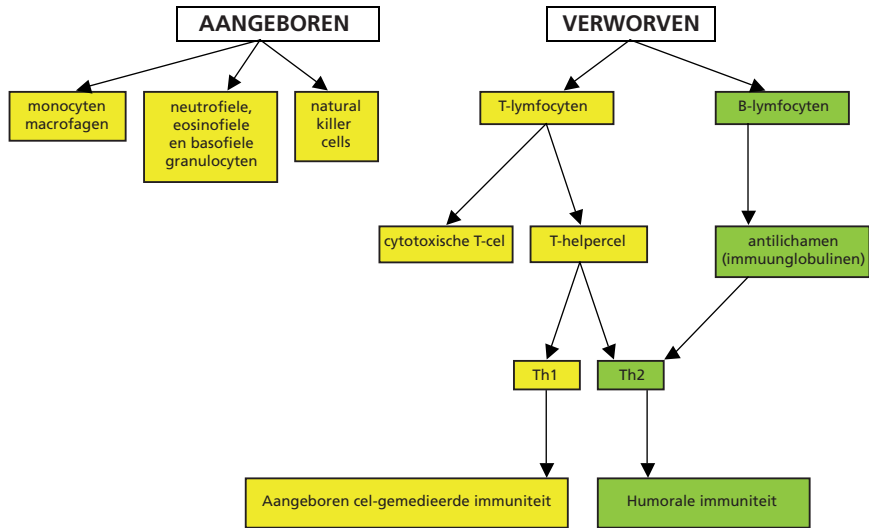


Immuunsysteem: e

Algemeen

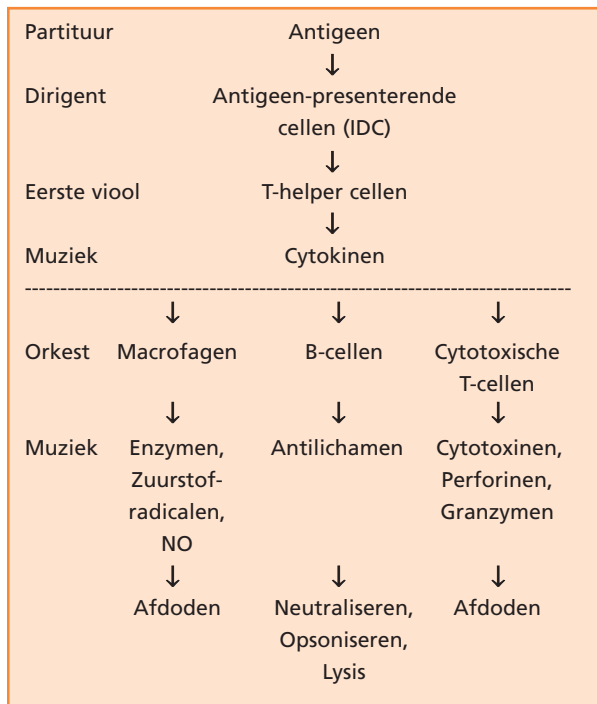
[Carolien Makkink]

Het immuunsysteem is een complex samenspel van organen, cellen en moleculen. De invloed van voeding op de immunrespons is veelzijdig. Enerzijds moet het immuunsysteem tolerant reageren op (lichaamsvreemde) nutriënten die het lichaam binnenkomen, anderzijds moet adequaat worden opgetreden tegen ongewenste (mogelijk pathogene) indringers.



Figuur 2. Het immuunsysteem: humorale en celgebonden immuniteit, aangeboren en verworven immuniteit

Figuur 1. Het vierde European Equine Health & Nutrition Congress ging niet alleen over paarden. Er was ook veel aandacht voor het immuunsysteem en de relaties tussen voeding en immuniteit. Bruno



Goddeeris van de Universiteit van Gent en de Katholieke Universiteit van Leuven en Lori Warren van de Universiteit van Florida (VS) zetten de actuele wetenschappelijke kennis over het immuunsysteem op een rij en bespraken de invloed van voedingscomponenten. Het congres werd georganiseerd door de Equine Health and Nutrition Association, in samenwerking met Wageningen Universiteit en de Universiteit van Gent.

