervolgens zet ik u uiteen dat er eigenlijk niets nieuws onder de zon is: immuunmodulatie door voedsel bestaat al lang, al zolang als wijzelf, want we zien straks dat het normaal blijkt te zijn dat uw afweer reageert op uw voedselconsumptie, en u kunt nu al allerlei producten kopen die algemenere of specifiekere effecten hebben, ook op uw afweersysteem. Er is dus absoluut niets engs aan de hand, we gaan gewoon gebruik maken van de mogelijkheden die de natuur ons biedt! Ik ga u dit toelichten om duidelijk te maken, dat we niet het onmogelijke nastreven, en dat er goede kansen zijn om verdere winst te boeken op het terrein van Immuunmodulatie door Voedsel.

Dat wil ik ook graag toelichten aan de hand van een aantal voorbeelden uit "eigen keuken": projecten waarbij we op

zoek zijn naar immuunmodulerende verbindingen, en projecten waarbij we op zoek zijn naar immuunmodulerende technologieën.

Belangrijk in dit soort projecten is de veelzijdigheid van Wageningen-UR, die het ons als onderzoeksinstelling mogelijk maakt om verder en geïntegreerder te kijken dan veel van onze concullega's, en hoe we dat gestalte geven in het AllergieConsortium Wageningen.

Dingen in een reageerbuisje doen is één ding; iets heel anders is, om er een écht voedingsmiddel met bewezen werking van te maken. Wat daar allemaal bij komt kijken, wil ik graag kort met u doornemen.

Tenslotte wil ik besluiten met het geven van een impressie over wat ik voornemens ben om de komende jaren te gaan doen.

Ik besluit mijn oratie met een dankwoord.

### **Immuunmodulatie door voedsel**

Allereerst dus, zal ik trachten u uiteen te zetten wat nu eigenlijk de bedoeling is van het werk dat zal worden gedaan in de leerstoel "Immuunmodulatie door Voedsel".

Het is, om het concreet te stellen, de bedoeling om de wetenschappelijke basis te verschaffen voor het ontwikkelen van voedingsmiddelen, of voedingsbestanddelen, met een bewezen gezondheidsbeschermende dan wel -bevorderende werking, en wel met effecten op het afweersysteem als centraal toetscriterium.

Waarom dat afweersysteem? Omdat het een zeer centrale rol speelt; daarop kom ik later uitgebreid terug.

Waarom die nadruk op die wetenschappelijke basis? Nou, u bent hier in een van de tempels van de wetenschap, maar dat op zich zegt onvoldoende, lijkt me. Belangrijk is dat die wetenschappelijke, die "science"-basis, essentieel is. Essentieel voor het vertrouwen van consumenten. En dus essentieel voor uiteindelijke succesvolle productintroductions, niet alleen succesvol voor de producent, die er geld mee kan verdienen, maar ook en vooral succesvol voor de consument, die er immers zijn of haar kwaliteit van leven mee zou willen verbeteren. Het terrein van de functionele voedingsmiddelen, dit zijn voedingsmiddelen met specifieke positieve gezondheidseffecten voor specifieke consumentengroepen, is een veelbelovend terrein. Immers, voldoende en goed voedsel is essentieel, dat hoeft geen betoog als je kijkt naar gebieden waar de voedselvoorziening zowel kwalitatief als kwantitatief onvoldoende is.

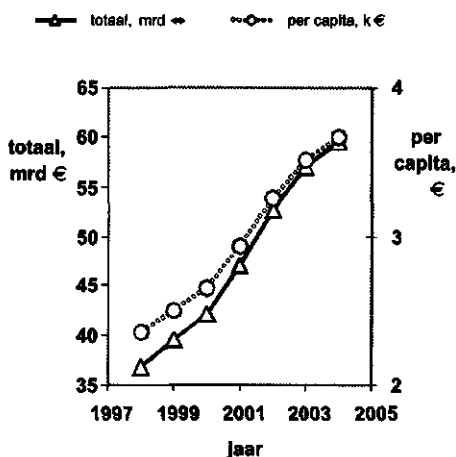
Maar voedsel kan ons ook ziek maken. Dat kan heel snel, als voedsel bijvoorbeeld gifstoffen bevat. Het wetenschapsterrein dat zich daarmee bezig houdt is de toxicologie.

Dat kan ook snel als voedsel bijvoorbeeld onvoldoende toe bereid, verhit of verduurzaamd is, en als daardoor toxische micro-organismen door onze afweerbarrières heen weten te breken. Het wetenschapsterrein waarover we nu praten noemen we de levensmiddelenmicrobiologie. Deze beide wetenschapsgebieden hebben de afgelopen eeuw een ontzettend grote bijdrage geleverd aan onze kwaliteit van leven, en aan de verbetering van onze levensverwachting. Medio 2004 werd zulks gekwantificeerd door het RIVM in het rapport "Ons Eten Gemeten" [1]. In dit rapport wordt becijferd dat "onveilig" voedsel nog slechts ergens tussen de 20 en 200 slachtoffers per jaar veroorzaakt, wat een zo gering aantal is dat het voor de oppervlakkige lezer zou kunnen lijken dat beide wetenschapsgebieden aan hun eigen

succes bezwijken. Niets is minder waar: juist de grote continue inspanning is verantwoordelijk voor het succes, en die moet gehandhaafd blijven!

Daarnaast kan voedsel ook op chronische wijze ziekten veroorzaken. Naar schatting is er voor ca. 30% van de tumoren een relatie met (de kwaliteit van) ons voedsel, vooral met onderconsumptie van groenten en fruit en het gebruik van verkeerde vetten. Verder kan de consumptie van kwalitatief suboptimaal voedsel in sterke mate de incidentie van hart- en vaatziekten bevorderen. Hart- en vaatziekten zijn verantwoordelijk voor 33 à 34% van de sterftegevallen in ons land en daarmee de belangrijkste doodsoorzaak. Niet te onderschatten zijn de –vooral toekomstige, maar die toekomst is nabij- gezondheidseffecten van obesiteit, oftewel overgewicht. Ca. 40% van onze bevolking heeft al last van overgewicht, gedefinieerd als een Quetelet Index van meer dan 25, terwijl ca. 10% van onze bevolking al obees is, met een Quetelet Index van meer dan 30. Overgewicht is een belangrijk probleem, omdat het de kansen sterk vergroot op de ontwikkeling van metabool syndroom, diabetes type 2, hart- en vaatziekten en diverse typen tumoren. Niet alleen voedsel is verantwoordelijk voor het overgewichtprobleem, begrijp me goed in dit bijna onbegrijpelijk complexe gebied: ook levensstijl, beweging, attitude, landschapsinrichting, architectuur, beschikbaarheid en gemak van voedsel enz. enz. spelen een rol; maar de rol van voedsel in dit proces dient op zijn waarde beoordeeld te worden.

Gezondheid is voor ons een groot goed. We hebben er veel, en steeds meer, geld voor over zoals deze grafiek laat zien. In 2004 beliepen de uitgaven voor ons zorgstelsel maar liefst bijna 60 miljard euro, oftewel 12.8% van ons bruto binnenlands product; dat komt overeen met € 3661 per hoofd van de bevolking.



Kosten gezondheidszorg. Bron: CBS

En dat bedrag stijgt nog maar steeds! Of dat geld allemaal zo goed wordt besteed, en of de rolverdeling in de zorg wel is zoals die zou moeten zijn, staat vandaag niet ter discussie; ik zal er graag nog eens met u over in debat treden. Als prikkeling wil ik u graag vast meegeven dat naar mijn mening het beheer van en de controle over de sector belangrijker lijken te worden dan wat de sector in feite doet of zou moeten doen, namelijk onze gezondheid verbeteren; waar zien we dat toch meer, dat de missie wordt achtergesteld bij het beheer? En leidt dat tot verbeteringen in de prestaties, ofwel inhoudelijk dan wel bedrijfsmatig?

Een gegeven is wél dat ca. 98% van de middelen curatief wordt ingezet, en slechts een klein gedeelte preventief. Dat is misschien niet verwonderlijk, want historisch zo gegroeid. En curatieve zorg is immers ook veelal directer gedefinieerd. Ziekte is in veel gevallen een gedefinieerde toe-



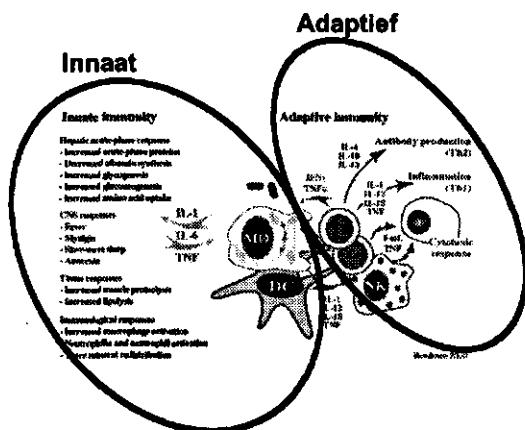
stand, en verbeteringen in de toestand van de patiënt zijn vaak kwantificeerbaar en redelijk tot goed in kaart te brengen: de eindpunten zijn vaak helder, evenals hun klinische betekenis.

De bewijsvoering voor preventie-effecten wil nog wel eens wat moeilijker liggen. Eenvoudig gesteld: als ik vandaag hoofdpijn heb, en ik neem een aspirientje, en de hoofdpijn gaat weg, dan zal daar waarschijnlijk een verband zijn, dat relatief eenvoudig verder te onderzoeken en bewijzen is. Anderzijds, als ik vandaag 2 appels eet, en ik ben morgen niet ziek, is er dan een causaal verband? Als ik wél ziek ben de volgende dag, had ik dat dan kunnen voorkomen door 3 appels te eten? Bewijsvoering moet worden geleverd door epidemiologisch onderzoek, waarin voldoende grote groepen consumenten voldoende lang worden gevolgd met voldoende heldere meet-parameters om effecten statistisch verantwoord te kunnen meten. En dat duurt lang, kost veel geld, en levert veel discussie op. En als er al effecten zijn, worden die dan niet gemaskeerd door andere variabelen in levensstijl, zoals ondeugdjes als stiekem een frikadel eten naast de kop thee of de twee stuks fruit? Het is een van de beloftes van het werkkterrein van Nutrigenomics om, met de kennis die we inmiddels hebben van het menselijk genoom, een nauwkeuriger, misschien ooit individuele, relatie te kunnen leggen tussen ons gestel en de meest optimale voeding. Maar zover zijn we nog lang niet.

### **Het immuunsysteem**

Graag maak ik nu een klein uitstapje met u naar dat zo fascinerende en ontzettend belangrijke immuunsysteem van ons. Ik doe dat, om een paar begrippen te introduceren die later in mijn betoog een belangrijke rol zullen spelen, en

opdat deze begrippen dan bij u reeds een enigszins vertrouwde bijklank zullen hebben gekregen.



Innaat en adaptief immuunsysteem

Heel grofstoffelijk gesproken is ons immuunsysteem een tweetraps-raket: het bestaat uit een aangeboren, of met een goede Engelse term ook wel “innate” deel, en een adaptief gedeelte, “adaptive” in het Engels. Dat aangeboren, innate, gedeelte van het immuunsysteem bestaat uit barrières zoals onze huid, onze slijmvliezen, het maagzuur, trilhaartjes, en verschijnselen als koorts en diarree. Ook een aantal celtypen wordt tot het innate immuunsysteem gerekend, zoals bijvoorbeeld neutrofiele cellen, monocytten, macrofagen en dendritische cellen. Met deze laatste celtypen komen we al op het grensvlak van het innate en het adaptieve immuunsysteem.

Het innate systeem werkt over het algemeen snel, is niet erg

specifiek, dus reageert op veel wat niet in het lichaam thuis hoort, en breekt zulke indringers het liefst af tot brokstukken. Deze laatste kunnen, als de afbraak al niet voldoende was om het gevaar te elimineren, worden gepresenteerd aan het adaptieve immuunsysteem. Dit laatste gedeelte bezit het vermogen om zulke brokstukken te herkennen en daarop te reageren met de mobilisering van hele specifieke afweermethoden, bijvoorbeeld door de aanmaak van cytotoxische cellen of de aanmaak van antilichamen die heel specifiek de brokstukken van de binnendringer herkennen, en bij een volgend contact veel sneller te hulp kunnen worden geroepen. Dit adaptieve gedeelte van ons immuunsysteem is dus specifiek, maar veel langzamer dan het innate gedeelte. Beide gedeelten kunnen niet zonder elkaar, en op uw beurt kunt u ook niet zonder één van deze twee.

Midden op de op het scherm geprojecteerde figuur ziet u een aantal celtypen; ik stel ze even aan u voor.

Bovenaan, dat ding dat er uitziet alsof het een buitenaards wezen is, dat is een dendritische cel: een antigeen-presenterende cel, ze zitten ook in u, en zijn voor u en voor mij van levensbelang! Daaronder een macrofaag die bezig is bacteriën naar zich toe te halen, alvorens ze te verzwelgen. Onderaan, schematisch, het verzwelgen van een bacterie door een macrofaag en het presenteren van de brokstukken aan het adaptieve immuunsysteem in de figuur van T-cellen. Rechts op de figuur ziet u een grafische weergave van "communicatie" tussen twee cellen, waarop we nog terugkomen, en een schematische weergave van een zogenaamd antilichaam. Ook daarop komen we straks terug.

Als we beeldspraak zouden willen gebruiken zouden we het innate gedeelte "de hamer" kunnen noemen, en het adaptieve gedeelte "het floret".

Het adaptieve gedeelte van ons immuunsysteem wordt dus in werking gezet door het innate, als dat brokstukken van binnendringers, zoals bacteriën of virussen, aan het adaptieve systeem presenteert. Zo'n antigeen-presenterende cel, ook wel APC, heeft daarvoor een speciaal "rekje" aan de buitenkant, het Major Histocompatibility Complex-II, eenvoudig gezegd MHC-II, waaraan het die brokstukken ophangt, exposeert als het ware. Alweer beeldspraak: een soort schandblokje op moleculaire schaal.

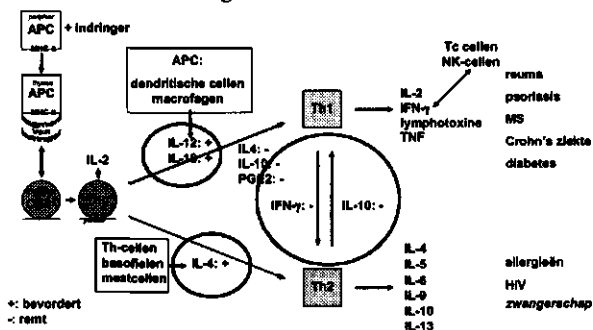
Deze eerste stap stelt vervolgens een cascade van reacties in gang, waarbij diverse celtypen zijn betrokken. We lopen er even een paar bij langs:

Het brokstukje aan het schandblokje, wordt herkend door een T-cel-receptor op een T-cel. Afhankelijk van de aard van het brokstukje, en van een aantal extra communicatiesignalen tussen de presenterende APC en de reagerende T-cel, ontwikkelt deze laatste zich tot een T-helper-1- of een T-helper-2 cel.

De eerste, de T-helper-1-cel, promoot verder de cellulaire of ook wel cytotoxische afweerrespons. Deze vindt vooral plaats als de indringer nog uit hele cellen bestaat, of zich daarin heeft verstopt, zoals bijvoorbeeld virussen doen. De geïnfecteerde cel kan van de cytotoxische cel de opdracht krijgen om zichzelf kapot te maken, en dat gebeurt dan ook. Dat proces noemen we apoptose, oftewel geprogrammeerde celdood.