Aangeboren

Immunoloog Bruno Goddeeris belichtte de relatie tussen voeding en het immuunsysteem. Hij vergelijkt een immunrespons met muziek, gemaakt door een orkest (de immunocompetente cellen), onder leiding van een dirigent (de gespecialiseerde antigeen-presenterende cellen, zoals de interdigitating dendritic cells (IDC)), die de partituur interpreteert (figuur 1). Immunresponses kunnen worden onderscheiden in aangeboren (natuurlijke, 'non-specifieke', innate) en verworven (specifieke, adaptieve, acquired) immuniteit. Warren gaf het onderscheid

schematisch weer (figuur 2). Uit dit schema wordt duidelijk dat de twee systemen niet los van elkaar kunnen worden gezien.

De aangeboren immuniteit is verantwoordelijk voor de eerstelijnsverdediging en de inductie van de immunrespons. Deze immuniteit wordt gemedieerd door de zogenaamde antigeen-antificieke immuuncellen, zoals de IDC, de macrofagen en de neutrofielen (microfagen). Het aangeboren immuunsysteem brengt ook de alarmsignalen teweeg die cruciaal zijn voor het initiëren en het aansturen van antigeen-antificieke en specifieke verdedigingsreacties. Het aangeboren immuunsysteem is dus niet volledig a-specifiek. Met behulp van specifieke receptoren (pathogen recognition receptors, PRR) kunnen de IDC specifieke patronen (pathogen-associated molecular patterns, PAMP) herkennen. Dieren (maar ook planten) hebben vier grote genefamilies van PRR ontwikkeld om microorganismen te detecteren: Toll-like receptoren (TLR), nucleotide-binding receptoren (NLR), retinoic acid-inducible gene 1-like receptoren (RLR) en C-type

: een harmonieus concert

European Equine Congress belicht voeding en gezondheid



lectin receptors (CLR). PAMP zijn karakteristiek voor lipopolysacchariden, lipoproteïnen, peptidoglycanen, glycolipiden, RNA, DNA en andere componenten van bacteriële, virale, gist- of schimmel-origine.

Als de PRR een PAMP detecteren of herkennen, brengen ze de productie op gang van immuun-effector-moleculen, zoals interferon en pro-inflammatoire cytokinen die op hun beurt de immuunrespons moduleren.

Verworven

De verworven immuniteit is verantwoordelijk voor het antigeen-specifieke geheugen. De antigeen-specifieke cellen hierin hebben een immunologisch geheugen en scheiden immuun-actieve moleculen uit. De antigeen-specificiteit van de B-cellen en T-cellen ligt respectievelijk in hun B-cel-receptoren (BCR) en T-cel-receptoren (TCR) op hun celmembranen. B-cellen kunnen een specifieke epitoom van een antigeen direct (zonder verwerking of afbraak) herkennen. T-cellen herkennen alleen verwerkte antigenen die worden aangeboden door een antigeen-presenterende cel (APC)

Tabel 1. Cytokinen en hun rol in de immuunrespons

Cytokine	Voornamelijk pro- of anti-inflammatoir	Werking
TNF α	pro	sterk inflammatoir; activeert adhesie van moleculen en pro-coagulantia; induceert acute fase eiwitten; activeert de meeste leukocyten en het vasculair endotheel
TNF α -sr	anti	inactiveert TNF α
IL-1 β	pro	co-stimulator van T-helper-2-cellen; sleutelrol in koorts en eetlustcontrole; effect op de meeste leukocyten, endotheelcellen en hepatocyten
IL-1ra	anti	antagonist voor IL-1-receptor; blokkeert de activiteit van IL-1
IL-2	pro	stimuleert de proliferatie van antigeen-specifieke T-cellen
IL-4	beide	stimuleert de differentiatie en activiteit van T-helper-2-cellen; bevordert de productie van antigeen-specifiek IgE door B-cellen
IL-5	pro	bevordert de activering van eosinofielen
IL-6	beide	stimuleert de acute fase respons; stimuleert de B-cel differentiatie en maturatie tot plasmacellen; co-stimulator van Th2-cel activiteit
IL-6sr	anti	inactiveert IL-6
IL-10	anti	werkt op Th1-cellen, B-cellen, natural killer cells en macrofagen; remt synthese van Th1-cytokinen (IL-2, IFN γ , TNF α); onderdrukt secretie van IL-1, IL-6 en TNF α door macrofagen
INF γ	pro	stimuleert differentiatie en activiteit van Th1-cellen; activeert cellen die betrokken zijn bij de verwijdering van bacteriën, virussen, schimmels en tumorcellen (monocyten, macrofagen, cytotoxische T-cellen, natural killer cells)

>> European Equine Congress belicht voeding en gezondheid

waaronder onze dirigent de IDC de beste presentator blijkt te zijn. De APC verwerkt het antigeen intracellulair tot korte peptiden (lineaire epitopen van 8 tot 20 aminozuren) die associëren met moleculen van het major histocompatibiliteitscomplex (MHC). Deze MHC-cellen presenteren vervolgens de peptiden van het antigeen aan het oppervlak van de APC, zodat ze kunnen worden herkend door de T-cellen.

De T-cel-populatie wordt onderverdeeld in CD4+ T-cellen en CD8+ T-cellen. CD4+ T-cellen herkennen hun epitoot in associatie met MHC klasse II moleculen, terwijl CD8+ T-cellen hun epitoot herkennen in associatie met MHC klasse I moleculen. Afhankelijk van het humeur (interpretatie van de partituur) van onze antigeen-presenterende dirigent, de IDC, kunnen er voornamelijk twee soorten CD4+ T-cellen worden geïnduceerd. De T-helper-1-cel (inflammatoir) scheidt interleukine-2 (IL-2), interferon- γ (IFN- γ) en IL-12 uit, terwijl de T-helper-2-cel (antili-chaaamstimulerend) gekarakteriseerd wordt door IL-4, IL-5, IL-10 en IL-13. Het humeur van onze dirigent hangt af van signalen die hijzelf van zijn PRRs op zijn celmembraan krijgt, dus van de PAMPs die zich in zijn omgeving tijdens de ontstekingsreactie bevinden (zie hierboven). Dit bepaalt de uiteindelijke respons: inflammatoir of minder inflammatoir (antili-chamen). Tabel 1 geeft een overzicht van enige cytokinen en hun effecten. B-cellen en macrofagen presenteren

antigenen aan T-cellen in hun eigen belang. Ze hebben cytokinen en andere stimulerende moleculen van de T-cel nodig om zelf respectievelijk antilichamen en enzymen te kunnen produceren. De ratio's tussen de verschillende typen cytokinen bepalen uiteindelijk welk type antilichaam (IgG, IgA of IgF) en welk type immuunrespons (meer of minder inflammatoir) uit dit samenspel voortkomt.

Reactie

Weefsels reageren op irritatie, verwonding en infectie met een ontsteking. De ontstekingsreactie is een complex proces van de aangeboren immuniteit waar PAMPs een modulerende rol vervullen. De acute fase respons zorgt ervoor dat meer fagocyten worden gestuurd naar de verwondingsplaats. Stollingsfactoren en pro-inflammatoire cytokinen gaan aan het werk om de schade te beperken. Tegelijkertijd wordt een specifieke immuunrespons tegen de indringer in gang gezet. De acute fase respons staat schematisch weergegeven in figuur 3, waar opnieuw onze dirigent, de IDC, alsook de macrofagen en lokale weefselcellen een belangrijke rol in spelen. Het vetzuur arachidonzuur (C20:4n6) wordt door fosfolipase A2 afgesplitst van membraangebonden fosfolipiden. Het vrijgemaakte arachidonzuur wordt vervolgens omgezet in verschillende eicosanoiden (prostaglandinen, prostacycline, thromboxanen, leukotriënen,



Bruno Goddeeris vergelijkt een immuunrespons met muziek.

lipoxinen) met uiteenlopende fysiologische en immunologische effecten.