De tweede, de T-helper-2-cel, zet vooral de moleculaire of humorale afweer in gang: ze is betrokken bij de vorming van antilichamen. Dit zijn eiwitten die heel specifiek in staat zijn om aan de brokstukken te binden. Als die binding plaatsvindt, dan veranderen de antilichamen een ietsje van structuur, wat weer een signaal is voor andere bij de afweer betrokken stoffen om in actie te komen en uiteindelijk het

“vuiltje” volledig kapot te knippen en daarmee te elimineren. Antilichamen zijn dus een soort twee-componentenlijm, die er voor zorgt dat de opruimmachinerie van ons lichaam de binnendringers herkent en elimineert.



Activering, uitrijping van en communicatie tussen T-cellen, alsmede met onbalans geassocieerde ziektebeelden

De precieze balans in dit systeem luistert nauw. Er bestaat een heel scala aan signaalstoffen waarmee de diverse celtypen met elkaar communiceren, "praten" als het ware. Zulke signaalstoffen zijn bijvoorbeeld cytokines, waarvan ik er hier een heel aantal in het schema plaats. De cytokines zijn de woorden in deze communicatie, en de receptoren waarmee de cellen tegen wie gesproken wordt de cytokines ontvangen zou je kunnen beschouwen als de trommelvliezen. Die receptoren, trommelvliezen, geven het signaal door naar binnen door middel van een cascade van vervolgreacties. Zo remt bijvoorbeeld het typische Th1-cytokine interferon-gamma de verdere ontwikkeling van Th2-cellen; Th2 heeft ook zo iets, want interleukine-10 remt de verdere ontwikkeling van Th1-cellen.

Een beetje IL-12 uit APCs pept de Th1-respons op; het in-

nate systeem communiceert dus ook moleculair met het adaptieve. Een beetje IL-4 uit al circulerende Th2-cellen of uit APCs stimuleert een verdere Th2-ontwikkeling.

Behalve dat er zich tussen cellen een heel communicatief proces afspeelt, zijn er ook nog talloze subcellulaire processen van eminent belang; omwille van de tijd zal ik die nu laten voor wat ze zijn.

Onbalans in het systeem is niet gewenst, vanuit gezondheidsoptiek. In de jaren 80 en 90 werd de zgn. Th1/2-hypothese naar voren geschoven door Mosmann en Coffman [2]. Deze hypothese hield in dat een overactiviteit van Th1-cellen leidde tot bepaalde ziekten, met een auto-immuuncomponent. Je lichaam richt zich met cytotoxiciteit tegen zichzelf. Typische voorbeelden hiervan zijn reuma, of multipale sclerose, psoriasis, diabetes type-1 en de ziekte van Crohn.

Overactiviteit van Th2-cellen is al evenmin begerenswaardig. Teveel Th2-activiteit leidt tot aandoeningen als astma en allergieën. Ook bij HIV-patiënten wordt vaak een overactiviteit van Th2-cellen waargenomen, maar dit komt omdat het HIV-virus zich nestelt in Th1-cellen waardoor dit Th1-compartiment te licht wordt en de balans de verkeerde kant uitslaat. Ook de niet-ziekte zwangerschap kenmerkt zich door een Th2-skewing, om te voorkomen dat het afweersysteem van de moeder zich zal gaan richten tegen de ongeboren vrucht, die immers voor de helft uit voor de moeder lichaamsvreemde genen bestaat.

Toch was deze voorstelling van zaken te simpel, zeker toen kwam vast te staan dat er ook mensen zijn met zowel een Th1- als een Th2-aandoening, zoals bijvoorbeeld diabetes met astma. Rond de eeuwwisseling werd, door McGuirk en door Mason, het plaatje daarom verder verfijnd met de

introductie van de regulatoire T-cel, die als het ware een balans superponeert op de Th1/2-balans [3, 4]. De demping van een Th1/2-overreactie geschiedt door middel van cytokines als IL-10 en transforming growth factor b, cytokines die zijn betrokken bij tolerantie-inductie: het voorkómen van overreacties. Van die Treg-cellen zijn alweer minstens 10 subtypes beschreven, elk met hun eigen karakteristieken en locatie in het lichaam, en ik twijfel er niet aan of ook dit gecompliceerde plaatje zal te simpel blijken te zijn. Ik zie met belangstelling uit naar de toekomst op dit gebied.

Ik heb het tot dusver met u gehad over de cellen die bij de regulatie van onze afweer zijn betrokken, en over de "taal" die deze cellen met elkaar spreken.

Los van eventuele onbalansen, is het "oppeppen" van het afweersysteem in een aantal gevallen en voor een aantal doelgroepen óók een aantrekkelijk perspectief. Denk bijvoorbeeld aan mensen op iets hogere leeftijd, die vaak vatbaarder zijn voor infecties en griep; of aan jonge kinderen, met een nog niet volledig uitontwikkeld afweersysteem. Niet alleen voedsel speelt een rol: er zijn ook voor iedereen bereikbare, eenvoudige, methoden om de afweer te stimuleren. Of het nu wetenschappelijk onderbouwd is, of uit de anekdoten-koffer van mijn collega Savelkoul, hier op het podium aanwezig, komt: de activiteit van NK-cellen is hoger bij hen die regelmatig een kerk bezoeken, of 2-3 keer per week seks hebben, en, kan ik er alvast aan toevoegen waarover straks meer, hen die paddestoelen-extracten gebruiken. De suggestie om eens één en één en één bij elkaar op te tellen, een degelijk experiment op te zetten en te analyseren wat er gebeurt is bijna onweerstaanbaar, in zo'n geval, dat zult u begrijpen.

Wat maakt het immuunsysteem nu zo'n aantrekkelijk toets-systeem voor de functionaliteit van levensmiddelen en levensmiddelbestanddelen?

In de eerste plaats speelt ons immuunsysteem en de ontregeling daarvan een heel centrale rol in een groot aantal chronische ziekteprocessen of, milder, lichamelijke klachten. Al genoemd waren die Th1-ziekten als psoriasis, multipole sclerose, reuma, diabetes type-1 en de ziekte van Crohn, of Th2-ziekten als allergie en astma.

Verder leidt overgewicht tot een zgn. chronische pro-inflammatoire toestand van het lichaam: het lichaam heeft het afweersysteem op "red alert" staan, en er is weinig voor nodig om ontstekingsreacties in gang te zetten. Verder is die chronische pro-inflammatoire conditie op zich al ongezond. En, als ons afweersysteem het even laat afweten, bijvoorbeeld die NK-cellen, dan krijgen lichaamscellen die ontregeld zijn geraakt en tot tumorcel getransformeerd, een kans om zich verder te delen en uiteindelijk grote problemen te veroorzaken.

Een heel centrale rol dus, soms oorzakelijk, soms in de symptomatologie, soms beide.

Verder is het van onschatbare waarde dat de klinische verschijnselen en de epidemiologie van immuungerelateerde aandoeningen in een groot aantal gevallen goed tot uitstekend zijn beschreven, waarvoor grote dank aan onze medische collega's.

Ook al van onschatbare waarde is de beschikbaarheid van diermodellen; een aantal zal verderop nog ter sprake komen. En tenslotte de beschikbaarheid van en jarenlange ervaring met *in vitro* (losse moleculen in reageerbuisen, of kortdurende celkweken) en *ex vivo* (langduriger celkweken) testsystemen.



Samenvattend:

- Het immuunsysteem speelt vaak een cruciale rol
- De klinische verschijnselen van aandoeningen zijn vaak goed beschreven
- Er zijn allerlei redelijk goed begrepen en goed hanteerbare testsystemen voorhanden

Een geweldig systeem dus, waarmee nog niet gezegd is dat het wetenschappelijk leven nu gemakkelijk wordt, maar wel dat we uitstekende kansen zullen krijgen om claims goed te onderbouwen!

### **Voorbeelden van immuunmodulatie**

Dat onze afweer reageert op voedsel en voedingsbestanddelen, en dat is ook modulatie, is niet nieuw. In de eerste plaats geldt ook nu weer, dat een evenwichtig en gezond dieet goed is, ook voor je afweersysteem.