Voercomponenten

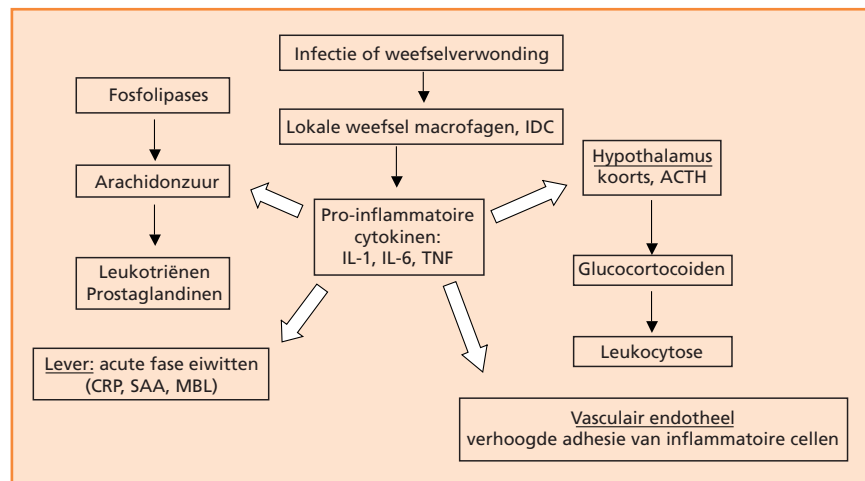
De darmwand komt in contact met diverse antigenen. Nutriënten, pathogenen en darmbacteriën en hun producten (PAMPs) interacteren met de mucosacellen en beïnvloeden de gastheer. De darmwand bevat vele immuuncompetente cellen, zowel georganiseerd in Peyerse platen, als vrij in de mucosa. Daarnaast staan ook de darm-drainerende lymfeknopen in contact met het maagdarmkanaal. Het is dan ook niet verwonderlijk dat voercomponenten direct en indirect invloed hebben op het immuunsysteem.

Voercomponenten met een rechtstreeks effect op pathogenen of op de darmflora zijn bijvoorbeeld middenlange keten vetzuren (met een pathogeendodende werking) en suikers of lectinen die de kolonisatie van pathogenen in de darm remmen of de samenstelling van de darmflora beïnvloeden. Daarnaast is er een groep immuun-modulerende voercomponenten die het aangeboren immuunsysteem beïnvloeden door te interacteren met receptoren van de gastheer. Voorbeelden zijn vitamines, oligosacchariden en (de ratio tussen) omega-3- en omega-6-vetzuren.

De vet-oplosbare vitamines A en D3 passeren de celmembraan en reguleren gen-expressie. Beide vitamines sturen

>>

Figuur 3. De acute fase respons. IDC = interdigitating dendritic cell, CRP = C-reactive protein, SAA = serum amyloid A, MBL = mannan-binding lectin, ACTH = adrenocorticotroop hormoon, IL = interleukine, TNF = tumor necrose factor.



>> European Equine Congress belicht voeding en gezondheid

het immuunsysteem in de richting van een T-helper-2-respons en hebben daarmee een remmend effect op ontstekingsreacties (anti-inflammatoir).

Voer

Omega-6-vetzuren in het voer zijn een bron voor de vorming in de celmembranen van arachidonzuur-bevattende fosfolipiden en moduleren het immuunsysteem bij activatie in de richting van een inflam-

matoire reactie (prostaglandine-2 en leukotriëne-4 series), terwijl omega-3-vetzuren de ontstekingsreactie eerder remmen (via prostaglandine-3 en leukotriëne-5 series). Linolzuur (C18:2n6) uit het voer zorgt voor de vorming van arachidonzuurhoudende fosfolipiden. Als het voer echter relatief veel alfa-linoleenzuur (C18:3n3) bevat, stijgt de concentratie aan omega-3-vetzuren. Dit beïnvloedt de samenstelling van de fosfolipiden in cel-

membranen en leidt bij ontsteking (activatie van fosfolipase A2) tot de vorming van minder inflammatoire eicosanoiden (prostaglandine-3 en leukotriëne-5). Een verlaging in de omega-6 : omega-3 ratio in het voer lijkt te leiden tot meer 'antilichaamrespons' en minder cel-gemedieerde 'ontstekingsrespons'. Voerbepijking verhoogt het gehalte aan glucocorticoiden, glucagon, insuline en groeihormoon en verlaagt de schildklierhormoonspiegel. Glucocorticoiden (vet-oplosbaar zoals vitamine A en D3) reguleren een groot aantal genen, waaronder verschillende genen die betrokken zijn bij verlaging van de inflammatoire immuunrespons.

L-carnitine heeft een positief effect op de antilichaamproductie en een negatief effect op de inflammatoire respons. Het precieze werkingsmechanisme is nog niet duidelijk, maar L-carnitine verlaagt in elk geval de concentratie van TNF- α , IL-1 β en IL-6, cytokinen die ontstekingsreacties down-reguleren.

Beta-glucanen richten zich vooral op monocytien/macrofagen, neutrofielen en natural killer cells. Beta-glucanen lijken vooral te beschermen tegen darminfecties, maar kunnen in grotere hoeveelheden juist leiden tot een heftige ontsteking. De herkomst van de Beta-glucanen lijkt ook een rol te spelen bij het uiteindelijke effect. Niet alle Beta-glucanen gedragen zich hetzelfde.

Ook gaf Warren een overzicht van de effecten van verschillende voercomponenten op het immuunsysteem (tabel 2). Dat voeding uiteenlopende effecten heeft op het immuunsysteem komt duidelijk naar voren.

Fascinerend

Het immuunsysteem is een complex geheel. Voedingsfactoren kunnen het immuunsysteem op uiteenlopende manieren moduleren. Het uiteindelijke effect hangt in hoge mate af van de onderlinge verhoudingen van de gevormde cytokinen. Dit maakt het lastig om het effect van één bepaalde voedingscomponent eenduidig vast te stellen. Daarnaast spelen omgevingsfactoren en diereigen factoren (gezondheidsstatus, leeftijd, conditie, genetische achtergrond) een rol bij het immunologisch functioneren. Het immuunsysteem is fascinerend. ■

Tabel 2. Immunmodulerende nutriënten.

Nutriënt	Effect op het immuunsysteem
Glutamine	Energiebron voor immuuncellen. N-donor voor purine/pyrimidine-synthese (RNA/DNA). T-cel proliferatie, B-cel differentiatie, macrofaag functioneren, cytokinenproductie. Component van glutathion (anti-oxidant).
Arginine	Nodig voor normale groei en proliferatie van lymfocyten. Verhoogt cytotoxiciteit van natural killer cells en macrofagen. Wondheling.
Cysteine/ methionine	Component van glutathion (anti-oxidant).
Zink	Sleutelrol bij communicatie, activering, gen-expressie, eiwitsynthese en apoptose van immuuncellen. Cruciaal voor normale ontwikkeling van immuuncellen. Onderhouden van de activiteit van neutrofielen, monocytien/macrofagen, natural killer cells, B-cellen en T-cellen.
Selenium	Integriteit van immuuncellen (via glutathion peroxidase). Onderhouden van de receptor-eiwitstructuur (via thioredoxine reductase). B-cel differentiatie en antilichaamproductie. Expressie van bepaalde cytokinen.
Vitamine A	Onderhoud van mucosale oppervlakken (eerstelijnsverdediging). Opwekken van antilichaamresponses. Immuuncelproliferatie en functie (via gen-transcriptie).
Lycopen en luteïne	Immuuncelintegriteit (via antioxidant).
Vitamine E	Immuuncelintegriteit (via antioxidant).
Vitamine C	Lymfocyten proliferatie. Neutrofielen chemotaxis en fagocytose. Immuuncelintegriteit (via antioxidant).
Meervoudig onverz. vetzuren	Immuuncel chemotaxis en proliferatie. Productie van inflammatoire cytokinen. Corticosteroidproductie.