Ondervoeding is erg bedreigend voor je gezondheid, dat is genoegzaam bekend; ook je afweersysteem gaat disfunctioneren bij ondervoeding. Eiwittekorten, bijvoorbeeld, leiden tot vooral een tekort aan T-cellen, dat zijn die cellen die sterk bij de regulatie van ons afweersysteem betrokken zijn. Denk nu niet dat het tegenovergestelde dan dus goed is: ik moet de Bourgondiërs teleurstellen. In diverse onderzoeken in IJsland, Zweden, Groot-Brittannië en Vietnam is een positieve relatie gevonden tussen de hoogte van de Quetelet-index, tailleomvang en de kans op astma.

Voedingsbestanddelen beïnvloeden eveneens onze afweer. In de diervoedingssector is dit al lange tijd een belangrijk topic, vooral om de natuurlijke weerstand van de veestapel, die immers door haar omvang aan talrijke infectieuze bedreigingen blootgesteld is, zo groot mogelijk te laten zijn.

Supplementatie met bijvoorbeeld vitaminen, maar ook met afgewerkte biergist, en talrijke andere opties zijn daarbij onderzocht.

Meervoudig onverzadigde vetzuren bijvoorbeeld zijn precursors, voorlopers, van prostaglandines, die een belangrijke signaalwerking hebben in ons afweersysteem. Ook van andere voedingsbestanddelen, die zich toch al in onze belangstelling mogen verheugen vanwege hun antioxidant-activiteit, zijn effecten op componenten van het afweersysteem beschreven. Antioxidanten als resveratrol en pycnogenol remmen ontstekingsreacties, vermoedelijk via het remmen van de transcriptiefactor NF-kB dan wel de aanmaak van prostaglandine-E2 door middel van cyclooxygenase-2 remming.

Recentelijk is een artikel verschenen van de hand van collega's die werkzaam zijn bij een hier niet zo ver vandaan gevestigd bedrijf dat baby- en klinische voeding produceert. Onze collega's toonden aan dat de flavonoïden apigenine, dat vóórkomt in onder andere peterselie, selderij, artisjokken en basilicum, als ook chrysine en luteoline, de activiteit van en het aantal monocyten onderdrukken. Monocyten zijn voorlopers van macrofagen en dendritische cellen, dat zijn van die antigeen-presenterende cellen. Dit kwam tot uiting in een vermindering van de productie van pro-inflammatoire, ontstekingsbevorderende, cytokines. T- en B-lymfocyten werden ongemoeid gelaten. Andere flavonoïden, zoals bijv. quercetine, volop aanwezig in uien en appels, en naringenine, dat is de stof die sinaasappelschillen zo bitter maakt, hadden dit effect niet.

Tot dusver heb ik u voorbeelden gepresenteerd van effecten van bestanddelen van voedingsmiddelen op de activiteit van sommige celtypen van het immuunsysteem, of op de

signaalstoffen, de taal, die zulke cellen met elkaar uitwisselen. In het volgende voorbeeld laat ik zien dat voedingsbestanddelen ook de productie van antilichamen kunnen oproepen. We hebben het al eerder over antilichamen gehad, dat was die tweecomponentenlijm, weet u nog. Antilichamen zijn deel van de moleculaire, humorale, immuunrespons, en kunnen, afhankelijk van het soort antilichaam, onder invloed van Th1- dan wel Th2-cellen worden gevormd. Een monomeer antilichaam bezit twee bindingsplaatsen voor het lichaamsvreemde item; aan de andere kant van het molecuul vindt, na binding aan een binnendringer, een conformatieverandering plaats die vervolgreacties in gang zet. Op het volgende plaatje ziet u hoe muizen, die allergisch zijn voor pinda's, diverse typen antilichamen vormen tegen diverse pinda-eiwitten. Daar zijn antilichamen bij van het IgG-type, wat geen vervelende lichamelijke reacties tot gevolg zal hebben, maar ook antilichamen van het IgE-type (de grijze delen van de balkjes), en daar kun je wel heel beroerd van worden, waarover later meer.

In het rechtergedeelte van het plaatje ziet u dat er antilichamen tegen allerlei individuele soorten eiwitten uit de pinda worden gevormd [5].

Het is dus overduidelijk zo, dat ook eiwitten in ons voedsel aanleiding geven tot allerlei reacties van ons immuunsysteem. Als u eet, worden er altijd antilichamen tegen bestanddelen van uw voedsel gevormd. Meestal onschuldige antilichamen, die er toe bijdragen dat de eiwitten uit uw voedsel keurig worden afgebroken; soms andere antilichamen, die aanleiding kunnen geven tot vervelende, allergische, reacties.

Alle eiwitten uit ons voedsel zijn natuurlijk per definitie lichaamsvreemd, zolang u zich niet aan kannibalisme bezondigt. Dat betekent dat er hoge eisen worden gesteld aan ons

afweersysteem om te bepalen waarop moet worden gereageerd, en hoe, en waarop niet. Om u een idee te geven van de hoeveelheden: voor u staat, schoon aan de haak, 73 kilogram orerende hoogleraar. Een goede vuistregel is, dat we ongeveer 10 keer ons lichaamsgewicht aan voedsel naar binnen werken, per jaar. Ik consumeer dus ongeveer 730 kg voedsel per jaar, dat allemaal via het mondje naar binnen gaat, en de darmen passeert, waar een passende reactie, meestal één van tolerantie, van mijn immuunsysteem op volgt.

Eén conclusie kunnen we al wel trekken: het is zo goed als onmogelijk om te eten zonder je immuunsysteem op alle mogelijke manieren te beïnvloeden! En die beïnvloeding kan behoorlijk specifiek zijn! Van deze observatie zal nog een aantal voorbeelden volgen.

### **Ingrijpen in de immuunrespons met behulp van voedsel**

Probiotica zijn zuivelachtige producten die bepaalde bacterie-soorten, zoals *Lactobacilli* of *Bifidus*-bacteriën, bevatten. Achter mij ziet u een aantal verpakkingen van dit type producten, dat al jaren op de markt is, op het scherm geprojecteerd. "Probiotica verbeteren de darmfunctie" is de slogan. Dat doen ze, is een theorie, doordat ze de concurrentie aangaan, met ziekmakende bacteriën, om de niet-oneindig beschikbare plaatsen in onze darmen. In onze darmen leven wel 100.000 miljard bacteriën van 400 verschillende soorten, dus er zijn wel veel zitplaatsen, maar die zijn normaal gesproken allemaal bezet. Dat getal van 100.000 miljard betekent, overigens, dat er meer bacteriën in ons lichaam huizen dan lichaamseigen cellen!

Het is de vraag of gezonde mensen baat hebben bij het innemen van probiotica. Kun je er ziekten mee voorkómen?

Nogmaals, preventief onderzoek is niet eenvoudig, omdat de oorzaak-effect-relatie meestal nogal diffuus is.

Er is echter een flink aantal interventiestudies gedaan waarbij een heilzaam effect van probiotica is beschreven op de conditie van mensen wier gezondheid niet helemaal optimaal is.

Zo toonden O'Sullivan en collega's [6] eerder dit jaar aan dat mensen met last van het geïrriteerde darmsyndroom –een verzamelnaam voor de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa- baat hebben bij de consumptie van probiotica. De genoemde ziekten worden gekenmerkt door een te grote activiteit van T-helper-1 cellen; Th1-ziektes, dus. Hart *et al.* [7] toonden in 2004 aan, dat probiotica-consumptie resulteerde in verlaagde niveaus van IL-12 en van Th1-cellen, en een verhoogd gehalte aan IL-10, een tolerantie-bevorderend cytokine.

Er is een flink aantal, meer dan 13, interventiestudies bekend, weliswaar op soms kleine patiëntenaantallen (enig tientallen), maar in een aantal gevallen gepubliceerd in *The Lancet*, en dat is een zeer vooraanstaand tijdschrift, waarin wordt beschreven dat consumptie van probiotica, prenataal door de moeder en/of postnataal door de baby, bijdraagt aan het voorkómen van IgE-gemedieerde allergieën bij jonge kinderen [8, 9]. Dergelijke observaties worden gezien als ondersteunend voor de zogenaamde hygiënehypothese, als verklaring voor de toegenomen incidentie van allergieën. Deze hygiënehypothese stelt, dat we tegenwoordig als het ware "te schoon" leven, en daarmee ons afweersysteem te weinig prikkelen, met als gevolg over- of doorschietende reacties tegen normalerwijze onschuldige eiwitten uit voedsel of leefomgeving.

Ook is er een preventief effect geclaimd voor probiotica tegen het ontstaan van darmtumoren [10]; een proces waar ook een belangrijke rol voor het immuunsysteem is wegge-

legd, zoals we al gezien hebben.

Behalve effecten op de signaalstoffen, de "woorden van de taal", zijn er dus ook effecten van probiotica beschreven op T-cellen, en op de activiteit van monocyten, de al eerder genoemde precursors van antigeen-presenterende cellen.

We hebben dus een aantal voorbeelden de revue laten passeren waarin bestanddelen van voedingsmiddelen effecten vertoonden op componenten van ons afweersysteem. De beschrijving was echter nogal observationeel van karakter, en soms was het meer een passieve beschrijving van wat je waarneemt, dan een gericht ingrijpen.

Kunnen we zulke kennis nu ook inzetten om gericht de richting te beïnvloeden waarin onze afweer gaat? Ja, daar zijn ook voorbeelden van!

Bijvoorbeeld bij de bestrijding van de symptomen van allergieën. Allereerst wil ik u in herinnering roepen, dat een allergie een onbalans in het immuunsysteem is, waarbij de T-helper-2-cellen te hard werken. Dat ziet u nogmaals gedemonstreerd in de volgende figuur: in pinda-allergische muizen vindt een typische Th2-respons plaats, zowel op messenger-RNA als op cytokine-niveau: de voor een Th2-respons kenmerkende cytokines IL-4, 5, 10 en 13 komen verhoogd tot expressie, terwijl het niet-allergene eiwit alkalische fosfatase uit de aardappel tot geen reactie leidt.

Welnu, als pinda-allergische muizen een immuunmodulerend preparaat, dat is bereid uit een aantal eetbare paddestoelsoorten, krijgen bijgevoerd, dan verdwijnen de lichamelijke symptomen van de allergie: de vochtuittrekking uit de vaten wordt weer normaal, de lichaamstemperatuur daalt niet zoals anders wel bij anafylactische shock, en er is geen verhoogd histamine-gehalte meer in het serum.

Deze symptomatische waarnemingen zijn geheel in lijn met

het "theoretische" plaatje: IL-4, -5 en -13 worden sterk verlaagd, interferon-gamma -een Th1-marker- gaat omhoog, wat er op duidt dat er weer evenwicht is aangebracht in de Th1/2-balans [11, 12].

In het voorgaande voorbeeld was nog sprake van het bijvoederen van de muizen met weliswaar enigszins gezuiverde, maar toch nog tamelijk ruwe immuunmodulerende preparaten.

In dergelijke preparaten zijn echter heel specifieke verbindingen aan te wijzen, die verantwoordelijk zijn voor de waargenomen effecten. Belangrijk in dit verband zijn de zogenaamde  $\beta$ -glucanen, celwandfragmenten, waarvan vooral de verbinding lentinan uit de shiitake-paddestoel tamelijk uitgebreid onderzocht is. Lentinan-preparaten zijn in Japan en Korea geregistreerd als geneesmiddel en worden als immuun-ondersteunend preparaat gebruikt bij de behandeling van diverse tumoren. Verder mogen zich in grote belangstelling verheugen de fungal immunomodulatory proteïns, FIPs, voor de werking waarvan het volgende voorbeeld:

Op de foto ziet u de eetbare paddestoel *Flammulina velutipes*, alias fluweelvoetje, zowel in het wild op een boomstam, als in culture gebracht, als samen met shiitake in een zo te zien en ongetwijfeld overheerlijk gerecht verwerkt, en in het verre Oosten enoki-take genoemd.

Alweer is gebruik gemaakt van een muizenmodel, deze keer van muizen die allergisch zijn voor het ei-eiwit ovalbumine. Deze muizen werd FIP-fve, het FIP uit *Flammulina*, bijgevoerd, wat leidde tot herstel van de door de allergische reactie aan de darm-villi veroorzaakte schade, en ook tot een herstel van de Th1/2-balans: dankzij FIP-fve wordt de productie van IFN- $\gamma$ , een Th1-marker, gestimuleerd en de pro-

ductie van IL-4, een Th2-marker, gaat omlaag [13].

Als je de dosering zonder meer vertaalt naar menselijke proporties en dimensies, dan komt de bij de muizen toegepaste dosering overeen met inname van ca. 750 milligram door een mens van 75 kg.

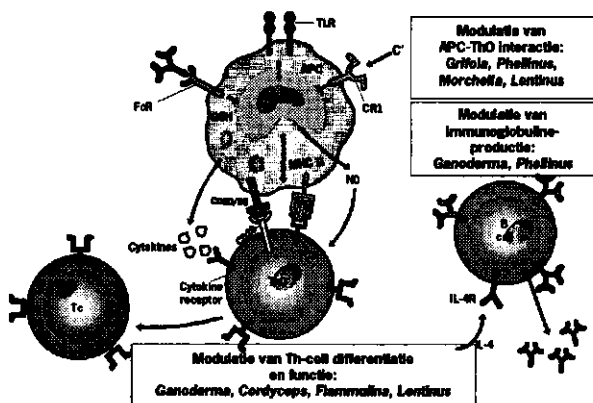
Het is dus mogelijk om ziektebeelden die zijn gecorreleerd aan een verstoring in de balans in het immuunsysteem, te corrigeren door middel van specifieke toevoegingen aan het dieet.

Met deze perspectieven in gedachten zijn we enige jaren geleden begonnen met een onderzoek naar het voorkomen van immuunmodulerende verbindingen in diverse, veelal nogal exotische, schimmels en paddestoelen. We hebben ons, in ons onderzoek, vooral gericht op het scheidsvlak tussen het innate en het adaptieve immuunsysteem en op de regulatie door middel van de activiteit van diverse typen T-cellen binnen het adaptieve gedeelte. Wat betreft het type verbindingen dat we in ons onderzoek hebben betrokken hebben we ons, door middel van de extractieprotocollen, vooral beperkt tot polysacchariden, langketenige suikers dus, en eiwitten.

Het resultaat van zo'n onderzoek is vooral een erg lange en uitgebreide tabel, waarin een heleboel gegevens zijn te vinden over welke activiteit te vinden is in welke schimmel, en in welk weefsel van de schimmel. Ik heb de resultaten heel schematisch samengevat in de figuur die u achter mij ziet. We hebben langs deze weg verbindingen geïdentificeerd die vooral aangrijpen in de communicatie tussen APC's en naïeve T-helper cellen, maar ook stoffen die effect hebben op de Th1/2-balans, of op de aanmaak van antistoffen [14]. In een samenwerkingsproject met het Hadassa-medisch cen-



trum in Jeruzalem worden deze extracten getest in een experimenteel colitis-model. De resultaten zijn zo veelbelovend, dat we al ruzie aan het maken zijn over de patentrechten.



Aangrijpingspunten bij de immuunregulatie van inhoudsstoffen uit een aantal paddestoelsoorten

Het vóórkomen en de hoeveelheid van dergelijke immuunmodulerende activiteit blijkt erg variabel, en afhankelijk van vele factoren, zoals de vorm waarin het organisme wordt gekweekt (mycelium, oftewel schimmeldraden, of bijvoorbeeld vruchtlichamen), of het weefsel dat onderscheiden kan worden. Zo vonden we bijvoorbeeld dat de haem-agglutinerende activiteit –een indicatie voor mitogene activiteit- uit het mycelium van *Coprinus*, ook wel de inktzwam, pas meetbaar was na behandeling van de rode bloedcellen met trypsine. Extracten van vruchtlichamen bevatten blijkbaar een andere actieve vorm, want daarvoor

was die voorbehandeling niet nodig.

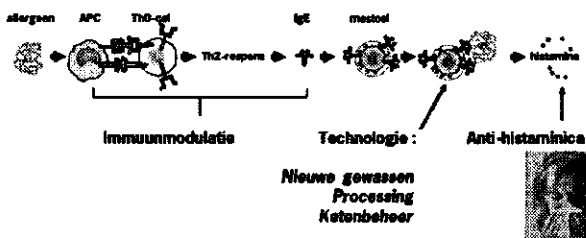
Op grond van ons eigen onderzoek, en op grond van literatuurgegevens, denken we dat b-glucanen met nadruk inwerken op het innate immuunsysteem, terwijl de FIPs vooral regulerend werken op het adaptieve gedeelte. Deze FIPs hebben ook eigenschappen die lijken op die van lectines, koolhydraat-bindende eiwitten, en hun werking zou daarom gedeeltelijk kunnen bestaan uit het activeren van de celdeling, oftewel mitogene activiteit. De werking op respectievelijk innaat en adaptief gedeelte van het immuunsysteem moet u zien als een activiteit die vooral ergens tot uiting komt; echt helemaal absoluut is deze onderverdeling niet, door de complexiteit van de signaalroutes. Het immuunsysteem is nu eenmaal geen één-oorzaak-één-gevolgsysteem, zoals we genoegzaam hebben gezien.

Ik heb al veel met u gesproken over allerlei inhoudsstoffen, verbindingen, die van nature voorkomen en die we kunnen gebruiken om tot ons gezondheidsvoordeel aan te wenden, als we tenminste genoeg begrijpen van hoe we dat moeten doen.

Een andere benadering die je kunt kiezen is een meer technologische, en daarmee bedoel ik de ontwikkeling van technologieën aan het begin of eind van de voedselproductieketen, waarmee de uiteindelijke inwerking van voedingsmiddelen op ons afweersysteem kan worden beïnvloed.

Ook dit is een benadering die vele mogelijkheden biedt, en die ik graag met u langs loop aan de hand van het voorbeeld van een allergische reactie op een voedingsmiddel. Daarvoor wil ik u de keten van gebeurtenissen schetsen, die in uw lichaam plaatsvindt als u een allergische reactie zou gaan vertonen. Deze keten van gebeurtenissen wil ik ge-

bruiken om de verschillende aanknopingspunten, die we hebben om in te grijpen, te illustreren.



#### Aangrijpingspunten in de allergische reactieketen

Het verhaal begint met het allergeen, bijna altijd een eiwit, dat uw lichaam binnendringt, hetzij via uw ademhalingswegen, hetzij via uw spijsverteringsstelsel. Dit allergeen wordt opgepikt door een antigeen-presenterende cel, bijvoorbeeld een dendritische cel, en een brokstuk wordt gepresenteerd, via zo'n MHC-II-schandblokje, aan het adaptieve immuunsysteem. Dat reageert verkeerd, het overreageert, door middel van een Th2-respons die leidt tot de vorming van IgE-type antilichamen. Vervolgens binden deze IgE-type antilichamen op het oppervlak van mestcellen, of op basofiele cellen, en bent u gesensibiliseerd: een tikkende tijdbom, klaar voor explosie bij het volgende contact met het allergeen! Bij zo'n volgend contact worden IgE-antilichamen op de mestcellen gecrosslinkt, wat resulteert in het vrijkomen van stoffen als histamine, waardoor de feitelijke allergische reactie, met alle symptomen van dien, in gang wordt gezet. Dergelijke symptomen kunnen mild zijn, zoals vaak bij appelallergie; het kan echter ook levensbedreigend ernstig worden, zoals soms bij schaaldieren of pinda- en noten-allergieën, waarbij de patiënt in shocktoestand kan raken.

Een belangrijk aangrijpingspunt bevindt zich aan het einde van deze keten, bij het vrijkomen van het histamine. Het gebruik van verbindingen die de histamine-receptor blokkeren, zogenaamde antihistaminica, kan een bijzonder efficiënte methode zijn om allergische symptomen te onderdrukken, en wordt volop toegepast in allerlei pufjes die steeds meer in zwang komen vanwege de toegenomen incidentie van allergieën.

Een ander belangrijk aangrijpingspunt ligt meer aan het begin van de keten, en is veel experimenteler van karakter: het betreft dat wat we al besproken hebben, namelijk de mogelijkheid om de ontwikkeling en progressie van allergieën af te remmen door middel van bijvoorbeeld specifieke toevoegingen aan ons dieet.

Een derde benadering ligt in de bewerking van voedingsmiddelen op een dusdanige manier, dat het optreden van allergische reacties voorkómen wordt of dat deze veel minder ernstig van karakter worden. Het belangrijkste aanknopingspunt daarbij is het voorkómen dat daarvoor gevoelige consumenten in contact komen met allergenen.

Dat kan op een aantal manieren:

In de eerste plaats zou je grondstoffen kunnen ontwikkelen, waarin de gehaltes aan allergene eiwitten zijn verlaagd. Er staat ons daarvoor een aantal methoden ter beschikking, waaronder de klassieke methoden van plantenverdeling, zoals mutatie en selectie. In een aantal gevallen is daarmee succes geboekt, zoals bijv. bij soja en bij de pinda. Ook genetische modificatie biedt perspectieven voor de ontwikkeling van hypoallergene gewassen, zoals overtuigend is aangetoond voor de appel door onderzoekers bij Plant Research International. Door middel van de antisense-technologie werd, in de appel, het gen dat codeert voor het allergeen Mal d 1 uitgeschakeld [15]. Dergelijke transgene

appels bleken in huidpriktesten veel minder reactie op te roepen dan ongetransformeerde exemplaren.

Een andere benadering die je kunt kiezen is het be- en verwerken van de grondstoffen voor voedselproductie op een zodanige manier dat de allergene eiwitten hun ongewenste biologische activiteit verliezen. Immers, eiwitten zijn gevoelig voor bijvoorbeeld verhitting en andere bewerkingsmethoden. Het mogelijk succes bij deze benadering ligt echter genuanceerd.

Dat komt omdat er verschillende soorten allergene eiwitten zijn. Allergene eiwitten zijn in te delen in een beperkt aantal eiwitfamilies: er zijn ca. 4000 eiwit-families, zogenaamde Pfam-families, en in slechts 29 daarvan vinden we allergene eiwitten. In slechts 4 families vinden we meer dan 65% van de allergene eiwitten: de prolamines, de cupines, de PR-10-eiwitten en de prolines. Echter, allergene eiwitten vertonen grote verschillen in verwerkingsstabiliteit. Het eerder genoemde Mal d 1 uit de appel bijvoorbeeld verliest zijn allergeniciteit al snel bij verhitting. Het sterk op Mal d 1 lijkende Dau c 1 uit de wortel echter, is veel langer stabiel. Andere allergene eiwitten, zoals het lipide transfer proteïne uit de perzik, of albuminen en globulinen uit peulvruchten zoals die uit pinda en uit noten zijn erg hittestabiel en daarom moeilijk door middel van verwerking uit te schakelen. In dit traject moet dus de verwerkingsmethode zorgvuldig worden afgestemd op de karakteristieken van het allergeen, en op de gewenste kwaliteitskarakteristieken van het eindproduct: immers, het kan niet de bedoeling zijn dat het voedingsmiddel zodanig wordt bewerkt dat weliswaar het allergeen is uitgeschakeld, maar andere kwaliteitseigenschappen als smaak en textuur vergaand zijn aangetast.

In de tabel op de muur achter mij ziet u het goede nieuws: voor ieder bekend type allergeen, uit plantaardige grond-

stoffen in dit geval, is een methode beschreven die succes heeft opgeleverd. De keerzijde is dat niet iedere methode in alle gevallen kan worden toegepast.

Een volgende benadering is heel pragmatisch: analyseer waar in je bedrijf de risicovolle plekken zitten, en tref dan zo goed mogelijk maatregelen. Scheid de diverse grondstofstromen, en de diverse productstromen, opdat kruiscontaminatie niet plaats kan vinden. Sla de minst allergene grondstoffen op op plaatsen die hoger gelegen zijn dan de sterker allergene grondstoffen. Produceer eerst de producten waarin geen, of betrekkelijk onschuldige, allergenen vóórkomen, en reinig de productielijnen zeer grondig alvorens een nieuwe productiecyclus te starten. Ontwikkel methoden om te analyseren of je productielijnen schoon en je producten veilig zijn.

De huidige markten voor voedingsmiddelen worden onder andere gekenmerkt door in toenemende mate bewuste consumenten, die eisen stellen aan de manier waarop het productieproces verloopt. Het succesvol ontwikkelen van nieuwe voedingsmiddelen, met behulp van nieuwe technologieën, dient dan ook een interactief proces te zijn, of het nu om hypo-allergene voedingsmiddelen gaat of niet. Het onderzoeken en het serieus nemen van consumentenvoorkeuren is inmiddels in dit opzicht bijna een *conditio sine qua non* geworden.

Ik heb u een aantal benaderingen geschetst die in de voedselproductieketen kunnen worden ingezet om de allergieproblematiek tegemoet te treden. De tijd ontbreekt om in detail te treden, maar ook in leef- en werkomgeving kunnen op dergelijke gedachten gebaseerde benaderingen worden gekozen om de allergeniciteit van leef- en werkomge-

ving te beheersen en terug te dringen, en daarmee de kwaliteit van leven van de betrokkenen en economische schade als gevolg van allergieën terug te dringen.

Wageningen Universiteit en Research Centrum is als geen ander geëquipeerd om in dit pre-medische traject een belangrijke en significante bijdrage te leveren. Immers, als geen andere kennisinstelling bundelt Wageningen UR kennis op het terrein van voedsel en leefomgeving.

Het AllergieConsortium Wageningen, een aantal jaren geleden in het leven geroepen, is bij uitstek een expertisecentrum waarin de kennis en kracht van diverse Wageningse partijen wordt gebundeld, om juist op de raakvlakken van kenniseenheden meerwaarde te genereren voor een geïntegreerde benadering: juist dat maakt Wageningen sterk!

Via dat ACW is inmiddels een groot aantal projecten geïnitieerd en in uitvoering, waaronder een project waarin vijf promovendi hun creativiteit ontplooien, een tweetal post-doc projecten, en diverse projecten in samenwerking met Europese partners, de Europese Unie en/of divers bedrijfsleven.

In het voorafgaande heb ik u een aantal benaderingen geschetst om te komen tot het handhaven van een balans in ons afweersysteem door middel van het toepassen van bestanddelen van voedingsmiddelen, of door middel van het toepassen van be- en verwerkingstechnologieën. Noodzakelijkerwijs is het een beperkte opsomming geweest, want ook ik ben maar een mens en ken dus nogal wat beperkingen.

Wat moet er nog meer worden gedaan, alvorens je je uiteindelijke doel bereikt, namelijk een wezenlijke bijdrage leveren aan de ontwikkeling van innovatieve, gezondheidsbe-

schermende voedingsmiddelen?

Want je bent er niet als je een paar leuke, spannende nieuwe stofjes hebt ontdekt.

Je bent er niet als je daarvan in je labje een keer een proefproduct hebt gemaakt:

- Niet ieder stofje dat je inslikt, wordt ook opgenomen door je spijsverteringsstelsel. Een organisme reageert heel anders dan een testsysteem, en dus dien je onderzoek te doen naar de biobeschikbaarheid van je inhoudsstoffen.
- Niet ieder stofje, al ben je er nog zo enthousiast over, is veilig. Immers, Paracelsus zei het al en het kan niet vaak genoeg herhaald worden: toxiciteit is slechts een kwestie van dosering. Ook de eventuele, ongetwijfeld onbedoelde, toxiciteit van je, ongetwijfeld goedbedoelde, innovaties zal geëvalueerd moeten worden
- Niet ieder stofje dat je in een product verwerkt is daarin stabiel, en bestand tegen de "huishoudelijke" praktijk. Immers, sommige consumenten leggen boodschappen in koelkasten, anderen leggen ze in de vensterbank in de zon, of kiezen andere oncontroleerbare vormen van bewaring. Je wilt dus weten hoe het zit met de stabiliteit, het "shelf life", van je beoogde product.
- Waarnemingen *in vitro* dienen te worden gevalideerd, *in vivo*, en in interventiestudies
- En dan moet je je product nog op de markt zetten, want er is maar weinig dat zichzelf verkoopt! Laten we vooral de noodzaak van marketing niet onderschatten.

Het is dus maar goed dat ik mijn ambt mag vervullen bij Wageningen UR! Want, alweer, juist Wageningen UR bun-



delt als geen ander expertise op alle relevante onderzoeksterreinen, en biedt dus de mogelijkheid, als de Food en Flower Valley goed van de grond is gekomen nog unieker dan voorheen, om op een paar vierkante kilometer een unieke bijdrage te leveren aan verdere verbetering van voedsel en leefomgeving.

Te veel, naar mijn mening, wordt de ontwikkeling van innovatieve voedingsproducten vertraagd doordat de verschillende disciplines, die hun bijdrage moeten leveren, niet op het goede moment ingezet worden of verschillende prioriteiten stellen. Te veel worden de "biologische" wetenschappen, zoals voedingskunde, gezien als losstaand van en iets geheel anders dan de technologische wetenschappen. Voedingwetenschappen en levensmiddelentechnologie kunnen veel voor elkaar, en voor de BV Nederland, betekenen als gezamenlijk speerpunten worden gekozen en prioriteiten worden gesteld.

Verdere uitdieping van de rol die voedsel en voedingsbestanddelen spelen bij het in balans en in proportie houden van ons afweersysteem is daarbij naar mijn mening een uitstekend aangrijpingspunt voor de ontwikkeling van gezondheidsbevorderende voedingsmiddelen.

Ook aan het onderwijs, vooral dat in de Levensmiddelenchemie en -technologie, Humane Voeding en Voeding & Gezondheid en Dierwetenschappen kan mijn vakgebied een significante bijdrage leveren, daarmee Wageningen UR scherper profilerend als kenniscentrum op het gebied van Kwaliteit van Leven, en aantrekkelijker makend voor aankomende studenten.

Mijn rol daarbij? Die zal ik proberen te vervullen vanuit mijn kennis en kundigheid, en die zal zich richten op het le-

ren begrijpen van die taal die ons immuunsysteem spreekt, op het proberen om daarin een woordje mee te praten, niet alleen in "immuun-taal" woorden, maar ook technologisch, om te bereiken dat we ons langer goed in ons vel zullen voelen zitten, en daarmee onze kwaliteit van leven te vergroten.

### **Dankwoord.**

Tja, wie moet je allemaal bedanken als je staat op de plek waar ik nu sta? Immers, velen hebben er toe bijgedragen dat ik ben wie ik ben.

Allereerst gaat mijn dank uit naar de Raad van Bestuur, voor het vertrouwen dat u in mij stelt en voor de bijzonder doortastende wijze waarop u de besluitvorming rondom de ingestelde leerstoel en mijn benoeming heeft doorgevoerd. Al even vlot en doortastend opereerde de benoemingsadviescommissie, wier leden Martin Verstegen, Michael Müller, Robert van Gorcom, Yvonne Vissers en Huub Savelkoul ik daarvoor mijn grote dank wil betuigen.

Toch wil ik verder terug gaan in de tijd, en beginnen bij mijn scheikundeleraar Herre Risselada, die het vak zó leuk wist te brengen dat ik het de rest van mijn leven wel wilde doen. Verder natuurlijk mijn universitaire leermeester Bernard Witholt die mij zoveel enthousiasme voor de biochemie en enig gezond verstand heeft bijgebracht. En mijn bijvakbegeleider natuurlijk, Theo Ockhuizen, via wie ik voor het eerst gestructureerd met de immunologie in aanraking ben gekomen.

Gevormd word je pas na je afstuderen, dus dat gebeurde bij Farmacognosie in Groningen, waar ik promoveerde en bijzonder veel heb geleerd op het scheidsvlak van biochemie en farmacie.

Voorals mijn dierbare collega's van TNO in Zeist en van

A&F mag ik niet vergeten: jongens, en meisjes, het was een leerzaam genoeg om in jullie midden te leren dat er ook buiten universiteiten hoogstaand en maatschappelijk relevant onderzoek wordt gedaan.

Het zou allemaal nog niks geworden zijn als er geen sponsors waren geweest, want vanaf 1990 trad ik in dienst van ATO, later A&F, en juist daar lijkt alleen de zon voor niets te schijnen. Vooral de vele Europese projecten wil ik memoreren, waarvoor dank Europese Unie, want die brachten mij het voorrecht om een internationaal netwerk op te bouwen van geweldige mensen, en het voorrecht om veel te mogen reizen naar de prachtigste plekken van Europa en daar te mogen worden ontvangen door open minded excellente wetenschappers.

Ook via de EU heb ik mogen werken met de zonen en dochters van Spanje, Frankrijk en Zweden, door middel van Europese beurzenprogramma's; de vreugde die dat bracht in die kleine, maar gerichte projecten, was geweldig. Dank jullie wel, Cristina, Anna, Sylvie, Juan Carlos, alweer Cristina, en Arantxa.

Beste collega's van Levensmiddelenchemie: het is een geweldige ervaring om met jullie samen te kunnen werken, en ik dank jullie zeer voor de gastvrijheid die jullie mij betuigen. Speciaal gaat mijn dank uit naar Fons Voragen en Harry Gruppen, voor hun steun bij de totstandkoming van dat wat ik vandaag voorlopig bekroon.

Vooraf jou, Huub Savelkoul, moet ik noemen, want jouw drive en steun zijn voor ons bijna spreekwoordelijk geworden! Het zal mij een groot genoeg zijn om in de toekomst een nauwe samenwerking en wederzijdse versterking tot stand te brengen.

En dan jullie, collega's en stuwende motoren, Huub, Luud, Erik, Arnold, Jitze, Monique, Bouke, Simon, Peter, Judith,

Lynn, George, van het AllergieConsortium: ik noem het de perfecte samenwerking, juist omdat we imperfectie tolereren. Ja, er vallen wel eens steekjes, overigens nooit onder water, maar dan toch geven we elkaar weer de ruimte en het krediet, en juist dat is onderdeel van onze kracht. Het is een feest om vanaf de oprichting bij het ACW betrokken te zijn geweest, en een feest om in zo'n sfeer van openhartigheid en gezamenlijk gevoelde betrokkenheid aan dat consortium te kunnen werken.

Al heel snel nadat de bal, die er uiteindelijk toe heeft geleid dat ik hier nu sta, aan het rollen werd gebracht, werd mij ook duidelijk dat ik woorden zou moeten gaan wijden aan de betrekkelijkheid der dingen.

Het is prachtig dat ik hier mag staan, vandaag. Het is een prachtig en ontzettend eervol ambt dat ik mag gaan vervullen, en daar ben ik heel dankbaar voor.

Maar ach, wat is dat alles waard, als het wordt vergeleken met gezondheid. Dat klinkt als een open deur, en dat is het ook, en toch ook weer niet.

Niet, omdat het niet gratis is dat ik dit zeg.

Allereerst wil ik iets zeggen tegen mijn neefje Harmen, die het verschrikkelijke lot heeft getroffen om te worden geboren met het syndroom van Sanfilippo, een lysosomale stapelingsziekte: Harmen, je bent voor mij de dapperste man van deze wereld. 5 Jaren oud ben je al, en toch ook weer pas, en je hebt al meer meegemaakt dan veel mensen in hun hele leven zullen doen. Toch stap je altijd goedgemutst en blijmoedig in het rond. Harmen, je bent een gift, en een vreugde voor allen om je heen, die zo veel van je houden. Harmen, 1000 van deze toga's zou ik willen geven als het je gezond zou maken, maar helaas, zo werkt het niet in dit leven.

Allerminst had ik kunnen bevroeden dat, zo kort na mij benoeming, mijn liefste lief Siena zou worden getroffen door een levensbedreigende ziekte, waartegen het keihard vechten is. Liefste lief, zonder jou zou ik hier niet staan. Jij bent mijn linkerhand, als ik de rechter ben, en omgekeerd. Altijd heb je belangeloos en onvoorwaardelijk naast me gestaan. Je weet me te laten relativeren als ik op hol sla, je geeft me moed als ik dat nodig heb, je hebt me door diepe dalen geslept: jij bent mijn balans. En nu ben je zelf ernstig ziek. Als iemand dat niet verdient dan ben jij dat, maar ja, ook zó werkt het niet. Het lot slaat toe, zonder aanzien des persoons. Liefste lief, 1000 van deze toga's zou ik geven, met graagte, als het je gezond zou maken, maar alweer helaas: zó werkt het niet. We zullen moeten knokken, en dat doen we dan ook, om de kans op genezing zo groot mogelijk te maken, gesteund door de velen die om ons heen staan, en er is voor mij geen zwaarwegender missie dan deze.

Dames en heren, ik dank u voor uw aanwezigheid en belangstelling!

Mijnheer de rector: ik heb gezegd.

### **Literatuur**

1. Ons eten gemeten. Gezonde voeding en veilig voedsel in Nederland. RIVM-rapportnummer 270555007, ISBN 90-313-4411-7. 2004.
2. Mosmann TR, Coffman RL. (1989) TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 7: 145-73.
3. McGuirk P, Mills KH. (2002) Pathogen-specific regulatory

T cells provoke a shift in the Th1/Th2 paradigm in immunity to infectious diseases. *Trends Immunol.* 23: 450-5.

4. Mason D, Powrie F (1998) Control of immune pathology by regulatory T-cells. *Curr Opin Immunol* 10: 649-55.
5. Van Wijk F, Hartgring S, Koppelman SJ, Pieters R, Knippels LMJ (2004) Mixed antibody and T cell responses to peanut and the peanut allergens Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3 and Ara h 6 in an oral sensitization model. *Clin Exp Allergy* 34: 1422-8
6. O'Sullivan GC, Kelly P, O'Halloran S, Collins C, Collins JK, Dunne C, Shanahan F (2005) Probiotics: an emerging therapy. *Curr Pharm Des* 11: 3-10
7. Hart AL, Lammers K, Brigidi P, Vitali B, Rizzello F, Giochette P, Campieri M, Kamm MA, Knight SC, Stagg AJ (2004) Modulation of human dendritic cell phenotype and function by probiotic bacteria. *Gut* 53: 1602-9.
8. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E (2001) Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 357: 1076-9.
9. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E (2003) Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 361: 1869-71.
10. Saikali J, Picard C, Freitas M, Holt P (2004) Fermented milks, probiotic cultures, and colon cancer. *Nutr Cancer* 49: 14-24.

11. Li XM, Zhang TF, Huang CK, Srivastava K, Teper AA, Zhang L, Schfield BH, Sampson HA (2001) Food allergy herbal formula-1 (FAHF-1) blocks peanut-induced anaphylaxis in a murine model. *J Allergy Clin Immunol* 108: 639-46.
12. Srivastava KD, Kattan JD, Zou ZM, Li JH, Zhang L, Wallenstein S, Goldfarb J, Sampson HA, Li XM (2005) The chinese herbal medicine formula FAHF-2 completely blocks anaphylactic reactions in a murine model of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 115: 171-8.
13. Hsieh KY, Hsu CI, Lin JY, Tsai CC, Lin RH (2003) Oral administration of an edible-mushroom-derived protein inhibits the development of food-allergic reactions in mice. *Clin Exp Allergy* 33: 1595-602.
14. Lull-Noguera C, Wichers HJ, Savelkoul HFJ (2005) Anti-inflammatory and immuno-modulating properties of fungal metabolites. *Mediat. Inflamm.* 2005(2): 63-80.
15. Gilissen LJ, Bolhaar ST, Matos CI, Rouwendal GJ, Boone MJ, Krens FA, Zuidmeer L, Van Leeuwen A, Akkerdaas J, Hoffmann-Sommergruber K, Knulst AC, Bosch D, Van de Weg WE, Van Ree R. (2005). Silencing the major apple allergen Mal d 1 by using the RNA interference approach. *J Allergy Clin Immunol.* 115: 364-9.